



**Srpsko lekarsko društvo
Serbian Medical Society**

**Seksija za kliničku farmakologiju i Akademija medicinskih nauka
Section of Clinical Pharmacology and Academy of Medical Sciences**

*Organizuju simpozijum
Organize the Symposium*

XI NEDELJA BOLNIČKE KLINIČKE FARMAKOLOGIJE

XI WEEK OF THE HOSPITAL CLINICAL PHARMACOLOGY

**30. novembar - 1. decembar 2019.
November 30th - December 01st, 2019**

**ZBORNİK SAŽETAKA
BOOK OF ABSTRACTS**

Beograd

30 novembar - 1. decembar 2019.

Izdavač

Sekcija za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva
Beograd, Džordža Vašingtona 19, 2019

Za izdavača

Prof. dr Boris Milijašević

Glavni i odgovorni urednik

Prim. dr Dragana Maca Kastratović

Grafičko-tehničko uređenje

Academy Support, Novi Sad

Štampa

Sekcija za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva,
Džordža Vašingtona 19, Beograd

Tiraž

150 primeraka

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

615.03(048)(0.034.2)
615.2(048)(0.034.2)

НЕДЕЉА болничке клиничке фармакологије
(11 ; 2019 ; Београд)
[Zbornik sažetaka] [Elektronski izvor] = [Book of
abstracts] / XI Nedelja bolničke kliničke farmak-
ologije, 30. novembar - 1. decembar 2019. [Beograd]
= XI Week of the Hospital Clinical Pharmacology,
November 30th - December 01st, 2019 ; [glavni i
odgovorni urednik Dragana Maca Kastratović] ;
[organizatori] Srpsko lekarsko društvo, Sekcija za
kliničku farmakologiju i Akademija medicinskih
nauka = [organized by] Serbian Medical Society,
Section of Clinical Pharmacology and Academy of
Medical Sciences. - Beograd : Sekcija za kliničku
farmakologiju Srpskog lekarskog društva, 2019
(Beograd : Sekcija za kliničku farmakologiju Srp-
skog lekarskog društva). - 1 elektronski optički
disk (CD-ROM) ; 12 cm

Sistemske zahteve: Nisu navedeni. - Nasl. sa
naslovne strane dokumenta. - Uporedo srp. i engl.
tekst. - Tiraž 150.

ISBN 978-86-6061-112-5

a) Клиничка фармакологија -- Апстракти b)
Фармакотерапија -- Апстракти

COBISS.SR-ID 281438476.

Skup je akreditovan Odlukom Zdravstvenog saveta Srbije br. 153-02-3645/2018-01 od 19.08.2019. pod akr. br. A-1-2261/19 kao nacionalni simpozijum za lekare, stomatologe, farmaceute, biohemičare, medicinske sestre, tehničare, ekologe. Broj bodova: slušaoci 4, poster prezentacija 5, usmena prezentacija 7, predavači 8.

Organizacioni i naučni odbor Organization and Scientific Board

Akademik **Radoje Čolović**, Predsednik SLD, Srbija
Prim. dr **Dragana Kastratović-Maca**, Klinički Centar Srbije, Srbija
Prof. dr **Slobodan Janković**, Klinički Centar Kragujevac, Medicinaki fakultet Kragujevac, Srbija
Prof. dr **Radmila Veličković-Radovanović**, Klinički Centar Niš, Medicinski fakultet Niš, Srbija
Prof. dr **Viktorija Dragojević-Simić**, VMA Beograd, Srbija
Prof. dr **Ivana Timotijević**, Medicinski fakultet Beograd, Srbija
Prof. dr **Boris Milijašević**, Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija
Dr **Srđan Z. Marković**, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
Prof. dr **Ana Sabo**, Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija
Prof. dr **Aleksandar Rašković**, Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija
Dr **Branka Terzić**, Klinički Centar Srbije, Srbija
Prim. dr **Mira Vuković**, Zdravstveni Centar Valjevo, Srbija
Prof. dr **Olga Horvat**, Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija
Prof. dr **Zdenko Tomić**, Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija
Prof. dr **Momir Mikov**, Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija
Doc. dr **Dejana Ružić-Zečević**, Klinički Centar Kragujevac, Medicinaki fakultet Kragujevac, Srbija

Simpozijum XI nedelja bolničke kliničke farmakologije finansijski su pomogli:



Official Symposium languages: Serbian and English equal.
Zvanični jezici na simpozijumu: srpski i engleski ravnopravno.

PROGRAM

PROGRAMME

XI NEDELJA BOLNIČKE KLINIČKE FARMAKOLOGIJE
XI WEEK OF THE HOSPITAL CLINICAL PHARMACOLOGYS

SUBOTA, 30. novembar 2019. / SATURDAY, 30th November 2019

9:00-10:00 **Registracija učesnika simpozijuma**
Registration of the participants

INTEGRACIJA NAUKE I STRUKE - I

INTEGRATION OF SCIENCE AND PROFESSION - I

Moderatori: **Dragana Maca Kastratović**, *predsednik Sekcije za kliničku farmakologiju SLD /*
Moderators: *President of Section for Clinical Pharmacology of Serbian Medical Assotiation*
Slobodan Janković, *predsednik Naučnog odbora Sekcije za kliničku*
farmakologiju SLD / President of Scientific Board of Section for Clinical
Pharmacology of Serbian Medical Assotiation
Viktorija Dragojević-Simić, *član Predsedništva Sekcije za kliničku*
farmakologiju SLD / Member of presidency of Scientific Board of Section for
Clinical Pharmacology of Serbian Medical Assotiation

10:00-10:10 **SVEČANO OTVARANJE / OPENING CEREMONY**

Pozdravne reči - Welcome address:

Radoje Čolović, *Predsednik Srpskog lekarskog društva / President of the Serbian*
Medical Assotiation

Ljubica Đukanović, *Predsednik Akademije medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva /*
President of the Academy of Medical Sciences of the Serbian
Medical Society

Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije / Ministry of Education,
Science and Technological Development of Serbia

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije / Ministry of Health of Serbia

10:10-10:20 **Jedanaest godina rada Sekcije za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva**
Report on the eleven-year's work of the Section for Clinical Pharmacology of the Serbian
Medical Assotiation
Dragana Maca A. Kastratović, Slobodan M. Janković, Boris Ž. Milijašević, Srdjan Z. Marković,
Radmila M. Veličković-Radovanović, Momir M. Mikov, Mira H. Vuković, Branka M. Terzić,
Viktorija M. Dragojević-Simić, Biljana Radojević, Biljana Savić, Ivana P. Timotijević,
Aleksandar L. Rašković, Ivana Miličević, Zoran M. Todorović, Snežana Panić, Olga J. Horvat,
Dejana T. Ružić-Zečević

-
- 10:20-10:40 **Optimalno doziranje antibiotika kod kritično obolelih**
Optimal dosing of antibiotics in critically ill
Slobodan M. Janković
- 10:40-11:00 **Spironolakton: stari lek u novom svetlu**
Spironolactone: an old drug in a new light
Viktorija M. Dragojević-Simić, Nemanja K. Rančić
- 11:00-11:20 **Značaj ultrazvučnog pregleda krvnih sudova glave i vrata u ranoj farmakoterapiji**
Importance of ultrasound examination of head and neck blood vessels in early pharmacotherapy
Tanja Lj. Stričević
- 11:20-11:40 **Možemo li uvek i dovoljno sniziti holesterol? PCSK9 inhibitori u fokusu**
Can we always lower cholesterol levels enough? PCSK9 inhibitors in focus
Srđan Z. Pešić, Dane A. Krtinić
- 11:40-12:00 **Žučne kiseline kao terapeutici**
Bile acids as therapeutic agents
Momir M. Mikov, Saša N. Vukmirović, Maja P. Đanić, Boris Ž. Milijašević, Karmen M. Stankov, Svetlana S. Goločorbin-Kon, Hani Al-Salami
- 12:00-12:20 **Uticaj sistemskog lupusa na život pacijenata**
Impact of systemic lupus on patients' lives
Tatjana Jevtović-Stoimenov, GlaxoSmithKline Export Ltd
- 12:20-12:50 **Efikasnost i bezbednost leka Benlysta u lečenju SLE**
The efficacy and safety of Benlyst in the treatment of SLE
Dragana A. Kastratović, Srđan Z. Marković, GlaxoSmithKline Export Ltd
- 12:50-13:10 **PAUZA / COFFEE BREAK**
- 13:10-13:50 **Pristupno predavanje počasnog člana Akademije medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva / An access lecture by an honorary member of the Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society**
Moderator: *Ljubica Đukanović, predsednik Akademije medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva /*
Moderator: *President of the Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society*
Korelacija psihopatologije i psihofarmakoterapije sa disfunkcionalnim krugovima CNS
Correlation of psychopathology and psychopharmacotherapy with CNS dysfunctional circuits
Ivana P. Timotijević
- 13:50-14:10 **Uloga kliničkog farmakologa u personalizovanoj terapiji baziranoj na farmakogenetici**
Role of clinical pharmacologist in personalized therapy based on pharmacogenetics
Radmila M. Veličković-Radovanović
- 14:10-14:30 **Program upravljanja antibioticima u velikim bolničkim sistemima**
Antibiotic stewardship program, in large hospital systems
Branka M. Terzić, Srđan Z. Marković, Jelena Đ. Grujić
- 14:30-14:50 **Anti-eritrocitna antitela u pre-transfuzionim ispitivanjima**
Red blood cell antibodies in pre-transfusion testing
Ljubinka I. Nikolić, Srđan Z. Marković, Dragana A. Kastratović, Jasmina Lj. Hamidović
- 14:50-15:10 **Preporuke Svetske zdravstvene organizacije za prikupljanje podataka u sistemu farmakovigilance**
World Health Organization recommendations for the data collection in the pharmacovigilance system
Nebojša P. Stilinović, Saša N. Vukmirović, Velibor M. Vasović, Boris Ž. Milijašević, Aleksandar L. Rašković

-
- 15:10-15:30 **Analiza potrošnje lekova koji deluju na strukturu kosti i mineralizaciju u Republici Srbiji u periodu 2013 - 2016. godine**
Analysis of Utilization of Drugs Affecting Bone Structure and Mineralisation in the Republic of Serbia, Finland, Norway and Denmark in the Period 2013 - 2016
Boris Ž. Milijašević, Đurđa M. Cvjetković, Sara M. Cvjetković-Nedeljković, Nikola B. Martić, Ana J. Sabo, Zdenko S. Tomić
- 15:30-15:50 **Farmakodinamski efekti žučnih kiselina značajni za regulaciju poremećaja karakterističnih za dijabetes i metabolički sindrom**
Pharmacodynamic effects of bile acids important in regulation of impairments related to diabetes and metabolic syndrome
Aleksandar L. Rašković, Momir M. Mikov, Nikola B. Martić, Nebojša P. Stilinović

9:30-10:00 POSTAVLJANJE POSTERA / PLACING POSTERS

INTEGRACIJA NAUKE I STRUKE - II INTEGRATION OF SCIENCE AND PROFESSION - II

Moderatori: **Dragana Maca Kastratović**, *predsednik Sekcije za kliničku farmakologiju SLD /*
Moderators: *President of Section for Clinical Pharmacology of Serbian Medical Assotiation*
Aleksandar L. Rašković, *član predsedništva Sekcije za kliničku farmakologiju SLD /*
member of presidency of Section for Clinical Pharmacology of Serbian Medical Assotiation
Radmila M. Veličković-Radovanović, *član predsedništva Sekcije za kliničku farmakologiju SLD /*
member of presidency of Section for Clinical Pharmacology of Serbian Medical Assotiation

- 10:00-10:20 **Populaciona farmakokinetika vankomicina kod odraslih hospitalizovanih pacijenata sa normalnom bubreznom funkcijom**
Population pharmacokinetics of vancomycin in adult hospitalized patients with normal renal function
Radica S. Živković-Zarić, Jasmina R. Milovanović, Nikola V. Rosić, Dragan R. Milovanović, Dejana T. Ružić-Zečević, Marko M. Folić, Marina J. Kostić, Slobodan M. Janković
- 10:20-10:40 **Farmakološki profil antidepresiva u korelaciji sa psihopatološkim ispoljavanjima**
Pharmacological profile of antidepressants correlated with psychopathological manifestations
Ivana P. Timotijević, Srđan Z. Marković, Dragana A. Kastratović, Katarina B. Crnić, Mirjana M. Todorović
- 10:40-11:00 **Primena antiepileptika u trudnoći i laktaciji**
Antiepileptic drugs in pregnancy and breastfeeding
Dejana T. Ružić-Zečević, Dragan R. Milovanović, Marko M. Folić, Marina J. Kostić, Jasmina R. Milovanović, Slobodan M. Janković
- 11:00-11:20 **Uticaj kašlja na subjektivne pokazatelje zdravstvenog stanja kod pacijenata sa sarkoidozom**
The impact of cough on subjective health status indicators in sarcoidosis patients
Mira H. Vuković, Branislav S. Gvozdenović, Violeta V. Mihailović-Vučinić
- 11:20-11:40 **Neželjena dejstva lekova u terapiji astme**
Asthma medications and their potential adverse effects
Olga J. Horvat, Tinda I. Halgato, Ana D. Tomas, Milica M. Paut-Kusturica, Zdenko S. Tomić, Ana J. Sabo
- 11:40-12:00 **Potrošnja antineoplastičnih lekova**
Consumption of antineoplastic drugs
Vesela B. Radonjić
- 12:00-12:20 **Značaj izrade lekova i pripreme terapije u bolničkim uslovima**
Importance of drug compounding and therapy preparation in hospital settings
Maja M. Ribar, Milena D. Gojković

-
- 12:20-12:40 **Bolesti umetnika prikazane u njihovom umetničkom opusu**
Diseases of artists shown in their art works
Kornelia Đaković-Švajcer
- 12:40-13:00 **PAUZA / COFFEE BREAK**
- 13:00-13:20 **Terapija invazivnih gljivičnih infekcija u jedinicama intenzivnog lečenja**
Therapy of invasive fungal infections in intensive care units
Zoran M. Todorović
- 13:20-13:40 **Kliničke karakteristike i specifičnosti tretmana zavisnika od sintetičkih opioda**
Clinical characteristics and specific treatment of synthetic opioid addictions
Katarina B. Crnić, Mirjana M. Todorović, Ivana P. Timotijević
- 13:40-14:00 **Farmakoterapija GAD kod specifičnih kategorija pacijenata**
GAD pharmacotherapy in specific patient categories
Mirjana M. Todorović, Katarina B. Crnić, Ivana P. Timotijević
- 14:00-14:20 **Analiza upotrebe i neželjena dejstva antihipertenzivnih lekova kod ambulantnih pacijenata**
Analysis of The Use And Adverse Effects of Antihypertensive Drugs in Outpatients
Isidora N. Samojlik, Nemanja Tasevski, Vesna M. Mijatović, Stojan M. Petković
- 14:20-14:40 **Specifičnosti biohemijsko-laboratorijskih rezultata kod psihijatrijskih pacijenata**
Specific Features of Biochemical Laboratory Results in Psychiatric Patients
Snežana M. Bugarinović, Slavica R. Cimbaljević, Dragana Pap, Ljubinka I. Nikolić
- 14:40-15:00 **Aneurizme centralnog nervnog sistema**
Aneurysms of the central nervous system
Branko D. Milaković
- 15:00-15:20 **Farmakoeekonomska analiza embolizacije aneurizme CNS u odnosu na klasičnu metodu**
Pharmacoeconomic analysis of CNS aneurysm embolization versus classical method
Branislava M. Majstorović
- 15:20-15:40 **Direktni i indirektni troškovi uzrokovani lečenjem osteoartritisa - studija troškova lečenja bazirana na podacima iz Republike Srbije**
Direct and indirect costs attributable to osteoarthritis - cost of illness study based on data from Serbia
Marina J. Kostić, Dejana T. Ružić-Zečević, Lazar S. Cvetković, Katarina D. Parezanović Ilić, Jasmina R. Milovanović, Olivera Z. Milovanović, Radica S. Živković-Zarić, Slobodan M. Janković
- 15:40-16:00 **Prednost radiometrijskih i imunometrijskih metoda u odnosu na druge imunohemijske metode u laboratorijskim uslovima**
The advantage of radiometric and immunometric methods over other immunochemical methods under laboratory conditions
Mirjana M. Petrović, Vojslav M. Antić, Živorad N. Savić, Goran M. Čitlučanin, Vanja Puletić, Tomislav Nedeljković
- 16:00-16:20 **Radiološke karakteristike i terapijske mogućnosti u traumi centralnog nervnog sistema**
Central nervous system trauma: radiologic characteristics and therapeutic possibilities
Živorad N. Savić, Katarina Ž. Savić, Sofija Ž. Savić, Mirjana M. Petrović, Vojslav M. Antić
- 16:20-16:40 **Mogućnosti za sistematsku redukciju administrirane aktivnosti PET radiofarmaceutika, na bazi tehničko-tehnoloških mogućnosti PET uređaja nove generacije**
Possibilities for systematic reduction of pet radiopharmaceuticals administered activity, based on technical and technological capabilities of the new generation of PET devices
Vojslav M. Antić, Nebojša T. Milošević, Nebojša S. Petrović, Mirjana M. Petrović, Živorad N. Savić

16:40-17:00 **Znanje i ponašanje pacijenata pri upotrebi antihipertenzivnih lekova**
Public knowledge behavior regarding the use of antihypertensive drugs
Tinde I. Halgato, Ana D. Tomas-Petrović, Milica M. Paut-Kusturica, Olga J. Horvat

17:00-17:20 **Personalni menadžment - najjača karika bolničke farmakologije**
Personality management - the strongest link in hospital pharmacology
Srdan Z. Marković, Dragana A. Kastratović

POSTERI POSTER SESSION

Moderatori: **Radmila M. Veličković Radovanović**, član predsedništva Sekcije za kliničku
Moderators: *farmakologiju SLD / member of presidency of Section for Clinical
Pharmacology of Serbian Medical Assotiation*
Srdan Z. Marković, sekretar Sekcije za kliničku farmakologiju SLD / secretary
of the Section for Clinical Pharmacology of Serbian Medical Assotiation

17:20-18:00 **POSTERI / POSTER SESSION**

Poster 1 **Posakonazol i terapijski monitoring leka**
Posaconazole and therapeutic drug monitoring
*Jasmina R. Milovanović, Dejana T. Ružic-Zečević, Dragan R. Milovanović, Marina J. Kostić,
Marko M. Folić, Olivera Z. Milovanović, Srdan Stefanović, Radmila M. Veličković-Radovanović,
Slobodan M. Janković*

Poster 2 **Indukcija mitohondrijalne disfunkcije i stresa endoplazmatskog retikuluma doksorubicinom i 12-oksohenodeoksiholnom kiselinom**
The association of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress induced by doxorubicin and 12-oxocholedeoxycholic acid
*Bojan G. Stanimirov, Karmen M. Stankov, Nebojša M. Pavlović, Maja P. Đanić,
Svetlana S. Goločorbin-Kon, Jasmina N. Katanić, Momir M. Mikov*

Poster 3 **Usklađenost SmPC dokumenata različitih psihofarmaceutika u pogledu kontraindikacija**
Congruence of SmPC documents of different psychopharmaceuticals with regard to contraindication
*Jelena M. Čanji, Nemanja B. Todorović, Nebojša M. Pavlović, Svetlana S. Goločorbin-Kon,
Nataša P. Milošević, Mladena N. Lalić-Popović*

Poster 4 **Nanotehnološke formulacije lekova za primenu na koži: sadašnji status i perspektive**
Nanotechnological drug formulations in skin delivery: current status and future perspectives
Nebojša M. Pavlović, Ana D. Tomas-Petrović, Svetlana S. Goločorbin-Kon, Momir M. Mikov

Poster 5 **Procena inhibitorne aktivnosti metabolita gliklazida nastalih aktivnošću crevne mikroflore prema citohromima P450**
CYP inhibition assessment of gut microbiota-derived metabolites of gliclazide
*Nebojša M. Pavlović, Maja P. Đanić, Bojan G. Stanimirov, Slavica Lazarević,
Svetlana S. Goločorbin-Kon, Momir M. Mikov*

-
- Poster 6** **Ekscipijensi u formulacijama topikalnih kortikosteroida sa potencijalom za izazivanje neželjenih reakcija na lek**
Excipients in topical corticosteroid formulations with potential to cause adverse drug reactions
Nemanja B. Todorović, Svetlana S. Goločorbin-Kon, Nebojša M. Pavlović, Jelena M. Čanji, Katarina D. Jeremić, Boris Ž. Milijašević, Mladena N. Lalić-Popović
- Poster 7** **Metotreksat: novi aspekti istraživanja sa ciljem poboljšanja terapijskog odgovara u akutnoj limfoblastnoj leukemiji kod dece**
Methotrexate: new research aspects for improved clinical response in childhood acute lymphoblastic leukemia
Slavica Lazarević, Maja P. Đanić, Svetlana S. Goločorbin-Kon, Momir M. Mikov
- Poster 8** **Hepatoprotektivna i antioksidativna svojstva različitih uzoraka meda**
Hepatoprotective and antioxidant properties of different honey samples
Nikola B. Martić, Aleksandar L. Rašković, Nemanja Đ. Petrović, Marija M. Lučić, Nastasija P. Milošević
- Poster 9** **Bioaktivnost tinkture konoplje kod pacova sa dijabetesom**
Bioactivity of hemp tincture in diabetic rats
Ana D. Tomas-Petrović, Nebojša P. Stilinović, Zdenko S. Tomić, Olga J. Horvat, Ana J. Sabo
- Poster 10** **Trenutne mogućnosti ispitivanja dermatofarmakokinetike**
Current options for dermatopharmacokinetics assesment
Ana D. Tomas-Petrović, Nebojša M. Pavlović, Nebojša P. Stilinović, Zdenko S. Tomić, Ana J. Sabo
- 18:00-18:30** **Diskusija i zaključci**
Discussion and Conclusions
Dragana A. Maca Kastratović, Slobodan M. Janković, Viktorija M. Dragojević Simić, Branka M. Terzić, Momir M. Mikov, Radmila M. Veličković-Radovanović

ZBORNIK SAŽETAKA

BOOK OF ABSTRACTS



HOSPITAL PHARMACOLOGY
International Multidisciplinary Journal

Jedanaest godina rada Sekcije za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva

*Dragana Maca A. Kastratović^{1a}, Slobodan M. Janković^{1b}, Boris Ž. Milijašević^{1c},
Srdjan Z. Marković^{1a}, Radmila M. Veličković-Radovanović^{1d}, Momir M. Mikov^{1c}, Mira H. Vuković^{1e},
Branka M. Terzić^{1a}, Viktorija M. Dragojević-Simić^{1a}, Biljana Radojević^{1a}, Biljana Savić^{1f},
Ivana P. Timotijević^{1a}, Aleksandar L. Rašković^{1c}, Ivana Miličević^{1g}, Zoran M. Todorović^{1a},
Snežana Panić^{1h}, Olga J. Horvat^{1c}, Dejana T. Ružić-Zečević^{1b}*

¹ Sekcija za Kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva: ^aBeograd, ^bKragujevac, ^cNovi Sad, ^dNiš, ^eValjevo, ^fLeskovac, ^gUžice, ^hKruševac

Sekcija za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva (SKFSLD) osnovana je 19. Februara 2009, sa ciljem da implementira i unapredi bolničku primenu znanja kliničke farmakologije u sve medicinske oblasti. Tokom ovih 11 godina članovi SKFSLD radili su veoma vredno kroz:

1. Kontinuiranu medicinsku edukaciju - kursevi su akreditvani kao Prva kategorija kod Zdravstvenog saveta Srbije, sto je slusaocima donelo maksimalan broj poena u Lekarskoj komori Srbije za licencu za rad. Kursevi su namenjeni lekarima, farmaceutima, ekolozima, biohemicarima, tehnicarima. Tokom 2019 godine najpopularniji kursevi bili su: Serotonin - crvena nit u kliničkoj farmakologiji III, rukovodilac; Prof. dr Ivana Timotijević; Dobra klinička praksa u kliničkim ispitivanjima, rukovodilac Prim. Dr Dragana Maca Kastratović.

2. Simpozijume Nedelja Bolničke kliničke farmakologije I-XI, koji se održavaju tradicionalno poslednjeg vikenda novembra tekuće godine. Tema Simpozijuma je Integracija nauke i prakse, učesnici izlažu svoje radove kroz usmene prezentacije, postere, okrugle stolove, komercijalna predavanja. Svake godine učestvuje oko 100 lekara svih medicinskih specijalnosti. Gosti predavači bile su kolege iz Francuske, USA, Nemačke, Grčke, Bugarske, Austrije.

3. Predavanja po pozivu u saradnji sa Akademijom medicinskih nauka, održali su: Prof Dr David T. W. Wong (USA), Primarius Dragana Maca Kastratović, Prof Dr Edoardo Spina (Italy), Prof Dr Jacques Demotes Mainard (France), Prof Pharm Christine Kubiak (France), Emil Miltchev Gatchev (Bulgaria), Vangelis G. Manolopoulos (Greece), Markus Zeitlinger (Austria), itd. Tokom 2019 nije bilo predavanja po pozivu iz inostranstva. Predavači po pozivu iz Republike Srbije su učesnici Simpozijuma NBKF.

4. Naučno-stručni časopis SKFSLD pokrenula je 2014, kao on line, open access, free full text Hospital Pharmacology International Multidisciplinary Journal, dostupan na <http://www.hophonline.org>.

5. Priznanja. Tokom ovih 10 godina svi lekari SKFSLD postizali su značajne uspehe na radnim mestima, kroz doktorske disertacije, akademske/profesionalne pozicije. Ostvarenje razvoja kliničke farmakologije i dalje će ići kroz KME, podršku mlađim lekarima da specijaliziraju kliničku farmakologiju i primene znanja u bolnicama. Starije kolege razvijace i nadalje nacionalnu i međunarodnu saradnju u oblasti primenjene nauke, sa naglaskom na uključivanje mlađih kolega u multidisciplinarne timove. Veoma smo ponosni na saradnju i usmerenje najmoćnijih asocijacija kliničke farmakologije: evropske EACPT i međunarodne IUPHAR.

Report on the eleven-year's Work of the Section for Clinical Pharmacology of the Serbian Medical Association

Dragana Maca A. Kastratović^{1a}, Slobodan M. Janković^{1b}, Boris Ž. Milijašević^{1c}, Srdjan Z. Marković^{1a}, Radmila M. Veličković-Radovanović^{1d}, Momir M. Mikov^{1c}, Mira H. Vuković^{1e}, Branka M. Terzić^{1a}, Viktorija M. Dragojević-Simić^{1a}, Biljana Radojević^{1a}, Biljana Savić^{1f}, Ivana P. Timotijević^{1a}, Aleksandar L. Rašković^{1c}, Ivana Miličević^{1g}, Zoran M. Todorović^{1a}, Snežana Panić^{1h}, Olga J. Horvat^{1c}, Dejana T. Ružić-Zečević^{1b}

¹ Section for Clinical Pharmacology Serbian Medical Society: ^aBelgrade, ^bKragujevac, ^cNovi Sad, ^dNiš, ^eValjevo, ^fLeskovac, ^gUžice, ^hKruševac

In 2009, 19th February, Section for Clinical Pharmacology Serbian Medical Society (SCPSMS) has been established in order to implement the clinical pharmacology approach within all medical areas. During the last 11 years, SCPSMS members have worked hard through the:

1. Continuous Medical Education (CME), and received the highest number of points by the Health Council of Serbia for its extraordinary quality, and these points are required for granting and extending the license. CME is held regularly in SMS premises for clinical pharmacologists and all other doctors. During 2018th the most popular CME courses were: Serotonin - The red thread in clinical pharmacology III, course leader - Prof. dr sci Ivana Timotijević; Good clinical practice in clinical trials, course leader - Prim dr sci. Dragana Maca Kastratović;

2. Workshops. In addition, the work of SCPSMS is carried out through annual workshops Weeks of Hospital- Clinical Pharmacology I-XI, traditionally at the end of November every year. The topic of the Conferences is "Integration of Science and Profession" and included a two-day workshop, social functions and poster competition. Approximately, there are one hundred clinical pharmacologists and medicalspecialists from republic of Serbia, including guests from USA, France, Germany, Greece, Austria, Bulgaria.

3. Invited lecturers. A huge success was made the Scientific Meetings organized by the Academy of Medical Sciences and SCP of the Serbian Medical Society. Invited lecturers were: Prof Dr David T.W.Wong (USA), Primarius Dragana Maca Kastratović, Prof Dr Edoardo Spina (Italy), Prof Dr Jacques Demotes Mainard (France), Prof Pharm Christine Kubiak (France), Emil Miltchev Gatchev (Bulgaria), Vangelis G. Manolopoulos (Greece), Markus Zeitlinger (Austria), ect. During 2019 there were no invited lecturers from abroad. Invited lecturers from Republic of Serbia participated in Symposiums WHCP I-XI.

4. Scientific-professional Journal. SCPSMS created in 2014 an online, on line, open access, free full text journal specializing in hospital-related pharmacology: Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal (<http://www.hophonline.org>).

5. Acknowledgement. All SCPSMS members made success on their working places, a lot of PhDs, academic/professional positions. Advancing the interests and training of clinical pharmacologists and medical specialists are the missions of SCPSMS. The incoming years promises to bring to SCPSMS members additional opportunities for first-rate continuing medical education, national and regional research collaborations, and the latest information on advances in the discipline. In the past and future activities, it means a lot to us and we are extremely proud of collaboration and guidelines of the most powerful international association of clinical pharmacology - IUPHAR and european EACPT.

Optimalno doziranje antibiotika kod kritično obolelih

Slobodan M. Janković

Klinički centar Kragujevac i Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Srbija

Kritično oboleli pacijenti imaju akutno popuštanje funkcije jednog ili više vitalnih organa koje zahteva intenzivan monitoring i lečenje. Usled popuštanja funkcije vitalnih organa dolazi do velikih promena u farmakokinetici antibiotika, posebno volumena distribucije i klirensa antibiotika.

Decenijama su kritično oboleli pacijenti bili lečeni istim preporučenim dozama, ne vodeći računa o velikim inter-individualnim razlikama u distribuciji i eliminaciji. Tek u poslednjoj deceniji je shvaćeno da kritično oboleli pacijenti često imaju povećan volumen distribucije antibiotika, što, ukoliko se doza ne promeni, ima za posledicu sniženje koncentracije antibiotika u krvi i tkivima gde je prisutna infekcija, a time i njihovu manju delotvornost. Volumen distribucije se povećava zbog ekstravazacije tečnosti iz kapilara, edema i intenzivne terapije kristaloidnim rastvorima. Klirens hidrosolubilnih antibiotika može biti ekstremno povećan kod kritično obolelih ako funkcija bubrega još nije popustila, usled povećanog minutnog volumena srca, niske sistemske vaskularne rezistencije u okviru sepse, i veće perfuzije bubrega. Kada već dođe do akutne insuficijencije bubrega, eliminacija antibiotika će drastično opasti, što zahteva pažljivo prilagođavanje doze.

Prilagođavanje doza antibiotika kod kritično obolelih zahteva primenu farmakokinetičkih modela i kalkulatora baziranih na takvim modelima, a od velike koristi je i terapijski monitoring antibiotika, tj. povremeno merenje njihovih koncentracija u serumu, koji omogućava naknadnu korekciju izračunatih doza Bajezijanskim metodama.

Optimal dosing of antibiotics in critically ill

Slobodan M. Janković

Clinical Center Kragujevac and Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia

Critically ill patients have failure of one or more vital organs, which requires intensive monitoring and treatment. Failure of vital organs causes large changes in pharmacokinetics of antibiotics, especially in regard to the volume of drug distribution and total clearance.

For decades critically ill patients were given the same, recommended doses of antibiotics, regardless of large inter-individual differences in distribution and elimination. Only recently it was understood that critically ill patients frequently have increased volume of distribution of hydro soluble antibiotics, which will cause, if the dose remain the same, decrease of blood and tissue concentrations of antibiotics and poor treatment outcome. Volume of distribution is increased due to increased capillary permeability, extravasation of fluid, edema and intensive administration of crystalloid intravenous solutions. Clearance of hydro soluble antibiotics could be extremely increased in critically ill if renal function is preserved, because output of the heart is augmented, systemic vascular resistance is low within the framework of sepsis, and renal perfusion is increased. If acute renal failure ensues, elimination of antibiotics will decrease drastically, and doses should be carefully adjusted.

Dose adjustment of antibiotics in critically ill requires administration of pharmacokinetic models and use of dose calculators based on the models. Therapeutic monitoring of antibiotics is also very useful, if available, since it enables subsequent correction of calculated doses with Bayesian methods.

Spironolakton: stari lek u novom svetlu

Viktorija M. Dragojević-Simić, Nemanja K. Rančić

Centar za kliničku farmakologiju VMA, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane Beograd, Beograd, Srbija

Spironolakton je neselektivni antagonist aldosteronskih receptora, a njegov efekat na distalne tubule bubrega, miokard i krvne sudove dovodi do zadržavanja kalijuma i magnezijuma, izlučivanja natrijuma, diuretskog efekta i snižavanja krvnog pritiska. Široko se koristi kao diuretik, za tretman edema u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji, cirozi jetre sa ascitom, nefrotskim sindromom i primarnim hiperaldosteronizmom. Međutim, primena sironolaktona se pokazala uspešnom u terapiji srčane insuficijencije sa smanjenom ejakcionom frakcijom, ali i rezistentnom hipertenzijom (RH). On je preporučen za terapiju RH u svim savremenim svetskim vodičima za njeno lečenje. Takođe postoji sve više činjenica koje ukazuju da spironolakton ima vaskuloprotektivne i nefroprotektivne efekte u pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega. Rizik od ozbiljne hiperkalemije ili značajnijeg oštećenja bubrežne funkcije verovatno nije suviše visok ako se pacijenti pažljivo biraju, a vrši se i stalno laboratorijsko praćenje pacijenata. Stoga, najveći broj autora smatra da je, ukoliko se na taj način neželjeni efekti terapije svedu na razumnu meru, to prihvatljiva cena za smanjenje kardiovaskularnih događaja i sprečavanje progresije oboljenja bubrega u visokorizičnih pacijenata.

Spironolactone: old medicine, new perspectives

Viktorija M. Dragojević-Simić, Nemanja K. Rančić

Centre for Clinical Pharmacology, Military Medical Academy; Medical Faculty Military Medical Academy, University of Defence Belgrade, Belgrade, Serbia

Spironolactone is a nonselective aldosterone receptor antagonist and its effects on the distal renal tubules, myocardium and vasculature leads to magnesium- and potassium-sparing effects, natriuresis, diuresis, and hypotension. It is widely used as diuretic, for the treatment of edema in congestive heart failure, liver cirrhosis with ascites, nephrotic syndrome and primary hyperaldosteronism. However, use of spironolactone has also demonstrated major benefits in heart failure with reduced ejection fraction, as well as in resistant hypertension (RH), becoming a part of all contemporary guidelines for the treatment of RH. There is also increasing body of evidence showing that spironolactone exerts beneficial renal and cardiovascular effects in patients with chronic kidney disease. The risks of serious hyperkalaemia or significant renal deterioration appear not to be high if careful patient selection and persistent biochemical monitoring are ensured. Most of the authors consider that all these measures leading to minimizing adverse effects may be an “acceptable price” in reducing cardiovascular events and preventing the progression of renal disease in high risk patients.

Značaj ultrazvučnog pregleda krvnih sudova glave i vrata u ranoj farmakoterapiji

Tanja Lj. Stričević

Specijalna bolnica “Sveti Sava”, Beograd, Srbija

Definicija neurološke ultrasonografije - ispitivanje cerebralnih arterija neinvazivnom tehnikom koja ocenjuje funkcionalne i morfološke karakteristike krvnog suda, pritom još uvek bez otkrivenog štetnog dejstva po pacijenta i ispitivača.

Dometi Duplex scann dijagnostike u evaluaciji karotidne bolesti i indikacije za IK ultrasonografsko ispitivanje.

Ateromatozni plakovi su glavno područje za iskazivanje vizuelnih mogućnosti UZ metode.

U većini slučajeva faktori rizika za ishemijski MU su istovremeno i faktori rizika za aterosklerozu; ispoljavaju se pojedinačno, vrlo često i udruženo.

Nekorektibilni i korektibilni faktori rizika- bolje sprečiti nego lečiti.

UZ dijagnostika daje odgovor na tri ključna pitanja:

1. Postoji li patologija?
2. Gde, koje je vrste i stepena? i
3. Od kakvog je hemodinamskog značaja?

tj. da li se ovim postupkom može završiti ispitivanje karotidnog i VB sliva ili se javlja:

potreba za dopunskim dijagnost. procedurama, potreba za dopunskom terapijom (koje vrste) kao i potreba za praćenjem efekata iste (tj kontrolnim pregledima).

UZ nalazi nas informišu o ukupnom stanju karotidnog i VB sliva (tj. o vaskularizaciji mozga) te samim tim i o načinu primene terapije:

1. Medikamentozne -antiagregaciona uz neophodno delovanje na faktore rizika (hiperlipidemija, HTA, Diabetes, ...)
2. Ili pak hirurške ili EVP

Pravilnim lečenjem hipertenzije, diabetes mell., hiperlipidemije kao i primenom antiagregacione terapije usporava se napredovanje karotidne stenoze i dolazi do stabilizacije i regresije aterosklerotskog plaka.

Importance of ultrasound examination of head and neck blood vessels in early pharmacotherapy

Tanja Lj. Stričević

Hospital of “Saint Sava”, Belgrade, Serbia

The definition of neurologist ultrasound - trial of the cerebral artery noninvasive technique that assesses the functional and morphological characteristics of the vessel, while still discovered no adverse effects on the patient and the examiner.

Achievements of the ultrasound duplex scanning in the evaluation of carotid disease and indications for intracranial ultrasonographic examination.

Atheromatous plaques are the main area for expressing the visual capabilities of the ultrasound method. In most cases, the risk factors for ischemic stroke are also risk factors for atherosclerosis; they are manifested individually, very often in association.

Risk factors with possible correction and factors where no correction is possible - better to prevent than to treat.

Ultrasound diagnostics answers three key questions:

1. Is there pathology?
2. Where, what are the types and degrees? and
3. What is the hemodynamic significance

Whether this procedure can complete the examination of the carotid and vertebrobasilar basins or occurs the need for additional diagnostics procedures, need for adjunctive therapy (what types), as well as the need to monitor the effects of the same (controls).

The ultrasound findings inform us about the overall condition of the carotid and VB basins (the vascularization of the brain) and, consequently, how to administer the therapy:

1. Medicamentous - anti-aggregation with necessary action on risk factors (hyperlipidemia, hypertension, Diabetes,...)
2. Or surgical or endovascular procedures

Proper treatment of hypertension, diabetes mell., Hyperlipidemia and the use of anti-aggregation therapy slows the progression of carotid stenosis and leads to stabilization and regression of atherosclerotic plaque.

Možemo li uvek i dovoljno sniziti holesterol? PCSK9 inhibitori u fokusu.

Srdan Z. Pešić¹, Krtinić A. Dane^{1,2}

¹ Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet Niš, Niš, Srbija

² Klinika za onkologiju, Klinički centar Niš, Niš, Srbija

Hiperlipidemija je jedan od najvažnijih nezavisnih faktora rizika za opasne kardiovaskularne događaje (KVD). Vodič za terapiju lipidnih poremećaja kod individua sa visokim rizikom Američkog koledža za kardiologiju i Američke asocijacije za srce predviđa primenu statina (inhibitora 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reduktaze) u dozama za koje je prethodno dokazano da smanjuju KVD rizik. Uprkos tome postoji ograničenje vezano za njihovu primenu naročito kod netolerantnih pacijenata koji uprkos primeni maksimalnih doza statina razvijaju opasne KVD. Neki pacijenti imaju toliko ozbiljnu hiperholesterolemiju da se ne može lečiti ni najvećim podnošljivim dozama statina. Pre nekoliko godina Food and Drug Administration je odobrio primenu dva nova leka za sniženje LDL holesterola: evolokumab i alirokumab. Ovi lekovi interaguju sa enzimom koji inače razgrađuje LDL receptore posle njihove internalizacije i inaktiviraju ga. Taj enzim se zove proprotein konvertaze subtilisin-keksin tip 9 (PCSK9) i to je proteaza u jetri koja se vezuje i internalizuje LDL receptore u liposome gde se oni razlažu. Pošto preveniranju njihovu razgradnju oni mogu da smanje nivo LDL holesterola za čitavih 50 do 60% nego što to čine statini sami. U ovom radu biće prikazane studije koje pokazuju biologiju i mehanizam dejstva ovih lekova ali i njihove kliničke efekte kao i trenutno mesto u terapiji.

Can we always lower cholesterol levels enough? PCSK9 inhibitors in focus

Srdan Z. Pešić¹, Krtinić A. Dane^{1,2}

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

² Oncology Clinic, Clinical Center Niš, Niš, Serbia

Hyperlipidemia is one of the most important independent risk factors for dangerous cardiovascular events (CVD). A guideline for the treatment of lipid disorders in high-risk individuals from the American College of Cardiology and the American Heart Association predicts the use of statins (inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase) at doses previously shown to reduce CVD risk. Nevertheless, there is a limitation regarding their use, especially in intolerant patients who, despite administering maximum doses of statins, develop dangerous CVD. Some patients have severe hypercholesterolemia, so severe that it cannot be treated with the highest tolerated doses of statins. Several years ago, the Food and Drug Administration approved the administration of two new LDL cholesterol-lowering drugs: evolocumab and alirocumab. These drugs interact with an enzyme that otherwise breaks down LDL receptors after their internalization and inactivates it. This enzyme is called the proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) and it is a protease in the liver that binds and internalizes LDL receptors to the liposomes where they break down. By preventing their breakdown, they can reduce LDL cholesterol levels by as much as 50 to 60% than statins do on their own. This paper will present studies showing the biology and mechanism of action of these drugs but also their clinical effects as well as the current place in therapy.

Žučne kiseline kao terapeutici

Momir M. Mikov¹, Saša N. Vukmirović¹, Maja P. Danić¹, Boris Ž. Milijašević¹, Karmen M. Stankov², Svetlana S. Goločorbin-Kon³, Hani Al-Salami⁴

¹ Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Zavod za biohemiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

³ Zavod za farmaciju Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

⁴ Institut za biomedicinska istraživanja, Kurtin univerzitet, Pert, Australija

Žučne kiseline i njihovi derivati terapijski efekt u mnogim stanjima, uključujući polno prenosive bolesti, bolesti jetre, primarnu bilijarnu cirozu, žučne kamence, akutni pankreatitis i cističnu fibrozu. Naše studije pokazale su da su žučne kiseline korisne kao hipolipemična i hipoglikemijska sredstva koja se daju sama ili u kombinaciji s probiotskim bakterijama ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Takodje, one povećavaju apsorpciju lijekova povećanjem rastvorljivosti i brzine rastvaranje lekova. Uz to, žučne soli mogu proizvoditi micele koje povećavaju propustljivost bioloških membrana na vodenom difuzijskom sloju. Oni modifikuju farmakokinetiku mnogih lekova sve se više koristi u novim formulacijama lekova.

Hipoglikemijsko i hipolipemijsko dejstvo sintetskih derivata žučne kiseline, natrijum 3a,7a-dihidroksi-12-keto-5b-holanata (MKC), predstavlja dobru osnovu za dalja istraživanja upotrebe derivata žučnih kiselina u lečenju dijabetesa.

Očekuje se da se žučnim kiselinama regulišu trigliceridi, holesterol, glukoza, oslobađanje energije i njihova vlastita homeostaza. Osim dobro utvrđene uloge u apsorpciji lipida u ishrani i homeostazi holesterola, žučne kiseline su signalne molekule, sa sistemskim endokrinim funkcijama. Moguće prednosti su potencijal za nove lekove za lečenje obeziteta, dijabetesa, hiperlipidemije i ateroskleroze. Derivati žučnih kiselina otvaraju novi pristup razumevanju i lečenju dijabetesa i hiperlipidemije.

Ispitivanje je podržano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat br. 41012).

Bile acids as therapeutic agents

Momir M. Mikov¹, Saša N. Vukmirović¹, Maja P. Đanić¹, Boris Ž. Milijašević¹, Karmen M. Stankov², Svetlana S. Goločorbin-Kon³, Hani Al-Salami⁴

¹ Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Medical Faculty Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Department of Biochemistry, Medical Faculty Novi Sad, Novi Sad, Serbia

³ Department of Pharmacy, Medical Faculty Novi Sad, Novi Sad, Serbia

⁴ Institute for biomedical research, Curtin University, Perth, Australia

Bile acids and their derivatives are of known therapeutic value in many conditions including sexually transmitted diseases, liver diseases, primary biliary cirrhosis, gallstones, acute pancreatitis and cystic fibrosis.

Our studies have shown that they are useful as hypolipemic and hypoglycemic agents given alone or in the combination with probiotic bacteria or in the combination with other drugs. Also, they increase the absorption of drugs by increasing drug solubility and dissolution rate. In addition, bile salts can form micelles which increase the permeability of biological membranes at the aqueous diffusion layer. They modify pharmacokinetics of many drugs and there is increasing usage in new drug formulations.

The hypoglycemic and hypolipemic effect of the synthetic bile acid derivative, sodium 3 α ,7 α -dihydroxy-12-keto-5 β -cholanate (MKC), represents a sound basis for further research into the use of bile acid derivatives in the treatment of diabetes.

Bile acids are proposed to regulate triglycerides, cholesterol, glucose, energy and their own homeostasis. Besides their well-established roles in dietary lipid absorption and cholesterol homeostasis, bile acids are also signaling molecules, with systemic endocrine functions. Possible obvious advantages is being promising new drugs to treat obesity, diabetes, hyperlipidemia and atherosclerosis.

Bile acid derivatives open a new approach to diabetes and hiperlipidemia understanding and treatment.

This study was supported by Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (project No. 41012).

Efikasnost i bezbednost leka Benlysta u lečenju SLE

Dragana A. Kastratović, Srđan Z. Marković

GlaxoSmithKline Export Ltd, Beograd, Srbija

Sistemska eritematozni lupus (SLE) je hronična, multisistemska, autoimuna bolest koja pretežno pogađa žene u generativnom period. Početak bolesti u ranijem životnom dobu je povezan sa visokom smrtnošću. SLE kod dece karakteriše teža klinička slika, velikom učestalošću oštećenja bubrega, crvenilo lica u obliku leptira, perikarditis, tako da primaju velike doze glukokortikoida i imunosupresiva. Kasni početak SLE (starost ≥ 50 godina) obično je manje agresivan od SLE odraslih, može da se razvije istovremeno sa drugim autoimunim bolestima i povezan je sa povećanim rizikom od plućnih komplikacija. 30-50% bolesnika sa SLE doživi trajno oštećenje organa u roku od 5 godina od postavljanja dijagnoze.

BENLYSTA® (belimumab) je humano monoklonsko antitelo za lečenje lupusa.

Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem.

Registрован je u Republici Srbiji od 2013 godine:

Benlysta® (belimumab) prašak za koncentrat za rastvor za infuziju; 120mg; bočica staklena, 1x120mg; GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.

Benlysta® (belimumab) prašak za koncentrat za rastvor za infuziju; 400mg; bočica staklena, 1x400mg; GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.

Indikacija: Lek Benlysta® je indikovao kao adjuvantna terapija kod odraslih pacijenata sa aktivnim sistemskim eritemskim lupusom (SLE), pozitivnim autoantitelima i sa visokim stepenom aktivnosti bolesti (npr. pozitivnim anti-dsDNA i niskim komplementom), uprkos primeni standardne terapije.

Benlysta® smanjuje nivo autoantitela i omogućava bolju kontrolu SLE autoimune bolesti. Time podiže kvalitet života pacijenata i njihovih porodica.

Ovo predavanje je sponzorirano od strane farmaceutske kompanije GlaxoSmithKline samo za stručnu javnost. Pravilnik o načinu oglašavanja leka odnosno medicinskog sredstva, član 37 i 38 (Sl. Glasnik 79/2010).

The efficacy and safety of Benlysta in the treatment of SLE

Dragana A. Kastratović, Srđan Z. Marković

GlaxoSmithKline Export Ltd, Belgrade, Serbia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, multisystemic, autoimmune disease that predominantly affects women in the generative period. Early onset disease is associated with high mortality. SLE in children is characterized by a more severe clinical picture, a high incidence of kidney damage, butterfly-shaped redness, pericarditis, so that they receive high doses of glucocorticoids and immunosuppressants. Late onset SLE (age ≥ 50 years) is usually less aggressive than SLE adults, can develop concurrently with other autoimmune diseases, and is associated with an increased risk of pulmonary complications. 30-50% of patients with SLE experience permanent organ damage within 5 years of diagnosis

BENLYSTA® (belimumab) is a human monoclonal antibody for the treatment of lupus.

This medicinal product is subject to additional monitoring.

It is registered in the Republic of Serbia from 2013 year:

Benlysta® (belimumab) powder for concentrate for solution for infusion; 120mg; glass bottle, 1x120mg; GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.

Benlysta® (belimumab) powder for concentrate for solution for infusion; 400mg; glass bottle, 1x400mg; GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.

Therapeutic indications: Benlysta is indicated as add-on therapy in adult patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) with a high degree of disease activity (e.g., positive anti-dsDNA and low complement) despite standard therapy.

Benlysta® can reduce autoantibody levels and help control autoimmune disease activity. This raises the quality of life for patients and their families.

This lecture was sponsored by the pharmaceutical company GlaxoSmithKline only for the professional public. Rulebook on the manner of advertising of a medicinal product or medical device, Articles 37 and 38 (Official Gazette 79/2010).

Korelacija psihopatologije i psihofarmakoterapije sa disfunkcijom mentalnih krugova CNS

Ivana P. Timotijević

Opšta bolnica Euromedik, Beograd, Srbija

Pristupno predavanje počasnog člana AMNSLD predstavlja ozbiljan izazov da se kroz koncizno izlaganje zaokruži celoživotno bavljenje strukom, naukom i terapijom u psihijatriji i kliničkoj psihofarmakoterapiji. Sinteza u predavanju može se predstaviti kao dinamičan odnos kliničkih manifestacija psihijatrijskih bolesti u korelaciji sa biohemijskim ekvivalentima, receptorima, biološkim markerima, strukturama CNS i psihofarmacima. Novi koncepti biološke psihijatrije baziraju se na selektivnosti i umrežavanju identifikovanih simptoma kroz funkcionalnost/disfunkcionalnost mentalnih krugova.

Izbor za počasnog člana AMNSLD izuzetno je priznanje za dugododični rad i veliki doprinos stručnom i naučnom unapređenju biološke psihijatrije i psihijatrijske kliničke farmakologije u Srbiji za koji se iskreno zalagala Prof dr Ivana Timotijević tokom svoje ukupne profesionalne aktivnosti.

Velika je čast biti deo naučne zajednice Akademije medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva osobito biti predložen od strane Sekcije za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva i tri uvažena redovna člana AMNSLD - Prof dr Miroslave Jašović Gašić, Prof dr Jovana Bukelića i Prof dr Vere Popović Brkić. Referent tokom procedure prijema u Akademiju medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva Prof dr Miroslava Jašović Gašić, napisala je u rezimeu: „Pedagoški i naučni kvaliteti profesorke Timotijević su doprineli da su mnogi danas viđeni lekari, psihijatri, njeni sledbenici koji uspešno primenjuju naučeno u svakodnevnoj praksi i istraživačkom radu. Na kraju treba reći da ima mnogo psihijatara, ali je malo onih koji će svoja znanja i umeća preneti na mlađe kolege i biti ponosni što će na taj način učiniti dobrobit i lekarima i pacijentima, koja je po svim našim principima naša sveta dužnost, a što je Profesorka Timotijević prihvatila od početka svoje profesionalne karijere“.

Predlog za počasnog člana Prof dr Ivane Timotijević kao kliničkog farmakologa sa posebnim autoritetom učinila je Sekcija za Kliničku farmakologiju SLD i predsednica i jedan od osnivača SKFSLD, Prim Dr Dragana Maca Kastratović, dr sci med, specijalista kliničke farmakologije: „Prof dr Ivana Timotijević, kao prvi srpski neuropsihijatar sa završenom užom specijalizacijom kliničke farmakologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta Beograd, pružila je prepoznatljiv doprinos unapređenju biološke psihijatrije, stalnom proširenju saznanja o transmitterskim etiopatogenetskim faktorima u razvoju najtežih psihijatrijskih bolesti i dinamskog, recipročnog, kauzalnog izbora psihofarmaka koji bi najefikasnije po principima racionalne farmakoterapije dali najbolje terapijske rezultate. U Srpskom lekarskom društvu je četiri decenije aktivan član koji, poštujući tradiciju uglednog udruženja lekara naše zemlje, pomaže održanju kohezivnosti i visoke stručnosti članova. Na osnovu predanog rada i značajnog doprinosa afirmaciji nauke, biološke psihijatrije i kliničke farmakologije dobila je Plaketu SLD u znak priznanja za dugogodišnji rad i izvanredne zasluge. Beograd, 22. aprila.1998. i Nagradu za naučno-istraživački rad povodom dana osnivanja Srpskog lekarskog društva 6 maja 2014. Godine.“

Predsednica Akademije medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva Prof dr Ljubica Đukanović, učinila je čast kandidatu i učesnicima tradicionalnog naučno-stručnog simpozijuma XI Nedelja bolničke kliničke farmakologije dodelom Plakete i inaguracijom Prof dr Ivane Vanje Timotijević za počasnog člana AMNSLD.

Correlation of psychopathology and psychopharmacotherapy with CNS circuits dysfunction

Ivana P. Timotijević

General Hospital Euromedik, Belgrade, Serbia

The AMNSLD Honorary Member's Inauguration Lecture presents a serious challenge to complete, through concise presentation, a lifelong practice in the profession, science and therapy in psychiatry and clinical psychopharmacotherapy. Lecture will be presented as dynamic relationship between the clinical manifestations of psychiatric illness and biochemical equivalents, receptors, biological markers, CNS structures, and psychopharmaceuticals. New concepts of biological psychiatry are based on the selectivity and networking of identified symptoms through the functionality / dysfunction of mental circuits.

The election as an AMNSLD Honorary Member is a remarkable recognition for many years of work and a great contribution to the professional and scientific promotion of biological psychiatry and psychiatric clinical pharmacology in Serbia, which was sincerely advocated by Prof. Dr. Ivana Timotijević during her entire professional activity.

It is a great honor to be a part of the scientific community of the Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society, in particular to be nominated by the Clinical Pharmacology Section of the Serbian Medical Society and three distinguished members of the AMNSLD - Prof. Dr. Miroslava Jasovic Gasic, Prof. Dr. Jovan Bukelic and Prof. Dr. Vera Popovic Brkic. During the admission procedure to the Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society Prof. Dr. Miroslava Jasovic Gasic, wrote in summary: "Professor Timotijević's pedagogical and scientific qualities have contributed that many doctors, psychiatrists, her followers do successfully applied the lessons learned in everyday practice and research. Lastly, there are many psychiatrists existed, but few of them will be transferred their knowledge and skills to younger colleagues and be proud to give goodness to doctors and patients in that manner, which is our sacred duty by all our principles, and which has been accepted by Professor Timotijević since the beginning of her professional career".

The proposal for honorary member of Prof. Dr. Ivana Timotijević as Clinical Pharmacologist, with special authority, was made by the Section for Clinical Pharmacology of SLD and President and one of the founders of SKFSLD, Prim Dr Dragana Maca Kastratovic, PhD and specialist in Clinical Pharmacology: "Prof. Ivana Timotijević, PhD, as the first Serbian neuropsychiatrist with completed sub-specialization in clinical pharmacology at the Faculty of Medicine, University of Belgrade, has made a distinctive contribution to progression of biological psychiatry, the constant expansion of knowledge of neurotransmitter etiopathogenetic factors in the development of the most severe psychiatric diseases and the dynamic, reciprocal and personal choice of psychopharmaceuticals, which would be most effective according to the principles of rational pharmacotherapy and would give the best therapeutic results. She has been an active member of the Serbian Medical Society for four decades, which, in keeping with the tradition of respectable association of doctors of our country, helps to maintain the cohesiveness and high expertise of its members. Based on her dedicated work and significant contribution to the affirmation of science, biological psychiatry and clinical pharmacology, she was awarded the SLD Plaque in recognition of her many years of work and outstanding merit. Belgrade, April 22, 1998 and the Award for Scientific Research regarding the day of founding of the Serbian Medical Society on May 6, 2014". President of the Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society Prof. Dr. Ljubica Djukanovic, awarded the candidate and participants of the traditional scientific and professional symposium of the XI Week of Hospital Clinical Pharmacology by Plaque and inauguration of Prof. Dr. Ivana Vanja Timotijević as an Honorary Member of AMNSLD.

Uloga kliničkog farmakologa u personalizovanoj terapiji baziranoj na farmakogenetici

Radmila M. Veličković-Radovanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Klinički centar Niš, Niš, Srbija

Personalizovana medicina (terapija) ima za cilj ostvarivanje optimalnih medicinskih ishoda u lečenju bolesti koristeći se savremenim tehnikama genetike, biomarkera, fenotipa ili psihosocijalnih karakteristika pacijenta. U osnovi molekularne medicine je identifikacija gena koji doprinosi povećanoj osetljivosti ili povećanoj toleranciji pojedinca prema dejstvu leka. Interindividualna varijabilnost u farmakokinetici/ farmakodinamici lekova rezultira potrebom za individualizacijom terapije. Personalizirana medicina znači primenu ciljanog lečenja za specifične grupe pacijenata koji će imati najbolji odgovor na terapiju, umesto koncepta “isti tretman odgovara svima”, a bazira na činjenici da su osobe različite i bolesti imaju drugačiji uticaj. Ovaj koncept ne znači da postoji specifičan lek za svakog pacijenta, već da postoji tretman koji svoju maksimalnu efikasnost ispoljava upravo na nekim podgrupama koje imaju određene sličnosti, bilo na genetskom ili molekularnom nivou bolesti od koje boluju. Ovaj pristup ima ogroman potencijal da lečenje učini efikasnijim, sigurnijim i boljim za pacijente, ali i za zdravstvene radnike, Fondove zdravstvenog osiguranja i društvo uopšte, budući da konvencionalna medicina nije uvek efikasna i bezbedna. Ključni faktori u procesu integracije personalizovane medicine u rutinsku kliničku praksu su: edukacija i treninig, učešće kliničkih farmakologa (osnovni koncepti genetike, povezanost genetike i bolesti, farmakogenetika/farmakogenomika, etika, regulativa i legislativa), sistemska podrška i interprofesionalni pristup.

Role of clinical pharmacologist in personalized therapy based on pharmacogenetics

Radmila M. Veličković-Radovanović

Faculty of Medicine, University of Nis, Clinical Centre Nis, Nis, Serbia

Today in medicine, it is common that physicians often use a trial and error strategy until they find the treatment therapy that is most effective for their patient. With personalised medicine, these treatments can be more specifically tailored to an individual and give insight into how their body will respond to the drug and if that drug will work based on their genome. The personal genotype can allow physicians to have more detailed information that will guide them in their decision in treatment, which will be more cost-effective and accurate. In personalised medicine, diagnostic testing is often employed for selecting appropriate and optimal therapies based on the context of a patient's genetic content or other molecular or cellular analysis. The use of genetic information has played a major role in certain aspects of personalized medicine (e.g. pharmacogenomics), and the term was first coined in the context of genetics, though it has since broadened to encompass all sorts of personalization measures. The concepts of personalised medicine can be applied to new and transformative approaches to health care. Personalised health care is based on the dynamics of systems biology and uses predictive tools to evaluate health risks and to design personalised health plans to help patients mitigate risks, prevent disease and to treat it with precision when it occurs. The concepts of personalised medicine are receiving increasing acceptance with clinical pharmacology. Clinical pharmacologists have a significant role in conducting personalised medicine.

Program upravljanja antibioticima u velikim bolničkim sistemima

Branka M. Terzić¹, Srdjan Marković^{1,2}, Jelena DJ. Grujić³

¹ Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

² Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

³ Ministarstvo poljoprivrede Republike Srbije - Ministarstvo zaštite životne sredine Republike Srbije, Beograd, Srbija

Otkriće antibiotika je jedno od najvećih otkrića u farmakoterapiji dvadesetog veka. To su lekovi koji su veliki broj neizlečivih infektivnih bolesti učinili izlečivim. Prekomerna upotreba antibiotika tokom mnogo godina, dovela je do širenja onih bakterija koje su postale rezistentne na antibiotike. U sadašnje vreme, antimikrobna rezistencija (AMR) je veoma ozbiljan zdravstveni problem. Neuspeh lečenja koji je nastao zbog AMR doprineo je povećanju mortaliteta od infektivnih bolesti. Tako je tokom 2014. godine u SAD-u umrlo oko 23 000 ljudi, a u Evropi oko 24 000 ljudi zbog AMR.

Posledice rastućeg problema AMR prevazilazi probleme humanog zdravstvenog sistema i postaje globalni zdravstveni problem. Ukoliko zbog AMR broj neizlečivih i teško izlečivih infekcija bude i dalje rastao, mi ćemo izgubiti antibiotike kao veoma moćne lekove i vratićemo se u preantibiotsku eru.

U cilju sprečavanja ovakvog scenarija, neophodno je pripremiti program upravljanja antibioticima, posebno u velikim bolničkim sistemima.

Antibiotic stewardship program, in large hospital systems

Branka M. Terzić¹, Srdjan Marković^{1,2}, Jelena DJ. Grujić³

¹ Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

² Faculty of Physical Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³ Ministry of Agriculture of the Republic of Serbia - Ministry of Environmental Protection of the Republic of Serbia, Belgrade, Serbia

Discovery of antibiotics are one of the most important discovery in pharmacotherapy of the twentieth century. These drugs previous untreatable infective illness mediated curable. The excessive use of antibiotics over many years, led to the spread of those bacteria that have become resistant to the antibiotics. Antimicrobial resistance (AMR) is serious health problem at the present time. Treatment failure caused by AMR contributes to increased mortality of infective diseases. During the 2014 in the USA died 23 000 people, and in Europe about 24 000 people due to AMR.

The consequences of growing antimicrobial resistance extend beyond the human health sector, and become the global health problem. If the number of hard-to-treat infections are growing due to AMR, we will lose antibiotics and will return to the preantibiotic era.

In order to prevent this scenario, it is necessary to prepare an antibiotic stewardship program, especially in large hospital systems.

Anti-eritrocitna antitela u pre-transfuzionim ispitivanjima

Ljubinka I. Nikolić¹, Srdjan Z. Marković^{1,2}, Dragana A. Kastratović¹, Jasmina Lj. Hamidović³

¹ Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

² Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

³ Zdravstveni centar "Novi Pazar", Novi Pazar, Srbija

Uvod: Imunoserološka pretransfuziona testiranja su obavezan postupak u procesu izbora krvi (eritrocita za transfuziju. Negativan test kokompatibilnosti (interreakcija-crossmatch) je uslov da se krv odnosno eritrociti mogu primeniti.

Tema: Međutim, test kompatibilnosti je u nekim slučajevima pozitivan tako da se transfuzija tog pacijenta odlaže dok se ne nađe jedinica krvi sa negativnim testom kompatibilnosti. Test kompatibilnosti može biti pozitivan usled prisustva antitela u serumu primaoca i tada govorimo o pravoj pozitivnoj reakciji ali može biti i lažno pozitivan. Kod prisustva antitela se nakon identifikacije antitela izabere odgovarajuća jedinica krvi koja ne poseduje odgovarajući antigen i ne reaguje sa detektovanim antitelom. Lažno pozitivne reakcije u transfuziološkim imunoserološkim testovima mogu biti usled antikoagulanasa u uzorku (EDTA, citrat) i usled prisustva konzervanasa u reagensima (parabeni, antibiotici), pojačivača (LISS) i boja. Takođe, lažno pozitivne reakcije mogu nastati usled terapijske primene antibiotika (penicilin, chloramphenicol, neomycinsulfate, gentamicin, tetracycline, streptomycin, andvancomycin) i monoklonskih antitela. Imune interferencije mogu nastati i pri finalnoj sterilizaciji krvnih kesa. Načini da se prevaziđu lažno pozitivne reakcije: da se dobije što detaljnija anamneza pacijenta, da se umesto LISS-a koristi fiziološki rastvor uz produženje vremena inkubacije. Kada se desi pozitivna reakcija u radu sa test eritrocitima rešenje je da se test eritrociti dodatno isperu. Pranje test-eritrocita se pokazalo uspešnim ukoliko su prisutni chloramphenicol, gentamicin, hydrocortisone, sugars, veštačke boje (akriflavin, žuto No.5 i tartrazin), sodium azide i thimerosal. Međutim, pranjem se ne mogu odstraniti penicilin, inosine ili EDTA iz test eritrocita tako da je u tom slučaju rešenje upotrebiti test-eritrocite drugog proizvođača koji koristi druge prateće supstance za test-eritrocite.

Zaključak: Za lakši izbor krvi za transfuziju od izuzetne važnosti su anamnestički podaci o pacijentu i podaci o primenjenoj terapiji. Za pacijente na terapiji monoklonskim antitelima preporučuje se proširena fenotipizacija eritrocita pre prve epizode lečenja. Svi ovi postupci imaju za cilj prevazilaženja problema lažno pozitivnih nalaza i skraćivanje vremena potrebnog za pronalaženje adekvatne krvi za transfuziju.

Red blood cell antibodies in pre-transfusion testing

Ljubinka I. Nikolić¹, Srdjan Z. Marković^{1,2}, Dragana A. Kastratović¹, Jasmina Lj. Hamidović³

¹ Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

² Faculty of Physical Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³ Health Centre “Novi Pazar”, Novi Pazar, Serbia

Introduction: Immunoserological pretransfusion testing is obligatory when processing selection of red blood cells (RBC) for transfusion. Negative crossmatch is the condition for RBC transfusion.

Topic: However, compatibility test is positive in some cases, so patient transfusion treatment is delayed till blood unit with negative compatibility test is found. Compatibility test could be really positive because of RBC antibodies in patient blood sample are present or false positive for many reasons. When RBC antibodies are present the choice for transfusion are RBC lack in antigen, so there is no reaction with antibody in patient sample. False positive pre-transfusion immunoserological reactions could be due to anticoagulant present in blood sample (EDTA, citrate) or because of preservative presence in reagents (parabens, antibiotics), enhancement (LISS) and added colourants. False positive reactions could appear because of patient's therapy with antibiotics (penicillin, chloramphenicol, neomycin sulfate, gentamicin, tetracycline, streptomycin, and vancomycin) and monoclonal antibodies therapy. Other immune interferences were described when blood bag is finally sterilized from outside. The way to overcome false positive pre-transfusion reactions are: make detailed personal patient history, instead of LISS usage saline solution with prolonged incubation time. When positive reaction occurred during antibody identification with commercial RBC the solution is to wash commercial RBC. This is successful procedure when the problem appears due to chloramphenicol, gentamicin, hydrocortisone, sugars, dyes (acriflavine, yellow No. 5, and tartrazine), sodium azide, and thimerosal. In case of penicillin, inosine or EDTA presence this RBC washing procedure is ineffective, we have to use other manufacturer commercial RBC.

Conclusion. For successful RBC choice for transfusion the extremely important are: personal patient history with personal pharmacotherapy data. It is essential to perform extended erythrocyte phenotyping prior to initiation of monoclonal antibodies therapy. All of these procedures aim to overcome the problem of false positives and shorten the time required to select adequate blood unit for transfusion.

Preporuke Svetske zdravstvene organizacije za prikupljanje podataka u sistemu farmakovigilance

Nebojša P. Stilinović, Saša N. Vukmirović, Velibor M. Vasović, Boris Ž. Milijašević, Aleksandar L. Rašković

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Prikupljanje podataka bi se moglo definisati kao najbitniji deo u sistemu farmakovigilance, jer bez njega nema ni analize, ni izveštavanja. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije ono može biti: pasivno, aktivno i obavezno. Pasivno, tj. dobrovoljno prijavljivanje sumnje na neželjenu reakciju se čini najizvodljivijim, ali ono otkriva tek vrh ledenog brega. Podaci objavljeni u godišnjim izveštajima Agencije za lekove i medicinska sredstva govore da u Republici Srbiji postoji trend porasta spontanijh prijavi ali ukupan broj je još uvek mali i zaostaje za zemljama članicama Evropske unije. Sa druge strane, mnoge zemlje imaju zakonske okvire koji regulišu postmarketinško praćenje lekova i izveštavanje od strane farmaceutskih kompanija koje su taj lek plasirale na tržište, što čini obavezno prikupljanje. Ipak, pravu sliku o bezbednosnom profilu leka može pružiti samo aktivno traganje za neželjenim reakcijama koristeći odgovarajuće alate. Većina tih alata se oslanja na pretragu dobro organizovanih baza podataka, kao što su elektronski kartoni pacijenata, registri bolesti i ostala dokumentacija koja se može lako upotrebiti u ovu svrhu.

Ispitivanje je podržano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat br. 41012).

World Health Organisation recommendations for the data collection in the pharmacovigilance system

Nebojša P. Stilinović, Saša N. Vukmirović, Velibor M. Vasović, Boris Ž. Milijašević, Aleksandar L. Rašković

Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Data collection could be defined as the most important part of the pharmacovigilance system, because without it there is neither analysis nor reporting. According to the definition of the World Health Organization it can be: passive, active and obligatory. Passive or voluntarily reporting of an adverse reaction seems most feasible, but it only reveals the tip of the iceberg. Data published in the annual reports of the Agency for Medicines and Medical Devices indicate that there is a trend of an increase in voluntarily reports in the Republic of Serbia, but the total number is still small and lagging behind the EU Member States. On the other hand, many countries have legal frameworks that regulate post-marketing drug monitoring and reporting by pharmaceutical companies that have marketed the drug, making collection mandatory. However, the true picture of a drug's safety profile can only be provided by actively seeking for side effects using the right tools. Most of these tools rely on searching well-organized databases, such as electronic patient records, disease registries, and other documentation that can be easily used for this purpose.

This study was supported by Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (project No. 41012).

Analiza potrošnje lekova koji deluju na strukturu kosti i mineralizaciju u Republici Srbiji u periodu 2013 - 2016. godine

Boris Ž. Milijašević, Đurđa M. Cvjetković, Sara M. Cvjetković Nedeljković, Nikola B. Martić, Ana J. Sabo, Zdenko S. Tomić

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Uvod/Cilj: Osteoporoza je jedna od najčešćih metaboličkih bolesti kostiju. Cilj rada bio je da se analizira potrošnja lekova koji deluju na strukturu kosti i mineralizaciju u periodu od 2013. do 2016. godine u Srbiji i da se dobijeni rezultati uporede sa onima u skandinavskim zemljama koje imaju dobro razvijenu farmakoterapijsku praksu, kao što su: Norveška, Finska, Danska.

Materijal i metode: Potrošnja lekova se zasniva na metodologiji Definisanih Dnevnih Doza (DDD) po ATC klasifikaciji. Količina potrošenih lekova izražena je u broju definisanih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000 stanovnika/dan).

Rezultati: U 2016. u Srbiji utrošeno je 2.91 DDD/1000 stanovnika/dan, od čega 75.26% pripada bisfosfonatima, dok oni čine 37.15% u Finskoj, 81.56% u Norveškoj i 77.84% u Danskoj ukupne potrošnje M05 podgrupe lekova. Najviše korišćeni bisfosfonat u Srbiji u 2013. je alendronska kiselina, a u 2016. ibandronska kiselina. Potrošnja ostalih bifosfonata, kao i stroncijum ranelata je u Srbiji konstantno niska u poređenju sa ostalim lekovima. Potrošnja denosumaba je u Srbiji višestruko manja u odnosu na skandinavske zemlje, ali sa uzlaznim trendom.

Zaključak: U odnosu na skandinavske zemlje, potrošnja lekova koji deluju na strukturu kosti i mineralizaciju u posmatranom periodu je u Srbiji tri do šest puta manja. Takođe, postoji razlika u pogledu strukture propisivanja i konzumiranja određenih lekova.

Ovaj rad je podržan od strane projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja broj 41012 i od strane projekta Pokrajinskog sekretarijata za visokoobrazovanje i naučno-istraživačku delatnost Autonomne pokrajine Vojvodine (projekat broj 142-451-2565/2019-03).

Analysis of Utilization of Drugs Affecting Bone Structure and Mineralisation in the Republic of Serbia, Finland, Norway and Denmark in the Period 2013 - 2016

Boris Ž. Milijašević, Đurđa M. Cvjetković, Sara M. Cvjetković Nedeljković, Nikola B. Martić, Ana J. Sabo, Zdenko S. Tomić

Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Background/Objective: Osteoporosis is one of the most common metabolic bone diseases. The aim of this study was to measure the utilization of drugs affecting bone structure and mineralisation in Serbia from 2013 to 2016 and to compare this data with that from Scandinavian countries with well developed pharmacotherapeutical practice, such as Finland, Norway, Denmark.

Subjects and Methods: The utilization of drugs is estimated using the Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (DDD) methodology. The amount of total drugs consumed has been expressed in the number of Defined Daily Dose on 1000 inhabitants per day (DDD/1000 inhabitants/day).

Results: In 2016, a total of 2.91 DDD/1000 inh/day of all drugs was used in Serbia of which 75.26% belonged to bisphosphonates, whereas they made 37.15% in Finland, 81.56% in Norway and 77.84% in Denmark of the total utilization of subclass M05 drugs. The most frequently used bisphosphonate in Serbia in 2013 was alendronic acid, while in 2016 the utilization of ibandronic acid takes the lead. In country comparisons, the alendronic acid has the highest rate of utilization among bisphosphonates. The level of other bisphosphonates' utilization in Serbia, as well as the utilization of strontium ranelate is constantly low compared to other drugs. In comparison to the Scandinavian countries, the utilization of denosumab in Serbia is multiple times lower, however with an upward trend.

Conclusion: The utilization of drugs affecting bone structure and mineralisation in the examined time period in Serbia compared to Scandinavian countries is three to six times lower. Furthermore, there is a difference concerning the structure of prescribed and consumed drugs.

This work was supported by the Ministry of Science and Technological Development, Republic of Serbia, project No. 41012 and and by the Provincial Secretariat for Science and Technological Development, Autonomous Province of Vojvodina (project No. 142-451-2565/2019-03).

Farmakodinamski efekti žučnih kiselina značajni za regulaciju poremećaja karakterističnih za dijabetes i metabolički sindrom

Aleksandar L. Rašković, Momir M. Mikov, Nikola B. Martić, Nebojša P. Stilinović

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Istraživanja potencijalno korisnih farmakoloških karakteristika prirodnih i sintetskih derivata žučnih kiselina ukazuju na njihovu primenljivost ne samo kao adjuvanasa značajnih za dobijanje kvalitetnijih farmaceutskih formulacija, već i na njihovu primenu kao novih terapijskih agenasa. U ovom istraživanju ispitivana su antidijabetesna i hipolipidemijska svojstva natrijumove soli monoketoholne kiseline (MKC) i komercijalnog preparata steviozida kod pacova sa dijabetesom izazvanim primenom aloksana. Životinje su tretirane oralno i pomoću subkutano implantirane osmotske pumpe, MKC i steviozidom, pojedinačno i u kombinaciji, tokom 7 dana. Tokom tretmana, životinjama je merena glikemija, a po završetku, pacovi su podvrgnuti testu oralnog opterećenja glukozom (OGTT). Nakon toga, životinje su anestezirane i žrtvovane kardiopunkcijom, a u serumu merena koncentracija C-peptida i lipidni profil. U grupi pacova tretiranih kombinacijom MKC i steviozida osmotskom pumpom, hipoglikemijski efekat je bio značajno izraženiji u odnosu na per os primenu i primenu steviozida i MKC pojedinačno. Takođe, tretman steviozidom, MKC i njihovom kombinacijom, sprečio je povećanje koncentracije glukoze tokom OGT testa. U poređenju sa kontrolom, koncentracije C-peptida u serumu dijabetičnih pacova su bile značajno veće nakon tretmana sa kombinacije steviozida i MKC, bez obzira na način primene. Obe supstance su takođe izazvale značajan hipolipidemijski efekat, izraženiji nakon kontinuirane subkutane, u poređenju sa per os primenom. Utvrđena antihyperglikemijska, hipoglikemijska i hipolipidemijska svojstva monoketoholne kiseline i steviozida u značajnoj meri doprinose razumevanju i sprečavanju nastanka patofizioloških promena karakterističnih za dijabetes i metabolički sindrom.

Ispitivanje je podržano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat br. 41012).

Pharmacodynamic effects of bile acids important in regulation of impairments related to diabetes and metabolic syndrome

Aleksandar L. Rašković, Momir M. Mikov, Nikola B. Martić, Nebojša P. Stilinović

Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Recent investigations of bile acid derivatives not only indicate their applicability as adjuvans to known active principles in pharmaceutical formulations, but suggest their use as novel therapeutic agents. In this study, pharmacodynamic properties of synthetic, sodium salt of monoketocholic acid (MKC), applied alone and in combination with a commercial preparation of stevioside, was investigated. Diabetes was induced with alloxan in white Wistar rats, and animals were treated orally and via a subcutaneously implanted osmotic pump with MKC and stevioside, over 7 days. During the treatment glycemia was measured and then, the rats were subjected to the oral glucose tolerance test (OGTT). Following this, animals were anesthetized and sacrificed by cardiopuncture to determine serum C-peptide level and lipid profile. In the group of diabetic rats that received both substances via the osmotic pump, the hypoglycemic effect was significantly more pronounced compared to oral administration and to the treatment with stevioside and MKC administered alone. Also, the treatment with stevioside, MKC and with their combination, prevented an increase in glucose concentrations in the OGT test. Compared to controls, the concentrations of C-peptide in diabetic rats were significantly higher after the treatment with either stevioside or its combination with MKC, irrespective of the route of administration. The both substances also caused a significant hypolipidemic effect, more pronounced after continuous subcutaneous, in comparison to oral administration. Confirmation of these pharmacodynamic effects needs to be supported by a detailed knowledge of the role of monoketocholic acid and stevioside in the regulation of the pathophysiological changes related to diabetes and metabolic syndrome.

This study was supported by Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (project No. 41012).

Populaciona farmakokinetika vankomicina kod odraslih hospitalizovanih pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom

Radica S. Živković-Zarić, Jasmina R. Milovanović, Nikola V. Rosić, Dragan R. Milovanović, Dejana T. Ružić-Zečević, Marko M. Folić, Marina J. Kostić, Slobodan M. Janković

Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Fakultet medicinskih nauka, Univezitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

Увод: Ванкомицин јесте гликопептидни антибиотик који делује бактерицидно на већину грам позитивних бактерија. У пракси се најчешће користи код инфекција метицилин резистентним стафилококом, као и код инфекција пеницилин резистентног *Streptococcus-a pneumonia-e*. Популациона фармакокинетика врши процену и одређивање средњих вредности фармакокинетичких параметара у одређеној популацији.

Циљ ове студије је да се утврди који фактори утичу на клиренс ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.

Материјал и метод: Истраживање је спроведено на 78 пацијената са нормалном бубрежном функцијом, Клиничког центра Крагујевац. Узимана је крв од пацијената након најмање три дана терапије ванкомицином и мерена је концентрација лека у Централној лабораторији. Такође из крви одређивани су остали лабораторијски параметри. Узимани су демографски подаци од пацијената као и подаци о комедикацији и пратећим болестима уз помоћ посебно смишљеног упитника. Сви параметри су на крају обрађивани у HONMEM-у.

Резултати: Добили смо да ниво фибриногена утиче на клиренс ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом. Креатинин у серуму као и клиренс креатинина нису утицали на клиренс ванкомицина.

Закључак: Код пацијената са нормалном бубрежном функцијом ниво фибриногена утиче на клиренс ванкомицина. То су резултати које клиничари могу користити код дозирања ванкомицина, те стога могу избећи субдозирање као и предозирање пацијенте.

Population pharmacokinetics of vancomycin in adult hospitalized patients with normal renal function

Radica S. Živković-Zarić, Jasmina R. Milovanović, Nikola V. Rosić, Dragan R. Milovanović, Dejana T. Ružić-Zečević, Marko M. Folić, Marina J. Kostić, Slobodan M. Janković

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Introduction: Vancomycin is a glycopeptid antibiotic that acts bactericidal on most gram-positive bacteria. In practice, it is most commonly used in methicillin-resistant staphylococcus infections, as well as in infections with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Population pharmacokinetics assesses and determines the mean pharmacokinetic parameters in a given population.

The aim of this study is to determine which factors affect vancomycin clearance in patients with normal renal function.

Material and Method: The study was conducted on 78 patients with normal renal function in Clinical Center Kragujevac. Blood was collected from patients after at least three days of vancomycin therapy and the concentration of the drug was measured at the Central Laboratory. Other laboratory parameters were also determined from blood. Patients' demographics, as well as comedication and related illnesses were collected using a specially designed questionnaire. All parameters were eventually processed in NONMEM. **Results:** We found that fibrinogen levels affect vancomycin clearance in patients with normal renal function. Serum creatinine as well as creatinine clearance did not affect vancomycin clearance.

Conclusion: In patients with normal renal function, fibrinogen levels affect vancomycin clearance. These are results that clinicians can use to administer vancomycin dosage, and therefore can avoid both subdosed and overdosed patients.

Farmakološki profil antidepresiva u korelaciji sa psihopatološkim ispoljavanjima

Ivana P. Timotijević¹, Srđan Z. Marković^{2,3}, Dragana A. Kastratović², Katarina B. Crnić⁴, Mirjana M. Todorović⁵

¹ Opšta bolnica Euromedik, Beograd, Srbija

² Kliničku centar Srbije, Beograd, Srbija

³ Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

⁴ Specijalna bolnica za bolesti zavisnosti, Beograd, Srbija

⁵ Specijalistička psihijatrijska ordinacija "Ramah", Beograd, Srbija

Dinamičan odnos antidepresivnog efekta na pojedine simptome omogućio je sagledavanje etiopatogenetskih mehanizama afektivnih poremećaja i istovremeno je to bio snažan impuls razvoju novih, specifičnih i sve selektivnijih antidepresiva.

Složenost funkcionisanja ključnih struktura kao što su amigdala, prefrontalni korteks i hipokampus čija se uloga menja zavisno od spoljašnjih impulsa koje se primaju i od impulsa koji se odašilju ka relevantnim oblastima predstavlja drugi važan aspekt i biologije i klinike u psihijatriji. To podrazumeva da transmiteri i posebno serotonin imaju mnogo šire dejstvo koje se određuje ne u strukturama CNS već interakcijom impulsa. Psihofarmaci čiji se terapijski efekat zasniva na promeni koncentracije serotonina u sinapsi i na postsinaptičkim receptorima zavisno od struktura u kojima deluju, imaju dejstvo na afektivni ili kognitivni krug simptoma. Antidepresivi i atipični antipsihotici napravili su veliki terapijski pomak u psihijatriji uspešnim lečenjem neproduktivnih formi teških psihotičnih bolesti kao što je shizofrenija i različiti oblici depresija.

Serotonergički antidepresivi menjajući koncentracije serotonina menjaju primarno afektivne manifestacije ali utiču značajno na sve poremećaje serotonergičkog spektra ne samo na emocionalnom već i na kognitivnom nivou što je takođe potvrda da terapijski efekti ne zavise samo od jednostavne promene koncentracija serotonina već od sistema gde se te promene dešavaju.

Efikasnost selektivnih antidepresiva ipak je ograničena tako da su neophodna razmatranja promenljivog međuodnosa transmitera u odnosu na kliničke manifestacije. Postaje jasno da se pomeraju klasične granice dijagnostičkih kategorija afektivnih poremećaja, terapijskih algoritama i novih perspektiva psihofarmaka.

Klinički efekti serotonergičkih antidepresiva omogućili su „mapiranje“ struktura CNS povezanih sa ključnim simptomima koji se spoljavaju ne samo u depresijama već imaju značajnu ulogu u komorbidnim psihijatrijskim stanjima. Otvara se prostor za nova viđenja etiopatogeneze samim tim novih i drugačijih psihofarmaka i metoda lečenja.

Pharmacological profile of antidepressants correlated with psychopathological manifestations

Ivana P. Timotijević¹, Srđan Z. Marković^{2,3}, Dragana A. Kastratović², Katarina B. Crnić⁴, Mirjana M. Todorović⁵

¹ General Hospital Euromedik, Belgrade, Serbia

² Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

³ Faculty of Physical Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁴ Special hospital for addictions, Belgrade, Serbia

⁵ Specialised private practice “Ramah”, Belgrade, Serbia

The dynamic relation of the antidepressant effect on the individual symptoms introduced the insight into the etiopathogenetic mechanisms of affective disorders and was a strong impulse to the development of new and increasingly selective antidepressants.

The complexity of functioning of key structures such as the amygdala, prefrontal cortex and hippocampus, depending on the external impulses received and the impulses transmitted to the relevant areas is another important aspect of both biology and clinical approach in psychiatry. Neurotransmitters and especially serotonin have a much broader effect, determined by impulse interaction. Psychopharmaceuticals whose therapeutic effect is based on changes in the concentration of serotonin at the synapse and on the postsynaptic receptors, depending on the structures in which they function have an effect on the affective or cognitive symptoms. Antidepressants and atypical antipsychotics have made a major therapeutic shift in psychiatry by successfully treating unproductive forms of schizophrenia and various forms of depression.

Serotonergic antidepressants by changing serotonin concentrations treat primarily affective manifestations but affect all disorders of the serotonergic spectrum not only emotionally but also cognitively, confirming that the therapeutic effects depend not only on the simple change in serotonin concentrations but on the CNS structure where the changes occur.

However, the efficacy of selective antidepressants is limited, so, considerations of the transmitters variable relationship to clinical manifestations are necessary. The classic boundaries of diagnostic categories, therapeutic algorithms, and new perspectives on psychopharmaceuticals are shifting.

The clinical effects of serotonergic antidepressants have made it possible to „mapping“ CNS structures associated with key symptoms that are manifested not only in depression but play a significant role in comorbid psychiatric conditions. This opens up space for new perceptions of etiopathogenesis, and therefore new and different psychopharmaceuticals and treatment methods.

Primena antiepileptika u trudnoći i laktaciji

Dejana T. Ružić-Zečević^{1,2}, Dragan R. Milovanović^{1,2}, Marko M. Folić^{2,3}, Marina J. Kostić¹, Jasmina R. Milovanović¹, Slobodan M. Janković^{1,2}

¹ Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

² Služba za kliničku farmakologiju, Klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

³ Katedra za farmaciju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

Antiepileptici su lekovi indikovani za tretman epilepsije, ali se neki od njih koriste i kao stabilizatori raspoloženja u bipolarnom poremećaju. Većina žena, u cilju kontrole bolesti, nastavlja terapiju antiepilepticima u toku trudnoće, kao i nakon porodjaja, u toku laktacije. Postoje dokazi da su pojedini predstavnici ove grupe teratogeni i udruženi sa povećanim rizikom od nastanka kongenitalnih malformacija.

U ovom radu dat je sveobuhvatni pregled najnovijih podataka iz literature koji se odnose na procenu bezbednosti upotrebe antiepileptika u toku trudnoće i laktacije.

Komparativne studije su pokazale da najveći teratogeni rizik od svih antiepileptika, ima valproat (10.93%). Primena fenobarbitona u trudnoći je udružena sa značajnim povećanjem rizika od srčanih anomalija, dok valproat povećava rizik od defekta neuralne cevi, kraniofacijalnih i srčanih malformacija, i poremećaja u razvoju skeleta. Do sada je pokazano da izloženost levetiracetamu i lamotriginu u trudnoći, ima najmanji sveukupni rizik po plod.

Dugogodišnje kliničko iskustvo je pokazalo da se antiepileptici starije generacije (karbamazepin, valproat, fenobarbiton) mogu bezbedno koristiti u toku dojenja. Upotreba novijih AE, kao što su gabapentin, lamotrigin, vigabatrin, pregabalin, levatiracetam i topiramid, relativno je kompatibilna sa dojenjem, s obzirom da je bezbednost njihove primene tokom laktacije manje dokumentovana u literaturi. S druge strane, etosuksimid, zonisamid, kao i kontinuirana primena klonazepama i diazepam su kontraindikovani u toku laktacije.

Antiepileptic drugs in pregnancy and breastfeeding

Dejana T. Ružić-Zečević^{1,2}, Dragan R. Milovanović^{1,2}, Marko M. Folić^{2,3}, Marina J. Kostić¹, Jasmina R. Milovanović¹, Slobodan M. Janković^{1,2}

¹ Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

² Department of Clinical Pharmacology, Clinical Centre Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³ Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Antiepileptic drugs (AEDs) are indicated in treatment of epilepsy, but some of them are also used as mood stabilizers in bipolar disorder (BD). The majority of women with epilepsy and BD continue taking AEDs throughout pregnancy, as well as during the lactation. There is evidence that certain antiepileptic drugs (AEDs) are teratogenic and are associated with an increased risk of congenital malformation. Therefore, we aimed to present comprehensive current information about safety of these drugs during the pregnancy and lactation. For AEDs comparisons, children exposed to valproate had the greatest risk of malformation (10.93%). There are evidence about significantly higher rates of specific malformations associating phenobarbitone exposure with cardiac malformations and valproate exposure with neural tube, cardiac, oro-facial/craniofacial, and skeletal and limb malformations in comparison to other AEDs.

Based on current literature, levetiracetam and lamotrigine exposure carried the lowest risk of overall malformation; however, data pertaining to specific malformations are lacking. Physicians should discuss both the risks and treatment efficacy with the patient prior to commencing treatment.

Older AEDs, such as carbamazepine, valproate, phenytoin, phenobarbital, primidone are considered to have a good level of safety during lactation, due to the long term clinical experience and the consequent amount of available data from the scientific literature. A fewer data are available on the use of new AEDs.

Therefore, gabapentin, lamotrigine, vigabatrin, pregabalin, levetiracetam and topiramate are compatible with breastfeeding with a less documented safety profile. Ethosuximide, zonisamide and the continue use of clonazepam and diazepam are contraindicated during breastfeeding.

Uticaj kašlja na subjektivne pokazatelje zdravstvenog stanja kod pacijenata sa sarkoidozom

Mira H. Vuković¹, Branislav S. Gvozdenović², Violeta V. Mihailović-Vučinić^{3,4}

¹ Opšta bolnica Valjevo, Valjevo, Srbija

² PPD Srbija, Odeljenje za farmakovigilancu, Beograd, Srbija

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

⁴ Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Uvod: Iako je kašalj čest simptom u sarkoidozi, njegov uticaj na subjektivne pokazatelje zdravstvenog stanja još uvek nije u potpunosti razjašnjen.

Ciljevi: Izvršena je procena uticaja kašlja na kvalitet života (KŽ) kod pacijenata sa sarkoidozom.

Metodi: Studijom preseka obuhvaćeni su pacijenti sa sarkoidozom koji su podeljeni u grupe na pacijente sa lošim, odnosno dobrim KŽ prema medijanu skale za KŽ (skor 15D skale). Kašalj je meren Lester upitnikom (LCQ). Ostali ispitivani prediktori za dobar/loš KŽ bili su: starost, zamor (meren ukupnim skorom skale za procenu zamora - FAS i skorom liste dnevnih aktivnosti - DAL), dispneja (merena MRC skalom) i terapija sarkoidoze.

Rezultati: Verovatnoća lošeg KŽ bila je veća kod pacijenata starijih od 55 godina (OR=3.456), kao i kod pacijenata sa FAS ukupnim skorom ≥ 22 (OR=3.162). Povećan rizik za loš KŽ pokazan je kod pacijenata sa DAL skorom > 3 , a koji su imali LCQ PS skor < 6.07 (OR=5.374). Takođe, veća verovatnoća lošeg KŽ dokazana je kod pacijenata sa MRC skorom > 1 na monoterapiji kortikosteroidima (OR=11.226), ali i kod pacijenata sa MRC skorom > 1 na monoterapiji metotreksatom (OR=3.843).

Zaključak: Visok nivo psiholoških smetnji uzrokovanih kašljem u interakciji sa niskim nivoom obavljanja dnevnih aktivnosti predstavlja rizik za loš kvalitet života kod pacijenata sa sarkoidozom.

The impact of cough on subjective health status indicators in sarcoidosis patients

Mira H. Vuković¹, Branislav S. Gvozdenović², Violeta V. Mihailović-Vučinić^{3,4}

¹ General Hospital Valjevo, Valjevo, Serbia

² PPD Serbia, Pharmacovigilance Department, Belgrade, Serbia

³ School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁴ Clinic for Pulmonology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction: Although cough is a common symptom in sarcoidosis, its effect on subjective health status has not yet been elucidated.

Objectives: The study evaluated the impact of cough on health-related quality of life (QoL) in patients with sarcoidosis.

Methods: A cross-sectional study included sarcoidosis patients who were divided into two groups (poor or good QoL), according to the median of score of 15D scale. Cough was measured by Leicester questionnaire (LCQ). Other predictor variables of poor QoL were: age, fatigue (measured by total score of Fatigue Assisment Scale - FAS and by score of Daily Activity Lists - DAL), dyspnea (measured by MRC scale) and sarcoidosis therapy.

Results: The likelihood of poor QoL was higher in patients older than 55 years (OR= 3.456), as well as in patients with FAS total score ≥ 22 (OR = 3.162). An increased risk of poor QoL was demonstrated in patients with DAL score >3 accompanied by increased LCQ PS score <6.07 (OR = 5.374). Also, a higher likelihood of poor QoL was demonstrated in patients with MRC score >1 on corticosteroid monotherapy (OR = 11.226), but also in patients with MRC score >1 on methotrexate monotherapy (OR = 3.843).

Conclusion: The high level of psychological disturbances caused by cough in interaction with low levels of daily activities is the risk of poor quality of life in patients with sarcoidosis.

Neželjena dejstva lekova u terapiji astme

Olga J. Horvat¹, Tinda I. Halgato², Ana D. Tomas¹, Milica M. Paut-Kusturica¹, Zdenko S. Tomić¹, Ana J. Sabo¹

¹ Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Dom zdravlja "Dr Janoš Hadži", Bačka Topola, Srbija

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva koju karakteriše reverzibilna bronhoopstrukcija. U lečenju se primjenjuju lekovi koje se može ubrojiti u dve osnovne grupe: lekovi kojima se brzo ublažavaju simptomi bolesti (simptomatski lekovi) i lijekovi za dugotrajnu kontrolu bolesti (tzv. „kontroleri“). Lečenje astme zavisi o stupnju kontrole bolesti i prikazano je u pet stupnjeva. Što je bolest bolje kontrolisana zahtevaće lečenje nižim dozama lekova i manjim brojem lekova, a ako se radi o nekontroliranoj bolesti, potrebno je povišivati i dodavati terapiju dok se ne postigne kontrola bolesti. Cilj je lečenja astme smanjiti broj simptoma ili ih potpuno ukloniti, održati plućnu funkciju te smanjiti broj egzacerbacija bolesti uz minimalnu dozu leka. Većina lekova se primenjuje inhalatorno. Vrsta i doza leka za lečenje astme zavisi od samog pacijenta, težine bolesti kao i neželjenih dejstava ovih lekova. Mogu se javiti ozbiljnija neželjena dejstva, ali rizik je vrlo mali kod primene minimalnih doza lek.

Ispitivanje je podržano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat br. 41012).

Asthma medications and their potential adverse effects

Olga J. Horvat¹, Tinda I. Halgato², Ana D. Tomas¹, Milica M. Paut-Kusturica¹, Zdenko S. Tomić¹, Ana J. Sabo¹

¹ Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Health Center “Dr Janoš Hadži”, Bačka Topola, Serbia

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that is characterized by reversible bronchoobstruction. Drugs for the treatment of asthma may be divided in two basic groups: drugs that quickly relieve symptoms (relievers) and drugs for long-term disease control (controllers). Asthma treatment depends on the degree of disease control and is shown through the five stages. Diseases that are controlled better will require treatment with lower doses of drugs and less drugs (stepping down treatment). In the case of an uncontrolled disease, treatment should be stepped up until the control of the disease has been achieved. The goal of asthma treatment is to reduce symptoms or remove them completely, maintain pulmonary function. Most asthma medications are taken through an inhaler. The types and doses of asthma medications depend on patient, the severity of disease and side effects of the drugs. More serious side effects can occur, but the risk is very small with lower doses of drugs.

This study was supported by Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (project No. 41012).

Značaj izrade lekova i pripreme terapije u bolničkim uslovima

Maja M. Ribar, Milena D. Gojković

Služba za farmaceutske delatnost i snabdevanje, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Izrada lekova, kao osnova personalizovane medicine, omogućava maloj grupi pacijenata ili pojedinačnim pacijentima terapiju prilagođenu njihovim potrebama. Tokom saradnje sa lekarima u timu - specijalistom kliničke farmakologije kao i ostalim specijalistima, nakon zahteva za rešenje određene terapijske situacije, uloga farmaceuta je ključna za dalje korake izrade lekova, počev od planiranja, preko odabira i nabavke supstanci, sve do samog procesa izrade i kontrole kvaliteta izrađenih lekova, u svim slučajevima kada industrija ne može iz nekog razloga da ispunji zahteve pacijenata.

U zavisnosti od nacionalne legislative, u pojedinim zemljama, izradi lekova u bolničkim apotekama pristupa se u slučaju nestašice registrovanih lekova, urgentnih stanja ili visokih cena registrovanih lekova.

KCS kao zdravstvena ustanova tercijernog tipa, kao i bolnička apoteka KCS, suočeni su sa velikim brojem zahteva za izradu lekova različitih farmaceutskih oblika, specifičnih i novih formulacija, široke lepeze doza / koncentracija, kao i specifičnih zahteva za pripremu parenteralne terapije. Izrada preparata "Golytely", rastvora za perfuziju i prezervaciju organa, rastvora za katetere, Mofetovog rastvora, kapi za oči riboflavina, injekcija fluorescein-Na kao i injekcija apsolutnog etanola su samo neki od brojnih primera potrebe personalizovanja terapije, za veliki broj pacijenata čiji se specifični zdravstveni problem ne mogu rešiti komercijalno dostupnim lekovima.

Importance of drug compounding and therapy preparation in hospital settings

Maja M. Ribar, Milena D. Gojković

Pharmaceutical and Supply Service, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

The development of medicines, as the basis of personalized medicine, enables a small group of patients or individual patients to receive therapy tailored to their needs. In collaboration with the physicians in the clinical pharmacology team, as well as other specialists, following the request for the solution of a specific therapeutic situation, the role of the pharmacist is crucial for further steps of drug preparation, from planning, through selection and procurement of substances, to the very process of production and control of the quality of the medicines made, in all cases where the industry is unable to meet the demands of patients for some reason.

Depending on the national legislation, in some countries the manufacture of medicines in hospital pharmacies is approached in the event of a shortage of registered medicines, emergency conditions or high prices of approved medicines.

KCS as a tertiary type healthcare institution, as well as hospital pharmacy of KCS, are faced with a large number of requirements for the preparation of medicines of different pharmaceutical forms, specific and novel formulations, a wide range of doses / concentrations, as well as specific requirements for the preparation of parenteral therapy. Preparation of “Golytely”, solutions for preservation and perfusion, solution for catheters, Mofett’s solution, riboflavin eye drops, fluorescein sodium injections, and absolute ethanol injections, are just a few examples of the need for personalized therapy for many patients whose specific health problems cannot be resolved with commercially available drugs.

Bolesti umetnika prikazane u njihovom umetničkom opusu

Kornelia Đaković-Švajcer

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Umetničko delo je najčešće plod inspiracije umetnika, refleksija osećanja, ali često i dubokog istraživanja sopstvene ličnosti ili pojava i zbivanja oko sebe. Analizom umetničkog dela moguće je otkriti ne samo stanje duha autora u momentu nastanka nekog dela, već i dublju pozadinu, koja može biti posledica nekog oboljenja. Klasični primer je Van Gogh-ov autoportret bez uha koji je nastao nakon samosakaćenja kao posledica njegovog psihičkog oboljenja. Munch je u seriji slika i grafika pod imenom „Krik“ jasno dočarao stanje panike koje ga je povremeno obuzimalo i koje je čak i verbalno opisao. Veliki slikarski poeta prve polovine dvadesetog veka Chagall na nekoliko svojih slika, nastalih u doba teškog umetnikovog perioda, varira temu dvostrukog lica sa jednom njegovom stranom obično mračnom, a drugom - svetlom, što ukazuje na bipolarni poremećaj. Međutim, slika može biti ne samo odraz duha umetnika već ukazivati i na neko organsko oboljenje. Tako je Monet, koji je bolovao od katarakte, razvoj ove bolesti ovekovečio je velikim brojem slika lokvanja u njegovom japanskom vrtu. Utermohlen je serijom autoportreta prikazao razvoj Alzheimer-ove bolesti, a Frida Kahlo je anatomske tačno svoje teške povrede ovekovečila na nekoliko svojih slika. U romanu „Idiot“ Dostojevski daje veoma upečatljivi opis epileptičke aure (oboljenje od kojeg je i sam bolovao). Kafka u romanu „Proces“ daje savršen opis osećaja manije proganja, a njegova pripovetka „Preobražaj“ daje prikaz halucinantnog stanja iste osnovne bolesti.

Diseases of artists presented in their art

Kornelia Đaković-Švajcer

Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharamcology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Artwork is most often the fruit of artist inspiration, a reflection of feelings, but often also a deep exploration of one's personality or phenomena and events around them. By analyzing a work of art, it is possible to discover not only the state of mind of the author at the moment of the creation of a work, but also a deeper background, which may be due to a disease. A classic example is Van Gogh's self-portrait, which was created after self-mutilation as a result of his mental illness. In a series of paintings and prints called "The Scream," Munch clearly evoked the state of panic that occasionally engulfed him, and which he even verbally described. The great painter-poet of the first half of the twentieth century, Chagall, in several of his paintings, made during the difficult time of the artist, varies the subject of a double face with one side usually dark and the other light, indicating bipolar disorder. However, the painting cannot only reflect the spirit of the artist, but also can indicate some organic disease. Thus, Monet, who was suffering from cataracts, immortalized the development of this disease with a large number of images of water lilies in his Japanese garden. In a series of self-portraits, Utermohlen portrayed the development of Alzheimer's disease, and Frida Kahlo immortalized her severe injuries anatomically correct in several of her paintings. In the novel "Idiot," Dostoevsky gives a very striking description of the epileptic aura (a disease he himself suffered from). Kafka in the novel "The Process" gives a perfect description of the delusion of persecution, and his short story "Transfiguration" gives a hallucinatory state of the same underlying disease.

Terapija invazivnih gljivičnih infekcija u jedinicama intenzivnog lečenja

Zoran M. Todorović

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu i KBC „Bežanijska kosa“, Beograd, Srbija

Invazivne gljivične infekcije u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) izazivaju gljive iz porodica kvasnica (npr. *Candida*), plesni (npr. *Aspergillus*) i dimorfnih gljiva (npr. *Coccidiomycosis*). Mortalitet od gljivičnih infekcija kod pacijenata u JILu je visok (40-60%), a posebno ako su u septičkom šoku i raste ako se zakasni sa terapijom. Polovina svih slučajeva pripada kandidijazi, a cena lečenja je visoka. Posebno, nedostaju dobro dizajnirane kliničke studije na kritično obolelima u JIL-u u kojima bi se pokazala efikasnost i bezbednost antigljivičnih lekova. U principu, postoji četiri vrste antigljivične terapije: profilaktička, pre-emptivna, empirijska i ciljana, a podela se zasniva na prisustvu faktora rizika, vrednostima biomarkera, kliničkoj slici i mikrobiološkom nalazu. Od antigljivičnih lekova, dostupni su polieni (razne formulacije amfotericina B), triazoli, ehinokandini i flucitozin. Na poliene i triazole su uglavnom osetljive kandida, dimorfne gljive i plesni, na ehinokandine samo neki sojevi kandidate i *aspergillus*, a na flucitozin samo kandida. Za invazivnu kandidijazu kod kritično obolelih pacijenata bez neutropenije, empirijska terapija prvog izbora su ehinokandini, a za invazivnu aspergilozu - vorikonazol ili lipozomalni amfotericin B.

Therapy of invasive fungal infections in intensive care units

Zoran M. Todorović

School of Medicine, University of Belgrade, and Clinical Center “Bežanijska kosa”, Belgrade, Serbia

Invasive fungal infections in intensive care units (ICUs) are caused by fungi from yeast families (e.g., *Candida*), molds (e.g., *Aspergillus*), and dimorphic fungi (e.g., *Coccidiomycosis*). Mortality from fungal infections in patients in ICUs is high (40-60%), especially if they are in septic shock and it would increase if delayed with therapy. A half of all cases belongs to candidiasis and the cost of treatment is high. In particular, well designed clinical trials on critically ill patients in ICUs that demonstrate the efficacy and safety of antifungal drugs are lacking. In principle, there are four types of antifungal therapy: prophylactic, pre-emptive, empirical and targeted, and the classification is based on the presence of risk factors, biomarker values, clinical imaging and microbiological findings. Of the antifungal drugs, polyenes (various formulations of amphotericin B), triazoles, echinocandins and flucytosine are available. Polyenes and triazoles are mainly effective against *Candida*, dimorphic fungi and molds, echinocandins only against some *Candida* and *Aspergillus* strains, and flucytosine against *Candida* only. For invasive candidiasis in critically ill patients without neutropenia, empiric therapy of first choice are echinocandins, and for invasive aspergillosis - voriconazole or liposomal amphotericin B.

Kliničke karakteristike i specifičnosti tretmana zavisnika od sintetičkih opioida

Katarina B. Crnić¹, Mirjana M. Todorović², Ivana P. Timotijević³

¹ Specijalna bolnica za bolesti zavisnosti, Beograd, Srbija

² Specijalistička psihijatrijska ordinacija "Ramah", Beograd, Srbija

³ Opšta bolnica Euromedik, Beograd, Srbija

Zavisnost od sintetičkih opioida dostiže epidemijske razmere na svetskom nivou, naročito u SAD, što se pokušava kontrolisati novim vodičima' smernicama dobre kliničke prakse, kampanjama poboljšanja uvida lekara za problem ove zavisnosti, pooštavanjem zakonskih sankcija. Kod nas je ova zavisnost za sada dobro kontrolisana zakonskim propisima za primenu opioida u terapiji bola. Zbivanja u CNS tokom razvoja hroničnog neuropatskog bola-kontinuirana stimulacija perifernih neurona i regija CNS, odgovornih za percepciju bola sa gusto koncentrisanim Mu opioidnim receptorima, nn.amygdala odgovornih za bolom indukovani emocionalni odgovor, VTA i nn. accumbens iz sistema nagrada/kazna ukazuju na dodirne tačke u razvoju zavisnosti i značajan rizik pri primeni opioida. Emotivni, motivacioni i kognitivni aspekti hroničnog bola sa opioidima, koji deluju kao agonisti Mu opioidnih receptora i izazivaju euforiju, relaksaciju i sedaciju su substrat zavisnosti, kojoj doprinose i socijalno ekonomski faktori, kao što je veća dostupnost od zabranjenih supstanci, niža cena, nemogućnost detekcije u testovima na droge. Sintetički opioidi mogu imati akutne neželjene efekte, kao što su usporenost disanja, hipotenzija, nausea, mioza, urinarna retencija, konfuzija, stupor, agitacija, ili akutna intoksikacija, sa respiratornom depresijom, bradikardijom, komom i smrtnim ishodom. Dijagnoza se postavlja opservacijom tipičnih simptoma, anamnezom i heteroanamnezom, rutinski drug screening testovi nisu od pomoći. Terapija je naloxon, Mu receptor antagonist, i.m. u inicijanoj dozi 2 mg, do maksimalno 10-20 mg, zavisno od odgovora. Hronična upotreba opioida rezultira razvojem opioidne zavisnosti, koja ima sličnu simptomatologiju, dijagnostiku i medikaciju. Primena metadona i buprenorfina u dugotrajnom periodu, kombinovana sa socioterapijskim tretmanom daje dobre rezultate. Značajna je i dijagnoza apstinencijalnog sindroma opioida, pored tipičnih somatskih simptoma-bolovi u mišićima, znojenje, tremor, naglašeni su psihički simptomi- disforija, anksioznost, insomnija, suicidalna ideacija, što se tretira simptomatski, nekada su neophodni opijatski agonisti i antidepresivi.

Clinical characteristics and specific treatment of synthetic opioid addictions

Katarina B. Crnić¹, Mirjana M. Todorović², Ivana P. Timotijević³

¹ Special hospital for addictions, Belgrade, Serbia

² Specialised private practice “Ramah”, Belgrade, Serbia

³ General Hospital Euromedik, Belgrade, Serbia

Synthetic opioid addiction is reaching epidemic proportions worldwide, especially in the US, which is trying to control it with new guidelines for good clinical practice, campaigns to improve physicians' insight into the problem of this addiction, tightening legal sanctions. In our country, this addiction is well controlled by the legal regulations for the use of opioids in pain therapy. Actions in the CNS during the development of chronic neuropathic pain – continuous stimulation of peripheral neurons and CNS regions responsible for pain perception with densely concentrated Mu opioid receptors, nn.amygdala responsible for pain-induced emotional response, VTA and nn. accumbens from the rewards/punishment system indicate that the development of addiction is bound with significant risk when opioids are used. Emotional, motivational and cognitive aspects of chronic pain with opioids, which act as agonists of Mu opioid receptors and cause euphoria, relaxation and sedation, are the substrates of addiction, which are also contributed by socio-economic factors such as greater availability of illicit substances, lower cost and inability to detect in drug tests. Synthetic opioids can have acute side effects, such as respiratory failure, hypotension, nausea, miosis, urinary retention, confusion, stupor, agitation, or acute intoxication, with respiratory depression, bradycardia, coma, and death. Diagnosis is made by observing typical symptoms, anamnestic and heteroanamnestic data, routine drug screening tests are not helpful. Therapy is naloxone, Mu receptor antagonist, i.m. at the initial dose of 2 mg, up to a maximum of 10-20 mg, depending on the response. Chronic use of opioids results in the development of opioid dependence, which has similar symptomatology, diagnosis and medication. The use of methadone and buprenorphine over a long period, combined with socio-therapeutic treatment, produces good results. The diagnosis of abstinence syndrome of opioids is also significant. In addition to typical somatic symptoms - muscle pain, sweating, tremor, psychic symptoms are emphasized - dysphoria, anxiety, insomnia, suicidal ideation, which is treated symptomatically, sometimes opiate agonists and antidepressants are necessary.

Farmakoterapija GAD kod specifičnih kategorija pacijenata

Mirjana M. Todorović¹, Katarina B. Crnić², Ivana P. Timotijević³

¹ Specijalistička psihijatrijska ordinacija “Ramah”, Beograd, Srbija

² Specijalna bolnica za bolesti zavisnosti, Beograd, Srbija

³ Opšta bolnica Euromedik, Beograd, Srbija

Anksiozni poremećaji se javljaju u visokom procentu u populaciji, započinju najčešće u mlađem odraslom dobu, obično su hroničnog toka, uz brojne komorbidne poremećaje, sa nedovoljnim odgovorom na medikaciju. Ovo se posebno odnosi na generalizovani anksiozni poremećaj, koji postaje sve veći izazov za tretman. Poseban problem su GAD sa komorbidnim poremećajima, pojedini simptomi GAD, sa slabim odgovorom na uobičajeni tretman i posebne kategorije pacijenata sa GAD. Najčešći je komorbiditet Major depresije i GAD, gde podaci ukazuju sniženu efikasnost antidepresiva i neophodnost kombinovanja antidepresiva i benzodiazepina ili pregabalina. Drugi po učestalosti je komorbiditet su bolesti zavisnosti i GAD, kada je neophodno izbegavati primenu benzodiazepina i odlučiti se za pregabalin, pri čemu i on može imati potencijal za zavisnost. Učestalost bipolarnе depreije i GAD je skoro ista kao i kod unipolarnе depreije, gde zbog prirode osnovnog poremećaja treba izbegavati primenu antidepresiva, posebno kod brzo ciklirajućih i mešovitih subkategorija BAP, te se uz psihostabilizatore i antipsihotike II generacije mogu dodavati benzodiazepini ili pregabalin. PTSP je sledeći komorbidni poremećaj sa GAD, po sebi težak za efikasan tretman, uz brojna ograničenja za razne medikamente, posebno benzodiazepine, te se treba držati antidepresiva uz prazocin. U populaciji starijih osoba je potrebno pojačati oprez i neophodnost stalnog praćenja pacijenata, kojima je potreban tretman anksioznih simptoma, s obzirom na rizik od brojnih neželjenih efekata svih medakamenata koji se preporučuju-opasnost od krvavljenja, sniženje Na u serumu sa SSRI, hipertenzija sa SNRI, sedacija, konfuznost, respiratorni akcidenti sa benzodiazepinima, vrtoglavica, nestabilnost sa pregabalinom, metabolički i KVS poremećaji sa atipičnim AP. Posebna opreznost i pažnja je neophodna kod žena u generativnom dobu, naročiti tokom trudnoće i laktacije, gde su SSRI i SNRI u kategoriji C, bez za sada poznatih abnormalnosti fetusa, dok su paroxetin i benzodiazepini u kategoriji D, sa poznatim rizikom abnormalnosti u razvoju KVS i palatinalnih defekata kod fetusa. Takođe, SSRI mogu povećati rizik porođajnih i postnatalnih komplikacija.

GAD pharmacotherapy in specific patient categories

Mirjana M. Todorović¹, Katarina B. Crnić², Ivana P. Timotijević³

¹ Specialised private practice “Ramah”, Belgrade, Serbia

² Special hospital for addictions, Belgrade, Serbia

³ General Hospital Euromedik, Belgrade, Serbia

Anxiety disorders occur in a high proportion in the population, beginning most commonly in young adulthood, usually are chronic, often with comorbidities and insufficient response to medication. This is especially refers to generalized anxiety disorder, which is becoming increasingly challenging to treat. A particular problem is GAD with comorbid disorders, some symptoms of GAD with poor response to usual treatment, and specific categories of patients with GAD. Major depression and GAD comorbidities are most common, where data indicate a reduced efficacy of antidepressants and the need to combine antidepressants with benzodiazepines or pregabalin. Next by frequency is comorbidity of addiction and GAD, where it is necessary to avoid the use of benzodiazepines and treat with pregabalin, which may also have the potential for addiction. The incidence of comorbidity of bipolar depression and GAD is almost the same as in unipolar depression, where due to the nature of the underlying disorder, the use of antidepressants should be avoided, especially in rapid cycling and mixed subcategories of BAP. Benzodiazepines or pregabalin may be added with mood stabilizers and second-generation antipsychotics. PTSD is another comorbid disorder with GAD, difficult for effective treatment, with numerous restrictions on various medications, especially benzodiazepines, so, antidepressants should be the best choice, with the use of prazosin for typical symptoms of PTSD. Caution should be exercised in the elderly population and the need for constant monitoring of patients requiring treatment of anxiety symptoms, given the risk of numerous side effects of all medications recommended - the risk of bleeding, decreased Na serum with SSRI, hypertension with SNRI. sedation, confusion, respiratory accidents with benzodiazepines, dizziness, instability with pregabalin, metabolic and CVS disorders with atypical AP. Particular caution and care is necessary in women of generative age, especially during pregnancy and lactation, where SSRIs and SNRIs are in category C, with no known fetal abnormalities, while paroxetine and benzodiazepines are in category D, with a known risk of abnormalities in developing CVS and palatal defects in the fetus. Also, SSRIs can increase the risk of birth and postnatal complications.

Analiza upotrebe i neželjena dejstva antihipertenzivnih lekova kod ambulantnih pacijenata

Isidora N. Samojlik¹, Nemanja Tasevski¹, Vesna M. Mijatović¹, Stojan M. Petković^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Arterijska hipertenzija je bolest sa najvećom prevalencom u svetu, ne samo u kardiovaskularnoj patologiji, nego uopšte. U terapiji hipertenzije se koristi više grupa lekova za čiju je uspešnost neophodno pravilno i redovno uzimanje, a koje može biti povezano i sa pojavom neželjenih efekata lekova. Prikupljanje podataka među pacijentima putem anonimnog upitnika predstavlja pogodan način za evaluaciju upotrebe i ispoljavanja neželjenih dejstava antihipertenzivnih lekova kod ambulantnih pacijenata. Anketiranje je izvedeno među pacijentima koji primaju antihipertenzivnu terapiju, u ambulanti opšte prakse u Domu zdravlja „1. oktobar“ u Plandištu tokom 2017. godine. Rezultati analize ankete su potvrdili da od hipertenzije podjednako obolevaju osobe oba pola, da je to bolest starije populacije koja se u proseku leči duže od pet godina. Od svih grupa lekova koji se koriste u terapiji hipertenzije, najviše su zastupljeni ACE inhibitori (39.02%; uglavnom ramipril, fosinopril) i beta blokatori (34.15%; uglavnom bisoprolol, nebivolol). Najmanje su korišćeni antagonisti angiotenzinskog II receptora - svega 2.44% (valsartan, losartan). Većina ispitanika dnevno uzima samo jedan (52%) ili dva (31%) antihipertenzivna leka. Svi ispitanici su naveli da su od lekara dobili uputstva o upotrebi leka, ali je čak 78% njih odgovorilo da nije dobilo nikakve informacije o neželjenim efektima terapije. Pojavu neželjenih efekata lekova prijavilo je svega 20% pacijenata: uglavnom vrtoglavicu, mučninu i glavobolju (preko 80% njih). Suvi kašalj je prijavljen od strane 18% pacijenata. Svi oni su potvrdili da su neželjene efekte terapije prijavili lekaru, pri čemu je kod oko polovine (45%) terapija i promenjena.

Analysis of the use and adverse effects of antihypertensive drugs in outpatients

Isidora N. Samojlik¹, Nemanja Tasevski¹, Vesna M. Mijatović¹, Stojan M. Petković^{1,2}

¹ Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

Arterial hypertension is the disease with the highest prevalence in the world, not only in cardiovascular pathology, but in general. In the treatment of hypertension, several groups of medicines are used, and it is required proper and regular administration, which may be related to the occurrence of adverse drug effects. Collecting data among patients through an anonymous questionnaire is a convenient way to evaluate the use and adverse effects of antihypertensive drugs in outpatients. The survey was conducted among patients receiving antihypertensive therapy at the General Practice at the Health Center “1. October” in Plandiste during 2017. The results of the analysis of the survey confirmed that hypertension equally affects people of both sexes, that it is a disease of the elderly population, which is on average treated for more than five years. Of all drug groups used in hypertension therapy, ACE inhibitors (39.02%; mostly ramipril, fosinopril) and beta blockers (34.15%; mostly bisoprolol, nebivolol) are the most prevalent. Angiotensin II receptor antagonists were rarely used - only 2.44% (valsartan, losartan). Most subjects take one (52%) or two (31%) antihypertensive drugs per day. All respondents indicated that they had received instructions from the physician about the use of the drug, but 78% said that they had not received any information about the adverse effects of the therapy. The occurrence of adverse drug reactions was reported by only 20% of patients: mainly dizziness, nausea, and headache (in over 80% of cases). Dry cough has been reported by 18% of those patients. All of them confirmed that they reported the side effects of therapy to the doctor, with about half (45%) of the therapy being changed.

Specifičnosti biohemijsko-laboratorijskih rezultata kod psihijatrijskih pacijenata

Snežana M. Bugarinović¹, Slavica R. Cimbalević², Dragana Pap³, Ljubinka I. Nikolić⁴

¹ Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti „Kovin“, Kovin , Srbija

² Komora biohemičara Srbije, Beograd, Srbija

³ Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata, Novi Sad, Srbija

⁴ Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Važnu ulogu u tretmanu lečenja pacijenata sa mentalnim poremećajima ima laboratorija za kliničku biohemiju. Dostignuća u laboratorijskoj metodologiji imunohemije, hromatografije, molekularne dijagnostike i farmakogenetike omogućuju širi pristup za psihijatriju u laboratorijskoj dijagnostici.

Laboratorijsku dijagnostiku psihijatrijskih poremećaja karakterišu tri pravca: isključivanje organske bolesti, laboratorijske specifičnosti povezane sa psihijatrijskim poremećajima i laboratorijske specifičnosti u vezi sa lečenjem u psihijatriji, tj. praćenje neželjenih efekata psihotropnih lekova. Trenutno rutinski primenjivani testovi isključivo namenjeni psihijatriji jesu pretrage koncentracije litijuma, antiepileptika, antipsihotika i antidepresiva u krvi bolesnika koji su na terapiji nekim od ovih lekova.

Verovatnoća ide u pravcu mogućnosti za novim dijagnostičkim testovima koji će se primenjivati u biohemijskim laboratorijama što bi psihijatrima olakšalo zbrinjavanje pacijenata.

Specific features of biochemical laboratory results in psychiatric patients

Snežana M. Bugarinović¹, Slavica R. Cimbalević², Dragana Pap³, Ljubinka I. Nikolić⁴

¹ Special Hospital for Psychiatric Diseases „Kovin“, Kovin, Serbia

² Biochemist Chamber of Serbia, Belgrade, Serbia

³ Students' Health Protection Institute, Novi Sad, Serbia

⁴ Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

A biochemical laboratory has an important role in the treatment of patients with mental disorders. Achievements in laboratory methodology including immunochemistry, chromatography, molecular diagnostics and pharmacogenetics provide a wider approach for psychiatry in laboratory diagnostics. Laboratory diagnostics of psychiatric diseases is determined by three segments: excluding organic diseases, laboratory specific features associated with psychiatric disorders, and laboratory specific features related to psychiatric treatment, i.e. monitoring the side effects of psychotropic medication. The currently routinely applied tests which are exclusively intended for use in psychiatry are testing lithium, antiepileptics, antipsychotics and antidepressants concentration in blood of the patients who are receiving therapy with some of these medications.

It is likely that in the future new diagnostic tests will emerge that will be applied in biochemical laboratories, which would facilitate patients care for the psychiatrists.

Aneurizme centralnog nervnog sistema

Branko D. Milaković

Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog Centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Značaj vaskularnih bolesti CNS, poput aneurizmi ili tromboze krvnih sudova je veliki zbog ozbiljnosti kliničke slike, stope invalidnosti ili letalnog ishoda. Interventne neuroradiološke procedure su omogućile bolje i efikasnije metode lečenja sa povoljnijim ishodima, naročito u lečenju cerebralnog insulta u prvih nekoliko sati.

Aneurizmu moždanog krvnog suda ima oko 5% populacije, od kojih 1 - 2 % doživi rupturu aneurizme sa dramatičnom kliničkom slikom i posledicama. Incidenca rupture aneurizme krvnog suda, subarahnoidalnog krvarenja (SAH) je 10 - 14 na 100,000 stanovnika - za jednogodišnji period. Procenjuje se da će, tokom života obolelih, 15 - 20 % aneurizmi prokrvariti. Rezultati pokazuju da je SAH uzrok smrtnosti u 30% bolesnika mlađe životne dobi (u proseku 52 godine), tokom prvih 24h. Ponovno krvarenje, u sledeće 4 nedelje, bez tretmana, doživi 25 - 30 % bolesnika sa aneurizmom. Stopa mortaliteta iznosi 3% kod embolizacija akutnih krvarećih aneurizmi. Ona je manja u odnosu na netretirane, akutno krvareće aneurizme.

Preovlađuje mišljenje da je endovaskularni tretman bolja, savremenija i manje agresivna terapija, povezana sa manje komplikacija, manjim mortalitetom, kraćom hospitalizacijom i nižim troškovima lečenja u poređenju sa neurohirurškim lečenjem. Neurohirurška intervencija je isplativija ali kvalitet života bolesnika sa embolisanim aneurizmama ili rekanalisanim krvnim sudom posle insulta bolji a indirektni troškovi manji.

U uslovima tržišne ekonomije svaki novi metod lečenja bolesti preispituje se u odnosu na prethodne, testiranjem njegove isplativosti za društvo i dostupnosti za bolesnika.

Farmakoekonomska analiza embolizacije aneurizme CNS u odnosu na klasičnu metodu

Branislava M. Majstorović

Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd, Srbija

Farmakoekonomska analiza treba da pokaže isplativost embolizacije aneurizmi u odnosu na klasičnu metodu.

Usporedili smo direktne medicinske troškove klipsovanja vrata aneurizme u odnosu na embolizacije aneurizme coilom ili stentom, u Klinici za Neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije (KCS), tokom 2010 godine. U istraživanje je uključeno ukupno 300 bolesnika, podeljenih u dve grupe:

- 1) ispitivanu grupu, u koju je svrstano 99 bolesnika sa embolisanom aneurizmom, i
- 2) kontrolnu grupu, u kojoj je 201 bolesnik, operisani klasičnom neurohirurškom tehnikom.

Direktni troškovi lečenja su računati iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO). Obrada rezultata vršena je pomoću komercijalnog, statističkog programskog paketa SPSS.

Endovaskularni tretman bio je povezan sa 3% neželjenih efekata, manjim mortalitetom (2% prema 2.9%), statistički značajno kraćom dužinom bolničkog boravka ($Z = -8.566$, $p < 0.01$), dužim trajanjem anestezije (226.7 prema 195.2 minuta) i statistički značajno većim troškovima ($Z = -12.475$, $p < 0.01$) u odnosu na neurohirurški tretman. Statistički značajna razlika uglavnom je određena cenom embolizacionog materijala, 328,169 RSD (3,111 €) i brojem rešenih aneurizmi (više od jedne, kada su rešavane multiple aneurizme).

Embolizacionu tehniku karakterišu visoki proceduralni troškovi, nasuprot manjem broju bolničkih dana. Spremnost RFZO da snosi troškove skupljeg endovaskularnog tretmana trebalo bi potvrditi studijom isplativosti (cost-utility analysis - CUA) oba modaliteta, za višegodišnji vremenski period.

Direktni i indirektni troškovi uzrokovani lečenjem osteoartritisa - studija troškova lečenja bazirana na podacima iz Republike Srbije

Marina J. Kostić¹, Dejana T. Ružić-Zečević¹, Lazar S. Cvetković², Katarina D. Parezanović-Ilić³, Jasmina R. Milovanović¹, Olivera Z. Milovanović², Radica S. Živković-Zarić¹, Slobodan M. Janković¹

¹ Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

² Katedra za farmaciju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

³ Katedra za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

Uvod/Cilj: Proceniti ukupne troškove lečenja koksartroze sa perspektive društva u celini u farmakoeonomskim uslovima u centralnom delu Republike Srbije, strukturirati troškove i identifikovati glavne determinante ovih troškova.

Metod: Ovo istraživanje je dizajnirano kao farmakoeonomska studija troškova lečenja, retrospektivnog toka sa pristupom "from bottom to the top". Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 52 pacijenata sa potvrđenom dijagnozom koksartroze koji su bili lečeni kako u Kliničkom centru Kragujevac tako i u ustanovama primarne zdravstvene zaštite tokom 2018. godine. Rezultati su prikazani kroz vrednosti medijane i ranga.

Rezultati: Ukupni troškovi lečenja koksartroze po pacijentu na godišnjem nivou su iznosili oko 198.117 RSD (58.130-526.729). U farmakoeonomskom smislu najzastupljeniji su bili direktni troškovi sa vrednosću od 76.063 RSD (28.503-352.298). U ukupnim troškovima, 45.808 RSD (0-104.705) su činili indirektni troškovi dok su out of pocket bili zastupljeni sa 63.574 RSD (2.395-232.570).

Zaključak: Struktura ukupnih troškova lečenja koksartroze u farmakoeonomskim uslovima u Srbiji odgovara rezultatima sličnih istraživanja u drugim zdravstvenim sistemima, ali sa značajnom razlikom u apsolutnim vrednostima ovih troškova što se može objasniti različitim vrednovanjima zdravstvenih usluga i lekova u Srbiji u odnosu na druge zdravstvene sisteme.

Direct and indirect costs attributable to osteoarthritis - cost of illness study based on data from Serbia

Marina J. Kostić¹, Dejana T. Ružić-Zečević¹, Lazar S. Cvetković², Katarina D. Parezanović-Ilić³, Jasmina R. Milovanović¹, Olivera Z. Milovanović², Radica S. Živković-Zarić¹, Slobodan M. Janković¹

¹ Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

² Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³ Department of Physical medicine and rehabilitation, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Background/Objective: The aim of this study was to estimate the total costs of the treating patients with coxarthrosis from societal perspective in medical facilities in Central part of Serbia, to structure them and to identify factors significantly influencing these expenditures.

Methods: This study was designed as pharmacoeconomic, retrospective, cost-of- illness study with a “bottom to the top” approach. In order to estimate direct and indirect costs attributable to osteoarthritis we included 52 patients with a confirmed diagnosis of coxarthrosis who were treated as at the Clinical Centre in Kragujevac as also in outpatient medical facilities during 2018th. Median values and ranges were reported to avoid potential distortions associated with mean costs.

Results: Total costs of treating coxarthrosis were estimated about 198.117 RSD (58.130-526.729) per patient per year. The main key drivers were direct costs with value of 76.063 RSD (28.503-352.298). Among total costs, 45.808 RSD (0-104.705) were allocated to indirect costs while 63.574 RSD (2.395-232.570) were out of pocket costs.

Conclusion: The structure of total costs of treating coxarthrosis in pharmacoeconomic sphere of Serbia are in line with other published studies, but with significant differences in absolute values of these costs due to low prices for medical services in Serbia.

Prednost radiometrijskih (RIA) i imunometrijskih metoda (IRMA) u odnosu na druge imunohemijske metode u laboratorijskim uslovima

Mirjana M. Petrović¹, Vojsilav M. Antić², Živorad N. Savić³, Goran M. Čitlučanin⁴, Vanja Puletić⁵, Tomislav Nedeljković⁶

¹ Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd Srbija

² Nuklearna medicina/PET, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³ Institut za radiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

⁴ Dom zdravlja Voždovac, Beograd, Srbija

⁵ Klinički centar Kotor, Kotor, Crna Gora

⁶ Klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

RIA i IRMA invitro metode imaju značajan uticaj i primenu u medicini, dijagnostici, nauci, forenzici i drugim naukama zbog lakoće kojima se mogu izvoditi i istovremeno obezbeđuju veliku preciznost, osetljivost i specifičnost određivanja uzoraka.

Zbog specifičnosti monoklonskog antitela koje se koriste u ovim metodama i obeleživača J125sa poluživotom 60 dana, postiže se velika osetljivost i tačnost metode.

RIA i IRMA metode u odnosu na druge imunohemijske metode (LIA, FIA, ELIZA, CMIA i dr) su najosetljivije kvantativne i kvalitativne tehnike, a koje se koriste za merenje biloški aktivnih supstanci prisutnih u veoma niskim koncentracijama: hormone, lekovi, vitamini, enzimi i dr. u minimalnim količinama 10-12 u ljudskoj plazmi, likvoru, serumu, salivi i dr. telesnim tečnostima.

RIA i IRMA metode su brz i pouzdan način za potvrdu dijagnoze i praćenje efikasnosti terapije. Mogu biti kompetitivne i nekompetitivne. Predstavljaju veoma pouzdane metode u pogledu preciznosti, specifičnosti, osetljivosti i reproduktivnosti koje se primenjuju od 60-tih godina prošlog veka i izvode se gotovim, pripremljenim komercijalnim kitovima a čija detekcija se izvodi na GAMA brojaču.

Osetljivost ovih metoda postiže se primenom radionukleotida J125 koji daje jaku i stabilnu vezu kompleksa. Specifičnost se ogleda u imunometrijskim reakcijama zbog specifičnog monoklonskog antitela koje se koristi, a već u prvoj fazi inkubacije ovaj sistem ima znatno bolju specifičnost čime se značajno smanjuju greške zbog ukrštenih reakcija sa drugim hormonima i jedinjenjima koji se nalaze prisutni u uzorku bez interferencije kao kod drugih metoda (TG At i TG).

The advantage of radiometric and immunometric methods over other immunochemical methods under laboratory conditions

Mirjana M. Petrović¹, Vojslav M. Antić², Živorad N. Savić³, Goran M. Čitlučanin⁴, Vanja Puletić⁵, Tomislav Nedeljković⁶

¹ Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

² Nuclear Medicine/PET, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

³ Institute for Radiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

⁴ Community Health centre Vozdovac, Belgrade, Serbia

⁵ Clinical Centre of Kotor, Kotor, Montenegro

⁶ Clinical Center of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

RIA and IRMA invitro methods have significant impact and application in medicine, diagnostics, science, forensics and other sciences because of the ease with which they can be performed, while providing high precision, sensitivity and specificity in sample determination.

Due to the specificity of the monoclonal antibodies used in these methods and the J125 marker with a half-life of 60 days, high sensitivity and accuracy of the method are achieved.

RIA and IRMA methods compared to other immunochemical methods (LIA, FIA, ELISA, CMIA, etc.) are the most sensitive quantitative and qualitative techniques used to measure bioactive substances present at very low concentrations: hormones, drugs, vitamins, enzymes, etc. in minimal amounts of 10-12 in human plasma, liquor, serum, saliva and other body fluids.

RIA and IRMA methods are a quick and reliable way to confirm the diagnosis and monitor the effectiveness of the therapy. They can be competitive and non-competitive. It is a very reliable method in terms of precision, specificity, sensitivity and reproducibility, which have been applied since the 1960s and are made with ready-made - commercial kits, whose detection is performed on a GAMA counter.

The sensitivity of these methods is achieved by the application of radionuclide J125 which gives a strong and stable bond of the complex. The specificity is reflected in the immunometric reactions due to the specific monoclonal antibody used in it, in the first incubation phase this system has a markedly better specificity, thus significantly reducing the errors due to cross reactions with other hormones and compounds present in the sample and there is no interference as with other methods (TG At and TG).

Radiološke karakteristike i terapijske mogućnosti u traumatičnom centralnom nervnom sistemu

Živorad N. Savić^{1,2}, Katarina Ž. Savić³, Sofija Ž. Savić³, Mirjana M. Petrović¹, Vojslav M. Antić⁴

¹ Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

² Visoka zdravstveno - sanitarna škola strukovnih studija „VISAN“, Beograd, Srbija

³ Volonterska specijalizacija iz radiologije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

⁴ Centar za nuklearnu medicinu, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Prema podacima WHO, kao glavni uzrok smrti do 2020. godine, traumatska povreda mozga će preći cifru učestalosti mnogih bolesti.

Povrede mogu biti lokalizovane na jednom, nekoliko ili mnogo mesta u mozgu.

U direktne lezije mozga spadaju: potres mozga, nagnječenje mozga i difuzne aksonalne lezije a indirektna oštećenja nastaju najčešće kod hematoma koji vrše pritisak na mozak. Razlikujemo: epiduralni hematom, subduralni, hematom u moždanom parenhimu kao i u šupljinama u kojima se nalazi likvor. U svetu, godišnja učestalost traumatske povrede mozga se procenjuje na 10 miliona. Padovi kod pacijenata starijih od 75 godina i traumatske povrede mozga su premašili učestalost motornih nesreća kao najčešće etiologije traume u SAD.

Još uvek su u svetu, najčešći uzroci morbiditeta i mortaliteta saobraćajne nesreće.

Godišnja incidenca traume u ukupnoj polpulaciji je 200/100000; u populaciji od 15-24 godine 550/100000; dok 10% čine smrtonosne povrede od toga 20-40% su značajne sekvele.

Lečenje se sastoji u tome da se:

- obezbede nervnom tkivu optimalni uslovi za oporavak,
- poboljšanje cirkulacije,
- uklanjanje pritiska na mozak,
- održavanje sastava krvi optimalnim,
- sprečavanje i lečenje brojnih komplikacija.

Još uvek nema leka koji bi omogućio regeneraciju nervnog tkiva ili značajnije na nju uticao.

Central nervous system trauma: radiologic characteristics and therapeutic possibilities

Živorad N. Savić^{1,2}, Katarina Ž. Savić³, Sofija Ž. Savić³, Mirjana M. Petrović¹, Vojslav M. Antić⁴

¹ Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

² VISAN Medical Sanitary School of Applied Sciences, Belgrade, Serbia

³ Volunteer specialization in radiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁴ Center for Nuclear Medicine, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

According to WHO data, traumatic brain injury as the main cause of death will exceed frequency figures of many diseases by 2020.

Injuries can be localized in one, some or many places in the brain.

Direct brain lesions are brain concussion, brain contusion, diffuse axonal lesions. Indirect lesions most frequently occur by hematomas putting pressure on the brain. These are: epidural hematoma, subdural hematoma, hematoma in brain parenchyma and cavities with liquor.

Brain injuries most frequently occur in countries with low and medium gross national income. The incidence of brain post-traumatic consequences is higher in Latin American and Sub-Saharan countries: sequelae resulting from retinal infections are often in these countries (106 in 100 000 inhabitants).

Post-traumatic cognitive impairments affect:

1. memory
2. data processing speed
3. executive function, working memory and cognitive flexibility
4. attention: ability to maintain focus on a task or object
5. perceptive neglect: possibility to recognize visual-spatial objects on the contralateral side

It is estimated that annual traumatic brain injuries case count amounts at around ten million in the world. In the United States, fall injuries in patients aged over 75 and brain traumatic injuries exceeded the traffic accidents occurrence as most often trauma etiology.

Traffic accidents are still the most often causes of morbidity and mortality in the world.

Trauma annual incidence: overall population - 200 in 100 000; persons aged 15 to 24 - 550 in 100 000.

Lethal injuries amount at 10 per cent, 20 to 40 per cent of which are important sequelae.

Treatment requires:

- providing optimal nervous tissue recovery conditions
- improving circulation
- removing everything exerting pressure on the brain
- maintaining optimal blood structure
- preventing and treating numerous complications occurring in these patients.

There are still no drugs enabling nervous tissue regeneration or influencing it significantly.

Mogućnosti za sistematsku redukciju administrirane aktivnosti PET radiofarmaceutika, na bazi tehničko-tehnoloških mogućnosti PET uređaja nove generacije

Vojislav M. Antić¹, Nebojsa T. Milošević², Nebojša S. Petrović^{1,3}, Mirjana M. Petrović⁴, Živorad N. Savić⁵

¹ Центар за нуклеарну медицину, Клинички Центар Србије, Београд, Србија

² Катедра биофизике, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

³ Катедра нуклеарне медицине, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

⁴ РИА лабораторија, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички Центар Србије, Београд, Србија

⁵ Ургентни центар, Клинички Центар Србије, Београд, Србија

Имплементација времена прелета током ЗД ПЕТ аквизиције доприноси бржој итеративној конвергенцији. Последично, са смањеном варијансом, може се (1) смањити време скенирања, (2) побољшати квалитет ПЕТ медицинске слике, (3) смањити администрирана активност радиофармака (која је директно сразмерна дози зрачења коју прими пацијент), односно направити комбинација ових ефеката. Из економских, односно клиничких разлога, преовладавају прва два фактора - (1) и (2), мада се, са даљим смањењем временске резолуције узрокованим техничко-технолошким напретком, отвара простор и за трећи.

Са друге стране, укључење функције ширења тачке, преко деконволуционог интеграла, у сваки корак итеративног алгоритма реконструкције, истовремено и синергијски са временом прелета, доприноси посебно добрим резултатима на већим радијалним дистанцама од централне осе видног поља, па се тиме оптимизација администриране активности за пацијенте веће телесне масе може извршити преко индекса телесне масе (уместо уобичајеног концепта заснованог искључиво на телесној маси). На тај начин се, без нарушавања квалитета слике и са новоустановљеним стандардима брзог скенирања, може смањити администрирана активност, у зависности од телесне грађе пацијента и до 40 % за исту телесну масу.

Брзина импулса сразмерна шуму, од које зависи прираштај правих, расејаних и случајних коинциденција, је стандардизована метрика за процену квалитета ПЕТ медицинске слике. С обзиром да је прихваћено да овај параметар за педијатријске пацијенте може да буде нижи за 10 % у поређењу са одраслима, уз његово побољшање наведеном здруженом имплементацијом времена прелета и функције ширења тачке за више од 30 %, омогућено је систематско смањење администрираних активности у оквиру педијатријских протокола у распону 20 - 40 %, у зависности од телесне масе и грађе детета.

Предвиђено је да Клинички центар Србије и Институт за онкологију и радиологију Војводине у најскорије време добију савремене ПЕТ/ЦТ уређаје, код којих ће наведена техничко-технолошка спрега (која здружено поправља просторну резолуцију ПЕТ слика и тачност квантификације биолошких функција) значајно утицати на квалитет ПЕТ дијагностике у Републици Србији уз истовремена побољшања у оптимизацији излагања пацијената и особља јонизујућем зрачењу.

Possibilities for Systematic Reduction of PET Radiopharmaceuticals Administered Activity, Based on Technical and Technological Capabilities of the New Generation of PET Devices

Vojislav M. Antić¹, Nebojsa T. Milošević², Nebojša S. Petrović^{1,3}, Mirjana M. Petrović⁴, Živorad N. Savić⁵

¹ Center for Nuclear Medicine, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

² Department of Biophysics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³ Department for Nuclear Medicine, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁴ RIA laboratory, Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

⁵ Emergency Center, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Time-of-flight (TOF) implementation during 3D-PET acquisition contributes to faster iterative convergence. Consequently, with reduced variance, it can (1) reduce scan time, (2) improve the quality of PET medical image, (3) reduce the administered radiopharmaceutical activity (which is directly proportional to the radiation dose received by the patient), or make a combination of these effects. Concerning economic and clinical reasons, the first two factors prevail - (1) and (2), though, with further improvement of the time resolution, caused by technical and technological advancements, there is room for the third.

On the other hand, the inclusion of the Point-Spread-Function (PSF) via the deconvolution integral in each step of the iterative reconstruction algorithm, simultaneously and synergistically with TOF, leads to particularly good results at greater radial distances from the central field-of-view axis, thus administered activity optimization for patients with higher body mass could be done using BMI concept (instead of the usual concept based on exclusively on body mass). In this way, without compromising image quality and with the newly established standards of fast scanning, administered activity can be reduced up to 40 % for the same body mass.

Noise Equivalent Count Rate (NECR), on which the increment of true, scattered and random coincidence depends, is a standardized metric for the quality of PET medical imaging assessment. Considering it is accepted that this parameter for pediatric patients may be lower by 10 % compared to adults, with improvement with combined TOF+PSF implementation by more than 30 %, it is possible to systematically reduce pediatric protocols for administered activity in the range of 20-40 %, depending on the child's body weight and shape.

It is envisaged that the Clinical Center of Serbia and the Institute of Oncology and Radiology Vojvodina will get contemporary PET-CT devices in the near future in which the mentioned technical-technological TOF+PSF connection (which jointly ameliorate the spatial resolution of PET images and the accuracy of quantification of biological functions) will have significant impact to the quality of PET diagnostic in the Republic of Serbia, concurrently improving the optimization of the patients and staff exposure to ionizing radiation.

Znanje i ponašanje pacijenata pri upotrebi antihipertenzivnih lekova

Tinde I. Halgato¹, Ana D. Tomas², Milica M. Paut Kusturica², Olga J. Horvat²

¹ Dom zdravlja “Dr Janoš Hadži”, Bačka Topola, Srbija

² Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Uvod: Dobra kontrola krvnog pritiska pomaže u sprečavanju nastanka komplikacije hipertenzije.

Cilj: Cilj ove studije je bio da se ispita povezanost kliničkih faktora, znanje pacijenata o hipertenziji i uspeh lečenja hipertenzije.

Metode: Studija je sprovedena u septembru 2018. godine u domovima zdravlja u opštini Bačka Topola, među pacijentima koji su posetili svog lekara i popunili anonimni upitnik. Upitnik je obuhvatao pitanja o demografskim i kliničkim karakteristikama, znanju o hipertenziji. Ispitivanje je odobreno od Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Novom Sadu kao i Doma zdravlja Bačka Topola.

Rezultati: Prosečna starost ispitanika je bila 62.9 ± 10.7 godina. Pacijenti koji su koristili 1-2 vrsta antihipertenzive, i 1-2 puta dnevno 65% je imao dobro kontrolisan krvni pritisak takođe i oni koji su koristili lekove manje od pet godina. Stariji ispitanici, 35% su imali loše kontrolisan krvni pritisak. Kod 56% ispitanika zabeležen je krvni pritisak ispod 140/90 mmHg. Većina pacijenata, 56% imalo je prosečno znanje o hipertenziji i o antihipertenzivnim lekovima, a samo 19% njih je imao krvni pritisak unutar granicama normale.

Zaključak: Rezultati naše studije ukazuju da znanje pacijenata o hipertenziji i o antihipertenzivnim lekovima ima važnu ulogu u terapiju.

Ispitivanje je podržano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat br. 41012).

Public knowledge and behavior regarding the use of antihypertensive drugs

Tinde I. Halgato¹, Ana D. Tomas², Milica M. Paut Kusturica², Olga J. Horvat²

¹ Health Center “Dr Janoš Hadži”, Bačka Topola, Serbia

² Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Serbia

Introduction: Keeping your blood pressure at a proper level helps preventing complications caused by hypertension.

Aim: The aim of this study was to examine the connection between clinical factors, patients’ knowledge of hypertension, and the success of treating hypertension.

Methods: The study was conducted in the General practice medical centre of the Municipality of Backa Topola in September 2018. The target group of the survey consisted of patients who visited their doctor and agreed to fill out an anonymous questionnaire. The questionnaire included questions of demographic and clinical characteristics, they focused on the knowledge about antihypertensives. The study was approved by the Ethical Committees of the Medical Faculty in Novi Sad and the Healthcare Center Bačka Topola.

Results: The average age of patients was 62.9 ± 10.7 years. 65% of the subjects who used one-two medicines to reduce their high blood pressure once or twice a day had well controlled blood pressure. 35% of the older patients had their blood pressure rarely controlled. 56.4% of the study subjects had a blood pressure below 140/90 mmHg. Most patients (56%) have average knowledge about high blood pressure and antihypertensive drugs, and only 19% of them has a blood pressure within the normal limits.

Conclusion: The results of our study show that the patients’ knowledge about hypertension and antihypertensive drugs play an important role in maintaining blood pressure at the right level.

This study was supported by Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (project No. 41012).

Personalni menadžment - najjača karika bolničke farmakologije

Srđan Z. Marković^{1,2}, Dragana A. Kastratović²

¹ Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Klinička farmakologija je medicinska disciplina nastala sredinom XX veka, podrazumeva najefikasniju primenu leka, te bi se slobodno moglo reći da predstavlja završnicu svih terapijskih pristupa u medicini. Reč je o oblasti koja se spontano pojavila na medicinskom farmakoterapijskom terenu i od prvog momenta ima jedinu perspektivu u jedinstvu prakse i nauke.

Spontano, tokom poslednje decenije, razvija se multidisciplinarna bolnička farmakologija na terenu kliničke farmakoterapije. Kao i u svim novim stručnim i oblastima primenjene nauke, oslonac je na humanim resursima i dobrom personalnom menadžmentu. Specijalisti i subspecijalisti kliničke farmakologije rade se lekarima specijalistima svih oblasti, farmaceutima, fiziko-hemičarima, biolozima, farmaceutskim magnatima, ljudima iz regulative, u multidisciplinarnim timovima postižu rezultate u oblasti drug discovery, pretkliničkim, kliničkim ispitivanjima, kliničkoj farmakoterapiji, farmakoekonomiji, razvoju medicinskih sredstava.

Ovakav pristup omogućuje preživljavanje bolničke farmakologije, prvenstveno kao praktične medicinske oblasti koja se bazira na rezultatima iz primenjene nauke (biomarkeri, novi oblici lekova, razvoj novih indikacija, neželjena dejstva kao moguće indikacije, ekološke karakteristike lekova), poštujući znanje i ličnost svih učesnika u radu. Na ovaj način daćemo doprinos zdravijem i kvalitetnijem životu.

Ovaj rad je podržan od strane Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije (projekat broj 41005).

Personality management - the strongest link in hospital pharmacology

Srđan Z. Marković^{1,2}, Dragana A. Kastratović²

¹ Faculty of Physical Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

² Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Clinical pharmacology is a medical discipline that arrived in the mid-20th century, it means the most effective use of the drugs, and it could be freely said to represent the completion of all therapeutic approaches in medicine. It is a matter that spontaneously emerged on the medical pharmacotherapeutic field and from the first moment has the only perspective in the unity of practice and science.

Spontaneously, over the last decade, hospital pharmacology has been developing in the field of clinical pharmacotherapy. As in all new professional and applied fields of science, it relies on human resources and good personal management. Specialists / subspecialists of clinical pharmacology work with medical specialists in all fields, pharmacists, physico-chemists, biologists, ecologists, pharmaceutical magistrates, regulators, and in multidisciplinary teams achieve results in the field of drug discovery, preclinical, clinical trials, clinical pharmacotherapy, pharmacoeconomics .

This approach will enable the survival of hospital pharmacology, primarily as a practical medical field based on the results of applied science (biomarkers, new drug forms, development of new indications, side effects as possible indications, ecological characteristics of drugs), respecting the knowledge and personality of all participants in the work. In this way, we will contribute to a healthier and better quality of life.

This study was funded by the Ministry of Science and Technological Development, Republic of Serbia (project No. 41005).

Posakonazol i terapijski monitoring leka

Jasmina R. Milovanović¹, Dejana T. Ružić-Zečević^{1,2}, Dragan R. Milovanović^{1,2}, Marina J. Kostić¹, Marko M. Folić^{2,3}, Olivera Z. Milovanović³, Srđan Stefanović³, Radmila M. Veličković Radovanović^{4,5}, Slobodan M. Janković^{1,2}

¹ Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

² Služba za kliničku farmakologiju, Klinički centar Kragujevac, Srbija

³ Katedra za farmaciju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

⁴ Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

⁵ Klinika za nefrologiju, Klinički centar Niš, Srbija

Posakonazol se koristi za profilaksu i lečenje invazivnih infekcija izazvanih *Aspergillus* i *Candida* sojevima kod teskih imunokompromitovanih pacijenata, ali i za lečenje orofaringealne kandidijaze i fuzarioza, hromoblastomikoza, micetoma i kokcidiomikoza.

Pored farmakokinetičkih razlika vezanih za formulaciju leka (oralna suspenzija, gastorozistentne tablete, rastvor za i.v. infuziju), posakonazol se karakterise velikom farmakokinetičkom varijabilnošću, brojnim lek-lek interakcijama (supstrat i inhibitor za P glikoprotein i potentni enzimski inhibitor CYP3A4) i uticajima različitih kliničkih faktora. Serumske koncentracije posakonazola moraju se često pratiti kod pacijenata sa invazivnom aspergilozom kako bi se osigurala adekvatna izloženost i opravdala efikasnost leka. Rutinska upotreba terapijskog monioringa (TDM) je esencijalno orudje za identifikaciju pacijenata sa niskim sistemskim izlaganjem leka u kliničkoj praksi i za izbegavanje njegove toksicnosti. Gornja granica serumske koncentracije posakonazola u ravnoteznom stanju za izbegavanje toksicnosti kod pacijenata iznosi 3.75 mg/L. Vodič Britanskog udruženja za Medicinsku mikologiju preporučuje donji željeni opseg serumske koncentracije posakonazola od ≥ 1 mg/L i 0.7 mg/L, za profilaksu i tretman.

Trenutno je dostupan Vodič za dijagnostikovanje i lečenje aspergiloza izdat od strane tri evropska udruženja koji strogo preporučuje upotrebu TDM-a kod svih pacijenata koji primaju oralnu suspenziju posakonazola. Kod pacijenata koji uzimaju lek u obliku tableta ili primaju i.v. infuziju, TDM treba primenjivati samo ako pacijent ne odgovara na lečenje ili ima neobjasnjivu toksicnost, ili kod onih kod koji patogen ima povišene MIK vrednosti.

Posaconazole and therapeutic drug monitoring

Jasmina R. Milovanović¹, Dejana T. Ružić-Zečević^{1,2}, Dragan R. Milovanović^{1,2}, Marina J. Kostić¹, Marko M. Folić^{2,3}, Olivera Z. Milovanović³, Srđan Stefanović³, Radmila M. Veličković Radovanović^{4,5}, Slobodan M. Janković^{1,2}

¹ Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

² Department of Clinical Pharmacology, Clinical Centre Kragujevac, Serbia

³ Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁴ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Niš, University of Niš, Niš, Serbia

⁵ Clinic of Nephrology, Clinical Centre Nis, Serbia

Posaconazole is used for the prophylaxis and treatment of invasive *Aspergillus* and *Candida* infections in severely immunocompromised patients, but also for the treatment of oropharyngeal candidiasis and fusariosis, chromoblastomycosis, mycetoma and coccidioidomycosis.

Apart of the pharmacokinetics differences related to the drug formulations (an oral suspension, gastro-resistant tablets and a solution for intravenous infusion), posaconazole has characterized by the large inter-individual variability, numerous the drug-drug interaction (a substrate and inhibitor for P glycoprotein and a potent CYP3A4 enzyme inhibitor) and the influences of various clinical factors. Posaconazole serum concentrations have to be frequently monitored to assure adequate exposure in patients with invasive aspergillosis in order to warrant its efficacy. Routine usage of therapeutic drug monitoring (TDM) is an essential tool for identification of patients with low systematic exposure of posaconazole in clinical practice and to avoid toxicity. The upper serum concentration at steady state related to posaconazole toxicity in patients is 3.75 mg/L. The British Society for Medical Mycology guidelines is recommended the target trough posaconazole levels ≥ 1 mg/L and 0.7 mg/L for treatment and prophylaxis, respectively.

Currently is available Guideline for diagnosis and management of *Aspergillus* diseases from the three European societies. In accordance with, TDM is strongly recommended for all patients that receiving posaconazole suspension both for prophylaxis and treatment. In patients who take tablets or receive i.v. posaconazole, TDM should only be applied if a patient is unresponsive to treatment or has unexplained toxicity, or in whom a pathogen has elevated MIC values.

Indukcija mitohondrijalne disfunkcije i stresa endoplazmatskog retikuluma doksorubicinom i 12-oksohenodeoksiholnom kiselinom

Bojan G. Stanimriov¹, Karmen M. Stankov¹, Nebojša M. Pavlović², Maja P. Danić³,
Svetlana S. Goločorbin-Kon², Jasmina N. Katanić¹, Momir M. Mikov³

¹ Katedra za biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

³ Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Različiti tipovi celularnih stresora mogu da indukuju stres endoplazmatskog retikuluma (ER) i posledičnu disfunkciju mitohondrija. Cilj ove studije je *in vitro* ispitivanje uticaja 12-oksohenodeoksiholne kiseline (12-OHD) na doksorubicinom (Dox)-indukovan stres ER i ekspresiju mitohondrijalnih markera apoptoze na ćelijskom modelu humanog adenokarcinoma dojke (MCF-7). Ćelije su tokom 24h inkubirane u medijumu sa 250 nM sa ili bez dodatka 25 mM 12-OHD. Nakon izolacije RNK i sinteze cDNK, genska ekspresija markera stresa ER, *GRP-78*, mitohondrijalnih pro- i anti-apoptotskih markera *BAX* i *BCL-2* je ispitana pomoću RT-qPCR. Inkubacija MCF-7 ćelija sa Dox je povećala ekspresiju *GRP-78*, markera stresa ER. Koinkubacija ćelija sa Dox i 12-OHD je povećala ekspresiju *GRP-78* u odnosu na negativnu kontrolnu grupu i ćelije tretirane samo sa Dox ($p < 0,001$). Povećanje ekspresije *GRP-78* je pratilo povećanje ekspresije pro-apoptotskog *BAX* kao i odnosa *BAX/BCL-2*, u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$) i Dox-tretiranu grupu ($p = 0,001$), ukazujući na aktivaciju apoptoze unutrašnjim mitohondrijalnim putem. Indukcija i amplifikacija stresa ER i mitohondrijalne disfunkcije pomoću Dox i 12-OHD u MCF-7 ćelijskoj liniji ukazuju na potencijal 12-OHD u poboljšanju farmakodinamskih osobina Dox.

Zahvalnost: HORIZON2020 MEDLEM projekat br.690876, Projekat Sekretarijata APV br.114-451-2072-/2016-02 i projekat Ministarstva obrazovanja, nauke i tehnološkog razvoja br. III41012.

The association of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress induced by doxorubicin and 12-oxochenodeoxycholic acid

Bojan G. Stanimriov¹, Karmen M. Stankov¹, Nebojša M. Pavlović², Maja P. Đanić³,
Svetlana S. Goločorbin-Kon², Jasmina N. Katanić¹, Momir M. Mikov³

¹ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

³ Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Various types of cellular stresses may trigger the stress of endoplasmic reticulum (ER) which may induce mitochondrial dysfunction. The objective of this study is *in vitro* examination of semisynthetic bile acid, 12-oxochenodeoxycholic acid (12-OHD) effects on doxorubicin-induced stress of the ER on the human breast adenocarcinoma cell model, MCF-7 cell line, as well as on the expression of mitochondrial-mediated apoptosis markers. Cells were treated with 250 nM of doxorubicin with or without supplementation of 25mM of 12-OHD for 24h. Following extraction of RNA and cDNA synthesis gene expression for *GRP-78*, *BAX* and *BCL-2* was assessed by RT-qPCR. Incubation of cells with doxorubicin increased *GRP-78* expression. Co-incubation with 12-OHD significantly increased the expression of *GRP-78* compared both to the control and the group of doxorubicin-treated cells ($p < 0.001$). The increased expression of *GRP-78* was associated with an increase in the expression of pro-apoptotic *BAX* as well as of *BAX/BCL-2* ratio, relative to control ($p < 0.001$) and a group of doxorubicin-treated cells ($p = 0.001$), indicating significant activation of apoptosis by mitochondrial pathway in co-treated group. Induction and amplification of the ER stress and mitochondrial dysfunction by doxorubicin and 12-OHD in malignant cells show potential to improve existing or to develop novel therapeutic strategies in oncology.

Supported by HORIZON2020 MEDLEM project No. 690876, and the Project for Scientific and Technological Development of Vojvodina No. 114-451-2072-/2016-02 and project of Ministry for education, science and technological development of the Republic of Serbia, grant III41012.

Usklađenost SmPC dokumenata različitih psihofarmaceutika u pogledu kontraindikacija

Jelena M. Čanji, Nemanja B. Todorović, Nebojša M. Pavlović, Svetlana S. Goločorbin-Kon, Nataša P. Milošević, Mladena N. Lalić-Popović

Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Sistemi zdravstvene zaštite često pribegavaju prevođenju pacijenata na generičke lekove, koji su jeftiniji u odnosu na brend formulacije. Prilikom propisivanja leka, lekari često ne znaju koji lekovi sa istom aktivnom supstancom su dostupni u apotekama, niti razlike u pojedinim njihovim karakteristikama. Studija u Nemačkoj je pokazala da od 78 ispitivanih aktivnih supstanci koje su dostupne na tržištu u više od jedne formulacije, više od polovine ima različit broj navedenih kontraindikacija u Sažetku karakteristika o leku (SmPC).

Obradeni su Sažeci karakteristika o leku (SmPC) lekova iz ATC grupa N05 (psiholeptici) i N06 (psihoanaleptici). Podaci su preuzeti sa zvanične stranice Agencije za lekove i medicinska sredstva. Posmatrana je sekcija 4.3. Kontraindikacije za iste aktivne farmaceutske sastojke i iste doze oblika za peroralnu upotrebu. Od ukupno 52 analizirane supstance, u Srbiji su 27 supstanci registrovane u više od jedne formulacije. Analizirano je ukupno 255 SmPC. Razlike u broju navedenih kontraindikacija pronađene su za 5 aktivnih supstanci, što je 18,52% od analiziranih supstanci sa više od jedne formulacije, a to su: fluoksetin, bupropion, flufenazin, haloperidol i diazepam.

Analizom je utvrđeno da postoje razlike u kontraindikacijama između pojedinih psihofarmakoloških lekova istih aktivnih farmaceutskih sastojaka, što može dovesti do dilema u propisivačkoj praksi.

Zahvalnica: Ovu studiju je podržalo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat TP31071-2).

Congruence of SmPC documents of different psychopharmaceuticals with regard to contraindication

Jelena M. Čanji, Nemanja B. Todorović, Nebojša M. Pavlović, Svetlana S. Goločorbin-Kon, Nataša P. Milošević, Mladena N. Lalić-Popović

Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Due to the limited financial resources at their disposal, healthcare systems often resort to translating patients to generic medicines, which are less expensive than brand formulations. When prescribing medications, doctors often don't know what medicines with the same active substance are available in pharmacies, or differences in their characteristics. A study in Germany found that more than half of the 78 analyzed active substances that have more than one formulation available have different numbers of contraindications in the Summary of Product Characteristics (SmPC). In Serbia, there is currently no systematic evaluation of differences in SmPC drugs with the same active substance.

Summary of Product Characteristics (SmPCs) of ATC groups N05 (psycholeptics) and N06 (psychoanaleptics) were analyzed. The data was taken from the official website of the Agency for Medicinal Products and Medical Devices. Section 4.3 Contraindications was observed for the same active pharmaceutical ingredients and the same dose for peroral use. Out of 52 substances analyzed, 27 substances have more than one formulation registered in Serbia. A total of 255 SmPCs were observed. Differences in the number of these contraindications were found for 5 active substances, which is 18.52% of the analyzed substances with more than one formulation, namely: fluoxetine, bupropion, flufenazine, haloperidol and diazepam.

The analysis found that there are differences in contraindications between particular psychopharmacological drugs of the same active pharmaceutical ingredients, which may lead to dilemmas in prescriptive practice.

Acknowledgements: This study was supported by The Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (project TP31071-2).

Nanotehnoške formulacije lekova za primenu na koži: sadašnji status i perspektive

Nebojša M. Pavlović¹, Ana D. Tomas-Petrović², Svetlana S. Goločorbin-Kon¹, Momir M. Mikov²

¹ Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Koža je najveći organ ljudskog tela, ali njen sastav čini je nepropusnom za brojne lekove. S obzirom da se patološke promene kod inflamatornih dermatozâ javljaju u epidermisu i dermisu, problem za pojedine antiinflamatorne lekove je njihova neefikasna perkutana penetracija. Nanotehnologija može da omogući bolji prodor lekova, ispoljavajući kontrolisano oslobađanje aktivnih sastojaka u željenim slojevima kože. Nano-nosači su se pojavili kao obećavajući sistemi za isporuku lekova koji imaju nekoliko prednosti u odnosu na standardne topikalne formulacije, kao što su povećana površina, bolja rastvorljivost, poboljšana stabilnost, kontrolisano oslobađanje aktivnih sastojaka, smanjena iritacija kože, zaštita od degradacije i poboljšan prodor aktivnih principa u kožu. Nano-nosači koji se danas koriste u kozmetici su čvrste lipidne nanočestice (SLN) i nanostrukturni lipidni nosači (NLC), nanoemulzije, suspenzije nanočestica i polimerne nanočestice, između ostalih. Nanočestice su našle široku primenu u biomedicini, ali i dalje imaju značajna ograničenja kod isporuke lekova kroz kožu. Analiza biokompatibilnosti i toksičnosti uz računsko modeliranje interakcije ćelija i nanočestica se moraju koristiti u procesu dizajniranja formulacije. Nanotehnoški pristup ima potencijal da se postigne kontrolisana isporuka lekova kroz kožu, ali je neophodna dalja karakterizacija novih inteligentnih nanomaterijala da bi se koristila u novim sistemima za isporuku lekova za inflamatorne bolesti kože.

Ovaj rad je podržan kroz grant programa 'Pokreni se za nauku' pod nazivom 'Nanotehnoški pristup u razvoju savremenih dermalnih terapijskih sistema' od strane Centra za razvoj liderstva i kompanije Filip Moris, Srbija.

Nanotechnological drug formulations in skin delivery: current status and future perspectives

Nebojša M. Pavlović¹, Ana D. Tomas-Petrović², Svetlana S. Goločorbin-Kon¹, Momir M. Mikov²

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

The skin is the largest organ of the human body, but its architecture and composition make it impermeable to numerous drugs. Given that pathological changes in inflammatory dermatoses may arise in epidermis and dermis, a great issue related to some anti-inflammatory drugs is their inefficient percutaneous penetration, which limits the amount of the active ingredient able to reach the site of action. Nanotechnology can assist in drug penetration, offering controlled release of active ingredients at the desired skin layers. Nanocarriers have emerged as promising drug delivery systems offering several advantages over conventional skin delivery, such as increased surface area, higher solubility, improved stability, controlled release of active ingredients, reduced skin irritancy, protection from degradation, and improved permeation of active principles into the skin. The different nanocarrier systems used in cosmetics nowadays include nanolipid delivery systems such as solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC), nanoemulsions, nanoparticle suspensions, and polymer nanoparticles, among others. Nanoparticles have numerous uses in biomedical applications, but still pose significant limitations for drug delivery through the skin. Biocompatibility and toxicity analysis alongside computational modelling of the nanoparticle cell membrane interaction should be used in the formulation design process. Nanotechnological approach has the potential to achieve drug delivery through the skin while maintaining the normal skin barrier function. However, the further characterization of novel intelligent nanomaterials is still required to be used in novel drug delivery systems for inflammatory skin diseases.

This study was supported by the ‘Start Up for Science’ grant entitled ‘Nanotechnological approach in development of novel dermal drug delivery systems’ funded by Philip Morris and Center for Leadership Development, Serbia.

Procena inhibitorne aktivnosti metabolita gliklazida nastalih aktivnošću crevne mikroflore prema citohromima P450

Nebojša M. Pavlović¹, Maja P. Đanić², Bojan G. Stanimirov³, Slavica Lazarević², Svetlana S. Goločorbin-Kon¹, Momir M. Mikov²

¹ Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

³ Katedra za biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Nakon primene leka, pacijenti su izloženi ne samo leku već i njegovim metabolitima. Uloga metabolita lekova u inhibiciji citohroma P450 (CYP) i sledstvenim interakcijama sa lekovima postala su tema od velikog naučnog interesa. Stoga su Evropska agencija za lekove (EMA) i Američka Uprava za hranu i lekove (FDA) donele strategije za procenu interakcija metabolita lekova sa metaboličkim enzimima. Međutim, značaj metabolita nastalih aktivnošću crevne mikroflore još uvek nije u potpunosti prepoznat. Gliklazid je oralni antidijabetik koji karakterišu razlike u terapijskom odgovoru među pacijentima, što se delimično može pripisati interindividualnim razlikama u sastavu crevne mikroflore s obzirom na ogroman metabolički kapacitet. Metaboličke reakcije gliklazida posredovane enzimima intestinalnih bakterija prvo su analizirane korišćenjem dva softvera za predviđanje metabolizma, što je rezultiralo identifikacijom 10 potencijalnih metabolita nastalih reakcijama hidrolize i hidroksilacije. CypRules Server je zatim korišćen da proceni da li ovi metaboliti mogu inhibirati citochrome (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4). CypRules predviđa svoje rezultate na osnovu algoritma C5.0, računajući na osnovu Mold2 2D deskriptora. Na osnovu sadržaja strukturnih informacija ispitivanih metabolita, nijedan od njih nije identifikovan kao CYP inhibitor, što ukazuje da verovatno ne doprinose interakciji sa lekovima. Iako se lista metabolita koji doprinose inhibiciji citohroma stalno proširuje, razvoj novih eksperimentalnih i računarskih metoda predviđanja bi bio od izuzetne koristi.

Ovaj rad je podržan od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, projekat broj III 41012.

CYP inhibition assessment of gut microbiota-derived metabolites of gliclazide

Nebojša M. Pavlović¹, Maja P. Danić², Bojan G. Stanimirov³, Slavica Lazarević², Svetlana S. Goločorbin-Kon¹, Momir M. Mikov²

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

³ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Following the drug administration, patients are exposed not only to the parent drug itself, but also to its metabolites. The role of drug metabolites in cytochrome P450 (CYP) inhibition and subsequent drug-drug interactions has recently become a topic of considerable scientific interest. Therefore, European Medicines Agency (EMA) and US Food and Drug Administration (FDA) established strategies for the evaluation of interactions of circulating drug metabolites with drug-metabolizing enzymes. However, the significance of gut microbiota-derived metabolites is still not completely recognized. Gliclazide is an oral hypoglycemic drug characterized by interindividual differences in the therapeutic response among patients, which could be partly ascribed to interindividual differences in intestinal microbiota composition due to their huge metabolic capacity. The metabolic reactions of gliclazide mediated by microbial enzymes were first analyzed using two gut metabolism prediction system softwares, which resulted in identification of 10 potential metabolites generated by hydrolysis and hydroxylation reactions. CypRules Server was then used to assess if these metabolites may inhibit CYPs (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4). CypRules predicts its results based on C5.0 algorithm, and the rules are calculated based on Mold2 2D descriptors. Based on structural information content of all investigated metabolites, none of the metabolites was identified as CYP inhibitor, suggesting that they may not contribute to drug interactions. Although the list of metabolites contributing to CYP inhibition is constantly being expanded, the development of novel experimental and computational methods of predicting interacting metabolites would be beneficial.

This work was supported by the Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia, grant No. III 41012.

Ekscipijensi u formulacijama topikalnih kortikosteroida sa potencijalom za izazivanje neželjenih reakcija na lek

Nemanja B. Todorović¹, Svetlana S. Goločorbin-Kon¹, Nebojša M. Pavlović¹, Jelena M. Čanji¹, Katarina D. Jeremić¹, Boris Ž. Milijašević², Mladena N. Lalić-Popović¹

¹ Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Pomoćne supstance su sastojci lekova koji često predstavljaju njihov najveći deo i u idealnom slučaju radi se o farmakološki i hemijski inertnim jedinjenjima. Međutim, danas su poznati brojni neželjeni efekti ekscipijensa zavisni od doze i puta primene. Cilj rada je bio da se utvrdi zastupljenost ovakvih ekscipijenasa u lekovima koji su dozvolu za puštanje leka u promet dobili od Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), a koji kao aktivni farmaceutske sastojak imaju kortikosteroidno jedinjenje i namenjeni su za lokalnu primenu. Analizirane su subsekcije šest (Lista pomoćnih supstanci) sažetaka karakteristika lekova dostupnih na zvaničnoj veb stranici ALIMS-a. Ekscipijens je smatran da ima potencijal za izazivanje neželjenih reakcija na lek ako je naveden na spisku ekscipijenasa sa poznatim delovanjem (EPD) izdatim od strane Evropske agencije za lekove. Sedamdeset procenata analiziranih lekova je sadržalo bar jedan EPD. Detektovani su propilen glikol i njegovi estri, cetostearil alkohol, holesterol, parahidroksibenzoat, benzalkonijum hlorid, benzil alkohol i lanolin. Najveći deo ovih ekscipijenasa (pet od sedam) imaju funkciju konzervansa u formulaciji leka. Iako kod najvećeg broja pacijenata neželjeni efekti uzrokovani ekscipijensima ne bi trebali biti eksprimirani, poznavanje ove mogućnosti bitno je sa aspekta obezbeđivanja optimalne terapije kod onih pojedinaca kod kojih to nije slučaj.

Zahvalnica: Ovu studiju je podržalo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat TP31071-2).

Excipients in topical corticosteroid formulations with potential to cause adverse drug reactions

Nemanja B. Todorović¹, Svetlana S. Goločorbin-Kon¹, Nebojša M. Pavlović¹, Jelena M. Čanji¹, Katarina D. Jeremić¹, Boris Ž. Milijašević², Mladena N. Lalić-Popović¹

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Excipients are the constituents of medicines that often matter the biggest part of them and ideally they are pharmacologically and chemically inert compounds. However, a number of threshold- and route-dependent undesired effects of excipients are known today. The aim of this study was to determine the presence of such excipients in medicines that have received marketing authorization from the Medicines and Medical Devices Agency of Serbia (MMDAS), which as an active pharmaceutical ingredient have a corticosteroid compound and are intended for topical administration. Subsections six (List of Excipients) of the summary of product characteristics (SmPC) available on the MMDAS official website were analyzed. An excipient was considered to have the potential to cause adverse drug reactions if it was listed on the excipients with known effect (EKE) list issued by the European Medicines Agency. Seventy percent of the medicines analyzed contained at least one EKE. Propylene glycol and its esters, cetostearyl alcohol, cholesterol, parahydroxybenzoate, benzalkonium chloride, benzyl alcohol and lanolin were detected. Most of these excipients (five out of seven) have a preservative function in the drug formulation. Although the majority of patients will not express the undesirable effects caused by EKE, knowledge of these options is important from the aspect of providing optimal therapy for those individuals who will.

Acknowledgements: This study was supported by The Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (project TP31071-2).

Metotreksat: novi aspekti istraživanja sa ciljem poboljšanja terapijskog odgovora u akutnoj limfoblastnoj leukemiji kod dece

Slavica Lazarević¹, Maja P. Danić¹, Svetlana S. Goločorbin-Kon², Momir M. Mikov¹

¹ Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Metotreksat je antifolatnik lek koji se u klinici koristi decenijama kao deo tretmana akutne limfoblastne leukemije (ALL) kod dece. Poslednjih nekoliko godina bili smo svedoci značajnog porasta stope preživljavanja zahvaljujući evaluciji doziranja i terapijskih protokola. Međutim, velike interindividuelne razlike u farmakokinetici MTX-a i razvoj rezistencije i dalje su ograničavajući faktori. Cilj ovog preglednog rada je da istakne potrebu za daljim istraživanjem u ovoj oblasti.

Pokazano je da administracija visokih doza MTX-a ubrzava nastajanje aktivnih metabolita MTX-a - poliglutamata (MTX-PG) koji se akumuliraju u kancerskim limfoblastima i surogatnim eritrocitima. Takođe, utvrđeno je da nakon visokih doza, MTX ulazi u ćelije ne samo pomoću nosača redukovanog folata već i pasivnom difuzijom. S obzirom na kratak poluživot MTX-a i povezanost MTX-PG-a sa antileukemijskim ishodom, dosta pažnje je posvećeno praćenju nivoa MTX-PG-a kao potencijalnih markera za unapređenje terapije MTX-om. Ipak, tačni mehanizmi odgovorni za smanjenu intracelularnu akumulaciju MTX-PG-a još uvek nisu dovoljno razjašnjeni. Pretpostavlja se da varijacije gena za efluks transportere poliglutamata igraju ulogu u produženoj eliminaciji MTX-PG-a i u razlikama terapijske efikasnosti. Sama farmakogenetika i praćenje nivoa MTX-PG-a u eritrocitima pomoću tečne hromatografije/masene spektroskopije najverovatnije nisu dovoljne za tačne prognoze terapijskog odgovora pacijenta.

Dakle, temeljna in vitro ispitivanja transportera za MTX-PG-e i analiza biohemijskih promena u vezi sa kretanjem MTX-a u organizmu je neophodna radi unapređenja znanja o MTX-u i efikasnije i bezbednije personalizacije terapijskih režima ALL.

Ovaj rad je podržan od strane HORIZON 2020 MEDLEM projekta br. 690876 i Projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, br. III 41012.

Methotrexate: new research aspects for improved clinical response in childhood acute lymphoblastic leukemia

Slavica Lazarević¹, Maja P. Đanić¹, Svetlana S. Goločorbin-Kon², Momir M. Mikov¹

¹ Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Methotrexate (MTX) is the antifolate that has been in clinical use for decades as a component of the curative regimen of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). In recent years, we have witnessed dramatic improvements in survival due to evaluation of the most effective doses and therapeutic schedules. However, large interindividual variability of MTX pharmacokinetics and development of drug resistance are still limiting factors. The aim of this review is to highlight the need for further research in this area.

It has been shown that administration of high doses of MTX enhanced formation of MTX active metabolites - polyglutamates (MTXPGs) that accumulate in leukemic blasts and surrogate erythrocytes. Also, it has been demonstrated that after high doses MTX entered the cell not only via reduced folyl carrier but also by passive diffusion. Considering the short plasma half-life of the parent drug and MTXPGs correlation with antileukemic events, great attention has been placed in the monitoring of MTXPGs levels as potential markers for refinement of MTX therapy. Nevertheless, exact mechanisms responsible for reduced intracellular amounts of MTXPGs have not been fully elucidated. Variations in the genes implicated in polyglutamate efflux transporters may play role in the prolonged elimination of MTX and differences in treatment efficacy. Pharmacogenetics alone and the monitoring of MTXPGs levels in erythrocytes by liquid chromatography-mass spectrometry might have not been enough for accurate predictions of patients' clinical response.

Therefore, thorough in vitro experiments of MTXPGs transporters and the analysis of biochemical changes around the MTX pathway would be desirable to fill the gap in current knowledge about MTX and to personalize the use of ALL regimens more effectively and safely.

This work was supported by the HORIZON 2020 MEDLEM project No. 690876 and the Project of Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia, grant No. III 41012.

Hepatoprotektivna i antioksidativna svojstva različitih uzoraka meda

*Nikola B. Martić, Aleksandar L. Rašković, Nemanja Đ. Petrović, Marija M. Lučić,
Nastasija P. Milošević*

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Različite vrste meda pokazuju drugačije farmakološke aktivnosti usled razlika u svom sastavu. Med, zbog svog karakterističnog sastava, pokazuje potencijalne antioksidativne, kao i hepato i nefroprotektivne efekte.

Ispitivanje je sprovedeno na belim laboratorijskim pacovima soja Wistar. Životinje su pretretirane per os tokom 7 dana, različitim uzorcima meda u dozi od 2 mL/kg, a zatim im je osmog dana data toksična doza paracetamola 600 mg/kg telesne mase. Životinje su žrtvovane nakon 24 časa i metodom kardiopunkcije su uzeti uzorci krvi u kojima su dalje određivane vrednosti biohemijskih parametara pokazatelja funkcije jetre i bubrega dok je homogenat jetre korišten za ispitivanje aktivnosti enzima oksidativnog stresa.

Aktivnost alanin i aspartat aminotransferaze kod životinja pretretiranih medom je statistički značajno niža u odnosu na grupu koja je pre paracetamola dobijala fiziološki rastvor. Koncentracije uree, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu pacova tretiranih medom bile su niže u poređenju sa kontrolom. Primena toksične doze paracetamola značajno je povećala aktivnost enzima oksidativnog stresa u odnosu na kontrolu.

Ispitani uzorci meda poseduju značajan hepato i nefroprotektivni potencijal u uslovima paracetamolom izazvanog oksidativnog stresa kao i značajan antioksidativni potencijal.

Ispitivanje je podržano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat br. 41012).

Hepatoprotective and antioxidant properties of different honey samples

Nikola B. Martić, Aleksandar L. Rašković, Nemanja Đ. Petrović, Marija M. Lučić, Nastasija P. Milošević

Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Various types of honey show different pharmacological activities due to differences in the composition of honey. Honey, because of its characteristic composition, show potential hepato and nephroprotective effects.

The research was conducted on white Wistar laboratory rats. During 7 days the animals were orally pretreated with different honey samples (2mL/kg), and in 8th day they received one toxic dose of paracetamol (600mg/kg). After 24h, animals were sacrificed, samples of blood were collected by using the cardiopunction method and used in the assessment of biochemical parameters. Liver homogenate was used for testing of oxidative stress parameters.

The activity of alanine and aspartate aminotransferase in animals pretreated with honey were significantly lower in comparison with the group which received saline. Urea, creatinine and uric acid concentrations in serum treated with honey were lower compared to control. The use of the toxic dose of paracetamol significantly increased the activity of oxidative stress enzymes compared to control. Examined honeys shown significant hepato- and nephro-protective effects in conditions of paracetamol induced oxidative stress and significant antioxidant potential.

This study was supported by Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (project No. 41012).

Bioaktivnost tinkture konoplje kod pacova sa dijabetesom

Ana D. Tomas-Petrović, Nebojša P. Stilinović, Zdenko S. Tomić, Olga J. Horvat, Ana J. Sabo

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Uvod: Oksidativni stress je jedan od faktora povezanih sa razvojem komplikacija dijabetesa, stoga supstance sa izraženim antioksidativnim osobinama mogu biti od značaja u tretmanu dijabetesa. Stoga, cilj ovog rada je bio da se odrede efekti tinkture konoplje (*Cannabis sativa* L.) na metabolički i oksidativni status kod dijabetičnih životinja.

Metode: Tinktura je davana oralno zdravim jedinkama Wistar pacova sa streptozotocin izazvanim dijabetesom. Kontrolna grupa je tretirana na isti način. Nakon 7 dana, glukoza našte, parametri jetrene i bubrežne funkcije, lipidni profil su određeni u plazmi. Homogenati jetre su korišteni za određivanje enzima antioksidativne zaštite spektrofotometrijski.

Rezultati: Dijabetične životinje tretirane tinkturom su dobile više na masi (23.0 ± 5.1 g) nego kontrolna grupa dijabetičnih životinja (18.5 ± 3.6 g, $p < 0.05$). Takođe, tretman tinkturom povoljno je uticao na lipidni profil - tretirane životinje su imale značajno niže vrednosti triglicerida nego kontrolne grupe. Tinktura je sprečila porast intenziteta lipidne peroksidacije, izražen kod dijabetičnih životinja. Kod dijabetičnih životinja aktivnosti antioksidativnih enzima katalaze, peroksidaze, glutathion reduktaze i peroksidaze nakon tretmana tinkturom bile su približne vrednostima zabeleženim kod zdravih životinja.

Zaključak: Tretman tinkturom konoplje je pozitivno uticao na metaboličku kontrolu dijabetičnih životinja, sprečio gubitak telesne mase i ublažio efekte oksidativnog stresa, stoga ovi rezultati predstavljaju osnovu za dalje ispitivanje preparata konoplje za primenu kod različitih hroničnih bolesti povezanih sa oksidativnim stresom.

Ovaj rad je podržan od strane projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja broj 41012 i od strane projekta Pokrajinskog sekretarijata za visokoobrazovanje i naučno-istraživačku delatnost Autonomne pokrajine Vojvodine (projekat broj 142-451-2158/2019-02).

Bioactivity of hemp tincture in diabetic rats

Ana D. Tomas-Petrović, Nebojša P. Stilinović, Zdenko S. Tomić, Olga J. Horvat, Ana J. Sabo

Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Background: Oxidative stress is a major factor contributing to the development of diabetes complications, therefore substances which exhibit antioxidant properties can be important in diabetes treatment. Therefore, the aim of this study was to examine the effect of the hemp (*Cannabis sativa* L.) tincture on metabolic and oxidative status in diabetic rats.

Methods: Extract was administered orally to streptozotocin-induced diabetic and control Wistar rats. After 7 days, fasting plasma blood glucose, parameters of liver and renal function and lipid levels were determined in plasma. Antioxidant enzymes and oxidative status in the liver homogenates were measured using spectrophotometric methods.

Results: Diabetic animals treated with hemp gained more weight (23.0 ± 5.1) compared to diabetic control (18.5 ± 3.6 , $p < 0.05$). Also, treatment with cannabis favorably affected the lipid status of these animals. Animals treated with cannabis preparations had statistically significantly lower triglyceride values than controls. Hemp extract prevented increase in lipid peroxidation in liver homogenates, noted in diabetic animals. Furthermore, pre-treatment with studied extract during 7 days significantly reversed the activities of antioxidant enzymes catalase, peroxidase, glutathione peroxidase and glutathione reductase in liver homogenates.

Conclusion: Industrial cannabis tincture has beneficial effects metabolic status in diabetic animals. Treatment with cannabis tincture prevented weight loss in animals with diabetes, and ameliorated oxidative stress, therefore these results provide the basis for further testing of hemp preparations for use in different chronic diseases associated with oxidative stress.

This work was supported by the Ministry of Science and Technological Development, Republic of Serbia, project No. 41012 and and by the Provincial Secretariat for Science and Technological Development, Autonomous Province of Vojvodina (project No. 142-451-2158/2019-02).

Trenutne mogućnosti ispitivanja dermatofarmakokinetike

Ana D. Tomas-Petrović¹, Nebojša M. Pavlović², Nebojša P. Stilinović¹, Zdenko S. Tomić¹, Ana J. Sabo¹

¹ Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Dermatološki lekovi uključuju širok spektar pripravaka koji su dizajnirani tako da deluju lokalno na bolesnoj koži nakon nanošenja na površinu. Cilj je maksimizirati koncentraciju leka na mestu delovanja unutar kože uz, u idealnom slučaju, minimalno sistemsko izlaganje leku. Ovaj rad daje pregled trenutnih mogućnosti određivanja dermalne bioraspodivnosti i farmakokinetike leka u koži. Identifikovano je nekoliko metoda: tehnika uklanjanja trake površinskog sloja kože (eng. *tape stripping technique* - TST), vazokonstriktorna proba (VC), mikrodijaliza i različite imidžing metode (infracrvena spektroskopija, konfokalno laserska mikroskopija). TST se bazira na principu da je *stratum corneum* najčešće glavna prepreka prodiranju lokalno primenjenih lekova, te je stoga nivo leka u uklonjenom delu površnog sloja koža povezan s onima postignutim u dubljim slojevima derma. Vazokonstriktorna proba kože je farmakodinamički test koji služi kao zamena kliničkih ispitivanja prilikom ispitivanja bioekvivalentnosti lokalnih glukokortikoida, koji je primenjiv za celu klasu ove grupe lekova. Kožna mikrodijaliza je poluin vazivna tehnika u kojoj se polupropustljivi kateter za mikrodijalizu plasira u željeni sloj kože (epidermis ili dermis), što omogućava direktno merenje slobodnih koncentracija leka u koži. Uprkos postojanju više dostupnih metoda, za sada ne postoje jasni regulatorni zahtevi niti smernice za određivanje dermatofarmakokinetike lekova.

Ovaj rad je podržan kroz grant programa 'Pokreni se za nauku' pod nazivom 'Nanotehnološki pristup u razvoju savremenih dermalnih terapijskih sistema' od strane Centra za razvoj liderstva i kompanije Filip Moris, Srbija.

Current options for dermatopharmacokinetics assesment

Ana D. Tomas-Petrović¹, Nebojša M. Pavlović², Nebojša P. Stilinović¹, Zdenko S. Tomić¹, Ana J. Sabo¹

¹ Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Dermatological medications include a wide array of products designed to exert a local effect following topical application on the skin surface. The ration behind this is to maximize drug concentration at the site of action within the skin layers with minimal systemic uptake. This paper summarizes current options for determination of dermal drug bioavailability. Several methods were identified for assessing dermal drug delivery in clinical setting: the tape stripping technique (TST), viable human skin blanching or vasoconstrictor (VC) assay, cutaneous microdialysis and imaging methods (attenuated total reflectance Fourier-transform infrared spectroscopy, confocal laser scanning microscopy). TST offers a real alternative for local bioavailability assessment of topically applied dermatological agents, as the *stratum corneum* is usually the main obstacle to the penetration of topically applied compounds, drug levels in the barrier should be correlated with those attained in the underlying tissue). The vasoconstrictor or skin blanching assay is a pharmacodynamic assay which supplants the use of clinical trials to demonstrate the bioequivalence of topical glucocorticoids. It is currently the only surrogate test accepted by the agency that is applicable to an entire class of topical drug products. Cutaneous microdialysis is classified as a semi invasive technique in which a semipermeable microdialysis probe is inserted into target skin layers (epidermis or dermis), which allows for direct measurement of free, unbound drug levels in the skin. Despite several options identified, for the present, there are no clear regulatory requirements and guidelines for determination of skin pharmacokinetics.

This study was supported by the ‘Start Up for Science’ grant entitled ‘Nanotechnological approach in development of novel dermal drug delivery systems’ funded by Philip Morris and Center for Leadership Development, Serbia.