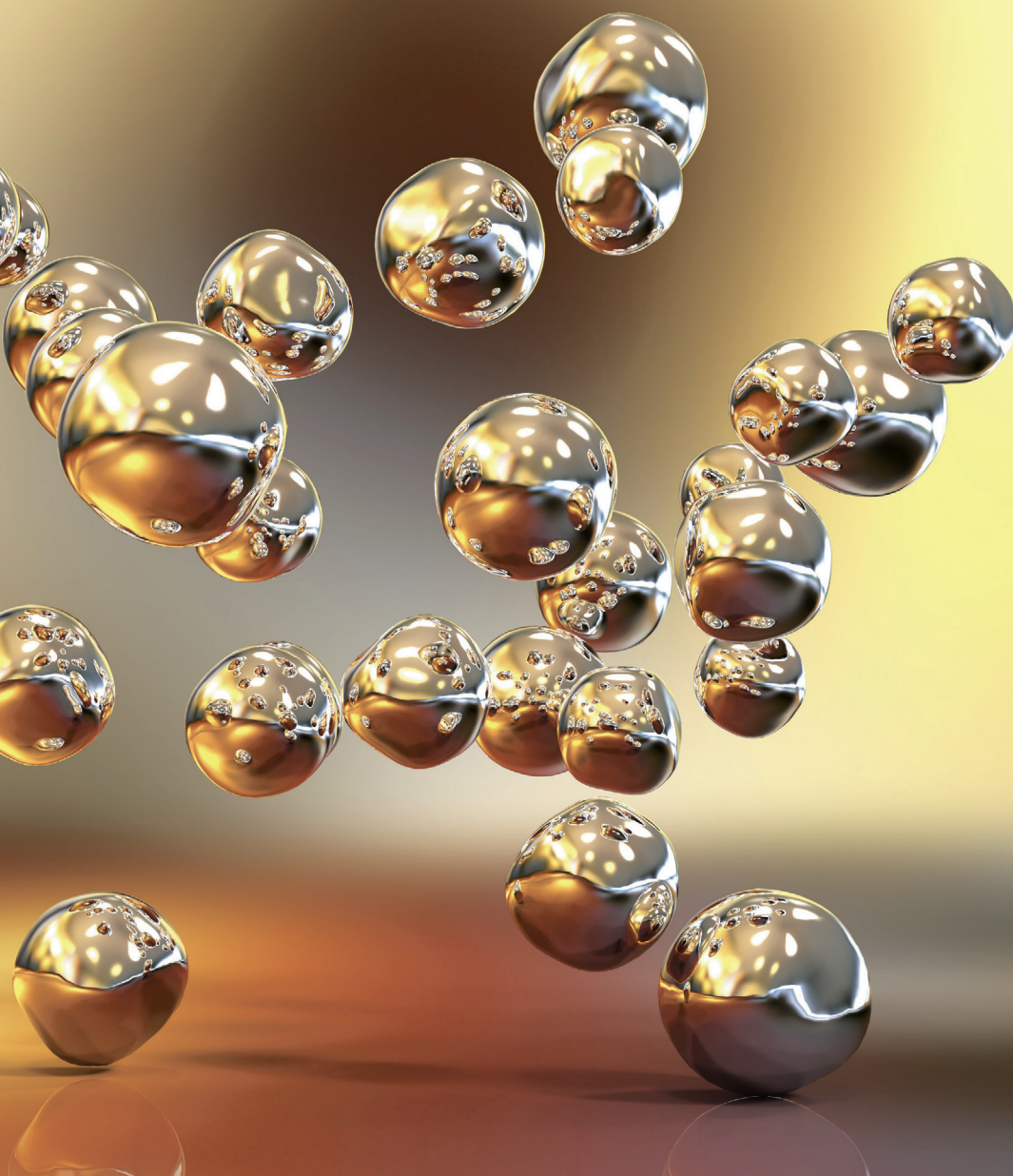




FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 5



Znanost s srcem za zdravje ljudi

V letu pred nami bomo še naprej naše znanstvene dosežke spreminjali v inovacije za paciente v Sloveniji in po svetu, z napredkom znanja, novimi tehnologijami in krepitvijo partnerstev.

Soustvarjamo medicino, skupaj





STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 5 | december 2025 | letnik 76

ODGOVORNA UREDNICA:
Mojca Kerec Kos

GLAVNA UREDNICA:
Dunja Urbančič

UREDNIŠKI ODBOR:

Žiga Jakopin
Maja Jošt
Marjetka Korpar
Mitja Kos
Anja Pišlar
Andrea Šetina
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:

Miroslava Abazović
Matejka Cvirn Novak
Sara Kenda
Smiljana Milošev Tuševljak
Janez Mravljak
Helena Pavšar
Aljaž Sočan

NASLOV UREDNIŠTVA /

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska cesta 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri NLB d.d. Ljubljana:
SI56 0201 0001 6686 585.

Prispevki v Farmacevtskem vestniku so odprto dostopni v skladu z licenco CC BY-NC 4.0.



Izhaja petkrat letno.

Letna naročnina je 70 EUR.

Za tuje naročnike 100 USD.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Fotografija na naslovnici: Shutterstock

Naklada: 3.600 izvodov

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

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

Pred vami je letošnja zadnja številka Farmacevtskega vestnika, ki je vsebinsko zelo raznolika in prepričana sem, da boste v njej vsi našli nekaj po svojem okusu.

Vas zanima, ali lahko veliki jezikovni modeli že nadomestijo strokovno presojo farmacevta? Kolegi s Katedre za socialno farmacijo (Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo) so v izvirnem znanstvenem članku ovrednotili uporabnost modela ChatGPT pri obravnavi kliničnih primerov pacientov.

Sledijo pregledni znanstveni članki. V prvem je predstavljena vloga trombocitov pri zasevanju raka dojke ter možni terapevtski pristopi za omejitev interakcij med trombociti in tumorskimi celicami, kar vpliva na preživetje tumorskih celic v krvnem obtoku in možnost kolonizacije v sekundarnih organih. Sledi prispevek o vodikovem sulfidu, pomembni signalni molekuli. Predstavljena je njegova vloga v številnih fizioloških procesih, potencialna toksičnost ter terapevtski potencial za zdravljenje določenih stanj, npr. bolečine, ishemije miokarda in nevrodegenerativnih bolezni. V naslednjem, tehnološko obarvanem članku, so predstavljene možnosti terapevtske uporabe nanodelcev s strukturo tekočih kristalov kot dostavnih sistemov zdravilnih učinkovin. Njihove glavne prednosti so zaščita zdravilne učinkovine, prirejeno sproščanje in izboljšana biološka uporabnost, pri čemer so možni različni načini aplikacije. V nadaljevanju so predstavljene napredne strategije za odkrivanje bioaktivnih spojin naravnega izvora, ki ostajajo pomemben vir novih zdravilnih učinkovin. Pristopi temeljijo na integraciji računalniških metod in analitskih podatkov, ter omogočajo hitrejšo, usmerjeno in natančnejšo identifikacijo in izolacijo bioaktivnih spojin v naravnih izvlečkih. V zadnjem preglednem znanstvenem članku so predstavljene Bachove cvetne esence – kaj so, kako naj bi delovale in kakšni so dejanski dokazi o njihovi učinkovitosti.

Vabimo vas tudi, da v društvenih novicah preberete o pestrem in živahnem dogajanju v našem društvu v zadnjih mesecih.

Želim vam lep praznični december, v letu 2026 pa predvsem veliko zdravja in medsebojnega razumevanja.

prof. dr. Mojca Kerec Kos, odgovorna urednica



VSEBINA / CONTENT

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI / ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 303** Ana Kodrič, Lea Knez, Nejc Horvat
Uporabnost velikega jezikovnega modela ChatGPT pri obravnavi kliničnih primerov pacientov
Usefulness of the large language model ChatGPT in the evaluation of clinical patient cases

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI / REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 313** Lara Smrdel, Martina Gobec
Vloga trombocitov pri nastanku zasevkov raka: mehanizmi delovanja in potencialni terapevtski pristopi
The role of platelets in cancer metastasis: mechanisms of action and potential therapeutic approaches
- 320** Tajda Pavlin, Janez Mravljak
Vodikov sulfid – signalna molekula s terapevtskim potencialom
Hydrogen sulfide – a signaling molecule with therapeutic potential
- 327** Monika Prašnikar, Mercedes Vitek, Mirjam Gosenca Matjaž
Možnosti terapevtske uporabe nanodelcev s strukturo tekočih kristalov kot dostavnih sistemov zdravilnih učinkovin
Therapeutic possibilities of liquid crystalline nanoparticles as drug delivery systems
- 340** Tilen Čuš, Nina Kočevlar Glavač
Od kompleksnih zmesi do bioaktivnih molekul: napredne strategije za odkrivanje bioaktivnih spojin naravnega izvora
From complex mixtures to bioactive molecules: Advanced strategies for the discovery of bioactive natural compounds
- 347** Meta Kokalj Ladan
Bachove cvetne esence
Bach flower essences

DRUŠTVENE VESTI

UPORABNOST VELIKEGA JEZIKOVNEGA MODELA CHATGPT PRI OBRAVNAVI KLINIČNIH PRIMEROV PACIENTOV

USEFULNESS OF THE LARGE LANGUAGE MODEL CHATGPT IN THE EVALUATION OF CLINICAL CASES

AVTORJI / AUTHORS:

asist. dr. Ana Kodrič, mag. farm.¹

doc. dr. Lea Knez, mag. farm., spec.^{1, 2}

doc. dr. Nejc Horvat, mag. farm.¹

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

² Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik,
Golnik 36, 4204 Golnik

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ana.kodric@ffa.uni-lj.si



POVZETEK

Na področju zdravstva, vključno s farmacijo, se pojavljajo možnosti uporabe velikih jezikovnih modelov, zato smo želeli oceniti uporabnost ChatGPT v klinični farmaciji. Pet kliničnih farmacevtov je ocenjevalo uspešnost ChatGPT (verzija GPT 3.5, marec 2023) pri obravnavi kliničnih primerov. ChatGPT se je izkazal kot uporaben pri prepoznavanju osnovnih težav, kot so interakcije med zdravili in neželeni učinki, vendar so bili odgovori včasih preveč splošni ali napačni. Pri splošnih vprašanjih je bila pravilnost odgovorov 29 %, pri specifičnih vprašanjih pa le 19 %, pri čemer je pogosto izostal kontekstualni vidik, kar je zmanjšalo uporabnost odgovorov. Klinične farmacevtke so odgovore ocenile kot jasne in jezikovno ustrezne, vendar so opozorile na pomanjkanje celovitosti in argumentacije. Mnenja o uporabi umetne inteligence v klinični praksi so bila deljena, saj so nekatere klinične farmacevtke prepoznale njen potencial pri podpori odločanju, druge pa so izpostavile omejeno pravilnost in pomanjkanje strokovne presoje. Čeprav ChatGPT lahko podpira klinične odločitve, trenutno še ne more nadomestiti strokovne presoje farmacevta.

KLJUČNE BESEDE:

ChatGPT, klinična farmacija, pregled zdravljenja z zdravili, umetna inteligenca, veliki jezikovni modeli

ABSTRACT

Opportunities for using large language models are emerging in healthcare, including pharmacy. To evaluate ChatGPT's (version GPT 3.5, march 2023) usefulness in clinical pharmacy, five clinical pharmacists assessed its performance on clinical cases. ChatGPT demonstrated utility in identifying basic issues, such as drug interactions and adverse effects, but its responses were often overly general or incorrect. Answer accuracy was 29% for general questions and only 19% for specific ones, with frequent lack of context reducing their practical value. While pharmacists found the responses linguistically clear, they criticised the lack of comprehensiveness and reasoning. Opinions on using artificial intelligence in clinical practice were mixed; some recognised its potential for supporting decision-making, while others emphasised its limited accuracy and



lack of professional judgement. Although ChatGPT can assist in clinical decisions, it currently cannot replace the professional judgement of a pharmacist.

KEY WORDS:

artificial intelligence, ChatGPT, clinical pharmacy, large language models, medication review

1

UVOD

Umetna inteligenca (UI) je po Slovarju slovenskega knjižnega jezika opredeljena kot »spodobnost stroja, računalnika, da rešuje umske probleme« (1). Sistemi UI vključujejo dele človeške inteligence, kot so sklepanje, reševanje problemov, načrtovanje, učenje, delovanje, odzivanje, razumevanje in ustvarjanje jezika (2). UI je obsežno in dinamično področje, ki vključuje različne discipline, med katerimi sta strojno in globoko učenje. UI temelji na raznovrstnih tehnikah in metodah, katerih cilj je razvoj inteligentnih sistemov, ki lahko izvajajo naloge, za katere je običajno potrebna človeška inteligenca, kot so prepoznavanje slik, govor, sprejemanje odločitev in obdelava naravnega jezika (3). Kot del širšega področja UI so veliki jezikovni modeli (angl. *large language models*, LLM) ena od najnaprednejših tehnologij, ki temeljijo na globokem učenju in analizi ogromnih količin besedilnih podatkov. Med najbolj prepoznanimi velikimi jezikovnimi modeli je ChatGPT, ki temelji na tehnikah globokega učenja in deluje kot napredno orodje za komunikacijo, pridobivanje informacij in reševanje različnih nalog (4). Iz tega razloga predstavlja privlačno orodje za izboljšanje stroškovne učinkovitosti in uspešnosti na različnih področjih, vključno z zdravstvom. ChatGPT je lahko uporaben pri podpori zdravnikom pri diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, zagotavljanju visokokakovostnega medicinskega izobraževanja ter posredovanju medicinskega znanja širši javnosti. Tudi na področju farmacije se pojavljajo pomembne možnosti njegove uporabe, kjer se nekatere jezikovni modeli, kot je ChatGPT, uporabljajo za proučevanje terapevtskih možnosti, mehanizmov delovanja in interakcij med zdravili (5–7). Raziskave so pokazale tudi njegovo uporabnost v klinični praksi v smislu prepoznavanja težav, povezanih z zdravili, preprečevanja prekomernega predpisovanja, neustrezne izbire zdravil, interakcij med zdravili, napak pri odmerjanju ali izboljšanja sodelo-

vanja pri zdravljenju z zdravili (8–10). ChatGPT je s svojimi zmogljivostmi izjemno uporabno orodje za podporo raziskovalcem, zdravnikom, farmacevtom in drugim strokovnjakom, vendar pa je treba upoštevati tudi morebitna tveganja, povezana z varovanjem zasebnosti, varnostjo podatkov, širjenjem lažnih ali napačnih informacij ter etičnimi vprašanji (7).

V tej raziskavi smo želeli oceniti, kako uporaben je jezikovni model ChatGPT na področju klinične farmacije; natančneje, kako učinkovito model ChatGPT (verzija GPT 3.5) prepoznava in rešuje težave, povezane z zdravili, pri obravnavi kliničnih primerov.

2

METODE

ChatGPT smo uporabili pri prepoznavanju težav, povezanih z zdravili, in iskanju predlogov za njihovo rešitev v okviru petih kliničnih primerov ter prosili klinične farmacevtke (KF) za oceno pravilnosti, razumljivosti, celovitosti, jezikovne ustreznosti ter argumentacije teh odgovorov.

2.1 UPORABNOST CHATGPT PRI OBRAVNAVI KLINIČNIH PRIMEROV

Klinične primere smo oblikovali v slovenskem jeziku tako, da pokrivajo različna farmakoterapevtska področja, pri čemer vključujejo variabilnost v značilnostih bolnikov ter v glavnih in spremljajočih diagnozah. Soavtorica članka (LK), ki deluje kot klinična farmacevtka in kot visokošolska učiteljica, je oblikovala klinične primere na osnovi značilnosti bolnikov, ki jih srečuje v praksi v bolnišnici in v ambulantah farmacevta svetovalca. Pri oblikovanju primerov niso bili uporabljeni podatki, ki bi omogočali identifikacijo posameznih bolnikov. Gre za hibridne primere, saj združujejo elemente realnih kliničnih situacij in didaktične modifikacije. Primeri niso neposredno povzeti iz realnih primerov, temveč predstavljajo kombinacijo elementov več pacientov, nato pa so bili dodatno prilagojeni za izobraževalne namene. Oblikovani primeri so bili validirani in več let uporabljeni v pedagoškem procesu. Zahtevnost primerov je bila prilagojena znanju in kompetencam študentov zadnjega letnika enovitega magistrskega študijskega programa Farmacija. Primere smo uredili v enotno strukturo, ki je vključevala opis bolnika, spremljajoče bolezni, zgodovino zdravljenja z zdravili ter rezultate opravljenih preiskav. Zdravila

Preglednica 1: Povzetki opisov kliničnih primerov.
Table 1: Summaries of clinical cases.

Klinični primer	Povzetek opisa kliničnega primera
1	Gospod Leon (75 let, 185 cm, 90 kg) je bil sprejet zaradi dihalne odpovedi ob akutni okužbi dihal. Ima produktiven kašelj, bolečino v prsih, mrzlico, vročino nad 38 °C in saturacijo s kisikom (sO ₂) 88 %. Rentgenska slika je pokazala obsežne intersticijske spremembe, potrjena je pljučnica (sum na bakterijsko). Zdravljen je z amoksicilinom/klavulansko kislino 1,2 g i.v. na 8 ur ter simptomatsko terapijo s kisikom in antipiretiki. Pred boleznijo je bil fizično aktiven, samostojen. Ima arterijsko hipertenzijo in benigno hiperplazijo prostate. V redni terapiji prejema perindopril/indapamid tablete 4 mg/1,25 mg, 1 tableta 1-krat/dan, doksazosin SR tablete 4 mg, 1 tableta 1-krat/dan in ibuprofen tablete 400 mg, 1 tableta po potrebi. Alergij na zdravila nima. Laboratorijske preiskave: serumski kreatinin (S-Kr) 170 µmol/L in kalij v serumu 5,6 mmol/L.
2	Gospa Leopolda (67 let, 170 cm, 66 kg) je bila sprejeta zaradi dihalne odpovedi ob akutni okužbi dihal. Ima vročino nad 38 °C, mrzlico, glavobol, bolečine v mišicah in prsih, nosni izcedek ter izrazito utrujenost. Izmerjena sO ₂ je 88 %. Potrjena je gripa tipa A s pljučnico, na rentgenski sliki so vidne obsežne intersticijske spremembe brez zgostitev. Prejema kisik, paracetamol in oseltamivir 75 mg, 1 tableta 2-krat/dan. Ima arterijsko hipertenzijo in sladkorno bolezen tipa 2 brez zapletov. V redni terapiji prejema perindopril tablete 8 mg, 1 tableta 1-krat/dan, doksazosin SR tablete 4 mg, 1 tablete 1-krat/dan in metformin tablete 850 mg, 1 tableta 3-krat/dan. Uporabo drugih zdravil ali pripravkov v samozdravljenju zanika. Laboratorijske preiskave: S-Kr 110 µmol/L in glukoza v serumu na tešče 11 mmol/L.
3	Gospa Borka (55 let, 165 cm, 60 kg) je v zadnjih dveh letih shujšala 15 kg. Zaradi hude bolečine v hrbtenici redno jemlje ibuprofen (Diverin®) 400 mg, paracetamol ji ne pomaga, drugih analgetikov še ni poskusila. Počuti se utrujeno in brezvoljno, vendar zavrača diagnozo depresije ter si želi manj zdravil. Čaka na operacijo hrbtenice in ima ishemično srčno bolezen, arterijsko hipertenzijo ter hipotirozo. V redni terapiji ima pantoprazol (Controloc®) tablete 40 mg, 1 tableta 1-krat/dan; levotiroksinat (Euthyrox®) tablete 100 µg (pon, sre, pet, ned), in 125 µg (tor, čet, sob), občasno pozabi vzeti zdravilo; perindopril (Prenessa®) tablete 8 mg, 1 tableta 1-krat/dan; acetilsalicilno kislino (Aspirin®) GR tablete 100 mg, 1 tableta 1-krat/dan in rosuvastatin (Crestor®) tablete 20 mg, 1 tableta 1-krat/dan. Krvni tlak: 120/80 mm Hg, samo-meritve doma: 110–130/75–80 mm Hg; občasno vrtočglavice ob spremembah položaja.
4	Gospa Cvetka (47 let, 170 cm, 75 kg) ima težave z menopavzo (vročinski oblivi, nespečnost, motnje koncentracije) in je potrta ob nedavni diagnozi raka dojke. Rak dojke je bil operiran, zdravljena je bila z obsevanjem in prejema dopolnilno hormonsko zdravljenje, za katerega slabo razume namen zdravljenja. Zaradi depresije prejema antidepresiv, ki ji pomaga, zaradi nespečnosti pa uspavalo, po katerem navaja predolgo spanje in moteno zbranost. Po operaciji raka dojke je doživela globoko vensko trombozo. Jemlje tamoksifen (Nolvadex®) tablete 20 mg, 1 tableta 1-krat/dan; cipramil (Cipramil®) tablete 20 mg, 1 tableta 1-krat/dan; kvetiapin (Kvelux®) tablete 25 mg, 1 tableta 4-krat/dan in dalteparin (Fragmin®) 15.000 i.e. subkutana injekcija 1-krat/dan. Alergij na zdravila nima. Testi ledvične funkcije: S-Kr 70 mmol/L; sečnina v serumu 5,0 mmol/L.
5	Gospod Dragan (67 let, 180 cm, 65 kg) ima napredovalega raka pljuč z zasevki v kosteh in jetrih. V zadnjih dveh mesecih je izgubil 8 kg in ima hude bolečine pod desno lopatico zaradi zasevkov (ocena 8/10). Bolečina je bila na začetku dobro nadzorovana s kombinacijo oksikodon/nalokson (Targinact®) SR tablete 20/10 mg, 1 tableta 2-krat/dan, sedaj jih slabo obvladuje s fentanil (Durogesic®) transdermalnimi obliži 25 µg, zato 3–5-krat dnevno jemlje morfin (Sevredol®) tablete 10 mg, ki mu začasno pomaga. Diklofenak (Naklofen®) mu malo lajša bolečine, pregabalin (Lyrica®) ne. Alprazolama (Xanax®) ne jemlje zaradi strahu pred odvisnostjo, občasno uporablja konoplino smolo za spanje. V terapiji ima še kalcijev karbonat tablete 1 g, 1 tableta 1-krat/dan; holkalciferol (Plivit D3®) 35 kapljic/teden in denosumab (Prolia®) 60 mg subkutana injekcija 1-krat/mesec. Vse ostale težave so ob sedanjih bolečinah manj pomembne.

Opomba: V primerih, ko smo pri vnosu v ChatGPT uporabili lastniška imena zdravil, so v preglednici 1 le-ta zapisana v oklepaju po nelastniških imenih.

smo v nekaterih primerih zapisali z generičnimi imeni, v drugih pa z lastniškimi imeni, da bi preverili sposobnost ChatGPT pri prepoznavanju lastniških imen. Povzetke opisov kliničnih primerov prikazuje preglednica 1. Besedila opisov primerov pred izvedbo raziskave niso bila vnesena oz. pregledana s strani ChatGPT ali drugih velikih jezikovnih modelov.

Za uporabnost v raziskavi smo preizkusili tri jezikovne modele UI (ChatGPT GPT 3.5, Bing Chat, sedaj Microsoft Copilot, ki je uporabljal Microsoftovo prilagojeno različico modela GPT-4, in Perplexity AI, ki je uporabljal interne modele in modele OpenAI), ki so bili na voljo v času izvedbe raziskave (marec 2023), in ugotovili, da je bil za namen naše raziskave zaradi zmožnosti vnosa velike količine podatkov ter povezovanja pozivov uporaben zgolj prvi. Pri vseh kliničnih primerih smo ChatGPT najprej postavili dve splošni vprašanji: »Kakšne težave, povezane z zdravili, lahko prepoznamo?« in »Kakšne intervencije bi predlagal?«, potem pa še šest do deset specifičnih vprašanj, ki so se med primeri razlikovala (preglednica 2). Ta so se nanašala na poznavanje specifičnih zdravil, najustrežnejšega režima odmerjanja ter njihovih neželenih učinkov, interakcij z drugimi zdravili ter na predloge za izbiro ustreznejše terapije. Besedila vprašanj smo dokončno oblikovali pred izvedbo raziskave. Preizkus različnih pozivov je potekal v pripravljalni fazi z namenom preverjanja razumljivosti in jasnosti vprašanj.

Na podlagi odgovorov ChatGPT smo razvili ankete v 1KA (<https://www.1ka.si>). Pred posredovanjem KF smo jih pilotno testirali z vidika jasnosti, razumljivosti, splošnega vtisa, zmožnosti ocenjevanja, težav pri odgovarjanju in časovne ustreznosti ter skladno z ugotovitvami ustrezno nadgradili. Uspešnost ChatGPT pri prepoznavanju in reševanju težav, povezanih z zdravili, je vrednotilo pet KF. Vključevanje KF v raziskavo je potekalo v juniju in juliju 2023. Kriteriji za povabilo k sodelovanju v raziskavi so bili 1) specializacija iz klinične farmacije, 2) aktivno izvajanje kognitivnih storitev klinične farmacije, 3) aktivnosti v strokovnih izobraževalnih procesih. Vse klinične farmacevtke, ki smo jih povabili k sodelovanju, so se povabilu odzvale. Dve izmed njih delujeta na terciarnem nivoju, ena na sekundarnem in dve na primarnem nivoju. Tri farmacevtke – med njimi obe, ki delujeta na primarni ravni – so izvajale ali izvajajo tudi farmakoterapijske preglede v okviru ambulantne farmacevta svetovalca. Z njimi smo se najprej osebno dogovorili za sodelovanje v raziskavi, potem pa smo jim poslali e-pošto s povezavo do ankete. Za sodelovanje v raziskavi KF niso prejele finančne kompenzacije. Reševanje anket je potekalo od 3. 7. 2023 do 7. 8. 2023. Vsaka KF je neodvisno ovred-

notila uspešnost ChatGPT pri obravnavi dveh od petih kliničnih primerov in vsak klinični primer sta ovrednotili dve KF. KF so ocenjevale pravilnost, razumljivost, celovitost, jezikovno skladnost in argumentiranost vsakega odgovora ChatGPT na petstopenjski lestvici: (1) se ne strinjam, (2) delno se ne strinjam, (3) sem neodločen, (4) delno se strinjam, (5) se strinjam. Pri ocenjevanju pravilnosti so KF presojele, ali so informacije, ki jih je podal ChatGPT, točne in skladne z dejstvi. Pri splošnih in specifičnih vprašanjih so vsako trditev ChatGPT ocenjevale posebej. ChatGPT je pri posameznem vprašanju namreč podal več zaznanih težav ali predlagal več intervencij, pri čemer so se te trditve razlikovale po pravilnosti. Celovitost odgovora so ocenjevale glede na to, ali ChatGPT na postavljeno vprašanje odgovori celovito (ali le delno) ter ali je odgovor oblikovan kot zao-krožena in smiselna celota. Svoje ocene so lahko dodatno pojasnile v obliki prostega besedila.

2.2 ODNOS KLINIČNIH FARMACEVTOV DO UPORABE UMETNE INTEIGENCE

Odnos do uporabe umetne inteligence smo vrednotili na istem vzorcu KF, ki so vrednotile uspešnost modela ChatGPT pri prepoznavanju in obravnavi težav, povezanih z zdravili. Anketi, ki je bila namenjena oceni uporabnosti ChatGPT, smo dodali sklop petih vprašanj, ki so se nanašala na odnos KF do uporabe umetne inteligence pri njihovem delu, glede pravilnosti UI pri predlaganju kliničnih intervencij, vloge in vpliva UI na njihovo delo ter potrebe po usposabljanju KF za delo z UI. Raziskali smo tudi, ali obstaja povezava med odnosom KF do UI in njihovimi ocenami pravilnosti odgovorov modela ChatGPT.

2.3 ANALIZA

Za vsako posamezno vprašanje smo izračunali povprečje dveh ocen KF. Za ugotavljanje skladnosti ocen dveh KF, ki sta vrednotili isti primer, smo uporabili Cohenov koeficient kapa, ki se pogosto uporablja kot merilo strinjanja med izvajalci. Višji koeficient pomeni večjo stopnjo strinjanja. Cohenov koeficient kapa smo izračunali čez ocene vseh treh kategorij vprašanj skupaj (splošno vprašanje o prepoznanih težavah, splošno vprašanje o predlaganih intervencijah, specifična vprašanja). S pomočjo testa Mann-Whitney smo primerjali ocene pravilnosti odgovorov ChatGPT med KF, ki podpirajo uporabo UI v praksi, in tistimi, ki ji niso naklonjeni.

Preglednica 2: Specifična vprašanja pri posameznem kliničnem primeru.
Table 2: Specific questions for each clinical case.

Klinični primer	Specifična vprašanja
1	1. Ali je izbira antibiotičnega zdravljenja (zdravilna učinkovina, režim odmerjanja, način aplikacije) pravilna? 2. Ali je potrebna prilagoditev zdravljenja z zdravili glede na ledvično funkcijo? 3. Kakšen je kreatininski očistek gospoda Leona? 4. Ali bi bila zaradi takšnega kreatininskega očistka potrebna prilagoditev odmerkov zdravil, ki jih gospod Leon jemlje? 5. Kaj pa odmerki antibiotika? 6. Ali so vrednosti kalija znotraj normalnih vrednosti? 7. Ali je potrebna prilagoditev zdravljenja z zdravili glede na hiperkalemijo? 8. Ali obstajajo interakcije med zdravili, ki jih gospod Leon jemlje?
2	1. Kako deluje metformin in zakaj bi naj povzročal tveganje za hipoglikemijo? 2. Kaj lahko sklepamo iz vrednosti glukoze gospe Leopolde? 3. Ali je izbira protivirusnega zdravljenja (zdravilna učinkovina, režim odmerjanja, način aplikacije) pravilna? 4. Ali obstajajo interakcije med zdravili, ki jih gospa jemlje? 5. Ali je potrebna prilagoditev zdravljenja z zdravili glede na ledvično funkcijo? 6. Ali je potrebna prilagoditev zdravljenja z zdravili glede na krvni tlak, izmerjen na oddelku?
3	1. Kako deluje Euthyrox® in kdaj tekom dneva je priporočljivo, da gospa Borka vzame zdravilo Euthyrox®? 2. Kdaj tekom dneva je priporočljivo, da gospa Borka vzame preostala zdravila? 3. Zakaj naj bi običajno vzela Aspirin® GR100 mg zvečer? 4. Ali naj gospa Borka vzame Aspirin® GR 100 mg in Crestor® 20 mg pred, med ali po jedi? 5. Zakaj je priporočljivo, da gospa Borka vzame 100 mg Aspirina® in Crestor® 20 mg po obroku? 6. Kateri je najbolj primeren analgetik za gospo Borko ob degenerativnih spremembah hrbtenice? 7. Katere analgetike še poznamo, ki bi jih lahko zdravnik predpisal gospe Borki? 8. Kateri bi bil najbolj primeren antidepresiv za gospo Borko?
4	1. Ali so predpisana ustrezna zdravila in režimi odmerjanja? 2. Gospa Cvetka ima predpisana tudi Nolvadex® in Fragmin®. Ali sta predpisana ustrezna zdravila in režima odmerjanja? 3. Ali obstajajo interakcije med zdravili, ki jih gospa jemlje? 4. Ali so pri gospe Cvetki interakcije med predlaganim hormonskim nadomestnim zdravljenjem (estrogeni in progestogeni) in ostalimi zdravili? 5. Kdaj in zakaj se odločamo za hormonsko nadomestno zdravljenje? 6. Kateri so primeri zdravil, ki se uporabljajo za hormonsko nadomestno zdravljenje in kako delujejo? 7. Ali bi bile prisotne interakcije med zdravili za hormonsko nadomestno zdravljenje (estrogeni in progestogeni) in zdravili, ki jih ima gospa Cvetka predpisane? 8. Katera je zdravilna učinkovina zdravila Kvelux®? Kakšne neželene učinke lahko povzroča? Kakšne so interakcije med kvetiapiinom in drugimi zdravili? 9. Ali lahko pride do interakcije med citalopramom in kvetiapiinom? 10. Kateri drug antidepresiv bi lahko gospa Cvetka uporabljala namesto Cipramila®, da bi se izognili interakciji QTc s kvetiapiinom?
5	1. Katere so zdravilne učinkovine zdravil, ki jih jemlje gospod Dragan in kako delujejo? 2. Kaj pa Prolia®? 3. Kdaj tekom dneva je priporočljivo, da gospod Dragan vzame zdravila? 4. Kaj bi lahko storil gospod Dragan, da bi imel bolj urejeno bolečino? 5. Ali obstajajo interakcije med zdravili, ki jih jemlje gospod Dragan? 6. Ali bi lahko prišlo do interakcije med zdravili, če bi gospodu Draganu dodatno uvedli terapijo s pembrolizumabom? 7. Ali bi lahko prišlo še do kakšne druge interakcije med pembrolizumabom in drugimi zdravili, ki jih jemlje gospod Dragan? 8. Kakšni so možni neželeni učinki protibolečinskih zdravil, ki jih gospod Dragan uporablja? 9. Kakšni so možni neželeni učinki Sevredola®, Durogesica® in Lyrice®? 10. Kaj bi lahko priporočali gospodu Draganu glede nespečnosti?

3 REZULTATI Z RAZPRAVO

V tem poglavju predstavljamo rezultate raziskave, ki zajemajo oceno pravilnosti, razumljivosti in uporabnosti odgovorov ChatGPT pri obravnavi kliničnih primerov ter odnos kliničnih farmacevtov do uporabe UI v svoji praksi.

3.1 UPORABNOST CHATGPT PRI OBRAVNAVI KLINIČNIH PRIMEROV

3.1.1 Pravilnost odgovorov

Klinične farmacevtke so v povprečju nekoliko bolje ocenile pravilnost odgovorov ChatGPT na splošna vprašanja v primerjavi s specifičnimi vprašanji. Po oceni KF je bilo na splošna vprašanja napačnih (izbira odgovora KF glede pravilnosti »Se ne strinjam« ali »Se deloma ne strinjam«) 30 %

odgovorov, na specifična vprašanja pa 37 % odgovorov. Povprečne ocene pravilnosti odgovorov ChatGPT na splošna in specifična vprašanja prikazuje preglednica 3. Pri vsakem primeru je podana povprečna ocena vseh trditev, ki jih je pri posameznem vprašanju podal ChatGPT. Največje ujemanje med ocenami KF smo izračunali pri kliničnem primeru št. 1, saj je bila vrednost Cohenovega koeficienta kapa 0,70, kar pomeni precejšnje strinjanje v skladu z usmeritvami Landisa in Kocha (11). Pri preostalih kliničnih primerih je bilo opaziti zmerno strinjanje med ocenjevalkami, saj so vrednosti Cohenovega koeficienta kapa znašale med 0,41 in 0,51 (preglednica 4) (12).

ChatGPT je pokazal razmeroma dobro sposobnost kontekstnega razumevanja, kar pomeni, da je bil zmožen uporabiti informacije iz prejšnjih vprašanj in odgovorov, čeprav pri tem ni bil popolnoma konsistenten. Pri odgovorih na zdravstvena vprašanja je pogosto podajal splošne nasvete za ohranjanje zdravja in dosledno poudarjal pomembnost posveta z zdravnikom ali farmacevtom, kar je ključno, če bi ChatGPT uporabljal pacient. V splošnem je uspešno razumel in izvajal naloge, vendar pa so bili odgovori, čeprav

Preglednica 3: Povprečne ocene pravilnosti odgovorov na splošna in specifična vprašanja.

Table 3: Average ratings of answer correctness to general and specific questions.

Št. kliničnega primera	Povprečna ocena (razpon ocen)		
	Splošno vprašanje o prepoznanih težavah	Splošno vprašanje o predlaganih intervencijah	Specifična vprašanja
1	3,9 (1–5)	4,3 (4–5)	3,1 (1–5)
2	2,8 (1–4)	3,9 (2–5)	3,6 (1–5)
3	3,1 (1–5)	2,3 (1–5)	2,1 (1–5)
4	2,6 (1–5)	3,2 (1–5)	3,0 (1–5)
5	3,9 (2–5)	4,1 (2–5)	3,3 (1–5)

Opomba: Število ocenjenih trditev, podanih s strani ChatGPT pri posamezni kategoriji, je bilo od 4 do 31.

Preglednica 4: Ujemanje med ocenami KF, izraženo s Cohenovim koeficientom kapa.

Table 4: Agreement between clinical pharmacists' ratings, measured using Cohen's kappa coefficient.

Klinični primer	Ocenjevalki	Cohenov koeficient kapa
1	KF1 in KF4	0,695
2	KF1 in KF2	0,446
3	KF2 in KF3	0,489
4	KF3 in KF5	0,505
5	KF4 in KF5	0,414

ne napačni, večkrat pomanjkljivi, splošni in nenatančni ter po mnenju KF zato pogosto neuporabni. V določenih primerih ni uspel povezati lastnih sklepov v različnih odgovorih ali pa je imel težave pri prepoznavanju »celotne slike« pacienta oz. upoštevanju le-te pri podajanju specifičnih nasvetov.

Koristen je bil pri prepoznavanju osnovnih težav, povezanih z zdravili, in pri splošnem usmerjanju glede intervencij za njihovo reševanje. Izjemno se je izkazal pri opisu zdravilnih učinkovin z vidika namena uporabe in načina delovanja ter svetovanju glede izbire terapije, npr. ustreznega antibiotika ali podpornega zdravljenja, in poudarjanja pomena rednega jemanja predpisane terapije ter spremljanja kliničnih parametrov, npr. krvnega tlaka in glukoze v krvi. Zelo uspešno je navajal potencialne neželene učinke zdravil, čeprav ob tem ni podajal njihove pojavnosti in s pomanjkljivimi nasveti za njihovo spremljanje ter obvladovanje, če te informacije niso bile izrecno zahtevane. V določenih primerih ni uspel prepoznati, kateremu izmed pacientovih zdravil lahko pripišemo določen neželeni učinek, ali pa je ob navajanju neželenih učinkov izpostavil takšnega, ki za navedeno zdravilo ni značilen, npr. pojav hipoglikemije zaradi jemanja metformina. Večinoma zelo uspešen je bil pri prepoznavanju interakcij med zdravili, čeprav je večkrat manjkala presoja klinične pomembnosti, v določenih primerih pa ni bilo jasno, ali je pri poročanju interakcij upošteval le kombinacijo zdravil ali v presojo vključil tudi laboratorijske vrednosti in rezultate drugih preiskav, za katere je imel na voljo podatke, npr. EKG. Nekoliko slabše se je ChatGPT odrezal pri določanju ocene glomerulne filtracije in podajanju nasvetov glede odmerjanja zdravil, npr. amoksicilin/klavulanska kislina, dok-sazosin in oseltamivir v skladu z ledvično funkcijo. V nekaterih primerih je podal netočne informacije o odmerjanju, npr. kakšen je ustrezen odmerek pregabalina pri zdravljenju nevropatske bolečine, ali času jemanja zdravil, npr. nasvet naj pacient jemlje acetilsalicilno kislino in rosuvastatin zvečer. Težave je imel tudi s prepoznavanjem zdravilnih učinkovin v generičnih zdravilih, npr. zdravilu Kvelux® je najprej pripisal učinkovino zolpidem, kasneje pa kvercetin, kar je negativno vplivalo na pravilnost njegovih kasnejših odgovorov. Literatura sicer navaja, da je ChatGPT občasno nagnjen k podajanju netočnih informacij ali halucinacijam, zato je ključnega pomena, da pridobljene informacije obravnavamo kritično in jih preverimo tudi z drugimi viri (13).

Kot primer navajamo odgovore ChatGPT na splošno vprašanje glede prepoznavanja težav, povezanih z zdravili, ter ocene KF na podane odgovore pri kliničnem primeru št. 3 (preglednica 5). Kot je povzela KF3: »ChatGPT je izpostavil veliko število težav, tudi z napačnimi poudarki (npr. morebitni

zadrži ob jemanju ibuprofena zaradi možne odvisnosti). Ne poda razlage, kaj je vzrok ("mehanizem") posamezne težave.« Kot težavo je izpostavil tudi previsok odmerek ibuprofena, čeprav njegov maksimalen odmerek (2400 mg) ni presežen. Ob oceni je KF2 dodala: »Ob rednem jemanju višjih odmerkov zdravila ibuprofen ter sočasnem prejemanju acetilsalicilne kisline se bojimo predvsem tveganja za krvavitve, zlasti iz prebavil, in zmanjšanega kardioprotektivnega učinka acetilsalicilne kisline.« ChatGPT je težave, ki jih gospa navaja (brezvoljnost, utrujenost), pripisal neželenim učinkom rosuvastatina, ki so sicer navedeni med možnimi neželenimi učinki zdravila s to učinkovino, vendar po mnenju KF2 pri gospe najbrž niso povezani z njim. Predvidevamo namreč lahko, da gospa prejema rosuvastatin že več let, glede na to, da ji je bila žilna opornica vstavljena pred dvema letoma. Uspešneje je ChatGPT prepoznal pomen izpuščanja odmerkov Euthyroxa® in zvišane ravni tirotropina (TSH) v krvi, kar kaže na neustrezno raven ščitničnih hormonov in potencialen vpliva na počutje pacientke. Ob oceni je KF2 dodala: »Pomembno je, če se pogosto zgodi, da pozabi vzeti levotiroksin. Če se to zgodi enkrat mesečno, pa ni tako problematično.« Kot težavo je ChatGPT pravilno prepoznal tudi, da ima gospa le redke meritve krvnega tlaka pri zdravniku. Občasne vrtoglavice bi lahko kazale na neustrezno nadzorovan krvni tlak, zato bi bila smiselna meritev krvnega tlaka pri zdravniku ali farmacevtu. Ob tem je KF2 dodala: »Glede na dostopne podatke je krvni tlak sicer v mejah normale in si ga gospa meri tudi doma.«

3.1.2 Razumljivost, celovitost, jezikovna ustreznost in argumentiranost odgovorov

V večini so se KF strinjale, da so odgovori ChatGPT jasni, razločni in nedvoumni. S trditvijo, da je odgovor razumljiv, so se strinjale pri 31 % in delno strinjale pri 41 % primerov odgovorov. Pretežno pozitivno so ocenile tudi jezikovno ustreznost odgovorov, saj je bilo po njihovem mnenju 68 % odgovorov jezikovno dobro podanih. Po drugi strani so slabše ocenile celovitost in argumentiranost odgovorov ChatGPT, saj je bila po njihovem mnenju le približno četrtina odgovorov celovitih (23 %) in dobro argumentiranih (26 %). Pri testiranju uporabnosti ChatGPT smo uporabili slovenski jezik, zato je možno, da bi bili rezultati drugačni, če bi primere in vprašanja zastavili v angleščini, saj je njegova uporabnost oz. natančnost odgovorov lahko odvisna od jezika, v katerem se uporablja (14). K uporabnosti ChatGPT pomembno prispeva tudi način podajanja vprašanj. Raziskava Roosana in sod. je pokazala, da je točnost njegovih odgo-



Preglednica 5: Odgovori ChatGPT na splošno vprašanje ter ocene dveh kliničnih farmacevtk (KF) o pravilnosti podanih odgovorov.
Table 5: ChatGPT's responses to general questions and clinical pharmacists' ratings of the correctness of the provided answers.

Odgovor ChatGPT na splošno vprašanje »Kakšne težave, povezane z zdravlili, lahko prepoznamo?«	Oceni* KF in (povprečna ocena)
Prevelik odmerek Diverina®: Gospa Borka jemlje precej visok odmerek Diverina®, kar lahko povzroči neželene učinke, kot so slabost, bruhanje, driska, omotica in glavoboli. Če se zdravilo jemlje dlje časa, lahko povzroči tudi poškodbe ledvic.	1, 2 (1,5)
Možna odvisnost od Diverina®: Gospa Borka jemlje Diverin® vsak dan že zadnji mesec, kar povečuje možnost, da postane odvisna od zdravila.	1, 1 (1)
Interakcije med zdravili: Gospa Borka jemlje več različnih zdravil, kar povečuje možnost, da lahko zdravila medsebojno vplivajo. Na primer, ibuprofen lahko poveča tveganje za krvavitve, če se jemlje skupaj z Aspirinom®. Prav tako lahko Controloc GR® poveča raven nekaterih drugih zdravil v krvi.	4, 4 (4)
Neustrezno jemanje Euthyroxa®: Gospa Borka občasno pozabi vzeti Euthyrox®, kar lahko vpliva na njeno zdravljenje hipotiroze.	4, 5 (4,5)
Neustrezna raven ščitničnih hormonov: Gospa Borka ima zvišano raven TSH, kar kaže na neustrezno raven ščitničnih hormonov v krvi, kar lahko vpliva na njeno počutje in razpoloženje.	5, 5 (5)
Potencialni neželeni učinki statina Crestor®: Statini, kot je Crestor®, lahko povzročijo neželene učinke, kot so mišična bolečina, šibkost in utrujenost.	1, 3 (2)
Neustrezna kontrola krvnega tlaka: Gospa Borka ima le redke meritve krvnega tlaka pri zdravniku ali farmacevtu, zato ni jasno, ali je njeno zdravljenje hipertenzije ustrezno. Občasne vrtoglavice lahko kažejo na neustrezno nadzorovan krvni tlak.	2, 5 (3,5)

*možne ocene: 1–5

vorov pri kompleksnih primerih pacientov podobna točnosti pri enostavnih kliničnih primerih, vendar so potrebna številčnejša in bolj specifična vprašanja (15).

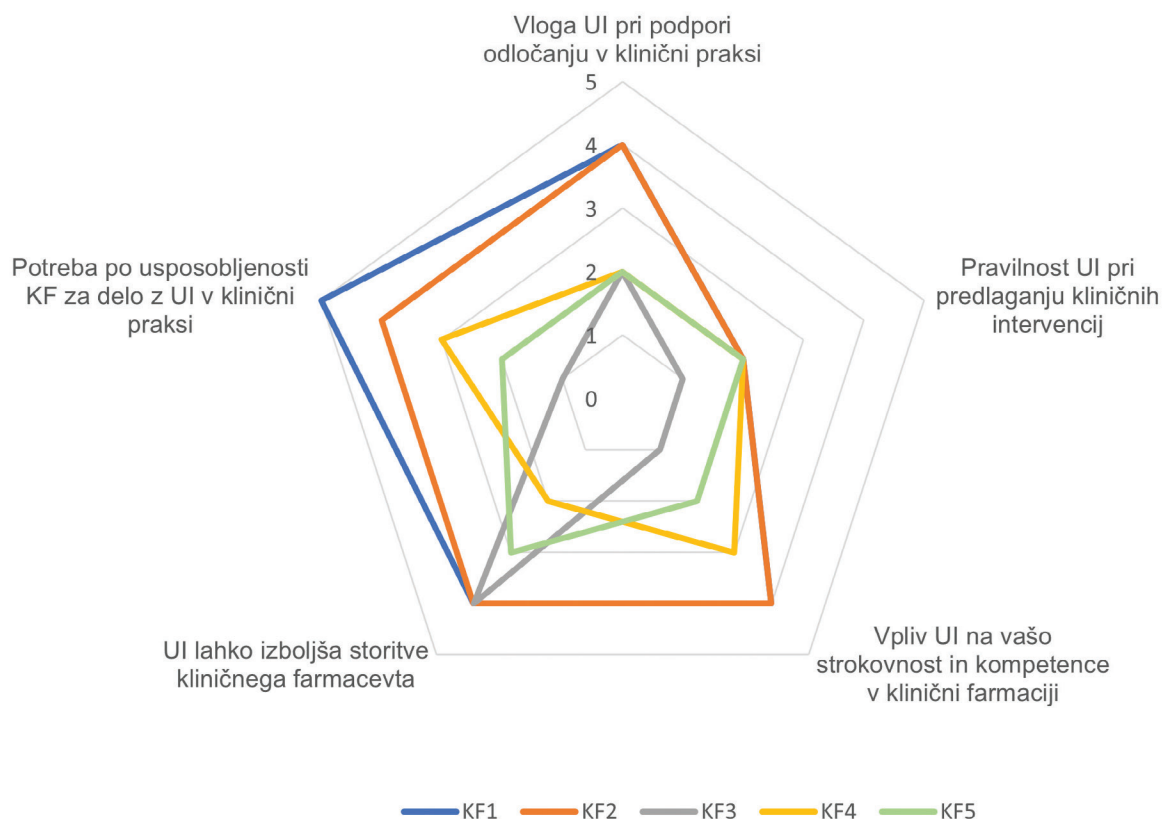
3.2 ODNOS KLINIČNIH FARMACEVTOV DO UPORABE UMETNE INTELIGENCE

Klinične farmacevtke, vključene v raziskavo, niso imele enotnega mnenja glede vloge UI pri podpori odločanja v klinični praksi. Dve sta izrazili naklonjenost uporabi UI, tri pa so izrazile, da njeni uporabi niso naklonjene. Njihovi pogledi glede vpliva na strokovnost in kompetence KF ter zmožnost UI, da izboljša storitve KF so bili zelo heterogeni, sta pa bolj pozitivno mnenje glede potencialnega pozitivnega vpliva UI na delo KF izražali klinični farmacevtki, ki sta uporabi UI v klinični praksi naklonjeni. Po drugi strani so vse delile mnenje o omejeni pravilnosti UI pri predlaganju

kliničnih intervencij (slika 1). Povprečna ocena pravilnosti odgovorov ChatGPT s strani KF, ki podpirajo uporabo UI (na vprašanje glede vloge UI izbrani odgovor »Podpiram uporabo UI«, je bila 3,29 in tistih, ki je ne podpirajo (izbrani odgovor »Ne podpiram uporabe UI«, 3,26; med skupinama ni bilo statistično značilne razlike ($p = 0,824$).

3.3 OMEJITVE RAZISKAVE

Različica ChatGPT 3.5, ki smo jo uporabljali, je bila usposobljena na podatkih, zbranih do septembra 2021, kar pomeni, da je ChatGPT morda primanjkovalo razumevanje nekaterih najnovejših spoznanj. Različica, ki smo jo uporabljali, je bila aktualna ob izvajanju raziskave, trenutno pa je na voljo novejša različica, ki je bila večkrat posodobljena in bi morda generirala drugačne odgovore. V raziskavi smo testirali uspešnost ChatGPT pri reševanju kliničnih primerov v slovenščini, vendar pa je njegova učinkovitost dokazano



Slika 1: Odnos kliničnih farmacevtov (KF) do uporabe umetne inteligence (UI). Višje vrednosti pomenijo pozitivnejši odnos do UI.

Figure 1: Clinical pharmacists' attitudes towards the use of artificial intelligence (AI). Higher values indicate a more positive attitude towards AI.

različna glede na jezik in rezultati torej niso posplošljivi na uporabo ChatGPT v angleščini. Uporabljena shema pozivov (dve splošni in šest do deset specifičnih vprašanj) je bila heterogena med kliničnimi primeri, kar lahko vpliva na primerljivost rezultatov. Čeprav so bila vprašanja dokončno določena pred začetkom zbiranja podatkov, ni mogoče povsem izključiti t. i. pristranosti »prompt-tuning«, pri kateri lahko preizkusne iteracije vplivajo na končne odzive modela. Dodatna pomanjkljivost raziskave je bila uporaba zgolj enega jezikovnega modela. Raziskava torej ni vključevala primerjave z alternativnimi UI-orodji ali z obstoječimi kliničnimi podporami, kar bi omogočilo bolj objektivno vrednotenje uporabnosti UI. Dodatni omejitvi sta tudi majhen vzorec kliničnih farmacevtov in njihova morebitna pristranskost. Slednja zaradi subjektivne interpretacije lahko vpliva na ocene pravilnosti in uporabnosti odgovorov. V raziskavi smo uporabili omejen nabor kliničnih primerov, ki v celoti ne zajame raznolikosti realne prakse. Vse naštetje lahko bistveno omejuje posplošljivost ugotovitev.

4 SKLEP

ChatGPT je lahko v pomoč kliničnim farmacevtom pri prepoznavanju osnovnih težav, povezanih z zdravili, kot so neželeni učinki in interakcije med zdravili, pri posameznem pacientu, vendar v mnogih primerih poda nepopolne ali včasih celo napačne odgovore. Izjemno uporaben je kot bližnjica pri iskanju informacij, ki so razlage mehanizmov delovanja zdravil ali najpogostejših neželenih učinkov, manj uporaben je pri iskanju konkretnih usmeritev za optimalno obravnavo pacienta. Klinične farmacevtke, sodelujoče v raziskavi, so sicer izrazile pozitiven odnos do umetne inteligence, vendar so poudarile nujnost strokovne presoje. Rezultati raziskave nakazujejo, da veliki jezikovni modeli lahko podpirajo klinične odločitve, vendar ne morejo zamenjati kompetentnega kliničnega farmacevta.

5 ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo Žanu Vodopivcu za opravljeno delo v okviru magistrske naloge. Zahvaljujemo se tudi kliničnim farmacevtkam Barbari Koder, mag. farm., spec. klin. farm., Veroniki Pelicon, mag. farm., spec. klin. farm., Mateji Stopinšek, mag. farm., spec. klin. farm. in Tini Kajan, mag. farm., spec. klin. farm., ki so ocenile odgovore ChatGPT.

6 LITERATURA

1. Slovar slovenskega knjižnega jezika. [Internet] Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša: Slovar slovenskega knjižnega jezika [cited 2024 Dec 11] Available from: <https://fran.si/130/sskj-slovar-slovenskega-knjiznega-jezika/3608157/umeten?View=1&Query=umetna+inteligenca&hs=1&All=umetna+inteligenca&FilteredDictionaryIds=130>.
2. Jeste DV, Graham SA, Nguyen TT, Depp CA, Lee ELE, Kim HC. Beyond artificial intelligence: exploring artificial wisdom. *Int Psychogeriatr*. 2020;32(8):993-1001.
3. Vodanovic M, Subasic M, Milosevic D, Pavicin IS. Artificial intelligence in medicine and dentistry. *Acta Stomatol Croat*. 2023;57(1):70-84.
4. Slovensko izobraževalno omrežje. Umetna inteligenca v izobraževanju: Chat GPT [Internet] Ministrstvo za vzgojo in izobraževanje: Slovensko izobraževalno omrežje; 2023 [cited 2024 Dec 11]. Available from: <https://novice.sio.si/2023/05/05/ui-v-izobrazevanju-chat-gpt/>.
5. Huang XR, Estau D, Liu XN, Yu Y, Qin JG, Li ZJ. Evaluating the performance of ChatGPT in clinical pharmacy: A comparative study of ChatGPT and clinical pharmacists. *Brit J Clin Pharmacol*. 2024;90(1):232-8.
6. Meng XB, Yan XY, Zhang K, Liu D, Cui XJ, Yang YD, et al. The application of large language models in medicine: A scoping review. *Iscience*. 2024;27(5).
7. Zhang Y, Pei H, Zhen S, Li Q, Liang F. Chat generative pre-trained transformer (ChatGPT) usage in healthcare. *Gastroenterol Endosc*. 2023;1(3):139-43.
8. Levivien C, Cavagna P, Grah A, Buronfosse A, Courseau R, Bezie Y, et al. Assessment of a hybrid decision support system using machine learning with artificial intelligence to safely rule out prescriptions from medication review in daily practice. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(2):459-65.
9. van Nuland M, Erdogan A, Avarsigmaar C, Contrucci R, Hilbrants S, Maanach L, et al. Performance of ChatGPT on factual knowledge questions regarding clinical pharmacy. *J Clin Pharmacol*. 2024;64(9):1095-100.
10. Damiani G, Altamura G, Zedda M, Nurchis MC, Aulino G, Heidar Alizadeh A, et al. Potentiality of algorithms and artificial intelligence adoption to improve medication management in primary care: a systematic review. *BMJ Open*. 2023;13(3):e065301.
11. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.
- DATAtab Team. Online Statistics Calculator: Cohen's Kappa [Internet]
12. DATAtab e.U. Graz, Austria; 2024 [cited 2024 Dec 12] Available from: <https://datatab.net/tutorial/cohens-kappa>.
13. Alkaissi H, McFarlane S I (February 19, 2023) Artificial hallucinations in ChatGPT: implications in scientific writing. *Cureus* 15(2): e35179.
14. Ozturk N, Yakak I, Ag MB, Aksoy N. Is ChatGPT reliable and accurate in answering pharmacotherapy-related inquiries in both Turkish and English? *Curr Pharm Teach Learn*. 2024;16(7):102101.
15. Roosan D, Padua P, Khan R, Khan H, Verzosa C, Wu Y. Effectiveness of ChatGPT in clinical pharmacy and the role of artificial intelligence in medication therapy management. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2024;64(2):422-8 e8.

VLOGA TROMBOCITOV PRI NASTANKU ZASEVKOV RAKA: MEHANIZMI DELOVANJA IN POTENCIALNI TERAPEVTSKI PRISTOPI

THE ROLE OF PLATELETS IN CANCER METASTASIS: MECHANISMS OF ACTION AND POTENTIAL THERAPEUTIC APPROACHES

AVTORICI / AUTHORS:

asist. Lara Smrdel, mag. lab. biomed.
izr. prof. dr. Martina Gobec, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: martina.gobec@ffa.uni-lj.si



POVZETEK

Rak predstavlja heterogeno skupino bolezni, za katere je značilna nenadzorovana proliferacija in invazija celic. V zadnjem desetletju so raziskave pokazale, da trombociti poleg uravnavanja hemostaze, sodelujejo tudi pri interakciji s tumorskimi celicami in prispevajo k njihovemu preživetju v krvnem obtoku ter tako olajšajo kolonizacijo v sekundarnih organih. Interakcija trombocitov s tumorskimi celicami poteka preko neposrednih celičnih stikov in sproščanja bioaktivnih mediatorjev. Zaradi ključne vloge trombocitov pri zasevanju raka se proučuje terapevtske pristope, ki bi omejili interakcijo med trombociti in tumorskimi celicami. Možni pristopi vključujejo zaviralce trombocitne aktivacije, monoklonska protitelesa proti adhezijskim molekulam ter zaviralce angiogeneze. Vse te strategije sicer kažejo potencial za izboljšanje izidov pri zdravljenju raka, vendar so potrebne nadaljnje študije za potrditev morebitne implementacije v klinično prakso.

KLJUČNE BESEDE:

napredovanje raka, terapevtski pristopi, trombociti, zasevanje

ABSTRACT

Cancer represents a heterogeneous group of diseases characterized by uncontrolled cell proliferation and invasion. Over the past decade, research has shown that, in addition to regulating hemostasis, platelets interact with tumour cells, contributing to their survival in circulation and facilitating colonization in secondary organs. The interaction between platelets and tumour cells occurs through direct cell contacts and the release of bioactive mediators. Given the important role of platelets in cancer metastasis, therapeutic strategies targeting platelet-tumour cell interactions are being explored. Potential approaches include inhibitors of platelet activation, monoclonal antibodies against adhesion molecules, and angiogenesis inhibitors. While these strategies hold promise for improving the outcomes in cancer treatment, further research is needed for clinical implementation.

KEY WORDS:

cancer progression, metastasis, platelets, therapeutic approaches



1 UVOD

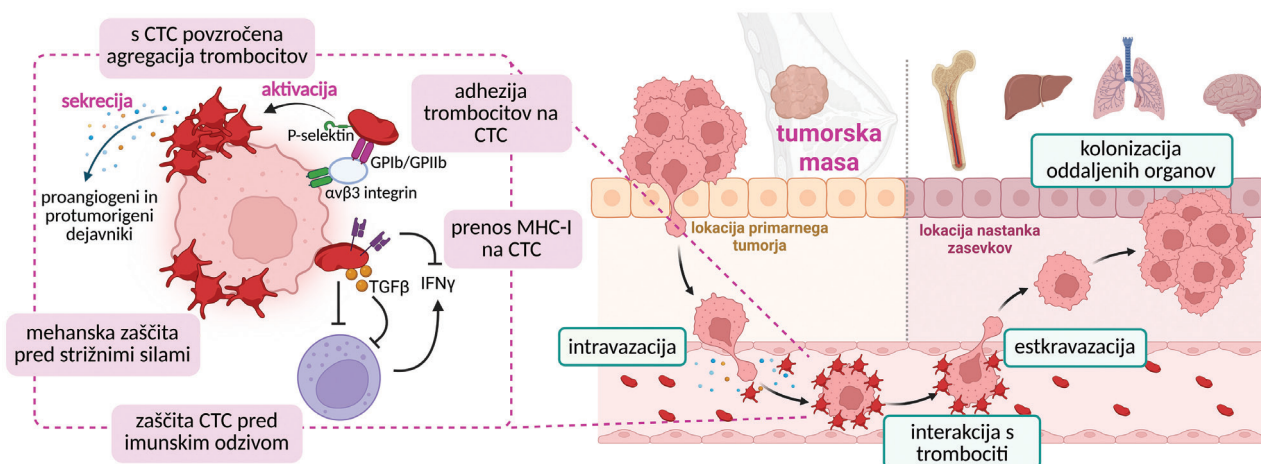
Rak predstavlja heterogeno skupino bolezni, za katere je značilna nenadzorovana proliferacija celic, izguba nadzora nad celičnim ciklom ter sposobnost invazije v okoliška tkiva. Napredovanje bolezni običajno spremlja več stopenj – od začetne transformacije normalnih celic v maligne, prek lokalne rasti in invazije, do širjenja v oddaljene organe. Nastajanje zasevkov v oddaljenih organih praviloma nastopi v zadnjem stadiju bolezni, takrat tumorske celice pridobijo lastnosti, ki omogočajo preživetje zunaj primarnega tumorja ter kolonizacijo (1, 2). Ti procesi niso pogojeni le z lastnostmi tumorskih celic, temveč nanje vpliva tudi tumorsko mikrookolje, ki ga sestavljajo stromalne in imunske celice ter zunajcelični matriks. Tumorsko mikrookolje sestavljajo tumorjem pridruženi makrofagi, ki spodbujajo angiogenezo, invazijo in imunosupresijo, ter fibroblasti, povezani s tumorjem, ki preoblikujejo zunajcelični matriks in izločajo rastne dejavnike, s čimer omogočajo migracijo tumorskih celic (3). K nastanku zasevkov prispevajo tudi mezenhimske matične celice, ki s sproščanjem eksosomov in signalnih molekul pospešijo epitelijsko-mezenhimijski prehod ter povečajo invazivnost tumorskih celic. Pomembno vlogo imajo prav tako nevtrofilci in mieloidne supresorske celice, ki s proteazami, angiogenimi dejavniki in imunosupresivnimi mehanizmi ustvarjajo okolje, ugodno za rast zasevkov (4, 5). Poleg tega endotelijske celice kljub hipoksiji tvorijo nove žile znotraj tumorja, kar omogoča njegovo rast ter olajša intravazacijo in ekstravazacijo tumorskih celic (6). Raziskave zadnjega desetletja so pokazale, da imajo pri napredovanju rakavih obolenj pomembno vlogo tudi trombociti (7). Trombociti so majhni, brezjedni delčki krvnih celic, ki izvirajo iz megakariocitov. Poleg tradicionalnih nalog, vezanih na strjevanje krvi in celjenje ran, sodelujejo tudi v imunskem odzivu in imajo pomembno vlogo pri ustvarjanju tumorskega mikrookolja (8). Preko sproščanja znotrajceličnih molekul trombociti nimajo le posredne vloge pri imunskem odzivu, ampak lahko tudi neposredno komunicirajo z drugimi celicami (7). Med njimi tudi s tumorskimi celicami, ki ob vstopu v krvni obtok tvorijo stike s trombociti, kar povzroči sproščanje številnih molekul, ki so shranjene v granulah trombocitov (9). Tako lahko trombocitni rastni faktorji inducirajo proliferacijo tumorskih celic, angiogenezo in spodbujajo prehod tumorske celice iz epitelijskega v mezenhimijski fenotip, kar dodatno olajša tvorbo zasevkov v oddaljenih organih (8).

Vlogo trombocitov v razvoju rakavih obolenj potrjujejo tudi podatki, ki kažejo, da povišano število trombocitov pri bolnikih z rakom povečuje tveganje za nastanek zasevkov in je posledično povezano s slabšo prognozo (10).

2 VLOGA TROMBOCITOV PRI NAPREDOVANJU RAKA IN NASTANKU ZASEVKOV

Nastanek zasevkov lahko poteka preko limfatičnega ali krvožilnega obtoka. Pri slednjem so vpleteni tudi trombociti, in sicer od trenutka, ko tumorske celice vstopijo v krvni obtok skozi žilni endotelij, pa vse do njihovega izstopa in kolonizacije v oddaljenih organih (slika 1) (11).

Rakave celice se lahko od primarnega tumorja odcepijo in preidejo v krvni obtok preko epitelijsko-mezenhimskega prehoda in razgradnje bazalne membrane z matričnimi metalo-proteinazami. Krožeče tumorske celice (angl. *circulating tumor cells*; CTC), ki vstopijo v krvni obtok, so izpostavljene visokim strižnim silam in delovanju imunskega sistema (11). Ob tem prehodu CTC sproščajo topne mediatorje, kot sta adenosin difosfat in trombin (12), ki povzročijo delno aktivacijo in agregacijo trombocitov preko z G-proteinom sklopljenih receptorjev (GPCR) (11–14). Aktivacija povzroči degranulacijo trombocitne citoplazme in sproščanje imunosupresivnih dejavnikov (npr. transformirajoči rastni dejavnik β , TGF- β), ki inducirajo diferenciacijo makrofagov v imunosupresivno obliko in zavirajo aktivacijo nevtrofilcev (13). Poleg imunosupresivnih molekul trombociti v krvi sproščajo tudi pro-tumorigene citokine in kemokine, ki dodatno podpirajo rast tumorja (13, 15). Na svoji površini CTC izražajo molekule, ki lahko aktivirajo imunske receptorje s tirozinskim aktivacijskim motivom (ITAM). Slednji se nahajajo tudi na trombocitih, kar vodi v njihovo aktivacijo in hkrati omogoča tvorbo agregatov s CTC. Neposredna interakcija med CTC in trombociti poteka preko P-selektina in integrina (11, 16), kar vodi v nastanek skupkov rakavih celic s trombociti, pri čemer le-ti mehansko zaščitijo rakave celice tako pred strižnimi silami v krvnem obtoku kot tudi pred imunskim odzivom (17). Nedavne študije kažejo, da trombociti tumorske celice zaščitijo pred lizo, posredovano preko delovanja celic naravnih ubijalk (NK), in sicer na več ravneh: (i) prekrijejo tumorske celice in jih fizično zaščitijo pred celicami NK; (ii) izločajo TGF- β , ki pomaga ohranjati imunosupresivno tumorsko mikrookolje preko zaviranja efektorskih funkcij limfocitov T in z zmanjšanjem



Slika 1: Shematski prikaz zasevanja celic raka in podrobnejši prikaz interakcije CTC s trombociti (13, 20). (CTC – krožeče tumorske celice, TGFβ – transformirajoči rastni dejavnik β, IFNγ – interferon γ, GPIIb/GPIIb – glikoprotein Ib/IIb). Ustvarjeno s programom Biorender (<https://BioRender.com/d3hndws>).

Figure 1: Schematic representation of cancer cell invasion and a more detailed representation of the CTC interaction with platelets (13, 20). (CTC – circulating tumour cells, TGFβ – tumour growth factor β, IFNγ – interferon γ, GPIIb/GPIIb – glycoprotein Ib/IIb). Created in Biorender (<https://BioRender.com/d3hndws>).

izražanja receptorjev aktivacije na celicah NK; in (iii) preprečijo izločanje interferona-γ (IFN-γ) iz celic NK, kar dodatno zavira proti-rakavo aktivnost celic NK (17, 18). Raziskave kažejo, da trombociti tekom agregacije prenesejo svoje molekule MHC I na tumorske celice, kar vodi do psevdo-normalnega fenotipa rakavih celic, s čimer so le-te še dodatno zakrite pred delovanjem celic imunskega sistema (19).

Interakcija trombocitov in tumorskih celic ne vodi zgolj do supresije imunskih celic, temveč povzroči tudi prehod malignih celic iz epiteljskega v mezenhimski fenotip in tako dodatno zagotavlja idealno mikrookolje za nastanek zasevkov (18). Aktivirani trombociti namreč izločajo rastne faktorje, kot so TGF-β, vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF) in iz trombocitov izhajajoči rastni faktor (PDGF) (21). Ti dejavniki inducirajo epiteljsko-mezenhimski prehod, čemur sledi povečana invazivnost tumorskih celic ter olajšan prehod CTC skozi endotelijsko pregrado. Adhezijske molekule, kot so P-selektin, E-selektin in integrini, omogočijo vezavo CTC na endotelij krvnih žil in olajšajo ekstravazacijo. Pri tem ima pomembno vlogo adenosin trifosfat, ki oslabi celične stike endotelija. Na mestih, kjer nastajajo zasevki, trombociti s sproščanjem pro-angiogenih dejavnikov (npr. VEGF) spodbujajo nastanek novih krvnih žil in proliferacijo tumorskih celic ter tako dodatno pospešujejo rast tumorjev v oddaljenih organih (15).

3 MOŽNE TERAPEVTSKE TARČE PRI ZDRAVLJENJU RAKA Z UPOŠTEVANJEM VLOGE TROMBOCITOV

Glede na pomembno vlogo trombocitov pri napredovanju raka, se v predkliničnih študijah in na živalskih modelih *in vivo* proučujejo različni terapevtski pristopi, ki bi preprečili interakcije med trombociti in tumorskimi celicami. Strategije vključujejo zaviralce trombocitne aktivacije in razvoj monoklonskih protiteles proti specifičnim receptorjem na trombocitih (slika 2). Nekateri izmed njih so vključeni v klinična preskušanja kot dodatna terapija za omejevanje zasevkov, pri čemer se v klinični praksi že uporabljajo za druge indikacije. Večinoma pa so učinkovine, ki ciljajo na interakcije med trombociti in CTC, še v začetnih fazah raziskav na živalskih modelih. Njihov cilj je zmanjšati zaščito tumorskih celic v krvnem obtoku, omejiti njihovo ekstravazacijo in posledično zmanjšati nastanek zasevkov. V nadaljevanju je predstavljen nekaj potencialnih terapevtskih tarč.

3.1 CIKLOOKSIGENAZE

Trombociti po aktivaciji izločajo tromboksan A₂ (TxA₂), ki omogoča njihovo agregacijo, tvorbo trombov ter posreduje različne parakrine učinke na sosednje celice. TxA₂ nastaja

pri presnovi arahidonske kisline, pri čemer sodelujejo tudi ciklooksigenaze (COX). Študije so pokazale, da uporaba zaviralcev COX, npr. acetilsalicilne kisline, vodi v znižano sproščanje VEGF iz trombocitov, zmanjšano proliferacijo tumorskih celic in omeji migracijo CTC. Posledično pride do zmanjšane rasti tumorja in upada nastanka zasevkov ter nižje stopnje umrljivosti (13, 22, 23). Kljub ugodnim učinkom pa dolgotrajna uporaba acetilsalicilne kisline poveča tveganje za krvavitve v prebavilih, kar omejuje njeno široko uporabo pri onkoloških bolnikih. Poleg tega se učinkovitost zdravljenja med posamezniki močno razlikuje, proti-tumorni učinki pa se pogosto pojavijo šele pri odmerkih, višjih od tistih, ki se običajno uporabljajo za preprečevanje trombotičnih zapletov (13, 14). Zaradi teh omejitev se intenzivno raziskujejo drugi tarčni pristopi.

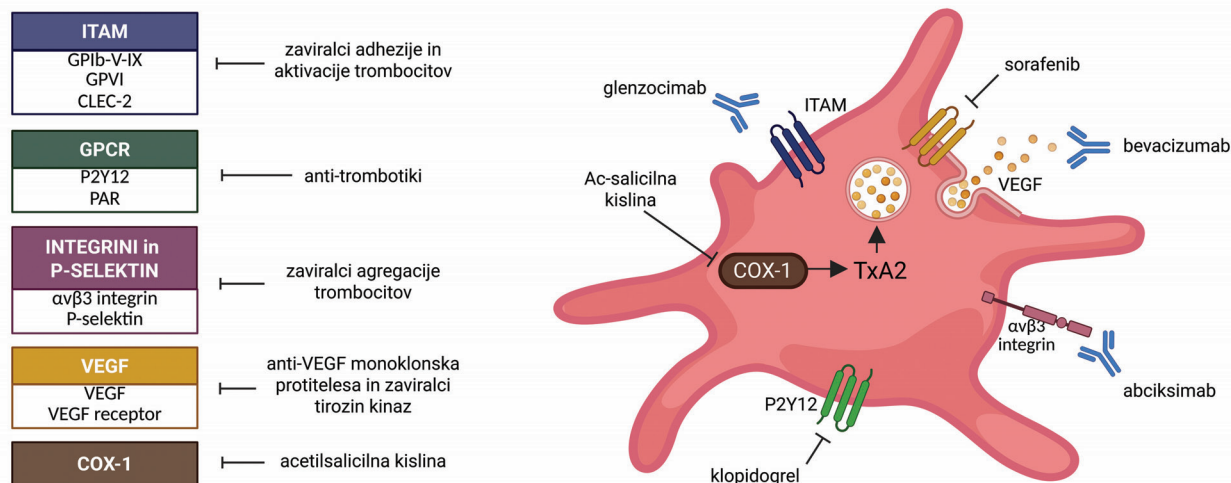
3.2 VASKULARNI ENDOTELIJSKI RASTNI DEJAVNIK

Rast tumorja zahteva porabo kisika in hranil, ki presega zmogljivost obstoječega žilja. Nenehno sproščanje pro-angiogenih faktorjev s strani rakavih in stromalnih celic

omogoča tvorbo novih krvnih žil. Eden od mehanizmov, ki prispevajo k povečani sprostitvi pro-angiogenih faktorjev, je interakcija trombocitov s CTC, pri čemer trombociti ob stiku sproščajo tudi VEGF. Zniževanje procesa angiogeneze preko preprečevanja delovanja VEGF ali zaviranja receptorja VEGF se je v klinični praksi izkazala kot ključna strategija za zaustavitev rasti tumorja in znižanje pojavnosti zasevkov (24). Terapevtski pristopi temeljijo na monoklonskih protitelesih (npr. bevacizumab) (25) in zaviralcih tirozin kinaz, npr. sunitinib, sorafenib (26). Kljub njihovi učinkovitosti so zaviralci VEGF povezani z resnimi neželenimi učinki, kot so hipertenzija, tromboembolični zapleti in oslabiljeno celjenje ran. Poleg neželenih učinkov omejuje njihovo dolgotrajno uporabo tudi pojav odpornosti, saj se sčasoma njihova učinkovitost zmanjša (24–26).

3.3 Z G-PROTEINOM SKLOPLJENI RECEPTORJI

Med možnimi tarčami za omejevanje aktivacije trombocitov v interakciji s CTC so tudi zaviralci receptorjev sklopljenih s proteinom G (GPCR), ki so že uveljavljeni v klinični praksi kot



Slika 2: Razdelitev receptorjev in drugih možnih prijemališč, ki bi lahko služila kot tarče za zdravljenje raka, po skupinah ter shematski prikaz le-teh. (ITAM – imunoreceptorji s tirozinskim aktivacijskim motivom, GPIb-V-IX – glikoprotein Ib-V-IX, GPVI – glikoprotein VI, CLEC-2 – lektinu podoben receptor C-tipa 2, GPCR – receptorji sklopljeni s proteinom G, P2Y12 – purinergični receptor P2Y12, PAR1 – s proteazami aktivirani receptor 1, VEGF – vaskularni endotelijski rastni faktor, COX-1 – ciklooksigenaza 1, TxA2 – tromboksan A2). Ustvarjeno s programom Biorender (<https://BioRender.com/r7ux86v>).

Figure 2: Classification of receptors and other possible binding sites that could serve as targets for breast cancer treatment, and schematic representation of them. (ITAM – immunoreceptor tyrosine-based activation motif, GPIb-V-IX – glycoprotein Ib-V-IX, GPVI – glycoprotein VI, CLEC-2 – C-type lectin-like receptor 2, GPCR – G protein coupled receptors, P2Y12 – purinergic receptor P2Y12, PAR1 – protease activated receptor 1, VEGF – vascular endothelial growth factor, COX-1 – cyclooxygenase 1, TxA2 – thromboxane A2). Created in Biorender (<https://BioRender.com/r7ux86v>).

antitrombotiki. Med njimi so zaviralci receptorja P2Y₁₂, kot so klopido­grel, prasugrel in tikagrelor, ki preprečujejo z ade­nozin difosfatom posredovano aktivacijo trombocitov (27). V mišjem modelu raka dojke so pokazali, da uporaba tikagrelorja zavira nastanek zasevkov v pljučih in jetrih ter poviša preživetje. Učinkovina je uspešno zavrla agregacijo trombocitov ter njihovo aktivacijo, ki jo sprožijo CTC (28). Kljub obetavnim rezultatom v predkliničnih študijah pa njihova dolgotrajna uporaba povečuje tveganje za krvavitve, kar je bilo opaženo v kasnejših kliničnih študijah, zlasti pri bolnikih z nagnjenostjo k trombocitopeniji, kar omejuje njihovo širšo klinično uporabo (29). Predklinične študije zaviralcev s proteazami aktiviranih receptorjev 1 (PAR1), ki prav tako sodijo v družino GPCR, nakazujejo na potencialno ugodnejši varnostni profil, saj je pojav krvavitev manj verjeten. Zaviralci PAR omejujejo s trombinom posredovano aktivacijo trombocitov, zaradi česar se pričakuje podobne učinke v kontekstu interakcij med trombociti in CTC kot pri ostalih prej omenjenih učinkovinah, vendar z bolj omejenim vplivom na hemostazo (30).

3.4 INTEGRIN α IIb β 3 IN P-SELEKTIN

Ključne molekule, ki omogočajo agregacijo trombocitov in njihovo interakcijo z okoljem, so integrini in P-selektin. Ob aktivaciji trombocitov pride do konformacijske spremembe integrinskih receptorjev – med pomembnejšimi je α IIb β 3, s čimer se poviša njihova afiniteta za vezavo ligandov, npr. fibrinogena, von Willebrandovega faktorja. Ta proces ojača aktivacijo trombocitov in omogoči degranulacijo ter sproščanje angiogenih in pro-onkogenih dejavnikov (13, 14). Študije so pokazale, da abci­ksimab, zaviralec integrina α IIb β 3, v mišjih modelih zavira rast rakavih celic, zmanjša angiogenezo in nastanek zasevkov (31, 32). Izzivi pri morebitni uporabi zaviralcev integrinov v praksi so povezani predvsem z visoko stopnjo tveganja za nastanek krvavitev (31–33). Med pomembnejšimi molekulami, ki omogočajo interakcijo trombocitov z okoljem, je P-selektin (34). V raziskavi, pri kateri so uporabili heparan sulfat, ki zavra delovanje P-selektina, so ugotovili, da le-ta znatno zmanjša pojav zasevkov v mišjem modelu karcinoma debelega črevesa, ker moti interakcije med trombociti in tumorskimi celicami (35). Zaradi vpetosti P-selektina v številne druge procese, povezane z imunskim odzivom, npr. adhezija in mobilizacija levkocitov, aktivacija makrofagov, lahko njegovo zaviranje povzroči številne neželene učinke, vezane na imunski odziv (34, 35). Zato so v bodoče potrebne dodatne študije, ki bi opredelile, ali ti učinki pozitivno ali negativno vplivajo na potek rakavih obolenj.

3.5 IMUNSKI RECEPTORJI S TIROZINSKIM AKTIVACIJSKIM MOTIVOM

Pri zgoraj naštetih tarčah je najpogostejši neželen učinek pojav krvavitev, kar je pričakovano, saj so vse omenjene tarče neposredno vpletene v proces hemostaze. Novejše študije so zato usmerjene v proučevanje trombocitnih molekul, ki sodelujejo le pri napredovanju raka in imajo pri vzdrževanju hemostaze zanemarljivo vlogo (13). Takšne molekule so receptorji ITAM, ki zajemajo heterogeno skupino molekul, med katerimi so najbolj proučevani kompleks GPIb-V-IX, GPVI in lektinu podoben receptor C-tipa 2 (CLEC-2) (13, 14). Razvoj zaviralcev za te receptorje primarno ni namenjen proti-tumorni terapiji, temveč ukrepanju pri akutnih kardiovaskularnih stanjih, kot je infarkt. Trenutno so najbolj uspešni v razvoju zaviralcev GPVI, ki so že v kliničnih preskušanjih, in sicer glenzocimab v fazi Ib/IIa (36) in revacept v fazi II (37). Delujejo tako, da prekinajo s kolagenom povzročeno aktivacijo trombocitov, zmanjšajo njihovo agregacijo in zavirajo aktivacijo endotelija (14, 36–38). Med obetavnimi tarčami je receptor CLEC-2, katerega aktivira podoplanin, ki se izraža na površini nekaterih vrst tumorskih celic. Študije na miših so pokazale, da interakcije CLEC-2–podoplanin spodbujajo progresijo raka, saj povečujejo gostoto funkcionalnih žil v tumorju, s čimer se izboljša njihova oskrba s kisikom in hranili, kar posredno spodbuja proliferacijo tumorja in intravazacijo (39).

4 SKLEP

Trombociti imajo pomembno vlogo pri napredovanju raka, saj ob interakciji s tumorskimi celicami olajšajo njihov vstop v krvni obtok, jih zaščitijo pred imunskim odzivom ter omogočijo kasnejšo kolonizacijo oddaljenih organov. Trombociti se zaradi teh dognanj in podatkov, pridobljenih na živalskih modelih ter kliničnih študijah, ponujajo kot obetavno prijemališče za razvoj novih strategij, ki bi omejile napredovanje agresivnih oblik raka. Ciljanje molekul, ki sodelujejo pri interakcijah med trombociti in CTC, bi tako lahko omogočilo bolj učinkovite terapevtske pristope. Kljub napredku pa ostajajo številni izzivi, kot so heterogenost trombocitov in tumorskih celic ter tveganje za neželene učinke, med katerimi so najpogostejše in najbolj resne motnje hemostaze.

V bodoče so zato potrebne raziskave, ki bodo omogočile identifikacijo tarčnih terapij, usmerjenih v trombocitne mehanizme, ne da bi pri tem ogrozili njihovo ključno vlogo pri hemostazi in celjenju ran.

5 LITERATURA

- Gupta GP, Massagué J. *Cancer Metastasis: Building a Framework*. Cell. 2006 Nov 17;127(4):679–95.
- Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. *Emerging biological principles of metastasis*. Cell. 2017 Feb 9;168(4):670–91.
- Quail D, Joyce J. *Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis*. Nat Med. 2013 Nov;19(11):1423–37.
- Peinado H, Zhang H, Matei IR, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodrigues G, et al. *Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases*. Nat Rev Cancer. 2017 May;17(5):302–17.
- Giese MA, Hind LE, Huttenlocher A. *Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment*. Blood. 2019 May 16;133(20):2159–67.
- Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646–74.
- Labelle M, Begum S, Hynes RO. *Platelets guide the formation of early metastatic niches*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jul 29;111(30):E3053–61.
- Franco AT, Corken A, Ware J. *Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer*. Blood. 2015 Jul 30;126(5):582–8.
- Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. *Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells*. Blood. 2014 May 1;123(18):2759–67.
- Liu S, Fang J, Jiao D, Liu Z. *Elevated Platelet Count Predicts Poor Prognosis in Breast Cancer Patients with Supraclavicular Lymph Node Metastasis*. Cancer Manag Res. 2020;12:6069–75.
- Lal I, Dittus K, Holmes CE. *Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression*. Breast Cancer Res. 2013 Jul 31;15(4):207.
- Plantureux L, Mège D, Crescence L, Dignat-George F, Dubois C, Panicot-Dubois L. *Impacts of Cancer on Platelet Production, Activation and Education and Mechanisms of Cancer-Associated Thrombosis*. Cancers. 2018 Nov;10(11):441.
- Li S, Lu Z, Wu S, Chu T, Li B, Qi F, et al. *The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications*. Nat Rev Cancer. 2024 Jan;24(1):72–87.
- Braun A, Anders HJ, Gudermann T, Mammadova-Bach E. *Platelet-Cancer Interplay: Molecular Mechanisms and New Therapeutic Avenues*. Front Oncol. 2021 Jul 12;11:665534.
- Mendoza-Almanza G, Burciaga-Hernández L, Maldonado V, Melendez-Zajgla J, Olmos J. *Role of platelets and breast cancer stem cells in metastasis*. World J Stem Cells. 2020 Nov 26;12(11):1237–54.
- Schlesinger M. *Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis*. J Hematol Oncol. 2018 Oct 11;11:125.
- Maurer S, Kropp KN, Klein G, Steinle A, Haen SP, Walz JS, et al. *Platelet-mediated shedding of NKG2D ligands impairs NK cell immune-surveillance of tumor cells*. Oncoimmunology. 2018;7(2):e1364827.
- Labelle M, Begum S, Hynes RO. *Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis*. Cancer Cell. 2011 Nov 15;20(5):576–90.
- Chapman LM, Aggrey AA, Field DJ, Srivastava K, Ture S, Yui K, et al. *Platelets present antigen in the context of MHC class I*. J Immunol. 2012 Jul 15;189(2):916–23.
- Gaertner F, Massberg S. *Patrolling the vascular borders: platelets in immunity to infection and cancer*. Nat Rev Immunol. 2019 Dec;19(12):747–60.
- Wei CK, Chang FR, Hsieh PW, Wu CC. *Inhibition of the interactions between metastatic human breast cancer cells and platelets by β -nitrostyrene derivatives*. Life Sci. 2015 Dec 15;143:147–55.
- Huang R, Yu J, Zhang B, Li X, Liu H, Wang Y. *Emerging COX-2 inhibitors-based nanotherapeutics for cancer diagnosis and treatment*. Biomaterials. 2025 Apr 1;315:122954.
- Flausino LE, Ferreira IN, Tuan WJ, Estevez-Diz MDP, Chammas R. *Association of COX-inhibitors with cancer patients' survival under chemotherapy and radiotherapy regimens: a real-world data retrospective cohort analysis*. Front Oncol. 2024 Sep 13;14:1433497.
- El-Tanani M, Al Khatib AO, Al-Najjar BO, Shakya AK, El-Tanani Y, Lee YF, Serrano-Aroca Á, Mishra V, Mishra Y, Aljabali AA, Goyal R, Negi P, Farani MR, Binabaj MM, Gholami A, Binabaj MM, Charbe NB, Tambuwala MM. *Cellular and molecular basis of therapeutic approaches to breast cancer*. Cell Signal. 2023 Jan;101:110492.
- Garcia J, Hurwitz H, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, Chinot OL. *Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook*. Cancer Treat Rev. 2020 Jun;86:102017.
- Deng H, Liu W, He T, Hong Z, Yi F, Wei Y, et al. *Comparative Efficacy, Safety, and Costs of Sorafenib vs. Sunitinib as First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Oncol. 2019 Jun 21;9:479.
- Huang CL, Tsao TP, Yin WH, Huang WB, Jen HL, Lin CC, et al. *Comprehensive comparative efficacy and safety of potent P2Y12 inhibitors in patients undergoing coronary intervention: A systematic review and meta-analysis*. IJC Heart & Vasculture. 2024 Apr 1;51:101359.
- Gebremeskel S, LeVatte T, Liwski RS, Johnston B, Bezuhly M. *The reversible P2Y12 inhibitor ticagrelor inhibits metastasis and improves survival in mouse models of cancer*. International Journal of Cancer. 2015;136(1):234–40.
- Leonardi S, Becker RC. *PAR-1 inhibitors: a novel class of antiplatelet agents for the treatment of patients with atherothrombosis*. Handb Exp Pharmacol. 2012;(210):239–60.
- Covic L, Kuliopulos A. *Protease-Activated Receptor 1 as Therapeutic Target in Breast, Lung, and Ovarian Cancer: Pepducin Approach*. International Journal of Molecular Sciences. 2018 Aug;19(8):2237.
- Moser M, Bertram U, Peter K, Bode C, Ruef J. *Abciximab, eptifibatide, and tirofiban exhibit dose-dependent potencies to dissolve platelet aggregates*. J Cardiovasc Pharmacol. 2003 Apr;41(4):586–92.
- Mas-Moruno C, Rechenmacher F, Kessler H. *Cilengitide: The First Anti-Angiogenic Small Molecule Drug Candidate. Design, Synthesis and Clinical Evaluation*. Anticancer Agents Med Chem. 2010 Dec;10(10):753–68.
- Zhang W, Dang S, Hong T, Tang J, Fan J, Bu D, et al. *A humanized single-chain antibody against beta 3 integrin inhibits*

- pulmonary metastasis by preferentially fragmenting activated platelets in the tumor microenvironment. *Blood*. 2012 Oct 4;120(14):2889–98.
34. Zimmerman GA. Two by two: the pairings of P-selectin and P-selectin glycoprotein ligand 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Aug 28;98(18):10023–4.
 35. Silva CFS, Motta JM, Teixeira FCOB, Gomes AM, Vilanova E, Kozłowski EO, et al. Non-Anticoagulant Heparan Sulfate from the Ascidian *Phallusia nigra* Prevents Colon Carcinoma Metastasis in Mice by Disrupting Platelet-Tumor Cell Interaction. *Cancers*. 2020 Jun;12(6):1353.
 36. Mazighi M, Köhrmann M, Lemmens R, Lyrer PA, Molina CA, Richard S, et al. Safety and efficacy of platelet glycoprotein VI inhibition in acute ischaemic stroke (ACTIMIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b/2a trial. *Lancet Neurol*. 2024 Feb;23(2):157–67.
 37. Uphaus T, Richards T, Weimar C, Neugebauer H, Poli S, Weissenborn K, et al. Revacept, an Inhibitor of Platelet Adhesion in Symptomatic Carotid Stenosis: A Multicenter Randomized Phase II Trial. *Stroke*. 2022 Sep;53(9):2718–29.
 38. Billiald P, Slater A, Welin M, Clark JC, Loyau S, Pugnière M, et al. Targeting platelet GPVI with glenzocimab: a novel mechanism for inhibition. *Blood Adv*. 2022 Nov 16;7(7):1258–68.
 39. Shirai T, Inoue O, Tamura S, Tsukiji N, Sasaki T, Endo H, et al. C-type lectin-like receptor 2 promotes hematogenous tumor metastasis and prothrombotic state in tumor-bearing mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017 Mar 1;15(3):513–25.



VODIKOV SULFID – SIGNALNA MOLEKULA S TERAPEVTSKIM POTENCIALOM

HYDROGEN SULFIDE – A SIGNALING MOLECULE WITH THERAPEUTIC POTENTIAL

AVTORJA / AUTHORS:

Tajda Pavlin, dipl. ing. lab. biomed.
izr. prof. dr. Janez Mravljak, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: janez.mravljak@ffa.uni-lj.si



POVZETEK

Vodikov sulfid je poleg ogljikovega monoksida in dušikovega oksida pomembna signalna molekula, ki se endogeno sintetizira s pomočjo specifičnih encimov. Sodeluje pri številnih fizioloških procesih, kot so vazodilatacija, nevromodulacija in zaščita nevronov. Pomembna je tudi njegova vloga pri zaščiti celic pred oksidativnim stresom, raziskave pa so pokazale, da sodeluje pri uravnavanju apoptoze in proliferacije celic. Poleg tega ima protivnetne učinke, v določenih okoliščinah pa lahko deluje tudi provnetno. Kljub številnim koristnim učinkom je v visokih koncentracijah toksičen, saj zavira citokrom c oksidazo, kar zaustavi delovanje dihalne verige, vodi v nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti in poškodbe celic. Donorje vodikovega sulfida bi lahko uporabili za zdravljenje določenih stanj, kot so ishemija miokarda, neurodegenerativne bolezni in vnetna obolenja, vendar so nujne nadaljnje raziskave glede mehanizmov delovanja in varnosti teh spojin.

KLJUČNE BESEDE:

citokrom c oksidaza, neurodegenerativne bolezni, vazodilatacija, vodikov sulfid

ABSTRACT

Hydrogen sulfide, along with carbon monoxide and nitric oxide, is an important signaling molecule that is endogenously synthesized by specific enzymes. It is involved in various physiological processes, including vasodilation, neuromodulation, and neuroprotection. Its role in protecting cells from oxidative stress is significant, and research has shown that it also regulates apoptosis and cell proliferation. Additionally, hydrogen sulfide has anti-inflammatory properties, although in some contexts, it may exert pro-inflammatory effects. Despite its many beneficial actions, it is toxic at high concentrations, as it inhibits cytochrome c oxidase, disrupting the respiratory chain, promoting the formation of reactive oxygen species, and leads to cellular damage. Hydrogen sulfide donors show potential for treating conditions such as myocardial ischemia, neurodegenerative diseases, and inflammatory disorders; however, their mech-

anisms of action and safety profiles require further investigation.

KEY WORDS:

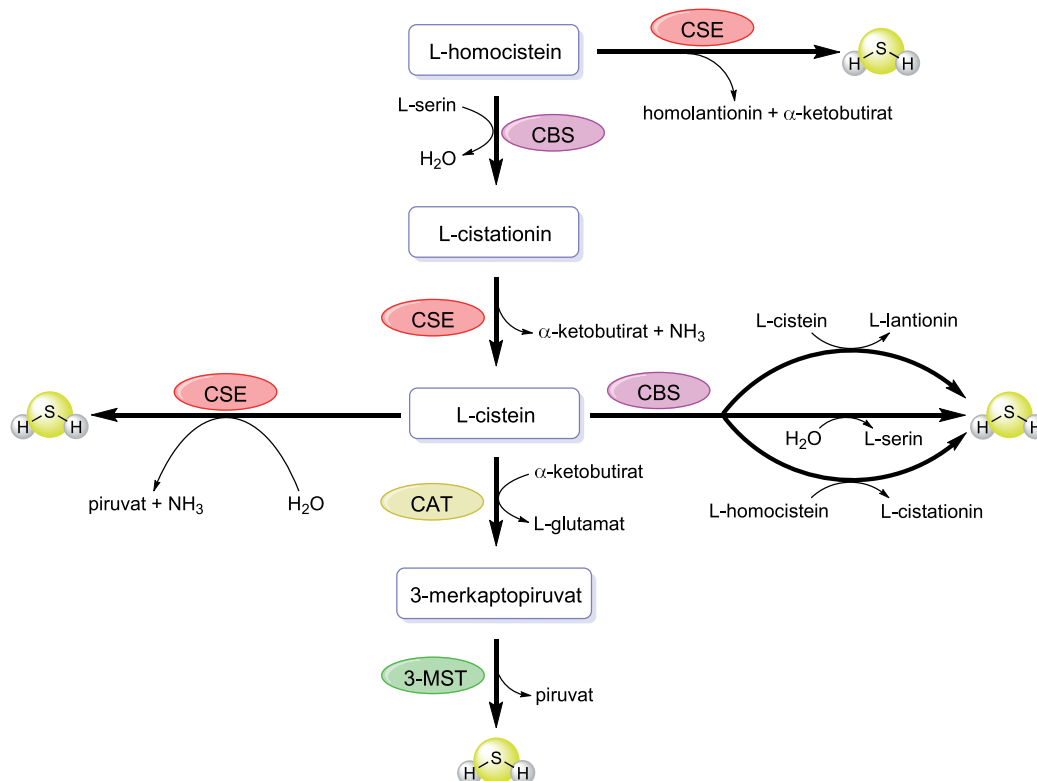
cytochrome c oxidase, hydrogen sulfide, neurodegenerative diseases, vasodilation

1 UVOD

Vodikov sulfid (H_2S) je bil v zadnjih desetletjih prepoznan kot ena izmed ključnih signalnih molekul, poleg dušikovega oksida (NO) in ogljikovega monoksida (CO). Gre za molekulo, ki je pri sobni temperaturi v plinastem agregatnem stanju in jo celice proizvajajo endogeno, njen pomen pa se

kaže v širokem spektru fizioloških in patofizioloških procesov. Sinteza H_2S poteka s pomočjo treh glavnih encimov: cistationin β -sintaze (CBS), cistationin γ -liaze (CSE) in 3-merkaptopiruvat sulfurtransferaze (3-MST). Ti encimi so različno razporejeni po tkivih in organih ter imajo specifične mehanizme delovanja (1).

CBS je v največji meri prisoten v centralnem živčnem sistemu, kjer omogoča sintezo H_2S po več poteh: s hidrolizo cisteina v serin in H_2S ; s kondenzacijo cisteina in homocisteina v cistationin in H_2S ; ter s kondenzacijo dveh molekul cisteina v lantionin in H_2S . CSE je ključni encim v žilnem sistemu in gladkomišičnih celicah, kjer katalizira sintezo H_2S iz cisteina in homocisteina (1). CBS in CSE sta citosolna encima, medtem ko je 3-MST prisoten tako v citosolu kot v mitohondrijih večine celic in tkiv. Pri sintezi H_2S deluje skupaj s cistein aminotransferazo (CAT), kjer CAT najprej pretvori cistein v 3-merkaptopiruvat, ki ga nato 3-MST pretvori v H_2S (slika 1) (1, 2).



Slika 1: Biokemijske encimske poti, vključene v sintezo vodikovega sulfida iz aminokislin, ki vsebujejo žveplo (1, 7). CAT – cistein aminotransferaza, CBS – cistationin β -sintaza, CSE – cistationin γ -liaza, 3-MST – 3-merkaptopiruvat sulfurtransferaza

Figure 1: Biochemical enzymatic pathways involved in the synthesis of hydrogen sulfide from sulfur-containing amino acids (1, 7). CAT – cysteine aminotransferase, CBS – cystathionine β -synthase, CSE – cystathionine γ -lyase, 3-MST – 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase

H₂S lahko prosto prehaja skozi fosfolipidne membrane in neposredno vpliva na številne tarčne proteine preko persulfidacije (3, 4). V procesu persulfidacije H₂S reagira s tiolnimi skupinami (R-SH) cisteinskih ostankov, pri čemer nastane persulfid (R-SSH). Opisana reakcija posledično vpliva na aktivnost različnih proteinov, ki sodelujejo pri številnih fizioloških procesih (1, 4). Namen tega članka je podrobneje predstaviti vlogo H₂S v bioloških procesih, njegovo toksičnost ter preučiti morebitne terapevtske aplikacije te molekule.

2 FIZIOLOŠKA VLOGA

2.1 VAZODILATACIJA

Ena ključnih nalog H₂S v žilnem sistemu je vazodilatacija (5). V endotelijskih in gladkomišičnih celicah H₂S nastaja predvsem s pomočjo encima CSE, njegovo delovanje pa modulirajo različni endogeni dejavniki, med njimi tudi •NO, ki z njim tvorno sodeluje pri uravnavanju žilnega tonusa (3, 5, 6). H₂S deluje tako na endotelijske kot na gladkomišične celice, njegov sprožilni mehanizem pa temelji na persulfidaciji kalijevih ionskih kanalov, kar poveča njihovo aktivnost (5, 6). Ob stimulaciji se H₂S sintetizira v endotelijskih celicah, kjer povzroči njihovo hiperpolarizacijo; ta se preko tesnih stikov prenese na gladkomišične celice. H₂S lahko tudi difundira v gladkomišične celice in tam aktivira ATP-odvisne kalijeve kanale, kar vodi v njihovo hiperpolarizacijo in posledično vazodilatacijo (6). Čeprav se H₂S sintetizira tudi v gladkomišičnih celicah, je za vazodilatacijo ključna endotelijska hiperpolarizacija (7).

2.2 OKSIDATIVNI STRES

Glutation (GSH) je pomemben antioksidant, sestavljen iz cisteina, glutamata in glicina. Ker so znotrajcelične koncentracije cisteina nižje kot koncentracije glutamata in glicina, je za celice ključnega pomena transport cistina v celico preko cistin/glutamatnega antiporterja. V celici se cistin reducira v cistein, ki se nato porabi za sintezo GSH. H₂S poveča prenos cistina preko antiporterja, poleg tega pa lahko reducira cistin v cistein že v zunajceličnem prostoru. Tako nastali cistein se prenese v celico s prenašalci ekscitatornih aminokislin, kjer se porabi za sintezo GSH. Ta mehanizem ima ključno vlogo zlasti pri z glutatom povzro-

čeni oksidativni toksičnosti, kjer se zaradi povečane zunajcelične koncentracije glutamata zmanjša prenos cistina v celico in posledično zmanjša sintezo GSH. H₂S prav tako poveča prenos glutationa v mitohondrije, ki ga sami ne morejo sintetizirati (8).

Encim 3-MST, ki je prisoten tako v mitohondrijih kot v citosolu, je ključnega pomena za sintezo H₂S, njegova aktivnost pa je regulirana z oksidacijo cisteinskih ostankov. Oksidativni stres pomembno vpliva na sintezo H₂S, saj že blage do zmerne koncentracije vodikovega peroksida povzročijo oksidacijo specifičnih cisteinskih ostankov in s tem inaktivacijo encima (2). Posledično oksidativni stres zmanjša sintezo H₂S in s tem oslabi antioksidativno zaščito celice. Zaradi tega ima H₂S dvojno vlogo: na eni strani blaži oksidativni stres, na drugi pa je njegova lastna sinteza občutljiva na oksidativne razmere.

2.3 ŽIVČNI SISTEM

Vodikov sulfid je pomemben nevromodulator. Študije navajajo, da fiziološke koncentracije H₂S selektivno povečajo odzive, ki jih posredujejo receptorji za N-metil-D-aspartat (NMDA), in olajšajo dolgotrajno povečanje sinaptične moči v hipokampusu, kar nakazuje na njegovo vlogo pri asociativnem učenju (9, 10, 11). Nasprotno pa visoke koncentracije H₂S nad 130 μM zavirajo sinaptični prenos. Mehanizem verjetno vključuje vpliv na kalcijeve kanale (npr. T-tip, Cav3.2), kar zmanjša vstop Ca²⁺ in posledično eksocitozo nevrotansmitorjev (11). Poleg nevromodulacijske vloge H₂S ščiti nevrone pred oksidativnim stresom z zvišanjem aktivnosti γ-glutamilcistein sintetaze in s povečanjem transporta cistina v celico, kar vodi v večjo tvorbo glutationa (12). H₂S vpliva tudi na astrocite, saj z višanjem znotrajcelične koncentracije Ca²⁺ ionov sproži kalcijeve valove. Ti valovi lahko nastanejo spontano ali kot odziv na dražljaje, pri čemer jih lahko sproži tudi ekscitacija nevronov. H₂S, sproščen kot odgovor na nevronske vzbujanje, lahko aktivira Ca²⁺ kanale in tako sproži širjenje kalcijevih valov v sosednje astrocite, kar omogoča medcelično komunikacijo ter prispeva k modulaciji sinaptične aktivnosti (10). Skupno H₂S deluje kot pomemben mediator v komunikaciji med nevroni in glija celicami ter prispeva k zaščiti pred škodljivimi vplivi oksidativnega stresa (10, 11, 12).

2.4 VNETHJE

Vodikov sulfid igra pomembno vlogo pri vnetju, kar podpirajo številne študije. Donorja H₂S, kot sta natrijev hidrosulfid

(NaHS) in natrijev sulfid (Na_2S), zmanjšujeta adhezijo levkocitov na žilni endotelij, zmanjšujeta infiltracijo levkocitov (predvsem nevtrofilcev in v manjši meri limfocitov) in nastanek edema. Z zaviranjem endogene sinteze H_2S pa se pojavijo nasprotni učinki. Protivnetno delovanje H_2S naj bi bilo povezano z aktivacijo od ATP-odvisnih kalijevih kanalov (13).

Kljub temu nekatere študije poročajo tudi o provnetni vlogi H_2S (13, 14). Opazili so, da H_2S spodbuja izražanje različnih provnetnih citokinov prek aktivacije jedrnega dejavnika κB (NF- κB), ki ima ključno vlogo pri uravnavanju vnetja, celične proliferacije in apoptoze. Ta proces je še posebej izrazit v monocitih, kjer z zunajceličnimi signali uravnava kinaza (ERK) sproži signalne poti, ki vodijo do aktivacije NF- κB in posledičnih provnetnih učinkov. Natančna signalna pot še ni povsem pojasnjena (14).

2.5 URAVNAVANJE CELIČNE SMRTI IN PROLIFERACIJE

Dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α) inducira ekspresijo encima CSE, ki nato sintetizira H_2S . Glede na raziskave, kjer so učinke opazovali na mišjih jetrnih celicah in celicah HEK-293 (t. i. *human embryonic kidney 293 cells*), predpostavljajo, da nastali H_2S sulfidira cistein 38 na podenoti p65 prepisovalnega dejavnika NF- κB , ta modifikacija pa okrepi vezavo koaktivatorja RPS3. Kompleks aktivatorja in koaktivatorja nato spodbuja prepisovanje antiapoptotskih genov, kar omogoča preživetje celic (15). Pomembno je tudi opažanje Yanga in sod., da so endogene koncentracije H_2S ključne za regulacijo apoptoze v gladkomišičnih celicah (16). Nasprotno pa so raziskave na človeških gladkomišičnih celicah aorte pokazale, da H_2S aktivira signalno pot ERK, ki sproži apoptotsko signalizacijo in vodi do aktivacije kaspaze-3 ter posledične apoptoze. Natančna molekularna pot tega procesa še ni popolnoma razjasnjena (17).

Regulacija s potjo CSE/ H_2S ne vpliva le na celično smrt, temveč tudi na celično rast in proliferacijo. Povečana ekspresija encima CSE in s tem povečana sinteza H_2S zavirata celično proliferacijo in sintezo DNA. To spremlja povečana aktivnost ERK, kar vodi v indukcijo izražanja zaviralca od ciklina odvisne kinaze (p21^{Cip1}), ki zavira celično rast. Čeprav igra ERK in p21^{Cip1} ključno vlogo pri zaviranju celične rasti, je verjetno, da pri tem sodelujejo tudi druge molekule (18). Nasprotno pa aplikacija eksogenega L-cisteina, ki poveča endogeno tvorbo H_2S , spodbuja proliferacijo nevronske matične celice (19). H_2S lahko vpliva tako na celično preživetje kot na proliferacijo, vendar pa so za celovi-

tejša razumevanje vpletenih mehanizmov potrebne dodatne raziskave.

3 TOKSIČNOST

Literatura navaja, da se koncentracije H_2S , sintetiziranega v telesnih tkivih, običajno gibljejo med 30 in 300 μM (6), medtem ko Furne in sod. predpostavljajo, da je dejanska koncentracija prostega H_2S bistveno nižja, okoli 15 nM (20). Ko omenjamo izpostavljenost H_2S , se koncentracije v zraku izražajo v številu delov na milijon delov (ppm). Izpostavljenost koncentracijam med 20 in 50 ppm povzroči draženje oči in dihalnega sistema, medtem ko lahko vdihavanje koncentracij 100–250 ppm za kratek čas vodi v izgubo koordinacije ter motoričnih sposobnosti. Pri približno 500 ppm (~ 15 mM) se lahko razvije pljučni edem, izpostavljenost koncentracijam nad 600 ppm pa je lahko smrtnosna že po 30 minutah. Koncentracije nad 800 ppm veljajo za smrtno nevarne (1, 21). Zakaj torej H_2S povzroča take učinke?

Citokrom c oksidaza, končni encim dihalne verige, katalizira prenos elektronov iz reduciranega citokroma c na kisik. Akutna izpostavljenost vodikovemu sulfidu (preko njegovega donorja NaHS) že v nekaj minutah reverzibilno zavira delovanje citokrom c oksidaze. Ob popolnem zaviranju encima se na njegov binuklearni center vežeta dve molekuli H_2S : ena na reducirani ion bakra, druga pa na oksidirani hem a₃, kar prepreči vezavo kisika in s tem učinkovito ustavi dihalno verigo (7, 22). Ker je citokrom c oksidaza ključna za vzdrževanje transmembranskega protonskega gradienta, potrebnega za sintezo molekul ATP z ATP sintazo, njeno zaviranje vodi v energetske krize. Celica nato kompenzatorno poveča glikolizo, kar lahko povzroči celično acidozo. Ta pa dodatno spodbuja nastanek reaktivnih zvrsti, kar lahko vodi v celično smrt (7, 21).

Zaviranje citokrom c oksidaze poviša koncentracijo superoksidnega radikala ($\text{O}_2^{\bullet-}$) zaradi prekinjene redukcije kisika v vodo. Superoksidni radikal hitro dismutira (spontano ali ob prisotnosti superoksid dismutaze) v vodikov peroksid (H_2O_2), ki nato vstopi v Fentonovo reakcijo s prostimi železovimi ioni. S tem nastane hidroksidni anion (HO^-) in visoko reaktiven hidroksilni radikal ($\text{HO}^{\bullet}$) (21). Medtem ko superoksidne radikale in H_2O_2 večinoma nevtralizirata superoksid dismutaza in katalaza, pa hidroksilni radikal neposredno poškoduje celične membrane, DNA in proteine



ter lahko sproži celično smrt (21). Prisotnost H_2S in prostega železa dodatno omogoča nastanek reaktivnih žveplovih spojin, kot so vodikov persulfid/polisulfid (H_2S_n ; $n \geq 2$), tiol persulfidi z majhno molekulsko maso (RSSH), proteinski persulfidi (PS-SH), različni polisulfidi ($RSS_{(n)}H$, $RSS_{(n)}R$ in H_2S_n ; $n > 1$), sulfenske kisline (RSOH), nitrozotioili (RSNO) in različne oblike sulfidnih mostov (PS-SR, RS-S-SR in $RS-S_n-SH$) (1, 21, 23).

4 TERAPEVTSKI POTENCIAL

Najpogostejše uporabljena skupina donorjev H_2S v raziskavah so sulfidne soli, kot sta NaHS in Na_2S . Njihova uporaba povzroči hiter porast koncentracije H_2S , vendar so zaradi hitrega izhlapevanja plina potrebni pogosti in visoki odmerki (24).

Za bolj nadzorovano sproščanje plina so razvili donor GYY4137, ki preko počasne hidrolize postopno sprošča H_2S (slika 2). GYY4137 se običajno pripravlja kot diklorometanski kompleks, kar lahko vodi v presnovo diklorometana do ogljikovega monoksida (CO), zato nekateri opaženi učinki morda izvirajo tudi iz delovanja CO. Poleg tega počasno sproščanje H_2S otežuje razločevanje med učinki samega plina, nerazgrajenega GYY4137 in morebitnih stranskih produktov (24).

Relativno nova skupina donorjev H_2S so hibridne učinkovine donorjev H_2S , združenih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (H_2S -NSAID). Sestavljene so iz klasične nesteroidne protivnetne učinkovine, ki zavira encim ciklooksigenazo, ter dodane strukture, ki sprošča H_2S . Tako združujejo protivnetni učinek z biološkimi učinki H_2S (26). Razvoj novih učinkovin na tem področju še vedno intenzivno poteka. Kljub temu da se večina raziskav osredotoča na uporabo donorjev H_2S in posledično zviševanja njegovih koncen-

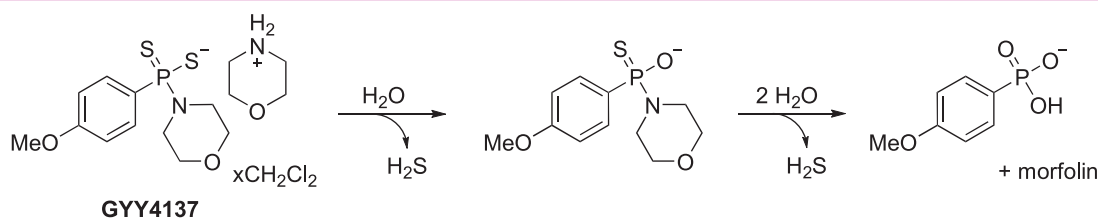
tracij, lahko v določenih patofizioloških stanjih izkoristimo zaviranje endogene sinteze H_2S . Najbolje preučeni zaviralci so propargil glicin, β -cianoalanin in aminooksicetna kislina (7). Ob tem je treba poudariti, da kljub obetavnim farmakološkim učinkom H_2S obstaja negotovost glede optimalnih terapevtskih koncentracij in možnih neželenih učinkov. Zaradi omejenih podatkov so potrebne nadaljnje farmakološke in toksikološke raziskave, ki bi omogočile natančno določitev varnih terapevtskih koncentracij za posamezne indikacije ter zagotovile zanesljivo oceno tveganja za neželene učinke in morebitno zastrupitev.

4.1 ISHEMIJA MIOKARDA

Testiranja na miših so pokazala, da lahko H_2S omeji poškodbe, povezane z ishemijo miokarda, z zaviranjem migracije in adhezije levkocitov. Poleg tega H_2S ohranja strukturo in funkcijo mitohondrijev po ishemični poškodbi, kar je ključno za preprečevanje celične smrti. Hkrati lahko ščiti kardiomiocite z zaviranjem citokrom c oksidaze, kar zmanjša nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti, ki bi sicer lahko povzročile dodatne poškodbe. Raziskave so prav tako pokazale, da H_2S zmanjša aktivacijo kaspaze-3 ter posledično zavira potek apoptoze poškodovanih miocitov, vendar te niso bile izvedene na testnih modelih *in vivo*. Kljub temu ima H_2S velik potencial za zmanjšanje poškodb in zaščito celic, zaradi česar bi lahko bil koristen pri preprečevanju nadaljnjih poškodb miokarda po ishemičnem dogodku (27).

4.2 NEVRODEGENERATIVNE BOLEZNI

Vse več raziskav se osredotoča na vlogo H_2S v centralnem živčevju in pri različnih nevrodegenerativnih boleznih. Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo predpostavljajo, da H_2S sulfidira encim kinazo 3β glikogen sintaze (GSK3 β), kar zavira fosforilacijo proteina Tau in s tem preprečuje nevro-



Slika 2: Dvostopenjska hidroliza donorja H_2S GYY4137 (25).

Figure 2: Two-step hydrolytic degradation of H_2S donor GYY4137 (25).

toksičnost. Poleg tega H_2S ojača signalno pot prepisovalnega dejavnika Nrf2, ki uravnava odziv na oksidativni stres, ter povečuje sintezo GSH. Aktivacija te poti s H_2S bi lahko predstavljala učinkovito strategijo za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni (28).

V okviru preiskav Parkinsonove bolezni so na človeških celicah nevroblastoma pokazali, da izpostavitve celic NaHS zmanjšuje apoptozo in zvišuje ravni GSH, kar ščiti nevrone pred oksidativnim stresom. Tudi ta mehanizem nakazuje potencial H_2S pri zdravljenju nevrodegenerativnih bolezni (29). Kljub obetavnim rezultatom so potrebne dodatne študije, da bi potrdili te ugotovitve, podrobneje razumeli mehanizme delovanja H_2S in ocenili terapevtski odmerek.

4.3 BOLEČINA

Raziskovalci so ugotovili, da NaHS povzroči povečano izražanje podenote receptorja NMDA, imenovane NR2B, v hrbtenjači. Ta igra pomembno vlogo pri prenašanju bolečinskih signalov in razvoju hiperalgezije. V raziskavi so z zaviranjem receptorjev NMDA odpravili NaHS-inducirano hiperalgezijo, kar kaže na ključno vlogo aktivacije receptorjev NMDA v razvoju hiperalgezije, povzročene s H_2S . Ti rezultati nakazujejo, da bi lahko zaviranje sinteze H_2S ali njegovo odstranjevanje predstavljalo obetavno terapevtsko možnost za zdravljenje nevropatske bolečine (30).

5 SKLEP

Vodikov sulfid je pomembna signalna molekula, ki sodeluje pri mnogih fizioloških procesih. Poleg vazodilatacije in nevromodulacije prispeva k zmanjševanju oksidativnega stresa, uravnavanju vnetnih procesov ter regulaciji celične apoptoze in proliferacije.

Kljub toksičnosti pri višjih koncentracijah, ko z zaviranjem citokrom c oksidaze zaustavi delovanje dihalne verige, vse več študij nakazuje na njegov terapevtski potencial. Uporaba H_2S ali njegovih donorjev bi lahko zmanjšala poškodbe po ishemičnem dogodku ter imela vlogo pri zdravljenju nevrodegenerativnih bolezni. Pri lajšanju bolečine bi lahko bili pomembni tudi zaviralci encimov, ki sodelujejo pri sintezi H_2S . Za celovito razumevanje mehanizmov delovanja H_2S in njegovih potencialnih kliničnih aplikacij pa so potrebne dodatne raziskave, pri čemer je ključno tudi vrednotenje možnih neželenih učinkov.

6 LITERATURA

1. Andrés CMC, Pérez de la Lastra JM, Andrés Juan C, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Chemistry of Hydrogen Sulfide-Pathological and Physiological Functions in Mammalian Cells. *Cells*. 2023 Nov 22;12(23):2684.
2. Módos K, Asimakopoulou A, Coletta C, Papapetropoulos A, Szabo C. Oxidative stress suppresses the cellular bioenergetic effect of the 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase/hydrogen sulfide pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Apr 19;433(4):401–7.
3. Riahi S, Rowley CN. Why can hydrogen sulfide permeate cell membranes? *J Am Chem Soc*. 2014 Oct 29;136(43):15111–3.
4. Mustafa AK, Gadalla MM, Sen N, Kim S, Mu W, Gazi SK, et al. H_2S signals through protein S-sulfhydration. *Sci Signal*. 2009 Nov 10;2(96):ra72.
5. Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of $H(2)S$ as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J*. 2001 Nov 1;20(21):6008–16.
6. Mustafa AK, Sikka G, Gazi SK, Stepan J, Jung SM, Bhunia AK, et al. Hydrogen sulfide as endothelium-derived hyperpolarizing factor sulfhydrates potassium channels. *Circ Res*. 2011 Nov 11;109(11):1259–68.
7. Cirino G, Szabo C, Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiol Rev*. 2023 Jan 1;103(1):31–276.
8. Kimura Y, Goto Y, Kimura H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Jan;12(1):1–13.
9. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci*. 1996 Feb 1;16(3):1066–71.
10. Nagai Y, Tsugane M, Oka J, Kimura H. Hydrogen sulfide induces calcium waves in astrocytes. *FASEB J*. 2004 Mar;18(3):557–9.
11. Kamat PK, Kalani A, Tyagi N. Role of Hydrogen Sulfide in Brain Synaptic Remodeling. *Methods Enzymol*. 2015 Jan 13;555:207–229.
12. Kimura Y, Dargusch R, Schubert D, Kimura H. Hydrogen sulfide protects HT22 neuronal cells from oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2006 Mar-Apr;8(3-4):661–70.
13. Zano R, Brancialeone V, Distrutti E, Fiorucci S, Cirino G, Wallace JL. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J*. 2006 Oct;20(12):2118–20.
14. Zhi L, Ang AD, Zhang H, Moore PK, Bhatia M. Hydrogen sulfide induces the synthesis of proinflammatory cytokines in human monocyte cell line U937 via the ERK-NF-kappaB pathway. *J Leukoc Biol*. 2007 May;81(5):1322–32.
15. Sen N, Paul BD, Gadalla MM, Mustafa AK, Sen T, Xu R, et al. Hydrogen sulfide-linked sulfhydration of NF-kB mediates its antiapoptotic actions. *Mol Cell*. 2012 Jan 13;45(1):13–24.
16. Yang G, Wu L, Wang R. Pro-apoptotic effect of endogenous H_2S on human aorta smooth muscle cells. *FASEB J*. 2006 Mar;20(3):553–5.
17. Yang G, Sun X, Wang R. Hydrogen sulfide-induced apoptosis of human aorta smooth muscle cells via the activation of mitogen-activated protein kinases and caspase-3. *FASEB J*. 2004 Nov;18(14):1782–4.



18. Yang G, Cao K, Wu L, Wang R. Cystathionine gamma-lyase overexpression inhibits cell proliferation via a H₂S-dependent modulation of ERK1/2 phosphorylation and p21Cip/WAK-1. *J Biol Chem.* 2004 Nov 19;279(47):49199–205.
19. Wang Z, Liu DX, Wang FW, Zhang Q, Du ZX, Zhan JM, et al. L-Cysteine promotes the proliferation and differentiation of neural stem cells via the CBS/H₂S pathway. *Neuroscience.* 2013 May 1;237:106–17.
20. Furne J, Saeed A, Levitt MD. Whole tissue hydrogen sulfide concentrations are orders of magnitude lower than presently accepted values. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(5):R1479–85.
21. Truong DH, Eghbal MA, Hindmarsh W, Roth SH, O'Brien PJ. Molecular mechanisms of hydrogen sulfide toxicity. *Drug Metab Rev.* 2006;38(4):733–44.
22. Di Meo I, Fagiolarì G, Prella A, Viscomi C, Zeviani M, Tiranti V. Chronic exposure to sulfide causes accelerated degradation of cytochrome c oxidase in ethylmalonic encephalopathy. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Jul 15;15(2):353–62.
23. Kolluru GK, Shen X, Kevil CG. Reactive Sulfur Species. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2020;40(4):874–884.
24. Powell CR, Dillon KM, Matson JB. A review of hydrogen sulfide (H₂S) donors: Chemistry and potential therapeutic applications. *Biochem Pharmacol.* 2018 Mar;149:110–123.
25. Alexander BE, Coles SJ, Fox BC, Khan TF, Maliszewski J, Perry A, et al. Investigating the generation of hydrogen sulfide from the phosphonamidodithioate slow-release donor GYY4137. *Med. Chem. Commun.* 2015;6:1649–1655.
26. Mijušković A, Wray S, Arrowsmith S. A hydrogen sulphide-releasing non-steroidal anti-inflammatory, ATB-346, significantly attenuates human myometrial contractions. *Pharmacol Rep.* 2025 Feb;77(1):287–294.
27. Elrod JW, Calvert JW, Morrison J, Doeller JE, Kraus DW, Tao L, et al. Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Sep 25;104(39):15560–5.
28. Giovinazzo D, Bursac B, Sbodio JI, Nalluru S, Vignane T, Snowman AM, et al. Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer's disease by sulphydrating GSK3 β and inhibiting Tau hyperphosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Jan 26;118(4):e2017225118.
29. Liu L, Wang J, Wang H. Hydrogen sulfide alleviates oxidative stress injury and reduces apoptosis induced by MPP⁺ in Parkinson's disease cell model. *Mol Cell Biochem.* 2020 Sep;472(1–2):231–240.
30. Zhao S, Liu FF, Wu YM, Jiang YQ, Guo YX, Wang XL. Upregulation of spinal NMDA receptors mediates hydrogen sulfide-induced hyperalgesia. *J Neurol Sci.* 2016 Apr 15;363:176–81.

MOŽNOSTI TERAPEVTSKE UPORABE NANODELCEV S STRUKTURO TEKOČIH KRISTALOV KOT DOSTAVNIH SISTEMOV ZDRAVILNIH UČINKOVIN THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF LIQUID CRYSTALLINE NANOPARTICLES AS DRUG DELIVERY SYSTEMS

AVTORICE / AUTHORS:

asist.-razisk. Monika Prašnikar, mag. farm.

asist. Mercedes Vitek, mag. farm.

doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mirjam.gosenca.matjaz@ffa.uni-lj.si



POVZETEK

Nanodelci s strukturo tekočih kristalov so termodinamsko stabilni nanodostavni sistemi z urejeno strukturo, ki združujejo lastnosti kristalnih trdnih snovi in tekočin. Njihova edinstvena struktura omogoča vgradnjo hidrofilnih, amfifilnih in hidrofobnih zdravilnih učinkovin. Najpogostejše prednosti vgradnje zdravilnih učinkovin v nanodelce s strukturo tekočih kristalov, ki jih lahko oblikujemo za različne načine aplikacije, so zaščita zdravilne učinkovine, prirejeno sproščanje in izboljšana biološka uporabnost. Za peroralno aplikacijo vgrajujemo zdravilne učinkovine v nanodelce s strukturo tekočih kristalov z namenom izboljšanja absorpcije in biološke uporabnosti slabo topnih zdravilnih učinkovin, zaščite nestabilnih zdravilnih učinkovin ali preprečevanja neželenih učinkov. Pri dermalni uporabi sta izraziti prednosti nanodelcev s strukturo tekočih kristalov prirejeno sproščanje in izboljšana permeabilnost zdravilnih učinkovin v globlje plasti tkiva. Hkrati nanodelci s strukturo tekočih kristalov omogočajo ciljano zdravljenje raka ali bolezni možganov in prinašajo nove priložnosti dostave cepiv in bioloških učinkovin, kot so proteini, peptidi in nukleinske kisline. Preboj teh nanodelcev v klinično uporabo upočasnjuje predvsem nepredvidljiva kinetika sproščanja zdravilnih učinkovin in pomanjkanje biorelevantnih modelov in študij. Kljub temu so nanodelci s strukturo tekočih kristalov raznovrsten dostavni sistem, ki ponuja priložnost za oblikovanje dostopnih in pacientu prijaznih zdravil.

KLJUČNE BESEDE:

heksosomi, kubosomi, metode izdelave, na lipidih osnovani dostavni sistemi, načini aplikacije, nanodelci, tekoči kristali

ABSTRACT

Liquid crystalline nanoparticles are thermodynamically stable nanodelivery systems with an ordered structure, combining the properties of crystalline matter and liquids. Their unique structure enables incorporation of hydrophilic, amphiphilic, and hydrophobic active pharmaceutical ingredients. Their protection, controlled release, and enhanced bioavailability are the most common advantages of liquid crystalline nanoparticles, which can be tai-



lored for various routes of administration. In oral delivery, active pharmaceutical ingredients are incorporated into liquid crystalline nanoparticles to improve their absorption and bioavailability, protect unstable active pharmaceutical ingredients, or prevent their side effects. For dermal application, controlled release and enhanced permeability of active pharmaceutical ingredients into deeper tissue layers are key advantages. Moreover, liquid crystalline nanoparticles enable targeted therapy for cancer and brain diseases and offer new opportunities for the delivery of vaccines and biological active substances such as proteins, peptides, and nucleic acids. However, clinical translation of these nanoparticles is hindered primarily by burst release kinetics and a lack of biorelevant models and studies. Despite these challenges, liquid crystalline nanoparticles represent a versatile delivery platform with the potential to develop accessible and patient-friendly medicines.

KEY WORDS:

administration routes, cubosomes, hexosomes, lipid-based delivery systems, liquid crystals, nanoparticles, preparation methods

1 UVOD

Uporaba nanotehnoloških pristopov pri oblikovanju dostavnih sistemov odpira nove možnosti za učinkovito in k pacientu usmerjeno zdravljenje (1, 2). Med njimi so zanimivi nanodostavni sistemi na osnovi lipidov, med katere uvrščamo nanodelce s strukturo tekočih kristalov (angl. *liquid crystalline nanoparticles*, LCNP). Tekoči kristali predstavljajo vmesno stanje med trdno in tekočo fazo. Sestavljajo jih delno urejeni hidrati ali solvati določenih površinsko aktivnih snovi, ki jih imenujemo mezogeni. Glede na mehanizem nastanka jih delimo na termotropne, ki nastanejo s spremembo temperature, in liotropne, ki nastanejo z dodatkom topila trdni snovi v odvisnosti od razmerja sestavin in drugih pogojev, kot je na primer temperatura (3, 4). Termotropni tekoči kristali se v raziskavah sicer proučujejo kot temperaturno odzivni dostavni sistemi zdravilnih učinkovin, vendar je primarni raziskovalni fokus na področju dostave zdravilnih učinkovin usmerjen v liotropne tekoče kristale (5).

2 NANODELCI S STRUKTURO TEKOČIH KRISTALOV

Kot dostavne sisteme lahko uporabimo liotropne tekoče kristale v tako imenovani obliki »bulk« ali kot disperzijo LCNP. Liotropni tekoči kristali v obliki »bulk« so viskozni sistemi z makroskopskim videzom gela, kjer mezogeni tvorijo trodimenzionalno strukturo tekočih kristalov po celotnem volumnu sistema. Pri tem nastanejo lamelarne, heksagonalne ali kubične mezofaze, med katerimi lahko poteče fazni prehod s spreminjanjem pogojev, kot so sestava, pH in/ali temperatura. V primerjavi z obliko »bulk« večino disperzije LCNP predstavlja disperzni medij, običajno voda ali pufer, v katerem so dispergirani LCNP. Ti predstavljajo posamezne enote, katerih notranjost tvorijo mezogeni urejeni v različne mezofaze tekočih kristalov, najpogostejše heksagonalne faze, imenovane heksosomi, ali kubične faze, imenovane kubosomi (slika 1). Za razliko od oblike »bulk« je viskoznost disperzije LCNP zaradi visokega deleža disperznega medija nizka, prav tako je potrebna stabilizacija s površinsko aktivnimi snovmi, ki obdajajo nanodelce in preprečujejo njihovo združevanje (6). Kubosomi tvorijo kompleksno tridimenzionalno struk-

SLOVAR

Tekoči kristali: snovi, ki imajo lastnosti kristalnih trdnih snovi (urejenost, anizotropnost, dvolumnost, mehanska stabilnost) in tekočin (tok).

Liotropni tekoči kristali: tekoči kristali, ki jih tvorijo površinsko aktivne snovi v topilu.

Termotropni tekoči kristali: tekoči kristali, ki nastanejo s segrevanjem trdnih snovi.

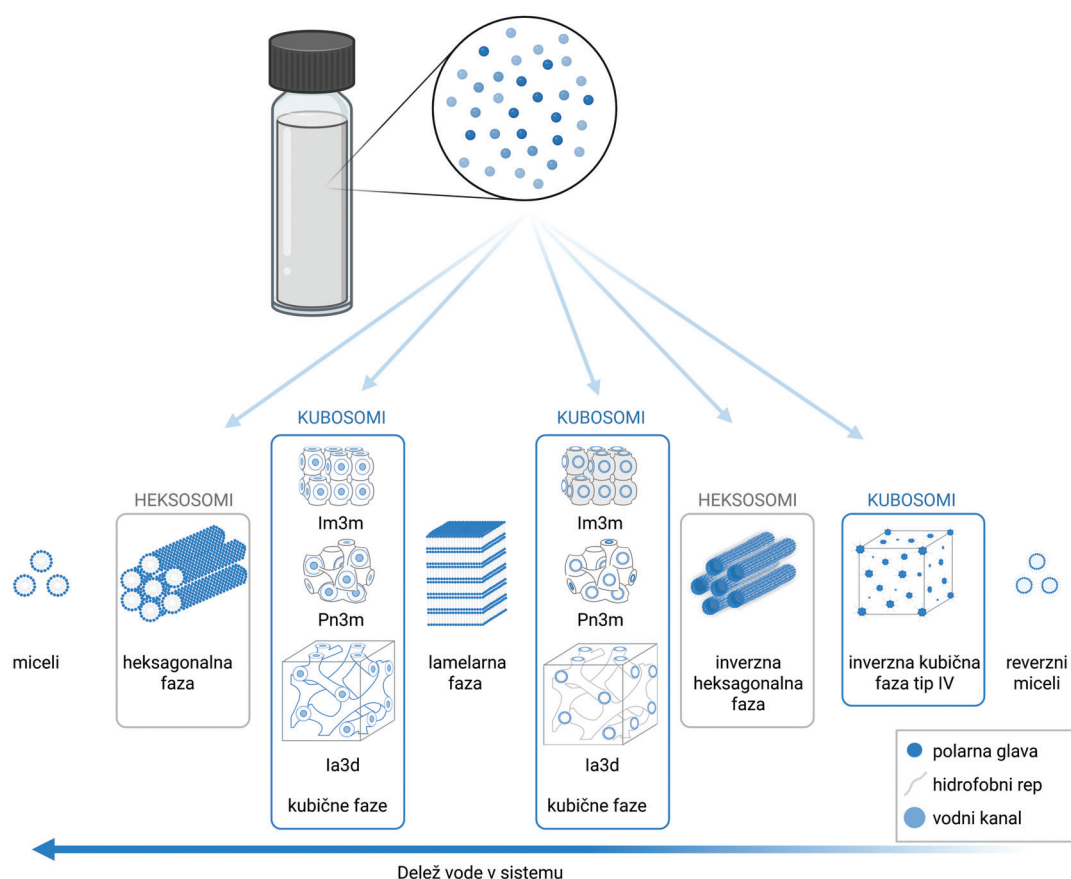
Mezofaze: različne oblike urejenosti molekul v tekočih kristalih, ki se med seboj razlikujejo po optičnih in drugih lastnostih (npr. kubične, heksagonalne, lamelarne mezofaze). Med njimi lahko pri spremembi pogojev poteče fazni prehod.

Mezogen: molekula, ki tvori tekoče kristale.

Nanodelci s strukturo tekočih kristalov (LCNP): termodinamsko stabilni nanodelci z jedrom iz tekočih kristalov, obdanim z ovojem stabilizatorja (npr. kubosomi, heksosomi), ki združujejo prednosti nanodelcev (npr. velika specifična površina) in tekočih kristalov (spontan nastanek, urejenost, anizotropnost) (3, 82).

turo iz neprekinjenega ukrivljenega lipidnega dvosloja debeline $\sim 3,5$ nm in vodnih kanalov s premerom ~ 5 nm z različnimi simetrijami. V odvisnosti od strukture pod kubične faze spada več različnih ureditev mezogenov imenovanih Im3m, Pn3m ali Ia3d, ki lahko sestavljajo notranjo strukturo kubosomov (7, 8). Heksosomi pa imajo cilindrično dvodimenzionalno strukturo šestkotnih oblik z gosto zloženimi vodnimi kanali. Hitrost sproščanja zdravilnih učinkovin iz LCNP je odvisna od notranje strukture oziroma mezofaze nanodelcev in značilnosti zdravilne učinkovine. Hidrofobne zdravilne učinkovine prehajajo lipidne dvosloje dostavnega sistema z difuzijo, zato njihovo hitrost sproš-

čanja določa porazdelitveni koeficient zdravilne učinkovine. Hidrofilne molekule pa difundirajo le po vodnih kanalih, zato je sproščanje teh počasnejše iz heksosomov, kjer vodni kanali medsebojno niso povezani, v primerjavi s kubosomi, kjer so vodni kanali povezani (9). Hitrost sproščanja je odvisna tudi od velikosti molekule zdravilne učinkovine, pri čemer se manjše zdravilne učinkovine sproščajo hitreje. Zanimivo je, da se v kubosome lahko vgrajujejo proteinske molekule, ki so večje od premera vodnih kanalov (~ 5 nm). To bi lahko bila posledica fleksibilnosti kubične faze, ki omogoča premikanje molekul skozi vodne kanale in prehodno tvorbo večjih prostorov, po katerih se



Slika 1: Različne mezofaze spontane organizacije mezogenov glede na delež vode v sistemu. Nanodelci s strukturo tekočih kristalov se imenujejo kubosomi, kadar imajo notranjo strukturo kubičnih faz (Im3m, Pn3m ali Ia3d ali inverzna kubična faza IV), oziroma heksosomi, če izkazujejo heksagonalne faze (heksagonalno ali inverzno heksagonalno) (3, 10, 11). Slika je narejena s pomočjo programa BioRender. <https://BioRender.com/l64z434>.

Figure 1: Liquid crystal mesophases that mesogens can form based on water content in the system. Liquid crystalline nanoparticles are referred to as cubosomes or hexosomes, when their internal structure corresponds to a cubic phase (Im3m, Pn3m or Ia3d or the inverse cubic phase type IV) or a hexagonal phase (hexagonal or inverse hexagonal phase), respectively (3, 10, 11). Created in BioRender. <https://BioRender.com/l64z434>.

molekula premika, podobno peristaltiki. Sproščanje večjih molekul, predvsem bioloških, je posledično močno upočasnjeno, na primer v raziskavah se je v 3 tednih iz kubsomov sprostilo manj kot 12 % ovalbumina (42,7 kDa) in ovotransferina (75,8 kDa) (7).

Zaradi svoje lipidne sestave in urejene strukture LCNP posnemajo biološke membrane, pri čemer jih odlikuje visoko razmerje med površino in volumnom, številni vodni kanali in termodinamska stabilnost, pri čemer je za slednjo pomembna predvsem zadostna količina disperznega

Preglednica 1: Osnovne sestavine nanodelcev s strukturo tekočih kristalov kot dostavnih sistemov zdravilnih učinkovin in funkcionalne sestavine, ki prispevajo k vgradnji, tarčni dostavi ali prirejenemu sproščanju oziroma delovanju vgrajene zdravilne učinkovine.
Table 1: Basic components of liquid crystalline nanoparticles as drug delivery systems and functional components that contribute to drug encapsulation, targeted delivery, controlled release or activity.

Vrsta sestavine	Vloga	Sestavine	Reference
Lipidi	Tvorilci tekočih kristalov	Glicerilmonooleat Fitantriol Fosfolipidi Monogliceridi linolne, stearinske, dokozaheksaenojske, eikozapentaenojske ali heptadekaenojske kisline DOPE Glicerilmonooleileter Monoelaidin Fosfatidiletanolamin Oleoiletanolamin PEG-ilirani fosfolipidi Glikolipidi	(10, 11, 15, 16)
Površinsko aktivne snovi	Fizikalna stabilizacija disperzije	Poloksamer 407 Poloksamer 188 Polisorbat 80 Cremophor EL Soli žolčnih kislin Propoksilat Procetyl®	(11, 19–21)
Ostalo	Podaljšan čas zadrževanja v krvnem obtoku Preprečevanje opsonizacije	PEG-ilirani lipidi (npr. DSPE-PEG2000)	(10)
	Mukoadhezivnost	Hitosan	(19)
	Prirejeno sproščanje zdravilne učinkovine	Hialuronska kislina Hitosan	(22)
	Vgradnja siRNA, mRNA, DNA	Kationski lipidi (npr. DOTAP, DDAB, razvejan poli(etilenimin))	(11)
	Tarčno zdravljenje (tumorji, možgani)	Folna kislina Peptidi, ki izboljšajo privzem v celice (D4, TAT) Laktoferin Monoklonska protitelesa	(11, 23, 24)
	Izboljššan prehod krvno-možganske bariere	Lektin, ki se veže na olfaktorno sluznico (angl. <i>odorranalectin</i>)	(25)

DOPE – dioleoilfosfatidiletanolamin, PEG – polietilenglikol, DSPE-PEG – 1, 2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin-poli(etilen glikol), DOTAP – 1,2 dioleoiloksi 3 (trimetilamonijev) propan, DDAB – didecildimetilamonijev bromid.

medija (12). Za razliko od liposomov, ki v celice vstopajo z endocitozo, lahko LCNP zaradi negativne ukrivljenosti membrane tvorijo več interakcij s celično membrano in se z njo tudi zlijejo, kar omogoča izboljššan privzem LCNP v primerjavi z liposomi. Hkrati pa je zlivanje z membrano vzrok za potencialno toksičnost LCNP, saj se lipidi zaradi zlivanja z membrano vanjo vgradijo in lahko porušijo njeno strukturo in v membrani tvorijo pore (13, 14).

Osnovni gradniki oziroma mezogeni v LCNP so amfifilni lipidi, gliceril monooleat (GMO) in fitantriol. V raziskavah so bili uporabljeni tudi fosfolipidi, monogliceridi drugih maščobnih kislin (linolne, stearinske, dokozaheksaenojske, eikozapentaenojske), glicerilmonooleileter, monoelaidin, fosfatidiletanolamin, oleoiletanolamin, glikolipidi in fosfolipidi z vezanimi verigami polietilenglikola (11, 15, 16). GMO je najpogostejše uporabljen lipid zaradi svoje biokompatibilnosti in biorazgradljivosti, vendar je občutljiv na oksidacijo in hidrolizo, kar lahko vpliva na stabilnost nanodelcev po aplikaciji in dolgoročno stabilnost disperzije LCNP (6). Deluje šibko hemolitično, zato moramo posebno pozornost nameniti varnosti parenteralnih formulacij z GMO (17). Fitantriol je sicer odporen na hidrolizo, vendar draži kožo, zato kot pomožna snov v zdravilih ni priporočljiv v koncentracijah višjih od 3 % (18). Hkrati je toksičnost LCNP odvisna od njihove sestave, pri čemer lipidi z razvejanimi verigami, kot je fitantriol, destabilizirajo celične membrane ob zlivanju z njimi (13, 14).

Za doseganje fizikalne stabilnosti koloidne disperzije nanodelcev so pomembne sestavine LCNP stabilizatorji, kot so poloksamer 407, polisorbit 80 in žolčne kisline (19). Za stabilizacijo LCNP iz GMO in fitantriola se uporablja tudi derivat polietoksietiliranega ricinusovega olja (Cremophor), fizikalno stabilnost LCNP na osnovi fitantriola pa je prav tako mogoče izboljšati z dodatkom polietilenglikol (PEG)-iliranih fitanil kopolimerov (20, 21).

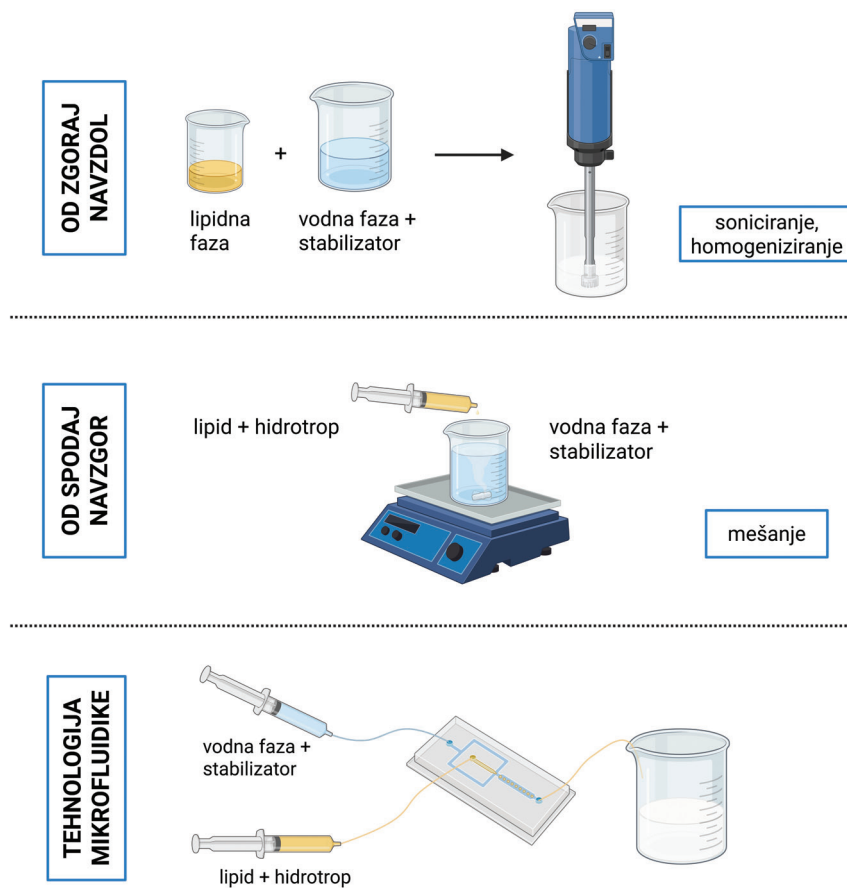
Z optimizacijo sestave in površine LCNP lahko oblikujemo dostavne sisteme, ki so odzivni na različne pogoje, kot so pH, ionska moč, temperatura. Ti dejavniki sprožijo fazni prehod med posameznimi fazami notranje strukture LCNP in posledično prirejeno sproščanje zdravilne učinkovine na tarčnem mestu. Prav tako lahko tarčno dostavo dosežemo s spremembo površine LCNP z različnimi funkcionalnimi sestavinami (preglednica 1). Raziskovalci ta pristop najpogostejše proučujejo za peroralno aplikacijo zdravilnih učinkovin ali v primeru dostave protitumornih zdravilnih učinkovin ter bioloških učinkovin. Dostava slednjih z LCNP je še posebej zanimiva z vidika zaščite zdravilne učinkovine in njenega podaljšanega sproščanja, kar zmanjša pogostost odmerjanja in olajša zdravljenje (11).

3 METODE IZDELAVE NANODELCEV S STRUKTURO TEKOČIH KRISTALOV

Metode izdelave LCNP temeljijo na dveh glavnih pristopih, in sicer 1) »od zgoraj navzdol« (angl. *top-down*) z dispergiranjem liotropnih tekočih kristalov (v obliki »bulk«) z visoko-energijskimi metodami, 2) »od spodaj navzgor« (angl. *bottom-up*) s spontanim oblikovanjem LCNP ob vnosu manjše količine energije (6) in 3) s tehnologijo mikrofluidike, ki omogoča natančen nadzor procesnih parametrov (11). Shematičen prikaz metod izdelave LCNP je podan na sliki 2.

Metoda »od zgoraj navzdol«: V okviru te metode najprej združimo lipidno fazo z vodno fazo, s čimer spodbudimo samourejanje lipidnih molekul in nastanek tekočih kristalov v obliki »bulk« (6). Po združitvi lipidne in vodne faze počakamo, da nastanejo tekoči kristali v obliki »bulk« po celotnem volumnu disperzije, najpogostejše pa neposredno po združitvi obeh faz sočasno z nastankom oblike »bulk« poteka njihovo dispergiranje v LCNP z uporabo visokoenergijskih metod, kot so soniciranje in visokostrižna ali visokotlačna homogenizacija. Za optimizacijo procesa izdelave LCNP ali povečanja učinkovitosti vgrajevanja zdravilne učinkovine lahko obe fazi pred združitvijo segrejemo, kar imenujemo emulzijska metoda. Za raztapljanje zdravilne učinkovine v lipidni fazi so pogosto potrebna tudi organska topila, kot so kloroform, etanol ali tetrahidrofuran, ki jih pred mešanjem z vodno fazo odparimo. Ta pristop omogoča tvorbo nanodelcev z nadzorovano velikostjo in ozko porazdelitvijo velikosti (indeks polidisperznosti 0,1–0,4), vendar ni primeren za vgradnjo zdravilnih učinkovin, občutljivih na visoko temperaturo ali mehanski stres, ali za izdelavo LCNP na večji proizvodni skali (6, 11).

Metoda »od spodaj navzgor«: Inovativno nizkoenergijsko metodo, pri kateri je ključna uporaba hidrotropa, so razvili Spicer in sodelavci in običajno poteka s kapljanjem lipidne faze v vodno fazo ali obratno med mešanjem na magnetnem mešalu (26). Pri tej metodi hidrotrop omogoča solubilizacijo molekul mezogena, ki ob mešanju tvorijo nukleacijska jedra v vodni fazi, iz katerih spontano nastanejo nanodelci. Primerni hidrotropi so etanol, PEG ali propilenglikol, hkrati pa so za tvorbo nanodelcev s samozdruževanjem lipidov ključni tudi specifični pogoji (razmerje sestavin, temperatura). Prednost metode »od spodaj navzgor« je izogib tvorbi tekočih kristalov v viskozni obliki »bulk« in vnos manjše količine energije, zato je zlasti primerna za nestabilne zdravilne učinkovine, kot so biološke učinkovine.



Slika 2: Metode izdelave nanodelcev s strukturo tekočih kristalov (6, 11, 19). Slika je narejena s pomočjo programa BioRender. <https://BioRender.com/k14o693>.

Figure 2: Methods for the preparation of liquid crystalline nanoparticles (6, 11, 19). Created in BioRender. <https://BioRender.com/k14o693>.

Ta metoda omogoča izdelavo LCNP na večji skali in je okolju prijazna trajnostna metoda. Omejitve pa predstavljajo daljši čas, ki je potreben za vzpostavitev strukture LCNP, možnost zaostanka organskih topil in širša porazdelitev velikosti, zato je v nekaterih primerih potrebno dodatno soniciranje ali homogenizacija (6).

Tehnologija mikrofluidike: Ta metoda omogoča natančen nadzor nad procesom mešanja lipidne in vodne faze v mikrokanalih in kontinuirano proizvodnjo LCNP. Pri tem nastanejo homogene disperzije LCNP z ozko porazdelitvijo velikosti. Ta metoda je stroškovno učinkovitejša in omogoča hitrejšo izdelavo LCNP v primerjavi s prej omenjenima metodama, predvsem pa omogoča nadzor nad velikostjo in porazdelitvijo velikosti LCNP (27, 28). Za medprocesno spremljanje strukture nastalih nanodelcev s tehnologijo mikrofluidike je v razvoju sklopljena metoda ozkokotnega rentgenskega sipanja (28).

Z nadaljnjimi postopki, kot sta sušenje z razprševanjem ali sušenje z zamrzovanjem, lahko LCNP pretvorimo v trdno obliko predvsem pri oblikovanju formulacij za nanos na nosno sluznico ali v pljuča (29).

4 NAČINI APLIKACIJE NANODELCEV S STRUKTURO TEKOČIH KRISTALOV

LCNP se proučujejo za različne vrste aplikacij (slika 3) (6, 30–39). Glede na način aplikacije LCNP kot nanodostavni sistemi za zdravilne učinkovine izkazujejo različne prednosti, med katerimi izstopa predvsem izboljšana biološka uporabnost vgrajene učinkovine. Hkrati je za LCNP značilen učinek povečane prepustnosti in zadr-

ževanja, kar lahko izkoriščamo za tarčno zdravljenje tumorjev (6).

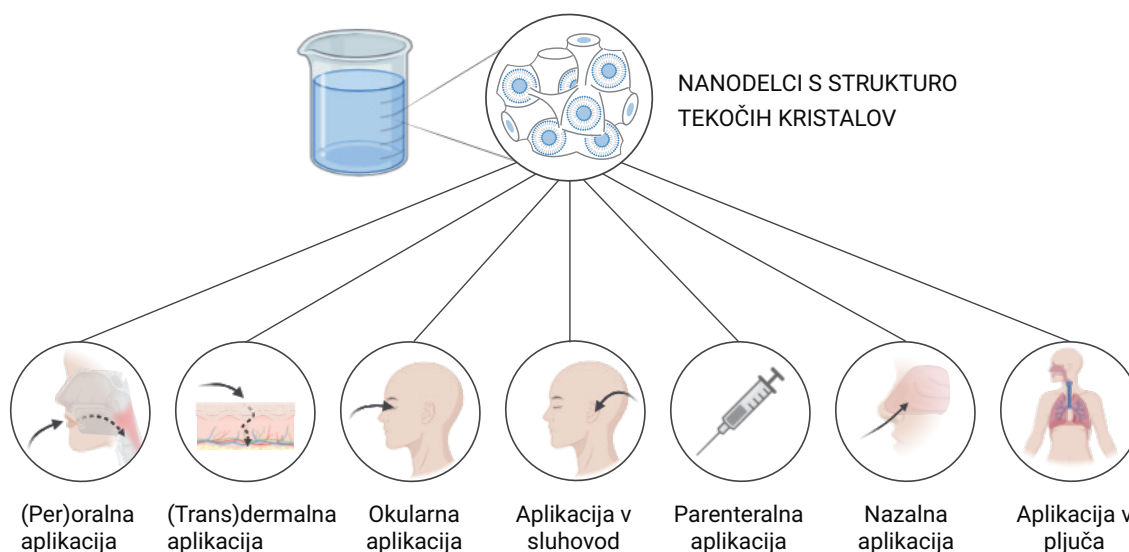
4.1 (PER)ORALNA APLIKACIJA

Ključna prednost peroralne in oralne aplikacije zdravilnih učinkovin, vgrajenih v LCNP, je izboljšana biološka uporabnost, ki temelji na različnih dejavnikih. Poleg zaščite zdravilne učinkovine pred vplivi prebavnega trakta je pomembna lastnost LCNP tudi bioadhezivnost zaradi sposobnosti privzema vode in dehidracije sluznic, kar vodi v mukoadhezijo. Hkrati struktura LCNP omogoča olajšano zlivanje z membrano in dostavo zdravilnih učinkovin z endocitozo, posredovano s klatrini, kaveolini ali lipidnimi rafti (6, 32, 40, 41). Zaradi podobnosti biološkim membranam LCNP solubilizirajo slabo topne zdravilne učinkovine, kot je na primer ciklosporin A, ter izboljšajo njihovo absorpcijo oziroma prikritje okus (30, 31, 42). Vgradnja slabo topnih protitumornih zdravilnih učinkovin v LCNP, na primer paklitaksela in doksorubicina, poleg izboljšane biološke uporabnosti omogoča tudi manjšo pojavnost neželenih učinkov (30, 41, 6). Zaradi teh lastnosti so raziskave na področju LCNP usmerjene tudi v peroralno aplikacijo bioloških učinkovin, na primer inzulina ali protimikrobnih peptidov AP114, DPK-060 in LL-37, ki se trenutno večinoma aplicirajo parenteralno (11). Pri tem je pomembna izbira gradnikov za tvorbo LCNP za peroralno aplikacijo,

saj se GMO in estri maščobnih kislin lahko razgradijo ob prisotnosti lipaz v tankem črevesu, medtem ko so fitantriol in etrski derivati stabilni (6).

4.2 (TRANS)DERMALNA APLIKACIJA

Številne raziskave obsegajo dostavo zdravilnih učinkovin v ali skozi kožo s pomočjo tekočih kristalov, ki v roženi plasti kože tvorijo depo obliko, iz katere se sprošča zdravilna učinkovina v globlje plasti kože. Tekoči kristali v obliki »bulk« so zaradi visoke viskoznosti in konsistence gela neposredno primerni za nanos na kožo, kljub nižji viskoznosti pa se za dermalno aplikacijo uporabljajo tudi disperzije LCNP (6, 32, 33). Pomembna prednost tekočih kristalov in njihovih disperzij je sestava teh sistemov, saj običajno vsebujejo GMO in oleinsko kislino (pogosto prisotno kot nečistoto GMO), ki delujeta kot pospeševalca penetracije ter povečata obseg dostave zdravilne učinkovine v globlje plasti kože (43). Disperzije LCNP so raziskovalci uporabili za zdravljenje aken, pri čemer so pri vgradnji zdravilnih učinkovin, kot je azelainska kislina, dokazali prirejeno sproščanje, izboljšano terapevtsko učinkovitost in manj draženja kože ter sistemskih neželenih učinkov (44). Podobno so raziskovalci ugotovili tudi pri vgradnji drugih zdravilnih učinkovin v LCNP, na primer protivnetne zdravilne učinkovine diklofenaka, protiglivične zdravilne učinkovine lulikonazola ter apre-



Slika 3: Proučevani načini aplikacije nanodelcev s strukturo tekočih kristalov. Slika je narejena s pomočjo programa BioRender, <https://BioRender.com/b27n791>.

Figure 3: Explored administration routes for liquid crystalline nanoparticles in research. Created in BioRender. <https://BioRender.com/b27n79>.



milasta za zdravljenje luskavice (45–47). LCNP prav tako predstavljajo pomemben pristop k reševanju izzivov, povezanih z odpornostjo na antibiotike, saj omogočajo učinkovito zdravljenje s protimikrobnimi peptidi (npr. LL-37), ki so slabo topni in občutljivi na razgradnjo (48).

Preko tvorbe depo oblike v roženi plasti LCNP omogočajo tudi transdermalno dostavo zdravilnih učinkovin kot alternativo peroralni aplikaciji, s čimer se lahko izognemo neželenim učinkom v gastrointestinalnem traktu. Primer so nesteroidni antirevmatiki, kot sta etodolak za zdravljenje revmatoidnega artritisa in tenoksikam za zdravljenje osteoartritisa, ki povzročajo poškodbe želodčne sluznice (34, 49). Neželeni učinki so pogosti tudi pri imunosupresivnih zdravilnih učinkovinah za zdravljenje kroničnih bolezni, kot sta kolhicin za zdravljenje protina in rapamicin za zdravljenje luskavice (50, 51).

4.3 OKULARNA APLIKACIJA

Po aplikaciji zdravilnih učinkovin na očesno sluznico pride zaradi solzenja, mežikanja in drugih ovir do hitrega odstranjevanja s površine očesa, kar posledično zahteva pogostejše odmerjanje. To lahko naslovimo z vgradnjo zdravilnih učinkovin v LCNP, ki se na očesni sluznici zadržujejo dalj časa zaradi večje viskoznosti disperzije kubosomov in manjše površinske napetosti v primerjavi s suspenzijo ali raztopino zdravilne učinkovine. Hkrati je za nanodelce značilna boljša adhezija v primerjavi z večjimi delci enake sestave, pri LCNP pa je ta lastnost še bolj poudarjena zaradi sposobnosti privzema vode, ki vodi v mukoadhezijo (52, 53). Prirejeno sproščanje so raziskovalci dokazali pri vgradnji latanoprost in beklometazona v LCNP za zdravljenje očesne hipertenzije (12, 35, 36). Vgradnja antibiotika vankomicina v LCNP je povečala penetracijo v očesno tkivo, kar je izrazito izboljšalo učinkovitost zdravljenja bakterijskega keratitisa, pri katerem je značilna penetracija bakterij v globlje plasti roženice, ki jih vankomicin v obliki raztopine ne doseže (54).

4.4 PARENTERALNA APLIKACIJA

Peptidne in proteinske zdravilne učinkovine so nestabilne v prebavnem traktu, zato jih najpogosteje apliciramo parenteralno. Zaradi hitre razgradnje s proteazami v krvi in izločanja skozi ledvice pa imajo peptidi in manjši proteini pogosto kratek razpolovni čas, od nekaj minut do nekaj ur (55). Z vgradnjo teh zdravilnih učinkovin v LCNP lahko podaljšamo njihov razpolovni čas ter zmanjšamo pogostost odmerjanja, kar je pacientu prijaznejše in stroškovno učinkovitejše.

Na primer vgradnja somatostatina v LCNP je razpolovni čas v krvi podgan po intravenski aplikaciji podaljšala iz nekaj minut na več kot eno uro v primerjavi z raztopino zdravilne učinkovine v pufru (56). Omejitev pa je hitro začetno sproščanje zdravilne učinkovine, ki je šibko adsorbirana na površini nanodelcev ali je vgrajena blizu površine in zato lahko relativno hitro difundira iz LCNP, kar lahko vodi do neželenih učinkov (57). Ta fenomen je treba nasloviti tekom razvoja dostavnega sistema ter ga po potrebi omejiti z drugimi pristopi, kot je vgradnja polimera, ki omogoča geliranje *in situ* ali z drugim primernim načinom.

LCNP omogočajo tudi dostavo zdravilnih učinkovin skozi krvno-možgansko pregrado, kar je zaželeno predvsem pri zdravljenju bolezni centralnega živčevja, na primer Alzheimerjeve bolezni, shizofrenije, multiple skleroze in raka. Mohammad in sodelavci so proučili razliko med heksosomi in kubosomi pri dostavi fenitoina v možgane in ugotovili, da kubosomi omogočajo učinkovitejšo dostavo zdravilne učinkovine v možgane v primerjavi s heksosomi (58). Ciljano terapijo glioblastoma v možganih in zmanjšanje sistemske toksičnosti sta nedavno dosegli dve skupini raziskovalcev s površinsko modifikacijo kubosomov s peptidom angiopep-2 (38, 39).

Kubosomi ojačajo odziv imunskega sistema na dostavljen antigen v primerjavi s samim antigenom, kar kaže, da so kubosomi lahko primerni nosilci tudi za cepiva in adjuvante (59). Z vgradnjo ionogenih lipidov lahko oblikujemo pH-odzivne LCNP in tako izboljšamo prehod zdravilnih učinkovin iz endosomov v citosol po privzemu v celico oziroma modificiramo površino LCNP z imunomodulatornimi molekulami in tako dosežemo adjuvantno delovanje (60).

4.5 NAZALNA APLIKACIJA

Poleg prehoda skozi krvno-možgansko pregrado lahko zdravilne učinkovine v možgane z LCNP dostavimo preko nosne sluznice, kar so dokazali Wu in sodelavci, ki so uporabili površinsko modificirane kubosome z mukoadhezivnim peptidom odoranalektinom. V primerjavi z nemodificiranimi kubosomi so ti značilno izboljšali dostavo peptidne zdravilne učinkovine humanina v možgane skozi olfaktorno regijo nosne sluznice in njegovega učinka, najverjetneje zaradi boljše absorpcije kot posledice daljšega časa zadrževanja na sluznici (25). Podobno je podaljšal čas zadrževanja in izboljšal privzem v možgane mogoče doseči z izdelavo disperzije LCNP z donepezilom, ki se aplicira v obliki kapljic za nos in gelira *in situ* (61).

Nazalna aplikacija predstavlja alternativo peroralni aplikaciji, ko ta ni mogoča, na primer med kemoterapijo, ki

povzroča slabost in bruhanje. Z vgradnjo zdravilne učinkovine proti slabosti, granisetrona, v LCNP so raziskovalci ugotovili povečanje biološke uporabnosti in nalaganje granisetrona v možganih. Na ta način se je podaljšal razpolovni čas granisetrona, kar je prispevalo k manj pogostemu odmerjanju in omogočilo hiter nastop učinka (62). Z nazalno aplikacijo se lahko izognemo obsežnemu pred-sistemskemu metabolizmu zdravilnih učinkovin, kot v primeru tizanidina za zdravljenje mišičnih krčev pri multipli sklerozi (63). Pomembno novost so nedavno predstavili Deruyver in sodelavci, ki so za zdravljenje shizofrenije izdelali farmacevtsko obliko za nos v obliki praška za nos s paliperidonom vgrajenim v kubosome. Nazalna aplikacija je pacientom prijaznejša alternativa intramuskularni injekciji, ki je sicer potrebna zaradi slabe topnosti paliperidona. Površino kubosomov so raziskovalci modificirali z mukoadhezivnim hitosanom, in formulacijo pretvorili v trdno obliko s sušenjem z razprševanjem. Pri tem so nastali aglomerati mikro velikosti (mediana premera med 13 in 20 μm), za katere je značilno, da se po aplikaciji zadržijo v nosni votlini. Za potrditev učinkovitosti in varnosti takšnega dostavnega sistema pa so potrebne še raziskave *in vivo* (64).

4.6 APLIKACIJA V PLJUČA

Nanodelci, vključno z LCNP, zaradi majhne velikosti ob vdihovanju lahko dosežejo v alveolarno regijo pljuč in so zato primeren dostavni sistem za aplikacijo zdravilnih učinkovin v pljuča. Trenutno so v raziskavah LCNP z vgrajenimi zdravilnimi učinkovinami za zdravljenje pljučnih bolezni, kot je pljučna fibroza in rak pljuč. Nifuroksazid ima poleg antibiotičnega tudi protivnetno in antifibrotično delovanje, vendar ima zaradi slabe topnosti nizko biološko uporabnost. V raziskavi *in vivo* so ugotovili, da kubosomi z vgrajenim nifuroksazidom v primerjavi s suspenzijo zdravilne učinkovine bolj učinkovito zmanjšajo fibrotične lezije in vnetni odziv v pljučih, saj solubilizirajo zdravilno učinkovino in tako izboljšajo njeno biološko uporabnost (65). LCNP so primerni tudi za dostavo protitumornih zdravilnih učinkovin zaradi izboljšanega privzema v rakave celice in manjše pojavnosti neželenih učinkov, kot v primeru dispepsije kubosomov z bedakilinom (66). Izboljšanje aktivnega privzema LCNP v rakave celice lahko dosežemo tudi z modifikacijo površine kubosomov tudi s hondroitin sulfatom in laktoferinom, kot je bilo dokazano v raziskavi *in vivo* na miših, kjer so potrdili zmanjšanje velikosti in števila tumorjev, kar predstavlja velik potencial za neinvazivno in varnejše zdravljenje pljučnega raka v prihodnosti (37, 67).

4.7 OSTALE RAZISKAVE

Za izboljšano dostavo zdravilnih učinkovin proučujejo tudi različne formulacije LCNP, ki še niso opredeljene glede na način aplikacije. LCNP se zelo pogosto pojavljajo v raziskavah za tarčno dostavo protitumornih zdravilnih učinkovin. Poleg učinkovitejše terapije in manjše pojavnosti neželenih učinkov so raziskovalci tarčno zdravljenje tumorjev dosegli z razvojem kubosomov s pH-odzivnim sproščanjem v kislem okolju (pH 5,5–6,5), ki je značilno za tumorje (22, 68). S tem pristopom so na primer izboljšali citotoksično delovanje zdravilnih učinkovin paklitaksela, fluoksetina in sorafeniba, vgrajenih v kubosome (68–70). Aktivno ciljanje rakavih celic z LCNP je mogoče doseči tudi z vezavo specifičnih sestavin za modifikacijo površine, kot je folna kislina, za katero rakave celice izražajo več receptorjev kot zdrave celice, ali z vezavo monoklonskih protiteles za specifično tarčo (11). Zanimiv pristop so predstavili Mokhtar in sodelavci, ki so za zdravljenje raka dojke izdelali kubosome s kombinacijo protitumornih zdravilnih učinkovin. Eksempstan so vgradili v kubosome, nato pa so njihovo površino modificirali s konjugatom laktoferina in metotreksata. Pri tem se je metotreksat, vezan z amidno vezjo, cepil šele v lizosomu rakavih celic, kar je zmanjšalo pojav neželenih učinkov, kubosomi pa so za vstop v rakave celice izkoristili mehanizem aktivnega in pasivnega ciljanja. Laktoferin je poleg aktivnega privzema preko receptorjev spremenil naboj kubosomov v bolj pozitivnega, kar je olajšalo interakcije s celičnimi membranami in pasivni privzem v celice (24). Na področju odpornosti na antibiotike so raziskovalci z modifikacijo površine kubosomov s pozitivnim lipidom 1,2-dioleoiloksi-3-(trimetilamonijev)propan (DOTAP) izboljšali privzem vgrajenega hidrofobnega antibiotika (novobiocina) v Gram-negativne bakterije, ki imajo negativen naboj na površini. Prav tako so kubosomi preprečili vezavo zdravilne učinkovine na serumski albumin in kot dostavni sistem omogočili učinkovito antibiotično delovanje tudi za druge podobne zdravilne učinkovine (71). Pomembno področje raziskav LCNP je tudi dostava zdravilnih učinkovin na osnovi kratke interferenčne RNA (siRNA), ki nevtralizira mRNA in povzroči utišanje genov (72). Zaradi negativnega naboja siRNA ne more prehajati bioloških membran, zato mora dostavni sistem za učinkovito terapijo zagotoviti prehod membran in hkrati zaščititi zdravilno učinkovino v serumu pred razgradnjo ter zagotoviti njen izstop iz endosoma v citosol (73). Za vgradnjo siRNA v liposome, lipidne nanodelce ali LCNP se uporabljajo pozitivno nabiti lipidi, kot so DOTAP in derivati, didecildimetilamonijev bromid, lipofektin, dioleoilfosfatidiletanolamin ali razvejan

poli(etilenimin), ki se vključijo v strukturo nanodelcev in omogočajo vezavo siRNA (74). Ti kationski lipidi lahko zaradi interakcij z negativno nabito celično membrano inducirajo apoptozo in povzročijo neželene učinke. Med naštetimi nanodostavnimi sistemi LCNP zahtevajo nižji delež kationskih lipidov za učinkovito vgradnjo siRNA in so posledično bolj varni. Poleg tega izboljšajo učinkovitost vgrajene siRNA, izraženo kot utišanje genov *in vitro*, najverjetneje zaradi sproščanja zdravilne učinkovine iz endosoma v citosol (75, 76). Vgradnja siRNA v LCNP za dermalno aplikacijo omogoča lokalno modifikacijo izražanja genov v kožnih celicah in zdravljenje različnih bolezni, kot so vitiligo, luskavica, melanom ali alergijske bolezni (77, 78). Za zdravljenje vitiliga so Bentley in sodelavci razvili heksosome s siRNA, ki so zdravilno učinkovino uspešno dostavili v celice, kar je vodilo v manjše izražanje gena za TyRP-1. Opazili so tudi manjšo toksičnost heksosomov v primerjavi s kompleksom siRNA in polielektrolita poli(etilenimin)-a, povezanih z elektrostatskimi interakcijami, kjer polielektrolit lahko interagira s celično membrano in povzroči citotoksične učinke (77, 78). S poli(etilenimin)-om so raziskovalci izdelali tudi formulacijo kubosomov za vgradnjo siRNA in površino kubosomov modificirali s transkripcijskim aktivacijskim peptidom (TAT), ki omogoča aktivni privzem v celice. Kubosomi s peptidom TAT v koži niso penetrirali globlje od spodnjih plasti povrhnjice, izboljšali pa so učinkovitost delovanja, najverjetno zaradi nastanka skupka zdravilne učinkovine s kationskim polimerom in peptidom TAT, ki je prispeval k aktivnemu privzemu v fibroblaste (23).

V razvoju so tudi nove pomožne snovi za vgrajevanje siRNA v LCNP, ki predstavljajo varnejšo alternativo močno pozitivno nabitim molekulam, kot je DOTAP. Raziskovalci so na primer predlagali metalo-kubosome, kjer so poleg GMO uporabili lipidni kompleks s cinkom, cink(II)-bisdipikolilamin (Zn_2BDPA), ki kompleksira molekulo siRNA. Kubosomi iz GMO omogočajo vključevanje lipida Zn_2BDPA in kompleksov tega lipida s siRNA, pri čemer poteče fazni prehod iz diamantne kubične v primitivno kubično mezofazo. Do danes na podlagi raziskav *in vitro* še niso potrdili učinka siRNA in zmanjšanja izražanja genov (79).

Trenutno še ni odobrenih formulacij z LCNP na trgu, je pa podjetje Camurus AB razvilo tehnologijo FluidCrystal® kot platformo s prirejenim sproščanjem različnih zdravilnih učinkovin, ki temelji na tekočih kristalih v obliki »bulk«. Trenutno je na trgu odobreno zdravilo za subkutano aplikacijo buprenorfina za zdravljenje odvisnosti od opioidov, ki omogoča spontan nastanek tekočih kristalov *in situ* ter prirejeno sproščanje vgrajene zdravilne učinkovine v obdobju do enega meseca (80, 81).

5 SKLEP

Edinstvena struktura in lastnosti LCNP izboljšajo biološko uporabnost zdravilnih učinkovin ter njihovo učinkovitost, zato predstavljajo obetaven nanodostavni sistem za dostavo tako sinteznih kot bioloških učinkovin. Kljub temu je potrebno nasloviti še nekaj izzivov LCNP, ki omejujejo njihovo vključitev v klinične študije, v prvi vrsti hitro začetno sproščanje vgrajene zdravilne učinkovine. Ključnega pomena je tudi razvoj biorelevantnih modelov za spremljanje obnašanja LCNP *in vivo*. Ne glede na izzive pa so LCNP raznovrstni in prilagodljiv dostavni sistem, ki kaže možnosti za široko uporabo in napredek na področju razvoja zdravil, ki so stroškovno učinkovitejša in pacientu prijaznejša.

6 IZJAVA

Delo je nastalo v okviru raziskovalnega programa (P1-0189) in raziskovalnega projekta (L1-3160), ki ju je so-financirala Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije.

7 LITERATURA

1. Kristl J. Vpliv nanotehnologije na razvoj zdravil. *Farm vestn.* junij 2012;63(2):67–73.
2. Park K. Nanotechnology: What it can do for drug delivery. *J Control Release.* 16. julij 2007;120(1–2):1–3.
3. Gosenca Matjaž M, Gašperlin M. Liquid crystals in pharmacy: structure and physicochemical characterization. *Farmacevtski vestnik.* april 2011;62(1):15–25.
4. Harms M, Müller-Goymann CC. *Drug Delivery: Liquid Crystals.* V: *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology*, Six Volume Set. 4. izd. CRC Press; 2013.
5. Govindan I, Paul A, Rama A, Kailas AA, Abutwabe KA, Annadurai T, idr. Mesogenic Architectures for Advanced Drug Delivery: Interrogating Lyotropic and Thermotropic Liquid Crystals. *AAPS PharmSciTech.* 5. december 2024;26(1):6.
6. Chountoules M, Pispas S, Tseti IK, Demetzos C. Lyotropic Liquid Crystalline Nanostructures as Drug Delivery Systems and Vaccine Platforms. *Pharmaceuticals (Basel).* 31. marec 2022;15(4):429.
7. Clogston J, Caffrey M. Controlling release from the lipidic cubic phase. *Amino acids, peptides, proteins and nucleic acids.*

- Journal of Controlled Release*. 20. september 2005;107(1):97–111.
8. Guo C, Wang J, Cao F, Lee RJ, Zhai G. Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery. *Drug Discovery Today*. 1. december 2010;15(23):1032–40.
9. Phan S, Fong WK, Kirby N, Hanley T, Boyd BJ. Evaluating the link between self-assembled mesophase structure and drug release. *International Journal of Pharmaceutics*. 12. december 2011;421(1):176–82.
10. Blanco-Fernández G, Blanco-Fernandez B, Fernández-Ferreiro A, Otero-Espinar FJ. Lipidic lyotropic liquid crystals: Insights on biomedical applications. *Advances in Colloid and Interface Science*. 1. marec 2023;313:102867.
11. Vitoria Pupo Silvestrini A, Wender Debiassi B, Garcia Praça F, Vitoria Lopes Badra Bentley M. Progress and challenges of lyotropic liquid crystalline nanoparticles for innovative therapies. *International Journal of Pharmaceutics*. 25. november 2022;628:122299.
12. Barriga HMG, Holme MN, Stevens MM. Cubosomes: The Next Generation of Smart Lipid Nanoparticles? *Angewandte Chemie International Edition*. 2019;58(10):2958–78.
13. Strachan JB, Dyett BP, Nasa Z, Valery C, Conn CE. Toxicity and cellular uptake of lipid nanoparticles possessing different structure and composition. *Journal of Colloid and Interface Science*. 15. september 2020;576:241–51.
14. Yap SL, Yu H, Li S, Drummond CJ, Conn CE, Tran N. Cell interactions with lipid nanoparticles possessing different internal nanostructures: Liposomes, bicontinuous cubosomes, hexosomes, and discontinuous micellar cubosomes. *Journal of Colloid and Interface Science*. 15. februar 2024;656:409–23.
15. Vitek M, Medoš Ž, Lavrič Z, Jeras M, Planinšek O, Pobirk AZ, idr. Highly Biocompatible Lamellar Liquid Crystals Based on Hempseed or Flaxseed Oil with Incorporated Betamethasone Dipropionate: A Bioinspired Multi-Target Dermal Drug Delivery System for Atopic Dermatitis Treatment. *IJN*. 21. december 2024;19:13687–715.
16. Zabara A, Mezzenga R. Controlling molecular transport and sustained drug release in lipid-based liquid crystalline mesophases. *Journal of Controlled Release*. 28. avgust 2014;188:31–43.
17. Ericsson EM, Faxälv L, Weissenrieder A, Askendal A, Lindahl TL, Tengvall P. Glycerol monooleate–blood interactions. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 1. januar 2009;68(1):20–6.
18. American College of Toxicology. Final Report on the Safety Assessment of Phytantriol. *Int J Toxicol*. januar 2007;26(1_suppl):107–14.
19. Tan C, Hosseini SF, Jafari SM. Cubosomes and Hexosomes as Novel Nanocarriers for Bioactive Compounds. *J Agric Food Chem*. 9. februar 2022;70(5):1423–37.
20. Chong JYT, Mulet X, Keddle DJ, Waddington L, Mudie ST, Boyd BJ, idr. Novel Steric Stabilizers for Lyotropic Liquid Crystalline Nanoparticles: PEGylated-Phytanyl Copolymers. *Langmuir*. 10. marec 2015;31(9):2615–29.
21. Madheswaran T, Baskaran R, Yong CS, Yoo BK. Enhanced Topical Delivery of Finasteride Using Glycerol Monooleate-Based Liquid Crystalline Nanoparticles Stabilized by Cremophor Surfactants. *AAPS PharmSciTech*. 1. februar 2014;15(1):44–51.
22. Freag MS, Elnaggar YS, Abdelmonsif DA, Abdallah OY. Layer-By-Layer-Coated Lyotropic Liquid Crystalline Nanoparticles for Active Tumor Targeting of Rapamycin. *Nanomedicine*. 1. november 2016;11(22):2975–96.
23. Petrilli R, Eloy JO, Praça FSG, Del Ciampo JO, Fantini M a. C, Fonseca MJV, idr. Liquid Crystalline Nanodispersions Functionalized with Cell-Penetrating Peptides for Topical Delivery of Short-Interfering RNAs: A Proposal for Silencing a Pro-Inflammatory Cytokine in Cutaneous Diseases. *J Biomed Nanotechnol*. maj 2016;12(5):1063–75.
24. Mokhtar S, Khatlab SN, Elkhodairy KA, Teleb M, Bekhit AA, Elzoghby AO, idr. Methotrexate-Lactoferrin Targeted Exemestane Cubosomes for Synergistic Breast Cancer Therapy. *Front Chem*. 22. marec 2022;10:847573.
25. Wu H, Li J, Zhang Q, Yan X, Guo L, Gao X, idr. A novel small Odorranalectin-bearing cubosomes: Preparation, brain delivery and pharmacodynamic study on amyloid- β 25–35-treated rats following intranasal administration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1. februar 2012;80(2):368–78.
26. Spicer PT, Hayden KL, Lynch ML, Ofori-Boateng A, Burns JL. Novel Process for Producing Cubic Liquid Crystalline Nanoparticles (Cubosomes). *Langmuir*. 1. september 2001;17(19):5748–56.
27. Shepherd SJ, Issadore D, Mitchell MJ. Microfluidic formulation of nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*. 1. julij 2021;274:120826.
28. Yaghmur A, Ghazal A, Ghazal R, Dimaki M, Svendsen WE. A hydrodynamic flow focusing microfluidic device for the continuous production of hexosomes based on docosahexaenoic acid monoglyceride. *Phys Chem Chem Phys*. 19. junij 2019;21(24):13005–13.
29. Moebus K, Siepmann J, Bodmeier R. Cubic phase-forming dry powders for controlled drug delivery on mucosal surfaces. *Journal of Controlled Release*. 30. januar 2012;157(2):206–15.
30. Zeng N, Gao X, Hu Q, Song Q, Xia H, Liu Z, idr. Lipid-based liquid crystalline nanoparticles as oral drug delivery vehicles for poorly water-soluble drugs: cellular interaction and in vivo absorption. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:3703–18.
31. Lai J, Lu Y, Yin Z, Hu F, Wu W. Pharmacokinetics and enhanced oral bioavailability in beagle dogs of cyclosporine A encapsulated in glyceryl monooleate/poloxamer 407 cubic nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2010;5:13–23.
32. Patlolla RR, Desai P, Belay K, Singh M. Translocation of Cell Penetrating Peptide Engrafted Nanoparticles Across Skin Layers. *Biomaterials*. julij 2010;31(21):5598–607.
33. Rapalli VK, Waghule T, Hans N, Mahmood A, Gorantla S, Dubey SK, idr. Insights of lyotropic liquid crystals in topical drug delivery for targeting various skin disorders. *Journal of Molecular Liquids*. 1. oktober 2020;315:113771.
34. Elakkad YE, Younis MK, Allam RM, Mohsen AF, Khalil IA. Tenoxicam loaded hyalucubosomes for osteoarthritis. *International Journal of Pharmaceutics*. 15. maj 2021;601:120483.
35. Bessone CDV, Akhlaghi SP, Tártara LI, Quinteros DA, Loh W, Allemanni DA. Latanoprost-loaded phytantriol cubosomes for the treatment of glaucoma. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1. maj 2021;160:105748.
36. Gaballa SA, El Garhy OH, Moharram H, Abdelkader H. Preparation and Evaluation of Cubosomes/Cubosomal Gels for Ocular Delivery of Beclomethasone Dipropionate for Management of Uveitis. *Pharm Res*. 23. september 2020;37(10):198.
37. Abdelaziz HM, Elzoghby AO, Helmy MW, Samaha MW, Fang JY, Freag MS. Liquid crystalline assembly for potential combinatorial chemo-herbal drug delivery to lung cancer cells. *IJN*. 11. januar 2019;14:499–517.
38. Cai X, Refaat A, Gan PY, Fan B, Yu H, Thang SH, idr. Angiopep-2-Functionalized Lipid Cubosomes for Blood–Brain Barrier Crossing and Glioblastoma Treatment. *ACS Appl Mater Interfaces*. 13. marec 2024;16(10):12161–74.

39. Lin T, Wei Q, Zhang H, Yang Y, Jiang B, Wang Z, idr. Novel dual targeting cubosomes modified with angiopep-2 for co-delivery GNA and PLHSpT to brain glioma. *J Biomater Appl.* 1. januar 2024;38(6):743–57.
40. Rajabalaya R, Musa MN, Kifli N, David SR. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals. *DDDT.* 13. februar 2017;11:393–406.
41. Swamakar NK, Thanki K, Jain S. Bicontinuous Cubic Liquid Crystalline Nanoparticles for Oral Delivery of Doxorubicin: Implications on Bioavailability, Therapeutic Efficacy, and Cardiotoxicity. *Pharm Res.* 1. maj 2014;31(5):1219–38.
42. Fan Y, Chen H, Huang Z, Zhu J, Wan F, Peng T, idr. Taste-masking and colloidal-stable cubosomes loaded with Cefpodoxime proxetil for pediatric oral delivery. *International Journal of Pharmaceutics.* 15. februar 2020;575:118875.
43. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev.* 27. marec 2004;56(5):603–18.
44. Gowda CM, Wairkar S. Azelaic acid-based lyotropic liquid crystals gel for acne vulgaris: Formulation optimization, antimicrobial activity and dermatopharmacokinetic study. *International Journal of Pharmaceutics.* 25. december 2024;667:124879.
45. Arias EM, Guiró P, Rodriguez-Abreu C, Solans C, Escribano-Ferrer E, Garcia-Celma MJ. Cubic liquid crystalline structures in diluted, concentrated and highly concentrated emulsions for topical application: Influence on drug release and human skin permeation. *International Journal of Pharmaceutics.* 5. oktober 2019;569:118531.
46. Mahmood A, Rapalli VK, Waghule T, Gorantla S, Singhvi G. Luliconazole loaded lyotropic liquid crystalline nanoparticles for topical delivery: QbD driven optimization, in-vitro characterization and dermatokinetic assessment. *Chemistry and Physics of Lipids.* 1. januar 2021;234:105028.
47. Rapalli VK, Tomar Y, Sharma S, Roy A, Singhvi G. Apremilast loaded lyotropic liquid crystalline nanoparticles embedded hydrogel for improved permeation and skin retention: An effective approach for psoriasis treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 1. junij 2023;162:114634.
48. Boge L, Hallsténsson K, Ringstad L, Johansson J, Andresson T, Davoudi M, idr. Cubosomes for topical delivery of the antimicrobial peptide LL-37. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 1. januar 2019;134:60–7.
49. Salah S, Mahmoud AA, Kamel AO. Etodolac transdermal cubosomes for the treatment of rheumatoid arthritis: ex vivo permeation and in vivo pharmacokinetic studies. *Drug Delivery.* 1. januar 2017;24(1):846–56.
50. Nasr M, Younes H, Abdel-Rashid RS. Formulation and evaluation of cubosomes containing colchicine for transdermal delivery. *Drug Deliv and Transl Res.* 1. oktober 2020;10(5):1302–13.
51. Ramalheiro A, Paris JL, Silva BFB, Pires LR. Rapidly dissolving microneedles for the delivery of cubosome-like liquid crystalline nanoparticles with sustained release of rapamycin. *International Journal of Pharmaceutics.* 15. december 2020;591:119942.
52. Kocbek P. Nanosuspenzije - aktualni nanotehnoški pristop za izdelavo farmacevtskih oblik s težko topnimi učinkovinami? *Farmaceutski vestnik.* 2016;67(4):296–302.
53. Nielsen LS, Schubert L, Hansen J. Bioadhesive drug delivery systems: I. Characterisation of mucoadhesive properties of systems based on glyceryl mono-oleate and glyceryl monolinoleate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1. julij 1998;6(3):231–9.
54. Kaul S, Nagaich U, Verma N. Preclinical assessment of nanostructured liquid crystalline particles for the management of bacterial keratitis: in vivo and pharmacokinetics study. *Drug Deliv and Transl Res.* 1. julij 2022;12(7):1719–37.
55. Cao S jun, Lv Z qiang, Guo S, Jiang G ping, Liu H ling. An update - Prolonging the action of protein and peptide drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 1. februar 2021;61:102124.
56. Cervin C, Vandoolaeghe P, Nistor C, Tiberg F, Johnsson M. A combined in vitro and in vivo study on the interactions between somatostatin and lipid-based liquid crystalline drug carriers and bilayers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2. marec 2009;36(4):377–85.
57. Huang X, Brazel CS. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of Controlled Release.* 15. junij 2001;73(2):121–36.
58. Mohammad Y, Prentice RN, Boyd BJ, Rizwan SB. Comparison of cubosomes and hexosomes for the delivery of phenytoin to the brain. *Journal of Colloid and Interface Science.* 1. januar 2022;605:146–54.
59. Rizwan SB, McBurney WT, Young K, Hanley TL, Boyd BJ, Rades T, idr. Cubosomes containing the adjuvants iniquimod and monophosphoryl lipid A stimulate robust cellular and humoral immune responses. *Journal of Controlled Release: The Official journal of the Controlled Release Society, and of the Japan Society of Drug Delivery System.* 2013;165(1):16–21.
60. Liu Z, Yu L, Gu P, Bo R, Xu S, Wusiman A, idr. Surface-Engineered Cubosomes Serve as a Novel Vaccine Adjuvant to Modulate Innate Immunity and Improve Adaptive Immunity in vivo. *Int J Nanomedicine.* 4. november 2020;15:8595–608.
61. Patil RP, Pawara DD, Gudewar CS, Tekade AR. Nanostructured cubosomes in an in situ nasal gel system: an alternative approach for the controlled delivery of donepezil HCl to brain. *Journal of Liposome Research.* 3. julij 2019;29(3):264–73.
62. Eissa EM, Elkomy MH, Eid HM, Ali AA, Abourehab MAS, Alsubaiyel AM, idr. Intranasal Delivery of Granisetron to the Brain via Nanostructured Cubosomes-Based In Situ Gel for Improved Management of Chemotherapy-Induced Emesis. *Pharmaceutics.* 29. junij 2022;14(7):1374.
63. Thakkar H, Modi B, Patel B. Intranasal spray of cubosomal tizanidine hydrochloride for brain targeting: in vitro and in vivo characterisation. *Journal of Microencapsulation.* 4. julij 2023;40(5):366–83.
64. Deruyver L, Rigaut C, Gomez-Perez A, Lambert P, Haut B, Goole J. In vitro Evaluation of Paliperidone Palmitate Loaded Cubosomes Effective for Nasal-to-Brain Delivery. *Int J Nanomedicine.* 1. marec 2023;18:1085–106.
65. Saber S, Nasr M, Kaddah MMY, Mostafa-Hedeab G, Cavalu S, Mourad AAE, idr. Nifuroxazide-loaded cubosomes exhibit an advancement in pulmonary delivery and attenuate bleomycin-induced lung fibrosis by regulating the STAT3 and NF- κ B signaling: A new challenge for unmet therapeutic needs. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 1. april 2022;148:112731.
66. Patil SM, Sawant SS, Kunda NK. Inhalable bedaquiline-loaded cubosomes for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *International Journal of Pharmaceutics.* 25. september 2021;607:121046.
67. Abdelaziz HM, Elzoghby AO, Helmy MW, Abdelfattah EZA, Fang JY, Samaha MW, idr. Inhalable Lactoferrin/Chondroitin-Functionalized Monoolein Nanocomposites for Localized Lung Cancer Targeting. *ACS Biomater Sci Eng.* 10. februar 2020;6(2):1030–42.
68. Cai X, Fan B, Thang SH, Drummond CJ, Tran N, Zhai J. Paclitaxel-loaded cubosome lipid nanocarriers stabilised with pH

- and hydrogen peroxide-responsive steric stabilisers as drug delivery vehicles. *J Mater Chem B*. 4. januar 2023;11(2):403–14.
69. Abdel-Bar HM, Khater SE, Ghorab DM, Al-mahallawi AM. Hexosomes as Efficient Platforms for Possible Fluoxetine Hydrochloride Repurposing with Improved Cytotoxicity against HepG2 Cells. *ACS Omega*. 6. oktober 2020;5(41):26697–709.
 70. Thapa RK, Choi JY, Poudel BK, Hiep TT, Pathak S, Gupta B, idr. Multilayer-Coated Liquid Crystalline Nanoparticles for Effective Sorafenib Delivery to Hepatocellular Carcinoma. *ACS Appl Mater Interfaces*. 16. september 2015;7(36):20360–8.
 71. Dyett BP, Sarkar S, Yu H, Strachan J, Drummond CJ, Conn CE. Overcoming Therapeutic Challenges of Antibiotic Delivery with Cubosome Lipid Nanocarriers. *ACS Appl Mater Interfaces*. 15. maj 2024;16(19):24191–205.
 72. Takeshita F, Ochiya T. Therapeutic potential of RNA interference against cancer. *Cancer Sci*. avgust 2006;97(8):689–96.
 73. Tan SJ, Kiatwuthinon P, Roh YH, Kahn JS, Luo D. Engineering Nanocarriers for siRNA Delivery. *Small*. 4. april 2011;7(7):841–56.
 74. Bhavsar D, Subramanian K, Sethuraman S, Krishnan UM. Translational siRNA therapeutics using liposomal carriers: prospects & challenges. *Curr Gene Ther*. avgust 2012;12(4):315–32.
 75. Tajik-Ahmadabad B, Mechler A, Muir BW, McLean K, Hinton TM, Separovic F, idr. A QCM-D and SAXS Study of the Interaction of Functionalised Lyotropic Liquid Crystalline Lipid Nanoparticles with siRNA. *ChemBioChem*. 2017;18(10):921–30.
 76. Zhen G, Hinton TM, Muir BW, Shi S, Tizard M, McLean KM, idr. Glycerol monooleate-based nanocarriers for siRNA delivery in vitro. *Mol Pharm*. 4. september 2012;9(9):2450–7.
 77. Tofani LB, Depieri LV, Campos PM, Riul TB, Antonietto KS, de Abreu Fantini MC, idr. In Vitro TyRP-1 Knockdown Based on siRNA Carried by Liquid Crystalline Nanodispersions: an Alternative Approach for Topical Treatment of Vitiligo. *Pharm Res*. 20. marec 2018;35(5):104.
 78. Vicentini FTM de C, Depieri LV, Polizello ACM, Ciampo JOD, Spadaro ACC, Fantini MCA, idr. Liquid crystalline phase nanodispersions enable skin delivery of siRNA. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1. januar 2013;83(1):16–24.
 79. Tajik-Ahmadabad B, Chollet L, White J, Separovic F, Polyzos A. Metallo-Cubosomes: Zinc-Functionalized Cubic Nanoparticles for Therapeutic Nucleotide Delivery. *Mol Pharmaceutics*. 4. marec 2019;16(3):978–86.
 80. European Medicines Agency. Buvidal EPAR [Internet]. 2018 [citirano 17. februar 2025]. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/buvidal>
 81. Camurus. FluidCrystal® technology [Internet]. 2023 [citirano 17. februar 2025]. Dostopno na: <https://www.camurus.com/science/technology/>
 82. Farmacevtski terminološki slovar [Internet]. 2020. ((Druga, dopolnjena in pregledana izdaja)). Dostopno na: <https://doi.org/10.3986/978-961-05-0450-4>



OD KOMPLEKSNIH ZMESI DO BIOAKTIVNIH MOLEKUL: NAPREDNE STRATEGIJE ZA ODKRIVANJE BIOAKTIVNIH SPOJIN NARAVNEGA IZVORA

FROM COMPLEX MIXTURES TO BIOACTIVE MOLECULES: ADVANCED STRATEGIES FOR THE DISCOVERY OF BIOACTIVE NATURAL COMPOUNDS

AVTORJA / AUTHORS:

asist. Tilen Čuš, mag. farm.

izr. prof. dr. Nina Kočevar Glavač, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tilen.cus@ffa.uni-lj.si



POVZETEK

Spojine naravnega izvora ostajajo pomemben vir novih zdravilnih učinkovin, a njihovo odkrivanje ovirajo delovno intenzivni postopki izolacije, ponovna izolacija že znanih spojin in njihova zahtevna strukturna identifikacija. Zaradi tega so se razvili številni novi sodobni pristopi, ki temeljijo na integraciji računalniških metod in analitskih podatkov. Pomembno vlogo ima jedrska magnetna resonanca, ki v kombinaciji z umetno inteligenco in drugimi računalniškimi metodami omogoča napovedovanje strukture spojin tudi v kompleksnih zmesih. Ključna sta tudi napredek v masni spektrometriji ter pojav molekulskega mreženja. Slednje omogoča učinkovito obdelavo, upodobitev velike količine podatkov masne spektrometrije ter hitro prepoznavanje strukturnega razreda spojin. Dodatno ga podpirajo še nove metode za proučevanje fragmentacije spojin, ki omogočajo napovedovanje strukture spojin iz njihovih masnih spektrov. Novi pristopi tako bolje izkoristijo obilico dobljenih podatkov in omogočajo hitrejšo, usmerjeno in natančnejšo identifikacijo, dereplikacijo in izolacijo bioaktivnih spojin v naravnih izvlečkih.

KLJUČNE BESEDE:

dereplikacija, masna spektrometrija, molekulska mreženje, spojine naravnega izvora

ABSTRACT

Natural products remain an important source of new drug candidates, but their discovery is often hindered by time-consuming procedures, repeated isolation of known compounds, and their challenging structural identification. As a result, numerous modern approaches have been developed that integrate computational methods with analytical data. Nuclear magnetic resonance combined with artificial intelligence and other computational tools enables the structural prediction of compounds even in complex mixtures. Significant progress in mass spectrometry and the introduction of molecular networking has further advanced the field. The latter allows efficient processing and visualization of large volumes of mass spectrometry data and facilitates the rapid structural elucidation of compounds in complex mixtures. These met-

hods are further supported by new tools for studying compound fragmentation, which enable structural prediction directly from mass spectra. Together, these modern approaches make better use of available data and significantly accelerate the targeted and accurate identification, dereplication, and isolation of bioactive compounds from natural extracts.

KEY WORDS:

dereplication, mass spectrometry, molecular networking, natural products

1 UVOD

Rastline, glive in drugi organizmi v preteklosti niso bili le vir hrane, temveč so jih uporabljali tudi kot plačilno sredstvo, gradbeni material in celo vir umetniškega navdiha (1). Na področju farmacije so bili izolirane spojine ter izvlečki naravnega izvora dolgo vodilni vir novih zdravilnih učinkovin in zdravil. Med bolj znanimi sta gotovo analgetik morfin iz vrtnega maka (*Papaver somniferum*) ter antimalarik artemizinin iz sladkega pelina (*Artemisia annua*), za odkritje katerega so leta 2015 podelili Nobelovo nagrado (2, 3). Med spojine naravnega izvora ne uvrščamo le rastlinskih specializiranih metabolitov, temveč tudi številne spojine, izolirane iz živali, gliv, bakterij ter arhej. Primer je antibiotik penicilin iz gliv rodu *Penicillium* ali spongouridin iz spužve *Tectitethya crypta* (2, 4).

Spojine naravnega izvora so izjemno pomembne še danes. Po zadnjih ocenah je le tretjina za zdravljenje odobrenih majhnih molekul popolnoma sinteznega izvora. Drugo tretjino predstavljajo nespremenjene učinkovine naravnega izvora, preostalo so sintezno pridobljene spojine, ki oponašajo naravni substrat ali vsebujejo strukturne motive, značilne za spojine naravnega izvora (5). Kljub široki zastopanosti spojin naravnega izvora pa so v zadnjih letih številna farmacevtska podjetja izgubila zanimanje za njihove raziskave. Med januarjem 2014 in junijem 2025 je bilo tako med vsemi odobrenimi malimi molekulami le približno 12 % popolnoma naravnih spojin in njihovih derivatov (6). Možen razlog za to je razmah sintezne kemije, reševanja visoke zmogljivosti in strukturno podprtega načrtovanja, ki omogočajo hitro testiranje velikega števila spojin in njihovo nadaljnjo optimizacijo (7–10).

2 KEMIJSKI PROSTOR SPOJIN NARAVNEGA IZVORA

V primerjavi s konvencionalnimi sintezniimi spojinami imajo spojine naravnega izvora pogosto bistveno drugačne lastnosti. Slednje so praviloma kompleksnejše, kar se odraža v višji molekularni masi, višjem številu sp^3 hibridiziranih ogljikovih atomov in več stereogenimi centri. Vsebujejo tudi več kisikovih atomov, akceptorjev in donorjev vodikovih vezi ter manj halogenov in dušikovih atomov. Hkrati so bolj rigidne in imajo nižji izračunan porazdelitveni koeficient oktanol-voda ($\log P$). Te razlike so lahko vir tako prednosti kot slabosti. Višja molekularna masa in rigidnost sta lahko koristni pri načrtovanju modulatorjev interakcij med proteini, a lahko hkrati vodita v njihovo slabšo biološko uporabnost (8).

Strukturne značilnosti naravnih spojin so tesno povezane s taksonomskim izvorom organizmov, saj imajo filogenetsko bolj oddaljene skupine organizmov pogosto različne biosintezne poti, ki proizvajajo kemijsko različne metabolite (11). S kemijskega vidika je izjemno zanimivo kraljestvo rastlin, saj po zadnjih ocenah vsebuje med 1,5 in 25,7 milijonov edinstvenih metabolitov (12). Zanje so značilne poliaromatske spojine z več atomi kisika, kot sta recimo resveratrol ali epigalokatehinalat. Med rastlinami so izjemno razširjeni tudi glikozidi in alkaloidi, ki jih v manjši meri najdemo tudi v vseh drugih kraljestvih. Pri bakterijah pogosteje najdemo spojine z dušikom in žveplom, makrociklične spojine, aminoglikozide in poliketide. Slednji so pogosti tudi v glivah. Terpeni in terpenoidi so prisotni v vseh kraljestvih, najštevilčnejši so v kraljestvu rastlin in izjemno redki med živalmi (11, 13).

3 ODKRIVANJE SPOJIN NARAVNEGA IZVORA

Postopek odkrivanja novih zdravilnih učinkovin se začne z izbiro organizma, kar je zaradi velike kompleksnosti bioloških sistemov pogosto zapleten korak. Živi organizmi iste vrste so med seboj lahko precej raznoliki. Na njihovo kemijsko sestavo navadno vplivajo okoljski dejavniki, rastni pogoji, razvojna faza organizma in tudi variabilnost v genetski zasnovi. Tako se lahko kemijska sestava iste vrste organizma bistveno razlikuje med gojenimi in divje rastočimi osebki, kar lahko pomembno omeji njihovo pridobivanje



(14). Slednje je lahko dodatno omejeno tudi zaradi nedostopnosti rastišč, nizkega števila osebkov ali različnih nacionalnih in mednarodnih zakonodajnih zahtev. Med njimi je še posebej pomemben protokol Nagoya, ki ureja pogoje, pod katerimi smejo raziskovalci in podjetja dostopati do naravnih genetskih virov. Protokol predvideva tudi pravično delitev koristi, pridobljenih z uporabo določenega organizma (15).

Po izbiri organizma sledi priprava izvlečkov, ki je izjemno pomembna, saj lahko z različnimi postopki ekstrakcije pripravimo izvlečke z bistveno drugačnim kemijskim profilom. V drugem koraku s testi *in vitro* ovrednotimo bioaktivnost izvlečkov. Testi *in vitro* pogosto niso prilagojeni za vrednotenje izvlečkov naravnega izvora, ki vsebujejo veliko količino različnih spojin, kar lahko vodi v lažno pozitivne ali negativne rezultate in zahteva dodatne teste za potrditev zaključkov osnovnih testiranj (16).

Za odkrivanje bioaktivnih spojin v izvlečkih pogosto uporabljamo bioaktivnostno vodeno frakcionacijo. V njej začetne izvlečke frakcioniramo s pomočjo kromatografskih metod ter vrednotimo bioaktivnost posameznih frakcij. Bioaktivne frakcije nato dodatno frakcioniramo in ponovno vrednotimo njihovo bioaktivnost. Postopek večkrat ponovimo, da dobimo čim bolj čiste spojine, ki jih nato ovrednotimo z metodami, kot so masna spektrometrija (MS), jedrska magnetna resonanca (NMR) in infrardeča spektroskopija (17). Bioaktivnostno vodena frakcionacija je zelo dolgotrajna, delovno intenzivna ter zahteva relativno veliko količino začetnega izvlečka. Pogosto težavo pri njej predstavlja tudi preferenčna izolacija bolj zastopanih spojin v izvlečkih, medtem ko manj zastopanih pogosto ne uspemo izolirati. Mnogokrat se soočamo tudi s ponovno izolacijo že znanih spojin, zaradi česar so se v zadnjem času razvile metode dereplikacije, katerih cilj je hitro prepoznavanje že znanih spojin v zmesih. Dodatno težavo lahko predstavlja tudi višja molekulska masa in višje število kiralnih centrov spojin naravnega izvora, kar oteži pravilno določitev njihovih struktur (14).

4 SODOBNE METODE IDENTIFIKACIJE, IZOLACIJE IN DEREPLIKACIJE NARAVNIH SPOJIN

4.1 BIOKEMOMETRIČNE METODE

Da bi se izognili izolaciji že znanih spojin in pospešili izolacijo ter identifikacijo spojin naravnega izvora, so znanstveniki

razvili številne metode dereplikacije, katerih cilj je hitro prepoznati že znane spojine v kompleksnih zmesih (17). Primer so kemometrične metode, ki iz dobljenih analiznih podatkov izluščijo kar se da veliko informacij. Kemometrične metode delimo na nenadzorovane in nadzorovane metode. Nenadzorovane metode so deskriptivne in jih uporabljamo za poenostavitev podatkov ter njihovo razvrščanje. Mednje uvrščamo analizo glavnih komponent, ki jo uporabljamo za zmanjšanje dimenzionalnosti podatkov, in hierarhično gručenje, ki podatke glede na medsebojno podobnost razvrsti v gruče. Za nadzorovane metode je značilno, da modelirajo odnos med neodvisno in odvisno spremenljivko. Med njih uvrščamo diskriminantno analizo in linearno ter multivariatno regresijo. Metode same po sebi ne omogočajo strukturne identifikacije spojin, lahko pa so izjemno koristne, kadar želimo ugotoviti, kateri signali pripadajo posamezni spojin, s čimer pospešimo izolacijo in strukturno identifikacijo spojin (17–19).

V literaturi najdemo številne uspešne primere uporabe kemometričnih metod za pomoč pri identifikaciji bioaktivnih spojin. Grienke in sod. so biokemometriko uporabili na podatkih NMR in MS za identifikacijo bioaktivnih lanostanskih triterpenov smrekove kresilače (*Fomitopsis pinicola*) ter njihovo nadaljnjo izolacijo (19), Kellogg in sod. pa so kemometriko skupaj z MS uporabili za identifikacijo in nadaljnjo izolacijo protimikrobnih učinkovin iz endofitskih gliv (18).

4.2 METODE NA OSNOVI JEDRSKE MAGNETNE RESONANCE

Določitev strukture spojin z veliko gotovostjo je mogoča z uporabo NMR v kombinaciji z MS. Za ta namen je potrebno izvesti veliko število tako eno- in dvodimenzionalnih poskusov (HSQC, COSY, DEPT, ^1H , ^{13}C , HMBC) na relativno veliki količini čim bolj čiste spojine. Določevanje struktur spojin s pomočjo NMR pa lahko predstavlja tudi velik izziv, še posebej pri spojinah naravnega izvora, saj imajo pogosto višjo molekulska maso in več stereogenih centrov (17).

Identifikacijo novih spojin ter določitev njihove strukture iz podatkov NMR lahko bistveno pospešijo in izboljšajo metode umetne inteligence. Primera sta metodi SMART 2.0 (*Small Molecule Accurate Recognition Technology*) in DP4+ (20, 21). SMART 2.0 je metoda, osnovana na konvolucijskih nevronskih mrežah, ki uporablja podatke tisočih spektrov HSQC in omogoča napovedovanje struktur spojin v kompleksnih zmesih (21). Metoda DP4+ je zasnovana na kvantnokemijskih izračunih, konformacijski in statistični analizi. Deluje tako, da za več možnih 3D-konformacij

določene molekule izračuna pričakovane NMR-sigle in jih primerja z eksperimentalno določenimi podatki. Razlike med spektri nato ovrednoti in napove, katera konformacija ali izomerna oblika je najbolj verjetna, pri čemer je končna odločitev o strukturi še vedno odvisna od raziskovalca in njegovega strokovnega znanja (20, 22).

Čeprav je ^1H NMR bistveno bolj občutljiv kot ^{13}C NMR, je dereplikacija posameznih metabolitov samo z ^1H NMR izjemno zahtevna in temelji na primerjavi dobljenih spektrov s spektri iz različnih podatkovnih baz, kar je dolgotrajno in pogosto neuspešno (17). Zaradi tega se v zadnjem času uveljavljajo metode, osnovane na ^{13}C NMR. Prvi tak pristop je CAMEL (*Caractérisation de mélanges*), ki temelji na spektrih ^{13}C NMR posameznih frakcij izvlečkov, dodatno podkrepjenih s podatki 2D NMR. Glede na kolinearnost posameznih signalov v ^{13}C NMR-spektrih se oblikujejo virtualni spektri, ki jih primerjamo s spektralno knjižnico znanih spojin, kar omogoča zgodnejše prepoznavanje že znanih spojin (23).

Drug pristop, temelječ na ^{13}C NMR, ki omogoča dereplikacijo spojin, je MixONat. Razvili so ga leta 2020 in temelji na klasičnih ^{13}C -spektrih, podprtih s poskusi DEPT-135 in DEPT-90. Eksperimentalno določene spektre nato primerjamo s podatkovno bazo in glede na ujemanja med spektri program nato predlaga možne strukture spojin. Metoda omogoča hitro prepoznavo znanih spojin v kompleksnih zmesih, s čimer se izognemo dolgotrajni izolaciji. V redkih primerih omogoča tudi razločevanje med stereoizomeri posameznih spojin (24).

4.3 METODE NA OSNOVI MASNE SPEKTROMETRIJE

Tekočinska kromatografija, sklopljena z masno spektrometrijo (LC-MS), je izjemno koristna pri izolaciji in identifikaciji novih spojin v kompleksnih vzorcih. Poleg določanja molekulske mase in kemijske sestave spojine lahko podatke o fragmentaciji uporabimo tudi za proučevanje struktur molekul. Kot rezultat takšne analize pridobimo kompleksne kromatograme s številnimi vrhovi in pripadajočimi masnimi spektri. Za njihovo analizo zato potrebujemo še dodatna orodja, kot je Mzmine, ki med drugim omogoča odstranjevanje šuma, iskanje in dekonvolucijo prekrivajočih se signalov, odstranjevanje izotopskih signalov ter določene statistične operacije (25). Masne spektre spojin lahko nato primerjamo z že znanimi spektri v različnih zbirkah, kot so LOTUS, COCONUT, "Dictionary of Natural Products" ali lastnimi podatkovnimi bazami (17). Na fragmentacijo spojin pomembno vplivajo tudi nastavitve masnega spektrometra

in ionski izvor. Posledično ima lahko ista spojina različne masne spektre, kar oteži primerjavo med spektri, pridobljenimi na različnih spektrometrih. Zaradi tega so se razvile številne metode *in silico* za proučevanje fragmentacije spojin, kot so MS-finder, CFM-ID in CSI:FingerID (26).

5 MOLEKULSKO MREŽENJE

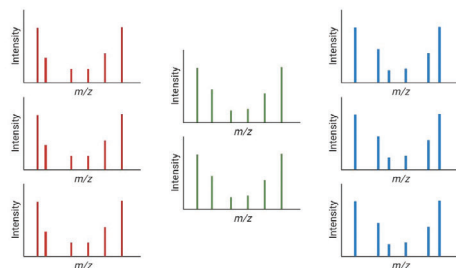
Poleg omenjenih pristopov se je v zadnjih letih kot izjemno uporabno izkazalo tudi molekulsko mreženje, osnovano na MS, ki so ga leta 2012 razvili Watrous in sod. ter ga uporabili za analizo metabolitov živih bakterijskih kolonij. Molekulsko mreženje omogoča učinkovito organizacijo in upodobitev velike količine podatkov, pridobljenih z MS, in predstavlja enega izmed vodilnih orodij za proučevanje spojin v kompleksnih vzorcih (27).

Molekulsko mreženje temelji na spoznanju, da strukturno podobne spojine fragmentirajo na podobne načine in tvorijo podobne masne spektre. Podobnost nato ovrednotimo, pri čemer najpogosteje uporabljamo kosinusno podobnost, ki upošteva vzorec signalov m/z in njihovo intenziteto. Poznamo tudi novejša metode, kot sta Spec2Vec in MS2DeepScore, ki temeljita na metodah umetne inteligence (28, 29).

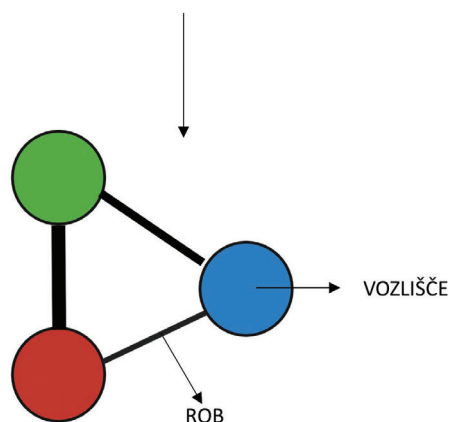
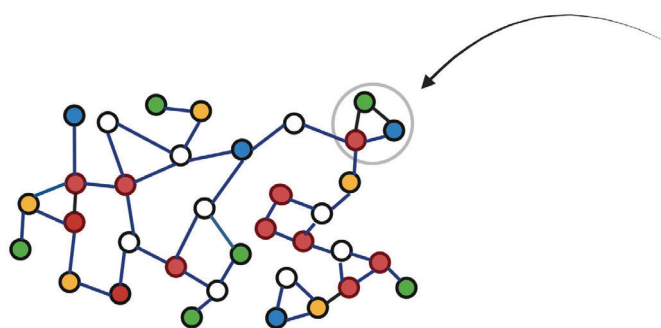
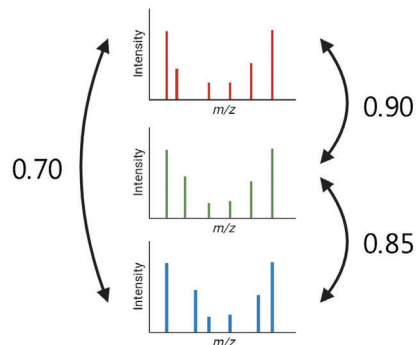
Klasično molekulsko mreženje (angl. *classical molecular networking*) poteka v dveh fazah. Na začetku vzorce spojin analiziramo z LC-MS, pri čemer moramo za vse spojine pridobiti fragmentacijske spektre. Pridobljene podatke nato naložimo na platformo "Global Natural Products Social Molecular Networking" (GNPS), kjer poteka izdelava molekulskih omrežij (30). Kot je prikazano na sliki 1, program sprva združi identične spektre v konsenzne spektre, s čimer se izogne, da se isti spektri pojavijo večkrat. S pomočjo prej omenjenih metod nato ovrednoti medsebojno podobnost konsenznih spektrov in ustvari molekulsko omrežje. Vsak konsenzni spekter je v omrežju predstavljen z vozliščem, ki s podobnimi vozlišči tvori povezave, imenovane robove, katerih debelina je odvisna od njihove podobnosti. Več podobnih vozlišč se tako združuje v gruče, ki nato tvorijo še večja omrežja (31, 32).

Kadar želimo hitro obdelati veliko količino masnih spektrov, je klasično molekulsko mreženje izjemno uporabno, a metoda ni sposobna razlikovati med položajnimi izomeri in stereoizomeri. Zaradi tega so Nothias in sod. razvili na značilkah osnovano molekulsko mreženje (angl. *feature*

1. Združevanje eksperimentalnih spektrov v konsenzne



2. Vrednotenje podobnosti med spektri



3. Izdelava molekulskega omrežja

Slika 1: Prikaz izdelave molekulskega omrežja. Iz eksperimentalno pridobljenih spektrov tvorimo konsenzne spektre in glede na njihovo medsebojno podobnost tvorimo molekulska omrežja. Konsenzni spektri so v molekularnem omrežju predstavljeni z vozlišči, povezanimi z robovi. Slika je bila ustvarjena s programom Biorender.

Figure 1: Construction of molecular networks. Consensus spectra are generated from experimentally acquired spectra, and based on their mutual similarity, molecular networks are generated. Consensus spectra are represented as nodes connected by edges. Created in Biorender.

based molecular networking, FBMN), ki poleg podatkov o fragmentaciji spojin upošteva tudi njihove retencijske čase. Pristop na značilkah osnovanega molekulskega mreženja je kompleksnejši in potrebuje dodatno obdelavo podatkov, a omogoča razlikovanje med izomeri, ki imajo različen retencijski čas (25, 33). Klasično molekularno mreženje in na značilkah osnovano molekularno mreženje sta najbolj uveljavljeni metodi molekulskega mreženja. Med drugim so ju uporabili za izolacijo in identifikacijo protiglivične učinkovine tanamicin iz bakterije *Pseudomonas aeruginosa* ter za proučevanje bromopirolnih alkaloidov v spužvi *Agelas dispar* (27, 34).

Ob fragmentaciji lahko ista spojina tvori adukte z različnimi ioni, kot je recimo $[M + H]^+$ ali $[M + Na]^+$. Posledično ima

lahko ista spojina več spektrov, kar oteži interpretacijo molekularskih omrežij. Zaradi tega so Schmid in sod. razvili na ionski identiteti osnovano molekularno mreženje (angl. *ion identity molecular networking*, IIMN), ki upošteva vpliv različnih ionskih aduktov spojin, s čimer bistveno poenostavijo zgrajena omrežja (35). Ta metoda je precej podobna na značilkah osnovanemu molekularnemu mreženju – masne spektre prav tako razvrsti še po retencijskem času in pri spektrih, ki se pojavljajo pri podobnih ali enakih časih, z algoritmi preveri, kateri od njih bi lahko pripadali isti spojini. Metodo so med drugim uporabili za identifikacijo brevipolidov in metoksiliranih flavonoidov iz *Hyptis brevipes* in *Artemisia* sp., ki zavirajo proonkogeno signaliziranje v humanih celicah melanoma (36).

Za iskanje bioaktivnih spojin je še posebej pomembno na bioaktivnosti osnovano molekulsko mreženje (angl. *bioactivity based molecular networking*, BBMN), pri katerem podatke o fragmentacijskih spektrih združimo s podatki o bioaktivnosti. Metoda bistveno olajša identifikacijo bioaktivnih spojin v kompleksnih zmesih in pospeši njihovo izolacijo (37). Na bioaktivnosti osnovano molekulsko mreženje so med drugim uspešno uporabili za identifikacijo in izolacijo bioaktivnih spojin proti virusu SARS-CoV-2 ter virusu Chikungunya (37, 38).

Poznamo še številne druge metode molekulskega mreženja, ki omogočajo tvorjenje molekulskih omrežij glede na strukturne in substrukturne lastnosti molekul, biosintezni izvor ali kemijski razred spojin. Slednje so še posebej uporabne, kadar želimo proučevati različne biosintezne poti ali kadar ne moremo identificirati spojine, a lahko z njimi napovemo, v kateri strukturni razred spadajo (32).

6 SKLEP

Spojine naravnega izvora so skozi zgodovino predstavljale izjemen vir novih spojin vodnic in terapevtskih učinkovin. Kljub temu je v zadnjih letih zanimanje farmacevtske industrije za njihovo proučevanje bistveno upadlo. Tradicionalne strategije odkrivanja naravnih spojin so namreč dolgotrajne, delovno intenzivne in pogosto vodijo v izolacijo že znanih spojin. Nov zagon tega področja so prinesle številne nove metode dereplikacije, ki združujejo napredne analitske metode z računalniškimi orodji, katerih cilj je zgodnja identifikacija bioaktivnih spojin. Med najpomembnejšimi so različne metode *in silico* ter biokemometrične metode, osnovane na podatkih MS in NMR, ki omogočajo učinkovito analizo velikega števila kompleksnih podatkov ter povezavo spektralnih podatkov z bioaktivnostjo. Med njimi izstopa molekulsko mreženje, ki na podlagi podobnosti masnih spektrov spojin omogoča učinkovito vizualizacijo in identifikacijo spojin v kompleksnih zmesih. Nove metode so bistveno hitrejšje in omogočajo natančnejšo določitev strukture in usmerjeno izolacijo bioaktivnih molekul. Še posebej koristne so pri proučevanju struktur kompleksnih molekul, s čimer odpirajo nove možnosti za njihovo uporabo. Menimo, da bodo za uspešnejše in hitrejšje odkrivanje novih učinkovin v prihodnje ključni nadaljnji razvoj visokozmogljivih tehnologij, boljša povezljivost podatkovnih baz in napredek računalniških

metod. Takšni integrirani pristopi omogočajo bolj usmerjeno iskanje naravnih bioaktivnih spojin ter pomembno podpirajo razvoj sodobne farmacevtske industrije.

7 LITERATURA

1. Balick MJ, Cox PA. *Plants, People, and Culture. Plants, People, and Culture: The science of ethnobotany*. 2nd ed. New York (NY): Garland Science; 2020.
2. Dias DA, Urban S, Roessner U. A Historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*. 2012 Apr 16;2(2):303–36.
3. Tu Y. Artemisinin — A gift from traditional Chinese medicine to the World (Nobel Lecture). *Angw Chem Int Ed Engl*. 2016 Aug 22;55(35):10210–26.
4. Pham J V., Yilma MA, Feliz A, Majid MT, Maffettone N, Walker JR, et al. A review of the microbial production of bioactive natural products and biologics. *Front Microbiol*. 2019 Jun 20;10:1404.
5. Newman DJ, Cragg GM. natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod* 2020 Mar 27;83(3):770–803.
6. Butler MS, Capon RJ, Blaskovich MAT, Henderson IR. Natural product-derived compounds in clinical trials and drug approvals. *Nat. Prod. Rep.* 2025; (Advance Article) DOI:10.1039/D5NP00031A.
7. Cummins LL, Chen S, Blyn LB, Sannes-Lowery KA, Drader JJ, Griffey RH, et al. Multitarget affinity/specificity screening of natural products: Finding and characterizing high-affinity ligands from complex mixtures by using high-performance mass spectrometry. *J Nat Prod*. 2003 Sep;66(9):1186–90.
8. Feher M, Schmidt JM. Property distributions: Differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry. *J Chem Inf Comput Sci*. 2003 Jan-Feb;43(1):218–27.
9. Stratton CF, Newman DJ, Tan DS. Cheminformatic comparison of approved drugs from natural product versus synthetic origins. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015 Nov 1;25(21):4802–7.
10. Wu K, Karapetyan E, Schloss J, Vadgama J, Wu Y. *Advancements in small molecule drug design: A structural perspective*. *Drug Discov Today*. 2023 Oct;28(10):103730.
11. Capecchi A, Reymond JL. Classifying natural products from plants, fungi or bacteria using the COCONUT database and machine learning. *J Cheminform*. 2021 Oct 18;13(1):82.
12. Hart CE, Gadiya Y, Kind T, Krettl CA, Gaetz M, Misra BB, et al. Defining the limits of plant chemical space: challenges and estimations. *GigaScience*. 2025 Jan 6;14:giaf033. DOI: 10.1093/gigascience/giaf033
13. Boldini D, Ballabio D, Consonni V, Todeschini R, Grisoni F, Sieber SA. Effectiveness of molecular fingerprints for exploring the chemical space of natural products. *J Cheminform*. 2024 Mar 25;16(1):35.
14. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Orhan IE, Banach M, Rollinger JM, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Mar;20(3):200–216.
15. Burton G, Evans-Illidge EA. Emerging R and D law: The Nagoya protocol and its implications for researchers. *ACS Chem Biol*. 2014 Mar 21;9(3):588–91.



16. Henrich CJ, Beutler JA. Matching the power of high throughput screening to the chemical diversity of natural products. *Nat Prod Rep.* 2013;30(10).
17. Meunier M, Schinkovitz A, Derbré S. Current and emerging tools and strategies for the identification of bioactive natural products in complex mixtures. *Nat Prod Rep.* 2024 Nov 13;41(11):1766–1786
18. Kellogg JJ, Todd DA, Egan JM, Raja HA, Oberlies NH, Kvalheim OM, et al. Biochemometrics for natural products research: Comparison of data analysis approaches and application to Identification of bioactive compounds. *J Nat Prod.* 2016 Feb 26;79(2):376–86.
19. Grienke U, Foster PA, Zwirchmayr J, Tahir A, Rollinger JM, Mikros E. 1H NMR-MS-based heterocovariance as a drug discovery tool for fishing bioactive compounds out of a complex mixture of structural analogues. *Sci Rep.* 2019 Jul 31;9(1):11113.
20. Franco BA, Luciano ER, Sarotti AM, Zanardi MM. DP4+App: Finding the best balance between computational cost and predictive capacity in the structure elucidation process by DP4+. factors analysis and automation. *J Nat Prod.* 2023;86(10).
21. Reher R, Kim HW, Zhang C, Mao HH, Wang M, Nothias LF, et al. A convolutional neural network-based approach for the rapid annotation of molecularly diverse natural products. *J Am Chem Soc.* 2020 Mar 4;142(9):4114–4120.
22. Grimblat N, Zanardi MM, Sarotti AM. Beyond DP4: An improved probability for the stereochemical assignment of isomeric compounds using quantum chemical calculations of NMR Shifts. *J Org Chem.* 2015 Dec 18;80(24):12526–34.
23. Bakiri A, Plainchont B, de Paulo Emerenciano V, Reynaud R, Hubert J, Renault JH, et al. computer-aided dereplication and structure elucidation of natural products at the university of Reims. *Mol Inform.* 2017 Oct;36(10).
24. Bruguère A, Derbré S, Dietsch J, Leguy J, Rahier V, Pottier Q, et al. MixONat, a software for the dereplication of mixtures based on ¹³C NMR spectroscopy. *Anal Chem.* 2020 Jul 7;92(13):8793–8801.
25. Pluskal T, Castillo S, Villar-Briones A, Orešič M. MZmine 2: Modular framework for processing, visualizing, and analyzing mass spectrometry-based molecular profile data. *BMC Bioinformatics.* 2010 Jul 23;11:395.
26. Blaženović I, Kind T, Torbašinović H, Obrenović S, Mehta SS, Tsugawa H, et al. Comprehensive comparison of in silico MS/MS fragmentation tools of the CASMI contest: Database boosting is needed to achieve 93% accuracy. *J Cheminform.* 2017 May 25;9(1):32.
27. Watrous J, Roach P, Alexandrov T, Heath BS, Yang JY, Kersten RD, et al. Mass spectral molecular networking of living microbial colonies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jun 26;109(26):E1743–52.
28. Huber F, van der Burg S, van der Hooft JJJ, Ridder L. MS2DeepScore: a novel deep learning similarity measure to compare tandem mass spectra. *J Cheminform.* 2021 Oct 29;13(1):84.
29. Huber F, Ridder L, Verhoeven S, Spaaks JH, Diblen F, Rogers S, et al. Spec2Vec: Improved mass spectral similarity scoring through learning of structural relationships. *PLoS Comput Biol.* 2021 Feb 16;17(2):e1008724
30. Wang M, Carver JJ, Phelan V V., Sanchez LM, Garg N, Peng Y, et al. Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. *Nat Biotechnol.* 2016 Aug 9;34(8):828–837.
31. Aron AT, Gentry EC, McPhail KL, Nothias LF, Nothias-Esposito M, Bouslimani A, et al. Reproducible molecular networking of untargeted mass spectrometry data using GNPS. *Nat Protoc.* 2020 Jun;15(6):1954–1991.
32. Qin GF, Zhang X, Zhu F, Huo ZQ, Yao QQ, Feng Q, et al. MS/MS-based molecular networking: an efficient approach for natural products dereplication. *Molecules.* 2022 Dec 24;28(1):157.
33. Nothias LF, Petras D, Schmid R, Dührkop K, Rainer J, Sarvepalli A, et al. Feature-based molecular networking in the GNPS analysis environment. *Nat Methods.* 2020 Sep;17(9):905–908.
34. Freire VF, Gubiani JR, Spencer TM, Hajdu E, Ferreira AG, Ferreira DAS, et al. Feature-based molecular networking discovery of bromopyrrole alkaloids from the marine sponge *agelas dispar*. *J Nat Prod.* 2022 May 27;85(5):1340–1350.
35. Schmid R, Petras D, Nothias LF, Wang M, Aron AT, Jagels A, et al. Ion identity molecular networking for mass spectrometry-based metabolomics in the GNPS environment. *Nat Commun.* 2021 Jun 22;12(1):3832.
36. Hell T, Rutz A, Dürr L, Dobrzyński M, Reinhardt JK, Lehner T, et al. Combining activity profiling with advanced annotation to accelerate the discovery of natural products targeting oncogenic signaling in melanoma. *J Nat Prod.* 2022 Jun 24;85(6):1540–1554.
37. Nothias LF, Nothias-Esposito M, Da Silva R, Wang M, Protsyuk I, Zhang Z, et al. Bioactivity-based molecular networking for the discovery of drug leads in natural product bioassay-guided fractionation. *J Nat Prod.* 2018 Apr 27;81(4):758–767.
38. Wasilewicz A, Bojkova D, Beniddir MA, Cinatl J, Rabenau HF, Grienke U, et al. Molecular networking unveils anti-SARS-CoV-2 constituents from traditionally used remedies. *J Ethnopharmacol.* 2024 Jan 30;319(Pt 2):117206.

BACHOVE CVETNE ESENCE

BACH FLOWER ESSENCES

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Meta Kokalj Ladan, mag. farm., univ. dipl. fiz.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: meta.kokalj.ladan@ffa.uni-lj.si



1 UVOD

Bachove cvetne esence (ali Bachove kapljice) predstavljajo obliko zdravilske metode, ki temelji na uporabi vodnih izvlečkov cvetov izbranih rastlinskih vrst. Zdravljenje z Bachovimi cvetnimi esencami se je razvilo v začetku 20. stoletja, v obdobju, ko v medicini še ni bilo veliko sinteznih zdravil. Od sinteznih zdravil so poznali acetilsalicilno kislino, barbital in arsfenamin. Veliko so uporabljali tradicionalne metode, ki so temeljile na izkušnjah, ljudskem verovanju in naravni medicini, ne pa na znanstvenih dokazih. Pogosto so uporabljali pripravke iz rastlin, obkladke, živalske pripravke, diete za razstrupljanje ali postenje, prisotna je bila ljudska magija in vraževerje. Puščanje krvi se je večinoma opuščalo. Zdravniki so šele dobro začeli razumeti, da bakterije povzročajo bolezni, zato je v medicini naraščala skrb za higieno. Za lajšanje bolečin so uporabljali acetilsalicilno kislino, opij in morfij. Pri srčno-žilnih boleznih so uporabljali

POVZETEK

Bachove cvetne esence so dostopne tudi v lekarnah. Njihov izvor sega v začetek 20. stoletja, ko so v medicini prevladovala tradicionalna metoda zdravljenja. Zdravnik Edward Bach je v tem kontekstu razvil esence, ki naj bi pomagale pri čustvenih težavah. Verjel je, da bolezni izvirajo iz čustvenih neravnovesij. Esence se predpisuje individualno, na podlagi čustvenega stanja, največ sedem naenkrat. Razredčeno raztopino esenc se uporablja večkrat dnevno. Metodološko šibke klinične študije, ki niso kontrolirane s placebom, kažejo pozitiven učinek Bachovih esenc. Najbolj kakovostne dvojno slepe in s placebom kontrolirane študije, pa kažejo, da je učinek primerljiv s placebom. Farmacevti pacientom nudijo preverjene, znanstveno utemeljene informacije. Uporabnike torej opozorijo, da ni dokazov o večji učinkovitosti Bachovih esenc od placeba. Svetujejo zdravila brez recepta za simptome, ki jih navajajo pacienti in opozorijo, da je pri hujših ali dolgotrajnih težavah nujen zdravniški pregled.

KLJUČNE BESEDE:

Bachove cvetne esence, čustvena stanja, klinične študije, placebo učinek

ABSTRACT

Bach flower essences are available in pharmacies. Their origin dates back to the early 20th century, when traditional methods still dominated medicine. In this context, physician Edward Bach developed essences intended to support emotional difficulties. He believed that illness stems from emotional imbalances. The essences are prescribed individually, based on a person's emotional state. They are applied in diluted form, taken as drops several times a day. Methodologically weak clinical studies without placebo controls show positive effects of Bach flower essences. However, the highest-quality, double-blind, placebo-controlled studies indicate that their effects are comparable to placebo. Pharmacists provide patients with verified, scientifically based information. Therefore, they inform users that there is no evidence Bach flower essences are more effective than placebo. They recommend over-the-counter medications for the



symptoms described and emphasize that medical consultation is necessary for more serious or long-lasting issues.

KEY WORDS:

Bach flower essences, clinical studies, emotional states, placebo effect

izvleček digitalisa, uporabljali so tudi nitroglicerina, ki je še danes pomembno zdravilo za zdravljenje angine pectoris. Pri bakterijskih okužbah, zlasti pri zdravljenju sifilisa, so uporabljali arzenovo spojino arsenaamin. Okužbe so zdravili tudi s srebrovim nitratom in živim srebrom. Sulfonamidi in penicilini so bili odkriti kasneje. Pri malariji so uporabljali kinin, pridobljen iz skorje kininovca. Ščitnične hormone so uporabljali v obliki posušenih zmletih izvlečkov ščitnice živali. Kot sedativ so uporabljali kloralhidrat; prva sintetična uspavalna, barbiturati, so postali dostopni po letu 1903. V tem zgodovinskem kontekstu je deloval tudi zdravnik Edward Bach, ki je razvil in uvedel Bachove cvetne esence (1).

2 FILOZOFIJA ZDRAVLJENJA Z BACHOVIMI CVETNIMI ESENCAMI

Edward Bach se je rodil leta 1886 in umrl leta 1936 v Angliji. Še danes v kraju Brightwell-cum-Sotwell stoji hiša, kjer je deloval in kjer še vedno izdelujejo cvetne esence – znano kot Bachovo središče. Po izobrazbi je bil zdravnik. Deloval je v Londonu, raziskovalno je proučeval črevesne bakterije in cepiva. Pri tridesetih so mu kirurško odstranili tumor, zdravniki pa so mu napovedali le še tri mesece življenja. Sam je verjel, da mu je življenje podaljšala njegova vera v poslanstvo in zavedanje, da ima še veliko dela. Pri svojem delu je čutil, da pacientom ne more pomagati na način, ki bi ga zadovoljil. Kritičen je bil do takratne medicine, ki se je osredotočala zgolj na simptome, sam pa si je želel celostnega pristopa pri zdravljenju. Zaposlil se je v Londonski homeopatski bolnišnici, kjer je svoje znanje s področja cepiv združil s homeopatijo in razvil nekaj novih homeopatskih zdravil. Kmalu se je začel nagibati k bolj enostavnemu pristopu, povezanemu z naravo. Navdušili so ga cvetovi kot izhodiščna surovina za nove pripravke. Leta 1930 je zapustil London, opustil znanstveni pristop in se začel pri razvoju zdravil zanašati predvsem na intuicijo. Zadnjih sedem let življenja je posvetil iskanju naravnih zdra-

vil, ki bi odpravljala temeljne vzroke bolezni, ne zgolj lajšala simptomov. Zdravilne cvetove je iskal intuitivno, z opazovanjem, cvetove je dajal na jezik ali se postavil blizu rastline in opazoval svoja doživljanja ob tem. Cvetove za izdelavo esenc je odtrgal v brezoblačnem, sončnem vremenu, v stanju njihove polne zrelosti, tik preden bi se usuli, tako naj bi najmanj škodil rastlini. Cvetove je položil v studenčnico in jih pustil na soncu 2 do 3 ure, da bi esenca oziroma duša rastline lahko prešla v njo. To metodo je poimenoval sončna metoda, uporabljal pa jo je za cvetove, ki cvetijo pozno spomladi in poleti. Cvetove je nato odstranil, raztopino preli v steklenice do polovice in do vrha dodal alkohol. Za cvetove, ki cvetijo zelo zgodaj spomladi ali pozno jeseni, ko sonce ne doseže svoje polne moči, je uporabljal metodo vretja. Pri tej metodi je cvetove prekuhal pol ure v izvirski vodi, nato cvetove odstranil, počakal, da se raztopina ohladi in postopal naprej enako kot pri sončni metodi. Nastali pripravki so vodni izvlečki, ki so konzervirani z etanolom ali glicerolom, uporabljajo pa se zelo razredčeni. Pripravki pridobljeni po obeh metodah niso namenjeni neposredni uporabi, iz njih pripravimo Bachove individualne mešanice – raztopine (1–4).

Tekom svojih raziskav je razvil 37 cvetnih esenc, 38. esenca je studenčnica; dodal je še 39. pripravek, mešanico petih drugih, tako imenovano rešilno mešanico. Vsaka esenca naj bi delovala na določen nekonstruktiven čustveni ali vedenjski vzorec, ki ga pomaga prepoznati in spremeniti v bolj konstruktivnega. Bachove cvetne esence naj bi delovale preko svoje energije oziroma informacije, podobno kot pri homeopatiji. Esence so povzete v preglednici 1 (1–4).

Bach je zagovarjal, da se pri zdravljenju uporabljajo najboljše metode, ki jih poznamo v medicini, a je bil prepričan, da za popolno ozdravitev to ni dovolj. Po njegovem mnenju so vir bolezni močna neprijetna čustvena stanja, kot so strah, sovraštvo, ljubosumje, jeza, malodušje in podobno. Te po njegovem mnenju izvirajo iz neusklajenosti duše in osebnosti. Vsak človek bi moral živeti v skladu s svojo notranjo naravo in individualnostjo. Če se preveč prilagajamo zunanjim vplivom, pride do notranjega neravnovesja in posledično do bolezni. Predpisovanje esenc zato poteka individualno, Bach je zagovarjal izključno predpisovanje na podlagi pogovora s posameznikom. Včasih zasledimo metodo, kjer se esence predpisuje na podlagi slik rastlin ali z nihali, a to ni v skladu s tem, kar učijo v Bachovem centru. Namen pogovora je identificirati glavna čustvena stanja in poiskati ujemajoče cvetne esence pa tudi opolnomočiti posameznika, da se nauči prepoznavati svoja čustva in samostojno izbirati esence in pripravljati svojo individualno mešanico. V Bachovi metodi ne obravnavajo različnih simp-

tomov, kot so kronične bolezni ali akutna stanja, ampak se osredotočajo na individualna čustvena stanja posameznika. Na primer, pri tremi pred javnim nastopanjem so možni različni vzroki. Če je trema posledica sramežljivosti, predpišejo esenco krinkarja. Če gre za pomanjkanje samozavedi na področju sposobnosti, predpišejo esenco macesna, če pa je pomankanje samozavedi vezano na fizični izgled pa esenco lesnike. Če gre za kombinacijo sramežljivosti in pomanjkanja samozavedi, predpišejo obe esenci. Naenkrat se predpiše do največ 7 različnih esenc. Individualno raztopino pripravijo tako, da v stekleničko s 30 mL vode dodajo po 2 kapljici vsake od predpisanih esenc. Lahko se doda tudi žličko ali dve alkohola, da se izboljša mikrobiološka stabilnost. Obstajajo tudi kapljice brez etanola, z glicerolom. Tako pripravljeno individualno raztopino se uporablja štirikrat na dan po 4 kapljice. Lahko se jih jemlje neposredno ali pa doda katerikoli pijači. Lahko se jih uporablja tudi v obliki kopeli ali losjona. Pri akutnih stanjih se jih lahko jemlje tudi pogosteje. Čas jemanja je odvisen od težav, pogosto od nekaj tednov do več mesecev (1–4).

3 PREGLED KLINIČNIH ŠTUDIJ

Leta 2023 je bil objavljen sistematični pregled in meta-analiza študij, ki so proučevale učinek Bachovih cvetnih esenc pri otrocih z motnjo aktivnosti in pozornosti (6). Zaključek pregleda kaže na značilno pozitiven učinek v prid zdravljenja z Bachovimi esencami v primerjavi s kontrolno skupino. Pregled vključuje štiri študije, ki so bile med seboj metodološko precej različne. Vsaka študija je preiskovala drugačno mešanico esenc, uporabljen je bil tudi individualni predpis mešanic. Med njimi sta bili le dve randomizirani, dvojno slepi in s placebom kontrolirani. Od teh je bila ena izvedena na le 10 otrocih (5 v skupini s placebom, 5 v skupini z Bachovimi esencami). V skupini s placebom je pri treh otrocih prišlo do poslabšanja, pri dveh ni bilo spremembe. V skupini, ki je prejela Bachove esence, je pri treh prišlo do izboljšanja, pri dveh pa ni bilo spremembe. Vsi otroci so sočasno prejeli farmakološko zdravljenje (7). Druga dvojno slepa s placebom kontrolirana študija je vključevala 40 otrok, diagnoza je bila potrjena po kriterijih Diagnostičnega in statističnega priročnika DSM-IV. Napredek otrok so ocenjevali učitelji. Veliko otrok ni dokončalo študije zaradi težav pri upoštevanju režima jemanja kapljic.

Študija je pokazala izboljšanje pri obeh skupinah, vendar brez statistično značilne razlike med skupinama (8). Preostali dve študiji nista bili s placebom kontrolirani. Obe sta imeli podobno zasnovo – kontrolna skupina je prejela standardno zdravljenje (farmakološko oziroma psihološko in pedagoško pomoč), eksperimentalna skupina pa je poleg tega prejela še individualno izbrane Bachove cvetne esence. Ti študiji sta trajali več mesecev in ugotovili statistično značilno razliko v prid skupini, ki je prejela tudi Bachove esence. Do izboljšanja je prišlo pri 55 % otrok, ki so prejeli psihološko in pedagoško pomoč, pri 73 % otrok, ki so prejeli le farmakološko zdravljenje in pri 90 % otrok, ki so dodatno jemali tudi Bachove kapljice (9,10). Kljub pozitivnemu zaključku sistematičnega pregleda temeljijo izsledki predvsem na študijah z nizko metodološko kakovostjo. Najkakovostnejša študija (dvojno slepa, s placebom kontrolirana) ni potrdila statistično značilne razlike med Bachovimi esencami in placebom.

V letih 2009 in 2010 so bili objavljeni trije sistematični pregledi, vsi zaključujejo, da so pozitivni učinki Bachovih cvetnih esenc primerljivi z učinkom placeba (11–13). V treh pregledih je bilo skupno vključenih 12 različnih objav. Ene od njih, ki opisuje primer pacientke s fibromialgijo, pri kateri je po jemanju Bachovih cvetnih esenc prišlo do izboljšanja simptomov, ni bilo mogoče najti, obstaja pa zapis avtorice (14). Druga objava je zapis o dveh pacientih z depresijo, pri katerih farmakološko zdravljenje ni bilo učinkovito. V okviru psihoterapije je po dodatku Bachovih cvetnih esenc prišlo do izboljšanja (15). V pregledu je vključena tudi retrospektivna analiza zapisov učencev za Bachove terapije, ki so delali s strankami, ki so imele težave z bolečino. O zmanjšani fizični bolečini je poročalo 19 od 41, 36 pa o izboljšanem čustvenem stanju (16). Zanimiva je študija na 115 ljudeh, ki so poleg psihološkega svetovanja prejeli tudi Bachove cvetne esence. Težave so razdelili na anksiozne, depresivne in povezane s stresom. V časovnem obdobju 4 mesecev je večina pacientov občutila vsaj delno izboljšanje. Pri 68 % udeležencev je prišlo do popolnega izboljšanja, pri 22 % do delnega izboljšanja, pri 10 % pa ni prišlo do izboljšanja. Stanje udeležencev so ocenjevali terapevti. Avtorji te študije opozarjajo, da ni jasno, v kolikšni meri je bil učinek posledica pozornosti terapevta, sugestije ali samih esenc (17). Študije, ki niso slepe in s placebom kontrolirane, so večinoma zasnovane bolj individualno, esence se predpisujejo individualno glede na posameznikove osebnostne karakteristike, preko pogovora. Te študije običajno poročajo o pozitivnem učinku Bachovih kapljic, tudi statistično značilnem v primerjavi s kontrolno skupino, ki sicer ne prejema placeba. Študije, pri katerih je zasnova

Preglednica 1: Seznam Bachovih cvetnih esenc po imenih s pripadajočimi latinskimi imeni in čustvenimi stanji (4, 5).

Table 1: List of Bach flower essences by name with corresponding Latin names and emotional states (4, 5).

Skupina	Ime esence	Latinsko ime rastline	Pripadajoče čustveno stanje
Strah	Trepetlika	<i>Populus tremula</i>	strah iz neznanega razloga
	Češnjelika sliva	<i>Prunis cerasifera</i>	strah pred izgubo nadzora, razuma
	Krinkar	<i>Mimulus guttatus</i>	vsakodnevni strahovi
	Rdeči kostanj	<i>Aesculus x carnea</i>	pretirana skrb za bližnje
	Sončece ali popon	<i>Helianthemum nummularium</i>	panika
Pretirana skrb za druge	Bukev	<i>Fagus sylvatica</i>	netolerantnost
	Cikorija	<i>Cichorium intybus</i>	sebična, posesivna ljubezen
	Studenčnica		togost, samokaznovanje
	Sporiš	<i>Verbena officinalis</i>	pretirano navdušenje
	Vinska trta	<i>Vitis vinifera</i>	nadvladovanje drugih, neprilagodljivost
Pomanjkanje zanimanja za sedanjost	Cvetni popek divjega kostanja	<i>Aesculus hippocastanum</i>	nenehno ponavljanje istih napak
	Srobot	<i>Clematis vitalba</i>	pretirano sanjarjenje v prihodnosti
	Kovačnik	<i>Lonicera caprifolium</i>	pretirano razmišljanje o preteklosti
	Gorjušica	<i>Sinapis arvensis</i>	depresija brez razloga
	Oljka	<i>Olea europaea</i>	izčrpanost po naporih
	Beli kostanj	<i>Aesculus hippocastanum</i>	trpljenje zaradi obremenjujočih misli
	Šipek	<i>Rosa canina</i>	vdanost v usodo, pomanjkanje volje
Osamljenost	Jesenska vresa	<i>Calluna vulgaris</i>	pretirana usmerjenost vase
	Žlezava nedotika	<i>Impatiens glandulifera</i>	nepotrpežljivost
	Močvirska grebenika	<i>Hottonia palustris</i>	postavljanje ovir drugim, osamljenost
Negotovost	Rožič	<i>Ceratostigma willmottianum</i>	pomanjkanje zaupanja v odločitve
	Encijan	<i>Gentiana amarella</i>	malodušje ob neuspehu
	Uleks	<i>Ulex europaeus</i>	izguba upanja, obup
	Gaber	<i>Carpinus betulus</i>	utrujenost ob misli na delo
	Mešič	<i>Scleranthus annuus</i>	nezmožnost odločitve
	Divji oves ali stoklasa	<i>Bromus ramosus</i>	neodločnost pri izbiri življenjske poti
Malodušje in obup	Lesnika	<i>Malus sylvestris</i>	za očiščenje sramu in prezira, gnus
	Brest	<i>Ulmus minor</i>	preobremenjenost zaradi odgovornosti
	Macesen	<i>Larix decidua</i>	pomanjkanje zaupanja vase
	Hrast	<i>Quercus robur</i>	prevelika preobremenjenost z delom
	Bor	<i>Pinus sylvestris</i>	občutki krivde
	Betlehemska zvezda	<i>Ornithogalum umbellatum</i>	šok
	Pravi kostanj	<i>Castanea sativa</i>	tesnoba, občutek brezizhodnosti
	Vrba	<i>Salix x vitellina</i>	samopomilovanje
Dovzetnost za vplive drugih	Repik	<i>Agrimonia eupatoria</i>	prikrivanje skrbi in težav
	Tavžentroža	<i>Centaurium erythraea</i>	nezmožnost reči 'ne'
	Bodika	<i>Ilex aquifolium</i>	sovraštvo, zavist, ljubosumje
	Oreh	<i>Juglans regia</i>	zaščita pred negativnimi vplivi drugih in pomoč pri prilagajanju na spremembe



dvojno slepa in s placebom kontrolirana, pa največkrat zaključijo, da pride do izboljšanja pri obeh skupinah, med katerima pa ni statistično značilnih razlik. Veliko teh študij je narejenih na študentih, ki imajo strah pred izpiti. Pri teh študijah običajno testirajo Bachovo rešilno mešanico. Ker dobro zasnovana klinična študija proučuje določen pripravek za določeno indikacijo, mešanice pri takšnem pristopu niso sestavljene individualno, kar ni povsem v skladu z Bachovo filozofijo.

Študije zaključujejo, da je potrebnih več kliničnih raziskav za potrditev učinkovitosti. Trenutno objavljene študije imajo večinoma majhno število udeležencev, nekaj deset do sto. Pomanjkljivost takih študij je, da so slabše ponovljive, saj so manjše študije bolj občutljive na naključja in odstopanja, zato so njihovi rezultati manj stabilni in se pri ponovitvah ne potrdijo enako kot v večjih, dobro zasnovanih raziskavah. Raziskave na manjšem številu udeležencev pa tudi niso dovolj občutljive, da bi zaznale manjšo razliko v prid zdravljenju z Bachovimi cvetnimi esencami, če bi ta obstajala. Do težav pri interpretaciji rezultatov kliničnih študij lahko pride tudi zaradi pristranskosti objavljanja. V sistematične preglede in meta-analize so namreč lahko vključene le tiste študije, katerih rezultati so bili objavljeni, objavljenost pa je pogosto odvisna tako od interesa avtorjev kot tudi od uredniške politike znanstvenih revij. Če bi imeli več kliničnih študij, v katerih bi bil učinek Bachovih cvetnih esenc enak učinku placeba, večina ne bi pokazala značilne razlike med skupinama. Takšne študije so pogosto slabše objavljive – deloma zato, ker ne prinašajo novih spoznanj, deloma pa zato, ker tudi avtorjem morda ni v interesu objaviti rezultatov, ki niso skladni z njihovimi pričakovanji. Poleg pristranosti v objavljenosti in pri sami izvedbi kliničnih raziskav pa pri statistični obdelavi podatkov vedno obstaja možnost, da so razlike med skupinama posledica naključja, zato bi nekaj študij lahko naključno pokazalo statistično značilno razliko – nekatere v prid placeba, druge v prid Bachovih cvetnih esenc. V literaturi najdemo tudi primer, kjer so pri pacientih s prekomerno telesno maso zaznali statistično značilno razliko v prid placeba pri osebah z indeksom telesne mase nad 30, medtem ko je bila pri tistih z indeksom med 25 in 29,9 razlika statistično značilna v prid skupini, ki je prejela Bachove cvetne esence (18,19). Študije, ki pokažejo učinek v prid placeba, so lahko pri objavljanju manj zaželeni, saj avtorji ali recenzenti pogosto sklepajo, da so taki rezultati posledica naključja in zato nevredni objave. Posledično lahko pride do pristranskosti objavljanja v prid študijam, ki pokažejo pozitivne učinke Bachovih cvetnih esenc, ker so ti rezultati zanimivejši ali privlačnejši za objavo. Zato je pri pregledih kliničnih raziskav smiselno vključiti tudi podatke

iz registrov kliničnih študij, kjer so zabeležene tudi neobjavljene ali nedokončane študije, kar omogoča bolj celovit in nepristranski vpogled v dokaze o učinkovitosti. Vse klinične študije morajo biti pred začetkom registrirane v eno izmed javnih baz. Na primer, pri pregledu baze Svetovne zdravstvene organizacije *International Clinical Trials Registry Platform* z iskalnim terminom »Bach flower« smo našli 17 registriranih študij, nekatere so novejši in zato še niso zaključene (20). Našli smo rezultate za osem študij, ki niso vključene v preglede zgoraj, od katerih jih šest zaključuje, da je prišlo do izboljšanja v obeh skupinah in da med placebo in Bachovo skupino ni statistično značilnih razlik (21–26). Pri dveh študijah so ugotovili statistično značilne razlike pri nekaterih parametrih v prid Bachovim cvetnim esencam (27, 28). Če pri pregledu registrov kliničnih študij ugotovimo, da je prijavljenih veliko študij, za katere ni dostopnih rezultatov, potem je zanesljivost pregleda objavljenih rezultatov lahko zmanjšana.

4 SVETOVANJE V LEKARNI

V kliničnih študijah ni poročil o pomembnih neželenih učinkih, zato se Bachove cvetne esence pogosto uporabljajo kot pomoč pri blažjih čustvenih težavah. Pri svetovanju se zato lahko pojavi dilema: ali pacientu pojasniti, da znanstveno dokazano ne delujejo bolje od placeba, s čimer bi morda zmanjšali njihov morebitni pozitiven učinek, ali pa tega ne izpostaviti, saj ne predstavljajo tveganja za zdravje. Vendar pa so farmacevti dolžni pacientom podajati verodostojne informacije na podlagi znanstvenih dognanj. Ker si s pacienti v lekarni gradijo odnos zaupanja, jim morajo jasno povedati, da trenutni znanstveni dokazi ne potrjujejo učinkovitosti Bachovih cvetnih esenc, čeprav nekateri uporabniki poročajo o subjektivnem izboljšanju. Prav tako je treba poudariti, da dolgotrajne ali hujše težave zahtevajo zdravniški pregled. Čustvene in telesne simptome lahko povzročajo resnejša stanja, kot so: depresija in druge duševne motnje, bolezni ščitnice, sladkorna bolezen, slabokrvnost, pomanjkanje vitaminov ali drugih hranil. V pogovoru s pacientom preverijo simptome in po potrebi svetujejo zdravila za lajšanje težav, ki so na voljo brez recepta. Če pacient izkazuje željo po naravnih rešitvah, mu lahko priporočijo zdravila rastlinskega izvora, ki imajo dokazano ali verjetno učinkovitost in dokazano varnost, potrjeno s strani Evropske agencije za zdravila (preglednica 2) (29).

Preglednica 2: Zdravila rastlinskega izvora, povzeta po monografijah Evropske agencije za zdravila. Oznaki T in W se nanašata na dokaze učinkovitosti, T pomeni tradicionalno zdravilo, W pa zdravilo, ki ima s kliničnimi študijami potrjeno učinkovitost. Pri zdravilni špajki so razlike med indikacijami za T in W manjše od predvidenih v tej tabeli (29).

Table 2: Herbal medicines summarized according to the monographs of the European Medicines Agency. The labels T and W refer to the level of evidence for efficacy: T stands for traditional use, and W for well-established use supported by clinical studies. For valerian, the differences between the indications for T and W are smaller than those presented in this table (29).

Ime droge	Rastlina	T ali W	Stres	Nespečnost	Utrujenost	Depresija
Korenina in eterično olje zdravilne špajke	<i>Valeriana officinalis</i>	T in W	da	da	ne	ne
Cvet navadnega hmelja	<i>Lupuli flos</i>	T	da	da	ne	ne
List navadne melise	<i>Melissa officinalis</i>	T	da	da	ne	ne
Cvet in eterično olje prave sivke	<i>Lavandula angustifolia</i>	T	da	da	ne	ne
Zel zdravilne pasijonke	<i>Passiflora incarnata</i>	T	da	da	ne	ne
Cvet lipe	<i>Tilia cordata</i> , <i>T. platyphyllos</i> , <i>T. x vulgaris</i>	T	da	ne	ne	ne
Zel navadnega ovsa	<i>Avena sativa</i>	T	da	da	ne	ne
Korenika in korenina navadnega rožnega korena	<i>Rhodiola rosea</i>	T	da	ne	da	ne
Nefermentirani list čajevca	<i>Camellia sinensis</i>	T	ne	ne	da	ne
Zel šentjanževke	<i>Hypericum perforatum</i>	T in W	ne	da (T)	da (T)	da (W)

5 SKLEP

Bachove cvetne esence se pogosto uporabljajo kot podpora pri čustvenih stanjih. Čeprav ni znanstvenih dokazov, da njihova učinkovitost presega učinek placeba, jih nekateri uporabniki zaznavajo kot koristne. Pri svetovanju v lekarni je nujno pacienta ustrezno informirati o omejeni dokazani učinkovitosti. Če simptomi kažejo na stres, nespečnost, utrujenost, prebavne težave ali glavobol, se svetujejo zdravila brez recepta. Pri hujših in dolgotrajnejših simptomih se svetuje zdravniško obravnavo.

6 LITERATURA

1. The Bach Centre, The Bach Centre - Home of Dr Edward Bach and the Bach flower remedy system [Internet]. [cited 2025 Jun 2]. Available from: <https://bachcentre.com/en>
2. Bach E. Zdravi se sam: duhovna osnova originalne Bachove cvetne terapije. Ljubljana: samozaložba I. Roglič Kononenko, 2002.

3. Bach E. Osvobodi se. Ljubljana: samozaložba I. Roglič Kononenko, 2004.
4. Klikovac A. Bachove cvetne esence za srečno in uravnoteženo življenje. Ljubljana: Chiara, 2022.
5. Bach Rescue zloženka [Internet]. [cited 2025 Jun 6]. Available from: <https://www.lekarnar.com/spree/products/36733/original/rescue-zlozenka.pdf?1579870761>
6. de Oliveira FN, Okuyama CE, Marquez A de S, et al. Use of Bach flower remedies in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: Systematic review and meta-analysis. *Adv Integr Med.* 2023;10(3).
7. Mehta SK. Oral flowe essences for ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(8).
8. Pintov S, Hochman M, Livine A, Heyman E, Lahat E. Bach flower remedies used for attention deficit hyperactivity disorder in children – A prospective double blind controlled study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2005;9(6).
9. Macias NMR, Pineda JAP, Hernandez LR, Rueda AP. Flower therapy as therapeutic modality in attention deficit disorder with hyperactivity. *MediSan.* 2012;16(10).
10. Duany Veranes DE, Alvarez Cunat V, Perez Reyna E. Flower therapy and psychopedagogical treatments in schoolchildren with disorders due to care deficit with hyperactivity. *MediSan.* 2010;14(3).
11. Halberstein RA, Sirkin A, Ojeda-Vaz MM. When Less Is Better: A Comparison of Bach® Flower Remedies and Homeopathy. *Ann Epidemiol.* 2010;20(4).
12. Thaler K, Kaminski A, Chapman A, Langley T, Gartlehner G. Bach flower remedies for psychological problems and pain: A systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2009;9.
13. Ernst E. Bach flower remedies: A systematic review of randomised clinical trials. *Swiss Med Wkly.* 2010 Oct;140.

14. Sirkin A. Case History Fibromyalgia. 2001 [cited 2025 Nov 10]. Available from: <https://www.scribd.com/document/41545771/Case-History-Fibromyalgia>
15. Masi MP. Bach flower therapy in the treatment of chronic major depressive disorder. *Alter Ther Health Med*. 2003;9(6).
16. Howard J. Do Bach flower remedies have a role to play in pain control? A critical analysis investigating therapeutic value beyond the placebo effect, and the potential of Bach flower remedies as a psychological method of pain relief. *Complement Ther Clin Pract*. 2007;13(3).
17. Campanini ME. Terapia con i fiori di Bach: risultati di un monitoraggio SU 115 pazienti. *La Med Biol*. 1997.
18. Prado De Negreiros Nogueira Maduro I, Tavares ARDS, Horstmann H, Couceiro KDN. SUN-LB019: Placebo-Controlled Study for Evaluation of Commercially Available Formula "Bach Flower for Weight Loss" and Binge Eating in Obese Patients. *Clin Nutr*. 2015;34.
19. Prado De Negreiros Nogueira Maduro I, Silva DF, Santim MD, Brandão LC. LB006-SUN: Placebo Controlled Study for Assessment of Bach Flower and State of Anxiety in the Treatment of Patients with Overweight – a Pilot Study. *Clin Nutr*. 2014;33.
20. World Health Organization, International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP Search Portal [Internet]. [cited 2025 Jun 2]. Available from: <https://trialsearch.who.int>
21. Carmo RA do, Paula CP de, Côrner ACO, Camargo GA da CG. Evaluation of the adjuvant effect of topic Bach floral in the clinical response to non-surgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes: pilot study. *Res Soc Dev*. 2023;12(2):e21012240067-e21012240067.
22. Gava FGS, Turrini RNT. Flower therapy and perceived stress in primary health care nursing professionals: randomized clinical trial. *Rev Gaúcha Enferm*. 2024;45:e20230132.
23. Nunes Freire De Albuquerque LM, Natalia R, Turrini T, Maria L, Freire De Albuquerque N. Effects of flower essences on nursing students' stress symptoms: a randomized clinical trial. *Rev da Esc Enferm da USP*. 2022;56:e20210307.
24. de Resende TC, Marcacine KO, de Sá Vieira Abuchaim E, Barbieri M, Gabrielloni MC, de Vilhena Abrão ACF. Effect of floral therapy in mothers of premature newborns: A randomized controlled trial. *Acta Psychol (Amst)*. 2025;252:104642.
25. Cozin SK, Turrini R. Elderly and Bach Flowers Remedies: In search of restoring self-esteem. *Eur J Integr Med*. 2010;2(4).
26. Turrini R. Clinical trial with Bach Flower Remedies to evaluate their effect on the spiritual well-being of Brazilian university students with common mental disorders. *Eur J Integr Med*. 2012;4.
27. Fusco SDFB, Pancieri AP, Amancio SCP, et al. Efficacy of Flower Therapy for Anxiety in Overweight or Obese Adults: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. <https://home.liebertpub.com/acm>. 2021;27(5):416-422.
28. de Lara SRG, Gabrielloni MC, Cesar MBN, Barbieri M. Effects of floral therapy on labor and birth: a randomized clinical trial. *Rev Bras Enferm*. 2021;74(6):e20210079.
29. European Medicine Agency [Internet]. [cited 2025 Nov 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>



DRUŠTVENE VESTI

ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

15. SREDNJEVROPSKI SIMPOZIJ S PODROČJA FARMACEVTSKE TEHNOLOGIJE (15TH CESPT): *WHERE THE FUTURE CHALLENGES IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY MEET 30+ YEARS OF EXPERIENCE*

Mirjana Gašperlin, Rok Dreu, Alenka Zvonar Pobirk

Od 25. do 27. septembra je na Bledu potekal 15. srednje-evropski simpozij s področja farmacevtske tehnologije (15th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, 15th CESPT). Simpozij, ki se je po 30 letih od ustanovnega simpozija znova vrnil na Bled, sta organizirali Uni-

verza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo (UL FFA) in Slovensko farmacevtsko društvo (SFD) pod pokroviteljstvom Evropske federacije farmacevtskih znanosti (angl. *European Federation of Pharmaceutical Sciences*, EUPHPS). V skladu z duhom CESPT so se organizaciji in promociji dogodka



Otvoritveni nagovor predsednice simpozija prof. dr. Mirjane Gašperlin.



Utrinek iz kongresne dvorane.



Člani strokovno-organizacijskega odbora simpozija.

pridružila farmacevtska društva sodelujočih držav, to je Hrvaške (*Croatian Pharmaceutical Society*, HFD), Italije (*The Italian Society of Pharmaceutical Technology and Legislation*, SITELF), Madžarske (*Hungarian Society for Pharmaceutical Sciences*), Poljske (*Polish Pharmaceutical Society*), Severne Makedonije (*Macedonian Pharmaceutical Association*) in Srbije (*The Pharmaceutical Association of Serbia*, SFUS), ter Mednarodno združenje za farmacevtsko tehnologijo (*International Association for Pharmaceutical Technology* – APV).

Letošnji simpozij je ponudil bogat znanstveni program s področij farmacevtske proizvodnje in inženiringa, nanozdravil in dostave bioloških učinkovin, strategij za optimizacijo farmakoterapije, osredotočenih na klinične izide, in pacientom prijaznih dostavnih sistemov ter najnovejših trendov v farmacevtski analitiki in biorelevantnih metodah vrednotenja. Kot pred-dogodek smo na UL FFA v okviru mreže CEEPUS organizirali tudi poletno šolo, ki je poleg teoretičnih predavanj obsegala tudi praktično delavnico, v okviru katere so mladi raziskovalci spoznali osnove elektrostatskega sukanja. Sočasno s simpozijem je potekala tudi razstava sodobne tehnološke in analizne opreme, tehnologij, izdelkov ter novih materialov različnih proizvajalcev na širšem področju farmacije.

Tridnevnega dogodka se je udeležilo 265 udeležencev iz 22 različnih držav. Svoj pogled na ključne izzive in prihodnje usmeritve farmacevtske tehnologije in analitike je v okviru plenarnih predavanj z nami delilo 5 mednarodno priznanih znanstvenikov iz širšega evropskega prostora: dr. Maria Blanco Prieto (*University of Navarra*, Španija), dr. Jörg Breitzkreutz (*University of Düsseldorf*, Nemčija), Dr. Wolfgang Frieß (*Ludwig-Maximilians-University Munich*, Nemčija), dr. Grzegorz Garbac (Physiolution, Wroc-

law, Poljska), dr. Peter Kleinebudde (*Heinrich Heine University Düsseldorf*, Nemčija). Poleg tega je bilo predstavljeno 10 vabljenih sekcijskih predavanj (6 tujih in 4 domači predavatelji iz akademije in iz industrije), 21 kratkih predstavitev (16 tujih in 5 domačih) ter 122 posterjev, na katerih so svoje rezultate predstavili tako uveljavljeni raziskovalci kot doktorski študenti, ki so še na začetku svoje raziskovalne poti.

Pomemben rezultat tega srečanja bo tudi izid posebne številke znanstvene revije *European Journal of Pharmaceutical Sciences* s faktorjem vpliva 4,7, kjer bodo objavljeni izbrani znanstveni prispevki s simpozija. Kot gostujoči uredniki bodo sodelovali predsednika simpozija prof. dr. Mirjana Gašperlin in prof. dr. Rok Dreu, generalna sekretarka simpozija izr. prof. dr. Alenka Zvonar Pobirk ter člana organizacijskega odbora prof. dr. Petra Kocbek in prof. dr. Tomaž Vovk. K izpolnitvi glavnega cilja konference, to je krepitev sodelovanje med domačimi in tujimi raziskovalci, strokovnjaki iz akademske sfere in industrije ter med že uveljavljenimi eksperti in mlajšimi, ki šele stopajo na raziskovalno pot, je zagotovo prispeval tudi sproščen družabni program, ki je spodbujal izmenjavo mnenj ter navezovanje novih stikov; pa seveda nepozabna kulisa čarobnega Bleda, z otokom in gradom, ki smo jo lahko občudovali skozi velika okna kongresne dvorane. Podrobnejše informacije o konferenci so dostopne na spletni strani: <https://www.sfd.si/cespt2025/>

Velik uspeh in odmevnost simpozija potrjuje zadovoljstvo, ki so ga izrazili številni udeleženci. Vsebine znanstvenih predstavitev so osvetlile tako obstoječe kot prihajajoče izzive sodobne farmacevtske tehnologije in industrijske farmacije. Slovenski pregovor pravi, da smo skupaj močnejši. Naj bo to dodatna vzpodbuda za interdiscipli-

narno povezovanje ne le med domačimi raziskovalci temveč tudi na mednarodni v okviru mrež, kot je skupina CESPT.

Simpozija ne bi bilo mogoče organizirati, vsaj ne v takšnem obsegu, brez velikodušne pomoči naših sponzorjev: platinastih sponzorjev Krke d.d. Novo mesto in Sartorius BIA Separations d.o.o, zlatih sponzorjev Novartis d.o.o. in

HARKE Pharma GmbH, srebrnih sponzorjev Lek, d.d. član skupine Sandoz, in Labtim, bronastih sponzorjev Asahi KASEI, ABL&E-JASCO, Mettler Toledo, MIKRO + POLO, Hamilton, Analysis Adria, AstrinexLab in Red Eye Monkey ter ostalih, za kar smo vsem zelo hvaležni. Upamo, da smo s simpozijem in spremljajočimi dogodki upravičili tudi njihova pričakovanja.



Nagradi za najboljši poster je podelil so-predsednik 15. CESPT prof. dr. Rok Dreu.



Katedra za farmacevtsko tehnologijo Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo na 15. CESPT na Bledu.



NAGOVOR OB 30-LETNICI SREDNJEVROPSKEGA SIMPOZIJA FARMACEVTSKE TEHNOLOGIJE

Zasl. prof. dr. Aleš Mrhar

Dame in gospodje, dragi udeleženci, veseli me, da vas imam priložnost pozdraviti na Srednjeevropskem simpoziju farmacevtske tehnologije (*Central European Symposium on Pharmaceutical Technology*, CESPT) kot ustanovitelj tega simpozija.

To je 15. jubilejno srečanje in treba je poudariti, da se je serija simpozijev začela z namenom znanstvene nadgradnje področja v regiji, vzpostavitve osebnih stikov med znanstveniki, ustvarjanja mrež in spodbujanja povezovanja med akademskim svetom, industrijo in regulativnimi organi. Lahko rečem, da so bili cilji uspešno uresničeni, najboljši dokaz za to pa je današnji dogodek, organiziran po natanko 30 letih, ko se je zbralo okoli 250 udeležencev.

Smo močan in robusten del družbe in vesel sem, da je naš simpozij tudi pomemben del znanstvene skupnosti.

Simpozij danes ponuja odprte razprave o najnovejših dosežkih na tem področju, zlasti za mlajše znanstvenike, doktorske študente in podoktorande. V ta namen je treba zagotoviti čim večjo aktivno udeležbo mladih na eni strani in najboljših strokovnjakov na tem področju na drugi, da se olajša pretok znanja in ohrani simpozij živ.

Poleg tega lahko simpozij danes razumemo kot forum, kjer se rojevajo nove ideje in novo znanje, ker spodbuja uporabo sadov novih pristopov, kot so nanoznanost, biotehnologija, umetna inteligenca, digitalizacija, 3D-tiskanje, oblikovanje proteinskih in genskih zdravil ter napredni nadzor procesov za pospešeno uvajanje novih, varnejših in učinkovitejših zdravil.

Ker brez preteklosti ni prihodnosti, bi rad navedel nekaj zgodovinskih podrobnosti o nastanku simpozija. Konec



1. CESPT, Bled 1995; prof. Jelka Šmid Korbar, prof. Dominique Duchene, prof. Douwe D. Breimer, prof. Aleš Mrhar.



4. CESPT, Dunaj 2001; udeleženci simpozija med banketom.

osemdesetih let prejšnjega stoletja se je pobuda za srednjeevropska znanstvena srečanja, katerih tematika je bila farmacevtska tehnologija, pojavila kot rezultat dolgoletnega sodelovanja med katedrama za farmacevtsko tehnologijo farmacevtskih fakultet v Trstu (Italija) in Ljubljani (Slovenija). 1. srednjeevropski simpozij o farmacevtski tehnologiji je bil organiziran oktobra 1995 na Bledu v Sloveniji pod okriljem Evropske zveze za farmacevtske znanosti (*European Fe-*

deration of Pharmaceutical Sciences, EUFEPS). Nadaljnji dogodki so bili uspešno organizirani dvakrat v Portorožu (Slovenija), na Dunaju (Avstrija), v Ljubljani (Slovenija), Siofoku (Madžarska), nato ponovno v Ljubljani (Slovenija), nato v Gradcu (Avstrija), Dubrovniku (Hrvaška), Portorožu (Slovenija), Beogradu (Srbija), Szegedu (Madžarska), Gdansku (Poljska), Ohridu (Severna Makedonija), z zadnjim dogodkom, ki poteka te dni, pa smo se vrnili na Bled, kjer smo začeli leta 1995.

Čeprav so bili pobudniki za organizacijo simpozija posamezniki iz univerz v Ljubljani in Trstu, je bila ideja zelo hitro sprejeta širše, zlasti na EUFEPS, saj je takratno vodstvo začelo spodbujati svoje člane k organizaciji regionalnih in tematskih konferenc na različnih področjih farmacevtskih znanosti. Ob tej priložnosti bi rad izpostavil vlogo prof. D. D. Breimerja, takratnega predsednika EUFEPS, ki je takoj sprejel naš predlog in se skupaj z uglednimi profesorji Dominique Duchêne iz Francije, Atillom Hincalom iz Turčije, Fulviom Rubesso iz Italije in Kláro Pintye-Hódi iz Madžarske udeležil tudi prvega srečanja na Bledu. Profesorja Alexander Florence iz Združenega kraljestva in Hans Junginger iz Nemčije sta se nam pridružila dve leti pozneje in pomembno prispevala k rasti simpozija. Ob tej priliki bi rad še posebej izpostavil vlogo naših seniorskih profesorjev Jelke



7. CESPT, Ljubljana 2008; dve veliki imeni na področju farmacevtske tehnologije, prof. Alexander T. Florence in prof. Hans E. Junginger.



Šmid Korbar in Franca Kozjeka, ki sta že od samega začetka močno podpirala idejo in izvedbo simpozija.

Dokaz visoke znanstvene ravni simpozija so tudi štiri tematske številke revije *International Journal of Pharmaceutics* in štiri tematske številke revije *European Journal of Pharmaceutical Sciences* z objavljenimi celotnimi prispevki, izbranimi kot najboljši med ustnimi predstavitvami in posterji. V letošnjem septembru je izšla najnovejša tematska številka *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, ki vsebuje izbrane članke s simpozija, ki je potekal v Ohridu leta 2023. Ker znanost tako hitro napreduje, sem se pred osmimi leti, ko sem se upokojil, odločil, da simpozij predam mlajši generaciji na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo in lahko rečem, da prof. Mirjana Gašperlin in prof. Rok Dreu uspešno vodita projekt naprej.

Kot ustanovitelj simpozija še vedno menim, da bi bilo primerno, da Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani kot ustanovna ustanova simpozija vzpostavi stalno domačo stran simpozija s povezavo do trenutnega organizatorja, da bi opozorili na kontinuiteto simpozija in zagotovili trajno prepoznavnost.

Nenazadnje bi se rad zahvalil trenutni predsednici organizacijskega odbora prof. Mirjani Gašperlin in generalni sekretarki izr. prof. Alenki Zvonar Pobirk za izjemno organizacijo letošnjega simpozija, za predanost, s katero sta izvedli logistično zahtevno srečanje, in za ustvarjanje odličnega vzdušja za delo in druženje.



15. CESPT, Bled 2025; predsednica EUFEPS-a prof. Maria Blanco Prieto in ustanovitelj simpozija prof. Aleš Mrhar.

21. DAN SLOVENSКИH LEKARN SKOZI NAŠE OČI

Andraž Počič

Slovensko farmacevtsko društvo (SFD) je letos v sodelovanju z Lekarniško zbornico Slovenije (LZS) organiziralo že 21. dan slovenskih lekarn (DSL), ki tradicionalno poteka 26. septembra. Naslov teme je bil »Misli na zdravje, pomisli na lekarno«, s katero smo izvajali aktivnosti za promocijo zdravja in promocijo poklica farmacevta.

V lekarnah smo letos izpostavili, da imajo lekarne večjo vlogo kot le prostor za prevzem zdravil. Po podatkih Nacionalnega inštituta za zdravje (NIJZ) je bilo namreč lani v Sloveniji izdanih skoraj 21,3 milijona receptov. To pomeni, da je vsak prebivalec v povprečju prejel 10 predpisanih zdravil. Kljub dostopnosti zdravil in nasvetov Svetovna zdravstvena organizacija opozarja, da skoraj polovica kroničnih bolnikov zdravil ne jemlje v skladu z navodili zdravnika in farmacevta. Neustrezno jemanje zdravil lahko ogrozi uspešnost zdravljenja in celo življenje pacientov. Osrednje

sporočilo letošnjega DSL je tako bilo, da smo farmacevti v lekarnah zato, da svetujemo in pomagamo, da bodo zdravila učinkovito in varno služila svojemu namenu.

V okviru DSL je Sekcija farmacevtov javnih lekarn pri SFD pripravila posebno informativno knjižico za laično javnost, ki so jo obiskovalci lekarn prejeli ob obisku. Knjižica vsebuje preverjene informacije o pravilni in varni uporabi zdravil ter predstavlja glavne svetovalne storitve farmacevtov v lekarnah. Knjižica je dostopna tudi v e-obliki na spletni strani SFD, kjer je še vedno na voljo tudi podcast, v katerem sta farmacevtki spregovorili o svojih vsakodnevnih izkušnjah, s poudarkom na varni uporabi zdravil.

Kako smo dan obeležili v Koroški lekarni?

Kot javni lekarniški zavod smo se tudi v Koroški lekarni aktivno pridružili sodelovanju pri obeleževanju DSL. Že ob



Okrogla miza ob praznovanju Dneva slovenskih lekarn in ob 30-letnici Koroške lekarnе KTC.

vstopu v lekarno so obiskovalce pričakali informativni plakati kampanje, ki so opozarjali na letošnje osrednjo temo. Obiskovalcem smo delili knjižice, ki so jih z veseljem sprejeli. Marsikdo jo je začel listati že kar v lekarni in postavljati vprašanja v zvezi z vsebino. Poleg informacij smo pacientom ponudili tudi jabolka, s čimer smo želeli poudariti pomen zdravega življenjskega sloga.

Dan smo izkoristili tudi za dodatno svetovanje in pogovore o zdravilih. Obiskovalce smo vzpodbujali, naj povedo, če imajo glede zdravil in terapije kakšno vprašanje ali nejasnost. Preverili smo tudi, ali razumejo namen uporabe zdravil. Če smo pri tem zaznali nepravilnosti, smo jih odpravili ter pacienta usmerili na storitev »Pregled uporabe zdravil«. Ob priložnostih, ko je pacient izrazil zanimanje ali ko smo ocenili, da je svetovanje smiselno, smo izmerili krvni tlak in podali nasvete o zdravem življenjskem slogu. Vzdušje po lekarnah je bilo pozitivno in živahno. Pacienti so se z zanimanjem pogovorili o svojih zdravilih, zastavili so veliko vprašanj, marsikdo pa je bil presenečen nad obsegom storitev, ki jih izvajamo.

Na Koroškem radiu je bil predvajan prispevek, ki ga je pripravila Lea Kadiš, mag. farm. V njem je poslušalcem po-

drobno predstavila kognitivne storitve, ki so pacientom na voljo v naših lekarnah. Opozorila je na vlogo farmacevtov pri zagotavljanju varne uporabe zdravil in izpostavila, kako pomembno je, da pacient ob zdravlilu prejme tudi razlago, ki mu daje občutek zaupanja in razumevanja.

Poleg tega je bil na spletni strani Koroškega radia objavljen tudi članek, ki je bil nadaljevanje radijskega prispevka. V njem je magistra Kadiš podrobno razložila posamezne storitve, ki so pacientom na voljo in kako se lahko na njih prijavijo.

Naše dejavnosti smo predstavili tudi v okviru okrogle mize ob praznovanju 30-letnice Koroške lekarnе KTC, ki je potekala v knjižnici Ksaverja Meška v Slovenj Gradcu. Predstavili smo področja, s katerimi se v lekarni ukvarjamo vsakodnevno: od prehranskih dopolnil, homeopatije, kompresijskih nogavic do izdelave osebnih kartic zdravil in pregleda uporabe zdravil. Dogodek smo izkoristili za priložnost, da se skozi izkušnje iz vsakodnevne prakse predstavimo širši javnosti.

Kako naprej?

V Koroški lekarni bomo še naprej razvijali in ponujali naše storitve, predstavljene ob DSL. Naš cilj je, da se vsak pacient zaveda, da mu ob izdaji zdravila pripada tudi pogovor in svetovanje o pravilni uporabi, morebitnih neželenih učinkih, medsebojnem delovanju zdravil in vseh drugih dilemah. S takšnimi pogovori lahko skupaj prispevamo k boljši skrbi za zdravje celotne skupnosti.

Ob zaključku uspešno izpeljanega 21. dneva slovenskih lekarn z optimizmom zremo v prihodnost. Verjamemo, da bomo s tovrstnimi pobudami še naprej krepili zaupanje javnosti v lekarno in jo predstavljali kot prijazno točko prvega stika z zdravjem.

Kot je dejala Dragica Nabernik, mag. farm., direktorica Koroških lekarn: "Včasih največ pomeni kratek pogovor ob pultu. Ko nekomu razjasniš dvom in ga usmeriš naprej, si naredil več, kot se zdi na prvi pogled. Takšni trenutki, čeprav vsakdanji, so bistvo našega poklica. V teh pogovorih se skriva moč našega dela. Da smo ob pravem trenutku prava oseba za človeka, ki potrebuje pomoč ali le malo več razumevanja."

STROKOVNO-DRUŽABNI DOGODEK FARMAJESEN 2025

Maja Starič

Tretjo soboto v oktobru smo se člani Slovenskega farmaceutskega društva (SFD) tradicionalno srečali na strokovno-družabnem dogodku FarmaJesen. Letošnji dogodek je potekal v Goriških Brdih, organizirale pa so ga Ljubljanska, Primorska in Zasavska podružnica SFD.

Udeleženci smo se zbrali na Dobrovem v Kleti Brda, kjer smo se najprej poživili s kavo in podprli s sladkimi in sadnimi dobrotami, nato pa je sledila degustacija vin. Vinska Klet Brda je največja slovenska vinska klet in tudi največja izvoznica slovenskih vin. Klet Brda je zadruga, ki združuje 400 briških vinogradniških družin, od katerih vsaka v povprečju obdeluje od dva do tri hektarje površin. Znanje, kako skrbeti za vinograd, se prenaša iz roda v rod. Med obiskom kleti smo prisluhnili strokovni razlagi o postopkih pridelave posameznih vin. Spremljava grisinov, oliv in sira pa je poskrbela, da se nam učinki popitega vina niso prehitro poznali. Sprehodili smo se še skozi del kleti, nato pa smo nadaljevali z ogledi Goriških Brd.

Ustavili smo se v vasi Šmartno, kjer so nas lokalne vodičke popeljale skozi vas in nas seznanile z življenjem v vasi nekoč in danes. Poleg vasi Šmartno smo se ustavili tudi pri stolpu na Gonjačah. Povzpeli smo se na stolp, uživali v razgledu na s soncem obsijana Goriška Brda, pod stolpom pa smo se okrepčali z ričetom, kostanjem in moštom. Tudi sladkih dobrot ni manjkalo.

Tokratno martinovanje smo zaključili v Restavraciji Primula v Solkanu. Da so si naši želodčki oddahnili od vseh dobrot

na Gonjačah in da smo malo prebudili tudi naše možgane, smo v restavraciji Primula najprej prisluhnili predavanju izr. prof. dr. Lovra Žiberna, mag. farm. Za nas je pripravil predavanje, katerega rdeča nit je bil paradoks zaščitnega in toksičnega delovanja alkohola na srčno-žilni sistem. V svojem slogu je predavanje popestril tudi s humornimi vložki in tako poskrbel za sproščeno vzdušje. Na tem mestu še enkrat hvala za odlično predavanje.

Sledila je okusna večerja s trihodnim menijem, po njej pa zabava ob glasbi, za katero je tokrat poskrbel DJ Matej. Udeleženci dogodka so večer preživeli od petju, plesu in sproščenem druženju. Ko je bila zabava na vrhuncu, pa je bil čas za odhod domov. Večino udeležencev je namreč čakala še dolga vožnja domov, kamor smo se vsi udeleženci vrnili večinoma v zgodnjih jutranjih urah, a zadovoljni, polni prijetnih vtisov in lepih spominov.

Spoštovani člani in članice SFD, hvala vam za udeležbo in pozitivne odzive po dogodku. Zahvaljujemo se vsem sponzorjem in donatorjem, brez katerih dogodek ne bi bil mogoč. Prav tako gre zahvala vodstvu SFD, predsedniku Marku Anderluhu, generalni sekretarki Andrijani Tivadar in Nataliji Gerbič za vso vzpodbudo in pomoč pri organizaciji dogodka. Vse člane SFD vabimo, da si tudi prihodnje leto rezervirajo tretjo soboto v oktobru za strokovno-družabni dogodek FarmaJesen. Še prej pa se srečamo na katerem od drugih strokovnih, družabnih ali športnih dogodkov v organizaciji našega društva.



Zanimivo predavanje izr. prof. dr. Lovra Žiberna, mag. farm. je popestrilo strokovno-družabni dogodek FarmaJesen.

POROČILO S 83. SVETOVNEGA KONGRESA FIP V KOPENHAGNU

Mitja Kos



Nyhavn, Kopenhagen

Kongres "World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences" Mednarodne farmacevtske federacije (angl. *International Pharmaceutical Federation*, FIP) je potekal v Kopenhagnu na Danskem med 29. 8. 2025 in 4. 9. 2025. Kongresa sem se udeležil kot uradni predstavnik Slovenskega farmacevtskega društva ter Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani. Priložnost sem imel spremljati strokovni program, osredotočen na temo »*Pharmacy Forward: Performance, Collaboration, and Health Transformation*«, obenem pa sodelovati na zasedanju FIP-ovega sveta (FIP Council). To mi je omogočilo poglobljen vpogled v delovanje organizacije, sooblikovanje strateških usmeritev in spremljanje ključnih razprav o prihodnosti farmacije na mednarodni ravni.

Strategija 2025–2030

FIP je potrdil nov strateški okvir za obdobje 2025–2030, ki opredeljuje smernice in prioritete organizacije v prihodnjih letih. Med drugim navaja naslednjo vizijo: »*Naša vizija je svet, v katerem ima vsakdo dostop do varnih, učinkovitih,*

kakovostnih in cenovno dostopnih zdravil, zdravstvenih tehnologij ter farmacevtskih storitev, podprtih s trajnostnimi praksami in inovativnim sodelovanjem z drugimi zdravstvenimi strokovnjaki.«

V okviru svojega poslanstva FIP podpira globalno zdravje z napredovanjem farmacevtske prakse, znanosti in izobraževanja, zagovarja vlogo farmacevtov v zdravstvenih sistemih po svetu, spodbuja pravičen dostop do zdravil in oskrbe ter krepi trajnost v farmaciji za spopadanje s ključnimi izzivi, kot so podnebne spremembe in globalne neenakosti v zdravju. Strategija navaja 6 specifičnih ciljev:

- 1. Dostop do zdravil in zdravstvenih storitev:** Cilj je usmerjen v zagotavljanje pravičnega, varnega in cenovno ugodnega dostopa do zdravil ter farmacevtskih storitev za vse populacije. Poudarja krepitev dobavnih verig, kakovosti zdravil in razpoložljivosti storitev.
- 2. Na pacienta osredotočena farmacevtska oskrba:** Cilj je razvijati storitve, ki temeljijo na potrebah posameznika ter podpirajo optimalno, varno in učinkovito

uporabo zdravil. Pospešuje pristope, ki krepijo partnerstvo med pacientom in farmacevtom.

3. Inovacije in farmacevtske znanosti: Cilj poudarja napredek, ki jih prinašajo raziskave, digitalne tehnologije in novi terapevtski pristopi. Spodbuja razvoj znanstvenih rešitev za boljše izide zdravljenja in trajnostne prakse v farmaciji.

4. Krepitev farmacevtske oskrbe in razvoja kadrov: Cilj se usmerja v izboljšanje usposobljenosti, ki podpira razvoju ustreznega farmacevtskega kadra ter krepitevi sistemov izobraževanja. Namenjen je zagotavljanju dovolj kompetentnih strokovnjakov za prihodnje potrebe zdravstva.

5. Protimikrobna odpornost in pristop »Združeni za zdravje«: Cilj je zmanjšati breme protimikrobne odpornosti z racionalno rabo antibiotikov, preventivnimi ukrepi in multidisciplinarnim sodelovanjem. Poudarja potrebo po globalni odgovornosti in usklajenem delovanju.

6. Vodenje, upravljanje in globalno sodelovanje: Cilj je namenjen krepitvi vodenja v farmaciji, učinkovitega upravljanja organizacij in spodbujanju mednarodnih partnerstev. Poudarja pomen povezovanja strok in držav za skupne rešitve v zdravstvu.

Globalno poročilo o stanju farmacije 2025

Globalno poročilo o stanju farmacije v letu 2025 (glej: <https://www.fip.org/file/6352>) ponuja celovito sliko razvoja farmacevtske stroke v svetu in razkriva ključne trende, ki oblikujejo prihodnost zdravstvenih sistemov. V ospredju je vprašanje kadrovske zmogljivosti – poročilo opozarja na velike razlike v razpoložljivosti farmacevtskega kadra ter poudarja potrebo po strateškem načrtovanju, da bi zagotovili enakopraven dostop do storitev. Izobraževanje in specializacije ostajajo temelj profesionalnega razvoja, pri čemer poročilo izpostavlja nujnost posodobitve učnih načrtov, razširitev obsega kliničnih usposabljanj in vseživljenjskega izobraževanja, ki omogočajo prehod v sodobno, na storitve usmerjeno farmacijo.

Poročilo obenem prikazuje hitro širitev in razvoj farmacevtskih storitev, od kliničnega svetovanja do upravljanja kroničnih bolezni, cepljenja in drugih storitev, ki farmacevtom omogočajo pomembnejšo vlogo v zdravstvenem varstvu. Digitalna preobrazba, vključno s telefarmacijo, e-zdravjem in naprednimi podatkovnimi tehnologijami, postaja ključno gonilo inovacij, ki izboljšujejo dostopnost in kakovost oskrbe. Na globalni ravni dokument izpostavlja vpliv migracij kadra, neenakosti v dostopu do zdravil in storitev ter potrebo po večji odpornosti poklica, zlasti v luči pandemij in humanitarnih kriz. Skupni imenovalec poročila je jasen:

brez strateških naložb v kadre, izobraževanje in sodobno zakonodajo s področja lekarniške dejavnosti in zdravil zdravstveni sistemi ne bodo mogli uresničiti ciljev univerzalnega zdravstvenega varstva.

Kampanja »Mislite na zdravje, pomislite na lekarno«

Upravni odbor FIP je odobril temo Svetovnega dneva farmacevtov 2026: »Opolnomočenje farmacevtov za bolj zdravo prihodnost« (glej: <https://www.fip.org/think-health-think-pharmacy>), ki nadgrajuje kampanjo »Think Health, Think Pharmacy«. FIP izpostavlja potrebo po širšem političnem in družbenem prepoznavanju farmacevtskega poklica, saj lekarne že danes zagotavljajo širok nabor zdravstvenih storitev, ki presegajo preskrbo z zdravili. Za okrepitev te vloge je nujno spodbujati identiteto poklica ter razumevanje pomena vključevanja farmacevtov v zdravstveno oskrbo, da lahko zagotovimo učinkovitejše in pravičnejše zdravstvene sisteme. Globalna kampanja FIP izpostavlja naslednja ključna sporočila:

- farmacevti so zdravstveni strokovnjaki,
- farmacevti so najbolj dostopni izvajalci primarnega zdravstvenega varstva,
- farmacevti nudijo širok nabor zdravstvenih storitev,
- javnost ima veliko zaupanje v farmacevte,
- poklic farmacevta je dokazal svojo vrednost za zdravstvene sisteme med pandemijo covid-19 in to še naprej dokazuje,
- nekatere vlade so že uvedle spremembe za lajšanje širjenja farmacevtskih storitev in boljši dostop do zdravja, druge pa k temu spodbujamo.

Kopenhagenska deklaracija o protimikrobni odpornosti

Dokument »Copenhagen Declaration on Antimicrobial Resistance« izpostavlja nujnost odločnega in usklajenega delovanja farmacevtske stroke v boju proti protimikrobni odpornosti (glej: <https://www.fip.org/file/6345>). Deklaracija poudarja, da mora imeti vsakdo enak dostop do varnih in učinkovitih protimikrobnih zdravil ter do pravočasne zdravstvene oskrbe. Osrednja sporočila dokumenta vključujejo potrebo po okrepitvi globalnega sodelovanja, usklajevanju s strategijami Svetovne zdravstvene organizacije, širitev preventivnih ukrepov in cepljenja ter krepitev vloge farmacevtov pri racionalni rabi antibiotikov in izobraževanju javnosti. Poseben poudarek je namenjen tudi stabilnim dobavnim verigam, uporabi inovativnih tehnologij in razvoju dokazov o učinkovitosti intervencij, ki naslavlja protimikrobno odpornost.





Aktivni udeleženci kongresa FIP in kolegi iz študentskih dni: Boyan Todorov (Bolgarija, FIP President of Health and Medicines Information Section), Inka Puumalainen (Finska, Director of Pharmaceutical Affairs, Association of Finnish Pharmacies), Mitja Kos (Slovenija, SFD in UL FFA) in Gonçalo Sousa Pinto (Portugalska, FIP Head of Membership and Regional Engagement)

Umetna inteligenca v farmacevtski praksi

FIP je posebno pozornost posvetil umetni inteligenci (UI) (glej: <https://www.fip.org/file/6354>). Poleg bogatega programa, ki je prikazoval praktične aplikacije UI v klinični praksi, industriji in izobraževanju, je bila sprejeta posebna

izjava, ki poudarja ključno vlogo UI-tehnologije pri izboljšanju produktivnosti, kakovosti oskrbe in podpori strokovne presoje farmacevta. Izjava izpostavlja, da mora biti uvajanje UI etično in skladno z vrednotami farmacevtskega poklica ter usmerjeno v dobrobit bolnikov in zdravstvenih sistemov. Izjava hkrati spodbuja tesno sodelovanje med zdravstvenimi izvajalci, regulatorji, tehnološkimi razvijalci, zavarovalnicami in izobraževalnimi ustanovami ter zahteva, da je implementacija UI pregledna, pravična in dostopna vsem. Ključni poudarek je tudi na aktivnem vključevanju farmacevtov v razvoj, uvajanje, uporabo in nadzor UI-ordij, zlasti tistih, ki so namenjena neposredni rabi bolnikov, ter na pripravljenosti sedanjega in prihodnjega farmacevtskega kadra za učinkovito integracijo UI v vsakodnevno prakso.

Strukturne spremembe organizacije

FIP je v fazi prenove. Najpomembnejša sprememba je integracija dosedanjih dveh odborov »Board of Pharmaceutical Sciences« in »Board of Pharmaceutical Practice« v enoten odbor, skladno s konceptom »One FIP«. Navedeno pomeni večjo povezovanje raziskovalnih, pedagoških in strokovnih aktivnosti ter nove relacije sekcij do odbora. Spremenjen je bil tudi volilni sistem v FIP-ov svet. Večjo moč so pridobile članice z večjim številom članov. Delna prilagoditev je bila najverjetneje smiselna. V praksi pa je dejanska moč večjih organizacij še bistveno večja, ker lažje zagotovijo prisotnost na konferenci in svoje glasove pri oblikovanju politik.

Izmenjava mnenj in mreženje

Kongres je omogočil številne priložnosti za izmenjavo mnenj, oblikovanje novih strokovnih povezav in krepitev obstoječega sodelovanja.

OBVESTILO SEKCIJE ZA ZGODOVINO FARMACIJE SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA

Irena Debeljak

Sekcija za zgodovino farmacije je ena od 12 sekcij Slovenskega farmacevtskega društva (SFD). Ustanovljena je bila pred 11 leti. V sekciji imamo velike načrte in zavezo, da promoviramo pomen zgodovine farmacije za osebno rast in razvoj stroke. Med člani SFD se le redki odločijo, da izberejo našo sekcijo kot svojo prvo sekcijo, zato želimo v prihodnjem letu popularizirati to sekcijo med člani SFD in

jih vzpodbuditi za članstvo v sekciji, kakor tudi za aktivno delo v okviru te sekcije. Nenazadnje smo v letu 2024 uspešno izvedli 1. znanstveni simpozij Sekcije za zgodovino farmacije SFD, ki se ga je udeležilo preko šestdeset udeležencev.

Ob prehodu v novo leto 2026 bi vas radi seznanili z okvirnim programom Sekcije za zgodovino farmacije za prihod-

nje obdobje. Naša želja je, da se sekcije SFD bolj povežejo med seboj in več sodelujejo. Tako bomo tudi bolje spoznali delo in načrte ostalih sekcij SFD in bomo lahko skupno še bolj uspešni.

Sekcija za zgodovino farmacije pri SFD v letu 2026 načrtuje dve strokovni ekskurziji in vabi k udeležbi vse člane SFD. Prva ekskurzija bo dvodnevni vikend izlet v Padovo v marcu ali aprilu 2026. V Padovi si bomo predvidoma ogledali staro lekarno La Farmacia al Bo, staro Univerzo za farmacijo in medicino z znamenitim auditorijem, baziliko Sv. Antona Padovanskega, oratorij Sv. Jurija, krstilnico ob stolnici v Padovi, kapelo Scrovegni z znamenitimi Giottovimi freskami ter krajši del kanala Brenta med Benetkami in Padovo z razkošnimi vilami beneškega plemstva npr. Vila Pisani. Druga ekskurzija bo enodnevni izlet po poti Sv. Kozme in Damjana, zavetnikov lekarnarjev in farmacevtov. V župniji

Krka si bomo v povezavi z našo knjigo o Sv. Kozmi in Damjanu ogledali cerkev na Krki in muzej v samostanu Stična. Predviden datum izleta je 26. september 2026.

Poleg zgodovinskih strokovnih vsebin, ki jih bomo obravnavali na 2. znanstvenem simpoziju Sekcije za zgodovino farmacije pri SFD, ki bo predvidoma 24. septembra 2026, načrtujemo tudi strokovno srečanje, posvečeno umetni inteligenci, pri čemer upamo na pomoč in sodelovanje drugih sekcij SFD. Od bolj družabnih dogodkov imamo v načrtu še glasbeni dogodek, ki bo povezal profesionalne glasbenike in tiste člane SFD, ki se s to umetnostjo ukvarjajo v prostem času. K sodelovanju bomo povabili tudi pevski zbor Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani, ki se je predstavil na letošnjem praznovanju jubileja v Portorožu. Ob tej priložnosti želim vsem našim kolegam in kolegom ter pisarni SFD srečno in zdravo leto 2026.

11. SIMPOZIJ ŠTUDENTSKE SEKCIJE SFD

Naja Malečkar



Organizacijski odbor 11. simpozija Študentske sekcije Slovenskega farmacevtskega društva.

V soboto, 11. oktobra 2025, je na Univerzi v Ljubljani, Biotehniški fakulteti potekal že 11. simpozij Študentske sekcije Slovenskega farmacevtskega društva (ŠSSFD) z naslovom *Kronične nenalezljive bolezni: izzivi sodobnega časa*, namenjen študentom Univerze v Ljubljani, Fakultete

za farmacijo (UL FFA) in drugih naravoslovnih smeri. Dogodek je pritegnil več kot 200 udeležencev, ki so se zbrali z namenom pridobivanja novega znanja in izkušenj o sodobnih javnozdravstvenih izzivih. Skozi raznolik program so predavatelji predstavili najnovejša spoznanja

o kroničnih boleznih, terapijah in vlogi farmacevta pri podpori bolnikom. Med zanimivimi temami so izstopale imunoterapija raka, genetske raziskave pri zgodnjem odkrivanju osteoporoze, obvladovanje kronične ledvične bolezni in razvoj kardiologije ter predavanje Društva za pljučno hipertenzijo Slovenije.

Po uvodnih nagovorih koordinatorice strokovnih dogodkov in vodje 11. simpozija ŠSSFD, Naje Malečkar, ter predsednice ŠSSFD in Društva študentov farmacije (DŠFS), Nastje Emeršič, sta udeležence nagovorila tudi prof. dr. Marko Anderluh, predsednik SFD, in izr. prof. dr. Martina Gobec, prodekanja za mednarodno sodelovanje na UL FFA.

Sledil je prvi sklop predavanj, v katerem je Katja Čič z Nacionalnega inštituta za javno zdravje predstavila globalno sliko kroničnih nenalezljivih bolezni ter izzive, s katerimi se sooča današnja družba. Nato je prof. dr. Žiga Jakopin z UL FFA spregovoril o imunoterapiji raka in o tem, kako lahko prirojeni imunski sistem izkoristimo v boju proti tumorjem.

Drugi sklop predavanj je bil namenjen klinični biokemiji in vlogi farmacevta pri obvladovanju kroničnih bolezni. Prof. dr. Janja Marc (UL FFA) je predstavila, kako genetske raziskave omogočajo zgodnejše odkrivanje osteoporoze, izr. prof. dr. Andreja Marn Pernat pa je spregovorila o pomenu zgodnjega odkrivanja in zdravljenja kronične ledvične bolezni. Patricija Dolinar, mag. farm., je predstavila vlogo lekarniškega farmacevta pri svetovanju in podpori bolnikom.

Popoldanski del se je začel s predavanjem prof. dr. Igorja Zupana, kardiologa iz Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, ki je predstavil razvoj in prihodnost kardiologije. Nadaljevalo se je s predstavitev Društva za pljučno



Simpozija se je udeležilo več kot 200 udeležencev.

hipertenzijo Slovenije. Asist. dr. Polona Mlakar je predstavila diagnostiko in zdravljenje te bolezni, Aljaž Prevolšek, mag. farm., pa je z udeleženci delil svojo iskreno osebno zgodbo življenja pred in po presaditvi pljuč.

Udeleženci so se lahko med odmori ustavili tudi pri stojnicah podjetij in društev (Krka, Lek, Novartis, Norsan, Anton Paar, UL FFA, Društvo za pljučno hipertenzijo Slovenije, Evropsko društvo študentov farmacije – EPSA in DŠFS). Dogodek se je zaključil z interdisciplinarno okroglo mizo »Od preventive do podpore: obvladovanje kroničnih nenalezljivih bolezni«, na kateri smo razpravljali o pomenu preventive, interdisciplinarnega sodelovanja in celostne podpore bolnikom.

Iskreno se zahvaljujemo vsem predavateljem, sponzorjem in vsem udeležencem, ki so omogočili strokovno in družabno bogat dan.

MEDNARODNI SIMPOZIJ – ZDRAVILA V PEDIATRIJI

Vesna Bizjak, Aljaž Sočan

17. mednarodni simpozij Sekcije bolnišničnih farmacevtov pri Slovenskem farmacevtskem društvu (SFD) je potekal v torek, 21. oktobra 2025, v Domus Medica. Poleg bolnišničnih farmacevtov je letos tematika pritegnila tudi farmacevte ostalih lekarn. Simpozij z naslovom Zdravila v pediatriji je bil razdeljen v tri sklope, ki so slušatelje logično popeljali od osnovnih vidikov preko najbolj aktualnih kliničnih spoznanj do prakse.

Doc. dr. Marko Pokorn, dr. med., strokovni direktor Pediatrične klinike, nam je z literaturo podprtimi dokazi pri-

kazal, kaj vse pomeni pomanjkanje zdravil in kakšne težave zaradi tega nastanejo pri zdravljenju otrok. Zdravilo je lahko prisotno na tržišču, vendar iz različnih razlogov (na primer zaradi težav v proizvodnji, naravnih nesreč in geopolitičnih konfliktov) pride do kratkotrajnega ali dolgotrajnega pomanjkanja. Lahko pa imetnik dovoljenja za promet zdravila sploh ne registrira, ali pa ga umakne s tržišča, najpogosteje iz ekonomskih razlogov. Bolnišnični farmacevti so v anketi, ki jo je leta 2019 izvedlo Evropsko združenje bolnišničnih farmacevtov (EAHP), navajali, da najbolj

občutijo pomanjkanje protimikrobnih zdravil, onkoloških zdravil in anestetikov. Podobno navajajo tudi kolegi iz Združenih držav Amerike. V Sloveniji je predpisovanje antibiotikov največje v skupini otrok, starih od 1 do 4 let starosti, zato je pomembno poznati alternative, kadar zdravila ni na voljo. Do sedaj je bilo v pediatriji največ težav, ker ni bilo na voljo ustrezne farmacevtske oblike za otroke – sirupa. Pereče je tudi pomanjkanje zdravil za zdravljenje epilepsije in drugih nevroloških bolezni. Pomanjkanje zdravil je potrebno preprečiti na sistemskem nivoju v okviru Evropske unije, za kar že obstajajo določena zavezništva (*Critical Medicines Alliance* v sklopu *European Health Management Association*, EHMA) in platforme (*European Shortages Monitoring Platform* v sklopu Evropske agencije za zdravila, EMA).

Zanimiv vidik je prikazala Alison Tennant, vodja lekarne v bolnišnici *Birmingham Women's and Children's National Health Service (NHS) Trust*, Anglija, ki je tudi častna članica Kraljevega farmacevtskega društva. Kot klinična direktorica nadzira tudi delovanje biokemijskih laboratorijev v bolnišnici.

Predstavila nam je vzroke pomanjkanja zdravil v Združenem kraljestvu, ki so številni, na primer logistične težave, dostopnost surovin za pripravo zdravil, pa tudi Brexit, vojna v Ukrajini in pandemija covid-19. Težave o pomanjkanju zdravil so javne, saj so o tem pisali tudi dnevni časopisi. Za obvladovanje problematike so izdelali Protokole o pomanjkanju zdravil in uvedli centralizirano preskrbo z zdravili za bolnišnice v sklopu NHS. Razvili so platformo *Medicines Supply Tool*, ki omogoča vpogled v različne informacije o določenem zdravilu, na primer informacijo o dobavljivosti, morebitnih alternativah in predlaganih ukrepih za zdravnika. V naslednjem predavanju je Alison Tennant predstavila uporabo zdravil 'off-label' v pediatriji. Za rokovanje s temi zdravili se držijo predpisanega protokola, kjer farmacevt opravi oceno tveganja glede primernosti, zdravnik predpiše, da zdravilo ni odobreno in da ni na voljo ustrezne alternative, oddelek za zagotavljanje kakovosti pa potrdi kakovost izdelka.

Prof. dr. Mojca Kerec Kos nam je podrobno in na primerih razložila, kako se farmakokinetika zdravil razlikuje pri novo-



Vesna Bizjak, podpredsednica SBF, Aljaž Sočan, predsednik SBF, Alison Tennant, predavateljica iz tujine.



Zanimivo predavanje izr. prof. dr. Damjana Osredkarja na temo zdravljenja redkih nevroloških bolezni.

rojenčkih, dojenčkih in otrocih. Pomembno je vedeti, da je rast in zrelost organov med njimi različna, motiliteta se spreminja, nastajanje HCl v želodcu je pri vsaki populaciji drugačna, prav tako je pri izločanju žolča in permeabilnosti tankega črevesa. Zdravilo se pri teh treh populacijah različno porazdeljuje, na kar vplivajo prepustnost krvno-možganske bariere, razlike v koncentraciji in vrsti plazemskih proteinov ter spremenjena afiniteta vezave. Na porazdelitev vpliva tudi količina maščobnega tkiva in vode v telesu. Za metabolizem zdravila so potrebni ustrezni izoencimi, ki so različno prisotni v različnih obdobjih življenja. Vse tu našteje in tudi druge predstavljene posebnosti v farmakokinetiki v različnih starostnih skupinah vplivajo na odmerjanje zdravila, ki jih moramo poleg zdravnikov pediatrov poznati tudi farmacevti.

V nadaljevanju smo izvedeli, kako zahteven je razvoj novih zdravil za bolnike z nevrološkimi redkimi boleznimi, kar nam je izvrstno predstavil izr. prof. dr. Damjan Osredkar. V Sloveniji je 120.000–160.000 oseb z redkimi boleznimi, ki v 50 % prizadenejo otroke. Kar 30 % otrok ne dočaka 5 let, zato so raziskave in razvoj novih zdravil ključni. Klinične študije potekajo v sodelovanju z mednarodnimi institucijami, raziskave pa terjajo veliko delovne vneme, entuziazma in prostega časa.

Iz klinične prakse so bili predstavljeni zanimivi primeri zdravnikov, farmacevtov in klinične psihologinje, ki so predstavili

svoja, izredno zanimiva področja. Pregled zdravil, ki se uporabljajo pri otrocih, in njihovo dostopnost nam je predstavil Tomi Laptoš, Mojca Dobaja Borak pa vidike klinične farmacije s primeri zastrupitev otrok z zdravili. Izvedeli smo, kakšno je delo bolnišničnega farmacevta na oddelku intenzivne terapije, kar je predstavila Irina Tegelj. Primerjavo med primarnim in terciarnim nivojem v lekarni sta nam slikovito ponazorili kolegici Alenka Zupančič (terciarni nivo) in Lidija Vrbovšek (primarni nivo), ki sta predstavili pregled priprave zdravil za otroke. Le-ta namreč poleg same priprave zdravila vključuje tudi preverjanje odmerka, indikacije in stanja otroka, nabavo učinkovin oziroma zdravil ter ukrepanje, če katere od informacij ali sestavin nimamo na razpolago. Tehnološke vidike priprave magistralnih in galenskih pripravkov nam je s svojo skoraj 30-letno prakso prikazala Simona Mitrovič, ki se vsakodnevno ukvarja s pomanjkanjem učinkovin oziroma s pomanjkljivo kakovostjo nekaterih učinkovin. Še zlasti se to dogaja zadnjih nekaj let s spremembami v dobavni verigi.

Skupaj več kot 100 udeležencev iz Slovenije in tujine je dogodku v spletni anketi namenilo oceno odlično in prav dobro, s čimer smo kot organizatorji zelo zadovoljni. Vabimo vas, da si vsebine ostalih predavanj pogledate v izročkih, ki jih lahko najdete na spletni strani SFD (<https://www.sfd.si/dogodek/17-mednarodni-simpozij-sekcije-bolnisnicnih-farmacevtov/>).

HOMEOPATSKI SIMPOZIJ

Maruša Hribar

Homeopatska sekcija Slovenskega farmacevtskega društva (SFD) je 15. novembra 2025 v Salusovih prostorih organizirala simpozij z naslovom Integrativni in holistični pristopi pri krepitvi duševnega zdravja. Simpozija se je udeležilo okrog 90 slušateljev. Na dogodku smo razpravljali o tem, kako lahko homeopatija v povezavi z drugimi holističnimi integrativnimi pristopi pomaga posamezniku pri obvladovanju vsakodnevne stresa in krepitvi notranjega ravnovesja.

Na začetku je predsednica sekcije prebrala pozdravni nagovor mag. Darje Potočnik Benčič, predsednice Lekarniške zbornice Slovenije. V nadaljevanju je bila predstavljena homeopatska obravnava anksioznosti in opis možnosti, s katerimi homeopatija prispeva k obvladovanju anksioznih stanj z upoštevanjem specifičnih simptomov vsakega posameznika. Sledilo je predavanje Zdrav duh v zdravem telesu s pomočjo homeopatije s poudarkom na povezavi med du-

ševnim in telesnim zdravjem ter podpori s homeopatskimi pristopi. V okviru homeopatske *Materie Medice* so bila nadalje predstavljena homeopatska zdravila za obvladovanje stresa. Posebej zanimivo je bilo predavanje o obravnavi pacienta s stresom v lekarni s poudarkom na svetovanju in podpori bolniku v stresni situaciji. Magister farmacije uporabi personaliziran pristop pri obravnavi bolnika, pri čemer upošteva vrsto stresa (izgorelost, izčrpanost, nespečnost ...), pridružene simptome ter zgodovino in resnost težav. Pri hudih simptomih pacienta napoti k zdravniku.

Letošnji simpozij je prvič predstavil agrohhomeopatijo in stres pri rastlinah. Agrohhomeopatija uporablja homeopatska zdravila v vrtnarstvu in kmetijstvu. Namenjena je krepitvi vitalnosti rastlin, zmanjševanju občutljivosti rastlin na bolezn, podpori pri presajanju, pomaga pri škodljivcih in zmanjšuje okoljski stres, npr. sušo, zmrzal in točo. Simpozij je popestrilo tudi predavanje o homeopatskem pristopu v

veterini ter o prepoznavanju in obvladovanju stresa pri živalih. Homeopatija se največ uporablja pri psih in mačkah pri akutnem stresu in strahu, npr. ob nevihtah in ognjemetih. Homeopatska zdravila pri živalih se uporabljajo tudi pri nervozi, ločitveni tesnobi, stresu pri potovanju, spremembi okolja ter veterinarskih posegih.

Simpozij smo nadaljevali s predavanjem o fitoterapiji in možnostih uporabe zdravilnih rastlin pri obravnavi stresa. Za lajšanje blagih simptomov duševne napetosti in za pomoč pri spanju so bile predstavljene zdravilna špajka, navadni hmelj, navadna melisa, citronska verbena, prava sivka ter druge rastline. Sledilo je predavanje Stres, sladkor in inzulin ter hrana kot ključni dejavnik pri ohranjanju systemskega ravnovesja, kjer je bila predstavljena analiza prehrane in metabolnih zakonitosti v povezavi s stresom. Poslušali smo tudi predavanje o holistični moči aromaterapije – kako z vonjem do notranjega ravnovesja. Eterična olja preko olfaktorne regije delujejo na naš limbični sistem in povzročajo sproščanje endorfinov ter zmanjšajo nivo stresnih hormonov; delujejo tudi sedativno, antidepresivno in sproščujoče. Seznanili smo se tudi o Bachovih cvetnih esencah. Uporabljajo se pri stresu, strahu, osam-

ljenosti, izgorelosti, notranji napetosti in čustvenih blokadah.

Simpozij smo zaključili s predavanjem Srce med umom in telesom ter dušo in duhom, ki mu je sledil praktični del z dihalnimi sproščujočimi vajami. Srečanje nas je povežalo v skupnem razmisleku o človeku kot celoti. Prav celostni pristop je tisti, ki presega zdravljenje posameznega simptoma in nas spodbuja, da posameznika razumemo v kontekstu njegovega življenjskega okolja, odnosov, navad in notranjega ravnovesja.

Homeopatska sekcija SFD se zavzema za široko dostopnost homeopatije vsem ljudem, pomaga s svetovanjem pri samozdravljenju in spodbuja varno uporabo homeopatskih zdravil. Organiziramo predavanja za strokovno in laično javnost ter se aktivno vključujemo v številne aktivnosti za prepoznavnost homeopatije kot holistične metode zdravljenja. Homeopatska sekcija se zahvaljuje družbi Salus za uporabo dvorane, logistično podporo in pogostitev. Zahvaljujemo se tudi SFD, študentom Fakultete za farmacijo ter vsem razstavljalcem, ki so prepoznali ta simpozij in katerih prispevek je omogočil izvedbo dogodka in poglobljeno strokovno izmenjavo.



23. SIMPOZIJ SEKCIJE FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN – IZZIVI ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI: PREPOZNAVANJE NEŽELENIH UČINKOV

Marjetka Korpar



Organizacijski odbor 23. simpozija Sekcije farmacevtov javnih lekarn.

Simpozij Sekcije farmacevtov javnih lekarn je potekal 9. oktobra 2025 v Domus Medica. Udeležence z vseh koncev Slovenije je zjutraj pričakala kava, veseli so bili ponovnega snidenja in klepet je hitro stekel. Srečanje se je začelo v sproščenem vzdušju, dvorana pa je bila lepo zapolnjena. V uvodnem nagovoru sta udeležence pozdravili Maša Koritnik Zadravec, predsednica Sekcije farmacevtov javnih lekarn Slovenskega farmacevtskega društva (SFD) in prof. dr. Mojca Kerec Kos z Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo.

V prvem sklopu predavanj je kolegica z Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) predstavila dobro vzpostavljen sistem poročanja in obravnave poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil v Sloveniji. Sledila je predstavitev rezultatov raziskav o prepoznavanju neželenih učinkov zdravil na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Zelo zanimivo in za prakso uporabno je bilo predavanje o odznančevanju alergije na penicilin. Dejstvo je, da ima do 10 % ljudi oznako alergije na penicilin, več kot 90 % teh oznak pa je napačnih. Klinični primeri so za poslušalce še posebej zanimivi, zato smo v program vključili dva: neželeni učinki evolokumaba pri

zdravljenju dislipidemije ter neželene učinke zdravljenja raka pljuč s tarčnimi zdravili proti anaplastični limfomski kinazi.

V nadaljevanju simpozija smo obravnavali neželene učinke zdravil na različne organske sisteme: kožo, prebavno cev, srčno-žilni sistem in tudi pljučni intersticij. Zelo pogosto izražen neželeni učinek so tudi elektrolitske motnje, ki jih je podrobno predstavila nefrologinja. Vključeno je bilo tudi predavanje o nutrivigilanci, ki je še vedno premalo prepoznana med zdravstvenimi delavci in v splošni javnosti.

Ob koncu srečanja je kolegica predstavila svoje izkušnje z odvisnim predpisovanjem zdravil v ambulantni farmacevta svetovalca v sklopu pilotnega projekta, ki je potekal v letih 2024–2025.

Tematika letošnjega simpozija je bila relativno zahtevna, a iz velikega števila izpolnjenih vprašalnikov je razvidno, da je bila izbrana tema izjemno relevantna, predavanja zanimiva in simpozij odlično organiziran, saj je izpolnil pričakovanja udeležencev. Podali so tudi številne predloge tem za prihodnje leto.

Zahvala vsem udeležencem, sponzorjem in organizatorjem. Na ponovno snidenje naslednje leto!

MINISIMPOZIJ – CROSSING THE BOUNDARIES OF MEDICINAL CHEMISTRY

Žiga Jakopin

Na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo, je 25. septembra 2025 v organizaciji Sekcije za farmacevtsko kemijo Slovenskega farmacevtskega društva (SFD) ter v soorganizaciji UL FFA in EATRIS Slovenia potekal enodnevni minisimpozij *“Crossing the Boundaries of Medicinal Chemistry”*. Dogodek, ki se tradicionalno izvaja na vsaki dve leti in je v celoti potekal v angleškem jeziku, je pritegnil okoli 50 udeležencev. Program sta zasnovala in povezovala nekdanji in aktualni predsednik Sekcije za farmacevtsko kemijo SFD, prof. dr. Žiga Jakopin in prof. dr. Tihomir Tomašič. V

okviru simpozija je bilo izvedenih šest raznovrstnih predavanj s področij farmacevtske kemije, organske kemije, farmakologije, celične biologije, molekularnega slikanja in radiofarmacije. Ob predavateljih so se aktivno udeleževali tudi nekateri poslušalci, ki so v sklopu postrske sekcije predstavili več kot 20 znanstvenih raziskav. Vzporedno s postrsko sekcijo je bila organizirana manjša pogostitev, kar je omogočilo osebni stik, hkrati pa je v takšnem manj formalnem okolju potekalo intenzivno, a sproščeno mreženje in izmenjava idej med udeleženci dogodka.



Uvodni nagovor nekdanjega predsednika Sekcije za farmacevtsko kemijo SFD, prof. dr. Žige Jakopina.

IN MEMORIAM

DOC. DR. ANDREJ UMEK,
FARMAKOLOG (1951–2025)

Stane Srčič

Ko je v soboto zjutraj zazvonil telefon in ko sem videl ime klicatelja, bila je tvoja Dragi, sem se zadrževal in okleval, ker sem se bal novice, ki sem jo slutil. In potem mi je milo jokajoči in tihi glas sporočil: »Andrej se je poslovil«. Občutek je bil hud, globok in boleč. Misel mi je poletela v zadnjo Cankarjevo črtico iz Podob: Konec! V vseh desetletjih najinega prijateljstva se z Andrejem nisva nikoli dotaknila teme smrti, še manj pa, kdo bo koga pospremil na zadnji poti. A usoda je odločila, da bom to moral storiti jaz. Sedaj občutim bolečino in praznino, ki bo ostala za vedno – tako kot spomini na najine in naše vsakršne poti.

Srečala sva se v prvem letniku farmacije kot štipendista Zavoda za farmacijo. Prijateljela sva skozi ves študij in pozneje postala sodelavca na Fakulteti za farmacijo. Ustvarila sva družini in najini otroci so se rojevali ob približno enakem času, pa tudi najini poti sta tekli skoraj vzporedno – vse do danes, ko se je usoda odločila drugače in proti naši volji. In nam vsem, ki si jih zapustil, ostajata le žalost in bol.

Imel sem srečo, da sem spoznal tvoja starša. Tvoja mama me je znala tako mehko poklicati po imenu, da ta glas slišim še danes. Tvoj oče pa mi je nekoč dejal, da sva kot brata – in imel je prav. Tvoja soba doma na Verdu je bila čisto svoj svet – napolnjena z vonjem narave, s tvojimi slikami, rezbarijami in rastlinami. Takoj, ko si stopil vanjo, si vedel, da tam živi umetniška duša, ki domuje in raste v Naravi in iz nje.

Najini prvi raziskovalni koraki so nastajali pod mentorstvom profesorice Jelke Šmid Korbar pri proučevanju reologije krem. Danes morda manj znana in zanimiva tema, a naju je takrat kot začetnika navduševala in nama je dala prve izkušnje ter občutek, kaj pomeni raziskovanje. Se spominjaš inž. Slamnika v Krki, ki naju je prijazno sprejel in potem nama še pomagal izvesti nekaj primerjalnih meritev na tamkajšnjem Krkinem »Brookfieldu«? Z nalogo sva si prislužila Krkino nagrado, ki sva jo prejela iz rok ustanovitelja Krke, gospoda Borisa Andrijaniča, mag. farm.

Po zaključku študija sta se najini izbrani strokovni poti ločili, ne pa tudi človeški. Ostala sva povezana – vsak na svojem področju – in kot učitelja ter raziskovalca imela iste cilje: biti podpora študentom in prispevati k razvoju ter prepoznavnosti slovenske farmacije. Ti si se odločil za farmakognozijo, vedo o zdravilnih rastlinah in tam prisotnemu



bogastvu mnogih zdravilnih učinkovin, ki kdaj podpirajo ali celo povrnejo načeto zdravje. To je bila tvoja prava izbira, ki ti je bila pripisana že od začetka. Tvoj učitelj in mentor je bil profesor Pavel Bohinc – umetniška duša in naravoslovec, tako kot ti. Se morda spomniš, kako naju je dolgo zamenjeval? Včasih je bilo to zabavno, kdaj pa tudi malo nerodno.

Postal si mednarodno prepoznaven farmakognost, predan učitelj in zgled študentom ter sodelavcem. Na svojih naravoslovnih izletih s študenti si jim znal pokazati in razlagati bogastvo slovenske flore, predvsem zdravilne, znal pa si veliko povedati tudi o gobah. Bil si mojster tankoplastne kromatografije – analitske tehnike, ki si jo obvladal z izjemno natančnostjo in potrpežljivostjo. Še danes te vidim, kako si sam pripravljaj kromatografske plošče, nato pa jih v kadičkah razvijal ter pod UV-lučjo iskal in analiziral posamezne lise kot substance v preiskovanih rastlinah. Pri tebi v laboratoriju, tam zgoraj v prvem nadstropju ob Aškerčevi, točno nad našim tehnološkim laboratorijem v pritličju, sem zaznal bodisi izrazit in aromatičen vonj po rastlinah ali pa oster vonj očetne kisline, ki si jo kot eno od sestavin uporabljal pri razvijanju uporabljenih plošč.

Še to ti, kot ljubiteljskemu slikarju, povem ... Neko jutro si prišel k meni na fakulteto z večjim zavitkom. Skrivnostno. Ko si ga odvil, sem zagledal čudovito sliko – večerni motiv, zlato-rjav, po celotnem platnu, nekje na Barju. »To je zate,« si dejal. Odtlej je visela v moji pisarni in vsi, ki so jo videli, so jo občudovali, kdaj tudi vprašali: »Kdo pa je ta slikar?« In da bi moral kar ostati slikar, mi je tudi bilo rečeno.

Spominjam se, kako sem te kdaj nagovarjal, da si izbereš daljše izpopolnjevanje v tujini. Imel si na izbiri Regensburg ali Gradec. A bil si nekako neodločen. Potem pa si mi enkrat le povedal: »Veš, sem preveč navezan na domače in na našo naravo. Ne bom šel, enostavno ne morem.« Razlogi so mi bili razumljivi: družina ti je pomenila vse. Bil si izjemen oče. Ob najinih pogovorih sem občutil tvojo globoko skrb za Alenko, ki je kot študentka kitajščine odšla nekam v daljino Azijo. Drugo hčerko Nino si lahko spremljal in varoval doma na drugačen način – in to ti je vrnila s tem, da se bo farmacija nadaljevala v tvoji družini.

V enem od pisem, ki si mi ga poslal iz Zadra, kjer si preživil zadnje dni svoje vojaščine kot sanitetni stažist, si mi pisal: »Zelo se veselim, ker se bo črta moje vojaščine kmalu zaključila v krožnico.« In, dragi Andrej, žal se je zdaj zaključila tudi tvoja črta življenja – v novi krožnici. Ljudje imamo različno velike krožnice in površina znotraj nje je torej naše življenje. Zakaj se je tvoja sklenila že zdaj, prezgodaj, bo ostalo kot skrivnost Narave in še nečesa, kar je nekje tam zgoraj.

Narava, ki si jo tako oboževal in proučeval, se je v teh dneh odela v najlepše barve – v takšne, za katere je Van Gogh dejal, da na svetu ni dovolj platna in barv, da bi jih upodobil. In vem, da ti je bila Narava milostna in ti je iz vseh teh barv spletla najlepšo lestev, po kateri si se povzpел v svet, kamor

pridemo vsi – kdaj in zakaj pa odloča nekdo drug.

Želim si, da bi lahko od tam videl, kako smo te cenili in imeli radi in kako te bomo pogrešali. Ne bo več tvoje podpore in nasvetov, tudi ne modrosti, ki si jo zbiral kot filtrat svojega edinstvenega življenja. Ostal pa bo spomin na korektnega in poštenega učitelja ter izjemnega kolega. Bil si – in ostajaš – Človek.

Andrej, hvala ti. Brez tebe bi bilo naše življenje drugačno. Prešeren ti je bil drag, zato bom zaključil z njim: »Kar si storil dobrega, ostane in živi naprej v srcih ljudi.«

Ostal boš živ v srcih svojih najbližjih in mnogih, ki smo te spoznali kot učitelja ali sodelavca.

Tvoji najbližji so izgubili moža, očeta in dedka, slovenska farmacija velikega poznavalca naše zdravilne flore, jaz pa najboljšega prijatelja.

Počivaj v miru, dragi Andrej.



Zahvala

Zaključek leta je čas, ko se zazremo v iztekajoče se leto in premislimo o njegovih dosežkih. Ob pregledu petih letošnjih števil Farmacevtskega vestnika z veseljem ugotavlja, da tudi tokrat odražajo bogato znanstveno in strokovno dejavnost na širšem področju farmacije v Sloveniji ter živahno dogajanje v okviru Slovenskega farmacevtskega društva.

Iskreno se zahvaljujem vsem avtoricam in avtorjem, ki ste s svojo raziskovalno predanostjo in strokovnostjo soustvarili letošnjo vsebino. Prav tako iskrena hvala recenzentkam in recenzentom, ki s strokovnim in pozornim pogledom zagotavljate kakovost in verodostojnost objavljenih prispevkov.

Posebno zahvalo namenjava dr. Andrijani Tivadar in g. Sebastjanu Jenku za njuno podporo, doslednost in natančnost, ki pomembno prispevata k nemotenemu nastajanju revije, izr. prof. dr. Nataši Karas-Kuželički za izredno zanimive novice iz sveta farmacije ter Uredniškemu odboru Farmacevtskega vestnika za vestno pregledovanje prispevkov in strokovno vsebinsko usmerjanje.

Naše delo pa dobi pravi pomen šele z vami, drage bralke in bralci. Vaše zanimanje, zaupanje in stalna podpora nas spodbujajo, da Farmacevtski vestnik še naprej razvijamo kot zanesljiv in relevanten vir znanstvenih ter strokovnih informacij.

Želiva vam zdravo ter uspehov polno leto 2026!

*doc. dr. Dunja Urbančič
prof. dr. Mojca Kerec Kos*

Članke, objavljene v letu 2025, so recenzirali:

Pegi Ahlin Grabnar • Lidija Blažič • Urška Blaznik • Barbara Breznik • Tomaž Bratkovič • Andrej Cotman
Zala Češarek • Andreja Čufar • Matej Dobravc Verbič • Polonca Drofenik • Aleksandra Dugonik
Nina Fokter Dovnik • Mirjana Gašperlin • Mirjam Gosenca Matjaž • Cvetka Grašič Kuhar • Iztok Grabnar
Maša Gulin • Lucija Hergouth • Nejc Horvat • Matjaž Jeras • Maja Jošt • Marko Jukič • Mojca Kerec Kos
Lea Knez • Petra Kocbek • Barbara Koder • Ana Kodrič • Meta Kokalj Ladan • Marjetka Korpar • Mitja Kos
Samo Kreft • Mirjana Liovič • David Lukanović • Bojan Madjar • Dunja Mahorič • Janja Marc • Boštjan Martinc
Ana Mitrovič • Tina Morgan • Katarina Osolnik • Stane Pajk • Urša Pečar Fonovič • Veronika Pelicon
Andrej Perdih • Eva Podgoršek • Tanja Potrč • Jan Rakuša • Matjaž Ravnikar • Jernej Repas • Primož Rožman
Jerica Sabotič • Pavel Skok • Maruša Strgulc • Barbara Tašker • Eva Tavčar • Andrijana Tivadar • Metka Tomašič
Tihomir Tomašič • Tanja Tomšič • Nina Vardjan • Tomaž Vovk • Simona Vučko Mole • Nace Zidar
Alenka Zvonar Pobirk • Lovro Žiberna

RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA V LETU 2026

Odbor za podeljevanje društvenih priznanj objavlja

RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SFD V LETU 2026.

Predloge za podelitev Minařikovega odličja, Minařikovega priznanja ali priznanja častnega člana Društva lahko podajo podružnice in sekcije, potem ko je kandidate potrdil občni zbor podružnice oz. sekcije.
Rok za prijavo kandidatov teče od objave razpisa v Farmacevtskem vestniku do vključno

16. januarja 2026.

- Predlagatelji morajo najkasneje do vključno 16. januarja 2026 na naslov **Slovensko farmacevtsko društvo, Dunajska cesta 184A, 1000 Ljubljana (za OPDP)**, predložiti ustrezno datirano, podpisano in žigosano dokumentacijo, ki jo zahteva 7. člen Pravilnika o podeljevanju priznanj Slovenskega farmacevtskega društva:
- izpolnjen obrazec za podelitev odličja/priznanja/priznanja častnega člana (dostopen na povezavi: <https://www.sfd.si/o-drustvu/drustvena-priznanja/obrazci/>),
 - utemeljitev,
 - pri predlogu za Minařikovo odličje tudi bibliografijo,
 - sklep organa, ki je predlog potrdil,
 - izjavo predlagatelja, da jamči za verodostojnost podatkov, vključenih v predlog za podelitev odličja in priznanj, ter da zagotavlja, da je pri izboru upošteval Kodeks farmacevtske etike članov SFD (del obrazca),
 - soglasje kandidata (pridobi predlagatelj).

Dodatno se pošlje elektronski izvod vloge, ki naj vsebuje zgoraj zahtevano dokumentacijo, pri čemer naj bo besedilo utemeljitve v wordu, in sicer na naslov **pisarna@sfd.si**.

Slovensko farmacevtsko društvo podeli vsako leto 1 Minařikovo odličje in največ 5 Minařikovih priznanj.

POZOR: Spremenjen rok za oddajo vlog!

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

Andreja Eberl, Lea Kadiš, Mojca Kerec Kos Infuzijske reakcije po parenteralni aplikaciji kemoterapevtikov na Onkološkem inštitutu Ljubljana med leti 2019 in 2023 <i>Infusion reactions following parenteral administration of chemotherapeutic agents at the Institute of Oncology Ljubljana between 2019 and 2023</i>	3
Aleš Obreza Materija medika v Avstrijski provincialni farmakopeji iz leta 1794 <i>Materia medica in Austrian provincial pharmacopoeia from year 1794</i>	67
Klara Kovačič, Anja Pišlar Vloga cisteinske peptidaze katepsina X pri polarizaciji celic mikroglije <i>Role of cysteine peptidase cathepsin X in microglia polarization</i>	151
Ana Kodrič, Nejc Horvat Ugovor vesti pri lekarniških farmacevtskih: stališča slovenske splošne populacije <i>Conscientious objection among community pharmacists: attitudes of the Slovenian general population</i>	160
Ana Kodrič, Lea Knez, Nejc Horvat Uporabnost velikega jezikovnega modela ChatGPT pri obravnavi kliničnih primerov pacientov <i>Usefulness of the large language model ChatGPT in the evaluation of clinical patient cases</i>	303

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

Maša Zorman, Nikola Minovski, Marko Anderluh, Stanislav Gobec, Martina Hrast Rambaher Boj proti bakterijski odpornosti: ali so bakterijske topoizomeraze tipa II še zanimive tarče? <i>The fight against bacterial resistance: are bacterial type II topoisomerases still interesting targets?</i>	10
Tilen Čuš, Nina Kočevlar Glavač, Janez Mravljak Vloga fukozil- in sialiltransferaz pri rakavih obolenjih in procesu metastaziranja <i>The role of fucosyl- and sialyltransferases in cancer and metastasis</i>	22
Sebastjan Nemec, Damijan Knez, Petra Kocbek, Slavko Kralj Nanotehnološki pristopi za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni <i>Nanotechnology-based approaches for the treatment of Alzheimer's disease</i>	30
Jaka Rotman, Zala Krajšek, Dunja Urbančič Inducirane pluripotentne matične celice pri odkrivanju in vrednotenju zdravilnih učinkovin <i>Induced pluripotent stem cells in drug discovery</i>	39
Borut Božič, Tjaša Debelak Farmacevtske kompetence s področja laboratorijske medicine: razvoj, izobraževanje in pomen klinične biokemije <i>Pharmaceutical competencies in laboratory medicine: development, education, and the importance of clinical biochemistry</i>	49
Sabina Škrgat Endotipi astme, povezani z nepovratno okvaro dihalne poti <i>Asthma endotypes linked with airway damage</i>	74
Peter Kopač Biološka zdravila pri zdravljenju hude astme <i>Biologics in the pharmacologic treatment of severe asthma</i>	78

Barbara Salobir, Katja Kalan, Uroš Krivec Sodobno zdravljenje cistične fibroze <i>Modern treatment of cystic fibrosis</i>	85
Ksenija Geršak Hormonske spremembe in vstop v pomenopavzo <i>Hormonal changes and the entering postmenopause</i>	92
Kristina Groti Antonić Menopavza in metabolni sindrom <i>Menopause and metabolic syndrome</i>	99
Rade Injac, Nina Kočevar Glavač Uporabnost umetne inteligence v sodobni fitoterapiji <i>Usability of artificial intelligence in modern phytotherapy</i>	170
Samo Kreft Zdravilne rastline pri menopavzi: klinična učinkovitost in varnost <i>Medicinal plants in menopause: clinical efficacy and safety</i>	177
Petra Seliškar, Martina Hrast Rambaher, Janez Mravljak RNA kot terapevtska tarča: priložnosti in omejitve v sodobni medicini <i>RNA as therapeutic target: opportunities and limitations in modern medicine</i>	184
Matej Dobravc Verbič, Mojca Kerec Kos, Miran Brvar Prepoznavanje neželenih učinkov zdravil na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana <i>Recognition of adverse drug reactions at the Division of internal medicine, University medical centre Ljubljana</i>	227
Tina Morgan Z zdravili povzročena poškodba pljučnega intersticija <i>Drug-induced interstitial lung injury</i>	237
Ana Dovč Z zdravili povzročene elektrolitske motnje <i>Drug-induced electrolyte disorders</i>	247
Lara Smrdel, Martina Gobec Vloga trombocitov pri nastanku zasevkov raka: mehanizmi delovanja in potencialni terapevtski pristopi <i>The role of platelets in cancer metastasis: mechanisms of action and potential therapeutic approaches</i>	313
Tajda Pavlin, Janez Mravljak Vodikov sulfid – signalna molekula s terapevtskim potencialom <i>Hydrogen sulfide – a signaling molecule with therapeutic potential</i>	320
Monika Prašnikar, Mercedes Vitek, Mirjam Gosenca Matjaž Možnosti terapevtske uporabe nanodelcev s strukturo tekočih kristalov kot dostavnih sistemov zdravilnih učinkovin <i>Therapeutic possibilities of liquid crystalline nanoparticles as drug delivery systems</i>	327
Tilen Čuš, Nina Kočevar Glavač Od kompleksnih zmesi do bioaktivnih molekul: napredne strategije za odkrivanje bioaktivnih spojin naravnega izvora <i>From complex mixtures to bioactive molecules: Advanced strategies for the discovery of bioactive natural compounds</i>	340
Meta Kokalj Ladan Bachove cvetne esence <i>Bach flower essences</i>	347



KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – PRIMERI IZ KLINIČNE PRAKSE / SHORT SCIENTIFIC ARTICLES – CLINICAL CASES

Nataša Pišek	
Obravnava bolnice z astmo v zunanji lekarni	
<i>Management of an asthma patient in a community pharmacy</i>	130
Nina Kukenberger	
Primer bolnice s kronično obstruktivno pljučno boleznijo v ambulantni farmacevta svetovalca	
<i>Clinical case with chronic obstructive pulmonary disease in a clinical pharmacist's consultation practice</i>	135
Melita Stopar Zeme	
Izzivi zdravljenja menopavzalnih težav v zunanji lekarni	
<i>Challenges of treating menopausal issues in community pharmacies</i>	140
Nataša Nikolić	
Neželeni učinki biološkega zdravila evolokumab za zdravljenje dislipidemije	
<i>Evolocumab adverse reactions in the treatment of dyslipidemia</i>	282
Mateja Stopinšek Rajšp	
Neželeni učinki zdravljenja raka pljuč s tarčnimi zdravili proti anaplastični limfomski kinazi	
<i>Adverse drug reactions of targeted therapy with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in patients with lung cancer</i>	288

STROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

Katja Pečjak Reven	
Elektronske informacije o zdravilu	
<i>Electronic product information</i>	109
Maruša Hribar	
Integrativni pristop k zdravljenju: odkrijte celostno homeopatijo	
<i>An integrative approach of healing: discover holistic homeopathy</i>	115
Tina Morgan	
Kako izboljšati zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni	
<i>How to improve the pharmacologic management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease</i>	123
Aleš Dimnik	
Prihodnost proizvodnje parenteralnih farmacevtskih oblik	
<i>The future of parenteral dosage forms manufacturing</i>	193
Marjetka Plementaš	
Poročanje in obravnava poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil v Sloveniji	
<i>Reporting and management of suspected adverse drug reactions reports in Slovenia</i>	225
Maša Koritnik Zadravec	
Poročanje o neželenih učinkih prehranskih dopolnil	
<i>Reporting of adverse effects of dietary supplements</i>	265
Peter Kopač	
Odznačenje alergije za penicilin – priložnosti in ovire	
<i>Penicilin allergy delabeling – opportunities and barriers</i>	271
Sara Korošec	
Z zdravili povzročene težave prebavne cevi	
<i>Drug-induced gastrointestinal disorder</i>	276

NOVICE IZ SVETA FARMACIJE IN DRUŠTVENE VESTI

Karas Kuželički, N. Ob mednarodnem dnevu žensk in deklet v znanosti: zgodba Rosalind E. Franklin	58
Karas Kuželički, N. Ameriški urad za zdravila in prehrano je odobril nov neopioidni analgetik	58
Karas Kuželički, N. Vpliv kave na sestavo črevesne flore pri človeku	59
Dolinar, J., Klanjšek, M. In memoriam: Breda Drenek Sotošek (1947–2024)	61
Bizjak, V. Poročilo o skupščini Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov (EAHP)	62
Kos, M. Nova Evropska uredba o HTA prinaša skupne klinične ocene	202
Karas Kuželički, N. Odkritje peptida laso s širokospektralnim delovanjem proti odpornim bakterijam	203
Tivadar, A. Jubilejni simpozij Slovenskega farmacevtskega društva ob 50. skupščini in 75-letnici ustanovitve	204
Klanjšček, M. Govor prejemnice Minařkovega odličja 2025 na svečani podelitvi društvenih priznanj	211
Anderluh, M. Govor ob podelitvi priznanj Slovenskega farmacevtskega društva	214
Tivadar, A. Poročilo o 50. skupščini SFD	216
Vovk, T. Slavnostni govor na jubilejni svečanosti	218
Pust, S., Tivadar, A., Vesel, M. 21. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnikov SFD	219
Frankič, D. Magistra Breda Kosirnik praznovala 90 let	294
Kozjek, F. In memoriam: Jožica Benkič (1937–2025)	296
Gašperlin, M., Dreu, R., Zvonar Pobirk, A. 15. Srednjeevropski simpozij s področja farmacevtske tehnologije (15 th CESPT)	354
Mrhar, A. Nagovor ob 30-letnici Srednjeevropskega simpozija farmacevtske tehnologije	357
Počič, A. 21. Dan slovenskih lekarn skozi naše oči	359
Starič, M. Strokovno-družabni dogodek FarmaJesen 2025	361
Kos, M. Poročilo s 83. svetovnega kongresa FIP v Kopenhagenu	362
Debeljak, I. Obvestilo Sekcije za zgodovino farmacije Slovenskega farmacevtskega društva	364
Emeršič, N. 11. simpozij študentske sekcije SFD	365
Bizjak, V. Sočan, A. Mednarodni simpozij – Zdravila v pediatriji	366
Hribar, M. Homeopatski simpozij 2025	368
Korpar, M. 23. simpozij Sekcije farmacevtov javnih lekarn – Izzivi zdravljenja z zdravili: prepoznavanje neželenih učinkov	370
Jakopin, Ž. Minisimpozij – Crossing the Boundaries of Medicinal Chemistry	371
Srčič, S. In memoriam: Andrej Umek	372



INDEKS AVTORJEV / INDEX OF AUTHORS

Anderluh M	10, 213	Kreft S	177
Bizjak V	62, 366	Krivec U	85
Božič B	49	Kukenberger N	135
Brvar M	227	Malečkar N	365
Čuš T	22, 340	Minovski N	10
Debelak T.	49	Morgan T	237, 123
Debeljak I	364	Mravljak J	22, 184, 320
Dreu R	354	Mrhar A	357
Dimnik A	193	Nemec S	30
Dobravc Verbič M	227	Nikolić N	282
Dolinar J	61	Obreza A	67
Dovč A	247	Pavlin T	320
Eberl A	3	Pečjak Reven K	109
Frankič D	294	Pišek N	130
Gašperlin M	354	Pišlar A	151
Geršak K	92	Počič A	359
Gobec M	313	Plementaš M	225
Gobec S	10	Prašnikar M	327
Gosenca Matjaž M	327	Pust S	219
Groti Antonić K	99	Rotman J	39
Horvat N	160, 303	Salobir B	85
Hrast Rambaher M	10, 184	Seliškar P	184
Hribar M	115, 368	Smrdel L	313
Injac R	170	Sočan A	366
Jakopin Ž	371	Srčič S	372
Kadiš L	3	Starič M	361
Kalan K	85	Stopar Zeme M	140
Karas Kuželički N	58, 59, 203	Stopinšek Rajšp M	288
Kerec Kos M	3, 227	Škrgat S	74
Klanjšek M	61, 211	Tivadar A	204, 215, 216, 219
Knez D	30	Urbančič D	39
Knez L	303	Vitek M	327
Kocbek P	30	Vesel M	219
Kočevar Glavač N	22, 170, 340	Vovk T	218
Kodrič A	160, 303	Zorman M	10
Kokalj Ladan M	347	Zvonar Pobirk A	354
Kopač P	78, 271		
Koritnik Zadravec M	265		
Korošec S	276		
Korpar M	370		
Kos M	3, 202, 227, 362		
Kovačič K	151		
Kozjek F	296		
Krajšek Z	39		
Kralj S	30		

NOVO



Bepanthol®

DERMA

VLAŽENJE, NEGA IN OBNOVA SUHE KOŽE

– linija izdelkov
“Repair Complex”
s pantenolom in
vitaminom B3.



Dermatološko testirano in
klinično dokazano
Brez dišav in konzervansov

SUHA KOŽA



ZELO SUHA
IN OBČUTLJIVA
KOŽA



ZELO SUHA
IN RAZPOKANA
KOŽA



Prosimo, da domnevne neželene dogodke prijavite na pv.see@bayer.com, ali po telefonu 01 58 14 476.
Samo za strokovno javnost.

CH-20240527-27

Za zdravje ljudi.



V Skupini Salus verjamemo v moč sodelovanja, strokovnosti in zaupanja.

Skupaj z vami uresničujemo poslanstvo – zagotavljati kakovostne in dostopne rešitve za zdravje ljudi.

Hvala, ker z nami soustvarjate poti do boljšega počutja.

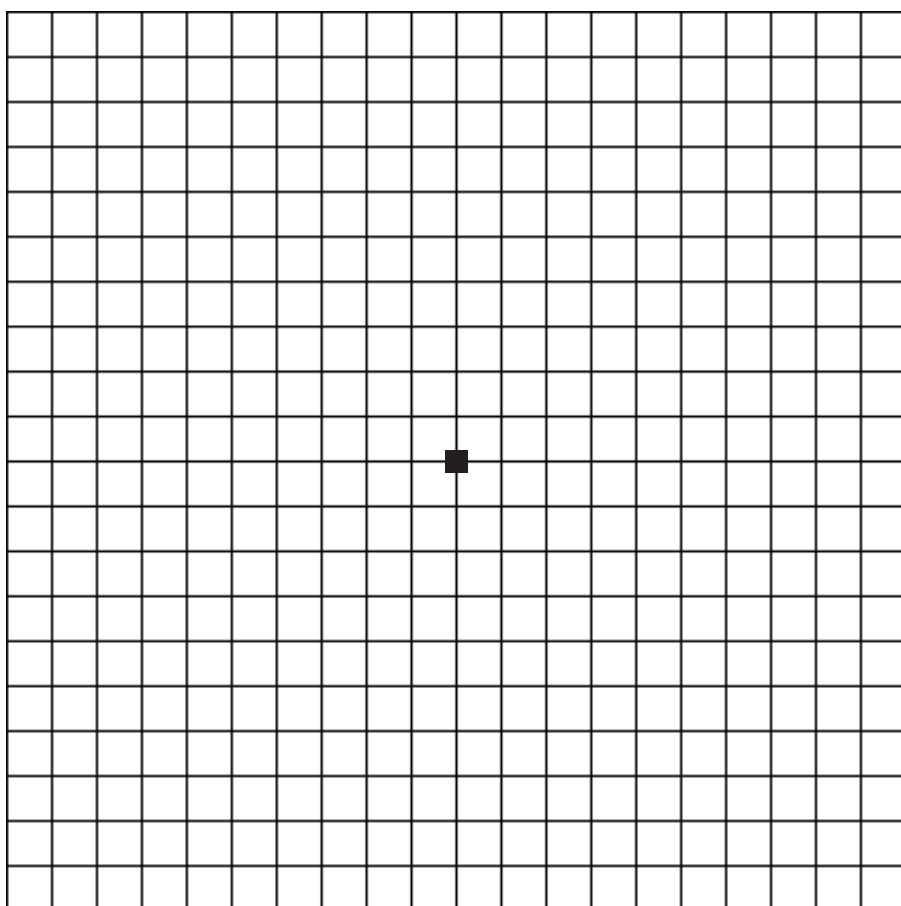
Salus – Za zdravje ljudi.



POGLEJ SI V OČI!



Prepoznajte prve znake že danes ...



Ali so mrežne črte ravne, popačene, nejasne, valovite?

Ali so vsi kvadrati enako veliki?

Ali vidite vse štiri vogale?

Samokontrole vida niso nadomestilo rednih pregledov pri očesnem zdravniku!

Če opazite kakršne koli spremembe, se obrnite na očesnega zdravnika.



Odgovore na vprašanja in še več najdete tu –
skenirajte QR kodo za več podrobnosti!

Več informacij je na voljo na:
Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana

M-SI-00001277 (v1.0) Pripravljeno: september 2024



SUHE IN RAZDRAŽENE OČI THEALOZ® DUO POMIRI.

Edinstvena
kombinacija
trehaloze 3 %
in hialuronske
kisline.

Klinično
dokazan
učinek.

Kapljice
za oči **št. 1**
v Evropi*

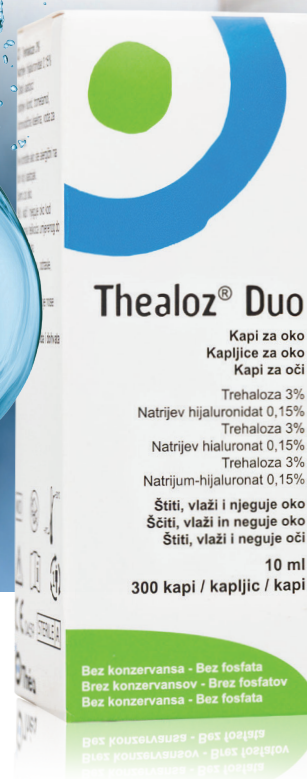
www.mojeoko.si

Na voljo v lekarnah in specializiranih prodajalnah.

 **Théa**
let's open our eyes

INSPHARMA d.o.o.
Leskoškova cesta 9C
1000 Ljubljana
info@inspharma.com

 **inspharma**
inspiring health





Odkrivamo za prihodnost.

Pri svojem delu se posvečamo zdravstvenim težavam, ki danes predstavljajo največje izzive znanosti - kot so rakava obolenja, nalezljive bolezni in virusne okužbe, protimikrobna odpornost, kot tudi sladkorna bolezen ter kardiometabolična obolenja. Aktivno vlagamo v raziskave in razvoj, zaradi česar se uvrščamo med vodilne razvojno-raziskovalne družbe na svetu.

Odkrivamo za bolj zdravo prihodnost.



Merck Sharp & Dohme d.o.o., Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana.
Pripravljeno v Sloveniji, 08/2025. Vse pravice pridržane. SI-NON-00725
Copyright ©2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.



Prinašamo zdravje.

Zdravje in dobro počutje ljudi sta za nas na prvem mestu.

Naš cilj je pozitivno vplivati na življenja pacientov – z zagotavljanjem dostopa zdravil po vsej Sloveniji.

Z nenehnim razvojem naših storitev gradimo zaupanje in trdne partnerske odnose za bolj zdravo prihodnost.

Prinašamo zdravje. Vsak dan. Po vsej Sloveniji.

PHOENIX
Pharma Slovenija

 **KEMOFARMACIJA**

