

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)
ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

ČASOPIS SAVEZA
FARMACEUTSKIH
UDRUŽENJA SRBIJE

6/2014

SADRŽAJ – CONTENTS

Stručni radovi – Professional papers

- **Zorica Stojić-Vukanić, Nevena Arsenović-Ranin, Jelena Antić-Stanković, Marina Milenković** 457

Neželjeni efekti bioloških lekova: reakcije preosetljivosti

Adverse side-effects of biological agents: hypersensitivity reactions

- **Andelija Malenović, Biljana Jančić-Stojanović, Darko Ivanović** 473

Određivanje sadržaja pseudoefedrina, paracetamola i askorbinske kiseline u peroralnom prašku primenom reverzno–fazne tečne hromatografije

Determination of pseudoephedrine, paracetamole and ascorbic acid in multicomponent powder using reversed-phase chromatographic method

- **Jovana Brkić, Ljiljana Tasić, Dušanka Krajnović** 487

Učinak farmaceuta na kliničke ishode kod pacijenata u palijativnoj nezi: kratak pregled

Utility of pharmacists on clinical outcomes of patients in palliative care: a short review

Prilozi – Contributions

- **Prikaz knjige „Obrazovanje farmaceuta u Srbiji: na prekretnici između tradicionalnog i savremenog”** 499
- **Spisak recenzenata radova u 2014. godini** 503

Obaveštenja – Informations

- **Spisak studenata koji su završili diplomske osnovne studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini** 506
- **Spisak studenata koji su završili integrisane akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini** 509
- **Spisak studenata koji su završili specijalizaciju zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini** 517
- **Spisak studenata koji su završili specijalističke akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini** 520
- **Spisak odbranih doktorskih disertacija na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini** 534
- **Spisak odbranih magistarskih teza na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini** 539

Neželjeni efekti bioloških lekova: reakcije preosetljivosti

**Zorica Stojić-Vukanić*, Nevena Arsenović-Ranin,
Jelena Antić-Stanković, Marina Milenković**

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za mikrobiologiju i imunologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

* Autor za korespondenciju: e-mail zoricav@pharmacy.bg.ac.rs (Tel: + 381 11 3951224)

Kratak sadržaj

Više od dve decenije biološki lekovi (proteini dobijeni iz bioloških izvora, kao što su bakterije, gljive ili ćelije sisara) koriste se u terapiji različitih autoimunskih/ inflamatornih bolesti i tumora kod ljudi. Primena ovih lekova praćena je pojavom novih neželjenih efekata koji se mogu svrstati u pet različitih grupa koje se obeležavaju slovima grčkog alfabeta (od α do ϵ). Reakcije preosetljivosti koje se vezuju za imunogenost bioloških lekova su klasifikovane kao reakcije iz grupe tip β . U praksi, svi proteini koji se koriste kao biološki lekovi, pokreću imunski odgovor, a kao rezultat nastaju anti-lek antitela. Brojni faktori koji su vezani za sam lek, pacijenta ili način davanja leka mogu da utiču na imunogenost nekog biološkog leka. Anti-lek antitela mogu da se vežu za lek i smanje njegovu efikasnost ili da izazovu reakcije preosetljivosti (uglavnom tip I, ređe tip III). Infuzijska reakcija, koja se javlja već u toku davanja infuzije leka ili u okviru jednog sata od njenog završetka, jedna je od najčešćih reakcija preosetljivosti na biološke lekove. U ovom radu opisani su faktori koji mogu da utiču na imunogenost bioloških lekova i patogenetski mehanizmi reakcija preosetljivosti na biološke lekove.

Ključne reči: imunogenost, biološki lekovi, anti-lek antitela, neželjeni efekti, monoklonska antitela

Uvod

Više od dve decenije biološki lekovi (proteini dobijeni iz bioloških izvora, kao što su bakterije, gljive ili ćelije sisara), pre svega citokini, monoklonska antitela (mAt) i fuzioni proteini, koriste se u terapiji različitih autoimunskih/inflamatornih bolesti i tumora kod ljudi. Primena ovih lekova praćena je pojavom neželjenih efekata koji se razlikuju od onih koji nastaju nakon primene klasičnih/hemijskih lekova. Neželjeni efekti bioloških lekova često zavise od prirode ciljnog molekula na koji oni deluju i povezuju se sa biološkim efektima dejstva tih molekula. Imajući u vidu specifičnost neželjenih efekata bioloških lekova napravljena je posebna klasifikacija njihovih neželjenih efekata. Prema klasifikaciji koju je predložio Pichler (1) neželjeni efekti se svrstavaju u pet različitih grupa koje se obeležavaju slovima grčkog alfabeta (od α do ϵ) da bi se razlikovali od klasifikacije neželjenih efekata hemijskih lekova.

Neželjeni efekti koji se svrstavaju u **Tip α** se povezuju sa sistemskom primenom relativno visokih koncentracija citokina ili sa visokom koncentracijom citokina koji se oslobađaju u cirkulaciju nakon primene biološkog leka, a što se oznaćava kao sindrom oslobađanja citokina (engl. cytokines released syndrome, CRS). Druga grupa neželjenih efekata (**Tip β**) povezuje se sa reakcijama preosetljivosti na biološki lek koje mogu biti posredovane antitelima (najćešće IgE i IgG klase) i T-limfocitima. Velika grupa neželjnih efekata, koji se ne mogu objasniti ni povećanom koncentracijom citokina ni indukcijom preosetljivosti, povezuje se sa imunskim/citokinskim disbalansom (engl. immune/cytokine imbalance syndromes) svrstana je u **tip γ** . Kao posledica ovog disbalansa moće doći do razvoja imunodeficijencija, autoimunosti ili alergijskih reakcija. Neželjeni efekti **tipa δ** vezani su za primenu antitela u terapiji tumora i nastaju onda kada antitelo koje je usmereno protiv antigena na tumorskoj ćeliji ukršteno reaguje sa netumorskim ćelijama koje ispoljavaju taj isti antigen (ukrštena reaktivnost). Relativno mali broj bioloških lekova moće da prouzrokuje simptome koji ne pogađaju direktno imunski sistem (**Tip ϵ**). Ovi efekti na posredan naćin ukazuju na inicijalno nepoznate funkcije biološkog leka ili ciljnog molekula (1).

Reakcije preosetljivosti - neželjeni efekti iz grupe tipa β

U neželjene efekte iz grupe tipa β svrstavaju se reakcije preosetljivosti koje se povezuju sa imunogenošću bioloških lekova. U celini gledano, hronićna primena bioloških lekova dovodi do aktivacije imunskog odgovora i nastanka anti-lek antitela. Iako podaci višegodišnjih istraćivanja pokazuju da je nastanak anti-lek antitela pre pravilo nego izuzetak, kod velikoj broja pacijenata ona ne utiću na efikasnost ili bezbednost primene biološkog leka. U slućajevima kada su registrovani neželjeni efekti anti-lek antitela oni su bili vezani za smanjenje efikasnosti leka, za neutralizaciju njegovog delovanja (u slućaju nastanka neutrališućih anti-lek antitela) ili za razvoj reakcije preosetljivosti na lek (2).

Imunski mehanizmi nastanka anti-lek antitela

Danas je opšte prihvaćeno da je humoralna imunost, koja je posredovana antitelima, najzastupljeniji oblik imunosti tokom primene većine bioloških lekova (3). S obzirom da su biološki lekovi proteini, za sintezu antitela je neophodno učešće T-ćelija, pa se ovi antigeni, kao i humorani imunski odgovor koji pokreću, označavaju kao T-zavisni (4). Praktično, to znači da kada se primeni biološki lek, njega preuzimaju i obrađuju antigen-prezentujuće ćelije (APĆ), a zatim ga prezentuju pomoćničkim CD4+ (engl. helper, Th) T-limfocitima, koji se aktiviraju kada ga prepoznaju. Ove ćelije (Th limfociti) zatim imaju važnu ulogu u aktivaciji i diferencijaciji B-ćelija u ćelije koje će sekretovati antitela različitih klasa (IgG, IgE ili IgA) i visokog afiniteta (4, 5). Podaci iz literature pokazuju da su anti-lek antitela IgG klase najzastupljenija tokom imunskog odgovora na različite biološke lekove i da su ozbiljni neželjeni efekti koji mogu da se ispolje tokom primene bioloških lekova uglavnom posledica visokog nivoa anti-lek antitela IgG klase (2).

Ređe, biološki lekovi mogu da se ponašaju kao neproteinski ili T-nezavisni antigeni i da direktno aktiviraju B limfocite bez pomoći T-ćelija. To se najčešće dešava kada biološki lekovi formiraju agregate koji na svojoj površini imaju neke strukture koje se ponavljaju (podsećaju na strukture mikroorganizama) (5). Agregati mogu nastati usled različitih interakcija između proteina, kao što su hidrofobne reakcije, ili strukturnih promena koje su posledica hemijskih modifikacija - oksidacije ili deamidacija. Faktori koji utiču na stepen agregacije su i pH, temperatura, koncentracija, dodirna površina vazduh-tečnost i drugi faktori (2, 6). Kao rezultat T-nezavisnog imunskog odgovora nastaju antitela IgM klase niskog afiniteta (4).

Faktori koji utiču na imunogenost

Faktori vezani za sam biološki lek (stepen „humanizacije” biološkog leka)

Kada biološki lek, a to se najčešće odnosi na mAt, sadrži neke sekvence koje organizam pacijenta prepoznaje kao strane (engl. non-self epitops) dolazi do imunskog odgovora i produkcije specifičnih anti-lek antitela (7). Kao što je i očekivano, mišja i himerna mAt su izrazito imunogena jer sadrže sve (mišja) ili bar neke strane determinante (kod himernih mAt 25-30% molekule tj. varijabilni regioni su mišjeg, a konstantni regioni su humanog porekla) (8). U prilog prethodnoj tvrdnji ide podatak da do stvaranja anti-lek antitela dolazi kod velikog broja pacijenata (i do 60%) koji primaju himerno mAt infliksimab (9). Savremene molekulske tehnike omogućile su dobijanje humanizovanih (samo hipervarijabilni regioni su mišjeg porekla što čini oko 10% cele molekule) ili potpuno humanih mAt (opisano u radu 8), čime je značajno smanjena imunogenost. Ipak, i nakon primene humanih mAt kod pacijenata su detektovana anti-

lek antitela (8), što je verovatno posledica različite glikozilacije ili razlika u antigen-vezujućem mestu mAt. Fuzioni proteini, kao što su etanercept ili abatacept, manje su imunogeni od celih molekula antitela i njihova imunogenost se uglavnom povezuje sa novoformiranim determinantama koje nastaju u regionu spajanja solubilnog molekula i Fc fragmenta At (10). Konačno, odsustvo Fc fragmenta kod nekih bioloških lekova (npr. certolizumaba koji je pegilovani Fab fragment), ne samo da smanjuje neželjene efektorske funkcije, već i njihovu imunogenost. Ovo se objašnjava time da je preuzimanje/prerada kompleksa ciljni molekul-lek posredstvom Fc receptora na APC smanjeno, a samim tim i aktivacija imunskog odgovora (11).

Stepenu imunogenosti jednog biološkog leka može da doprinese i veličina kompleksa koju on stvara sa ciljnom molekulom. Na primer, etanercept formira male imunске komplekse (veličine do 300kDa), dok kompletna anti-TNF- α mAt formiraju veće komplekse (4000kDa adalimumab i 14000kDa infliksimab). Veći kompleksi povećavaju preuzimanje leka od strane APC, a time i imunogenost, ali mogu i direktno da stimulišu B ćelije i dovedu do produkcije anti-lek antitela (12).

Modifikacija bioloških lekova glikozilacijom ili kovalentnim vezivanjem polimera polietilen glikola (PEG) za proteine (PEGilacija) u značajnoj meri može da izmeni njihovu imunogenost. Pokazano je da umetanje određenih glikana u molekule mAt tokom same sinteze molekula antitela od strane mišjih mijelomskih SP2/0 ćelija, može dovesti do IgE-posredovane imunogenosti tokom njegove primene (13). Paradoksalno, iako se pegilacijom smanjuje imunogenost terapeutskih proteina (povećava se rastvorljivost, maskiraju neki epitopi koji pokreću imunski odgovor, smanjuje frekvencija doziranja i dr.) u nekim slučajevima ova modifikacija biološkog leka povećava imunogenost (14). Iako još uvek nema pouzdanih kliničkih dokaza, oksidacija ili deamidacija proteina, koja može nastati usled interakcije komponenti pakovanja sa biološkim lekom, takođe se može povezati sa njihovom povećanom imunogenošću. Smatra se da slobodni radikali koji nastaju tokom procesa oksidacije mogu biti tzv. „opasni signali” koji će dovesti do aktivacije APC, a samim tim i T ćelija, ili da modifikacije proteina, bilo oksidacijom bilo deamidacijom, mogu da dovedu do promene konformacione strukture proteina, što može dovesti do izloženosti nekih novih epitopa antigena imunskom sistemu i pokrenuti imunski odgovor na njih (2, 6).

Faktori vezani za način primene leka

Opšte je prihvaćeno da visoke doze leka indukuju toleranciju i smanjuju imunogenost. Visoke doze infliksimaba kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom (RA) i Kronovom bolešću su u negativnoj korelaciji sa pojavom anti-lek antitela (15, 16). Zatim, učestalost i dužina terapije, kao i način davanja leka mogu da utiču na pokretanje imunskog odgovora na biološki lek.

Kada je u pitanju način davanja leka, smatra se da je intravenski način davanja manje imunogen u poređenju sa intramuskularnim, subkutanim ili intranazalnim načinom davanja (17). Potencijalno objašnjenje za ovo bi moglo da leži u činjenici da su i koža i mukozne membrane prva linija odbrane od stranih antigena/patogena i da su bogate APC, naročito dendritskim ćelijama, koje su glavne ćelije za preuzimanje i prezentaciju proteina T-ćelijama (2). Zatim, tokom subkutane primene leka neminovno dolazi do oštećenja tkiva i nekroze ćelija što može stvoriti „opasne signale” i dodatno stimulisati imunski odgovor na biološki lek. Ipak, nijedan način davanja leka sam po sebi ne izaziva imunogenost, tako da ona ipak najviše zavisi od karakteristika samog biološkog leka. U skladu sa tim su i podaci iz literature da promena načina davanja biološkog leka ne utiče značajno na njegovu imunogenost (18).

Dalje, konkomitentno davanje biološkog leka sa drugim imunosupresivnim lekovima, može da smanji njegovu imunogenost. Na primer, upotreba metotreksata zajedno sa infliksimabom smanjuje neželjeni imunski odgovor na infliksimab i poboljšava klinički odgovor kod pacijenata sa RA (19). Takođe, i adalimumab je imunogen kod manjeg procenta obolelih od RA kada se daje zajedno sa metotreksatom, a ne kao monoterapija (12% vs 38%). Pokazan je jasan dozno-zavisan odnos između primenjenog metotreksata i redukcije produkcije anti-lek antitela (20, 21).

Faktori vezani za pacijenta

Obično je teško razlikovati uticaj specifičnih karakteristika samog biološkog leka na razvoj neželjenih efekata u odnosu na brojne faktore povezane sa individualnim karakteristikama pacijenta ili terapijskog režima. Genetska predispozicija, godine, pol, stadijum bolesti i komorbiditet, medikacija i premedikacija su samo neki od faktora koji su vezani za pacijenta, a mogu da utiču na imunski odgovor koji će organizam da razvije na biološki lek. Jedan od najvažnijih faktora vezanih za pacijenta je prisustvo visoko polimorfnih gena koji kodiraju humane leukocitne antigene (engl. human leukocyte antigen, HLA). U zavisnosti od HLA genotipa pacijenta, različiti peptidi koji nastaju razgradnjom proteinskog leka će kod jednog pacijenta moći da se vežu za HLA molekule i da aktiviraju T ćelije, dok će kod drugog pacijenta aktivacija T ćelija izostati, odnosno proteinski lek će biti imunogen za prvog pacijenta, ali ne i za drugog (18).

Uopšteno gledano, pokazano je da su pacijenti koji imaju neku imunski-posredovanu bolest skloniji razvoju anti-lek antitela nego oni koji nemaju (22, 23). S druge strane, pacijenti koji primaju imunosupresivnu terapiju tokom lečenja karcinoma, retko će razviti antitela, jer je njihov imunski sistem suprimiran. Na primer, upotreba rituksimaba (anti-CD20 himerno mAt) kod pacijenata sa B-ćelijskom limfocitnom leukemijom, nije izazvala stvaranje anti-lek antitela, što je verovatno posledica uklanjanja B-ćelija (24). Suprotno navedenom primeru, kada se rituksimab daje

pacijentima sa autoimunskim bolestima, kao što su sistemski eritemski lupus ili primarni Sjogrenov sindrom, anti-lek antitela se detektuju kod 65% odnosno 27% pacijenata, čak i onda kada dobijaju drugu imunosupresivnu terapiju (24).

Posledice prisustva anti-lek antitela

Smanjenje efikasnosti ili gubitak efekta biološkog leka

Klinički značaj razvoja anti-lek antitela još uvek nije u potpunosti razjašnjen, čemu u značajnoj meri doprinosi nedostatak odgovarajućih standardizovanih metoda za njihovu detekciju i kvantifikaciju. Dodatno, u nekim bolestima, kao što je RA, prisustvo samog leka i faktora vezanih za samu bolest (reumatoidni faktor), može da interferira sa određivanjem anti-lek antitela (25). Pokazano je da anti-lek antitela mogu da formiraju imunske komplekse sa biološkim lekom, što može da dovede do ubrzanog uklanjanja leka ili, u slučaju nastanka neutrališućih antitela, njegove inaktivacije (neutralizacije), što se klinički manifestuje, u prvom slučaju potrebom za povećavanjem doze, a u drugom gubitkom efekta. Potpuno odsustvo dejstva leka, u prisustvu neutrališućih anti-lek antitela, posledica je njihovog vezivanja za ona mesta na biološkom leku kojima se on vezuje za ciljni molekul. Na primer, kod terapije mAt neutrališuća anti-lek antitela se vezuju za antigen-vezujuće mesto (19).

Najviše podataka u literaturi, koji se odnose na imunogenost bioloških lekova i uticaj anti-lek antitela na klinički odgovor, ima za TNF inhibitore. Ovi lekovi se već dugi niz godina primenjuju u terapiji, prvenstveno RA, ali i drugih autoimunskih bolesti. Danas je na tržištu dostupno pet anti-TNF lekova, infliksimab, adalimumab, golimumab, etanercept i certolizumab (8, 19). Kao što je i bilo očekivano, najimunogeniji od svih TNF inhibitora je infliksimab (himerno mAt). Procenat pacijenata kod kojih su detektovana anti-infliksimab antitela je dosta varirao i kretao se od 10% pa i do preko 60% (26), što je verovatno posledica različitih kriterijuma na osnovu kojih su pacijenti birani, kao i od testa za detekciju ovih antitela. Nivoi anti-adalimumab antitela su se takođe razlikovali u krvi pacijenata uključenih u različite studije. Međutim, u studiji koja je tri godine pratila nivoe ovih anti-lek antitela kod pacijenata obolelih od RA pokazano je da je njih oko 28% bilo pozitivno (27). Manje je podataka o imunogenosti golimumaba i certolizumaba jer se kraće primenjuju u terapiji, a najmanje imunogen od ovih pet pomenutih je etanercept tokom čije primene su se kod 1-18% pacijenata javila anti-etanercept antitela. Pored toga, pokazano je da su antitela na adalimumab uvek neutrališuća, dok je različit procenat neutrališućih antitela nađen kod primene drugih TNF blokatora. Tokom primene etanercepta nikad se ne razvija ovaj tip anti-lek antitela (28-30). Kao što je ranije već navedeno, anti-lek antitela koja se stvaraju tokom primene etanercepta su usmerena protiv „fuzionog regiona” - regiona

gde se spajaju molekul solubilnog TNF receptora i Fc fragment mAt i nastaju novi epitopi (30).

Kod pacijenata sa multiplom sklerozom (MS) primena natalizumaba (mAt usmerenog protiv $\alpha 4$ integrina) dovela je do nastanka anti-lek antitela u oko 9% pacijenata, što je rezultovalo smanjenom efikasnošću ovog leka (31). Takođe, pojava visokog titra anti-IFN- β antitela tokom terapije pacijenata sa MS, odnosno anti-IFN- α antitela tokom terapije pacijenata obolelih od leukemije i hroničnog hepatitisa, bila je u korelaciji sa gubitkom kliničke efikasnosti ovih bioloških lekova (32-35). Štaviše, neutrališuća anti-IFN- $\beta 1b$ antitela, koja nastaju tokom terapije pacijenata sa MS, ispoljavaju visok stepen ukrštene reaktivnosti i sa IFN- $\beta 1a$, što onemogućava zamenu jednog leka drugim i dovodi do pogoršanja bolesti (33).

Retko, neutrališuća antitela mogu da neutrališu, ne samo rekombinantni protein koji se koristi kao lek, već i njegov endogeni analog, što može da ugrozi i život pacijenta. Takav slučaj opisan je krajem 90-ih godina kod pacijenata koji su primali rekombinantni eritropoetin i kod kojih je zbog formiranja neutrališućih anti-eritropoetin antitela došlo do teške anemije, koja je zahtevala prekid terapije i stalne transfuzije (36). Kasnije je pokazano da imunogenost ovog preparata nije bila posledica prirode samog leka već prisustva organskog jedinjenja koje se oslobodilo, pod dejstvom polisorbata 80, iz neobloženog gumenog dela klipa šprica koji je korišćen za primenu leka (37). Organsko jedinjenje sa adjuvantnim osobinama (pojačava imunski odgovor) nije bilo prisutno kada je za davanje leka korišćen špic sa obloženim gumenim klipom, a kao nosač za formulaciju proizvoda humani serumski albumin umesto polisorbata 80 (36, 37). Nakon primene pegilovanog rekombinantnog humanog faktora razvoja i rasta megakariocita (engl. pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor, PEG-rHuMGDF) formirana anti-PEG-rHuMGDF antitela su ukršteno reagovala sa endogenim trombopoetinom i neutralisala njegovu biološku aktivnost, što je dovelo do pojave trombocitopenije (14).

Reakcije preosetljivosti posredovane anti-lek antitelima

Kao što je ranije navedeno, u humoralnom imunskom odgovoru na biološke lekove najviše se stvaraju anti-lek antitela IgG klase, ali su detektovana i anti-lek antitela IgE i IgM klase. Nedavno objavljeni podaci pokazuju da je oko 76,6% pacijenata koji su primali infliksimab stvorilo specifična anti-lek antitela svih klasa, a da je 26% od njih imalo anti-infliksimab IgE antitela (9).

Reakcije preosetljivosti mogu biti posredovane svim navedenim klasama anti-lek antitela. Kada su posredovane IgE antitelima označavaju se kao rana preosetljivost, I tip preosetljivosti ili alergije. Antitela koja nisu IgE klase mogu da izazovu reakcije

preosetljivosti formiranjem imunskih kompleksa koji se talože u krvnim sudovima (III tip preosetljivosti) (4).

U klasičnim alergijskim reakcijama, tokom prvog izlaganja antigenu (npr. biološkom leku) dolazi do aktivacije Th2 ćelija i stvaranja IgE antitela. Ova IgE antitela se vezuju za Fc receptore visokog afiniteta, specifične za Fc fragment IgE antitela, koji su ispoljeni na tkivnim mastocitima i cirkulišućim bazofilima (faza senzibilizacije). Prvo izlaganje antigenu ne dovodi do simptoma, dok pri sledećem izlaganju antigenu dolazi do aktivacije mastocita i bazofila, usled unakrsnog vezivanja antigena za dva ili više molekula IgE antitela na tim ćelijama, i oslobađanja preformiranih (vazoaktivni amini i proteaze) ili novoformiranih medijatora (prostaglandini, leukotrieni i citokini). Kliničke i patološke karakteristike reakcija rane preosetljivosti zavise od količine oslobođenih medijatora i tkiva u kojima dolazi do reakcije. Najteži oblik rane preosetljivosti je anafilaksija, sistemska reakcija koju karakterišu pad krvnog pritiska i generalizovani edemi, uključujući i edem larinksa (4).

Primena bioloških lekova (infliksimab, rituksimab, omalizumab ili natalizumab) u vidu infuzije dovodi se u vezu sa akutnom sistemskom reakcijom koja se označava kao akutna infuzijska reakcija. Ova reakcija može da se javi već tokom prve infuzije, ali i svake naredne, traje 30-60 minuta, i može biti praćena groznicom, urtikarijom i anafilaksijom. Simptomi se mogu ublažiti smanjenjem brzine davanja infuzije i primenom antihistaminika i paracetamola, dok teži oblici ovih reakcija zahtevaju primenu kortikosteroida. Iako je ova premedikacija već u rutinskoj primeni, pre davanja biološkog leka u vidu infuzije, ne postoje čvrsti dokazi da ovaj profilaktički tretman može da speči infuzijske reakcije (38, 39).

Mehanizmi koji leže u osnovi infuzijskih reakcija nisu do kraja poznati i razjašnjeni, tako da su brojni imunski-posredovani mehanizmi predloženi. Smatra se da one mogu biti prave alergijske reakcije posredovane anti-lek IgE antitelima, zatim pseudoalergijske reakcije posredovane drugim klasama anti-lek antitela (tzv. IgE nezavisne reakcije koje su posledica direktne aktivacije imunskih ćelija i komplementa), ali da mogu nastati i kao posledica CRS. Simptomi sva tri tipa imunski-posredovanih infuzijskih reakcija se u velikoj meri preklapaju, pa je teško, samo na osnovu kliničkih simptoma, identifikovati uzrok njihovog nastanka bez dodatnih laboratorijskih analiza, odnosno klasifikovati neželjene efekte kao preosetljivost (tip β) ili CRS (tip α) (1).

Opisan redosled događaja u ranoj preosetljivosti isključuje mogućnost pojave anafilaksije tokom primene prve infuzije biološkog leka, tako da je infuzijska reakcija u tim slučajevima verovatno posledica pseudoalergijskih reakcija i/ili CRS. Međutim, u retkim opisanim slučajevima kada pacijenti imaju preformirana IgE antitela koja ukršteno reaguju sa biološkim lekom, do anafilaktičke reakcije je došlo i pri primeni prve infuzije leka. U Sjedinjenim Američkim Državama su 2007. godine opisani teški oblici preosetljivosti kod 22% pacijenata nakon prve infuzije cetuksimaba (13).

Pokazano je da su oni imali IgE antitela specifična za galaktozu- α -1,3-galaktozu, oligosaharid koji se nalazi na Fab fragmentu teškog lanca cetuksimaba. Ovaj oligosaharid je normalno ispoljen kod svih sisara, osim primata, i većina ljudi ima IgE antitela koja su specifična za taj molekul, ali razlog za senzibilizaciju i nastanak IgE nije, za sada, poznat (13).

Direktna korelacija između akutne infuzijske reakcije i prisustva anti-lek antitela IgE klase je pokazana kod primene mAt, kao što su infliksimab, muromonab, cetuksimab, tocilizumab i natalizumab (40-43). Kod nekih od pacijenta koji su primali infliksimab, rituksimab i trastuzumab, pozitivne kožne probe su bile u skladu sa pretpostavkom da je reakcija preosetljivosti koja se javlja tokom davanja infuzije bila posredovana antitelima IgE klase. Određivanjem koncentracije anti-infliksimab antitela IgE klase kod pacijenata na terapiji ovim lekom pokazano je da se antitela javljaju na početku terapije, obično u toku davanja prve tri doze (9).

Podaci da je kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji infliksimabom došlo do teške anafilaktičke reakcije tokom davanja infuzije i da su oni bili pozitivni na anti-lek antitela, ali nisu imali anti-lek antitela IgE i IgM klase, ukazala su da bi mehanizmi, koji uključuju anti-lek antitela drugih klasa (prevažodno IgG klase) mogli biti odgovorni za nastalu preosetljivost (44). Naime, već je ranije pokazano na eksperimentalnom modelu kod miša da anafilaksija može biti izazvana na dva potpuno nezavisna načina. Prvi, ranije opisan, uključuje učešće IgE antitela, Fc ϵ RI i mastocita uz oslobađanje histamina, dok u drugom učestvuju IgG antitela, Fc γ RIII, makrofage i bazofili, a najznačajniji medijator je faktor koji aktivira trombocite (engl. platelet activating factor, PAF) (45). U skladu sa ovom tvrdnjom, nedavno su objavljeni podaci da je kod ljudi koncentracija PAF u direktnoj korelaciji sa težinom anafilaktičke reakcije (46). Shodno tome, danas se smatra da se IgG-posredovana anafilaksija javlja u uslovima kada se unose velike količine antigena (kao što je to slučaj kod primene bioloških lekova) i kada postoji visoka koncentracija specifičnih anti-lek antitela IgG klase (47). Dodatni efektorski mehanizam posredovan IgG antitelima bi mogao da bude aktivacija komplementa i direktna aktivacija mastocita anafilatoksinima (aktivisanim komponentama komplementa C3a, C4a i C5a) bez učešća IgE antitela (48).

Odložene reakcije preosetljivosti (engl. delayed reaction) su sve one koje se javljaju posle više od šest sati, nekad i posle 3 pa čak i 12 dana, od primene biološkog leka. Najčešće se manifestuju kao bol u mišićima i zglobovima, groznica, osip, svrab, dolazi do edema lica i usta, otežanog gutanja i koprivnjače (49). One su najčešće posledica formiranja imunskih kompleksa između anti-lek antitela i leka i svrstavaju se u reakcije preosetljivosti III tipa. Anti-lek antitela IgG i IgM klase iz imunskih kompleksa klasičnim putem aktiviraju sistem komplementa, što izaziva nastanak razgradnih produkata komplementa koji privlače leukocite i izazivaju zapaljenje. Antitela IgG klase se vezuju za Fc γ R neutrofila i makrofaga i izazivaju zapaljenje

aktivirajući ove ćelije (4). Nastali imunski kompleksi se talože u krvnim sudovima, naročito glomerula bubrega i sinovije zglobova, i dovode do pojave serumske bolesti koja se klinički manifestuje kao sistemski vaskulitis, nefritis i artritis (4). Takođe, pokazano je da formirani imunski kompleksi, koji nastaju tokom terapije leukemije IFN- α , mogu da izazovu, kao neželjeni efekat, tešku trombocitopeniju. Nastali imunski kompleksi vezuju se za Fc γ R na trombocitima, što dovodi do njihovog uklanjanja iz cirkulacije preuzimanjem od strane fagocita u jetri i slezini (50).

Kada se primenjuju lokalno, najčešće subkutano, biološki lekovi mogu izazvati crvenilo i otok na mestu primene. U nastanku ovih promena učestvuju anti-lek antitela IgE klase. Ove reakcije se javljaju brzo (u okviru prvih 20 minuta) nakon ubrizgavanja leka. Takođe, nakon lokalne primene tri različita TNF inhibitora opisan je vaskulitis, koji je verovatno posledica taloženja imunskih kompleksa nastalih vezivanjem tih lekova i za njih specifičnih antitela IgG ili IgM klase (51). Iako ove neželjene lokalne reakcije mogu, kao što je prethodno opisano, biti posredovane anti-lek antitela svih klasa, one su češće posledica nespecifične iritacije koja nema imunsku osnovu i koja se javlja na komponente leka kao što su rastvarač, ekscipijens i dr. (38).

Reakcije preosetljivosti posredovane T-ćelijama

Iako CD4⁺ T-ćelije imaju važnu ulogu u humoralnom imunskom odgovoru i nastanku anti-lek antitela, biološki lekovi retko dovode do preosetljivosti koja je posredovana T-ćelijama (IV tip preosetljivosti). Ovaj tip preosetljivosti opisan je nakon subkutane primene etanercepta i adalimumaba i označava se kao reakcija na mestu uboda (engl. injection-site reaction, ISR). Imunohistohemijska analiza mesta davanja leka ukazuje na tipičnu reakciju kasne preosetljivosti (engl. delayed-type hypersensitivity reaction) (52). Reakcija se označava kao kasna ili odložena jer se javlja 24 do 48 sati pošto osoba, koja je prethodno bila izložena proteinskom antigenu (npr. biološkom leku), ponovo dođe u kontakt sa tim antigenom. Oštećenje tkiva uglavnom je izazvano CD4⁺ T-ćelijama koje luče citokine koji indukuju lokalno zapaljenje i aktiviraju makrofage (Th1) ili privlače leukocite, posebno neutrofile (Th17) (4).

Različite metode se koriste za određivanje prisustva anti-lek antitela u serumu kao mere humoralnog imunskog odgovora na biološki lek, između ostalih brojne modifikacije metode enzimske imunoadsorpcije (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA), imunotestovi sa radioaktivnim obeleživačima (engl. radio-immunoassay, RIA), masena spektrometrija i dr. (53-56). Međutim, s obzirom da većina ovih testova nije standardizovana i validirana, poređenje rezultata dobijenih iz različitih studija nije moguće, tako da brojni radovi na tu temu još uvek ne mogu da daju odgovor na pitanje kako, kada i zašto neki pacijenti stvaraju antitela na različite proteine (47).

Ako se sumnja na preosetljivost, mogu se pored *in vitro* testova, uraditi i kožni testovi (prick ili intradermalni) sa biološkim lekom. Pozitivni kožni test, tj. neposredna pojava crvenila i otoka, ukazuje na prisustvo specifičnih anti-lek antitela IgE klase, a crvenilo i otvrdnuće, posle 24-72 sata na mestu uboda, na reakciju preosetljivosti posredovanu T-ćelijama (1). Međutim, još uvek nema smernica za upotrebu kožnih testova u svakodnevnoj kliničkoj praksi, čak ni kod pacijenata kod kojih postoji intolerancija na neke biološke lekove, kao što su na primer mAt (9).

Zaključak

Proteklih dvadeset godina biološki lekovi su u velikoj meri omogućili ili poboljšali terapiju mnogih bolesti. Njihova primena se povećava, bilo kroz nalaženje novih indikacija za već postojeće ili uvođenjem novih lekova na tržište. Iako vrlo efikasni, oni izazivaju širok spektar neželjenih reakcija od kojih neke mogu ugroziti život pacijenta. Većina bioloških lekova su proteini sa imunogenim potencijalom čija primena dovodi do nastanka anti-lek antitela svih klasa, koja mogu biti odgovorna za različite reakcije preosetljivosti. Očekuje se da će bolje razumevanje reakcija preosetljivosti koje pokreću biološki lekovi, korišćenje novih testova za detekciju anti-lek antitela, kao i savremenih metoda za identifikaciju imunogenih antigenskih determinanti koje prepoznaju T-ćelije, smanjiti učestalost neželjenih efekata ovih lekova, i sledstveno značajno poboljšati njihov bezbednosni profil.

Literatura

1. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61: 912-20.
2. Singh SK. Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. *J Pharm Sci* 2011; 100: 354-87.
3. Porter S. 2001. Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci* 90: 1-11.
4. Abbas Ak, Lichtman AH, Pillai S. Osnovna imunologija. 4. Izdanje. Izdavač Data Status, 2013.
5. De Groot AS, Scott DW. Immunogenicity of protein therapeutics. *Trends Immunol* 2007; 28: 482-90.
6. Vazquez E, Corchero JL, Villaverde A. Post-production protein stability: trouble beyond the cell factory. *Microb Cell Fact* 2011; 10:60. doi: 10.1186/1475-2859-10-60.
7. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 325-38.

8. Stojić-Vukanić Z, Arsenović-Ranin N, Milenković M, Bufan B. Razvoj monoklonskih antitela za terapijsku primenu: od mišjih do humanih. *Arh Farm* 2012; 62: 562-75.
9. Matucci A, Pratesi S, Petroni G, Nencini F, Virgili G, Milla M, et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 659-64.
10. Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Hart MH, Dijkmans BA, Aarden L, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 88-91.
11. Vos AC, Wildenberg ME, Duijvestein M, Verhaar AP, van den Brink GR, Hommes DW. Anti-tumor necrosis factor- α antibodies induce regulatory macrophages in an Fc region-dependent manner. *Gastroenterology* 2011; 140: 221-30.
12. Kim MS, Lee SH, Song MY, Yoo TH, Lee BK, Kim YS. Comparative analyses of complex formation and binding sites between human tumor necrosis factor-alpha and its three antagonists elucidate their different neutralizing mechanisms. *J Mol Biol* 2007; 374: 1374-88.
13. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le Q-T, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008; 358: 1109-17.
14. Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001; 98: 3241-8.
15. Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA, Bykerk VP, Lee P, Keystone EC. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol* 2004; 31: 1912-17.
16. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2962-72.
17. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2854-64.
18. Brennan FR, Dill Morton L, Spindeldreher S, Kiessling A, Allenspach R, Hey A, et al. Safety and immunotoxicity assessment of immunomodulatory monoclonal antibodies. *mAbs* 2010; 2: 233-55.
19. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheum* 2011; 25: 549-67.
20. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
21. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CEM, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology* 2014; 53: 213-222.

22. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 19-22.
23. Chirmule N, Jawa V, Meibohm B. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. *AAPS J* 2012; 14: 296-302.
24. Van Walle I, Gansemans Y, Parren PW, Stas P, Lasters I. Immunogenicity screening in protein drug development. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 405-18.
25. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3782-9.
26. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
27. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011; 305: 1460-8.
28. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Kopylov U, Picard O, Fudim E, et al. The immunogenic part of infliximab is the F(ab')₂, but measuring antibodies to the intact infliximab molecule is more clinically useful. *Gut* 2011; 60: 41-8.
29. van Schouwenburg PA, van de Stadt LA, de Jong RN, van Buren EE, Kruithof S, de Groot E, et al. Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation. *Ann Rheum Dis* 2012; 72: 104-9.
30. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 40-6.
31. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. International efficacy of natalizumab as active Crohn's therapy (ENACT-1) trial group; Evaluation of natalizumab as continuous therapy (ENACT-2) trial group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-
32. Scagnolari C, Bellomi F, Turriziani O, Bagnato F, Tomassini V, Lavalpe V, et al. Neutralizing and binding antibodies to IFN- β : Relative frequency in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with different IFN- β ; Preparations. *J Interf Cytok Res* 2002; 22: 207-13.
33. Kivisakk P, Alm GV, Fredrikson S, Link H. Neutralizing and binding anti-interferon- β (IFN- β) antibodies. A comparison between IFN- β -1a and IFN- β -1b treatment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000; 7: 27-34.
34. Ronnblom LE, Janson ET, Perers A, Oberg KE, Alm GV. Characterization of anti-interferon-alpha antibodies appearing during recombinant interferon-alpha 2a treatment. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 330-5.

35. Steis RG, Smith JW, Urba WJ, Venzon DJ, Longo DL, Barney R, et al. Loss of interferon antibodies during prolonged continuous interferon-alpha 2a therapy in hairy cell leukemia. *Blood* 1991; 77: 792-8.
36. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.
37. Boven K, Knight J, Bader F, Rossert J, Eckardt KU, Casadevall N. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: iii33-iii40.
38. Barbaud A, Granel F, Waton J, Poreaux C. How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? *Eur J Dermatol* 2011; 21: 667-74.
39. Lecluse LL, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol* 2008; 159: 527-36.
40. Georgitis JW, Browning MC, Steiner D, Lorentz WB. Anaphylaxis and desensitization to the murine monoclonal antibody used for renal graft rejection. *Ann Allergy* 1991; 66: 343-47.
41. Stubenrauch K, Wessels U, Birnboeck H, Ramirez F, Jahreis A, Schleypen J. Subset analysis of patients experiencing clinical events of a potentially immunogenic nature in the pivotal clinical trials of tocilizumab for rheumatoid arthritis: Evaluation of an anti-drug antibody ELISA using clinical adverse event-driven immunogenicity testing. *Clin Ther* 2010; 32: 1597-609.
42. Timm V, Gruber P, Wasiliu M, Lindhofer H, Chelius D. Identification and characterization of oxidation and deamidation sites in monoclonal rat/mouse hybrid antibodies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 777-84.
43. Munoz-Cano R, Carnes J, Sanchez-Lopez J, Saiz A, Bartra J, Lopez-Matas MA, et al. Biological agents: new drugs, old problems. *J All Clin Immunol* 2010; 126: 394-5.
44. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Parronchi P, Rossi O, et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010; 65: 657-61.
45. Finkelman FD. Anaphylaxis: lessons from mouse model. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 506-15.
46. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008; 358: 28-35.
47. Matucci A, Petroni G, Pratesi S, Nencini F, Maggi E, Vultaggio A. Immunogenicity of biological agents: basic knowledge and clinical implications. *Int Trends Immunity* 2014; 2: 11-21.
48. Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 55-63.
49. Han PD, Cohen RD. Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease. *Drugs* 2004; 64: 1767-77.

50. Arimura K, Arima N, Ohtsubo H, Matsushita K, Kukita T, Ayukawa T, et al. Severe autoimmune thrombocytopenic purpura during interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol* 2004; 112: 217-8.
51. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Slifman N, Lee J-H, Siegel JN, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004; 31: 1955-58.
52. Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor α receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001; 137: 895-9.
53. Bourdage JS, Lee TN, Taylor JM, Willey MB, Brandt JT, Konrad RJ. Effect of double antigen bridging immunoassay format on antigen coating concentration dependence and implications for designing immunogenicity assays for monoclonal antibodies. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 39: 685-90.
54. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, Meredith RF, Bonner JA, Khazaeli MB, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001;19: 3234-43.
55. Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Bander NH. Phase I trial of yttrium-90-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2522-31.
56. Ritter G, Cohen LS, Williams C Jr, Richards EC, Old LJ, Welt S. Serological analysis of human anti-human antibody responses in colon cancer patients treated with repeated doses of humanized monoclonal antibody A33. *Cancer Res* 2001; 61: 6851-9.

Adverse side-effects of biological agents: hypersensitivity reactions

**Zorica Stojić-Vukanić*, Nevena Arsenović-Ranin,
Jelena Antić-Stanković, Marina Milenković**

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Microbiology and
Immunology, 450 Vojvode Stepe, 11221 Belgrade, Serbia

*Corresponding author: e-mail zoricav@pharmacy.bg.ac.rs (Tel: + 381 11 3951224)

Summary

Clinical use of various biological agents (protein-based products derived from biological sources, such as bacteria, fungi or mammalian cells) have greatly improved the treatment of a wide variety of diseases in humans. Nevertheless, a variety of their adverse reactions have been observed. These adverse effects have been classified in five types (α , β , γ , δ and ϵ). Type β adverse effect involves hypersensitivity reactions linked to the immunogenicity of biological agents. It is worth emphasizing that biological agents irrespective whether they contain xenoantigens may lead to development of anti-drug antibodies. Several drug-, patients-, disease- and treatment-related factors contribute to immunogenicity of biological agents. Anti-drug antibodies can influence either the efficacy of biological agent or induce hypersensitivity reactions. One of them is immediate infusion reaction, which occurs during or within one hour after biological agent infusion. This reaction may cause mild to severe clinical manifestations. Involvement of IgE- and non-IgE isotypes in hypersensitivity reactions are confirmed by novel methods for detecting anti-drug antibodies. This manuscript summarizes the current knowledge on factors influencing immunogenicity to biological agents, and points to the mechanisms underlying the drug-induced hypersensitivity reactions.

Keywords: immunogenicity, biological agents, anti-drug antibodies,
adverse side-effects, monoclonal antibodies

Određivanje sadržaja pseudoefedrina, paracetamola i askorbinske kiseline u peroralnom prašku primenom reverzno-fazne tečne hromatografije

Andelija Malenović*, Biljana Jančić-Stojanović, Darko Ivanović

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za analitiku lekova, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

* Autor za prepisku: e-mail: andja@pharmacy.bg.ac.rs, Tel.: 011/3951333

Kratak sadržaj

Za istovremenu analizu trokomponentne smeše koja sadrži pseudoefedrin, paracetamol i askorbinsku kiselinu postavljene su dve metode reverzno-fazne tečne hromatografije pod visokim pritiskom (RP-HPLC). Hromatografski sistem Hewlett Packard 1100 koji čini HP 1100 binarna pumpa, HP 1100 UV-VIS detektor i HP ChemStation za automatsku obradu podataka korišćen je za hromatografsko razdvajanje. Postupak je obuhvatio definisanje hromatografskih uslova, validaciju postavljenih metoda, kao i njihovu primenu za ispitivanje sadržaja pseudoefedrina, paracetamola i askorbinske kiseline u peroralnom prašku. Optimalna separacija postignuta je u koloni Platinum Alltech Amino 150 mm x 4,6 mm, 5 µm veličine čestica, na temperaturi kolone od 30°C. Volumen injektovanja bio je 20 µL. Mobilna faza u *metodi I* bila je smeša metanol-voda (30:70 V/V), pH vrednost podešena na 2,5, a u *metodi II* smeša metanol-voda (60:40 V/V), pH vrednost podešena na 2,9. pH mobilne faze je podešavan sa 85%-tnom *orto*-fosfornom kiselinom. Talasna dužina detekcije bila je 214 nm u *metodi I* i 257 nm u *metodi II*. Protok mobilne faze za obe metode bio je 1 mL min⁻¹. Postavljene metode su validirane i na osnovu dobijenih parametara procenjeno je da obe predložene metode mogu da se primene za analizu peroralnog praška koji sadrži paracetamol, pseudoefedrin i askorbinsku kiselinu.

Ključne reči: pseudoefedrin, paracetamol, askorbinska kiselina RP-HPLC metoda, validacija

Uvod

Analizirani peroralni prašak predstavlja smešu tri supstance - pseudoefedrina, paracetamola i askorbinske kiseline. Osnovne indikacije za njegovu primenu su različita febrilna stanja, virusne infekcije, itd. Pseudoefedrin ((*1S*, *2S*)-2-metilamino-1-fenilpropan-1-ol hidrohlorid) predstavlja diastereoizomer prirodnog alkaloida efedrina od koga je manje bazan, u manjem procentu prolazi u centralni nervni sistem pa se zbog manjeg broja neželjenih efekata primenjuje u kombinaciji sa drugim preparatima u terapiji prehlade, kijavice i sličnih stanja. Paracetamol (N-(4-hidroksifenil)-acetamid) pripada grupi analgoantipiretika i u terapiji se može koristiti sam ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Treća komponenta u smeši, askorbinska kiselina ((*R*)-5-[(*S*)-1,2-dihidroksietil]-3,4-dihidroksi-5H-furan-2-on) je hidrosolubilni vitamin koji ima višestruka dejstva: ko-faktor u mnogim značajnim biohemijskim reakcijama, učestvuje u konverziji folne kiseline u folinsku kiselinu, u sintezi kolagena, antitela, itd. Navedene farmaceutski aktivne supstance oficinalne su u mnogim farmakopejama [1, 2] koje za njihovo određivanje u sirovini propisuju različite titrimetrijske metode (npr. za pseudoefedrin-potenciometrijska titracija ili titracija u nevodenoj sredini, za paracetamol-cerimetrijsko određivanje i za askorbinsku kiselinu-jodometrijska titracija). Trokomponentna smeša nije oficinalna ni u jednoj farmakopeji.

U dosadašnjoj literaturi može se naći veliki broj radova u kojima su ispitivani analiti analizirani sami ili u smeši sa drugim lekovima različitim hromatografskim metodama. Tako je pseudoefedrin u smeši sa različitim supstancama ispitivan primenom RP-HPLC metode [3-8] pri čemu je u radovima [4, 5, 8] jedna od supstanci bila paracetamol. Takođe, publikovani su i radovi gde su primenjene druge hromatografske metode kao što je tečna hromatografija hidrofилnih interakcija [9-11] ili micelarna tečna hromatografija [12, 13]. Takođe, pseudoefedrin u kombinaciji sa ibuprofenom i loratadinom određivan je primenom derivativne spektrofotometrije [14]. Iz farmaceutskih oblika, u smeši sa različitim lekovima, paracetamol je određivan RP-HPLC metodom [4, 5, 8, 15-20]. Različite spektroskopske metode primenjivane su za analizu analgetskih smeša sa paracetamolom [19, 21-23]. Opisane su različite hromatografske metode za analizu askorbinske kiseline u farmaceutskim preparatima u kombinaciji sa drugim vitaminima, kao i sa različitim aktivnim supstancama i neki od tih radova dati su u referencama [24-30]. I pored velikog broja publikovanih radova u kojima su analizirane supstance određivane same ili u smešama sa drugim supstancama hromatografskim metodama, nema radova u kojima je opisano istovremeno određivanje pseudoefedrina, paracetamola i askorbinske kiseline primenom hromatografije.

Cilj ovog rada bio je da se definiše hromatografski postupak za istovremeno određivanje pseudoefedrina, paracetamola i askorbinske kiseline, zatim da se izvrši procena nekih analitičkih parametara za validaciju RP-HPLC tehnike (selektivnost, linearnost, preciznost) i da se odredi sadržaj ispitivanih supstanci u komercijalnom

peroralnom prašku. S obzirom da je pregledom literature potvrđeno da RP–HPLC metoda za njihovo istovremeno određivanje nije postavljena, predložene metode su nove i omogućavaju brzo ispitivanje preparata navedenog sadržaja. Da bi se dobili što optimalniji rezultati postavljena je RP–HPLC metoda uz ispitivanje mogućnosti primene dve mobilne faze.

Aparatura i reagensi

Hemikalije. Svi korišćeni reagensi bili su HPLC čistoće. Za pripremu mobilne faze korišćeni su metanol – *gradient grade* (Lab Scan, Ireland), HPLC *grade* voda i 85%–tna ortofosfatna kiselina (Carlo Erba, Milano, Italy).

Standardi i uzorci. Za ispitivanje korišćeni su radni standardi pseudoefedrina, paracetamola i askorbinske kiseline. Radni standardi su standardizovani u odnosu na odgovarajuće referentne standarde. Analiziran je komercijalno dostupan peroralni prašak. Jedna kesica praška sadrži 30 mg pseudoefedrina, 350 mg paracetamola i 100 mg askorbinske kiseline.

Hromatografski uslovi. Hromatografski sistem Hewlett Packard 1100 koji čini HP 1100 binarna pumpa, HP 1100 UV-VIS detektor i HP ChemStation za automatsku obradu podataka korišćen je za hromatografsko ispitivanje. Kolone koje su korišćene u preliminarnim ispitivanjima: Platinium Alltech Amino 150 mm x 4,6 mm, 5 μm veličine čestica, Cyano 150 mm x 4,6 mm, 5 μm veličine čestica, Alltech C8 250 mm x 4,6 mm, 5 μm veličine čestica i Beckman 150 mm x 4,6 mm, 5 μm veličine čestica. Optimalna separacija je postignuta na koloni Alltech C8 250 mm x 4,6 mm, 5 μm veličine čestica, na temperaturi od 30°C. Volumen injektovanja bio je 20 μL . Mobilna faza u *metodi I* bila je smeša metanol–voda (30:70 V/V), pH 2,5, a u *metodi II* smeša metanol–voda (60:40 V/V), pH 2,9. pH mobilne faze podešavan je 85%–tnom ortofosfatnom kiselinom. Talasna dužina detekcije bila je 214 nm u *metodi I* i 257 nm u *metodi II*. Protok mobilne faze kod obe metode bio je 1 mL min⁻¹.

Za statističku obradu podataka korišćen je program Exel.

Priprema rastvora standarda za procenu linearnosti – metoda I

Rastvori standarda pripremljeni su u mobilnoj fazi u sledećim koncentracijama: 10; 20; 30; 50; 70 i 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ za pseudoefedrin; 5; 10; 20; 30; 35; 40 i 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ za paracetamol i 10; 30; 50; 70; 100; 120 i 150 $\mu\text{g mL}^{-1}$ za askorbinsku kiselinu. Svaki rastvor injektovan je po tri puta u hromatografski sistem i određene su površine pikova.

Priprema rastvora standarda za procenu linearnosti – metoda II

Rastvori standarda pripremljeni su u mobilnoj fazi u sledećim koncentracijama: 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8 i 1,0 mg mL⁻¹ za pseudoefedrin, 8,75; 17,5; 35; 87,5; 175;

262,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ za paracetamol i 2; 4; 10; 20; 30 i 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ za askorbinsku kiselinu. Svaki rastvor injektovan je po tri puta u hromatografski sistem i određene su površine pikova.

Priprema rastvora standarda za procenu preciznosti – metoda I

Rastvori standarda za procenu preciznosti metode pripremljeni su u mobilnoj fazi u sledećim koncentracijama 20; 30 i 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ za pseudoefedrin, 30; 35 i 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ za paracetamol i 70; 100 i 120 $\mu\text{g mL}^{-1}$ za askorbinsku kiselinu. Pripremljeno je po 10 rastvora svake koncentracije, injektovan u hromatografski sistem i određene su površine pikova.

Priprema rastvora standarda za procenu preciznosti – metoda II

Rastvori standarda za procenu preciznosti metode pripremljeni su u mobilnoj fazi u sledećim koncentracijama 0,4; 0,6 i 0,8 mg mL^{-1} za pseudoefedrin, 17,5; 35 i 87,5 $\mu\text{g/mL}$ za paracetamol i 4; 10 i 20 $\mu\text{g mL}^{-1}$ za askorbinsku kiselinu. Pripremljeno je po 10 rastvora svake koncentracije, injektovan u hromatografski sistem i određene su površine pikova.

Priprema rastvora uzorka – metoda I

Za određivanje sadržaja pseudoefedrina i askorbinske kiseline. Odmerena je masa praška koja sadrži 30 mg pseudoefedrina i 100 mg askorbinske kiseline, prenetu u odmerni sud od 100 ml, dodato je oko 70 ml mobilne faze i rastvoreno. Mobilnom fazom odmerni sud dopunjen je do oznake. Koncentracija pseudoefedrina je 0,3 mg mL^{-1} i askorbinske kiseline 1 mg mL^{-1} . Od ovog rastvora pripremljeno je razblaženje koje sadrži 30 $\mu\text{g mL}^{-1}$ pseudoefedrina i 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ askorbinske kiseline. Pripremljeno je deset rastvora i injektovani su pod navedenim hromatografskim uslovima.

Za određivanje sadržaja paracetamola. Odmerena je masa praška koja sadrži 350 mg paracetamola, prenetu u odmerni sud od 100 mL, dodato je oko 70 mL mobilne faze i rastvoreno. Mobilnom fazom sud je dopunjen do oznake. Koncentracija paracetamola je 3,5 mg mL^{-1} . Od ovog rastvora pripremljeno je razblaženje koje sadrži 35 $\mu\text{g mL}^{-1}$ paracetamola. Pripremljeno je deset rastvora i injektovano pod navedenim hromatografskim uslovima.

Priprema rastvora uzorka – metoda II

Za određivanje sadržaja paracetamola i askorbinske kiseline. Odmerena je masa praška koja sadrži 35 mg paracetamola i 10 mg askorbinske kiseline, prenetu u odmerni sud od 100 ml, dodato je oko 70 mL^{-1} mobilne faze i rastvoreno. Mobilnom fazom sud je dopunjen do oznake. Koncentracija paracetamola je 0,35 mg mL^{-1} i askorbinske

kiseline 0,1 mg mL⁻¹. Od ovog rastvora pripremljeno je razblaženje koje sadrži paracetamola 35 µg mL⁻¹ i askorbinske kiseline 10 µg mL⁻¹. Pripremljeno je deset rastvora i injektovano pod navedenim hromatografskim uslovima.

Za određivanje sadržaja pseudoefedrina. Odmerena je masa praška koja sadrži 60 mg pseudoefedrina, preneti u odmerni sud od 50 mL, dodato je oko 35 mL mobilne faze i rastvoreno. Mobilnom fazom sud je dopunjen do oznake. Koncentracija pseudoefedrina je 1,2 mg mL⁻¹. Od ovog rastvora pripremljeno je razblaženje koje sadrži 0,6 mg mL⁻¹ pseudoefedrina. Pripremljeno je deset rastvora i injektovano pod navedenim hromatografskim uslovima.

Koncentracije supstanci u ispitivanim uzorcima određene su iz dobijenih kalibracionih krivih.

Rezultati

Pod definisanim hromatografskim uslovima određeni su parametri koji karakterišu hromatografski sistem i rezultati su prikazani u Tabeli I.

Tabela I Hromatografski parametri

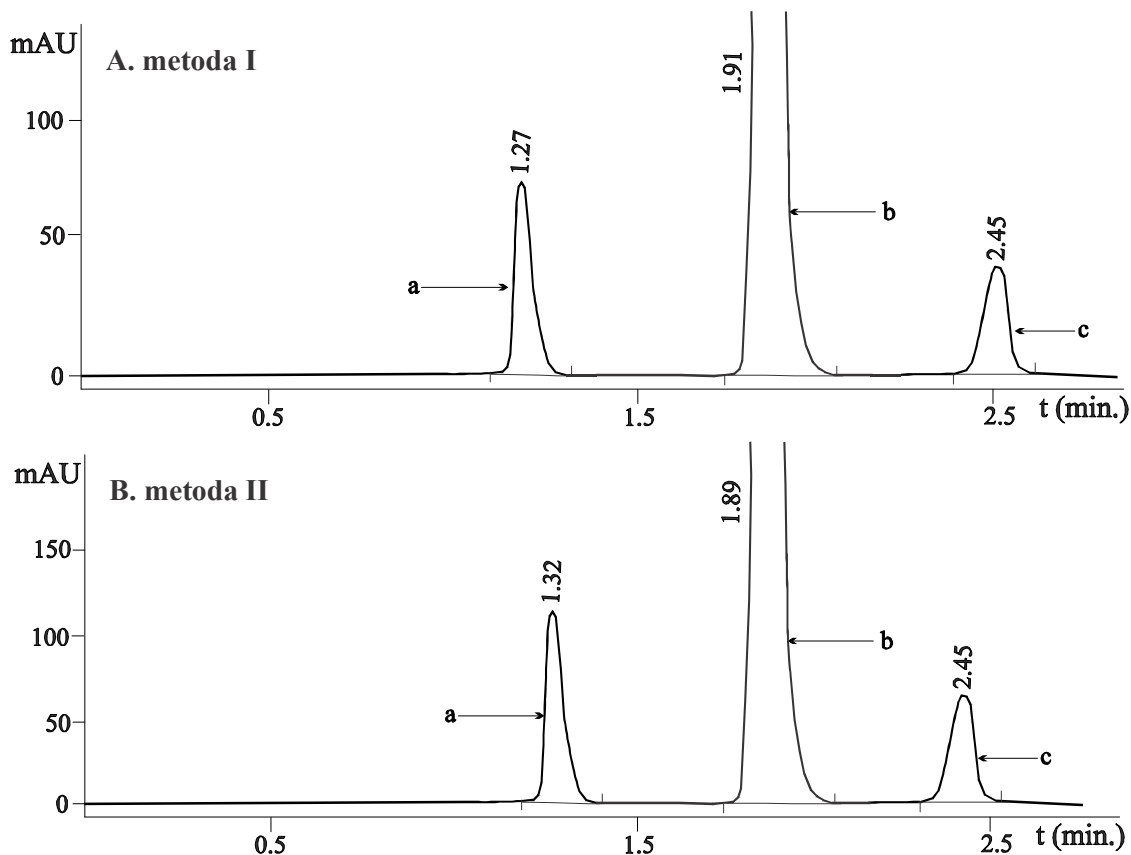
Table I Chromatographic parameters

	retenciono vreme t_r retention time	retencioni faktor k (retention factor)	faktor selektivnosti α selectivity factor
Metoda I			
pseudoefedrin	1,27	2,54	1,50*
paracetamol	1,91	3,82	
askorbinska kiselina	2,45	4,68	1,22**
Metoda II			
pseudoefedrin	1,319	1,64	1,71*
paracetamol	1,899	2,80	
askorbinska kiselina	2,45	3,91	1,4**

* α_1

** α_2

Reprezentativni hromatogrami prikazani su na Slici 1 (A. metoda I i B. metoda II).



Slika 1. Hromatogram analize: a) pseudoefedrin, b) paracetamol i c) askorbinska kiselina;

A. metoda I: mobilna faza metanol–voda (30:70 v/v), pH 2,5, $\lambda = 214$ nm, 30°C, protok mobilne faze 1 mL min.⁻¹

B. metoda II: mobilna faza metanol–voda (60:40 v/v), pH 2,9, $\lambda = 257$ nm, 30°C, protok mobilne faze 1 mL min.⁻¹.

Figure 1. Chromatogram: a) pseudoephedrine b) paracetamol and c) ascorbic acid;

A. Method I: mobile phase methanol–water (30:70 V/V), pH 2.5; $\lambda = 214$ nm, 30°C, mobile phase flow rate 1 mL min.⁻¹

B. Method II: mobile phase methanol–water (60:40 V/V), pH 2.9; $\lambda = 257$ nm, 30°C, mobile phase flow rate 1 mL min.⁻¹

Rezultati za procenu linearnosti metoda u definisanom opsegu koncentracija prikazani su u Tabeli II.

Tabela II Značajni parametri kalibracione krive

Table II The important parameters for calibration curve

Komponenta Compound	Opseg koncentracija Concentration range	$y = ax + b$	r	S_b
Metoda I				
pseudoefedrin	10–100 $\mu\text{g mL}^{-1}$	22,62x + 82,17	0,9993	32,89
paracetamol	5–50 $\mu\text{g mL}^{-1}$	34,89x + 14,90	0,9997	15,70
askorbinska kiselina	10–150 $\mu\text{g mL}^{-1}$	14,00x + 9,43	0,9999	13,15
Metoda II				
pseudoefedrin	0,1–1 mg mL^{-1}	845,58x + 0,1	0,9996	8,2
paracetamol	8,75–262,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$	55,22x + 390,2	0,9991	265,3
askorbinska kiselina	2–40 $\mu\text{g mL}^{-1}$	38,92x + 1,3	0,9998	13,7

r – koeficijent korelacije;

S_b – standardna devijacija odsečka

U Tabeli III dati su parametri koji definišu preciznost postavljenih metoda.

Tabela III Procena preciznosti

Table III Estimation of method precision

Komponenta Compound	Injektovano Injected	Nađeno Found	CV (%)	R (%)
Metoda I				
pseudoefedrin ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	20	$19,51 \pm 0,39^*$	2,0	97,6
	30	$30,12 \pm 0,55$	1,8	100,4
	50	$50,17 \pm 1,62$	3,2	100,4
paracetamol ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	30	$30,10 \pm 1,4^*$	4,6	100,3
	35	$36,57 \pm 0,87$	2,4	104,5
	40	$42,43 \pm 0,63$	1,5	106,1
askorbinska kiselina ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	70	$73,15 \pm 2,01^*$	2,7	104,5
	100	$105,74 \pm 1,47$	1,4	105,7
	120	$128,4 \pm 1,53$	1,2	106,9
Metoda II				
pseudoefedrin (mg mL^{-1})	0,4	$0,394 \pm 0,007^*$	1,8	98,5
	0,6	$0,601 \pm 0,007$	1,2	100,2
	0,8	$0,798 \pm 0,01$	1,5	99,7
paracetamol ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	17,5	$16,46 \pm 0,50^*$	3,0	94,0
	35	$36,22 \pm 0,63$	1,7	103,5
	87,5	$89,68 \pm 1,10$	1,3	102,5
askorbinska kiselina ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	4	$3,96 \pm 0,14^*$	3,5	99,1
	10	$9,74 \pm 0,20$	1,9	97,4
	20	$19,60 \pm 0,20$	1,2	99,0

*Sd (n=10)

Sadržaj pseudoefedrina, paracetamola i askorbinske kiseline u peroralnom prašku izražen kroz *Recovery* (R) vrednost prikazan je u Tabeli IV.

Tabela IV Sadržaj pseudoefedrina, paracetamola i askorbinske kiseline u peroralnom prašku

Table IV Content of pseudoefedrine, paracetamole and ascorbic acid in multicomponent powder

Komponenta Compound	Uzeto Taken	Nadeno Found	Nadeno mg/kes. Found mg/sachet	CV (%)	R (%)
Metoda I					
pseudoefedrin	30 $\mu\text{g mL}^{-1}$	$31,56 \pm 0,25^*$	31,56	0,8	105,2
paracetamol	35 $\mu\text{g mL}^{-1}$	$34,76 \pm 0,20$	347,56	0,6	99,3
askorbinska kiselina	100 mL^{-1} μg	$10,79 \pm 0,15$	107,86	1,4	107,9
Metoda II					
pseudoefedrin	0,6 mL^{-1} mg	$0,642 \pm 0,018$	32,02	2,5	106,7
paracetamol	35 $\mu\text{g mL}^{-1}$	$35,98 \pm 0,38$	359,8	1,0	102,8
askorbinska kiselina	10 $\mu\text{g mL}^{-1}$	$10,84 \pm 0,07$	108,44	0,6	108,4

*S (n=10)

* mg mL^{-1}

Diskusija

Ispitivana višekomponentna smeša sadrži tri supstance različite polarnosti, liposolubilnosti i hemijske strukture. Pored toga, u preparatu se nalaze u različitim koncentracijama što dodatno otežava njihovu hromatografsku analizu. Da bi se definisali optimalni hromatografski uslovi za njihovu separaciju ispitano je njihovo ponašanje na različitim stacionarnim fazama (oktadecil – C_{18} , oktil – C_8 , –amino, –cijano). Na kolonama sa nepolarnom stacionarnom fazom (C_{18} , C_8), sa metanolom kao organskim modifikatorom u mobilnoj fazi, postignuto je odgovarajuće razdvajanje između paracetamola i askorbinske kiseline ($\alpha > 1,2$). Redosled eluiranja bio je askorbinska kiselina, paracetamol pa pseudoefedrin. Injektovanjem smeše koja

odgovara odnosu koncentracija u preparatu došlo je do koeluiranja pikova pseudoefedrina i paracetamola. Paracetamol je prisutan u znatno većoj koncentraciji u preparatu. Modifikacije u smislu promene organskog dela mobilne faze, dodatka različitih modifikatora (sirćetna kiselina, trietilamin itd), kao i promene pH vrednosti mobilne faze, nisu dale zadovoljavajuće rezultate.

Znatno bolji rezultati dobijeni su na amino koloni (150 mm × 4,6 mm, 5 μm veličine čestica). Pikovi ispitivanih supstanci su simetrični (As između 1,0 i 1,2), separacija optimalna (faktor separacije je veći od 1,2 za posmatrane parove smeše) i kratko vreme trajanja analize. S obzirom na polarnost amino kolone ispitan je uticaj udela metanola u mobilnoj fazi (30 i 60% V/V). Utvrđeno je da pri pH vrednosti manjoj od 3,0 sadržaj metanola u mobilnoj fazi nema značajnog uticaja na hromatografsko ponašanje ispitivanih supstanci. Red eluiranja bio je pseudoefedrin, paracetamol pa askorbinska kiselina. Promena redosleda eluiranja u odnosu na nepolarnu C₁₈ kolonu uslovljen je većom polarnošću amino kolone koja se u zavisnosti od primenjene mobilne faze može koristiti i u reverzno-faznoj i normalno-faznoj hromatografiji.

Na amino koloni moguće je postići zadovoljavajuću separaciju ispitivanih supstanci primenom mobilnih faza koje sadrže 30% metanola, pH 2,5 (*metoda I*) i 60% metanola, pH 2,9 (*metoda II*). Kod *metode I* detekcija je vršena na 214 nm, a kod *metoda II* na 257 nm. Validacija ispitivanih metoda izvršena je u različitim opsezima koncentracija pseudoefedrina, paracetamola i askorbinske kiseline.

Hromatografski parametri dobijeni pod datim uslovima prikazani su u Tabeli I. Primenom navedenih mobilnih faza postignuto je zadovoljavajuće vreme zadržavanja ispitivanih supstanci na koloni ($k > 1$), kao i adekvatna separacija ($\alpha \gg 1$) [31].

Ispitana je linearnost *metode I* i *metode II* u definisanim opsezima koncentracija i dobijeni rezultati prikazani u Tabeli II. Prema zahtevima FDA i ICH linearnost metode procenjuje se preko parametara koji karakterišu kalibracionu krivu. Dobijene vrednosti parametara odgovaraju zahtevima, pa se može reći da je linearnost zadovoljena u veoma širokim koncentracionim intervalima što je i bio jedan od ciljeva ispitivanja postavljenih hromatografskih metoda. Dobra preciznost obe metode potvrđena je vrednostima za standardnu devijaciju (Sd) i koeficijent varijacije (Kv) koji su prikazani u Tabeli III. Sadržaj paracetamola, pseudoefedrina i askorbinske kiseline u peroralnom prašku određen je primenom *metoda I* i *II*. Na osnovu dobijenih *Recovery* (R) vrednosti prikazanih u Tabeli IV može se zaključiti da se obe metode mogu primenjivati u cilju ispitivanja ovog preparata.

Zaključak

Predložene RP-HPLC metode predstavljaju pouzdane, jednostavne i selektivne metode za analizu pseudoefedrina, paracetamola i askorbinske kiseline. Postavljeni i

validirani postupci zadovoljavaju postavljene kriterijume pa se mogu koristiti u rutinskoj analizi preparata koji sadrže analizirane supstance. Oba postupka omogućavaju da se za kratko vreme odrede tri komponente što je od izuzetnog značaja za rutinsku analizu.

Zahvalnica

Autori se zahvaljuju Ministarstvu za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije za podršku u okviru istraživanja na Projektu 172052.

Literatura

1. European Pharmacopoeia 7th Edition, Council of Europe, Strasbourg 2011.
2. USP35/NF30 (2012) Rockville, Maryland, USA.
3. Induri, M., Fathima, A., Bhagavan, R. M., Rajendra, P. Y. Simultaneous quantification of pseudoephedrine hydrochloride and fexofenadine hydrochloride in tablets by liquid chromatography. *Jordan J Pharm Sci.* 2013; 6.
4. Gonjare, N. S., Palled, M. S., Mane, A. K., Khire, V. G., Deshmukh, V. N., Bhat, A. R. Method development and validation for the simultaneous determination of paracetamol, pseudoephedrine hydrochloride, and levocetirizine hydrochloride in tablet dosage form. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2014, 5: 247–260.
5. Xuan, X., Huang, L., Pan, X., Li, N. Simultaneous determination of five cold medicine ingredients in paracetamol triprolidine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride tablets by pH/organic solvent double-gradient high performance liquid chromatography. *Chin J Chrom* 2013, 31: 133–138.
6. Caglar, S., Toker, S. E. Simultaneous determination of desloratadine and pseudoephedrine sulfate in tablets by high performance liquid chromatography and derivative spectrophotometry. *Rev Anal Chem* 2011, 3-4:145–151.
7. Manassra, A., Khamis, M., el-Dakikiy, M., Abdel-Qader, Z, Al-Rimawi, F. Simultaneous HPLC analysis of pseudoephedrine hydrochloride, codeine phosphate, and triprolidine hydrochloride in liquid dosage forms. *J Pharm Biomed Anal* 2010, 51:991–993.
8. Vignaduzzo, S. E., Kaufman, T. S. Development and validation of a HPLC method for the simultaneous determination of bromhexine, chlorpheniramine, paracetamol, and pseudoephedrine in their combined cold medicine formulations. *J Liq Chromatogr Rel Technol.* 2013, 36: 2829–2843.

9. Ali, M.S.; Ghori, M.; Rafiuddin, S.; Khatri, A.R. A new hydrophilic interaction liquid chromatographic (HILIC) procedure for the simultaneous determination of pseudoephedrine hydrochloride (PSH), diphenhydramine hydrochloride (DPH) and dextromethorphan hydrobromide (DXH) in cough-cold formulations. *J Pharm Biomed Anal* 2007, 43 (1), 158–167.
10. Heaton, J.; Gray, N.; Cowan, D.A.; Plumb, R.S.; Legido-Quigley, C.; Smith, N.W. Comparison of reversed-phase and hydrophilic interaction liquid chromatography for the separation of ephedrine. *J Chromatogr A* 2012, 1228, 329–337.
11. Jovanović, M., Rakić, T., Ivanović, D., Jančić-Stojanović, B.: Optimization of the separation of ephedrine, pseudoephedrine, phenylephrine, and synephrine by hydrophilic interaction liquid chromatography employing experimental design methodology. *Inst Sci Technol* 2015, 43: 156–169.
12. Wahba, M. E. K., Simultaneous determination of ascorbic acid, pseudoephedrine hydrochloride and ibuprofen in their combined tablets using micellar liquid chromatography. *J Liq Chromatogr Rel Technol.* 2015, 38: 65–61.
13. Dong, Y-M., Li, N., An, Q., Lu, N.-W. A novel nonionic micellar liquid chromatographic method for simultaneous determination of pseudoephedrine, paracetamol, and chlorpheniramine in cold compound preparations. *J Liq Chromatogr Rel Technol.* 2015, 38: 251–258.
14. Ivanović D., Medenica M., Marković S., Mandić G., The Second-derivative Spectrophotometric Assay of Pseudoephedrine, Ibuprofen and Loratadine in Pharmaceuticals. *Arzneimittel-Forschung, Drug Research* 2000; 50: 1004–1008.
15. Dewani, A. P., Shelke, P. G., Bakal, R. L., Jaybhaye, S. S., Chandewar, A. V., Patra, S. Gradient HPLC-DAD determination of paracetamol, phenylephrine hydrochloride, cetirizine in tablet formulation. *Drug Res.* 2014; 64: 251–256.
16. Irshad Alam, M. D., Khanam, N. Ganguly, S., Barik, S., Siddiqui, A. R. Development of assay method and forced degradation study of dexibuprofen and paracetamol by RP-HPLC in tablet formulation. *Der Pharm Lett.* 2014; 6: 184–191.
17. Khan, I. U., Ashfaq, M., Razzarq, S. N., Mariam, I. Simultaneous determination of piroxicam and paracetamol in pharmaceutical formulations using stability indicating HPLC method. *J Liq Chromatogr Rel Technol.* 2013, 36: 1437–1450.
18. Dongre, V. G., Shah, S. B., Bayes, G. S., Phadke, M., Jadhav, V. K. Simultaneous determination of etodolac and acetaminophen in tablet dosage form by RP-LC. *Chromatographia* 2009, 69:1019–1023.
19. Parissipoulou M, Panderi I. Determination of Hyoscine N-Btyl-Bromide, Lidocaine hydrochloride, and paracetamol in injection forms using solid-phase extraction, high-performance liquid-chromatography, and UV-VIS spectrophotometry. *J Liq Chromatogr Rel Technol.* 1999; 1055–1068.
20. Ivanović D., Medenica M., Malenović A., Jančić B., Mišljenović Đ., Optimization of the RP-HPLC method for multicomponent analgetic drug determination. *Boll Chim Farmaco.* 2003; 9 : 386–389.

21. Medenica M., Ivanović D., Malenović A., The second-derivative spectrophotometric assay of a multicomponent analgetic mixture. *Spect Lett.* 2000; 33 : 173–173.
22. Tantishaiyakul V, Phadoongsombut N, Kamaung S, Womgwisansri S, Mathurod. Fourier-transform infrared spectrometric determination of paracetamol and ibuprofen in tablets. *Die Pharmazie* 1999; 54: 111–114.
23. Nogowska M, Muszalska I, Zajac M. Simultaneous spectrophotometric determination of acetylsalicylic-acid, paracetamol and caffeine in pharmaceutical preparation. *Chem Anal.* 1999; 44 : 1041–1048.
24. Langrer, S., Lodge, J. K. Determination of selected water-soluble vitamins using hydrophilic chromatography: A comparison of photodiode array, fluorescence, and coulometric detection, and validation in a breakfast cereal matrix. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2014; 960: 73-81.
25. Shi, H., Qui, L.-Y., Jin, Y., Jin, L.-Y. Determination of the contents of water-soluble vitamin for injection by HPLC. *Chin Pharm J.* 2007, 42; 1501–1504.
26. Vidivic, S., Stojanović, B., Veljković, B., Pražić-Arsić, L., Roglić, G., Manojlović, D. Simultaneous determination of some water-soluble vitamins and preservatives in multivitamin syrup by validated stability-indicating high-performance liquid chromatography method. *J Chromatogr A.* 2008, 155–162.
27. Ivanović D, Popović A, Radulović D, Medenica M. Reversed-phase ion-pair HPLC determination of some water-soluble vitamins in pharmaceuticals. *J Pharm Biomed Anal.* 1999; 18: 999–1004.
28. Dudhwal, R., Jagadish, P. C., Bhat, K., Mane, A. Simultaneous estimation of ascorbic acid and calcium pantothenate in: Multivitamin and multimineral tablets by reverse-phase HPLC. *Der Pharm Chem.* 2011, 3: 357–381.
29. Ahmida, M. H. S. Determination of ascorbic acid in vitamin C (Tablets) by high-performance liquid chromatography. *Asian J Chem* 2009; 21: 6463–6467.
30. Vazquez, R., Rotival, R., Calvez, S. Le Hoang, M. -D., Graffard, H., Guyon F., Do, B. Stability indicating assay method on vitamins: Application to their stability study in parenteral nutrition admixtures. *Chromatographia* 2009, 69: 629–635.
31. Ivanović, D., Zečević, M., Malenović, A.: *Analitika lekova – udžbenik za laboratorijsku nastavu.* Beograd, 2004.

Determination of pseudoephedrine, paracetamole and ascorbic acid in multicomponent powder using reversed-phase chromatographic method

Andelija Malenović*, Biljana Jančić-Stojanović, Darko Ivanović

University of Belgrade – Faculty of pharmacy, Department of Drug Analysis,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

For the simultaneous analysis of multicomponent mixture containing pseudoephedrine, paracetamole and ascorbic acid two RP–HPLC methods were developed. Separation were performed on Hewlett Packard 1100 system which consisted of HP 1100 binary pump, HP 1100 UV/VIS detector and HP ChemStation for the automatic data evaluation. Methods were developed, e. g. chromatographic conditiond settled, methods submitted to method validation and then applied for the determination of content of multicomponent powder. The best separation was achived on Platinum Alltech Amino 150 x 4.6 mm, 5 µm particle size column, at 30°C. Injection volume was 20 µL. Mobile phase in *mehtod I* was a mixture of methanol–water (30:70 V/V), pH 2.5, and in *mehtod II* was a mixture methanol–water (60:40 V/V), pH 2.9. pH of the mobile phases were adjusted with 85% ortophosphoric acid. Detection was performed at 214 nm in *mehtod I* and at 257 nm in *method II*. Flow rate was 1 mLmin⁻¹. Developed methods were validated. Obtained results showed that both methods are suitable for routine analysis of pharmaceutical dosage forms which contain pseudoephedrine, paracetamole and ascorbic acid.

Key words: pseudoephedrine, paracetamole, ascorbic acid, RP–HPLC , validation

Učinak farmaceuta na kliničke ishode kod pacijenata u palijativnoj nezi: kratak pregled

Jovana Brkić^{1*}, Ljiljana Tasić^{2,3}, Dušanka Krajnović²

¹ Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Centar za razvoj farmaceutske i biohemijske prakse, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

³ The University of Queensland - School of Pharmacy, Brisbane, QLD 4072, Australia

*Arsenija Čarnojevića 207/23, 11070 Novi Beograd, Srbija
jovanab@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Farmaceuti, kao najdostupniji zdravstveni radnici u vanbolničkim uslovima, mogu unaprediti zdravstvenu zaštitu pacijenata u palijativnoj nezi. Cilj ovog pregleda bio je da se proceni učinak farmaceuta (efektivnost intervencija farmaceuta) na kliničke ishode kod pacijenata u palijativnoj nezi na svim nivoima zdravstvene zaštite i u kućnim uslovima. Pretražene su dve elektronske baze naučnih radova: PubMed i SCOPUS (poslednji put u avgustu 2014. godine). Uključeni su originalni naučni radovi na engleskom jeziku, bez obzira na dizajn studije, koji se odnose na kliničke ishode kod pacijenata u palijativnoj nezi i intervencije farmaceuta. Studije koje su koristile surogatne mere ishoda, kao što je broj preporuka farmaceuta, su isključene. Od inicijalno pronađena 764 rada, samo tri su zadovoljila kriterijume za uključivanje u pregled, i svi su se odnosili na intervencije farmaceuta u vanbolničkim uslovima. Sve 3 studije su bile prikazi studija slučajeva. U svim studijama intervencije farmaceuta su dovele do stabilizacije ili poboljšanja simptoma kod pacijenata. Procenjen kvalitet dve studije je bio srednji, a jedna studija je bila lošeg kvaliteta. Kako je broj studija i nivo dokaza ograničen, a rezultati studija ukazuju da intervencije farmaceuta potencijalno mogu imati pozitivan uticaj na kliničke ishode kod pacijenata u palijativnoj nezi, potrebna su dalja istraživanja u ovoj oblasti.

Ključne reči: palijativna nega, farmaceuti, klinički ishodi

Uvod

Definicija palijativne nege koju je dala Svetska zdravstvena organizacija (SZO) glasi: „Palijativna nega je pristup koji unapređuje kvalitet života pacijenata i njihovih porodica, koji su suočeni sa neizlečivim oboljenjem i to kroz prevenciju i oslobađanje od patnje posredstvom rane identifikacije i besprekorne procene i lečenja bola i drugih problema (fizičkih, psihosocijalnih i duhovnih)” (1). Ona se odnosi na procenu i oslobađanje od bola i simptoma kod pacijenata sa progresivnim, životno-ograničavajućim, neizlečivim bolestima (2). Palijativna nega nije ograničena samo na pacijente koji će uskoro umreti, već otpočinje od trenutka postavljanja dijagnoze do smrti. Starenje populacije prozrokuje povećanje broja obolelih od hroničnih/životno ugrožavajućih bolesti, a posledično i broja pacijenata koji zahtevaju palijativnu negu (3). Palijativna nega se sprovodi na svim nivoima zdravstvene zaštite, i u kućnim uslovima (4).

Pokazalo se da farmaceutske intervencije poboljšavaju ishode lečenja pacijenata u različitim zdravstvenim situacijama (5). Ekspertska znanja u oblasti oblikovanja lekova, farmakologije, farmakoterapije sa fokusom na pacijenta i njegove potrebe (kličke/zdravstvene i socijalne) obezbeđuju farmaceutima potrebne kompetencije da mogu da predlože drugim zdravstvenim radnicima promenu pacijentove terapije, a pacijentima savete tj. brojne intervencije koje će unaprediti terapijske ishode (6). S obzirom na radno mesto i u bolničkim i vanbolničkim uslovima, farmaceuti su dobro pozicionirani da pruže kvalitetnu, troškovno efektivnu, direktnu zdravstvenu zaštitu pacijentima (7).

Kako se u protekle dve decenije, u zemljama sa visokim prihodima (visoko razvijenim zemljama), uloga farmaceuta proširila izvan pripreme, izrade i izdavanja lekova (8), i kako je menadžment simptoma pacijenata sa terminalnim bolestima u velikoj meri zasnovan na upotrebi lekova (9), farmaceuti potencijalno mogu dati veliki doprinos zdravstvenoj zaštiti pacijenata u palijativnoj nezi. Stoga se u mnogim zemljama razvijaju modeli pružanja integrisanih usluga pacijentima u palijativnoj nezi, gde su farmaceuti uključeni u tim zdravstvenih radnika i saradnika; sledstveno tome uspostavljaju se smernice palijativne nege i standardi za pružaoce usluga (10). Kako prema našem saznanju, nema radova u kojima se ispitivao uticaj intervencija farmaceuta na kliničke ishode pacijenata u palijativnoj nezi, potrebno je sistematizovati znanje iz ove oblasti.

Cilj ovog kratkog pregleda literature bio je da se proceni učinak farmaceuta (efekti intervencija farmaceuta) na kliničke ishode kod pacijenata u palijativnoj nezi na svim nivoima zdravstvene zaštite i u kućnim uslovima.

Metode

Pregled literature obuhvatio je članke o studijama, u kojima su procenjivani efekti intervencija farmaceuta, identifikovane putem elektronske pretrage dve indeksne baze korišćenjem KOBSON-a: PubMed (od 1966. godine do avgusta 2014. godine) i SCOPUS (od 1960. godine do avgusta 2014. godine). Pretraga je poslednji put obavljena 6. avgusta 2014. godine, a detaljan prikaz strategije pretrage nalazi se u Tabeli I. U pretrazi baze PubMed korišćeni su MESH termini i slobodni izrazi (Tabela D). Postavljeni kriterijumi podobnosti bili su: originalni naučni radovi objavljeni na engleskom jeziku u punom tekstu, bez obzira na dizajn studije. U obzir su uzete sve intervencije farmaceuta koje se nisu odnosile na izdavanje i izradu lekova na svim nivoima zdravstvene zaštite i u kućnim uslovima, dok intervencije farmaceutskih tehničara nisu razmatrane. Uključene su samo studije koje su razmatrale kliničke ishode intervencija farmaceuta, dok one koje su koristile surogatne mere ishoda, kao što je broj preporuka farmaceuta, nisu uzete u razmatranje. Ovaj pregled je rađen u skladu sa preporukama datim u: 1) Sistematski pregledi: CRD Smernice za izvođenje preglednih radova u zdravstvenoj zaštiti (*Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care*) (11), i 2) Kohranovom priručniku za sistematske preglede intervencija verzija 5.1.0 (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*) (12). Dva istraživača (LJT i DK) su nezavisno obavila procenu kvaliteta selektovanih studija i dala opisnu ocenu ukupnog kvaliteta studija: dobra (A), srednja (B) ili loša (C), a prema metodologiji datoj u sličnom revijalnom radu (13). U proceni kvaliteta studija istraživači su se rukovodili unapred postavljenim kriterijumima koji su se odnosili na: uzorkovanje i veličinu uzorka, odabir alata koji adekvatno meri ishode, i opisane intervencije farmaceuta.

Tabela I Strategija pretrage

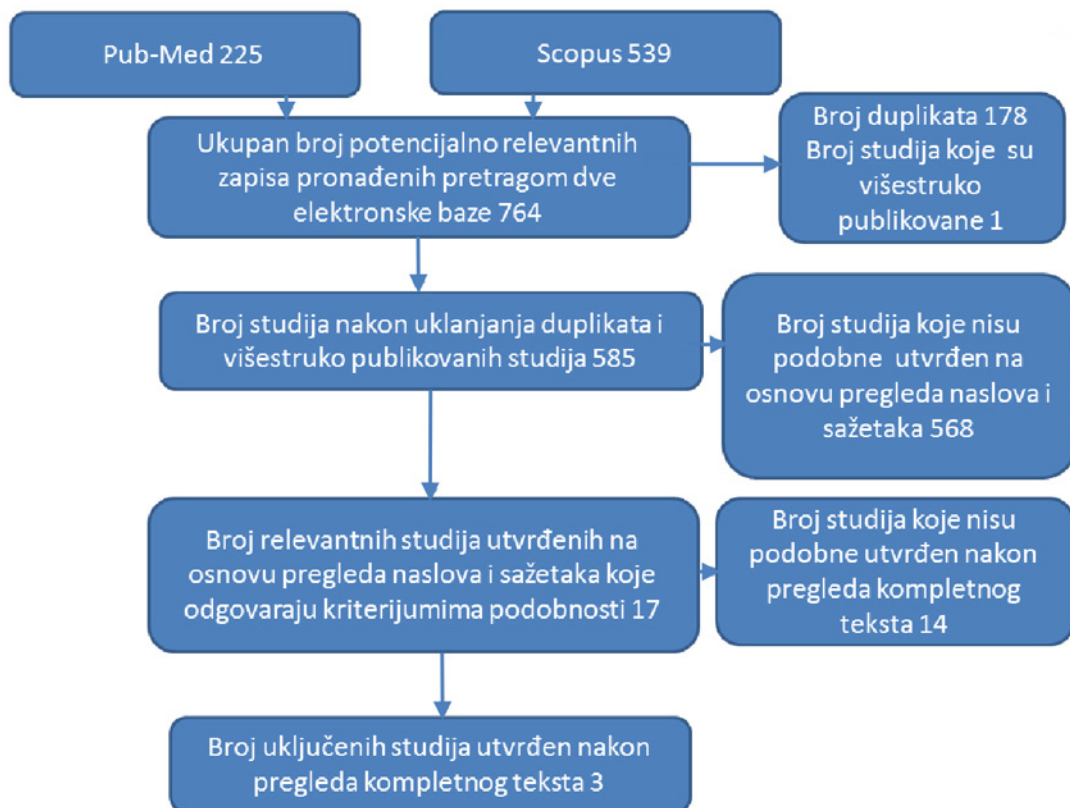
Table I Search strategy

SCOPUS
#1TITLE-ABS-KEY(palliative therapy) OR TITLE-ABS-KEY(cancer palliative therapy) OR TITLE-ABS-KEY(terminal care) OR TITLE-ABS-KEY(terminal disease) OR TITLE-ABS-KEY(terminally ill patient) OR TITLE-ABS-KEY(palliat*) OR TITLE-ABS-KEY("terminal* care") OR TITLE-ABS-KEY("terminal* caring") OR TITLE-ABS-KEY("terminal* ill*") OR TITLE-ABS-KEY("last year of life") OR TITLE-ABS-KEY(lyol) OR TITLE-ABS-KEY("end of life") OR TITLE-ABS-KEY("advanced disease*") OR TITLE-ABS-KEY("advanced illness*") OR TITLE-ABS-KEY("advanced cancer*") OR TITLE-ABS-KEY("advanced malignan*") OR TITLE-ABS-KEY("end stage disease*") OR TITLE-ABS-KEY("end stage illness*") OR TITLE-ABS-KEY("end stage cancer*") OR TITLE-ABS-KEY("end stage malignan*") OR TITLE-ABS-KEY("terminal* disease*") OR TITLE-ABS-KEY("terminal* illness*") OR TITLE-ABS-KEY("terminal* cancer*") OR TITLE-ABS-KEY("terminal* malignan*")
#2TITLE-ABS-KEY(pharmacist) OR TITLE-ABS-KEY(pharmacists)
#3 #1 AND#2
#4 Limit to English

PubMed
#1pharmacists[mh] OR pharmacists[tiab] OR pharmacist[tiab]
#2"Terminal care"[mh] OR "Terminal care"[tiab] OR "Hospice care"[mh] OR "Hospice care"[tiab] OR "Palliative care"[mh] OR "Palliative care"[tiab] OR "Terminally ill"[tiab] OR "Terminally ill"[mh] OR palliat*[tiab] OR "terminal ill"[tiab] OR "last year of life"[tiab] OR lyol[tiab] OR "end of life"[tiab] OR "advanced disease"[tiab] OR "advanced diseases"[tiab] OR "advanced illness"[tiab] OR "advanced illnesses"[tiab] OR "advanced cancer"[tiab] OR "advanced malignancy" OR "end stage disease"[tiab] OR "end stage diseases"[tiab] OR "end stage illness"[tiab] OR "end stage cancer"[tiab] OR"end stage malignancy"[tiab] OR "terminal disease"[tiab] OR "terminal diseases"[tiab] OR "terminal illness"[tiab] OR "terminal illnesses"[tiab] OR "terminal cancer"[tiab] OR "terminal malignancy"[tiab]
#3 #1 AND #2
#4 Limit to English

Rezultati i diskusija

Ukupno 17 studija je razmatrano u punom tekstu, od čega je svega 3 ispunilo prethodno zadate kriterijume podobnosti (Slika 1). Karakteristike uključenih studija prikazane su u Tabeli II.



Slika 1. Prizma dijagram
Figure 1. Prisma flow chart

Sve studije su procenjivale efekte intervencija farmaceuta na kliničke ishode kod pacijenata u palijativnoj nezi u vanbolničkim uslovima. Dizajn svih studija bio je deskriptivan i one predstavljaju serije slučajeva.

Tabela II Detalji studija uključenih u ovaj pregled i procena kvaliteta**Table II** Details of each study included in this review and quality assessment

Referenca	Dizajn i karakteristike studije	Pacijenti	Intervencije	Ishodi	Procena kvaliteta studija A-dobro B-srednje C-loše
Gagnon, 2012(14)	-prospektivna, serija slučajeva -palijativna radiološka klinika u kojoj se pruža vanbolnička zdravstvena zaštita -Kanada -2 farmaceuta u okviru tima koji su činili onkolog, radiolog, medicinska sestra, viša medicinska sestra, radni terapeut, socijalni radnik i nutricionista -2 godine	-pacijenti sa metastazama na kostima (n=114)	predlaganje uvođenja dodatnih lekova (npr. za konstipaciju), promena doze ili puta primene, identifikacija interakcija, neželjenih reakcija i terapijskog dupliranja, follow up putem telefona, skrining za opioidnu toksičnost	-Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) skala je korišćena za procenu simptoma -udeo pacijenata sa jakim bolom se smanjio sa 48,9% na 5%, a pacijenata bez bola porastao sa 5,0% na 35,0% -bol se smanjio kod 82,5%, a ostao na istom nivou kod 12,5% pacijenata -poboljšanje ili stabilizacija simptoma: zamor kod 97,5%, mučnina kod 97,3%, depresija kod 94,6%, otežano disanje kod 92,1%, anksioznost kod 91,6%, apetit kod 86,6%, pospanost kod 80,6% i osećaj blagostanja kod 80,0%	B
Wilson, 2011(15)	- retrospektivna, serija slučajeva - zdravstvena ustanova u kojoj se pruža vanbolnička zdravstvena zaštita - SAD - 2 farmaceuta u okviru tima koji su sačinjavali medicinska sestra, farmaceut i lekar opšte prakse - 4 meseca	n=264	farmakoterapijske preporuke	-kod 79,9% pacijenata je postignut željeni klinički ishod -klinički ishodi su procenjenivani iz elektronskih medicinskih kartona pacijenata, a na osnovu kriterijuma koji su postavili istraživači -smatrano je da je klinički ishod postignut : (1) ako je u zdravstvenom kartonu medicinska sestra navela da simptom nije više prisutan ili da je došlo do njegovog poboljšanja; (2) ako je subjektivno iskazano poboljšanje od strane pacijenta; (3) na osnovu objektivnog merenja; ili 4) odsustva simptoma pri narednoj poseti zdravstvene ustanove, npr. delirijuma -statistički najznačajniji prediktor postizanja željenog terapijskog ishoda je bilo prihvatanje preporuke farmaceuta (OR 19,0; 95% CI 7,10-50,93; P <0,001)	B

Referenca	Dizajn i karakteristike studije	Pacijenti	Intervencije	Ishodi	Procena kvaliteta studija A-dobro B-srednje C-loše
Needham 2002(16)	-serija slučajeva -javna apoteka i kućni uslovi -Velika Britanija -14 timova koje su činili farmaceut koji radi u javnoj apoteci, lekar opšte prakse i medicinska sestra -10 meseci	-pacijenti sa očekivanom dužinom života < 12 meseci (n=25)	-pregled terapije pacijenta i identifikacija problema	-multidisciplinarni panel eksperata procenjivao efikasnost kliničkih intervencija farmaceuta (N=100) -procenjeno je da je 81% intervencija verovatno bilo korisno za pacijente	C

n – broj pacijenta; N-broj intervencija

U dve studije (14,15) broj farmaceuta koji su pružali usluge palijativne nege je bio mali (samo 2 farmaceuta su pružala usluge palijativne nege, što dovodi u pitanje generalnu prihvatljivost rezultata ovih istraživanja). Prethodno navedene studije su sprovedene samo u okviru jedne ustanove na primarnom nivou zdravstvene zaštite, što takođe utiče na opštu prihvatljivost rezultata istraživanja. U trećoj studiji (16) je kod svega 25 pacijenata procenjivan efekat intervencija farmaceuta.

Farmaceuti su pružali različite, najčešće kompleksne intervencije, u različitim situacijama. Intervencije generalno nisu detaljno opisane, što otežava interpretaciju rezultata i ponavljanje intervencija koje su se pokazale kao korisne (19). U ovim studijama klinički ishodi su takođe procenjivani na različite načine.

U istraživanju sprovedenom od strane Gagnon-a i sar. (14) teško je proceniti značaj i direktan doprinos intervencija farmaceuta koji su bili deo velikog multidisciplinarnog tima sačinjenog od onkologa, radiologa, medicinske sestre, više medicinske sestre, radnog terapeuta, socijalnog radnika i nutricioniste na kliničke ishode pacijenata. Klinički ishodi su procenjivani uz pomoć 11-stepene skale za merenje 9 simptoma *Edmonton Symptom Assessment System* (ESAS). Pored ovoga, nedostatak navedene studije je što je procena simptoma sprovedena samo kod pacijenata sa metastazama na kostima koji su primili radioterapiju, koja predstavlja okosnicu kontrole bola kod ovih pacijenata, što dodatno otežava procenu značaja intervencija farmaceuta koje su se odnosile na pregled medikamentozne terapije i identifikaciju problema.

U istraživanju Wilson-a i sar. (15) primenom multiple linearne regresije pokazano je da prihvatanje preporuke farmaceuta od strane lekara predstavlja statistički najznačajniji prediktor postizanja željenih kliničkih ishoda. U ovom radu je takođe utvrđeno da su statistički ređe od strane lekara prihvaćene intervencije koje je farmaceut preporučio pacijentima sa simptomima delirijuma, a autori su kao potencijalno objašnjenje dali da su među lekarima u timu većinom bili zastupljeni lekari opšte prakse koji nerado propisuju antipsihotike koji se najčešće primenjuju u usko specijalizovanim ustanovama. Međutim, statistička obrada podataka u ovom radu je upitna, a dodatan problem predstavlja činjenica da u analizu nije uključen potencijalni *konfounder* - bolest pacijenata. U ovom radu se uočava i sistematska greška u izveštavanju, zato što se status prihvatanja preporuka farmaceuta od strane lekara u delu metode klasifikuje u tri kategorije, a u navedenim ograničenjima studije samo u dve. Zatim, i izveštavanje o ishodima je nepotpuno, jer je samo naveden udeo pacijenata kod kojih je postignut željeni klinički ishod.

U trećoj studiji uključenoj u ovaj kratki pregled (16) multidisciplinarni panel eksperata procenjivao je efikasnost intervencija farmaceuta koji su radili u okviru 14 timova koje su sačinjavali medicinska sestra, farmaceut i lekar opšte prakse, zbog čega su klinički ishodi pacijenata subjektivno ocenjivani, a trebalo bi da se objektivno mere. U ovoj studiji postoji i rizik od sistematske greške u detekciji zato što je sam istraživač prethodno isključivao intervencije za koje nije bilo dovoljno podataka, a preostale intervencije klasifikovao u četiri kategorije: kliničke, timski rad i komunikacija, intervencije vezane za nabavku lekova i ostale intervencije. Panel eksperata je procenjivao samo kliničke intervencije.

Prema Charrois-u i sar. (17) surogatne mere ishoda, kao što su broj preporuka i prihvatanje preporuka od strane lekara, za koje se ne zna stvarni uticaj na ishode pacijenata ne treba upotrebljavati, jer se na osnovu njih mogu doneti pogrešni zaključci i stoga u naš pregled literature nisu uključene studije u kojima su se klinički ishodi procenjivali pomoću surogatnih mera. Prilikom pretrage literature uočeno je da se većina radova o intervencijama farmaceuta u palijativnoj nezi odnosi na deskripciju uloge farmaceuta, ili na merenje kliničkih ishoda uz pomoć navedenih surogatnih mera.

Ukupan kvalitet navedenih studija, usaglašen ocenom dva nezavisna procenitelja prikazan je u Tabeli II, gde su prva i druga studija ocenjene kao studije srednjeg kvaliteta (B), a treća kao studija lošeg kvaliteta (C). Ovo pokazuje da je potrebno dalje i obimnije istraživati farmaceutske intervencije u kvalitetnije dizajniranim studijama i sa ciljanim ishodima, a konzistentno prema preporukama za razvoj i evaluaciju kompleksnih intervencija u zdravstvu (17, 18). Slična zapažanja i komentare dali su i istraživači u preglednom radu posvećenom ulozi farmaceuta u unapređenju adherence pacijenata sa dijabetesom tip 2 (13).

Studije serija slučajeva, kao što su ove tri uvrštene u naš pregled, jesu najniže na hijerarhijskoj lestvici nivoa dokaza, i stoga se ni analizom ovakvih studija ne mogu dobiti „dovoljno jaki” dokazi. Kako u ovim istraživanjima ne postoji kontrolna grupa, ne može se izvesti zaključak da li su ishodi pacijenata posledica intervencije farmaceuta ili pak terapije, tretmana ili intervencija drugih zdravstvenih radnika, niti kako intervencije deluju na ishode u odnosu na tradicionalne modele zdravstvene zaštite u kojima farmaceuti nisu deo multidisciplinarnog tima za pružanje palijativne nege. S druge strane, nije bilo identifikovanih studija u kojima su se procenjivale intervencije farmaceuta u sekundarnoj i tercijarnoj palijativnoj nezi, te ovim pregledom nismo uspeli osvetliti ovaj aspekt.

U istraživanju palijativne nege postoje i dodatni metodološki izazovi, a to su: identifikovanje i regrutovanje uzorka koji reprezentuje heterogenu populaciju pacijenata u palijativnoj nezi, odabir alata koji adekvatno meri ishode i pronalaženje adekvatnih analitičkih strategija koje rešavaju problem očekivanog napuštanja studije (19). Merenje ishoda predstavlja jedan od glavnih problema u istraživanju palijativne nege, zato što postoji veliki broj alata različite validnosti, a mali broj njih je zadovoljio neophodne standarde validnosti i razvoja. Dodatni izazov u merenju ishoda je što pacijenti oboleli od terminalnih bolesti mogu biti konfuzni i kognitivno deficitni (20).

Kako istraživanje palijativne nege ima posebne, dodatne metodološke izazove, potrebno je dosta uložiti u dizajn studija, i pri tome kao smernice koristiti brojne radove i preporuke koje se odnose na metodologiju istraživanja u ovoj oblasti, kao i studije koje na svojim primerima navode probleme sa kojima su se autori susretali u istraživanju. Istraživanja kliničkih ishoda intervencija farmaceuta u palijativnoj nezi treba sprovoditi sistematično u smislu jasno definisanih parametara merenja, i prilikom dizajniranja studija posebnu pažnju posvetiti pronalaženju odgovarajućih standardizovanih i preporučenih alata. Primena miks-metode predložene od strane Flemming-a i sar. (21) koja primenjuje kvalitativno istraživanje za dizajn, sprovođenje i implementaciju randomizovanih kliničkih studija verovatno može unaprediti istraživanje intervencija u palijativnoj nezi. Visokokvalitetne randomizovane kontrolisane studije neophodno je sprovesti kako u vanbolničkim, tako i u bolničkim uslovima.

Ograničenja našeg kratkog literaturnog pregleda o kliničkim ishodima intervencija farmaceuta u palijativnoj nezi pacijenata su sledeća: pregledane su samo dve baze naučne publicistike jer ostale značajne baze, kao što su International Pharmaceutical Abstracts, EMBASE i PsycINFO, nisu bile dostupne preko Kobsona; nisu ručno pretraženi časopisi koji su najrelevantniji u oblasti palijativne nege; uzeti su u obzir samo radovi na engleskom jeziku; u ekstrakciji podataka nisu učestvovala dva nezavisna istraživača, nego glavni istraživač, ali je diskusijom sva tri istraživača postignut konsenzus koji je prikazan u rezultatima.

Zaključak

Kako je identifikovan mali broj studija deskriptivnog dizajna, jasni dokazi o efektima intervencija farmaceuta / učinku farmaceuta na kliničke ishode kod pacijenata u palijativnoj nezi u vanbolničkim uslovima se ne mogu izvesti iz njih. Rezultati ovih studija samo ukazuju da intervencije farmaceuta potencijalno mogu imati pozitivan uticaj na kliničke ishode kod ove grupe pacijenata. Zbog identifikovanog nedostatka znanja i prakse u ovoj oblasti, jasna je potreba za sprovođenjem randomizovanih kontrolisanih studija na različitim nivoima zdravstvene zaštite, u kojima će se procenjivati klinički ishodi intervencija farmaceuta kod pacijenata u palijativnoj nezi.

Zahvalnica

Rad je delimično urađen u okviru projekata podržanih od Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, br. 41012 i 41004.

Literatura:

1. Norrström B, Cannerfelt B, Frid H, Roos K, Ramström H. Introduction of pharmaceutical expertise in a palliative care team in Sweden. *Pharm World Sci.* 2010; 32(6), 829-834.
2. Harding R, Powell RA, Kiyange F, Downing J, Mwangi-Powell F. Provision of pain-and symptom-relieving drugs for HIV/AIDS in sub-Saharan Africa. *J Pain Sym Manag.* 2010; 40(3), 405-415.
3. O'Connor, M, Fisher C, French L, Halkett G, Jiwa M, Hughes J. Exploring the community pharmacist's role in palliative care: Focusing on the person not just the prescription. *Pat Edu Coun.* 2011; 83(3), 458-464.
4. Nwagwu WE, Adegunwa GO, Soyannwo OA. ICT and collaborative management of terminal cancer patients at the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *Health Technol.* 2013; 3(4), 309-325.
5. Al-Jumah KA, Qureshi NA. Impact of pharmacist interventions on patients' adherence to antidepressants and patient-reported outcomes: a systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:87.
6. Gallagher J, Byrne S, Woods N, Lynch D, McCarthy S. Cost-outcome description of clinical pharmacist interventions in a university teaching hospital. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):177.
7. Chisholm-Burns MA, Zivin JSG, Lee JK, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, et al. Economic effects of pharmacists on health outcomes in the United States: a systematic review. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(19):1624-34.
8. Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low-and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2.

9. Latuga NM, Wahler RG, Monte SV. A National Survey of Hospice Administrator and Pharmacist Perspectives on Pharmacist Services and the Impact on Medication Requirements and Cost. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012; 29(7), 546-554.
10. Australia PC. Standards for providing quality palliative care for all Australians [Internet]. Palliative Care Australia Incorporated; 2005 [cited 2014 Aug 29]. Available from: <http://www.palliativecare.org.au/portals/46/resources/StandardsPalliativeCare.pdf>
11. Reviews UoYCF, Dissemination, Akers J. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination; 2009 [cited 2014 Jul 11]. Available from: http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf
12. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [updated March 2011; cited Jul 5]. Available from: www.cochrane-handbook.org.
13. Lindenmayer A, Hearnshaw H, Vermeire E, Van Royen P, Wens J, Biot Y. Interventions to improve adherence to medication in people with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacists. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:409-419.
14. Gagnon L, Fairchild A, Pituskin E, Dutka J, Chambers C. Optimizing pain relief in a specialized outpatient palliative radiotherapy clinic: Contributions of a clinical pharmacist. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(1):76-83.
15. Wilson S, Wahler R, Brown J, Doloresco F, Monte SV. Impact of pharmacist intervention on clinical outcomes in the palliative care setting. *Am J Hosp Palliat Care*. 2011;28(5):316-20. Epub 2010/12/01.
16. Needham DS, Wong ICK, Campion PD. Evaluation of the effectiveness of UK community pharmacists' interventions in community palliative care. *Palliat Med*. 2002;16(3):219-25.
17. Charrois TL, Durec T, Tsuyuki RT. Systematic reviews of pharmacy practice research: methodologic issues in searching, evaluating, interpreting, and disseminating results. *Ann Pharmacother*. 2009;43(1):118-22.
18. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: new guidance [Internet]. 2008 [cited 2014 Sep 10]. Available from: <http://www.mrc.ac.uk/documents/pdf/complex-interventions-guidance/>
19. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, Balan S, Barnett KN, Brokaw FC, et al. The project ENABLE II randomized controlled trial to improve palliative care for rural patients with advanced cancer: baseline findings, methodological challenges, and solutions. *Palliat Support Care*. 2009;7(01):75-86.
20. Harding R, Simon ST, Benalia H, Downing J, Daveson BA, Higginson IJ, et al. The PRISMA Symposium 1: outcome tool use. Disharmony in European outcomes research for palliative and advanced disease care: too many tools in practice. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(4):493-500.
21. Flemming K, Adamson J, Atkin K. Improving the effectiveness of interventions in palliative care: the potential role of qualitative research in enhancing evidence from randomized controlled trials. *Palliat Med*. 2008;22(2).

Utility of pharmacists on clinical outcomes of patients in palliative care: a short review

Jovana Brkić¹, Ljiljana Tasić^{2,3}, Dušanka Krajnović²

¹ University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Center for Development of Pharmaceutical and Biochemical Practice, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

² University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy and Pharmaceutical Legislation, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

³ The University of Queensland - School of Pharmacy, Brisbane, QLD 4072, Australia

Summary

Pharmacists as the most accessible health care professionals in outpatient settings can improve palliative patient care. The aim of this review was to assess utility of pharmacists (the effectiveness of pharmacists' interventions) on clinical outcomes of patients in palliative care at all levels of health care and in home care. Two electronic databases were searched: PubMed and SCOPUS (last searched August 2014). Primary studies, of any type of research design, in English, related to clinical outcomes of patients in palliative care and pharmacists' interventions were eligible. Studies that used surrogate outcome measures, such as number of pharmacists' recommendations were excluded. A total of 764 reports were found, and only three of them met our inclusion criteria. All of them assessed effects of pharmacists' interventions in outpatient settings and were case series. Symptoms improvement and stabilization of patients' conditions has been the main utility of pharmacists' interventions. Assessed quality of two studies was moderate, and one study had low quality. As number of studies and quality of the evidence were limited, and results of reviewed studies indicate that pharmacists' interventions potentially could improve clinical outcomes of patients in palliative care, more research is needed to provide evidences in this field .

Keywords: palliative care, pharmacists, clinical outcomes

Prilozi – Contributions

PRIKAZ KNJIGE „OBRAZOVANJE FARMACEUTA U SRBIJI: NA PREKRETNICI IZMEĐU TRADICIONALNOG I SAVREMENOG”

Јелена Паројчић

**Образовање фармацеута у Србији:
на прекретници између
традиционалног и савременог**



U izdanju Fondacije Tempus iz Beograda, u decembru 2014. godine izašla je iz štampe publikacija prof. dr Jelene Parojčić pod nazivom „Obrazovanje farmaceuta u Srbiji: na prekretnici između tradicionalnog i savremenog”. U ovoj interesantnoj publikaciji iznet je pregled savremenih pristupa i standarda kvaliteta koji se odnose na razvoj studijskih programa i način izvođenja nastave u obrazovanju farmaceuta. Postojeći studijski program, kao i način realizacije nastave i procene znanja u obrazovanju farmaceuta u Srbiji upoređen je sa odgovarajućim međunarodnim modelima i standardima s ciljem da se identifikuju dobre prakse i ideje za dalji razvoj i unapređenje.

O autoru

Jelena Parojčić je redovni profesor Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Pored naučnoistraživačkog rada u oblasti farmaceutske tehnologije, bavi se istraživanjima koja se odnose na obrazovanje farmaceuta, primenu novih metoda učenja i razvoj nastavničkih kompetencija. Bila je rukovodilac međunarodnog projekta Tempus PQPharm posvećenog unapređenju programa posle diplomskog stručnog usavršavanja u

oblasti farmacije. Završila je poslediplomske studije iz oblasti medicinskog obrazovanja na Univerzitetu Dandi, Velika Britanija (*PgCertMedEd*), kao i program poslediplomskog usavršavanja iz oblasti nastave farmacije na Univerzitetu Vašington, SAD gde je u toku 2014. godine boravila kao stipendista u okviru programa Fulbrajt.

O knjizi

U okviru Predgovora, profesorka Parojčić objašnjava da je ova publikacija nastala kao „posledica” njenog putovanja kroz istoriju, teoriju i praksu obrazovanja farmaceuta najpre kao studenta, pa zatim i nastavnika, a iznad svega kao učenika tokom celog života.

Autorka navodi da je obrazovanje farmaceuta izloženo brojnim izazovima koji proizlaze iz jedinstvenog profila farmaceuta kao „stručnjaka u oblasti primenjenih nauka usmerenog ka pacijentu, spremnog da rukovodi ili radi kao deo tima, i kao stručnjaka koji može da uspostavi vezu između medicinskih i drugih prirodnih nauka, regulatornih i tehnoloških procedura”. Očekuje se da, kroz stručno obrazovanje, farmaceuti steknu znanja, veštine i stavove neophodne za obavljanje brojnih i raznolikih dužnosti koje se pred njih postavljaju vezano za sve složenije zahteve u farmaceutskoj zdravstvenoj zaštiti, promociju zdravog načina života, kao i odgovornosti u drugim oblastima stručnog rada, u farmaceutskoj industriji, regulatornim telima, istraživanju i nastavi. Istaknuto je da je „teško očekivati da se tradicionalnim pristupom visokom obrazovanju, koji obezbeđuje sticanje osnovnih znanja u toku četiri ili pet godina studija, može postići razvoj kompetencija potrebnih za uspešan stručni rad tokom celog života. Zbog toga je potrebno staviti naglasak na razvoj kritičkog načina razmišljanja, sposobnost rešavanja problema, veštine komunikacije, digitalnu pismenost, timski rad i pozitivan stav prema učenju tokom celog života i definisati ih kao ključne profesionalne kompetencije.” Ovakvi zahtevi i očekivanja sastavni su deo standarda za akreditaciju studija farmacije u većini razvijenih zemalja, kao i nedavno revidiranog Opšteg okvira za obezbeđenje kvaliteta u obrazovanju farmaceuta objavljenog od strane Internacionalne farmaceutske federacije (*Global Framework for Quality Assurance of Pharmacy Education, FIP, 2014*).

Kao najznačajniji faktori po kojima se savremen pristup obrazovanju farmaceuta razlikuje od tradicionalnog i teme od primarnog interesa u obrazovanju farmaceuta, prepoznati su:

(i) pomeranje fokusa sa nastavnika, odnosno studenta na pacijenta kao središte obrazovnog procesa;

- (ii) razvoj nastavnih planova i programa, uključujući način procene znanja, zasnovanih na jasno definisanim i merljivim kompetencijama kao ishodima;
- (iii) primena inovativnih metoda aktivnog učenja;
- (iv) učenje zasnovano na praktičnom iskustvu u realnom radnom okruženju;
- (v) visok stepen obezbeđenja kvaliteta, i
- (vii) kontinuirano unapređenje i razvoj nastavnih kadrova koji će biti spremni da prihvate i sprovedu neophodne inovacije.

U knjizi je posebno istaknut značaj učenja zasnovanog na praktičnom iskustvu u realnom radnom okruženju, u neposrednom kontaktu sa pacijentima, kao i drugim zdravstvenim stručnjacima. Učenje zasnovano na iskustvu (engl. *experiential education*) pruža studentima mogućnost da budu uključeni u realne profesionalne aktivnosti sa stvarnim posledicama u okruženju koje pruža dovoljno mogućnosti za učenje i uz nadzor, podršku i procenu napredovanja od strane kvalifikovanog mentora iz prakse. Tradicionalno, ovaj vid učenja je zastupljen u toku jednogodišnjeg stručnog staža, nakon završetka studija. Savremene preporuke i standardi za akreditaciju studija farmacije podrazumevaju nastavu u realnom radnom okruženju, u trajanju od najmanje šest meseci, u okviru integrisanih akademskih studija. Na ovaj način se omogućava postizanje prethodno definisanih kompetencija kao ishoda učenja, uz bolju efikasnost i veći stepen obezbeđenja kvaliteta nastavnog procesa. Praktično, visokoškolske institucije preuzimaju odgovornost da diplomirani studenti steknu kompetencije neophodne za samostalan stručni rad.

U okviru poglavlja pod nazivom „Inovacije u obrazovanju: vizija, strategija i vođstvo”, autorka ističe da je „potrebno da napredujemo mnogo brže kako bismo održali korak sa globalnim nivoom razvoja. Kao pragmatična strategija nameće se pristup koji podrazumeva učenje na primerima i iskustvima iz drugih zemalja, nastojanju da se zadrže postojeće dobre prakse i implementiraju neophodne promene. Međutim, da bi se ovo postiglo, neophodne su promene u načinu razmišljanja, a univerziteti bi trebalo da prednjače u tom procesu. Nažalost, mi uglavnom oklevamo i pružamo otpor promenama sve dok se one ne nametnu zakonom ili od strane nekih drugih autoriteta, a tada reagujemo pod pritiskom i u žurbi, ne vodeći računa da se zadrži dragoceno nasleđe i postojeće dobre prakse, već bez dovoljno promišljanja i na brzinu prihvatamo „uvezene” modele. Blagovremeno strateško planiranje zasnovano na zajedničkoj viziji profesije i profesionalne prakse, odlučnost, dobra organizaciona struktura i vođstvo neophodni su da bi se obezbedila motivacija i prevazišao otpor promenama.”

Kao poseban prilog, profesorka Parojčić je pripremila portfolio nastavnih aktivnosti u okviru kojeg sa puno iskrenosti iznosi svoja razmišljanja, stavove i lična iskustva vezana za izvođenje nastave, razvoj nastavničkih kompetencija, odnos prema studentima. Autorka poručuje čitaocu: „Unesite humor u učionicu, pokažite da vam je stalo do studenata, poštujujte ih, postavljajte im izazove. Pokušajte da prevazidete situacije zbog kojih bi se kasnije kajali i neka vas ne obeshrabri to što priznanja dolaze sa zakašnjenjem.”

„Obrazovanje farmaceuta u Srbiji: na prekretnici između tradicionalnog i savremenog” predstavlja izvor aktuelnih informacija i pruža izvrstan pregled literature koja se odnosi na različite aspekte obrazovanja farmaceuta. Pisana jasnim i jednostavnim jezikom, na mahove šaljiva, dok nas na mahove navodi da se ozbiljno zamislimo, ova publikacija pruža motivaciju i podstrek za sve koji su se odlučili za akademsku karijeru, mladim nastavnicima može poslužiti kao vodič i ohrabrenje, a iskusnim nastavnicima kao resurs da preispitaju svoje dosadašnje nastavne aktivnosti, preoblikuju ih i unaprede.

Na kraju ovog prikaza, pridružujem se autorki u njenoj nadi da će ova publikacija „poslužiti kao polazna tačka za razgovore o inovacijama u obrazovanju farmaceuta u našoj zemlji, kao i da će bar neke od iznetih ideja naći put do ostvarenja”.

Prof. dr Marija Primorac

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju

SPISAK RECENZENATA RADOVA
objavljenih u Arhivu za farmaciju u toku 2014. godine

Ime i prezime recenzenta	Ustanova
Dr sci. Aleksandra Đurđević	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Doc. dr Ana Protić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Vanr. prof. dr Anđelija Malenović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Aneta Dimitrovska	Univerzitet „Sv. Kiril i Metodij”, Skopje – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Biljana Jančić-Stojanović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Branimir Radosavljević	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Doc. dr Branislava Lakušić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Branko Beleslin	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Prof. dr Darko Ivanović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Dragan Đurović	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Prof. dr Gordana Lepasović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Gordana Vuleta	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Ivana Baralić, naučni saradnik	KBC Zvezdara, Beograd
Prof. dr Ivan Juranić	Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet
Prof. dr Ivan Stanković	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Igor Popović, naučni saradnik	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Vanr. prof. dr Jasmina Brborić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Jasminka Nikolić	Univerzitet u Banjoj Luci – Medicinski fakultet
Prof. dr Jela Milić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Katarina Nikolić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Katarina Vučićević	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Ljiljana Solomun, naučni saradnik	Hemofarm a.d. Vršac

Vanr. prof. dr Maja Tomić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Marija Malešević	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Prof. dr Marija Primorac	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Marina Milenković	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Milica Drobac	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Mira Zečević	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Vanr. prof. dr Miroslav Savić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Miroslav Šober	Univerzitet u Sarajevu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Nenad Ignjatović, naučni savetnik	Institut tehničkih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti, Beograd
Dr sci. Nina Dragičević-Čurić, naučni saradnik	Apoteka „Beograd”, Beograd
Vanr. prof. dr Olivera Čudina	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Radica Stepanović- Petrović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Vanr. prof. dr Rumenka Petkovska	Univerzitet „Sv. Kiril i Metodij”, Skopje – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Sanja Mazić	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Prof. dr Silva Dobrić	Univerzitet odbrane – Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije u Beogradu
Prof. dr Silvana Petrović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Vanr. prof. dr Slavica Erić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Sote Vladimirov	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Svetlana Ibrić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Tijana Rakić	Institut za nuklearne nauke „Vinča”
Prof. dr Vesna Sapasojević- Kalimanovska	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Vladimir Savić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Zorica Vujić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr Yannis Dotsikas, Lecturer	University of Athens – School of Pharmacy

Najsrdacnije se zahvaljujemo svim recenzentima

Obaveštenja

U toku 2014. godine na Univerzitetu u Beogradu -
Farmaceutskom fakultetu odbranjeno je:

- 347 diplomskih/završnih radova
- 3 magistarske teze
- 22 doktorske disertacije
- 19 specijalističkih radova na specijalističkim studijama zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika
- 192 kandidata završilo je specijalističke akademske studije

Svima čestitamo i želimo puno uspeha u budućem radu!

Spisak studenata koji su završili diplomske osnovne studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini

1. Sabadoš (Pal) Eržebet	17.01.2014.
2. Mihailović (Borislav) Sonja	27.01.2014.
3. Bjelobrk (Miloš) Jovana	28.01.2014.
4. Vignjević (Miodrag) Jelena	31.01.2014.
5. Petrić (Vladimir) Tamara	12.02.2014.
6. Đurđević (Despot) Ivana	13.02.2014.
7. Trumić (Esad) Lejla	14.02.2014.
8. Filipović (Zoran) Milica	18.02.2014.
9. Moćević (Momčilo) Ksenija	19.02.2014.
10. Jerinić (Drago) Marija	19.02.2014.
11. Papić (Luka) Milica	21.02.2014.
12. Barać (Antonije) Snežana	21.02.2014.
13. Živanović (Milan) Marija	27.02.2014.
14. Milanović (Dragan) Snežana	28.02.2014.
15. Toma (Miroljub) Dragana	03.03.2014.
16. Stojanović (Nedeljko) Milena	07.03.2014.
17. Džamić (Predrag) Mina	13.03.2014.
18. Jovanović (Sokol) Katarina	27.03.2014.
19. Živković (Stevan) Ana	03.04.2014.
20. Mihajlović (Nada) Ivana	07.04.2014.
21. Mladenović (Bratislav) Sonja	14.04.2014.
22. Karajčić (Jovo) Jovana	14.04.2014.
23. Dakić (Dragoš) Dušan	14.04.2014.
24. Popović (Vojislav) Tatjana	24.04.2014.
25. Gajović (Rade) Anđelka	24.04.2014.
26. Birtašević (Dragan) Zoran	29.04.2014.
27. Nikolić (Luka) Jelena	12.05.2014.
28. Mraković (Dubravka) Milena	14.05.2014.
29. Filipović (Miroslav) Aleksandra	14.05.2014.

30. Tasić (Milorad) Ivana	15.05.2014.
31. Zorić (Borislav) Andreja	15.05.2014.
32. Đoković (Milić) Maja	26.05.2014.
33. Milić (Milivoj) Katarina	28.05.2014.
34. Bojanić (Miloš) Ivana	30.05.2014.
35. Cakić (Zoran) Ana	02.06.2014.
36. Čolić (Borislav) Jelena	09.06.2014.
37. Živković (Ljubomir) Kristina	09.06.2014.
38. Zagorac (Dušan) Sonja	13.06.2014.
39. Družetić (Živko) Jasna	18.06.2014.
40. Živančević (Radiša) Ana	19.06.2014.
41. Emrulahi (Bakija) Almina	30.06.2014.
42. Radošević (Predrag) Branko	01.07.2014.
43. Simonović (Dragi) Mile	02.07.2014.
44. Ranđelović (Miomir) Marija	04.07.2014.
45. Gročić (Dobrosav) Nemanja	10.07.2014.
46. Degi (Janoš) Kristina	11.07.2014.
47. Marinković (Tihomir) Nikola	11.07.2014.
48. Blagojević (Tomislav) Jelena	14.07.2014.
49. Momčilović (Branislav) Slađana	14.07.2014.
50. Međo (Milan) Slavica	14.07.2014.
51. Lazarević (Radosav) Branka	14.07.2014.
52. Vujačić (Ljubiša) Marija	15.07.2014.
53. Petrović (Dragan) Ana	15.07.2014.
54. Gruška (Zoran) Ema	15.07.2014.
55. Nikolić (Predrag) Biljana	15.07.2014.
56. Dokić (Vojislav) Milica	15.07.2014.
57. Janković (Darko) Ivan	15.07.2014.
58. Dimitrijević (Dragiša) Aleksandra	16.07.2014.
59. Miletić (Milisav) Marija	18.07.2014.
60. Marinković (Živomir) Nela	18.07.2014.
61. Njegovan (Đuro) Mirjana	18.07.2014.
62. Jovanović (Radoslav) Milena	18.07.2014.
63. Milev (Dragiša) Nenad	22.07.2014.

64. Savić (Gvozden) Jelica	22.07.2014.
65. Golubović (Milena) Sonja	12.09.2014.
66. Cvetković (Stamenko) Ivana	12.09.2014.
67. Milićević (Branislav) Dunja	12.09.2014.
68. Petrović (Radenko) Natalija	23.09.2014.
69. Trifković (Pavle) Miloš	24.09.2014.
70. Milinković (Milija) Marija	30.09.2014.
71. Stojaković (Slavko) Slaviša	06.10.2014.
72. Vukosavljević (Kosta) Vera	09.10.2014.
73. Berić (Zoran) Nataša	10.10.2014.
74. Marušić (Bogdan) Jelena	14.10.2014.
75. Okolić (Boris) Nataša	22.10.2014.
76. Stošić (Vlasta) Marjan	29.10.2014.
77. Samardžić (Vitomir) Branko	29.10.2014.
78. Banović (Dragiša) Tatjana	07.11.2014.
79. Arandić (Dragan) Jelena	13.11.2014.
80. Maljukanović (Dejan) Sanja	19.11.2014.
81. Marić (Lazo) Jovanka	19.11.2014.
82. Živković (Miomir) Milica	24.11.2014.
83. Milenković (Milorad) Miloš	26.11.2014.
84. Nedović (Radan) Gordana	26.11.2014.
85. Popović (Branko) Katarina	26.11.2014.
86. Vlasisavljević (Slobodan) Milica	15.12.2014.
87. Niketić (Đorđe) Marko	16.12.2014.
88. Šmigić (Božidar) Aleksandra	18.12.2014.
89. Antonijević (Ljubiša) Jelena	24.12.2014.
90. Srdanović (Momir) Snježana	25.12.2014.
91. Zakić (Sima) Aleksandra	25.12.2014.
92. Đurović (Slobodan) Emilija	26.12.2014.
93. Pašić (Gojko) Gorjana	26.12.2014.
94. Lojić (Rade) Bojana	29.12.2014.
95. Lesendrić (Dragoljub) Jadranka	30.12.2014.
96. Zeković (Miodrag) Biljana	30.12.2014.

Spisak studenata koji su završili integrisane akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini

1. Sekulić (Dušan) Sunčica	10.01.2014.
2. Momčilović (Goran) Sanja	14.01.2014.
3. Jovašević (Milan) Marija	21.01.2014.
4. Cvetanović (Jovan) Ivana	22.01.2014.
5. Mirković (Miloš) Marija	28.01.2014.
6. Klipa (Stanko) Sanja	28.01.2014.
7. Petrović (Milenko) Darko	29.01.2014.
8. Jovanović (Boro) Dušica	30.01.2014.
9. Čomagić (Zoran) Tijana	03.02.2014.
10. Nikolov (Stevan) Stamenko	07.02.2014.
11. Katanić (Predrag) Nevena	14.02.2014.
12. Marjanović (Borisav) Bojana	18.02.2014.
13. Joksimović (Mile) Milica	19.02.2014.
14. Stupar (Vladimir) Nataša	19.02.2014.
15. Jovančević (Slobodan) Ana	19.02.2014.
16. Krstić (Branko) Sanda	21.02.2014.
17. Dimitrovski (Petar) Milka	25.02.2014.
18. Teodorčević (Zdravko) Duško	25.02.2014.
19. Latinović (Špiro) Snežana	25.02.2014.
20. Kelović (Vidoje) Branka	26.02.2014.
21. Despotović (Zoran) Marko	26.02.2014.
22. Đuričić (Jovan) Jelena	26.02.2014.
23. Žugić (Samojko) Nada	27.02.2014.
24. Mladenović (Anđelko) Jovana	28.02.2014.
25. Anđelković (Radoš) Anđelina	04.03.2014.
26. Emini (Aliman) Alemša	06.03.2014.
27. Tomić (Petar) Nikolina	06.03.2014.
28. Kos (Branko) Dragana	10.03.2014.
29. Mirković (Rade) Aleksandar	10.03.2014.
30. Zdravković (Arandjel) Rade	11.03.2014.

31. Ilić (Dušan) Jelena	12.03.2014.
32. Stanković (Svetolik) Milena	12.03.2014.
33. Egerić (Dragan) Anđelka	12.03.2014.
34. Maksić (Miomir) Jelena	13.03.2014.
35. Nikolić (Dušan) Bogdan	13.03.2014.
36. Ekmešćić (Milomir) Ljiljana	14.03.2014.
37. Maletić (Željko) Bojana	18.03.2014.
38. Ilić (Zoran) Tamara	20.03.2014.
39. Stojanović (Dragiša) Nataša	20.03.2014.
40. Milev (Aleksandar) Iva	27.03.2014.
41. Aleksandrić (Milenko) Slavica	28.03.2014.
42. Đorđević (Nikola) Tijana	28.03.2014.
43. Prokić (Stojan) Ivana	31.03.2014.
44. Živković (Branko) Marina	01.04.2014.
45. Tubić (Đorđe) Slobodan	11.04.2014.
46. Živković (Slavoljub) Sanja	11.04.2014.
47. Paunović (Marko) Ivana	14.04.2014.
48. Obradović (Željko) Andrea	15.04.2014.
49. Baluk (Elgen) Aleksandra	15.04.2014.
50. Stojanović (Petar) Sanja	15.04.2014.
51. Burdžović (Omer) Adisa	16.04.2014.
52. Vagić (Čedo) Nemanja	17.04.2014.
53. Đukić (Dragutin) Aleksandra	22.04.2014.
54. Kočović (Vukić) Jovana	23.04.2014.
55. Ilić (Živan) Danijela	23.04.2014.
56. Lijeskić (Zoran) Nikola	25.04.2014.
57. Barbulović (Vojin) Ljubica	28.04.2014.
58. Cvetković (Nebojša) Ivana	28.04.2014.
59. Jevtić (Miroslav) Milica	28.04.2014.
60. Cerović (Zoran) Ana	30.04.2014.
61. Damjanović (Vladimir) Nikola	30.04.2014.
62. Đorđević (Gradimir) Sanja	30.04.2014.
63. Vojnović (Branko) Maja	06.05.2014.
64. Panić (Goran) Tijana	08.05.2014.

65. Paovica (Milorad) Marija	12.05.2014.
66. Nenkov (Vasil) Miljana	13.05.2014.
67. Vukelić (Srđan) Milica	14.05.2014.
68. Uglić (Muhamed) Mirala	15.05.2014.
69. Jedoksić (Vladan) Milica	19.05.2014.
70. Mijatović (Dobrivoj) Milena	21.05.2014.
71. Pešević (Božo) Marina	26.05.2014.
72. Savić (Miloica) Milica	27.05.2014.
73. Marijanović (Žarko) Veljko	30.05.2014.
74. Aleksić (Milisav) Ana	05.06.2014.
75. Savić (Jovica) Danica	05.06.2014.
76. Penić (Slobodan) Nena	06.06.2014.
77. Jotić (Slobodan) Marija	06.06.2014.
78. Živković (Zoran) Ivana	09.06.2014.
79. Rakić (Dragan) Zorana	11.06.2014.
80. Kandić (Milomir) Sanja	13.06.2014.
81. Milošević (Dejan) Tamara	13.06.2014.
82. Stojković (Momčilo) Milica	13.06.2014.
83. Janković (Borivoje) Milica	23.06.2014.
84. Terzić (Bojan) Jelena	26.06.2014.
85. Jokićević (Milan) Katarina	04.07.2014.
86. Jeremić (Goran) Jelena	07.07.2014.
87. Perišić (Stanislav) Jelena	07.07.2014.
88. Spasojević (Ružica) Đurđija	07.07.2014.
89. Pantović (Predrag) Dragana	08.07.2014.
90. Prančić (Slobodan) Biljana	08.07.2014.
91. Čarija (Slobodan) Aleksandra	09.07.2014.
92. Todorović (Slobodan) Jelena	09.07.2014.
93. Miladinović (Dobrivoje) Bojana	09.07.2014.
94. Tripić (Draško) Tamara	10.07.2014.
95. Erac (Milenko) Uroš	10.07.2014.
96. Stojadinović (Aleksandar) Milica	11.07.2014.
97. Petrović (Dušan) Jovana	11.07.2014.
98. Milenković (Dragoslav) Milena	11.07.2014.

99. Đurić (Obrad) Anđelija	11.07.2014.
100. Roganović (Ivan) Maja	14.07.2014.
101. Mizdrak (Dragan) Bojana	15.07.2014.
102. Mojsilović (Boban) Bojana	16.07.2014.
103. Rončević (Goran) Marija	16.07.2014.
104. Stojanović (Miodrag) Miljana	17.07.2014.
105. Vušurović (Nebojša) Nikola	17.07.2014.
106. Geđa (Trifu) Mariana	17.07.2014.
107. Vidojević (Novo) Dejana	17.07.2014.
108. Kozić (Ljubica) Sara	18.07.2014.
109. Pantić (Slavoljub) Jelena	18.07.2014.
110. Ristić (Miroslav) Dragica	18.07.2014.
111. Mašić (Radovan) Bojana	18.07.2014.
112. Martinović (Zaviša) Martina	18.07.2014.
113. Zurković (Dejan) Jelena	18.07.2014.
114. Božić (Predrag) Aleksandar	18.07.2014.
115. Tomović (Vesna) Ana	18.07.2014.
116. Milošević (Dragan) Nenad	21.07.2014.
117. Žugić (Slavko) Milica	21.07.2014.
118. Milanović (Sima) Milica	23.07.2014.
119. Perić (Goran) Natalija	24.07.2014.
120. Ćosić (Radiša) Nataša	25.07.2014.
121. Lukić (Zlatan) Danijela	25.07.2014.
122. Nikolić (Dejan) Ivana	25.07.2014.
123. Mitić (Svetolik) Bogdan	25.07.2014.
124. Grujić (Dragan) Stefan	31.07.2014.
125. Šćepanović (Nešo) Neda	02.09.2014.
126. Glišić (Ljubiša) Jelena	03.09.2014.
127. Marčelić (Vladimir) Marko	03.09.2014.
128. Tomašević (Gradimir) Jelena	03.09.2014.
129. Dodig (Radovan) Maja	04.09.2014.
130. Ajdarić (Branislav) Jovana	05.09.2014.
131. Vidić (Dragan) Ivan	05.09.2014.
132. Marković (Dragan) Aleksandar	10.09.2014.

133. Gajić (Zoran) Sandra	11.09.2014.
134. Nikolić (Miloš) Nevena	11.09.2014.
135. Petrović (Milan) Dušica	11.09.2014.
136. Kojić (Slaviša) Jelena	12.09.2014.
137. Stamenković (Miroslav) Ana	12.09.2014.
138. Stojković (Ljubomir) Jelena	12.09.2014.
139. Damnjanović (Milutin) Milica	12.09.2014.
140. Mitrović (Zoran) Marija	12.09.2014.
141. Milošević (Radoslav) Stefan	16.09.2014.
142. Savić (Milija) Jovan	16.09.2014.
143. Ristović (Milomir) Marko	17.09.2014.
144. Bursać (Zoran) Zorana	17.09.2014.
145. Mihajlović (Slavoljub) Jelena	18.09.2014.
146. Đorđević (Milovan) Snežana	22.09.2014.
147. Bojović (Dragomir) Anica	22.09.2014.
148. Spasović (Milovan) Ana	23.09.2014.
149. Đurić (Čedomir) Aleksandar	23.09.2014.
150. Gak (Vesna) Stefan	24.09.2014.
151. Stanković (Dragan) Nina	24.09.2014.
152. Vuković (Blagoje) Sanja	24.09.2014.
153. Milutinović (Dragan) Milica	24.09.2014.
154. Nikolić (Stanislav) Sonja	25.09.2014.
155. Đorić (Svetomir) Nataša	26.09.2014.
156. Šaletić (Tomislav) Marija	26.09.2014.
157. Kolundžić (Andrija) Svetlana	26.09.2014.
158. Jokić (Zoran) Ivana	26.09.2014.
159. Pavlović (Čedomir) Ana	26.09.2014.
160. Krstić (Aleksandar) Irena	29.09.2014.
161. Drašković (Milomir) Nevena	29.09.2014.
162. Živanović (Slavko) Katarina	29.09.2014.
163. Vukajlović (Branislav) Aleksandra	29.09.2014.
164. Lugonja (Željka) Gorica	29.09.2014.
165. Lisinac (Stojan) Milan	29.09.2014.
166. Stanimirović (Vladimir) Aleksandra	30.09.2014.

167. Aleksić (Golub) Kristina	30.09.2014.
168. Gajović (Goran) Ksenija	30.09.2014.
169. Đorić (Mirjana) Jelena	30.09.2014.
170. Lekić (Milan) Jelena	01.10.2014.
171. Gajović (Vuk) Jovana	01.10.2014.
172. Pašara (Stipe) Marija	02.10.2014.
173. Stojković (Jovan) Nevena	02.10.2014.
174. Pešić (Dragan) Nevena	02.10.2014.
175. Mitić (Ljubiša) Ana Gordana	03.10.2014.
176. Stanišić (Radoje) Aleksa	03.10.2014.
177. Đorđević (Helijana) Danijela	03.10.2014.
178. Trifunović (Miomir) Dušica	06.10.2014.
179. Vučinić (Žarko) Slobodan	06.10.2014.
180. Kostadinović (Vladan) Jovana	06.10.2014.
181. Ružić (Branimir) Dušan	07.10.2014.
182. Jovanović (Miroslav) Jovana	07.10.2014.
183. Đorđević (Stojan) Snežana	07.10.2014.
184. Antić (Tomislav) Tijana	08.10.2014.
185. Sretenović (Dragan) Katarina	08.10.2014.
186. Vidičević (Borislav) Teodora	08.10.2014.
187. Dimitrijević (Dušan) Violeta	08.10.2014.
188. Lukić (Čedomir) Petar	09.10.2014.
189. Pavlović (Borisav) Verica	09.10.2014.
190. Milovanović (Miroslav) Milan	09.10.2014.
191. Milenković (Milibor) Milena	09.10.2014.
192. Ognjenović (Stojša) Aleksandra	09.10.2014.
193. Bojković (Zlatibor) Dragana	09.10.2014.
194. Simić (Dragan) Jelena	09.10.2014.
195. Pavlović (Milovan) Milica	09.10.2014.
196. Rilak (Zlatibor) Anita	09.10.2014.
197. Gavrilović (Slobodan) Jadranka	09.10.2014.
198. Marjanović (Mile) Nevena	09.10.2014.
199. Kuzmanović (Slobodan) Ivana	10.10.2014.
200. Vidović (Đorđe) Biljana	10.10.2014.

201. Bogosavljević (Brane) Tea	10.10.2014.
202. Tatić (Slavko) Stefan	10.10.2014.
203. Ćuković (Radoman) Ana	10.10.2014.
204. Cvetković (Dušan) Nataša	10.10.2014.
205. Irić (Milanko) Katarina	10.10.2014.
206. Samardžija (Đuro) Ivana	10.10.2014.
207. Živković (Petar) Vladimir	10.10.2014.
208. Jevtić (Obrad) Marijana	10.10.2014.
209. Jovanović (Zoran) Jasmina	10.10.2014.
210. Ognjanović (Mališa) Marija	15.10.2014.
211. Marjanović (Rade) Bojana	16.10.2014.
212. Mijušković (Branimir) Jelena	21.10.2014.
213. Čavlin (Jovan) Anja	23.10.2014.
214. Simanić (Sreten) Dragana	24.10.2014.
215. Mitrović (Ljuboje) Mirjana	27.10.2014.
216. Tuta (Miljanko) Milana	28.10.2014.
217. Davidović (Siniša) Ana	28.10.2014.
218. Drašković (Miroslav) Bojana	29.10.2014.
219. Đukanović (Velimir) Nikola	30.10.2014.
220. Ivković Ivandekić (Damir) Aida	03.11.2014.
221. Lečić (Lazar) Tijana	04.11.2014.
222. Čančarević (Slavoljub) Milica	05.11.2014.
223. Radosavljević (Milenko) Anđelija	06.11.2014.
224. Laković (Mladen) Aleksandra	06.11.2014.
225. Rončević (Goran) Dragana	06.11.2014.
226. Pavlović (Slobodan) Nadežda	13.11.2014.
227. Popadić (Mile) Magdalina	13.11.2014.
228. Kostić (Perica) Nikola	14.11.2014.
229. Stanojević (Branislav) Jovana	14.11.2014.
230. Rafailović (Dragiša) Dragana	18.11.2014.
231. Gluhović (Miodrag) Jelena	19.11.2014.
232. Bjelić (Milan) Ružica	19.11.2014.
233. Sindžirević (Milanko) Snežana	20.11.2014.
234. Stojanović (Vladimir) Marija	27.11.2014.

235. Hisari (Agron) Edi	28.11.2014.
236. Zarić (Dragan) Jelena	28.11.2014.
237. Žuža (Božidar) Olivera	05.12.2014.
238. Mičić (Dragan) Bojana	09.12.2014.
239. Kocić (Zoran) Milan	10.12.2014.
240. Krstić (Slavko) Aleksandra	12.12.2014.
241. Đorđević (Dragutin) Dragana	12.12.2014.
242. Peralović (Veljko) Tatjana	16.12.2014.
243. Čolović (Momir) Slobodanka	18.12.2014.
244. Vulin (Živojin) Jovana	22.12.2014.
245. Peruničić (Ljubomir) Marija	22.12.2014.
246. Milosavljević (Mihailo) Katarina	22.12.2014.
247. Bažalac (Rodoljub) Snežana	26.12.2014.
248. Stanojević (Dragan) Nenad	26.12.2014.
249. Milenković (Velibor) Ana	26.12.2014.
250. Radovac (Miodrag) Milica	29.12.2014.
251. Pešić (Dragan) Milan	30.12.2014.

Spisak studenata koji su završili specijalizaciju zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini

1. Medicinska biohemija

- 1) **Kandidat:** Đorđević Anica
Naziv teme: „Kvalitet određivanja biohemijskih parametara skrininga u trudnoći”
Mentor: prof.dr Svetlana Ignjatović, rad odbranjen 17.01.2014.
- 2) **Kandidat:** Veljković Milena
Naziv teme: „Ispitivanje funkcije trombocita metodom MEA agregometrije kod bolesnika sa cerebrovaskularnim insultom”
Mentor: prof.dr Violeta Dopsaj, rad odbranjen 06.03.2014.
- 3) **Kandidat:** Sekulić Tamara
Naziv teme: „Promene parametara lipidnog statusa u toku trudnoće”
Mentor: prof.dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 12.06.2014.

2. Farmaceutska informatika

- 1) **Kandidat:** Đokić Mirjana
Naziv teme: „Primena antagonist kanala za kalcijum u terapiji kardiovaskularnih oboljenja”
Mentor: prof. dr Radica Stepanović-Petrović, rad odbranjen 14.03.2014.
- 2) **Kandidat:** Novović Milovan
Naziv teme: „Statitini u terapiji dislipidemija”
Mentor: prof. dr Aleksandra Novaković, rad odbranjen 23.04.2014.

3. Socijalna farmacija

- 1) **Kandidat :** Arsić Jasmina
Naziv teme: „Uloga farmaceuta u zdravstvenoj zaštiti vulnerabilnih grupa: žene u reproduktivnom dobu i oboleli od retkih bolesti”
Mentor: prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 07.02.2014.

4. Farmaceutska tehnologija

- 1) **Kandidat:** Mitić Snežana
Naziv teme: „Površinski aktivne materije-primena u farmaceutskim oblicima za kožu i sluzokože”
Mentor: prof. dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 14.07.2014.
- 2) **Kandidat:** Vukosavljević-Subošić Ana
Naziv teme: „Formulacija tečnih farmaceutskih oblika za nazalnu primenu”
Mentor: prof. dr Marija Primorac, rad odbranjen 01.12.2014.
- 3) **Kandidat:** Bosiljčić Dušica
Naziv teme: „Farmaceutsko-tehnološki aspekti lokalne terapije ekcema kod dece”
Mentor: prof. dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 29.12.2014.
- 4) **Kandidat:** Ilić Sanja
Naziv teme: „Pomoćne supstance u farmaceutskim oblicima za oftalmološku primenu”
Mentor: prof. dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 29.12.2014.

5. Sanitarna hemija

- 1) **Kandidat:** Milošević Marina
Naziv teme: „Ispitivanje kvaliteta i analiza polena u medu”
Mentor: prof.dr Slađana Šobajić, rad odbranjen 30.01.2014.
- 2) **Kandidat:** Đurić Svetlana
Naziv teme: „Analiza sastava masnih kiselina polena iz različitih regiona Srbije”
Mentor: prof. dr Slađana Šobajić, rad odbranjen 18.07.2014.

6. Ispitivanje i kontrola lekova

- 1) **Kandidat:** Perović Ivana
Naziv teme: „Farmaceutska analiza sulfametaksozola, trimetoprima, njihovih nečistoća i konzervanasa u Bactrim sirupu i mesto kotrimoksazola u savremenoj terapiji bakterijskih infekcija”
Mentor: prof.dr Darko Ivanović, rad odbranjen 07.05.2014.

- 2) **Kandidat:** Šokčević Marina
Naziv teme: „UHPLC ispitivanje dronedarona i njegovih nečistoća i mesto dronedarona u terapiji srčanih aritmija”
Mentor: prof.dr Mira Zečević, rad odbranjen 11.07.2014.
- 3) **Kandidat:** Erić Slavica
Naziv teme: „Primena UV spektrofotometrije i visoko-efikasne planarne hromatografije u analizi cefalosporina”
Mentor: prof.dr Danica Agbaba, rad odbranjen 17.07.2014.
- 4) **Kandidat:** Tumbas Mihaela
Naziv teme: „Razvoj UHPLC metode za određivanje sadržaja fosinopril natrijuma i njegovih nečistoća u doziranim farmaceutskim oblicima”
Mentor: prof.dr Danica Agbaba, rad odbranjen 24.12.2014.

7. Toksikološka hemija

- 1) **Kandidat:** Pikula Vladimir
Naziv teme: „Određivanje jedinjenja anketaminske strukture u urinu metodom tačne hromatografije sa elektrosprej jonizacijom i masenom spektrometrijom”
Mentor: prof.dr Vesna Matović, rad odbranjen 18.06.2014.

8. Klinička farmacija

- 1) **Kandidat:** Ljubojević Gordana
Naziv teme: „Problemi u vezi sa upotrebom lekova i intervencije farmaceuta u ZFMR „Dr Miroslav Zotović” Banja Luka”
Mentor: prof.dr Branislava Miljković, rad odbranjen 02.07.2014.
- 2) **Kandidat:** Miljković Nenad
Naziv teme: „Uloga kliničkog farmaceuta u prevenciji i lečenju osteoporoze kod žena u postmenopauzi”
Mentor: prof.dr Branislava Miljković, rad odbranjen 04.12.2014.

Spisak studenata koji su završili specijalističke akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini

1. Industrijska farmacija

- 1) **Kandidat:** Novaković Dunja
Naziv teme: „Postregistracione izmene: regulatorni okvir i primeri iz prakse”
Mentor: prof.dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 13.03.2014.
- 2) **Kandidat:** Simić Slobodanka
Naziv teme: „Istraga i procena rezultata van specifikacije u farmaceutskoj industriji”
Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 27.05.2014.
- 3) **Kandidat:** Jovanović Zoran
Naziv teme: „Dokazivanje kapaciteta na novoj opremi za proizvodnju tableta u farmaceutskoj industriji”
Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 20.06.2014.
- 4) **Kandidat:** Đokić Ana
Naziv teme: „Delatnost, principi i značaj organizacije Šema saradnje o farmaceutskoj inspekciji (PIC/S)”
Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 25.09.2014.
- 5) **Kandidat:** Kuraica Magdalena
Naziv teme: „Regulatorni zahtevi za proizvodnju sterilnih farmaceutskih oblika”
Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 30.09.2014.
- 6) **Kandidat:** Smiljanić Srbislava
Naziv teme: „Kvalifikacija komore za ispitivanje stabilnosti lekova”
Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 29.09.2014.
- 7) **Kandidat:** Vukmirović Dušan
Naziv teme: „Pregled evropske regulative za klinička ispitivanja lekova”,
Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 29.09.2014.
- 8) **Kandidat:** Markuš Mirko
Naziv teme: „Industrijska proizvodnja premiksa za mediciniranu hranu sa kokcidostatikom”
Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 29.09.2014.

- 9) **Kandidat:** Manić Irena
Naziv teme: „Savremeni trendovi u razvoju pedijatrijskih lekova”
Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 30.09.2014.
- 10) **Kandidat:** Martinović Biljana
Naziv teme: „Aktivnosti u toku transfera procesa proizvodnja tableta”
Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 12.12.2014.

2. Farmaceutski menadžment i marketing

- 1) **Kandidat:** Palurović Vesna
Naziv teme: „Istraživanje tržišta i pozicioniranje kozmetičkog brenda-studija slučaja”
Mentor: prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 27.01.2014.
- 2) **Kandidat:** Todorović Predrag
Naziv teme: „Analiza tržišta i pozicioniranje novog antimikotika za vaginalnu primenu u Srbiji”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 10.02.2014.
- 3) **Kandidat:** Štrbac Ivana
Naziv teme: „Analiza prometa i potrošnje lekova za lečenje hormonski zavisnog karcinoma dojke na teritoriji Vojvodine i mere za racionalnu upotrebu”,
Mentor: doc.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 05.03.2014.
- 4) **Kandidat:** Brkić Jovana
Naziv teme: „Bezbednost pacijenata i upotreba antibiotika na tercijarnom nivou zdravstvene zaštite”
Mentor: prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 27.03.2014.
- 5) **Kandidat:** Zečević-Subotin Jasmina
Naziv teme: „Socijalna i farmakoterapijska glavobolja u populaciji Vojvodine”,
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 15.05.2014.
- 6) **Kandidat:** Lazić Zoran
Naziv teme: „Analiza tržišta i upotreba enrofloksacina za primenu u veterini, u Srbiji ”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 25.06.2014.

- 7) **Kandidat:** Mirić Nikolina
Naziv teme: „Analiza upotrebe dijetetskih suplemenata za smanjenje telesne mase i predlog za unapređenje farmaceutske prakse“
Mentor: doc.dr Ivana Tadić, rad odbranjen 02.07.2014.
- 8) **Kandidat:** Cimbalević Daniela
Naziv teme: „Analiza potrošnje lekova za lečenje glaukoma u apoteci Novi Sad u periodu 2009-2013. godine“
Mentor: doc.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 04.07.2014.
- 9) **Kandidat:** Đukić Jelena
Naziv teme: „Analiza potrošnje lekova izdatih u Apoteci Novi Sad za anginu pektoris i usaglašenost sa Nacionalnim vodičem“,
Mentor: doc.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 07.07.2014.
- 10) **Kandidat:** Zeković Milica
Naziv teme: „Stavovi farmaceuta u vezi sa dostizanjem visokog stepena adherence u apotekama“
Mentor: doc. dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 10.07.2014.
- 11) **Kandidat:** Kutić Sanja
Naziv teme: „Analiza potrošnje antibiotika u Domu zdravlja Svilajnac i uloga farmaceuta u racionalnoj primeni antibiotika“
Mentor: doc.dr Ivana Tadić, rad odbranjen 15.07.2014.
- 12) **Kandidat:** Ilić Mirjana
Naziv teme: „Lične i profesionalne kompetencije farmaceuta zaposlenih u veletrgoeriji: studija slučaja“
Mentor: doc.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 18.07.2014.
- 13) **Kandidat:** Milosavljević Irena
Naziv teme: „Ispitivanje stavova žena, farmaceuta i ginekologa na teritoriji Centralne Srbije o oralnim kontraceptivima i predlog za unapređenje zdravstvene zaštite žena“
Mentor: doc.dr Ivana Tadić, rad odbranjen 11.09.2014.
- 14) **Kandidat:** Bežanović Sanja
Naziv teme: „Analiza koncepta kolaborativne prakse i stavova farmaceuta u vezi sa zajedničkim donošenjem odluka u procesu pružanja zdravstvene zaštite“
Mentor: doc.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 16.09.2014.

- 15) Kandidat:** Manić Nikola
Naziv teme: „Evaluacija unapređenja veština farmaceuta nakon obuka asertivne komunikacije”,
Mentor: doc.dr Ivana Tadić, rad odbranjen 18.09.2014.
- 16) Kandidat:** Živković Jelena
Naziv teme: „Uticaj promene regulatornih zahteva na promet medicinskih sredstava u Srbiji, u periodu 2009.-2012. godine”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 18.09.2014.
- 17) Kandidat:** Ilić Velibor
Naziv teme: „Novi koncepti u upravljanju asortimanom prodaja u apoteci”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 22.09.2014.
- 18) Kandidat:** Đinđić-Stojanov Jasmina
Naziv teme: „Analiza tržišta antibiotika za humanu upotrebu u zemljama Zapadnog Balkana”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 26.09.2014.
- 19) Kandidat:** Kiš Ibojka
Naziv teme: „Ispitivanje stavova stomatologa i opšte javnosti o oralnim antisepticima”
Mentor: doc.dr Ivana Tadić, rad odbranjen 29.09.2014.
- 20) Kandidat:** Pantelić Živanović Snežana
Naziv teme: „Pružanje farmaceutskih usluga slepim licima u apoteci ”
Mentor: doc.dr Ivana Tadić, rad odbranjen 28.09.2014.
- 21) Kandidat:** Milosavljević Marija
Naziv teme: „Analiza tržišta lekova koji se izdaju bez lekarskog recepta za terapiju prehlade i gripa primenom materije Boston konsalting grupe”
Mentor: doc.dr Ivana Tadić, rad odbranjen 29.09.2014.
- 22) Kandidat:** Radaković Ivana
Naziv teme: „Upporedna analiza implementacije standarda 17025 i 15189 u rad medicinskih laboratorija u Srbiji”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 30.09.2014.
- 23) Kandidat:** Rvović Igor
Naziv teme: „Analiza tržišta preparata insulina u Republici Srpskoj ”
Mentor: doc.dr Ivana Tadić, rad odbranjen 30.09.2014.

- 24) Kandidat:** Ahmetović Lejla
Naziv teme: „Analiza potrošnje i trendova marketinga lekova koji sadrže čiste enantiomere u periodu od 2009-2012. godine u Republici B i H i Hrvatskoj”
Mentor: doc.dr Ivana Tadić, rad odbranjen 29.09.2014.
- 25) Kandidat:** Zoranović Stanko
Naziv teme: „Analiza tržišta dijetetskih suplemenata koji se koriste u prevenciji senilne degeneracije žute mrlje”
Mentor: doc.dr Ivana Tadić, rad odbranjen 30.09.2014.
- 26) Kandidat:** Vešović Dušan
Naziv teme: „Uticaj hrono ishrane na zdravstveni status gojaznih pacijenata”
Mentor: doc.dr Ivana Tadić, rad odbranjen 29.09.2014.
- 27) Kandidat:** Vujasinović Jovana
Naziv teme: „Analiza stavova farmaceuta u vezi sa osnivanjem i radom savetovališta za pacijente u zdravstvenoj ustanovi i apoteci”
Mentor: doc.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 30.09.2014.
- 28) Kandidat:** Filipović Marija
Naziv teme: „Upravljanje ključnim indikatorima performansi u proizvodnji vakcine”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 30.09.2014
- 29) Kandidat:** Vesković Miroљub
Naziv teme: „Upravljanje farmaceutskim otpadom u vojsci Srbije-studija slučaja”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 19.12.2014.
- 30) Kandidat:** Vasić Biljana
Naziv teme: „Analiza stavova i znanja srednjoškolaca u vezi sa hitnom kontracepcijom”
Mentor: doc.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 30.12.2014.

3. Farmakoekonomija i farmaceutska legislativa

- 1) **Kandidat:** Jovanović Božinović Danijela
Naziv teme: „Analiza zakonskog okvira i sistem farmakovigilance u Crnoj Gori”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 29.01.2014.
- 2) **Kandidat:** Zatežić Daniela
Naziv teme: „Analiza potrošnje insulina izdatih na teret RFZO u Apoteci „Beograd” u 2011. i 2012. godini”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 27.02.2014.
- 3) **Kandidat:** Šokčević Nataša
Naziv teme: „Primena ABC analize u planiranju racionalnog snabdevanja lekovima u javnoj zdravstvenoj ustanovi „Apoteka Gradiška”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 28.02.2014.
- 4) **Kandidat:** Božić Branislava
Naziv teme: „Analiza Evropske i nacionalne legislative medicinskih sredstava-studija slučaja”
Mentor: prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 28.02.2014.
- 5) **Kandidat:** Đedović Mina
Naziv teme: „Usporedna analiza stare i nove zakonske regulative iz oblasti varijacija-izmene ili dopune dozvole za stavljanje humanih lekova u promet”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 02.06.2014.
- 6) **Kandidat:** Ilić Aleksandar
Naziv teme: „Zaključivanje ugovora privatne apoteke sa Republičkim fondom za zdravstveno osiguranje radi pružanja usluge izdavanja lekova-studija slučaja”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 09.06.2014.
- 7) **Kandidat:** Mićanović Jovana
Naziv teme: „Analiza uticaja uvođenja dodatne referentne zemlje na formiranje Liste lekova Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 06.07.2014.
- 8) **Kandidat:** Đorđević Živadinović Jasmina
Naziv teme: „Farmakoekonomska analiza kapsula tvrdih dabigatrana u prevenciji moždanog udara kod nevalvularne atrijske fibrilacije”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 15.07.2014.

- 9) Kandidat:** Stanković Sanja
Naziv teme: „Primena inkrementalne analize trošak efektivnost u cilju izbora optimalnog prognostičkog biomarkera infarkta miokarda sa ST-elevacijom”
Mentor: doc.dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 17.07.2014.
- 10) Kandidat:** Perić Sandra
Naziv teme: „Farmakoekonomska evaluacija primene film tableta dapagliflozina u terapiji dijabetes melitusa tip 2 analizom troškovne isplativosti i analizom uticaja na budžet ”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 13.09.2014.
- 11) Kandidat:** Stanojević Biljana
Naziv teme: „Primena ABC analize u racionalizaciji nabavke i kontrole zaliha lekova apoteke u zdravstvenoj ustanovi „Pharmanova”, Derventa”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 13.09.2014.
- 12) Kandidat:** Kesić Jovana
Naziv teme: „Analiza zakonskog okvira za promet medicinskim sredstvima u Bosni i Hercegovini”
Mentor: prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 20.09.2014.
- 13) Kandidat:** Kezija Davorka
Naziv teme: „Farmakoekonomska analiza potrošnje inhibitora protonske pumpe koji se izdaju na teret Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske u periodu od 2009-2012. godine”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 15.09.2014.
- 14) Kandidat:** Janković Antić Dragana
Naziv teme: „Trošak i rezultat tretmana inficiranih virusom HIV-a u Republici Srbiji”
Mentor: prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 20.09.2014.
- 15) Kandidat:** Ristić Aleksandra
Naziv teme: „Potrošnja lekova koji deluju na kardiovaskularni sistem u zdravstvenoj ustanovi apoteke „Galen pharma” pre i nakon potpisivanja ugovora sa Republičkim fondom za zdravstveno osiguranje”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 19.09.2014.
- 16) Kandidat:** Živković Marija
Naziv teme: „Farmakoekonomska evaluacija primena rastvora za infuziju kaspofungina i amfotericina B u terapiji teških sistemskih mikoza”
Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 23.09.2014.

17) Kandidat: Ilić Jovana

Naziv teme: „Analiza prometa lekova sa liste A i A1 u zdravstvenoj ustanovi apoteka „Jonex Pharm” pre i nakon zaključivanja ugovora sa Fondom za socijalno osiguranje vojnih osiguranika i Republičkim fondom za zdravstveno osiguranje”

Mentor: doc. dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 26.09.2014.

18) Kandidat: Vukadinović Sonja

Naziv teme: „Analiza poslovanja zdravstvene ustanove apoteka „Filly farm 31” u cilju unapređenja pružanja farmaceutskih usluga

Mentor: doc. dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 26.09.2014.

19) Kandidat: Teovanović-Vasiljević Marija

Naziv teme: „Komparativna analiza esencijalne liste lekova svetske zdravstvene organizacije i liste lekova Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje”

Mentor: doc. dr Dragana Lakić, rad odbranjen 29.09.2014.

20) Kandidat: Pavlov Jasmina

Naziv teme: „Analiza testa razumljivosti uputstva za lek Controloc gastrezistentne tablete”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 20.09.2014.

21) Kandidat: Baltić-Pajević Anica

Naziv teme: „Analiza Zakona o javnim nabavkama iz 2013. godine i eventualne uštede u javnim nabavkama u zdravstvu”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 30.09.2014.

22) Kandidat: Stamenković Zorana

Naziv teme: „Komparativna analiza regulative iz oblasti registracije vakcine u Srbiji i zemljama regiona”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 30.09.2014.

23) Kandidat: Stakić Ivana

Naziv teme: „Komparativna analiza regulative iz oblasti farmakovigilance vakcina u Srbiji i zemljama regiona”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 30.09.2014.

24) Kandidat: Knežević Jelena

Naziv teme: „Regulativa u kliničkim ispitivanjima u Srbiji-zahtevi u „start up” periodu, problemi, nedostaci, mogućnosti poboljšanja”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 30.09.2014.

4. Farmaceutska zdravstvena zaštita

Odbranom slučaja iz prakse 26 kandidata je završilo specijalističke akademske studije, dana 18.05.2014.:

- | | |
|--------------------------------|------------------------|
| 1. Jokić Ivana | 2. Lisičić Maja |
| 3. Kovačević Milena | 4. Gusinjac Amela |
| 5. Čosović Marija | 6. Lukić Milan |
| 7. Jovanović Marija | 8. Lulić Nikolina |
| 9. Jeremić Lidija | 10. Mišić Milica |
| 11. Knežević-Živanović Radmila | 12. Zarić Ivana |
| 13. Kostić Jelena | 14. Prnjić Dijana |
| 15. Cvijan Ana | 16. Pantović Jelena |
| 17. Žiga Savić Marina | 18. Stević Sunčica |
| 19. Ćirić Bojana | 20. Milivojević Marija |
| 21. Lavrnić Milena | 22. Letić Bojana |
| 23. Simanović Jovana | 24. Budimlić Jelena |
| 25. Obradović Zorka | 26. Jojić Nikola |

5. Kozmetologija

1) Kandidat: Prhal Jelena

Naziv teme: „Karakteristika i primena biljnih matičnih ćelija u kozmetičkim proizvodima”

Mentor: prof.dr Jela Milić, rad odbranjen 15.02.2014.

2) Kandidat: Srdanov Jelica

Naziv teme: „Nega kože sa aknama-sastojci i efekti kozmetičkih proizvoda”

Mentor: prof.dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 28.02.2014.

3) Kandidat: Nikolić Nataša

Naziv teme: „Formulacija i ispitivanje emulzionog losiona za negu kože beba”

Mentor: prof.dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 24.04.2014.

- 4) **Kandidat:** Samardžić Jovana
Naziv teme: „Dezodorantni i antiperspirantni proizvodi-savremene formulacije i primena”
Mentor: doc.dr Dragana Vasiljević, rad odbranjen 08.05.2014.
- 5) **Kandidat:** Stanivuković Aleksandra
Naziv teme: „Razvoj formulacije i ispitivanje stabilnosti emulzije tipa voda u ulju sa 7% uree za negu suve kože”
Mentor: prof.dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 24.06.2014.
- 6) **Kandidat:** Stupar Zorana
Naziv teme: „Kozmetički aktivne supstance u proizvodima za neku kože oko očiju”
Mentor: prof.dr Jela Milić, rad odbranjen 16.09.2014.
- 7) **Kandidat:** Aleksić Irena
Naziv teme: „Kombinovana primena dermofarmaceutskih i dermokožmetičkih preparata u terapiji/tretmanu akni”
Mentor: prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 19.09.2014.
- 8) **Kandidat:** Čuknić Momčilović Ana
Naziv teme: „Karakteristike i primena bakarnih peptida u kozmetičkim proizvodima za negu kože”
Mentor: prof.dr Jela Milić, rad odbranjen 22.09.2014.
- 9) **Kandidat:** Božić-Novković Danijela
Naziv teme: „Antioksidansi prirodnog porekla: karakteristike i primene u kozmetičkim proizvodima”
Mentor: prof.dr Marija Primorac, rad odbranjen 22.09.2014.
- 10) **Kandidat:** Živković Vesna
Naziv teme: „Bezbednost primene parabena u kozmetičkim proizvodima”
Mentor: prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 26.09.2014.
- 11) **Kandidat:** Rađenović Andriana
Naziv teme: „Karakteristike i efekti zaštitnih kremova za prevenciju kontaktnog dermatitisa”
Mentor: prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 26.09.2014.

- 12) Kandidat:** Lančuški Senka
Naziv teme: „Hijaluronska kiselina u kozmetičkim proizvodima za negu kože”
Mentor: prof.dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 29.09.2014.
- 13) Kandidat:** Suzić Marija
Naziv teme: „Aktivne supstance u savremenim anti-age kozmetičkim proizvodima”
Mentor: prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 29.09.2014.
- 14) Kandidat:** Miloradović Ana
Naziv teme: „Savremene formulacije kozmetičkih proizvoda za čišćenje kože sa aknama”
Mentor: prof.dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 30.09.2014.
- 15) Kandidat:** Pavić Biljana
Naziv teme: „Mineralne materije u kozmetičkim proizvodima: osobine i primena”
Mentor: prof.dr Marija Primorac, rad odbranjen 30.09.2014.
- 16) Kandidat:** Stepić-Idrizović Milana
Naziv teme: „Prirodni kozmetički kremovi stabilizovani emulgatorom gliceril stearat citratom: formulacija i ispitivanje”
Mentor: doc.dr Dragana Vasiljević, rad odbranjen 30.09.2014.
- 17) Kandidat:** Emeti Ana
Naziv teme: „Kozmetičke sirovine poreklom iz mora u proizvodima za negu kože”
Mentor: doc.dr Dragana Vasiljević, rad odbranjen 30.09.2014.
- 18) Kandidat:** Nikolić Jagoda
Naziv teme: „Hidroksi kiseline u kozmetičkim/dermokozmetičkim preparatima: osobine i efekti na koži”
Mentor: prof.dr Marija Priomorac, rad odbranjen 30.09.2014.
- 19) Kandidat:** Lalić Suzana
Naziv teme: „Proizvodi za negu suve kože-efekti kozmetički aktivnih supstanci”
Mentor: prof.dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 23.12.2014.

6. Farmacija 3 – Puštanje leka u promet

Izradom projektnog zadatka 13 kandidata završilo je specijalističke akademske studije.

- 1) **Kandidat:** Kojić-Marinković Slavica
Naziv teme: „Metodologija eksperimentalnog dizajna u proceni robusnosti metode tečne hromatografije za određivanje sadržaja natrijum-valproata”
Mentor: doc.dr Biljana Stojanović, zadatak odbranjen 23.01.2014.
- 2) **Kandidat:** Mileusnić Dragana
Naziv teme: „Eksterna provera laboratorije za ugovornu kontrolu kvaliteta”
Mentor: prof.dr Valentina Marinković, zadatak odbranjen 24.01.2014.
- 3) **Kandidat:** Solomun Ljiljana
Naziv teme: „Analiza rizika i kvalifikovani farmaceut”
Mentor: prof.dr Svetlana Ibrić, zadatak odbranjen 21.02.2014.
- 4) **Kandidat:** Stupar Biljana
Naziv teme: „Razvoj kontrolne strategije za novi generički proizvod”
Mentor: doc.dr Svetlana Ibrić, zadatak odbranjen 21.02.2014.
- 5) **Kandidat:** Marković Goran
Naziv teme: „Razvoj HPLC metode primenom Quality-by-Design (QBD) principa”
Mentor: prof.dr Mira Zečević, zadatak odbranjen 28.02.2014.
- 6) **Kandidat:** Tvrđorjeka Snežana
Naziv teme: „Kontrola izmene u projektima”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, zadatak odbranjen 28.05.2014.
- 7) **Kandidat:** Pavić Krišanić Katarina
Naziv teme: „Farmaceutski lekovi-izazov u lancu snabdevanja”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, zadatak odbranjen 28.05.2014.
- 8) **Kandidat:** Popović Katarina
Naziv teme: „Novi regulatorni zahtevi koji se odnose na kvalifikovanog farmaceuta za puštanje leka u promet (QP) i njihov uticaj na tržište Srbije”,
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, zadatak odbranjen 28.05.2014.

- 9) **Kandidat:** Georgieva Jovanović Sonja
Naziv teme: „Transfer analitičkih metoda”
Mentor: prof.dr Anđelija Malenović, zadatak odbranjen 10.07.2014.
- 10) **Kandidat:** Boberić Borojević Dragana
Naziv teme: „QP i procena usklađenosti s dozvolom za promet leka”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, zadatak odbranjen 17.07.2014.
- 11) **Kandidat:** Zečević Mira
Naziv teme: „Uvođenje novih metoda u laboratorijska ispitivanja lekova-transfer i verifikacija metoda: Predlog standardne operativne procedure”,
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, zadatak odbranjen 20.08.2014.
- 12) **Kandidat:** Stanojević Milica
Naziv teme: „Zahtevi za kvalifikaciju i iskustvo kvalifikovane osobe za puštanje lekva u promet (QP)”
Mentor: doc.dr Valentina Marinković, zadatak odbranjen 19.09.2014.
- 13) **Kandidat:** Vujić Zorica
Naziv teme: „Primena process analytical technology (PAT) u razvoju lekova i proizvodnji čvrstih farmaceutskih oblika”
Mentor: prof.dr Zorica Đurić, zadatak odbranjen 25.09.2014.

7. Biološki lekovi

- 1) **Kandidat:** Misailović Ana
Naziv teme: „Pregled monoklonskih antitela i njihovih derivata odobrenih za terapiju malignih bolesti u Evropskoj uniji sa posebnim osvrtom na tip antitela, ciljani antigen i mehanizam dejstva”
Mentor: prof.dr Zorica Stojić-Vukanić, rad odbranjen 31.01.2014.
- 2) **Kandidat:** Savić Marijana
Naziv teme: „Neželjeni efekti primene monoklonskih antitela”
mentor
Mentor: prof.dr Zorica Stojić-Vukanić, rad odbranjen 30.09.2014.

8. Farmakoterapija u farmaceutskoj praksi

Goločorbin Stojadinović Jelena
Sakalaš Andrea
Botic Mirjana
Bacić Tatjana
Stanucević Jelena
Dumić Tijana
Bojović Milena
Blagojević Ana
Živković Ivana
Draganac Gordana
Đorđić Đorđe
Vukašinović Ana
Maričić Ivana
Grujić Snežana
Marković Stojanović Dušica
Spasenovska Jovana
Vukčević Lucija
Saveljić Maja
Tomović Dragana
Kostić Maja
Mijatović Marina
Šarik-Stojsavljević Nada

Mijatović Mira
Matić Katarina
Đivuljskij Silvana
Vuleta Miloš
Vuković Bojana
Belić Četković Vesna
Obradović Branislava
Milivojević Marija
Mirković Nenad
Macura Mirjana
Ilić Jasminka
Iličić Bojan
Milenović Radoslav
Vasiljević Ivana
Ružić Danijela
Pavlović Jasmina
Puzić Irena
Đurović Jelena
Sekulić Milena
Tmušić Tea
Tomić Maja
Jakšić Nada

9. Toksikološka procena rizika od zagađivača životne sredine

Živković Bojana
Jakovljević Marina
Prica Maja
Orlić Tatjana
Šijan Bojana
Kurandić Jovana
Đukić-Ćosić Danijela
Antonijević Biljana
Ćurčić Marijana
Ivić Biljana
Savković Zoran
Birovljev Marina

Mandić Olgica
Gajić Dušan
Radić Ranka
Branković Jelena
Ćupić Dejana
Buha Aleksandra
Antonijević Evica
Bulat Zorica
Matović Vesna
Arandelović Marija
Ražić Slavica

10. Biohemijska dijagnostika

1) **Kandidat:** Aleksovski Dragana

Naziv teme: „Određivanje biohemijskih i hematoloških pokazatelja anemije kod pacijenata u različitim stadijumima bubrežne slabosti”

Mentor: prof.dr Violeta Dopsaj, rad odbranjen 25.08.2014.

Spisak odbranijenih doktorskih disertacija na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini

Doktorske studije po starom programu

1. Medicinska biohemija

1) **Kandidat:** Vodnik Tatjana

Naziv teme: „Značaj preoperativnog i postoperativnog određivanja biomarkera sepsa za dijagnozu i prognozu intraabdominalnih infekcija”

Mentor: Prof.dr Nada Majkić-Singh, rad odbranjen 09.05.2014.

2. Bromatologija

1) **Kandidat:** Đuričić Ivana

Naziv teme: „Uticaj omega 3 masnih kiselina iz različitih dijetarnih izvora na faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod ispitanika srednjih godina”

Mentor: prof.dr Slađana Šobajić, rad odbranjen 12.07.2014.

1. Doktorske akademske studije – modul Farmaceutska hemija

1) **Kandidat:** Milovanović Svetlana

Naziv teme: „Hemometrijski pristup u ispitivanju moksonidina, njegovih nečistoća i potencijalnih degradacionih proizvoda primenom metoda tečne hromatografije i masene spektrometrije”

Mentor: prof. dr Mira Zečević, rad odbranjen 09.09.2014.

2) **Kandidat:** Dobričić Vladimir

Naziv teme: „Dizajniranje, sinteza, fizičko-hemijske i biološke osobine amida kortijenskih kiselina antiinflamatornih steroida”

Mentor: prof. dr Olivera Čudina, rad odbranjen 22.12.2014.

2. Doktorske akademske studije – modul Farmakognozija

1) **Kandidat:** Marčetić Mirjana

Naziv teme: „Varijabilnost sastava i biološka aktivnost etarskog ulja vrste seseli rigidum Waldst.& Kit. (Apiaceae)”

Mentor: prof.dr Nada Kovačević, prof.dr Branislava Lakušić, rad odbranjen 30.09.2014.

2) **Kandidat:** Živković Jelena

Naziv teme: „Morfološka, hemijska i farmakološka karakterizacija odabranih vrsta roda *Veronica* L. (Plantaginaceae)”

Mentor: prof.dr Zoran Maksimović, prof. dr Teodora Janković, rad odbranjen 25.12.2014.

3) **Kandidat:** Arsenijević Jelena

Naziv teme: „Hemijska i farmakološka karakterizacija samoniklog i plantažno gajenog panonskog timijana, *Thymus pannonicus* All. (Lamiaceae)”

Mentor: Prof.dr Zoran Maksimović, prof.dr Slavica Ražić, rad odbranjen 29.12.2014.

3. Doktorske akademske studije – modul Farmaceutska mikrobiologija

1) **Kandidat:** Božić Dragana

Naziv teme: „Antimikrobna aktivnost halkona i *in vitro* uticaj na fiziološko-biohemijske karakteristike i ekspresiju faktora virulencije meticilin-rezistentnih sojeva *Staphylococcus aureus*”

Mentor: prof.dr Marina Milenković, rad odbranjen 05.06.2014.

4. Doktorske akademske studije – modul Kozmetologija

1) **Kandidat:** Lukić Milica

Naziv teme: „Formulaciona istraživanja dermokožmetičkih emulzija za vlaženje kože: koncept uporedne reološke, teksturne i senzorne procene”

Mentor: prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 16.10.2014.

5. Doktorske akademske studije – modul Farmaceutska tehnologija

1) **Kandidat:** Stojković Aleksandra

Naziv teme: „Biofarmaceutska karakterizacija interakcije ciprofloksacina i jona metala”

Mentor: prof.dr Jelena Parojčić, rad odbranjen 20.02.2014.

6. Doktorske akademske studije – modul Medicinska biohemija

1) **Kandidat:** Ninić Ana

Naziv teme: „Genska ekspresija enzima antioksidativne zaštite u tkivima pacova i humanoju krvi: uticaj spoljnih faktora i korelacija sa biohemijskim markerima oksidativnog stresa”

Mentor: prof.dr Vesna Spasojević-Kalimanovska, rad odbranjen 20.02.2014.

2) **Kandidat:** Ardalić Daniela

Naziv teme: „Pokazatelji oksidativnog stresa, lipidni profil i status enzima paraoksonaza 1 tokom trudnoće bez komplikacija i nakon porođaja”

Mentor: prof.dr Slavica Spasić, rad odbranjen 25.09.2014.

3) Kandidat: Beletić Anđelo

Naziv teme: „Uticaj naslednih i stečenih faktora na nivo homocisteina u krvi bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća”

Mentor: prof.dr Duško Mirković, rad odbranjen 29.09.2014.

4) Kandidat: Stanojković Ivana

Naziv teme: „Pokazatelji oksidativnog stresa i inflamacije kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i komobirditetom”

Mentor: prof.dr Slavica Spasić i prof.dr Jelena Kotur-Stevuljević, rad odbranjen 13.10.2014.

5) Kandidat: Milinković Neda

Naziv teme: „Značaj određivanja biomarkera resorpcije i stvaranja kostiju kod pacijenata sa krajnjim stadijumom bolesti bubrega”

Mentor: prof.dr Svetlana Ignjatović, rad odbranjen 05.11.2014.

7. Doktorske akademske studije – modul Bromatologija

1) Kandidat: Vidović Bojana

Naziv teme: „Uticaj suplementacije alfa-liponskom kiselinom na parametre oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite kod obolelih od shizofrenije”

Mentor: prof.dr Brižita Đorđević, rad odbranjen 19.07.2014.

2) Kandidat: Dodevska Margarita

Naziv teme: „Ispitivanje uticaja ukupnih dijetnih vlakana i rezistentnog skroba na smanjenje faktora rizika za pojavu dijabetes melitusa tipa2 kod gojaznih pacijenata sa poremećenom glikoregulacijom”

Mentor: prof.dr Brižita Đorđević, prof.dr Slađana Šobajić, rad odbranjen 30.09.2014.

8. Doktorske akademske studije – modul Farmakologija

1) Kandidat: Obradović Aleksandar

Naziv teme: „Periferni kalcijumski kanali T-tipa i GABA (A) receptori kao ciljna mesta dejstva lekova u terapiji neuropatskog bola”

Mentor: prof.dr Miroslav Savić, rad odbranjen 26.05.2014.

- 2) **Kandidat:** Jakovljević Emil
Naziv teme: „Prospektivna studija upotrebe antibiotika i stanja bakterijske rezistencije kod hospitalizovane dece”
Mentor: prof.dr Nenad Ugrešić, rad odbranjen 10.07.2014.

- 3) **Kandidat:** Bufan Biljana
Naziv teme: „Uticaj starenja na fenotipske i funkcijske karakteristike dendritskih ćelija različitih sojeva pacova”
Mentor: prof.dr Zorica Stojić-Vukanić, rad odbranjen 25.09.2014.

- 4) **Kandidat:** Jančić Ivan
Naziv teme: „Uticaj polimorfizama TNF- α (-308G/A) i IL-6(-174G/C) gena na aktivnost reumatoidnog artritisa i terapijski odgovor na etanercept”
Mentor: prof.dr Nevena Arsenović-Ranin, rad odbranjen 26.09.2014.

- 5) **Kandidat:** Kovačević Jovana
Naziv teme: „Razvoj tolerancije i fizičke zavinosti tokom ponavljane primene diazepama kod pacova: uloga modulacije GABAA receptora sa $\alpha 1$ i $\alpha 5$ pod jedinicama”
Mentor: prof.dr Miroslav Savić, rad odbranjen 26.12.2014.

Spisak odbranijenih magistarskih teza na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2014. godini

Kozmetologija

- 1) **Kandidat:** Bogdanović Marković Dragana
Naziv teme: „Prirodne kozmetičke emulzije na bazi hidroksistearil alkohola i hidroksistearil glukozida: procena strukture, stabilnosti i in vivo efekta na koži”
Mentor: prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 15.09.2014.

Medicinska biohemija

- 1) **Kandidat:** Vuković-Dejanović Vesna
Naziv teme: „Značaj određivanja pentraksina-3 kod pacijenata sa angiografski dokazanom koronarnom bolešću”
Mentor: prof.dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 17.09.2014.
- 2) **Kandidat:** Savić Jasna
Naziv teme: „Značaj određivanja holesterola u malim, gustim česticama lipoproteina niske gustine i galektina-3 kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom”
Mentor: prof.dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 30.09.2014.