

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)

ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 66

Broj 2

Beograd, 2016.

ČASOPIS SAVEZA
FARMACEUTSKIH
UDRUŽENJA SRBIJE

2/2016

SADRŽAJ – CONTENTS

Pregledni radovi – Review articles

- **Jela Milić, Bojan Čalija, Danina Krajišnik** 71
- Funkcionalnost ekscipijenasa – značaj i farmakopejski status**
Excipients functionality – importance and compendial status

Originalni naučni radovi – Original scientific papers

- **Miomir Šoškić, Brižita Đorđević, Miloš Veljić, Sandra Šćepović** 91
- Analiza upotrebe dijetetskih suplemenata među rekreativnim sportistima u Podgorici, Crna Gora**
Analysis of using dietary supplements among recreational athletes in Podgorica, Montenegro

- **Tatjana Stojković, Valentina Marinković, Dragana Lakić, Nataša Bogavac-Stanojević** 103
- Farmakoekonomska evaluacija pružanja farmaceutske usluge pacijentima na antikoagulantnoj terapiji varfarinom**
Pharmacoeconomic Evaluation of Providing Pharmacist-Managed Anticoagulation Service to Patients on Warfarin

Prilozi – Contributions

- **Izveštaj sa 65. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije** 118
- **Izveštaj sa 20. Kongresa medicinske biohemije i laboratorijske medicine i 12. EFLM Simpozijuma za balkanski region** 126

Funkcionalnost ekscipijenasa – značaj i farmakopejski status

Jela Milić^{*1}, Bojan Čalija¹, Danina Krajišnik¹

¹Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd

*Autor za korespondenciju: e-mail: jela@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Saznanje da pomoćne supstance/ekscipijensi mogu značajno uticati na kvalitet, bezbednost i efikasnost lekova u potpunosti je izmenilo tradicionalno shvatanje ekscipijenasa kao jednostavnih, inertnih i neaktivnih sastojaka farmaceutskog oblika leka. Da bi se izradio/proizveo lek prihvatljivog kvaliteta neophodno je, pored ostalog, identifikovati one karakteristike ekscipijenasa koje su od značaja za njihovu ulogu u farmaceutskom preparatu/proizvodu, ispitati na koji način i u kojoj meri te karakteristike utiču na konkretnu ulogu, a potom definisati opsege prihvatljivih vrednosti tih karakteristika. Ove karakteristike ekscipijenasa nazivaju se funkcionalnim karakteristikama, a način na koji, i stepen u kome ekscipijensi ostvaruju namenjenu ulogu u konačnoj formulaciji, definišu se kao njihova funkcionalnost. Funkcionalnost ekscipijenasa zavisi i od konačne formulacije leka i postupka njegove izrade/proizvodnje, te se zbog toga ne može generalizovati, nego se može posmatrati samo u odnosu na konkretni lek, određenog sastava, koji se dobija određenim proizvodnim procesom/postupkom izrade.

U ovom radu biće reči o definiciji, značaju i farmakopejskom statusu funkcionalnosti i funkcionalnih karakteristika ekscipijenasa, te o funkcionalnim karakteristikama kao kritičnim svojstvima kvaliteta leka, sa stanovišta QbD pristupa razvoju leka.

Ključne reči: pomoćne supstance/ekscipijensi, funkcionalnost, funkcionalna karakteristika, funkcionalna kategorija, farmaceutski razvoj, QbD

1. Uvod

Prema definiciji iz istoimenog poglavlja Evropske farmakopeje, farmaceutski preparati (*Pharmaceutica*) su lekovi koji se uobičajeno sastoje od aktivnih supstanci koje se mogu kombinovati sa pomoćnim supstancama/ekscipijensima, da bi se izradio farmaceutski oblik pogodan za namenjenu upotrebu (1). Iako ova definicija predviđa mogućnost da u sastav farmaceutskih preparata ulaze samo supstance koje ispoljavaju farmakološko dejstvo, odnosno aktivne/lekovite supstance, u njihov sastav uobičajeno ulaze i jedna ili više pomoćnih supstanci/materija, i to najčešće u količini koja je višestruko veća u odnosu na količinu aktivnih supstanci (2). Razlozi za primenu ekscipijenasa su brojni, a najbolje su obuhvaćeni definicijom koja je data u Američkoj farmakopeji. Prema ovoj definiciji ekscipijensi su: *supstance, koje nisu aktivne, čija je bezbednost adekvatno procenjena i koje ulaze u sastav lekova/lekovitih proizvoda, sa ciljem da: 1) pomognu/olakšaju izvođenje pojedinih faza u procesu proizvodnje leka; 2) pruže zaštitu, pojačaju stabilnost, biološku raspoloživost i prihvativost leka za pacijenta; 3) pomognu u identifikaciji leka; ili 4) poboljšaju bilo koju karakteristiku leka koja se odnosi na njegovu bezbednost, efikasnost ili primenu/isporuku, tokom čuvanja ili upotrebe* (3). Definicija ekscipijenasa prema Evropskoj farmakopeji je mnogo jednostavnija, i ne navodi razloge za njihovu primenu: „*Ekscipijens je svaki konstituent lekovitog/medicinskog proizvoda koji nije aktivna supstanca*“ (1). Ova definicija je u potpunosti u skladu sa tradicionalnim poimanjem ekscipijenasa, prema kome su ekscipijensi isključivo neaktivne, odnosno inertne supstance, koje ulaze u sastav farmaceutskih preparata. Međutim, u poslednje vreme se ovakvo poimanje ekscipijenasa promenilo, kao posledica spoznaje da oni mogu imati značajan uticaj na kvalitet, bezbednost i efikasnost farmaceutskih preparata/proizvoda. Osim toga, postalo je jasno da razlike u karakteristikama jednog ekscipijensa, zavisno od porekla, postupka proizvodnje/prečišćavanja, pa čak i između različitih serija istog proizvođača, mogu imati veliki uticaj na kvalitet i bezbednost leka/proizvoda u čiji sastav ulaze (2). Otuda proizilazi potreba da se fizičke i hemijske karakteristike ekscipijenasa, kao i njihova bezbednost detaljno ispitaju pre eventualne primene (4). To dodatno otežava činjenica da su ekscipijensi brojna i veoma heterogena grupa materijala/supstanci, počev od dobro poznatih ekscipijenasa neorganskog porekla i jednostavne strukture, do novih ekscipijenasa složene strukture, poput biomakromolekula, koji se međusobno značajno razlikuju po strukturi i brojnim fizičkim i hemijskim karakteristikama. Globalno tržište ekscipijenasa je u 2014. godini imalo vrednost od oko 6 milijardi američkih dolara (5), a preko 800 supstanci se trenutno koristi kao ekscipijensi u farmaceutskim proizvodima koji su dobili dozvolu za stavljanje u promet /„registrovani proizvodi“ u Sjedinjenim Američkim Državama (6). Osnovni podaci o ovim ekscipijensima mogu se pronaći u bazi koju vodi Američka agencija za hranu i lekove (engl. *US Food and Drug*

Administration, US FDA) (7). Broj ekscipijenasa se neprestano uvećava, delom kao posledica pojave novih, multifunkcionalnih, koprocesovanih ekscipijenasa (engl. *co-processed excipients*) (8), a delom i zbog pojave novih terapijskih sistema sa modifikovanim oslobođanjem lekovitih supstanci, čiji je razvoj bio uslovjen primenom novih, sofisticiranih ekscipijenasa koji mogu da ostvare specifične uloge u okviru formulacija tih sistema (9,10).

Varijabilnost karakteristika ekscipijenasa može imati veliki uticaj na njihovu ulogu u konačnoj formulaciji. Stoga je za postizanje konzistentne proizvodnje farmaceutskih preparata ciljanog profila kvaliteta neophodno primeniti strogo definisane proizvodne procese i koristiti ekscipijense jasno definisanih fizičkih i hemijskih karakteristika, koje su od značaja za njihovu namenjenu ulogu (11), a koje se nazivaju funkcionalnim karakteristikama (engl. *functionality-related characteristics of excipients*) (1).

Poslednjih godina raste interesovanje istraživača za funkcionalne karakteristike ekscipijenasa, a posebno od momenta najave njihovog uključivanja u monografije ekscipijenasa Evropske farmakopeje. Tome je u značajnoj meri doprineo i novi koncept razvoja farmaceutskih preparata, nazvan dizajniranje kvaliteta proizvoda (engl. *Quality by Design, QbD*), koji prepoznaje značaj ekscipijenasa za kvalitet leka, odnosno mogući uticaj njihovih karakteristika na varijabilnost kritičnih svojstava kvaliteta farmaceutskog preparata (12).

2. Varijabilnost (promenljivost karakteristika) ekscipijenasa

Zbog mogućih problema u lancu snabdevanja, poželjno je da svaki proizvođač lekova ima više od jednog potencijalnih dobavljača ekscipijenasa (13). Pronalaženje alternativnih proizvođača ekscipijenasa znatno otežava veliku varijabilnost nekih karakteristika ekscipijenasa, koja može uticati na kvalitet finalnog proizvoda. Jedan od najznačajnijih uzroka varijabilnosti ekscipijenasa su razlike u sastavu sirovina (zavisno od porekla), koje se koriste u postupku njihove proizvodnje (engl. *source-to-source variability*) (12,14). To se posebno odnosi na ekscipijense mineralnog, biljnog, životinjskog i mikrobiološkog porekla, čije karakteristike mogu značajno da variraju, zavisno od porekla i/ili sezone prikupljanja sirovina (15,16). Iz ovih razloga, proizvodnja ekscipijenasa obično uključuje niz postupaka koji imaju za cilj da se eliminiše varijabilnost izazvana razlikama u polaznim sirovinama. Međutim, čak i ekscipijensi dobijeni iz identičnih izvora mogu imati bitno različite karakteristike. Najčešći uzroci ove varijabilnosti su razlike u načinu prikupljanja sirovina, ali i uslovima i načinu proizvodnje/obrade. Pored toga, proizvodnja ekscipijenasa je serijska, što stvara mogućnost postojanja razlike između različitih serija ekscipijenasa istog proizvođača (engl. *batch-to-batch variability*) (17). Čak i male, na prvi pogled bezznačajne razlike u postupku dobijanja ekscipijenasa mogu uticati na njihovu

funkcionalnost. Tako npr. uvođenje dodatnog ispiranja rastvorljivog skroba (*Starch, soluble*), tokom procesa proizvodnje ovog ekscipijensa, ima značajan uticaj na njegovu kompaktibilnost. Iako ovaj postupak ne utiče na veličinu čestica, specifičnu površinu, vezivanje vlage, prividni kristalinitet i izgled FT-IR spektra, on dovodi do povećanja površinske energije, pa ovako obrađen skrob formira znatno čvršće komprimate (13).

Iz pomenutih razloga, proizvođači lekova u specifikacijama postavljaju zahteve za karakteristike ekscipijenasa koje su od značaja za njihovu namenjenu ulogu (funkcionalne karakteristike) i u skladu sa ovim specifikacijama vrše ispitivanja ekscipijenasa prilikom zamene proizvođača ekscipijensa, ili prelaska sa jedne na drugu seriju ekscipijensa istog proizvođača. Otuda je od posebnog značaja identifikovati funkcionalne karakteristike, izvršiti procenu mehanizma (načina) i stepena njihovog uticaja na funkcionalnost ekscipijensa, ali i definisati one vrednosti tih karakteristika koje će omogućiti proizvodnju leka ciljanog profila kvaliteta i uvesti ih u specifikaciju ekscipijensa.

3. Funkcionalnost i funkcionalne karakteristike ekscipijenasa (Ph. Eur. 8.0)

3.1. Funkcionalnost ekscipijenasa – istorijski osvrt na farmakopejski status

Prvi formalni korak ka uvođenju funkcionalnih karakteristika ekscipijenasa u Evropsku farmakopeju napravljen je 1995. godine, kada je Komisija za Evropsku farmakopeju donela odluku da testove za pojedine karakteristike ekscipijenasa izmesti u poseban, neobavezajući odeljak monografije, posvećen funkcionalnim karakteristikama (18). Istovremeno je odlučeno da se u ovaj odeljak uvedu i neke dodatne karakteristike ekscipijenasa, grupisane prema ulogama ekscipijensa u konačnoj formulaciji na koje mogu uticati. Komisija za Evropsku farmakopeju 2004. godine je osnovala Radnu grupu o funkcionalnim karakteristikama ekscipijenasa, sa ciljem da izradi opšte poglavlje o funkcionalnim karakteristikama ekscipijenasa. Ideja o uvođenju novog odeljka posvećenog funkcionalnim karakteristikama, konačno je realizovana 2005. godine izmenama u monografiji *Laktoza, bezvodna*. Iako je ovaj deo monografije neobavezajući, njegov značaj ogleda se u tome što navodi karakteristike ekscipijenasa čija kontrola je neophodna za postizanje konzistentnog kvaliteta farmaceutskog preparata. U julu 2006. godine objavljena je radna verzija opšteg poglavlja 5.15. *Funkcionalne karakteristike ekscipijenasa (Functionality-related characteristics of excipients)*, koja je, posle manjih izmena, usvojena već sledeće godine (19). Osnovni cilj uvođenja ovog poglavlja je da se definišu osnovni pojmovi koji se odnose na funkcionalnost, objasni značaj funkcionalnosti i funkcionalnih karakteristika ekscipijenasa, kao i da služi kao vodič za tumačenje dela monografije, određenog ekscipijensa, koji se odnosi na funkcionalne karakteristike.

3.2 Osnovni pojmovi i značaj

Prema definiciji Evropske farmakopeje, namenjena uloga ekscipijensa je da obezbedi neophodna fizička i biofarmaceutska svojstva farmaceutskog proizvoda/preparata. Način na koji, i stepen u kome će ekscipijens ostvariti namenjenu ulogu u formulaciji („master formula“) definiše se kao funkcionalnost ekscipijensa (engl. *excipient functionality*¹) (1). Funkcionalnost ekscipijensa zavisi od njegovih fizičkih i hemijskih karakteristika, ali na nju mogu uticati i prisustvo aditiva i sporednih proizvoda, kao i interakcije sa drugim sastojcima u konačnoj formulaciji (1). Ovome je još potrebno dodati i mogućnost da sam proces proizvodnje leka, odnosno uslovi kojima se ekscipijens tokom proizvodnje izlaže, mogu imati značajan uticaj na njegovu funkcionalnost. Zbog svega navedenog, funkcionalnost ekscipijensa je gotovo nemoguće generalizovati, već se može posmatrati samo u odnosu na konkretni farmaceutski preparat, određenog sastava, koji se dobija određenim proizvodnim procesom. To praktično znači da ono što čini funkcionalnost nekog ekscipijensa u jednoj formulaciji, može predstavljati disfunkcionalnost u drugoj formulaciji (21).

Funktionalnost se može dovesti u vezu sa određenim karakteristikama ekscipijenasa koje je određuju, a koje su poznate kao *funktionalne karakteristike ekscipijenasa*. Evropska farmakopeja ih definiše kao: „*fizička ili hemijska svojstva ekscipijensa koja je moguće kontrolisati, a za koje je pokazano da imaju uticaju na njegovu funkcionalnost*“. Njihov praktičan značaj ogleda se u tome što ih je moguće kvantifikovati i na osnovu toga proceniti da li je ekscipijens, određenih vrednosti ovih karakteristika, pogodan za primenu u specifičnom slučaju, odnosno da li može da doprinese obezbeđenju konzistentnog kvaliteta finalnog proizvoda. Kada je reč o funkcionalnim karakteristikama ekscipijenasa, poseban izazov predstavljaju njihova identifikacija, procena njihovog uticaja na kvalitet finalnog preparata i kontrola (22).

U poglavlju *Funktionalne karakteristike ekscipijenasa* Evropske farmakopeje, kao primeri fizičkih karakteristika ekscipijenasa, čiji eventualni uticaj na kvalitet finalnog proizvoda treba razmotriti, navode se veličina čestica i distribucija po veličini, specifična površina, nasipna gustina, protočnost, sposobnost kvašenja i vezivanja vode, gustina, polimorfizam, pseudopolimorfizam i kristalinitet. Od hemijskih karakteristika, navode se hemijski sastav ekscipijenasa koji predstavljaju mešavine više sastojaka (npr. mešavine mono-, di- i triglicerida i udeo različitih ostataka masnih kiselina u površinski aktivnim materijama), struktura homopolimera, blok polimera i kopolimera (npr. stepen polimerizacije/molekulska masa, distribucija molekulske mase, stepen supstitucije i vrsta/udeo supstituenata).

¹ Međunarodna organizacija proizvođača ekscipijenasa (International Pharmaceutical Excipient Council, IPEC) definiše funkcionalnost kao: „*željeno svojstvo ekscipijensa koje treba da pomogne i poboljša proizvodnju i poboljša kvalitet ili učinak leka*“ (20).

3.3. Odeljak Funkcionalne karakteristike u monografijama ekscipijenasa

Nakon uvođenja odeljka funkcionalne karakteristike ekscipijenasa u monografiju *Laktoza, bezvodna* (*Lactose anhydrous*, *Lactosum anhydricum*), broj monografija ekscipijenasa sa ovim odeljkom konstantno je uvećavan i danas iznosi 65 (1). Ovaj odeljak pruža informacije o karakteristikama ekscipijenasa koje su prepoznate kao parametri koji su od značaja za jednu ili više uloga koju supstanca može imati kada se koristi kao ekscipijens. Osim funkcionalnih karakteristika, u ovom odeljku mogu da budu navedene i metode koje su pogodne za njihovo ispitivanje, a u pojedinim slučajevima i uobičajene vrednosti za pojedine funkcionalne karakteristike. Tako se npr. u monografiji dekstrina, navodi da je prividni viskozitet karakteristika koja može biti od značaja kada se ovaj ekscipijens koristi kao sredstvo za povećanje viskoziteta (funkcionalna karakteristika), uz navođenje metode koja se koristi za njegovo određivanje i uobičajeni raspon vrednosti.

Primeri odabranih monografija koje sadrže odeljak funkcionalne karakteristike su predstavljeni u Tabeli I. Jedan ekscipijens može imati različite uloge u različitim farmaceutskim preparatima, a zavisno od uloge razlikuju se i funkcionalne karakteristike ekscipijensa. Tako se makrogoli, zavisno od farmaceutskog oblika, koriste kao rastvarači, sredstva za filmovanje (tablete), lubrikansi (tablete), sredstva za stabilizaciju i ugušćivanje (suspenzije) i podloge (hidrofilne masti, supozitorije i vagitorije). U monografiji *Makrogoli* (*Macrogols*, *Macrogola*) Evropska farmakopeja navodi viskozitet kao funkcionalnu karakteristiku, odnosno svojstvo makrogola koje može biti od značaja za sve navedene uloge makrogola u farmaceutskim preparatima. Međutim, tačka topljenja, kao funkcionalna karakteristika prepoznata je samo u slučaju primene makrogola kao podloge u supozitorijama i hidrofilnim mastima, dok je raspodela čestica po veličini, prepoznata kao bitna karakteristika makrogola kada se koriste kao lubrikansi u tabletama. Hipromeloza je još jedan primer ekscipijensa koji, zavisno od farmaceutskog oblika, može imati različite uloge u farmaceutskim preparatima. Ph. Eur. 8.0 kao funkcionalne karakteristike ovog ekscipijensa navodi viskozitet i stepen supstitucije, kada se koristi kao vezivno sredstvo, sredstvo za povećanje viskoziteta i sredstvo za oblaganje. Međutim, kada se koristi kao sredstvo za obrazovanje matriksa u tabletama sa produženim oslobođanjem, pored gore navedenih, kao funkcionalne karakteristike hipromeloze identifikovani su i raspodela molekulske mase, raspodela čestica po veličini i protočnost.

Tabela I Pregled odabralih monografija sa odeljkom funkcionalne karakteristike ekscipijenasa u Ph. Eur. 8.0

Table I An overview of selected Ph. Eur. 8.0 monographs containing section functionality-related characteristics of excipients

Naslov monografije	Srpski naziv	Funkcionalna(e) kategorija(e)/uloga	Funkcionalna(e) karakteristika(a)
Acacia, <i>Acaciae gummi</i>	Guma akacije, arapska guma	Sredstvo za povećanje viskoziteta i/ili sredstvo za suspendovanje u vodenim preparatima	Prividni viskozitet
Bentonite, <i>Bentonitum</i>	Bentonit	Sredstvo za povećanje viskoziteta i/ili sredstvo za suspendovanje	Sedimentacioni volumen Sposobnost bubreњa u vodi
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous, <i>Calcii hydrogenophosphas anhydricus</i>	Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni	Sredstvo za dopunjavanje u tabletama i kapsulama	Raspodela čestica po veličini Nasipna i tapkana gustina Protočnost praška
Calcium stearate, <i>Calcii stearas</i>	Kalcijum-stearat	Lubrikans u tabletama i kapsulama	Raspodela čestica po veličini Specifična površina
Carbomers, <i>Carbomera</i>	Karbomeri	Sredstvo za povećanje viskoziteta Sredstvo za geliranje	Prividni viskozitet Karboksilne grupe
Carrageenan, <i>Carrageenanum</i>	Karagenan	Sredstvo za povećanje viskoziteta	Obrazovanje gela Prividni viskozitet
Cellulose acetate phthalate, <i>Cellulosi acetas phthalas</i>	Celulozaacetatftalat	Sredstvo za filmovanje u gastrorezistentnim tabletama i kapsulama	Viskozitet Sadržaj acetil grupa Sadržaj ftaloil grupa
Cellulose, microcrystalline, <i>Cellulosum microcristallinum</i>	Celuloza, mikrokristalna	Vezivno sredstvo Sredstvo za raspadanje Sredstvo za dopunjavanje	Raspodela čestica po veličini Protočnost praška
Copovidone, <i>Copovidonum</i>	Kopovidon	Vezivno sredstvo u tabletama i granulama	Viskozitet
		Sredstvo za filmovanje u obloženim farmaceutskim oblicima i aerosolima	Raspodela čestica po veličini Nasipna i tapkana gustina
Crosovidone, <i>Crospovidonum</i>	Krospovidon	Sredstvo za raspadanje	Kapacitet hidratacije Raspodela čestica po veličini
		Stabilizator suspenzija	Protočnost praška
			Nasipni volumen
Dimeticone, <i>Dimeticonum</i>	Dimetikon	Emolijens	Viskozitet
Hydroxypropylbetadex, <i>Hydroxypropylbetadexum</i>	Hidroksipropilbetacilk lodekstrin	Sredstvo za povećanje rastvorljivosti	Stepen supstitucije

Naslov monografije	Srpski naziv	Funkcionalna(e) kategorija(e)/uloga	Funkcionalna(e) karakteristike(a)
Hypromellose, <i>Hypromellosum</i>	Hipromeloza	Vezivno sredstvo Sredstvo za povećanje viskoziteta Sredstvo za filmovanje Sredstvo za obrazovanje matriksa u tabletama sa produženim oslobađanjem	Viskozitet Stepen supstitucije Viskozitet Stepen supstitucije Raspodela molekulske mase Raspodela čestica po veličini Protočnost praška
Hypromellose phthalate, <i>Hypromellosi phthalas</i>	Hipromelozaftalat	Sredstvo za obrazovanje gastrorezistentnih obloga	Prividni viskozitet Rastvorljivost ftaloil grupe
Macrogols, <i>Macrogola</i>	Makrogoli	Rastvarač Sredstvo za stabilizovanje i uguščivanje suspenzija Lubrikans u tabletama	Viskozitet Viskozitet Raspodela čestica po veličini
		Podloga za supozitorije i hidrofilne masti	Viskozitet Tačka topljenja
Methacrylic acid – ethyl acrylate copolymer (1:1), <i>Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisatum 1:1</i>	Metakrilna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1)	Sredstvo za gastrorezistentno oblaganje	Viskozitet Izgled filma Rastvorljivost filma
Povidone, <i>Povidonum</i>	Povidon	Solubilizator ili stabilizator u tečnim farmaceutskim oblicima	Viskozitet Molekulska masa
		Vezivno sredstvo u tabletama i granulama	Molekulska masa
Silica, colloidal anhydrous, <i>Silica colloidalis anhydrica</i>	Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni	Sredstvo za klizanje u tabletama i kapsulama	Specifična površina
Silica, dental type, <i>Silica ad usum dentalem</i>	Silicijum-dioksid za dentalnu upotrebu	Abraziv	Specifična površina
Simeticone, <i>Simeticonum</i>	Simetikon	Antipeneće sredstvo	Antipeneća aktivnost
Starch, pregelatinised, <i>Amylum pregelificatum</i>	Skrob, prezelatinizirani	Sredstvo za dopunjavanje, vezivno sredstvo i sredstvo za raspadanje u tabletama i tvrdim kapsulama	Rastvorljivost u hladnoj vodi Raspodela čestica po veličini Protočnost praška
Talc, <i>Talcum</i>	Talk	Sredstvo protiv slepljivanja ili sredstvo za klizanje u tabletama i kapsulama Antiadheziv u obloženim i film tabletama	Raspodela čestica po veličini Specifična površina
Titanium dioxide, <i>Titanii dioxidum</i>	Titan-dioksid	Sredstvo za postizanje neprozirnosti u čvrstim farmaceutskim oblicima za oralnu primenu i preparatima za primenu na koži	Raspodela čestica po veličini
Xanthan gum, <i>Xanthani gummi</i>	Ksantan guma	Sredstvo za povećanje viskoziteta Sredstvo za obrazovanje matriksa u tabletama sa produženim oslobađanjem	Prividni viskozitet Prividni viskozitet Raspodela čestica po veličini Protočnost praška

Za ispitivanje funkcionalnih karakteristika u većini slučajeva predložene su metode, opisane u opštim poglavljima Evropske farmakopeje, dok su vrednosti parametara, kojima se izražavaju funkcionalne karakteristike, navedene u malom broju monografija ekscipijenasa. Pored opštih metoda (Tabela II), često se za ispitivanje funkcionalnih karakteristika koriste metode koje su specifične za određene eksipijense ili grupe eksipijenasa. U ovu grupu spadaju metode za određivanje sadržaja funkcionalnih grupa i/ili stepena supstitucije, kao i metode za određivanje molekulske mase. Tako npr. stepen supstitucije može značajno da utiče na rastvorljivost supstanci koje se koriste za filmovanje tableta (npr. celulozaacetatftalat), dok molekulska masa može značajno da utiče na viskozitet supstanci koje se koriste kao vezivna sredstva (npr. povidon).

Tabela II Pregled metoda za ispitivanje funkcionalnih karakteristika eksipijenasa (Ph. Eur. 8.0).

Table II An overview of instrumental methods used to test functionality-related characteristics of excipients (Ph. Eur. 8.0)

Metoda	Funkcionalna karakteristika	Funkcionalna kategorija (uloga) eksipijensa
2.2.9. Određivanje viskoziteta metodom kapilarnog viskozimetra (<i>Capillary viscometer method</i>)	Prividni viskozitet	Sredstvo za povećanje viskoziteta i sredstvo za suspendovanje u vodenim preparatima
		Sredstvo za geliranje
		Sredstvo za obrazovanje filma
		Sredstvo za oblaganje
		Veživno sredstvo
		Emolijens
		Rastvarač
		Podloga za supozitorije
		Podloga za hidrofilne masti
2.2.10. Određivanje viskoziteta metodom rotacionog viskozimetra (<i>Viscosity-Rotating viscometer method</i>)	Prividni viskozitet	Sredstvo za povećanje viskoziteta i sredstvo za suspendovanje u vodenim preparatima
		Sredstvo za geliranje
		Sredstvo za oblaganje
		Sredstvo za maskiranje ukusa
		Sredstvo za modifikovanje oslobadanja

Metoda	Funkcionalna karakteristika	Funkcionalna kategorija (uloga) ekscipijensa
2.2.15. Tačka topljenja – metod otvorene kapilare (<i>Melting point - open capillary method</i>)	Tačka topljenja	Podloga za supozitorije Podloga za hidrofilne masti
2.2.34. Termalna analiza (<i>Thermal analysis</i>)	Termogravimerija	Lubrikans u tabletama i kapsulama Adsorbens
2.9.26. Određivanje specifične površine adsorpcijom gasa (<i>Specific surface area by gas adsorption</i>)	Specifična površina	Lubrikans u tabletama i kapsulama Sredstvo za klizanje u tabletama i kapsulama Abraziv Antiadheziv u obloženim i film tabletama
2.9.31. Određivanje veličine čestica difracijom laserske svetlosti (<i>Particle size analysis by laser light diffraction</i>)	Raspodela čestica po veličini	Sredstvo za raspadanje Vezivno sredstvo Adsorbens Sredstvo za dopunjavanje u tabletama i kapsulama Lubrikans u tabletama i kapsulama Antiadheziv u obloženim i film tabletama Sredstvo za postizanje neprozirnosti
2.9.34. Nasipna i tapkana gustina praškova (<i>Bulk density and tapped density of powders</i>)	Nasipna i tapkana gustina	Sredstvo za dopunjavanje u tabletama i kapsulama Vezivno sredstvo
2.9.36. Protočnost praškova (<i>Powder flow</i>)	Protočnost praškova Hausnerov odnos	Sredstvo za dopunjavanje u tabletama i kapsulama Vezivno sredstvo Sredstvo za raspadanje Sredstvo za raspadanje
2.9.38. Procena distribucije veličine čestica primenom analitičkog prosejavanja (<i>Particle-size distribution estimation by analytical sieving</i>)	Raspodela čestica po veličini	Vezivno sredstvo Adsorbens Sredstvo za dopunjavanje u tabletama i kapsulama

4. Učinak ekscipijenasa (USP 39–NF 34)

Uporedno sa uvođenjem opšteg poglavlja *Funkcionalne karakteristike ekscipijenasa* u Evropsku farmakopeju, u Sjedinjenim Američkim Državama pokrenuta je javna diskusija o potrebi uvođenja testova za ispitivanje očekivanog učinka ekscipijenasa (engl. *excipients performance*) u Američku farmakopeju. Rezultati ankete koju je 2005. godine sproveo Ekspertski komitet za Američku farmakopeju na godišnjem naučnom skupu korisnika i proizvođača ekscipijenasa ukazali su na potrebu za uvođenjem dodatnih informacija o ispitivanju i učinku ekscipijenasa u Američku farmakopeju (23). Dve godine kasnije, publikovan je članak o pripremi opšteg poglavlja Američke farmakopeje <1059>*Učinak ekscipijenasa (Excipient Performance)* (11), a 2011. godine ovo poglavlje postaje sastavni deo Američke farmakopeje USP 33 – NF 28 (24). Poglavlje sadrži pregled osnovnih funkcionalnih kategorija ekscipijenasa, klasifikovanih prema farmaceutskim oblicima u čiji sastav uobičajeno ulaze (Tabela III). Funkcionalnu kategoriju ekscipijensa Američka farmakopeja definiše kao širok, kvalitativni i opisni termin za ulogu koju ekscipijens ima u formulaciji, uz napomenu da se ona često označava kao funkcionalnost ekscipijensa (3). Za svaku funkcionalnu kategoriju ekscipijenasa, navedene su i metode za procenu njihovog očekivanog učinka. Odeljak svake funkcionalne kategorije sadrži opis kategorije, objašnjenja mehanizama kojima ekscipijensi iz ove kategorije ostvaruju svoju namenjenu ulogu (tzv. funkcionalni mehanizmi), kao i zajednička fizička i hemijska svojstva koja su od značaja za tu ulogu.

Takođe, ovde su navedena i opšta poglavlja koja mogu biti od koristi za razvoj specifičnih testova, procedura i kriterijuma prihvatljivosti za svaku funkcionalnu kategoriju, sa ciljem da se obezbedi adekvatno praćenje i kontrola njihovih kritičnih svojstava (3). Međutim, testovima navedenim u monografijama farmakopeje nije moguće identifikovati i ispitati sva kritična svojstva kvaliteta ekscipijensa. Osnovni razlog je to što učinak ekscipijensa u konačnoj formulaciji ne zavisi samo od njegovih karakteristika, nego i od sastava i karakteristika svakog sastojka koji ulazi u sastav formulacije, kao i od proizvodnog procesa (3).

Tabela III Pregled farmaceutskih oblika pripadajućih funkcionalnih kategorija ekscipijenasa prema poglavlju<1059> Američke farmakopeje (3)

Table III An overview of dosage forms and related functional categories of excipients according to the USP chapter <1059> (3)

Farmaceutski oblik	Funkcionalna(e) kategorija(e)
Tablete i kapsule	Sredstvo za dopunjavanje Vezivno sredstvo Sredstvo za raspadanje Lubrikans Sredstvo za klizanje i/ili protiv kejkovanja Sredstvo za bojenje Omotač kapsule Sredstvo za oblaganje Plastifikator
Farmaceutski oblici za parenteralnu primenu	Farmaceutska voda Sredstvo za razblaživanje Sredstvo za podešavanje toničnosti
Tečni farmaceutski oblici za peroralnu primenu	Sredstvo za podešavanje pH vrednosti Sredstvo za kvašenje/solubilizaciju Konzervans Helirajući i/ili kompleksirajući agens Antioksidans Zaslađivač
Polučvrsti farmaceutski oblici za primenu na koži Supozitorije	Podloga za supozitorije Sredstvo za suspendovanje i/ili povećanje viskoziteta Podloga za masti Sredstvo za učvršćivanje/očvršćivanje Emolijens
Aerosoli	Propelent/potisni gas

5. Funkcionalnost ekscipijenasa i ICH Q8 (R2)

Prema smernici ICH Q8 (R2) farmaceutski razvoj treba da bude zasnovan na naučnim činjenicama i da garantuje kvalitet leka tokom čitavog životnog ciklusa. Shodno ovoj smernici, neophodno je obrazložiti izbor farmaceutskog oblika leka, njegov kvalitativni i kvantitativni sastav, proizvodni proces, kritična svojstva/atribute kvaliteta² (engl. *critical quality attributes*, CQA) pojedinačnih sastojaka leka i samog leka, kao i kritične procesne parametre (engl. *critical process parameters*). QbD

² Fizičko, hemijsko, biološko ili mikrobiološko svojstvo koje mora biti u okviru određenih vrednosti kako bi se obezbedio željeni kvalitet medicinskog proizvoda (25).

koncept razvoja leka definisan je u ovoj smernici kao sistemski, prospektivan pristup razvoju leka, zasnovan na naučnim principima i analizi rizika, koji počinje sa jasno definisanim ciljevima i stavlja naglasak na razumevanje proizvoda, razumevanje i kontrolu proizvodnog procesa (25). Ovakav pristup zahteva sveobuhvatno razumevanje hemijskih i fizičkih karakteristika pojedinačnih sastojaka leka, način na koji te karakteristike stupaju u međusobnu interakciju u konačnoj formulaciji i utiču na proizvodni proces. Dakle, kao i osobine aktivnih supstanci, osobine ekscipijenasa mogu imati značajan uticaj na kvalitet leka, a takve osobine ekscipijenasa predstavljaju kritična svojstva kvaliteta. Zbog toga je značajno identifikovati one funkcionalne karakteristike ekscipijenasa koje mogu biti kritične za kvalitet proizvoda. Identifikacija ovih karakteristika predstavlja samo prvi korak, odnosno sama po sebi nije dovoljna da obezbedi konzistentan kvalitet leka, nego je potom neophodno izvršiti procenu uticaja kritičnih karakteristika ekscipijenasa i kontrolisati ih tokom čitavog životnog ciklusa leka.

6. Funkcionalnost ekscipijenasa u mikro- i nanonosačima lekovitih supstanci

Razvoj novih nosača lekovitih supstanci mikro- i nanometarskih veličina doveo je do pojave novih funkcionalnih kategorija ekscipijenasa, kao što su sredstva za mikro- i nanoinkapsulaciju lekovitih supstanci, površinsku modifikaciju/funkcionalizaciju i stabilizaciju ovih nosača, povećanja sadržaja lekovite supstance i efikasnosti inkapsulacije i dr. (26,27,28). Funkcionalne karakteristike ekscipijenasa koji se koriste za izradu ovih nosača sve su češće tema istraživanja i intenzivno se radi na njihovoj identifikaciji, proceni njihovog uticaja na karakteristike nosača i proces njihove izrade. Posebne teškoće u tim aktivnostima predstavljaju složenost i komplikovana izrada i karakterizacija ovih nosača, ali i karakterizacija ekscipijenasa koji se koriste za njihovu izradu, kao i česte interakcije različitih karakteristika ekscipijenasa (10,29).

Među funkcionalnim karakteristikama polimera, kao najšire korišćenim ekscipijensima za izradu mikro- i nanonosača lekovitih supstanci, kao i farmaceutskih preparata koji ne sadrže ovu vrstu nosača, najčešće se izdvajaju njihova molekulska masa/stepen polimerizacije, stepen supstitucije, odnos i distribucija monomera (kopolimeri) i viskozitet njihovih vodenih rastvora. Ove karakteristike polimera mogu imati uticaj na neke osobine nosača koje su od značaja za njihovu potencijalnu primenu, poput veličine, morfoloških karakteristika, zeta potencijala, efikasnosti inkapsulacije, sadržaja lekovite supstance, biokompatibilnosti, biodegradabilnosti i brzine oslobođanja lekovite supstance iz nosača (29-37). Primeri funkcionalnih karakteristika poli(laktid-ko-glikolid) (PLGA) polimera i hitozana kao ekscipijenasa za mikro- i nanoinkapsulaciju lekovitih supstanci predstavljen je u Tabeli IV.

Tabela IV Pregled funkcionalnih karakteristika PLGA i hitozana u mikro- i nanonočesticama kao nosačima lekovite supstance

Table IV An overview of functionality-related characteristics of PLGA and chitosan in micro- and nanoparticles as drug carriers

Ekscipijens (polimer)	Funkcionalna karakteristika	Karakteristike nosača koje zavise od navedene funkcionalne karakteristike	Referenca
PLGA	Molekulska masa/stepen polimerizacije	Brzina degradacije Brzina oslobođanja lekovite supstance iz nosača	32
	Sastav (odnos monomera)	Efikasnost inkapsulacije Brzina oslobođanja lekovite supstance iz nosača	32
	Viskozitet	Brzina oslobođanja lekovite supstance iz nosača	38
Hitozan	Molekulska masa/stepen polimerizacije	Veličina i distribucija po veličini ζ potencijal Efikasnost inkapsulacije Citotoskičnost Brzina oslobođanja lekovite supstance iz nosača	29, 34, 36, 39, 40
	Stepen deacetilacije	Veličina i distribucija po veličini ζ potencijal Efikasnost inkapsulacije Površinske karakteristike Hidrofobnost Citotoskičnost Biodegradabilnost Brzina oslobođanja lekovite supstance iz nosača	36, 40, 41, 42

U poslednje vreme intenzivno se ispituje mogućnost primene mikro- i nanonosača lekovitih supstanci sačinjenih od ekscipijena sa neorganskog porekla, poput alumosilikata (glina). Njihova primena zasnovana je na poroznoj strukturi, velikoj specifičnoj površini, visokom adsorpcionom kapacitetu, sposobnosti bubreženja u vodi i tiksotropnim osobinama njihovih vodenih disperzija, mogućnosti jonske izmene kao i specifičnim površinskim karakteristikama koje ih čine pogodnim za naknadnu modifikaciju (funkcionalizaciju) u cilju povećanja kapaciteta vezivanja i/ili postizanja modifikovanog oslobođanja lekovite supstance (43-47). Pored glina, kao tradicionalnih farmaceutskih ekscipijena, aktuelna su ispitivanja mogućnosti primene i drugih predstavnika poroznih neorganskih materijala prirodnog porekla, poput zeolita (48,49) i dijatomita (50,51) kao potencijalnih farmaceutskih ekscipijena/funkcionalizovanih nosača za modifikovano oslobođanje lekovitih supstanci. Veličina čestica i nanelektrisanje, specifična površina, kapacitet katjonske izmene, protočnost, nasipna i tapkana gustina, samo su neke od funkcionalnih karakteristika ovih ekscipijena koje su relevantne za ovu oblast njihove primene.

7. Budućnost i izazovi

Razmatranja i rasprave o značaju i načinu tumačenja funkcionalnosti ekscipijena intenzivno se odvijaju i danas. Postoji opšta saglasnost o tome da se funkcionalnost ne može generalizovati i sagledati samo na osnovu poznavanja ekscipijensa i njegovih karakteristika, s obzirom da zavisi i od sastava konačne formulacije leka i procesa njegove proizvodnje. Tumačenje funkcionalnosti često otežava i složenost mehanizma kojim određeni ekscipijens ostvaruje svoju ulogu, kao i multifunkcionalnost ekscipijena u konačnoj formulaciji. Osim toga, dva potpuno različita pristupa predstavljanja funkcionalnosti ekscipijena u Evropskoj i Američkoj farmakopeji otežavaju proces harmonizacije (18). Tako npr. svi odeljci monografija u Američkoj farmakopeji su obavezujući, dok u Evropskoj farmakopeji pojedine monografije ekscipijena sadrže neobavezujući odeljak koji se odnosi na funkcionalne karakteristike i broj takvih monografija kontinuirano raste. Ovo posebno zabrinjava proizvođače ekscipijena, jer uprkos tome što je ovaj odeljak monografije neobavezujući, može imati za posledicu da proizvođači lekova zahtevaju od proizvođača ekscipijena da u sertifikatima analize prikažu rezultate ispitivanja svih funkcionalnih karakteristika, bez obzira da li su od značaja za konkretnu primenu (52).

Kada je reč o budućim aktivnostima u ovoj oblasti, značajan podsticaj predstavlja sve češća primena QbD pristupa razvoju lekova, koji između ostalog u fokus razvoja stavlja funkcionalnost i funkcionalne karakteristike ekscipijena kao potencijalnih kritičnih svojstava kvaliteta. To najbolje potvrđuje i nova, radna verzija izmenjenog poglavlja *5.15. Funkcionalne karakteristike ekscipijena* Evropske farmakopeje, objavljena u oktobru 2015. godine. Osnovni cilj revizije ovog poglavlja je usklađivanje sa smernicom ICH Q8 (R2) *Farmaceutski razvoj*, odnosno da se istakne značaj funkcionalnih karakteristika u kontekstu QbD koncepta razvoja lekova (53). Pored ove izmene, očekuje se i dalji porast broja monografija ekscipijena sa odeljom *funkcionalne karakteristike ekscipijena* u Evropskoj farmakopeji.

8. Literatura

1. The European Pharmacopoeia 8th Edition, Strasbourg: Council of Europe, 2013.
2. Bhattacharyya L, Schuber S, Sheehan C, William R. Excipients: background/introduction. In: Katdare A, Chaubal M, editors. Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems, Boca Raton: CRC Press; 2006. p 1-36.
3. The United States Pharmacopoeia (USP 39–NF 34), Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2016.
4. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London, Pharmaceutical press; 2009.

5. MarketsandMarkets: The Pharmaceutical Excipients Market by Products, Functionality, & by Route of Administration (Oral, Topical, Parenteral, Others) – Global Forecast to 2019. [cited 2016 Apr 20]. Available from: <http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/pharma-excipients-market-956.html>.
6. Shukla A. Excipients role getting greater recognition [cited 2016 Apr 20]. Available from: <http://www.pharmabiz.com/PrintArticle.aspx?aid=66332&sid=21>.
7. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products [Internet]. FDA Center for Drug Evaluation and Research [cited 2016Apr 21]. Available from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>.
8. Saha S, Shahiwala AF. Multifunctional coprocessed excipients for improved tabletting performance. *Expert Opin Drug Del.* 2009 Feb;6(2):197-208.
9. Pifferi G, Santoro P, Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *Il Farmaco.* 1999 Jan;54(1):1-4.
10. Milić J, Čalija B, Đorđević S. Diversity and functionality of excipients for micro/nanosized drug delivery carriers. In: Čalija B, editor. *Microsized and nanosized carriers for nonsteroidal anti-inflammatory drugs: formulation challenges and potential benefits.* New York, Elsevier; 2017 (in press).
11. Amidon GE, Peck GE, Block LH, Moreton RC, Katdare A, Lafaver R, Sheehan C. Proposed new USP general information chapter, excipient performance. *Pharmacopeial Forum.* 2007 Nov-Dec; 33(6):1311-23.
12. Dave VS, Saoji SD, Raut NA, Haware RV. Excipient variability and its impact on dosage form functionality. *J Pharm Sci.* 2015 Mar;104(3):906-15.
13. Chamathy SP, Pinal R, Carvajal MT. Elucidating raw material variability—importance of surface properties and functionality in pharmaceutical powders. *AAPS PharmSciTech.* 2009 Sep;10(3):780-8.
14. Narang AS. Addressing Excipient Variability in Formulation Design and Drug Development. In: Narang AS, Boddu SHS, editors. *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery.* Cham, Springer International Publishing, 2015. p. 541-567.
15. Sperger DM, Munson EJ. Analysis of structural variability in pharmaceutical excipients using solid-state NMR spectroscopy. *AAPS PharmSciTech.* 2011 Sep;12(3):821-33.
16. Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review. *Int J Pharm.* 2014 Oct;473(1):64-72.
17. Maincent P. Potential problems when switching from one excipient to another in drug formulation. *Therapie.* 1999;54(1):5-10.
18. Kristensen HG: Functionality-Related Characteristics of Excipients. *Pharm Tech.* 2007 Oct;31(10):134.
19. Functionality-related Characteristics of Excipients (5.15), Draft General Chapter. *Pharneuropa.* 2006 Jul;18(3), 434-6.

20. International Pharmaceutical Excipients Council. Qualification of Excipients for Use in Pharmaceuticals. Arlington, 2008.
21. Moreton RC. Excipient functionality. *Pharm Tech* 2004 May;28(5):98–99.
22. Moreton C. Functionality and Performance of Excipients in Quality-by-Design World Part 1. *Am Pharm Rev*. 2009 Jul/Aug;12(5):6–9.
23. Amidon GE. Performance Related tests in Excipients. USP Annual Science Meeting, Denver, CO, 2006.
24. Sheehan C, Amidon GE. Compendial Standards and Excipient Performance in the QbD Era: USP Excipient Performance Chapter< 1059>. *Am Pharm Rev*. 2011 Sep;14(6):10.
25. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. [cited 2016 Apr 20]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
26. Üner M. Preparation, characterization and physico-chemical properties of solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC): their benefits as colloidal drug carrier systems. *Die Pharmazie-An Int J Pharm Sci*. 2006 May;61(5):375–86.
27. Hoffman AS. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems. *J Control Release*. 2008 Dec;132(3):153–63.
28. Kango S, Kalia S, Celli A, Njuguna J, Habibi Y, Kumar R. Surface modification of inorganic nanoparticles for development of organic–inorganic nanocomposites—A review. *Prog Polym Sci*. 2013 Aug;38(8):1232–61.
29. Čalić B, Čekić N, Savić S, Krajišnik D, Daniels R, Milić J. An investigation of formulation factors affecting feasibility of alginate-chitosan microparticles for oral delivery of naproxen. *Arch Pharm Res*. 2011 Jun;34(6):919–29.
30. Hejazi R, Amiji M. Chitosan-based gastrointestinal delivery systems. *J Control Release*. 2003 Apr;89(2):151–65.
31. Fonseca C, Simoes S, Gaspar R. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and in vitro anti-tumoral activity. *J Control Release*. 2002 Oct;83(2):273–86.
32. Mittal G, Sahana DK, Bhardwaj V, Kumar MR. Estradiol loaded PLGA nanoparticles for oral administration: effect of polymer molecular weight and copolymer composition on release behavior in vitro and in vivo. *J Control Release*. 2007 May;119(1):77–85.
33. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Control Release*. 2011 Aug;154(1):2–19.
34. Čalić B, Savić S, Krajišnik D, Daniels R, Vučen S, Marković B, Milić J. pH-sensitive polyelectrolyte films derived from submicron chitosan/Eudragit® L 100-55 complexes: Physicochemical characterization and in vitro drug release. *J Appl Polym Sci*. 2015 Oct;132(39).
35. Araújo J, Vega E, Lopes C, Egea MA, Garcia ML, Souto EB. Effect of polymer viscosity on physicochemical properties and ocular tolerance of FB-loaded PLGA nanospheres. *Colloid Surface B*. 2009 Aug;72(1):48–56.

36. Huang M, Khor E, Lim LY. Uptake and cytotoxicity of chitosan molecules and nanoparticles: effects of molecular weight and degree of deacetylation. *Pharm Res.* 2004 Feb;21(2):344-53.
37. Gupta KC, Jabrail FH. Effects of degree of deacetylation and cross-linking on physical characteristics, swelling and release behavior of chitosan microspheres. *Carbohyd Polym.* 2006 Oct;66(1):43-54.
38. Zidan AS, Sammour OA, Hammad MA, Megrab NA, Hussain MD, Khan MA, Habib MJ. Formulation of anastrozole microparticles as biodegradable anticancer drug carriers. *AAPS PharmSciTech.* 2006 Sep;7(3):E38-46.
39. Ribeiro AJ, Neufeld RJ, Arnaud P, Chaumeil JC. Microencapsulation of lipophilic drugs in chitosan-coated alginate microspheres. *Int J Pharm.* 1999 Sep;187(1):115-23.
40. Bozkir A, Saka OM. Chitosan nanoparticles for plasmid DNA delivery: effect of chitosan molecular structure on formulation and release characteristics. *Drug Deliv.* 2004 Jan;11(2):107-12.
41. Liu X, Howard KA, Dong M, Andersen MØ, Rahbek UL, Johnsen MG, Hansen OC, Besenbacher F, Kjems J. The influence of polymeric properties on chitosan/siRNA nanoparticle formulation and gene silencing. *Biomaterials.* 2007 Feb;28(6):1280-8.
42. Kiang T, Wen J, Lim HW, Leong KW. The effect of the degree of chitosan deacetylation on the efficiency of gene transfection. *Biomaterials.* 2004 Oct;25(22):5293-301.
43. Carretero MI, Pozo M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry. Part I. Excipients and medical applications. *Appl Clay Sci.* 2009 Sep;46(1):73-80.
44. Rodrigues LADS, Figueiras A, Veiga F, de Freitas RM, Nunes LC, da Silva Filho EC, da Silva Leite CM. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. *Colloid Surfaces B.* 2013 Mar;103:642-51.
45. Viseras C, Cerezo P, Sanchez R, Salcedo I, Aguzzi C. Current challenges in clay minerals for drug delivery. *Appl Clay Sci.* 2010 Apr;48(3):291-5.
46. Chrzanowski W, Kim SY, Abou Neel EA. Biomedical applications of clay. *Aust J Chem.* 2013 Dec;66(11):1315-22.
47. Milić J, Daković A, Krajišnik D, Rottinghaus GE. Modified natural zeolites—functional characterization and biomedical application. In: Tiwari A, editor. *Advanced Healthcare Materials:* Hoboken, Salem: John Wiley & Sons, Inc., and Scrivener Publishing LLC, 2014. p. 361-403.
48. Krajišnik D, Milojević M, Malenović A, Daković A, Ibrić S, Savić S, Matijašević S, Radulović A, Daniels, R., Milić J. Cationic surfactants-modified natural zeolites: Improvement of the excipients functionality. *Drug Dev Ind Pharm* 2010 Oct; 36(10):1215-24.
49. Cerri G, Farina M, Brundu A, Daković A, Giunchedi P, Gavini E, Rassu G. Natural zeolites for pharmaceutical formulations: Preparation and evaluation of a clinoptilolite-based material. *Micropor Mesopor Mat.* 2016 Mar;223:58-67.
50. Janićijević J, Krajišnik D, Čalija B, Vasiljević BN, Dobričić V, Daković A, Antonijević MD, Milić J. Modified local diatomite as potential functional drug carrier—A model study for diclofenac sodium. *Int J Pharm.* 2015 Dec;496(2):466-74.

51. Janićijević J, Krajišnik D, Čalija B, Dobričić V, Daković A, Krstić J, Marković M, Milić J. Inorganically modified diatomite as a potential prolonged-release drug carrier. *Mater Sci Eng C*. 2014 Sep;42:412-20.
52. Rios M. Debating excipient functionality. *Pharm Tech*. 2006 Sep;30(9):50-61.
53. Functionality-related Characteristics of Excipients (5.15), Draft General Chapter. Pharmeuropa. 2015 Oct;27(4):38-41.

Excipients functionality – importance and compendial status

Jela Milić^{1*}, Bojan Čalija¹, Danina Krajišnik¹

¹University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade

* Corresponding author: e-mail: jela@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Traditional understanding of excipients as simple, inert and inactive ingredients of pharmaceutical preparations was changed when it became clear that they may significantly affect quality, safety and efficacy of pharmaceutical preparations. Excipients variability caused by differences in raw materials and production process may affect their performance in the final formulation. In order to manufacture/compound drug of acceptable quality it is necessary to identify those characteristics of excipients that are important for their intended function, assess mechanism and extent of their influence on the intended function, and define the acceptable range of their values. These characteristics are known as functionality-related characteristics of excipients, and the way and the extent by which excipients fulfill their intended function in final formulation is defined as their functionality. Having in mind that functionality depends on the final formulation and manufacturing/compounding process, it cannot be generalized, but it can be defined in context of certain pharmaceutical preparation, obtained by certain compounding/manufacturing process.

This paper discusses definition, importance and compendial status of functionality and functionality-related characteristics of excipients, as well as functionality-related characteristics as critical quality attributes, from the perspective of QbD concept of drug development.

Keywords: excipients, functionality, functionality-related characteristic, functional category, pharmaceutical development, QbD

Analiza upotrebe dijetetskih suplemenata među rekreativnim sportistima u Podgorici, Crna Gora

Miomir Šoškić^{1,2*}, Brižita Đorđević³, Miloš Veljić⁴, Sandra Veljić⁵

¹Klinički centar Crne Gore, Ljubljanska bb, 81000 Podgorica, Crna Gora

²Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet – Farmacija, Kruševac bb,
81000 Podgorica, Crna Gora

³Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za bromatologiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

⁴Inter Pharm DOO, Bulevar JNA bb, 85000 Bar, Crna Gora

⁵Opšta bolnica Berane, Svetog Save 33, 84300 Berane, Crna Gora

Autor za korespondenciju: *Miomir Šoškić, e-mail: misos@t-com.me Tel. +382 69 644 229

Kratak sadržaj

Uvod i cilj. Analiza upotrebe dijetetskih suplemenata (DS) je danas veoma važna s obzirom na rasprostranjenost njihove upotrebe, a može ukazati na potrebu i puteve racionalizacije upotrebe takvih proizvoda. Cilj ove studije bio je da se utvrdi učestalost upotrebe DS među rekreativnim sportistima u Podgorici, kao i da se sagleda uloga zdravstvenih radnika u tom procesu. **Metodologija.** Deskriptivnim epidemiološkim ispitivanjem obuhvaćeno je ukupno 100 rekreativnih sportista koji su dobrovoljno pristupili popunjavanju anonimne ankete. Istraživanje je sprovedeno u pet fitnes centara u Podgorici, a u cilju prikupljanja podataka korišćen je originalni upitnik. **Rezultati.** Istraživanjem je obuhvaćeno 100 ispitanika prosječne starosti 28 godina. Rezultati anketiranja pokazali su da je veći procenat onih ispitanika koji koriste DS u kontinuitetu 43%, povremeno ih upotrebljava 38%, a 19% ih uopšte ne koristi. Od ukupnog broja anketiranih 29% ispitanika se izjasnilo da trenutno koristi 2-3, a čak 8% se izjasnilo da koristi više od 5 različitih proizvoda istovremeno. Tri najčešće korišćene vrste suplemenata su vitaminski 18,7%, proteinski suplementi 17,26% i aminokiseline 11,87%. Najveći broj ispitanika se izjasnio da DS kupuje u apoteci 25%, u fitnes centru / teretani 21,51% ili kod lokalnih distributera 18,02%. Anketiranjem su dobijeni podaci da ispitanici uglavnom dobijaju preporuke o upotrebi DS od strane fitnes instruktora / trenera ili prijatelja, a najmanje od strane ljekara, farmaceuta i nutricionista. **Zaključak.** Studija pokazuje da veliki broj rekreativnih sportista koristi DS neracionalno, bez jasnih indikacija i preporuka od strane zdravstvenih radnika. Stoga je neophodno uložiti dodatne edukativne napore ne samo prema zdravstvenim radnicima, već i prema svima onima koji rade u fitnes centrima radi boljeg informisanja korisnika o upotrebi DS.

Ključne riječi: dijetetski suplementi, dodaci ishrani, zdravstveni radnici, rekreativni sportisti.

Uvod

Dijetetski suplementi ili dodaci ishrani su proizvodi koji dopunjaju normalnu ishranu i predstavljaju koncentrovane izvore vitamina, minerala i drugih supstanci sa hranjivim ili fiziološkim efektom, mogu se koristiti pojedinačno ili u kombinaciji, a u prometu se mogu naći u obliku doziranih farmaceutskih oblika, dizajnirani tako da se uzimaju u odmjerjenim pojedinačnim količinama u obliku tableta, kapsula, pastila, praška u kesicama, rastvora u ampulama i drugo (1).

Kako u svijetu tako i kod nas ljudi često uzimaju dijetetske suplemente bez prethodne konsultacije sa svojim ljekarom ili farmaceutom. Dijetetski suplementi su proizvodi koji su lako dostupni, a izdaju se i prodaju bez ljekarskog recepta. Brojne studije ukazuju da potrošnja dijetetskih suplemenata u svijetu, pa i kod nas konstantno raste upravo sa povećanjem interesa farmaceutske industrije. Kontrola kvaliteta ovih proizvoda je prepustena odgovornosti samih proizvođača, a veoma često sastav proizvoda na deklaraciji ne odgovara sastavu onoga što je zapravo unutar samog proizvoda (2).

Upotreba dijetetskih suplemenata svojstvena je u mnogim sportovima, kako među vrhunskim sportistima tako i među rekreativcima. Povećana potrošnja dijetetskih suplemenata proizilazi iz vjerovanja da suplementi mogu da unaprijede sportske sposobnosti, ali za takvu jednu tvrdnju ne postoji još dovoljno dokaza koji to sa sigurnošću mogu i potvrditi. U Evropskoj uniji, za samo nekoliko aktivnih sastojaka dijetetskih suplemenata za sportiste, kao što su proteini, kreatin, vitamini i minerali postoje odobrene zdravstvene izjave evaluirane od strane Evropskog autoriteta za bezbjednost hrane (EFSA). S druge strane, za veći broj sastojaka izjave nijesu odobrene zbog nedostatka značajne naučne potvrde ili su u procesu razmatranja (3). Među najčešće korišćene suplemente u sportskoj populaciji spadaju vitamini, minerali, proteini, L-karnitin, kreatin i razna „ergogena“ pomagala (4, 5, 6).

Prema Australijskom institutu za sport (AIS), dijetetski suplementi su podijeljeni u četiri velike grupe prema njihovoј efikasnosti i bezbjednosti na osnovu naučno potvrđenih rezultata. Ovaj sistem je poznat kao ABCD sistem klasifikacije. Grupu A čine odobreni suplementi. U ovu grupu spadaju suplementi čije je djelovanje potvrđeno i dokazano da dovode do unapređenja sportskih performansi ukoliko se uzimaju prema odgovarajućim protokolima za potrebne indikacije. Grupu B čine suplementi koji su u razmatranju. U ovoj grupi se nalaze suplementi za koje je potrebno sprovesti dodatne naučne studije koje bi sa sigurnošću potvrdile njihovu efikasnost. Grupu C čine suplementi bez jasnih naučnih dokaza o njihovoј efikasnosti. Grupu D čine suplementi čija je upotreba zabranjena zbog prisustva ili kontaminacije proizvoda nedozvoljenim supstancama. U ovoj grupi su klasifikovani dijetetski suplementi za koje postoji visok rizik za pozitivan rezultat na doping testu (7). ABCD sistem klasifikacije dijetetskih

suplemenata nije univerzalno prihvaćen i isti treba da posluži sportisti, ali i zdravstvenim profesionalcima kao priručnik prilikom odabira optimalnog dijetetskog suplementa.

Osnovni cilj rada bio je da se kvantitativno i kvalitativno analizira upotreba dijetetskih suplemenata među rekreativnim sportistima u fitnes centrima u Podgorici i sagleda uloga zdravstvenih radnika u tom procesu.

Metodologija

Deskriptivnim epidemiološkim ispitivanjem obuhvaćeno je ukupno 100 rekreativnih sportista, koji su bili korisnici pet fitnes centara u Podgorici. Ispitanici su odabrani po metodu slučajnog izbora, a kao instrument u istraživanju korišćen je originalni upitnik.

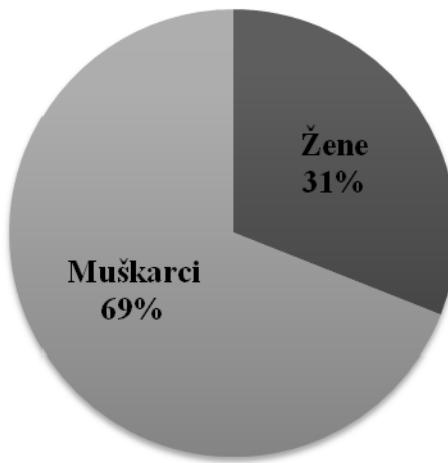
Anketa je bila anonimnog karaktera. Ispitanici su samostalno i u pisanoj formi odgovarali na kratka postavljena pitanja. Korišćeni upitnik se sastojao od četiri dijela, sa ukupno postavljenih 20 pitanja. Prvi dio upitnika odnosio se na demografske karakteristike ispitanika (pol, godina rođenja i nivo obrazovanja). Drugi dio je obuhvatilo pitanja o upotrebi i informisanosti ispitanika o dijetetskim suplementima, treći se odnosio na kupovinu i vrstu korišćenih suplemenata, a četvrti na preporuke i neželjena dejstva u vezi sa istim. Upitnik je bio koncipiran tako da ispitanici daju svoje odgovore na postavljena pitanja, i to upisivanjem odgovarajućih podataka ili zaokruživanjem ponuđenih odgovora. Takođe, u ispitivanoj populaciji nije ispitivan razlog primjene dijetetskih suplemenata. Rezultati istraživanja su obrađeni standardnim statističkim metodama, a potom sistematizovani i prikazani tabelarno i grafički upotrebom MS Excel i Word programa. Za statističku obradu podataka korišćen je komercijalno dostupan statistički softver SPSS, verzija 10.0.

Istraživanje je sprovedeno u periodu februar - mart 2015. godine, a dizajnirano je kao studija presjeka.

Rezultati

Prema demografskim podacima, istraživanjem je obuhvaćeno 100 rekreativnih sportista, različitog pola, životne dobi i nivoa obrazovanja, sa područja opštine Podgorica. Od ukupnog broja anketiranih, 69% ispitanika je bilo muškog, a 31% ženskog pola. Među ispitanicima su dominirali pripadnici muškog pola (Slika 1).

Prosječna starost ispitanika u istraživanju je bila $28 \pm 0,7$ godina.



Slika 1. Polna distribucija ispitanika koji koriste fitnes centre u Podgorici (n=100).

Figure 1. Gender distribution of respondents who use the fitness centres in Podgorica.

U daljem prikazu, dati su rezultati koji se odnose na upotrebu, kupovinu, informisanost, preporuke i neželjena dejstva dijetetskih suplemenata koje su rekreativni sportisti koristili u periodu anketiranja.

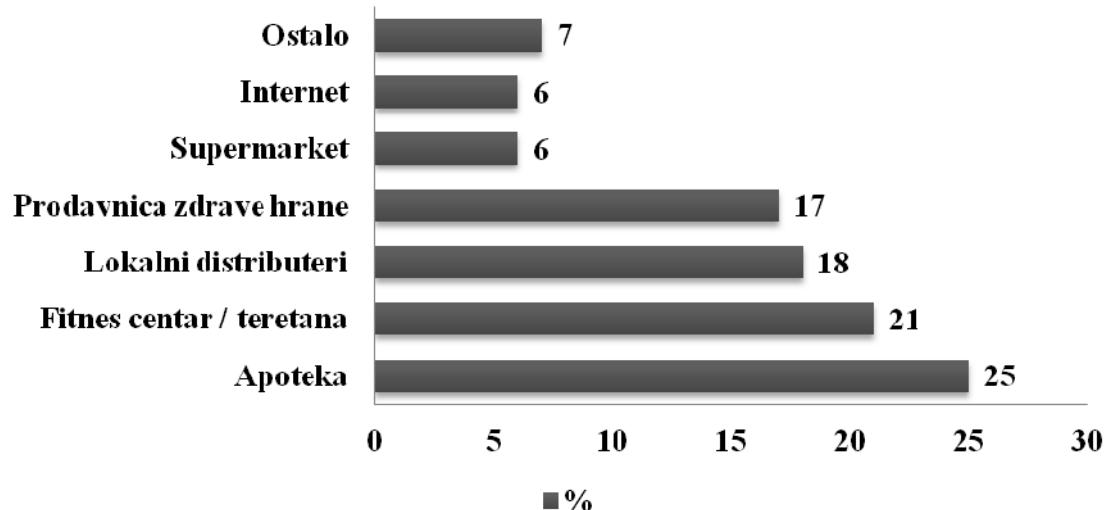
Istraživanje je pokazalo da je najveći procenat onih rekreativaca koji koriste dijetetske suplemente u kontinuitetu 43%, povremeno ih upotrebljava 38%, a 19% ih uopšte ne koristi. Od ukupnog broja anketiranih 29% ispitanika se izjasnilo da trenutno koristi dva do tri, a čak 8% se izjasnilo da koristi više od pet različitih preparata istovremeno. Kao najčešće korišćeni dijetetski suplementi u ispitivanoj populaciji bili su vitamini 18,7%, proteinski suplementi 17,26% i aminokiseline 11,87% što je predstavljeno u Tabeli I.

Tabela I Najčešće korišćene vrste dijetetskih suplemenata u ispitivanoj populaciji.

Table I The most commonly used types of dietary supplements in the analysed population.

Vrsta dijetetskog suplementa	Procenat ispitanika
Vitamini	18,7
Proteinski suplementi	17,26
Aminokiseline	11,87
Minerali	10,43
Ugljeni hidrati	7,15
Kreatin	6,83
Sportski napici	5,46
L-karnitin	3,95
Biljni preparati	3,58
Kofein	3,24
Preparati za mršavljenje	3,23
Masne kiseline	2,88
Homeopatski preparati	2,19
Drugi proizvodi	3,23

Kada je u pitanju mjesto kupovine dijetetskih suplemenata, najveći broj ispitanika se izjasnio da dijetetske suplemente kupuje u apoteci 25%, u fitnes centru / teretani 21,51% ili kod lokalnih distributera 18,02% (Slika 2).



Slika 2. Mjesto kupovine dijetetskih suplemenata.

Figure 2. Place of purchase dietary supplements.

Anketiranjem su dobijeni podaci da ispitanici uglavnom dobijaju preporuke o upotrebi dijetetskih suplemenata od strane fitnes instruktora / trenera ili prijatelja kao relevantnih izvora informisanja, a najmanje od strane ljekara, farmaceuta i nutricionista (Tabela II).

Tabela II Izvor informisanja o dijetetskim suplementima.

Table II Information sources on dietary supplements.

Izvor informisanja	%
Ljekar	7,05
Farmaceut	10,52
Nutricionista	3,5
Fitnes instruktor / trener	32,75
Prijatelji	21,05
Mediji / Internet	15,78
Ostalo	9,35

Većina anketiranih, njih 61%, se izjasnilo da se pridržava uputstva za upotrebu, dok njih 68%, navodi da je prepoznalo korisne efekte tokom upotrebe dijetetskih suplemenata. Da dijetetski suplementi mogu biti štetni po zdravlje izjasnilo se 10% anketiranih, koji navode da su imali neki od neželjenih efekata koji vezuju sa upotrebom ovih proizvoda.

Diskusija

Sa razvojem farmaceutske industrije iz godine u godinu dolazi do povećanja broja dijetetskih suplemenata na tržištu. Povećanje prodaje dijetetskih suplemenata rapidno raste, pa farmaceutska industrija bilježi konstantno povećanje profita. Značajan je podatak da je za period od 1990. do 2000. godine profit od prodaje dijetetskih suplemenata porastao sa 4 na 17 biliona dolara na godišnjem nivou (8). Upotreba dijetetskih suplemenata među muškim i ženskim sportistima je izuzetno rasprostranjena (9). Stoga su sportisti uvijek u potrazi za suplementacijom koja će im omogućiti prednost nad njihovim konkurentima (10). Najčešći motivi za korišćenje suplemenata u sportu su: povećanje snage i mišićne mase, obezbedenje potrebne energije, poboljšanje kognitivnih sposobnosti, regulisanje tjelesne kompozicije i brži oporavak nakon treninga (11). Najčešće korišćeni suplementi među sportistima su vitaminii, minerali, proteinski suplementi, kreatin i razna „ergogena“ pomagala (6). Ergogena pomagala se dosta često koriste za poboljšanje sportskih performansi od kojih neki direktno utiču na metabolizam, a neki čak djeluju na centralni nervni sistem. Među najčešće korišćene suplemente koji dovode do poboljšanja sportskih performansi ubrajaju se kreatin, kofein i bikarbonat (10). Kontaminacija suplemenata koji se koriste u sportu sa nedozvoljenim supstancama može dovesti do toga da sportista ima pozitivan rezultat na doping testu. Suplementi se među sportistima najčešće uzimaju bez prethodne konsultacije sa odgovarajućim profesionalcem, a samim tim i bez razmotrenе potencijalne koristi ili moguće posledice u vezi sa upotrebom istih (6).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na to da je ukupno 81% rekreativaca uzimalo dijetetske suplemente u kontinuitetu ili povremeno. Ukupni procenat upotrebe dijetetskih suplemenata je veći nego u prethodno sprovedenim studijama u okruženju. Istraživanje sprovedeno među studentima završne godine studija Fakulteta za sport i fizičko vaspitanje u Beogradu pokazuje da je 54% ispitanika upotrebljavalo dijetetske suplemente (10). Antidoping agencija Republike Srbije bilježi podatak da je u njihovom istraživanju 61,2% anketiranih sportista uzimalo dijetetske suplemente (4). Istraživanje Stojanović i sar. je pokazalo slične rezultate prema kojem je oko 60% ispitanika koristilo neki vid suplementacije (12).

Najčešći korišćeni dijetetski suplementi u našem istraživanju su vitaminii, što odgovara podatku da su vitaminii zapravo najkorišćeniji dijetetski suplementi u svijetu. Teoretski gledano, razlike između prirodnih i sintetskih vitamina postoje. Oni se u

prirodnim proizvodima nikada ne nalaze kao izolovane supstance već su kao takvi u vijek prisutni u vidu vitaminskih kompleksa i u kombinaciji sa drugim sastojcima hrane. Istraživanje Thiel-a je pokazalo da su prirodno dobijeni vitamini superiorniji po pitanju bioraspoloživosti od vitamina dobijenih sintetskim putem, upravo iz prethodno navedenih razlika (13). Studija sprovedena od strane Antidoping agencije Republike Srbije, kao i istraživanje sprovedeno na Fakultetu za sport i fizičko vaspitanje takođe pokazuje da su vitamini najkorišćenija vrsta dijetetskih suplemenata (4, 11).

Drugi najčešće korišćeni suplementi u našem istraživanju su proteinski suplementi, što je slično prethodno sprovedenoj studiji među studentima Fakulteta za sport i fizičko vaspitanje (11). Ovaj podatak je sličan i sa istraživanjem sprovedenim u fitnes centrima u Banjaluci gdje su proteinski suplementi bili najzastupljenija vrsta suplemenata koju upotrebljavaju banjalučki sportisti i rekreativci (14).

Na trećem mjestu po upotrebi se nalaze aminokiseline, što je u korelaciji sa rezultatima studija sprovedenih u fitnes centrima na teritoriji Banjaluke i rezultatima Antidoping agencije Republike Srbije (4, 14). Istraživanje sprovedeno od strane Katedre za bromatologiju, Farmaceutskog fakulteta u Beogradu, takođe pokazuje da više od 50% sportista koristi proteine i aminokiseline, smatrajući da će upotreba proteina dovesti do povećanja mišićne mase i redukcije tjelesnih masti, a da je upotreba aminokiselina bitna za oporavak mišića nakon treninga (12).

Rezultati dobijeni u našem istraživanju ukazuju na potencijalnu polifarmaciju od strane rekreativaca u fitnes centrima u Podgorici. Od ukupnog broja anketiranih, 29% se izjasnilo da koristi dva do tri, a čak 8% da koristi više od pet različitih preparata istovremeno pretpostavljajući da odgovarajuća suplementacija dovodi do unapređenja sportskih performansi. U istraživanju Antidoping agencije Republike Srbije, 21,2% sportista se izjasnilo da koristi šest i više različitih suplemenata, dok se samo jedan od sportista izjasnio da uzima čak 17 različitih suplemenata istovremeno (4).

Rezultati u našem istraživanju pokazuju da samo 25% rekreativaca kupuje dijetetske suplemente u apoteci, odnosno 21,51% kupuje dijetetske suplemente u fitnes centru / teretani, pa iz navedenog proizilazi da više od polovine rekreativaca nabavlja dijetetske suplemente iz drugih izvora. Podatak da najveći broj rekreativaca kupuje dijetetske suplemente u apoteci se poklapa sa rezultatima studija iz prethodnih istraživanja sprovedenih na teritoriji grada Banjaluke, kao i sa istraživanjem Farmaceutskog fakulteta u Beogradu (12, 14).

Kupovinom dijetetskih suplemenata u apoteci sa sigurnošću možemo istaći da će rekreativci i aktivni sportisti biti adekvatno informisani o pravilnoj i racionalnoj upotrebi, kao i o mogućim neželjenim efektima i interakcijama sa drugim vrstama proizvoda. Zabrinjava činjenica da više od polovine rekreativaca u našem istraživanju nabavlja dijetetske suplemente iz drugih izvora i to iz supermarketa, od strane

ovlašćenih distributera, a nerijetko i preko interneta upravo na onim mjestima gdje ne postoji stručno lice koje bi moglo da ukaže na potencijalnu korist ili posledicu u vezi sa upotrebom istih.

Prema našem istraživanju rekreativci uglavnom dobijaju preporuke o upotrebi dijetetskih suplemenata od strane fitnes instruktora / trenera ili prijatelja kao relevantnih izvora informisanja, a najmanje od strane ljekara, farmaceuta i nutricionista. Zdravstveni radnici su kao izvor informisanja u našem istraživanju bili zastupljeni sa samo 21,07%, a fitnes instruktori / treneri sa 32,75%, što je tek nešto više od polovine anketiranih ispitanika. Iz navedenog proizilazi da se preostali rekreativci informišu o dijetetskim suplementima preko drugih izvora informisanja. Studenti Fakulteta za sport i fizičku kulturu na prvom mjestu ističu dobijanje informacija o dijetetskim suplementima od strane svojih profesora, potom slijede informacije koje su dobili od svojih poznanika i prijatelja, kao i interneta, časopisa i trenera (11).

Najveći broj anketiranih u našem istraživanju je naveo da se pridržava uputstva za upotrebu, kao i da su prepoznali korisne efekte dijetetskih suplemenata. Nepridržavanje uputstva za upotrebu i prekoračenje preporučenog dnevног unosa može imati štetne posledice po organizam. Da dijetetski suplementi mogu biti štetni po zdravlje izjasnilo se 10% anketiranih, koji navode da su imali neki od neželjenih efekata koji vezuju sa upotrebom ovih proizvoda. Ovi podaci su slični sa podacima studije sprovedene među studentima Fakulteta za sport i fizičku kulturu u Beogradu, gdje je dat prikaz da se očekivanja ispitanika poklapaju sa njihovim pozitivnim iskustvima. Treba imati u vidu da znanje, uticaj medija i marketing proizvođača mogu doprinijeti placebo efektu kod korisnika dijetetskih suplemenata. Literaturni podaci ukazuju da ne postoje jasni dokazi da upotreba suplemenata može dovesti do povećanja sportskog uspjeha, ali da se štetni efekti ne mogu isključiti, naročito ukoliko se prekorači preporučeni unos. Neželjeni efekti se mogu javiti i usled prisustva nedozvoljenih supstanci u komercijalno dostupnim proizvodima (doping agensi) (11).

U Crnoj Gori ne postoji regulatorno tijelo koje bi se bavilo regulisanjem proizvodnje, prometa, uvoza, kontrole kvaliteta i deklarisanja ovih proizvoda, pa se shodno tome naša zemlja bori sa brojnim problemima, koji se sreću i u razvijenim zemljama svijeta. Oглаšavanje ovih proizvoda putem medija može dovesti u zabunu korisnike suplemenata po pitanju efikasnosti i bezbjednosti, koji katkad mogu i odstupati od informacija pruženih od strane zdravstvenih radnika. Agresivne medijske kampanje su u najvećem procentu sa ciljem povećanja potrošnje dijetetskih suplemenata.

Zbog velike upotrebe, ali i zloupotrebe dijetetskih suplemenata neophodno je uložiti dodatne edukativne napore sa ciljem da upotreba dijetetskih suplemenata postane bezbjedna, kontrolisana i racionalna, a sve u interesu korisnika ove grupe proizvoda.

Zaključak

Naša studija je potvrdila da veliki broj rekreativnih sportista koristi dijetetske suplemente neracionalno, bez jasnih indikacija i preporuka od strane zdravstvenih radnika. Stoga je neophodno uložiti dodatne edukativne napore ne samo prema zdravstvenim radnicima, već i prema svima onima koji rade u fitnes centrima/teretanama sa rekreativcima i aktivnim sportistima sa ciljem da upotreba suplemenata postane bezbjedna, kontrolisana i racionalna. Svi zdravstveni radnici su u obavezi da pruže potpunu informaciju o ovim proizvodima, naročito farmaceuti na primarnom nivou zdravstvene zaštite koji imaju presudnu ulogu u kontroli upotrebe ovih proizvoda.

Zahvalnica

Autori izražavaju veliku zahvalnost rukovodstvu Wellness i Fitness Centra Soko Gym sa sjedištem u Podgorici u okviru čijih je prostorija sprovedeno anketiranje ispitanika.

Literatura

1. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda. Službeni glasnik RS br. 45/2010, 27/2011, 50/2012, 21/2015, 75/2015. c 2015 [cited: 2016 January 20]. Available from: http://www.faculty-pharmacy.com/images/nastava/Usluge/pdf/Pravilnik_o_zdravstvenoj_ispravnosti_dijetetskih_proizvoda_75-2015.pdf
2. DiPiro J. Encyclopedia of Clinical Pharmacy, Taylor & Francis New York; 2003. p. 603-7.
3. EU Register of nutrition and health claims made on foods. [cited: 2016 July 29]. Available from: <http://ec.europa.eu/nuhclaims/>
4. Dikić N, Suzić J, Radivojević N. Upotreba suplemenata i lekova u sportu. Sportska medicina. 2008; 8(4):1-9.
5. Diklić N. Evropske preporuke za učestvovanje u rekreativnom i takmičarskom sportu. Sportska medicina. 2007; 7(2):89-100.
6. Maughan RJ, Depiesse F, Geyer H. The use of dietary supplements by athletes. Journal of sports sciences. 2007;25(1):103-13.
7. AIS Sports Supplement Framework. c 2014 [cited: 2016 June 12]. Available from: <http://www.ausport.gov.au/ais/nutrition/supplements>

8. Stojiljković M, Radulović O, Jović S. Korišćenje dijetetskih suplemenata u populaciji studenata medicinskih i nemedicinskih nauka Univerziteta u Nišu (Srbija). Biomedicinska istraživanja. 2012; 3(1):40-6.
9. Maughan RJ, King DS, Lea T. Dietary supplements. *Journal of sports sciences*. 2004; 22(1):95-113.
10. Maughan RJ. Nutritional ergogenic aids and exercise performance. *Nutrition Research Reviews*. 1999;12(2):255-80.
11. Đorđević-Nikić M, Đorđević A. Upotreba i mišljenje studenata Fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja o nutritivnim suplementima. *Fizička kultura*. 2006; 60(2):188-96.
12. Stojanović A, Otašević I, Vukelja J, Vasić D, Đorđević B, Đuričić I. Raširenost upotrebe dijetetskih suplemenata među rekreativcima i profesionalnim sportistima. Drugi kongres o dijetetskim suplementima sa međunarodnim učešćem - Beograd, Srbija. 2009. p. 55-7.
13. Thiel RJ. Natural Vitamins May Be Superior to Synthetic Ones. *Medical Hypotheses*. 2000; 55(6):461-9.
14. Maleš J. Upotreba dijetetskih suplemenata i steroida u fitnes centrima u Banjaluci. 6. Naučno-stručni skup "Studenti u susret nauci sa međunarodnim učešćem". Banja Luka, Republika Srpska; 2013.

Analysis of using dietary supplements among recreational athletes in Podgorica, Montenegro

Miomir Šoškić^{1,2*}, Brižita Đorđević³, Miloš Veljić⁴, Sandra Veljić⁵

¹Clinical Center of Montenegro, Ljubljanska bb, 81000 Podgorica, Montenegro

²University of Montenegro, Faculty of Medicine – Pharmacy, Kruševac bb,
81000 Podgorica, Montenegro

³University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Bromatology, Vojvode
Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

⁴Inter Pharm LLC, Bulevar JNA bb, 85000 Bar, Montenegro

⁵General Hospital Berane, Svetog Save 33, 84300 Berane, Montenegro

Corresponding author: *Miomir Šoškić, e-mail: misos@t-com.me Tel. +382 69 644 229

Summary

Introduction and objective. Analysis of using dietary supplements (DS) is an important today as it may indicate the need and the ways of rationalising the use of such products. The aim of this study was to determine the frequency of use of the DS by the recreationists, as well as the role of health professionals in the process. **Methods.** A descriptive epidemiological investigation included a total of 100 recreationists who voluntarily completed the anonymous survey. The research was conducted in five fitness centres in Podgorica. In order to collect data, we used the original questionnaire. **Results.** The study involved 100 subjects with an average age of 28 years. Survey results have shown that there are a major percentage (43%) of those respondents who use DS continuously, 38% use it occasionally, and 19% never use the DS. Among all respondents, 29% of respondents said that they currently use 2-3, and even 8% said that they used more than 5 different products at the same time. The three most commonly used supplements are vitamins 18.7%, protein supplements 17.26% and amino acids 11.87%. Most of the respondents stated that they buy DS at the pharmacy 25%, in the fitness centre / gym 21.51% or at local resellers 18.02%. The polling data have shown that respondents generally receive recommendations on the use of the DS from fitness instructors / trainers or friends, and at least from physicians, pharmacists and nutritionists. **Conclusion.** The study shows that a large number of recreationists use the DS irrationally, without clear indications and recommendations by health professionals. It is necessary to make additional educational efforts not only regarding health care professionals but also regarding those who work in fitness centres to better inform users about the use of the DS.

Keywords: dietary supplements, food supplements, health professionals, recreationists.

Farmakoekonomска evaluacija pružanja farmaceutске usluge pacijentima na antikoagulantnoj terapiji varfarinom

Tatjana Stojković^{1*}, Valentina Marinković¹, Dragana Lakić¹,
Nataša Bogavac-Stanojević²

¹Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

²Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju, Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Tatjana Stojković e-mail: stojkovic.tatjana@hotmail.com

Kratak sadržaj

Utvrđeno je da sprovođenje menadžmenta terapije varfarinom od strane farmaceuta značajno unapređuje kontrolu antikoagulacije i smanjuje broj slučajeva krvarenja, a time i pridružene troškove lečenja. Cilj ovog rada je farmakoekonomска evaluacija pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite (FZZ) pacijentima na varfarinu u odnosu na standardnu zdravstvenu zaštitu (SZZ), iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO).

Sprovedena je analiza isplativosti primenom drveta odlučivanja, za period od 10 dana. U modelu su kombinovani podaci za posmatrane ishode iz odgovarajućih studija, dok su direktni medicinski troškovi preuzeti iz važećih cenovnika zdravstvenih usluga, kao i Liste lekova RFZO. Dodatno je sprovedena analiza uticaja na budžet, radi projektovanja potencijalnih ušteda u slučaju implementacije ove farmaceutske usluge.

FZZ je troškovno isplativija strategija, obzirom na veću efektivnost (+0,154), a manji trošak (-374,51 RSD) u odnosu na SZZ. Negativna vrednost inkrementalnog odnosa troškova i efektivnosti za FZZ dodatno potvrđuje njenu isplativost, kao dominantne strategije. Analiza osetljivosti je potvrdila robusnost modela, dok su analizom uticaja na budžet projektovane značajne uštede, od 50.863.313 RSD za petogodišnji period 2016.-2020.

Pružanje FZZ pacijentima na antikoagulantnoj terapiji varfarinom predstavlja troškovno-isplativiju strategiju u odnosu na SZZ u Republici Srbiji, zbog čega je poželjno da se implementira u nacionalni zdravstveni sistem u budućnosti.

Ključne reči: varfarin; farmaceutska usluga; menadžment terapije; troškovna isplativost; farmakoekonomija;

Uvod

Varfarin predstavlja najčešće korišćen oralni antikoagulans, koji je u širokoj upotrebi od 1950-ih godina za niz indikacija kao što su: lečenje i profilaksa tromboze dubokih vena i plućne embolije, profilaksa sistemskih embolija kod osoba sa reumatskom srčanom bolešću, fibrilacijom pretkomora ili veštačkim srčanim zaliscima, kao i sekundarna prevencija kod pacijenata sa visokim rizikom od sistemskih embolizacija posle akutnog infarkta miokarda [1, 2].

Njegova primena, međutim, podrazumeva izuzetan rizik od neželjenih reakcija, zbog čega je neophodan intenzivan monitoring [3]. Praćenje se vrši merenjem protrombinskog vremena, čije se vrednosti izražavaju u vidu internacionalnog normalizovanog odnosa (INR), koji se mora konstantno održavati u usko definisanom terapijskom opsegu (najčešće 2-4 u zavisnosti od specifičnog kliničkog stanja). Potrebno je vršiti stalno prilagođavanje doze na osnovu dobijenih rezultata laboratorijskih testova, što predstavlja aktivnost od ključnog značaja za ostvarenje ravnoteže između efektivnosti i bezbednosti terapije varfarinom. Upravo zbog toga se za postizanje optimalnih ishoda kod ovih pacijenata zahteva dobro koordinisan sistematski pristup pružanja usluge zdravstvene zaštite. Utvrđeno je da sprovođenje menadžmenta antikoagulantne terapije predstavlja model koji može dovesti do unapređenja kliničkih ishoda, a time i smanjenja pridruženih troškova lečenja [4].

Definisana su četiri osnovna modela menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom, i to su standardna zdravstvena zaštita (SZZ) koju sprovodi doktor medicine odgovarajuće specijalnosti u saradnji sa izabranim lekarom, zatim usluga upravljanja terapijom koju sprovodi farmaceut, medicinska sestra, kao i sam pacijent [5].

Rezultati studija ukazuju na superiornost pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite (FZZ) u odnosu na druge pristupe, a pre svega SZZ, pri čemu je utvrđeno postojanje značajne razlike u praćenim ishodima kao što su vreme koje pacijent provede u terapijskom opsegu INR-a, verovatnoća nastanka ozbiljnog krvarenja i neželjenog tromboembolijskog događaja, kao i učestalost hospitalizacija i urgentnog zbrinjavanja [6]. Navedena farmaceutska usluga sprovodi se na sekundarnom/terciјarnom nivou zdravstvene zaštite, u tkzv. antikoagulantrnim klinikama, od strane kliničkog farmaceuta u saradnji sa lekarom i drugim članovima zdravstvenog tima [7]. Ključni elementi ovog kompleksnog pristupa podrazumevaju: interpretaciju vrednosti INR-a; prilagođavanje doze varfarina (prema vodičima dobre kliničke prakse zasnovanim na dokazima); procenu i dokumentovanje rizika od krvarenja i tromboembolijskih događaja; upravljanje reverzijom prekomerne antikoagulacije; razmatranje promena u ishrani, primeni lekova i kliničkom stanju pacijenta (kao faktora koji bi mogli uticati na odnos doza-terapijski odgovor); edukaciju i savetovanje pacijenata; procenu stepena njihove

adherence i razumevanja u vezi sa primenom antikoagulantne terapije, kao i zakazivanje termina naredne kontrole i merenja INR-a [3, 8, 9].

Pored unapređenja kliničkih ishoda, utvrđeno je da menadžment antikoagulantne terapije varfarinom od strane farmaceuta dovodi i do ostvarivanja ekonomskih benefita i značajnih neto ušteda na nivou troškova za zdravstvenu zaštitu [3, 5, 10]. Ovo se, pre svega, zasniva na smanjenju stope neželjenih događaja, kao što je ozbiljna hemoragija, pošto upravo prateća hospitalizacija i urgentno zbrinjavanje čine najveći udeo ukupnih troškova terapije varfarinom prema publikovanim studijama [11-13]. Kako je tokom poslednjih godina uočen značajan porast broja ovih pacijenata, navedeni troškovi predstavljaju sve veći teret za sistem zdravstvene zaštite. U skladu sa tim, potrebno je sprovesti i ekonomsku analizu implementacije menadžmenta terapije varfarinom od strane farmaceuta u zdravstveni sistem Srbije, gde su resursi kojima raspolaže finansirajuća institucija (Republički fond za zdravstveno osiguranje-RFZO) ograničeni, a broj osiguranika koji primenjuju varfarin u stalnom porastu.

Cilj ovog rada je sprovođenje farmakoekonomske evaluacije pružanja FZZ pacijentima na varfarinu u odnosu na SZZ, iz perspektive RFZO.

Metodologija

Za potrebe ovog rada, sprovedena je analiza isplativosti primenom tehnike drveta odlučivanja (Slika 1). Verovatnoće da pacijent na antikoagulantnoj terapiji varfarinom bude dobro kontrolisan ili da njegova INR vrednost bude izvan želenog terapijskog opsega, uz stanje koje je asimptomatsko ili praćeno blagim/ozbiljnim krvarenjem, preuzete su retrospektivno iz odgovarajućih studija [6, 14]. Osnovni izvor podataka predstavlja sistematski pregled publikovane literature [6], koji je za cilj imao komparaciju praćenih ishoda pružanja SZZ i FZZ definisanoj populaciji pacijenata na antikoagulantnoj terapiji varfarinom, kao što su vreme koje pacijent provede u terapijskom opsegu INR-a, incidencija ozbiljnog krvarenja i neželjenih tromboembolijskih događaja, mortalitet, kao i učestalost hospitalizacije i urgentnog zbrinjavanja. Verovatnoća nastanka blagog krvarenja kod ovih pacijenata preuzeta je iz studije koju su sproveli Snipelisky i Kusumoto [14], čime je kreiran sintetski model.

Kako u okviru nacionalnih vodiča za lečenje najčešćih indikacija za primenu varfarina nije utvrđeno postojanje smernica za tretman pacijenata čiji INR nije u predviđenom opsegu, za definisanje terapijskih modela svih verovatnih stanja korišćeni su Vodič za tretman prekomerne antikoagulacije uzrokovane varfarinom britanske Nacionalne zdravstvene službe (za Herogejt i okrug) [15], Vodič za duboke venske tromboze i plućni tromboembolizam Ministarstva zdravstva Kantona Sarajevo [16], kao i ekspertsко mišljenje iz KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje” (u skladu sa Vodičem za sprovođenje zdravstveno-ekonomskih evaluacija [17]). Obavljene su konsultacije sa specijalistima hematologije i transfuziologije u vezi sa aktuelnim načinom tretmana

blagog i ozbiljnog krvarenja kod ovih pacijenata, terapijskim agensima koji su zastupljeni u našoj praksi za hitnu reverziju prekomerne antikoagulacije, kao i sveukupnom praksom praćenja pacijenata tokom hospitalizacije. Na osnovu dobijenog mišljenja, izvršena je i adaptacija verovatnoča primene određenog terapijskog agensa u cilju tretmana predoziranog pacijenta sa ozbiljnim, potencijalno životno ugrožavajućim krvarenjem, a koje su preuzete iz studije u kojoj je izvršen pregled metoda hitne reverzije prekomerne antikoagulacije, korišćenih u fazi III pet randomizovanih kliničkih studija koje su poredile efikasnost i bezbednost dabigatrana i varfarina (RE-LY, RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY, RE-SONATE) [18].

Definisana perspektiva posmatranja je RFZO, dok je vremenski horizont obuhvatao period od 10 dana, u skladu sa prosečnom dužinom trajanja hospitalizacije pacijenata sa ozbiljnim krvarenjem nastalim usled neadekvatno kontrolisane terapije varfarinom [18].

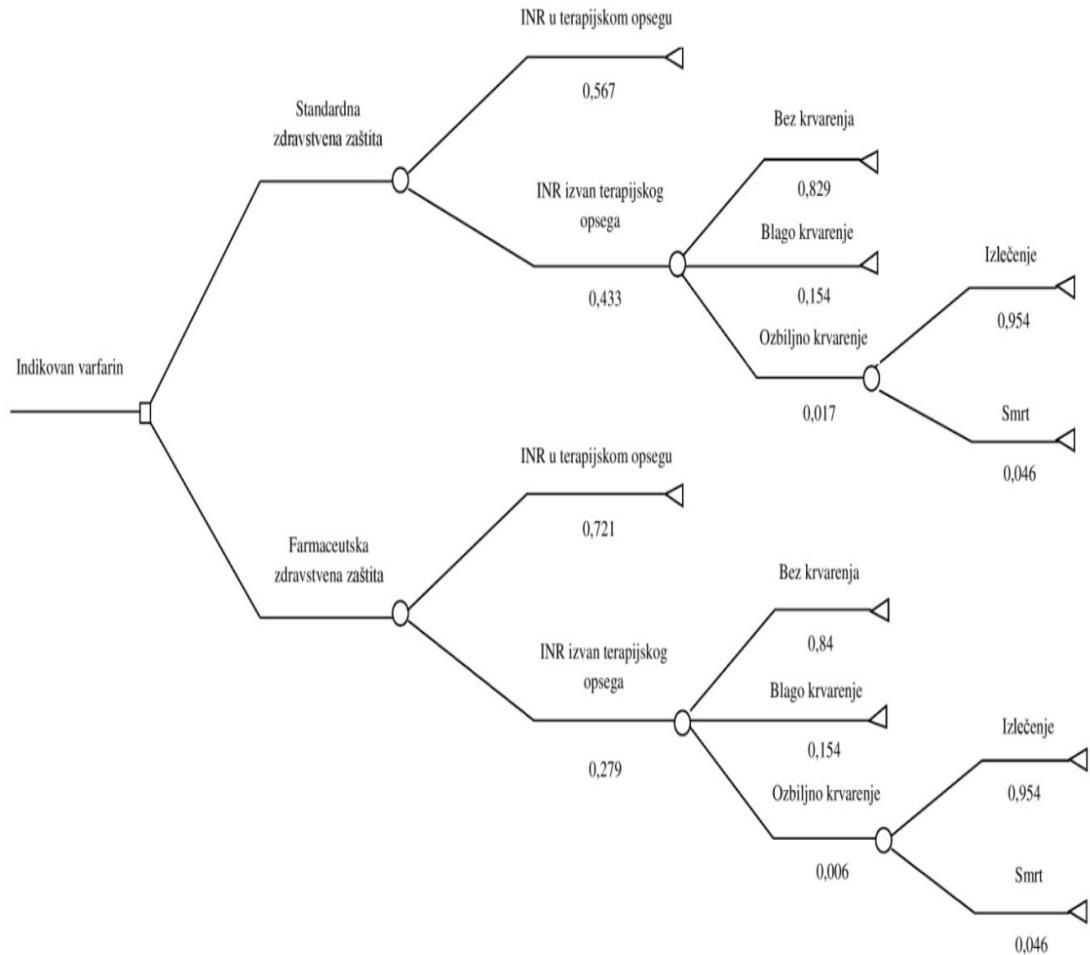
Rezultati ove analize izraženi su kao odnos troškova i efektivnosti (trošak po jedinici efektivnosti), i inkrementalni odnos troškova i efektivnosti (incremental cost-effectiveness ratio-ICER), koji zapravo predstavlja dodatni trošak potreban za dodatnu jedinicu efektivnosti i izračunava se po sledećoj formuli:

$$ICER = (C_B - C_A) / (E_B - E_A)$$

C_A =troškovi tretmana za strategiju A; C_B =troškovi tretmana za strategiju

B; E_A =efektivnost strategije A; E_B =efektivnost strategije B

Dodatno je sprovedena i jednosmerna/dvosmerna analiza osetljivosti sa ciljem procene robusnosti kreiranog modela i validnosti dobijenih rezultata, pri čemu su varirane verovatnoće koje su u najznačajnijoj meri uticale na razliku troškova i ishoda između poredbenih strategija (verovatnoća da INR pacijenta bude u terapijskom opsegu, kao i da nastane ozbiljno krvarenje u slučaju pružanja FZZ). Na kraju je analizom uticaja na budžet RFZO-a izvršena procena potencijalnih ušteda tokom petogodišnjeg perioda (2016.–2020.), koje bi se mogle ostvariti implementacijom modela pružanja navedene farmaceutske usluge osiguranim licima na terapiji varfarinom na sekundarnom/tercijarnom nivou zdravstvene zaštite.



Slika 1. Shematski prikaz drveta odlučivanja

Figure 1. Schematic representation of the decision tree

Verovatnoće

Poređenje troškova i ishoda FZZ i SZZ zasnovano je na verovatnoćama da pacijent na antikoagulantnoj terapiji varfarinom bude dobro kontrolisan ili da njegova INR vrednost bude izvan željenog terapijskog opsega, uz potencijalni nastanak blagog/ozbiljnog krvarenja (Slika 1). Dodatno, u Tabeli I su prikazane adaptirane verovatnoće primene određenog terapijskog agensa u cilju tretmana predoziranog pacijenta sa ozbiljnim krvarenjem, prvo bitno preuzete iz studije Majeed i sar. [18].

Tabela I Adaptirane verovatnoće primene određenog terapijskog agensa kod pacijenata sa ozbiljnim krvarenjem

Table I The adapted probabilities of the application of therapeutic agents to patients with severe bleeding

Terapijski agens	Verovatnoća (%)
Zamrznuta sveža plazma	86,6
Krioprecipitat	1,7
Fitomenadion	27,3
Protrombinski kompleks	1,2

Željeni ishod, definisan za potrebe ove analize, podrazumevao je verovatnoću da je pacijent dobro kontrolisan (INR vrednost u terapijskom opsegu). Ovaj parametar je odabran kao mera ishoda zato što predstavlja osnovni indikator efektivnosti i bezbednosti terapije varfarinom [19], i u skladu je sa ostalim relevantnim studijama [3, 5, 8, 20, 21].

Troškovi

Razmatrani su direktni medicinski troškovi, značajni iz perspektive RFZO-a, uključujući troškove zdravstvenih i laboratorijskih usluga na primarnom, sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite; troškove primene varfarina; kao i lekova (fitomenadion i protrombinski kompleks-PK) i labilnih produkata-krvnih komponenti za transfuziju (zamrznuta sveža plazma-ZSP, krioprecipitat), indikovanih za tretman ozbiljnog krvarenja u okviru reverzije prekomerne antikoagulacije. Sve vrednosti preuzete su iz važećih cenovnika RFZO-a, kao i aktuelne Liste lekova [22-28].

Trošak stanja kada je pacijent dobro kontrolisan jednak je trošku desetodnevne terapije varfarinom. Kada se pacijent nalazi u stanju prekomerne antikoagulacije, pri čemu nema simptoma ili je došlo do pojave blagog krvarenja, u sastav troškova ulaze dva merenja INR-a uz odgovarajuće specijalističke preglede (prvi i kontrolni); kao i troškovi terapije varfarinom za period od 8 dana (prosečna dužina obustave njegove primene iznosi 48h), uz redukciju doze za 25% ili 50%. U slučaju da se pacijent nalazi u stanju prekomerne antikoagulacije praćene ozbiljnim krvarenjem, u obzir se uzimaju troškovi hospitalizacije, analize odgovarajućih biohemijskih parametara, kao i primene terapijskih alternativa za hitnu reverziju varfarina.

Najpre je izračunat trošak svakog potencijalnog stanja, a nakon toga i očekivane vrednosti za svaku granu u drvetu (Tabela II), prema sledećoj formuli:

Očekivana vrednost=Trošak stanja x Kumulativna verovatnoća ishoda

Tabela II Očekivane vrednosti troškova za potencijalna stanja pacijenata na terapiji varfarinom
Table II Expected values for potential events for patients on warfarin

Stanje	SZZ			FZZ		
	Trošak (RSD)	Verovatnoća	Očekivana vrednost (RSD)	Trošak (RSD)	Verovatnoća	Očekivana vrednost (RSD)
INR vrednost pacijenta u terapijskom opsegu	58,1	0,567	32,94	58,1	0,721	41,89
Prekomerna antikoagulacija bez simptoma krvarenja	788,59	0,358	283,07	788,59	0,234	184,81
Prekomerna antikoagulacija praćena blagim krvarenjem	776,97	0,066	51,8	776,97	0,042	33,38
Prekomerna antikoagulacija praćena ozbiljnim krvarenjem-ZSP	42.537,3	0,00608	258,69	42.537,3	0,00138	58,83
Prekomerna antikoagulacija praćena ozbiljnim krvarenjem-krioprecipitat	39.253,73	0,00012	4,69	39.253,73	0,00003	1,07
Prekomerna antikoagulacija praćena ozbiljnim krvarenjem-fitomenadijon	31.737,88	0,00192	60,85	31.737,88	0,00044	13,84
Prekomerna antikoagulacija praćena ozbiljnim krvarenjem-PK	250.255,91	0,00008	21,09	250.255,91	0,00002	4,8
Ukupno (RSD/pacijentu na terapiji varfarinom)			713,13			338,62

Rezultati

U okviru analize isplativosti razmatran je odnos troškova i efektivnosti, pri čemu dobijeni rezultati ukazuju na to da je FZZ troškovno isplativija strategija, obzirom da je efektivnija ($\Delta E 0,154$), a zahteva manji trošak ($\Delta T -374,51$ RSD) u odnosu na SZZ. Dodatno, negativna vrednost inkrementalnog odnosa troškova i efektivnosti potvrđuje isplativost pružanja ove farmaceutske usluge, kao dominantne strategije (Tabela III).

Tabela III Inkrementalni odnos troškova i efektivnosti**Table III** Incremental cost-effectiveness ratio

Strategija	Trošak (RSD)	ΔT (RSD)	Efektivnost	ΔE	ICER ($\Delta T/\Delta E$)
SZZ	713,13		0,567		/
FZZ	338,62	-374,51	0,721	0,154	Dominantna strategija

ΔE - ΔEfektivnost; ΔT - ΔTrošak; ICER-inkrementalni odnos troškova i efektivnosti

Rezultati dvosmerne analize osetljivosti pokazali su da vrednost ICER-a ostaje negativna u svim kombinacijama variranih parametara (verovatnoća da INR pacijenta bude u terapijskom opsegu, odnosno da nastane ozbiljno krvarenje u slučaju FZZ), a samim tim da FZZ ostaje dominantna strategija. Ovim su potvrđeni robusnost modela i validnost rezultata (Tabela IV).

Tabela IV Rezultati dvosmerne analize osetljivosti**Table IV** The results of two-way sensitivity analysis

	ICER	Verovatnoća da INR pacijenta bude u terapijskom opsegu			
ICER	-2.431,9	0,005	-0,005	0,15	-0,15
Verovatnoća nastanka ozbiljnog krvarenja	0,002	-2.303,955	-2.228,088	-46.031,661	-1.688,91
	0,004	-2.128,136	-2.069,128	-36.138,574	-1.649,768
	0,006	-1.952,316	-1.910,168	-26.245,487	-1.610,625
	0,008	-1.776,497	-1.751,208	-16.352,399	-1.571,482
	0,01	-1.600,678	-1.592,248	-6.459,312	-1.532,339

Na kraju je sprovedena i analiza uticaja na budžet, radi procene potencijalnih ušteda koje se mogu ostvariti implementacijom pružanja FZZ-a hipotetičkoj kohorti- osiguranicima na terapiji varfarinom na godišnjem nivou. Prema poslednjim

publikovanim podacima [29], prosečan broj osiguranika kojima je izdat varfarin na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja u 2009., 2010. i 2011. godini iznosi 12.334, 14.211 i 18.067 pacijenata, respektivno. Ono što se uočava jeste konstantan porast ovog broja, zbog čega je u analizi uticaja na budžet, razmatranoj za petogodišnji period, definisano povećanje kohorte za 20% (prosek za period 2009.-2010.) na godišnjem nivou.

U obzir su uzete očekivane vrednosti jednogodišnjih troškova terapije varfarinom, pri čemu su kreirani referentni scenario (pružanje SZZ), kao i novi scenario (sprovodenje FZZ). Korišćena je pretpostavka da je incidenca događaja prekomerne antikoagulacije jedanput godišnje (trajanje 10 dana), dok tokom preostalih 355 dana pacijent uobičajeno primenjuje varfarin, uz rutinski monitoring jednom u četiri nedelje, i odgovarajuće posete lekaru specijalisti, odnosno izabranom lekaru. Očekivane vrednosti troškova izračunate su tako što je najpre kumulativna verovatnoća za svaku granu u drvetu množena sa brojem osiguranika za određenu godinu, a zatim i sa pripadajućim troškovima, uz krajnje sabiranje dobijenih vrednosti za sve grane svake strategije. U Tabeli V je dat prikaz očekivanih vrednosti troškova za celokupnu hipotetičku kohortu na godišnjem nivou u oba slučaja, tokom perioda 2016.-2020.

Neto vrednosti potencijalnih ušteda iznose 6.835.067 RSD, 8.201.929 RSD, 9.842.315 RSD, 11.811.081 RSD i 14.172.919 RSD za 2016., 2017., 2018., 2019. i 2020. godinu, respektivno. Posledično, procenjeno je da se na petogodišnjem nivou može ostvariti ukupna ušteda od 50.863.313 RSD ukoliko bi menadžment antikoagulantne terapije varfarinom osiguranika sprovodio farmaceut u saradnji sa lekarom, uz smanjenje budžeta od 4.15%.

Tabela V Rezultati analize uticaja na budžet

Table V The results of budget impact analysis

Godina	2016	2017	2018	2019	2020	Ukupno
Broj osiguranika na terapiji varfarinom	18.067	21.680	26.016	31.220	37.463	
Referentni scenario (RSD)	164.827.998	197.789.949	237.347.939	284.824.825	341.780.667	1.226.571.378
Novi scenario (RSD)	157.992.931	189.588.019	227.505.623	273.013.744	327.607.748	1.175.708.065
Ušteda (RSD)	-6.835.067	-8.201.930	-9.842.316	-1.811.081	-4.172.919	-50.863.313
Uticaj na budžet (%)						4,15

Diskusija

Rezultati sprovedene studije ukazuju na značajne neto uštede koje se mogu ostvariti implementacijom modela menadžmenta terapije varfarinom od strane farmaceuta u okviru sistema zdravstvene zaštite u Srbiji. Ovakva zdravstvena usluga bi se mogla sprovoditi u okviru antikoagulantnih klinika, na sekundarnom/tercijarnom nivou zdravstvene zaštite, gde bi se farmaceuti uključili u kreiranje plana upravljanja antikoagulantnom terapijom i praćenje pacijenata, a edukacijom i savetovanjem doveli do poboljšanja kliničkih ishoda i isplativijeg utroška resursa.

Rezultati drugih studija takođe ukazuju na troškovnu isplativost i uštede koje se mogu ostvariti pružanjem navedene farmaceutske usluge. Studija koju su sproveli Rudd i Dier [5] imala je za cilj poređenje efektivnosti, bezbednosti i ekonomskog uticaja tri modela menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom-od strane lekara (SZZ), farmaceuta (FZZ) i medicinskih sestara. Kako su pacijenti kojima je pružana FZZ imali manju stopu hospitalizacije i urgentnog zbrinjavanja za 61% ($p<0.01$) i 78% ($p<0.002$) u odnosu na SZZ, respektivno, došlo je i do očekivanog unapređenja ekonomskih ishoda kod pacijenata u ovoj grupi. Utvrđeno je da se u slučaju pružanja FZZ u odnosu na SZZ ostvaruje neto ušteda od 95.579,08 \$ za troškove hospitalizacije, i 5.511,21 \$ za urgentno zbrinjavanje pacijenata tokom jednogodišnjeg perioda, pri čemu su u obzir uzeti samo direktni medicinski troškovi u zavisnosti od prosečnog broja ovih događaja na nivou pacijenata-godina, cene bolničkog dana na različitim odeljenjima i prosečne dužine trajanja hospitalizacije.

U ovom radu je takođe utvrđeno da vodeći udio ukupnih troškova za terapiju varfarinom i ključni faktor dobijene razlike između FZZ i SZZ predstavljaju troškovi hospitalizacije, uključujući reverziju prekomerne antikoagulacije u slučaju ozbiljnog krvarenja. Iz ovoga proizilazi da bi se najznačajnije uštede ostvarile upravo izbegavanjem slučajeva ozbiljne hemoragije, odnosno smanjenjem verovatnoće da dođe do njihovog nastanka, što je u skladu sa publikovanom literaturom.

Sličnu studiju sproveli su i Chiquette i saradnici [10], gde je vršena komparacija kontrole antikoagulacije, incidence slučajeva krvarenja i tromboembolijskih događaja, kao i troškova u vezi sa hospitalizacijom i urgentnim zbrinjavanjem pacijenata kojima je pružana SZZ i FZZ, u okviru antikoagulantne klinike vođene od strane farmaceuta. Učestalost hospitalizacije i prijema na odeljenje za zbrinjavanje urgentnih stanja smanjena je za 73% u grupi korisnika usluga u kojoj je vršen menadžment terapije od strane farmaceuta. Ovo je dovelo do godišnjih ušteda od 128.937 \$ i 3.149 \$ na 100 pacijenata na račun izbegnute hospitalizacije i urgentnog zbrinjavanja, respektivno. Samim tim, izведен je zaključak da je rad antikoagulantne klinike doveo do ukupnog smanjenja troškova zdravstvene zaštite u vrednosti od 132.086 \$ za svakih 100 pacijenata kojima je pružena FZZ na godišnjem nivou.

Još jedna farmakoekonomска evaluacija sprovedena je od strane Hall-a i saradnika [3], koja je takođe imala za cilj upoređivanje troškova zdravstvene zaštite i terapijskih ishoda u slučaju sprovođenja menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom od strane farmaceuta u odnosu na SZZ. I u ovom slučaju se projektovanje ušteda baziralo na izbegnutim neželjenim događajima u vezi sa varfarinom, kojih je bilo statistički značajno manje u slučaju FZZ ($p<0.0001$), kao i slučajeva hospitalizacija ($p<0.00001$) i prijema na odeljenja za hitno zbrinjavanje ($p<0.00001$). Sa druge strane, ostvaren je znatno veći procenat vrednosti INR-a u terapijskom opsegu u slučaju FZZ (73,7% naspram 61,3%, $p<0.0001$). Razmatrani su ukupni troškovi terapije varfarinom, uključujući i indirektne, koji su iznosili 754.191 \$ u slučaju menadžmenta terapije od strane farmaceuta i 1.480.661 \$ od strane lekara, uz ukupnu uštedu od 726.409 \$ na godišnjem nivou. Značajno je to da je ova studija takođe odvojeno razmatrala i tzv. operativne troškove pružanja farmaceutske usluge, koji su se pre svega zasnivali na vrednosti naknade od strane finansirajuće institucije (*reimbursement fee*). Ukupni troškovi pružanja FZZ u toku trajanja studije iznosili su 36.493 \$ za 175 pacijenata koliko je učestvovalo u istraživanju.

U ovom radu, naknada za pružanje farmaceutske usluge pacijentima na antikoagulantnoj terapiji varfarinom nije uzeta u obzir, s obzirom na to da se ista ne finansira od strane RFZO-a. Stoga je neophodno dokumentovati ovu aktivnost, ne bi li se u budućnosti njen značaj i korisnost prepoznali od strane organizacije obaveznog zdravstvenog osiguranja i bili finansijski potpomognuti.

Pored navedenih opservacionih studija, sprovedene su i farmakoekonomске evaluacije zasnovane na modelovanju dugoročnog uticaja menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom od strane farmaceuta na nivou hipotetičke kohorte [30, 31]. Studija sprovedena u Singapuru od strane Chua i sar. [30], imala je za cilj procenu troškovne isplativosti pružanja FZZ pacijentima na varfarinu sa indikacijom atrijalne fibrilacije, a iz perspektive pacijenta i finansirajuće institucije (*3rd party payer*). Kreiran je Markovljev model sa tromesečnom dužinom ciklusa i tridesetogodišnjim vremenskim horizontom, pri čemu je vršeno poređenje troškova i humanističkih ishoda, izraženih kao godina života korigovana za kvalitet (Quality-adjusted life year-QALY). Tranzicione verovatnoće preuzete su iz dostupne literature, nacionalnih registara pacijenata i bolničkih baza podataka. Utvrđeno je da je FZZ dominantna strategija u odnosu na SZZ, dovodeći do povećanja QALY-a za 0.19 i 0.13 u slučajevima da je vreme provedeno u terapijskom opsegu INR-a <70% i >70%, respektivno, uz smanjenje troškova za 1.110,24 € i 915,46 € u slučaju da je vreme provedeno u terapijskom opsegu INR-a <70% i >70%, respektivno, posmatrano iz perspektive pacijenta, odnosno za 1.311,94 € i 1.1152,46 € u slučaju da je vreme provedeno u terapijskom opsegu INR-a <70% i >70%, respektivno, kada je u pitanju perspektiva finansirajuće institucije.

Dodatno, studija sprovedena na Tajlandu od strane Saokaew i sar. [31] takođe je imala za cilj procenu isplativosti menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom primenom Markovljevog modela, uz analizu trošak-korisnost. Dve poredbene strategije su predstavljale pružanje SZZ i FZZ u kombinaciji sa SZZ (model kolaborativne prakse) hipotetičkoj kohorti pacijenata starosti 45 godina. Definisana je tromesečna dužina ciklusa i doživotni vremenski horizont za šest stanja u modelu. Dobijeni rezultati ukazuju na značajnu isplativost pružanja usluge farmaceuta u saradnji sa lekarima i drugim članovima zdravstvenog tima, Posmatrano iz društvene perspektive, FZZ dovodi do povećanja QALY-a za 0.79 i povećanja troškova za 3.083 \$ u odnosu na SZZ, uz vrednost ICER-a od dodatnih 3.882,3 \$ po jednom dodatnom QALY-u. U slučaju perspektive finansirajuće institucije dobijeni su slični rezultati, gde FZZ takođe dovodi do povećanja QALY-a za 0.79 uz povećanje troškova za 3.093 \$ u odnosu na SZZ, pri čemu je vrednost ICER-a iznosila dodatnih 3.894,7 \$ po jednom dodatnom QALY-u.

Osnovnu prednost ove studije čine njena kompleksnost i sveobuhvatnost, uz razmatranje ne samo ušteda koje se ostvaruju smanjenjem verovatnoće nastanka ozbiljnog krvarenja, već i razlike u troškovima u slučaju da je pacijent na varfarinu dobro kontrolisan, odnosno u stanju prekomerne antikoagulacije, bez simptoma ili sa blagim krvarenjem. Ipak, mora se uzeti u obzir da dobijeni rezultati predstavljaju posledicu modelovanja na osnovu podataka preuzetih iz odgovarajućih studija, a ne aktuelne medicinske dokumentacije pacijenata na terapiji varfarinom u Srbiji. Zbog toga je neophodno sprovesti analizu aktuelne prakse u budućnosti.

Zaključak

Rezultati sprovedene studije ukazuju na troškovnu isplativost i značajne uštede koje bi se mogle ostvariti implementacijom farmaceutske usluge menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom u zdravstveni sistem Republike Srbije. Ova strategija je dominantna u odnosu na standardnu zdravstvenu zaštitu, manjih troškova a veće efektivnosti, zbog čega bi mogla dovesti do poboljšanja kako kliničkih ishoda pacijenata, tako i ekonomskih ishoda, posmatrano iz perspektive finansirajuće institucije (RFZO). Ipak, neophodno je sprovesti dodatne studije u budućnosti, ne bi li se ostvarila potvrda dobijenih rezultata.

Zahvalnica

Autori se zahvaljuju članovima kolektiva Klinike za internu medicinu i bolničke apoteke KBC „Dr Dragiša Mišović - Dedinje“ na pruženoj ekspertizi i korisnim savetima.

Literatura

1. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 509-11.
2. Sažetak karakteristika leka Farin®
3. Hall D, Buchanan J, Helms B, Eberts M, Mark S, Manolis C et al. Health Care Expenditures and Therapeutic Outcomes of a Pharmacist-Managed Anticoagulation Service versus Usual Medical Care. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 686-94.
4. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest* 2005; 127: 1515-22.
5. Rudd KM, Dier JG. Comparison of two different models of anticoagulation management services with usual medical care. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 330-8.
6. Entezari-Maleki T, Dousti S, Hamishehkar H, Gholami K. A systematic review on comparing 2 common models for management of warfarin therapy; pharmacist-led service versus usual medical care. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 24-38.
7. Holden J, Holden K. Comparative effectiveness of general practitioner versus pharmacist dosing of patients requiring anticoagulation in the community. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 49-54.
8. Gupta V, Kogut SJ, Thompson S. Evaluation of differences in percentage of international normalized ratios in range between pharmacist-led and physician-led anticoagulation management services. *J Pharm Pract* 2013; p. 0897190013516368.
9. Poon IO, Lal L, Brown EN, Braun UK. The impact of pharmacist-managed oral anticoagulation therapy in older veterans. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 21-9.
10. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1641-7.
11. Hanover NH. Complications of warfarin therapy: causes, costs, and the role of the anticoagulation clinic. *Eff Clin Pract* 2000; 4: 179-84.
12. Ghate SR, Biskupiak J, Ye X, Kwong WJ, Brixner DI. All-cause and bleeding-related health care costs in warfarin-treated patients with atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm* 2011; 17: 672-84.
13. Kim MM, Metlay J, Cohen A, Feldman H, Hennessy S, Kimmel S et al. Hospitalization costs associated with warfarin-related bleeding events among older community-dwelling adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 731-6.
14. Snipelisky D, Kusumoto F. Current strategies to minimize the bleeding risk of warfarin. *J Blood Med* 2013; 4: 89-99.
15. Harrogate and District NHS Foundation Trust. Guidelines for the management of over anticoagulation with warfarin. 3rd ed. 2012.
16. Dilić M, Žutić H, Dizdarević Z, Bukša M. *Vodič za duboke venske tromboze i plućni tromboembolizam*. Sarajevo, 2006.

17. Walter E, Zehetmayr S. Guidelines on health economic evaluation–Consensus paper. *Inst Pharmaeconomic Res* 2006.
18. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013; p. CIRCULATIONAHA-113.
19. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin–fourth edition. *Br J Haematol* 2011; 154: 311-24.
20. Garton L, Crosby JF. A retrospective assessment comparing pharmacist-managed anticoagulation clinic with physician management using international normalized ratio stability. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32: 426-30.
21. Motycka C, Kesgen C, Smith SM, Alvarez E, Jones K. Potential benefits of warfarin monitoring by a clinical pharmacist in a long term care facility. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 33: 173-7.
22. Pravilnik o utvrđivanju cena zdravstvenih usluga na primarnom nivou zdravstvene zaštite. Službeni glasnik RS 76/2013: 7.
23. Pravilnik o cenama zdravstvenih usluga na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Službeni glasnik RS 37/2014: 1-115.
24. Pravilnik o utvrđivanju cena za laboratorijske zdravstvene usluge na primarnom, sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Službeni glasnik RS 36/2014: 1-40.
25. Lista A. Službeni glasnik RS 24/2016: 11.
26. Lista B. Službeni glasnik RS 24/2016: 7.
27. Odluka o izmenama i dopunama Odluke o najvišim cenama lekova za upotrebu u humanoj medicini, a čiji je režim izdavanja na recept. Službeni glasnik RS 12/2016: 2.
28. Pravilnik o utvrđivanju cena i naknada za obradu krvi i komponenti krvi namenjenih za transfuziju. Službeni glasnik RS 34/2014: 1.
29. Republički fond za zdravstveno osiguranje. Statistika i izveštaji. Available from: <http://www.rfzo.rs/index.php/potrosnja-lekova-stat>. (Accessed/poslednji pristup: 15.03.2016.)
30. Chua WB, Cheen HH, Kong MC, Chen LL, Wee HL. Modelling the cost-effectiveness of pharmacist-managed anticoagulation service for older adults with atrial fibrillation in Singapore. *Int J Clin Pharm* 2016; 26: 1-11.
31. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisawan S, Sukonthasarn A, Jeanpeerapong N. Cost-effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management in Thailand. *Thromb Res* 2013; 132: 437-43.

Pharmacoeconomic Evaluation of Providing Pharmacist-Managed Anticoagulation Service to Patients on Warfarin

**Tatjana Stojković^{1*}, Valentina Marinković¹, Dragana Lakić¹,
Nataša Bogavac-Stanojević²**

¹University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy and Pharmaceutical Legislation, 450 Vojvode Stepe, 11 000 Belgrade, Serbia

²University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry, 450 Vojvode Stepe, 11 000 Belgrade, Serbia

Summary

It has been determined that Pharmacist-Managed Anticoagulation Service (PMAS) for patients on warfarin improves anticoagulation control and decreases the rate of bleeding, thus reducing the overall health care costs. This study aims to compare the cost-effectiveness of providing pharmaceutical care (PC) and usual medical care (UMC) to patients on warfarin, from the perspective of the National Health Insurance Fund (NHIF) in Serbia.

The cost-effectiveness analysis was conducted, with a time horizon of 10 days. Decision tree modeling combined data on efficacy from eligible studies, while the costs were taken from NHIF Drug and Service fee lists. Additionally, the budget impact analysis was performed, aiming to project annual savings by implementing PMAS as a part of anticoagulation clinics.

PC has been perceived to be cost-effective strategy, since it enables a higher probability of well controlled INR value (additional effectiveness 0,154), along with lower costs (-374,51 RSD), compared to UMC. Negative incremental cost-effectiveness ratio additionally demonstrated cost-effectiveness of PC, as dominant strategy. Sensitivity analysis confirmed the model robustness, and budget impact analysis has also demonstrated significant annual savings, in the total amount of 50.863.313 RSD for a five year period 2016-2020.

Providing PC to patients on warfarin represents a more cost-efficient strategy than UMS, in addition to better safety profile, which is why it should be implemented in the national health care system in the future.

Keywords: warfarin; pharmaceutical service; therapy management; cost-effectiveness; pharmaco-economy;

Prilozi – Contributions

Izveštaj sa 65. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije

Organizator: Savez farmaceutskih udruženja Srbije

Vreme i mesto: Kopaonik, 26.05.-29.05.2016.

27.05.2016.

Kurs 1.

Primena lekova u trudnoći i tokom dojenja

Rešenje broj: 153-02-509/2016-01 od 03.03.2016.

Oznaka kursa: B 2/16

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 11

Kurs je predviđen za lekare, farmaceute i farmaceute specijaliste

Ciljevi kursa:

1. Upoznavanje sa problemima patološke trudnoće
2. Upoznavanje sa specifičnim razlikama u farmakokinetičkim procesima u toku trudnoće
3. Upoznavanje sa farmakoterapijom hipertenzije u trudnoći i tokom perioda dojenja
4. Upoznavanje sa farmakoterapijom dijabetesa i bolesti štitaste žlezde u trudnoći i tokom perioda dojenja
5. Upoznavanje sa bezbednom primenom biljnih lekovitih proizvoda u trudnoći i tokom perioda dojenja
6. Upoznavanje sa značajem pravilne ishrane i suplementacije u trudnoći i periodu dojenja

PROGRAM KURSA 1.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.30	Fiziološke promene u trudnoći i problemi patološke trudnoće	predavanje	dr sc. Vesna Mandić
9.30-10.00	Lečenje hipertenzije u trudnoći	predavanje	Prof. dr Radica Stepanović Petrović
10.00-10.30	Dijabetes melitus i bolesti štitaste žlezde: izazovi lečenja u trudnoći i dojenju		Prof. dr Miroslav Savić
10.30-11.00	Pauza		
11.00-11.30	Klinički značaj farmakokinetičkih karakteristika lekova za primenu u trudnoći i periodu dojenja	predavanje	Doc. dr Katarina Vučićević
11.30-12.00	Značaj pravilne ishrane i suplementacije u trudnoći i periodu dojenja	predavanje	Prof. dr Slađana Šobajić
12.00-12.30	Aktuelni stavovi o primeni biljnih lekovitih proizvoda u trudnoći i tokom perioda dojenja	predavanje	Prof.dr Silvana Petrović
12.30-13.00	Diskusija		
13.00-14.00	Pauza za ručak		
14.00-16.00	Racionalna primena lekova u trudnoći i tokom dojenja (primeri i iskustvo iz prakse)	radionica	Dipl.farm.spec. Jasna Urošević
16.00-16.30	Test i evaluacija kursa		

Satelitski simpozijumi

17.00-17.30: PHOENIX PHARMA: Najnovija saznanja o Lajmskoj bolesti,
prim. mr sc.med. dr Violeta Rakić, spec. epidemiologije

17.30-18.00: LES LABORATORIES SERVIER: Venska oboljenja – Od estetskog problema do terapijskih rešenja, akademik,
prof. dr Đorđe Radak, Klinika za vaskularnu hirurgiju, IKVB Dedinje

18.00-18.30: BGP PRODUCTS SWITZERLAND GmbH: Uloga farmaceuta u rešavanju digestivnih problema, mr ph Jelena Milošević,
Apoteka Kragujevac

18.30-19.00: AMICUS SRB: Alternativa prirodnoj ishrani odojčadi,
Prof dr Nedeljko Radlović, dr Milena Novaković

28.05.2016.

Kurs 2.

Savremeno lečenje osteoartritisa

Rešenje broj: 153-02-509/2016-01 od 03.03.2016.

Oznaka kursa: B 3/16

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 11

Kurs je predviđen za lekare, farmaceute i farmaceute specijaliste

Ciljevi kursa

1. Upoznavanje sa patogenezom i kliničkom slikom osteoartritisa
2. Pregled savremene terapije osteoartritisa
3. Upoznavanje sa biljnim lekovitim proizvodima za ublažavanje bola kao simptoma kod osteoartritisa
4. Upoznavanje sa načinom ishrane i mogućim dijetetskim suplementima u prevenciji osteoartritisa
5. Predstavljanje farmaceutskih oblika nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) sa unapređenom efikasnošću i bezbednošću, koji se primenjuju u terapiji osteoartritisa
6. Upoznavanje sa konceptom pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite u pacijenata sa osteoartritisom

PROGRAM KURSA 2.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.30	Patogeneza i klinička prezentacija osteoartritisa	predavanje	Prof. dr Nemanja Damjanov
9.30-10.00	Novine u lečenju osteoartritisa	predavanje	Prof. dr Radica Stepanović-Petrović
10.00-10.30	Savremeni farmaceutski oblici nesteroidnih antiinflamatornih lekova sa unapređenom efikasnošću i bezbednošću	predavanje	Doc. dr Sandra Cvijić
10.30-11.00	Diskusija		
11.00-11.30	Pauza		
11:30-12:00	Biljni lekoviti proizvodi za ublažavanje bola kao simptoma osteoartritisa	predavanje	Dr sc. Zoran Maksimović
12.00-12.30	Ishrana i suplementacija u prevenciji osteoartritisa	predavanje	Doc. dr Bojana Vidović
12.30-13.00	Diskusija		
13.00-14.00	Pauza za ručak		
14.00-16.00	Terapija osteoartritisa u svakodnevnoj apotekarskoj praksi	radionica	Dipl. fram. spec. Slavica Jeremić
16.00-16.30	Test i evaluacija kursa		

Satelitski simpozijumi

- 17.00-17.30: PROTON SYSTEM: Bulardi® i Flobian® u kliničkoj praksi,**
prof. dr Miodrag N. Krstić, Klinika za gastroenterologiju, KCS,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
- 17.30-18.00: RICHTER GEDEON NYRT: Kako napraviti izbor u moru**
antireumatika? prof.dr Nada Vujasinović – Stupar, Institut za
reumatologiju, Beograd
Gynofort® – pravi lek, na pravom mestu – u pravo vreme,
prof. dr Suzana Otašević, Institut za zaštitu zdravlja Niš
- 18.00-18.30: BGP PRODUCTS SWITZERLAND GmbH: Uloga farmaceuta**
u preporuci NSAIL-a, da li su svi isti?
Dipl.farm.spec Tatjana Milošević, Apoteka Melem, Šabac
- 18.30-18.50: NELT CO: prof. dr Srdan Pešić, Medicinski fakultet u Nišu;**
- 18.50-19.10: NELT CO: prof. dr Vesna Brzački, Klinika za**
gastroenterologiju, KC Niš
- 19.10-19.30: NELT CO: dr sc. med Miloš Filipović, Zavod za plućne bolesti i**
tuberkulozu, Niš

Prezentacije predavanja su objavljene na CD-u.

Simpozijumu je prisustvovalo **587** registrovanih učesnika.

Tokom održavanja simpozijuma, učesnici su posetili izlagače i razgovarali sa stručnim saradnicima o novim lekovima, medicinskim sredstvima i dijetetskim proizvodima.

Posebnu zahvalnost dugujemo mladim koleginicama: *Milici Popadić i Elviri Dukić*, za veliku pomoć u distribuciji štampanog materijala, registraciji učesnika, izdavanju uverenja.

Zahvaljujemo se svim kolegama koji su podržali svojim prisustvom ovaj skup i svim onima koji su popunili Anketu i na taj način nam omogućili da procenimo uspešnost skupa i da se upoznamo sa interesovanjima, primedbama i predlozima, kako bismo ubuduće organizovali još uspešnije simpozijume.

ANALIZA ANKETE SPOROVEDENE NA 65. SIMPOZIJUMU

UKUPNO REGISTROVANIH UČESNIKA 587

Kurs 1

Opšta ocena Kursa 1: **4,54**

PREDAVAČ	5	4	3	2	1	Prosečna ocena	rang
	odličan	vrlo dobar	dobar	zadovoljava	ne zadovoljava		
Vesna Mandić	205	42	8	0	0	4,77	3
Radica Stepanović Petrović	227	23	3	1	0	4,87	1
Miroslav Savić	205	40	8	1	0	4,77	4
Katarina Vučićević	202	37	10	2	0	4,75	5
Sladjana Šobajić	208	40	6	1	0	4,78	2
Silvana Petrović	220	39	11	4	0	4,73	6
Jasna Urošević	199	42	12	3	1	4,69	7

Kurs 2

Opšta ocena Kursa 2: **4,59**

PREDAVAČ	5	4	3	2	1	Prosečna ocena	rang
	odličan	vrv dobar	dobar	zadovoljava	ne zadovoljava		
Nemanja Damjanov	232	24	3	0	0	4,88	1
Radica Stepanović Petrović	230	24	3	0	0	4,88	2
Sandra Cvijić	196	52	12	0	0	4,71	4
Zoran Maksimović	202	43	13	0	0	4,73	3
Bojana Vidović	191	47	11	5	0	4,67	6
Slavica Jeremić	190	43	12	2	0	4,70	5

Predložene teme za naredne simpozijume:

BILJNI LEKOVI

ASTMA

DIJABETES

HIPERTENZIJA

ŠTITNA ŽLEZDA

KONTRACEPCIJA

APOTEKARSKA PRAKSA

AUTOIMUNE BOLESTI

RIZIK I PREDNOSTI KONTRACEPTIVNIH LEKOVA

PODIZANJE SVESTI O ŠTETNOSTI PUŠENJA

RETKE BOLESTI
ŠIZOFRENIJA KOD APSOLUTA
CENE LEKOVA
BOLESTI ZAVISNOSTI
DIJETETSKA SREDSTVA
DIJABETIČNA NEUROPATIJA
POLOZAJ FARMACIJE I FARMACEUTA DANAS
EFIKASNOST DIJETETSKIH SUPLEMENATA BILJNOG POREKLA, SA OSVRTOM NA KVALITET SIROVINA, TEHNOLOGIJU IZRADE I POŠTOVANJA DFP
SAMOMEDIKACIJA
DOBRA APOTEKARSKA PRAKSA
HOMEOPATIJA
FITOTERAPIJA
FIZIČKO HEMIJSKE ANALIZE LEKOVA
UTICAJ HORMONA ŠTITNE ŽLEZDE MAJKE NA RAZVOJ PLODA U PRVOM TRIMESTRU TRUDNOĆE
INTERAKCIJA LEKOVA - REUMATSKI ARTRITIS
MIGRENE KOD DECE
UPOTREBA ORALNIH KONTRACEPTIVA
SARADNJA LEKARA I FARMACEUTA NA NIVOU PRIMARNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE
PREVENCIJA TUMORA DOJKE I TUMORA ŽENSKOG REPRODUKTIVNOG SISTEMA
INFLAMATORNE BOLESTI CREVA
MEDICINSKA SREDSTVA
REGULATIVA DIJETETSKIH SUPLEMENATA
INTERAKCIJE LEKOVA I DIJETETSKIH SUPLEMENATA

Beograd, 15.06.2016.

Stručni i Organizacioni odbor 65. simpozijuma SFUS

XX KONGRES MEDICINSKE BIOHEMIJE I LABORATORIJSKE MEDICINE I 12. EFLM SIMPOZIJUM ZA BALKANSKI REGION

Ass. dr Snežana Jovičić

Od 25. do 27. maja Društvo medicinskih biohemičara Srbije (DMBS) i Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu organizovali su 20. Kongres medicinske biohemije i laboratorijske medicine sa međunarodnim učešćem u hotelu Hyatt Regency u Beogradu. Kongres je organizovan pod pokroviteljstvom Međunarodne federacije za kliničku hemiju i laboratorijsku medicinu (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, IFCC), Evropske federacije za kliničku hemiju i laboratorijsku medicinu (*European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, EFLM), Balkanske federacije za kliničku hemiju i laboratorijsku medicinu (*Balkan Clinical Laboratory Federation*, BCLF), Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja i Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Na kongresu su učestvovali predavači iz inostranstva (Švedska i Slovenija) i Srbije. Predavači iz Srbije, između ostalih, bili su uvaženi profesori sa Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, sa Katedre za medicinsku biohemiju, Katedre za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović” i Katedre za farmakokinetiku i kliničku farmaciju; zatim sa Medicinskih fakulteta Univerziteta u Beogradu, Nišu i Prištini (iz Kosovske Mitrovice), sa Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, sa Instituta za biološka istraživanja „Siniša Stanković”. Pet sekcija bilo je posvećeno najnovijim saznanjima u različitim oblastima medicinske biohemije i laboratorijske medicine, kao i njihovoј primeni u praksi.

U sklopu svečanog otvaranja, posle podsećanja na prethodno održane kongrese kroz prezentaciju fotografija, tradicionalno je dodeljena nagrada Fonda „Magistra Milica Marković”. Nagrada je namenjena medicinsko-biohemiskoj laboratoriji koja se najviše angažovala na unapređenju svog stručnog rada u periodu od prethodne dve godine, odnosno između dva kongresa. Ovog puta, „Alifax Test 1 BCL” automatski analizator za određivanje brzine sedimentacije eritrocita, donacija firme „Promedia”, dodeljena je laboratoriji Doma zdravlja „Palilula” iz Beograda. Takođe, povodom održavanja jubilarnog 20. Kongresa, DMBS je uručilo diplome i zahvalnice

pojedincima i organizacijama koje su značajno doprinele radu DMBS i razvoju medicinsko-biohemijske struke u Srbiji.

Radni deo 20. Kongresa zvanično je otvorio uvaženi profesor Elvar Teodorson sa Univerziteta Linkoping u Švedskoj, svojim planarnim predavanjem pod naslovom „Osiguranje kvaliteta u kliničkoj hemiji: neznatno statistike i dosta zdravog razuma“. Prvu sekciju je otvorila uvažena profesorka Janja Marc, sa Katedre za kliničku biohemiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Ljubljani. Sekcija je bila posvećena novim biomarkerima u laboratorijskoj medicini – ulozi izučavanja genomskih asocijacija u otkrivanju novih biomarkera u osteoporosi, ulozi enzima paraoksonaze u kardiovaskularnim bolestima, primeni LC-MS/MS metoda u analitici markera sinteze i apsorpcije holesterola i povezanosti adiponektina i koronarne srčane bolesti. Toksikološki, farmakokinetički i biohemski aspekti primene lekova bili su tema druge sekcije. Predavanja su obuhvatila uticaj zagađivača životne sredine kadmijuma i polihlorovanih bifenila na nivo hormona štitaste žlezde, preporuke za primenu terapijskog monitoringa lekova, dijagnostičke i terapijske mogućnosti u familijarnoj hiperholesterolemiji i praćenje biohemiskih parametara u proceni bezbednosti imunosupresivne terapije. Treća sekcija bila je posvećena savremenim metodološkim pristupima u laboratorijskoj medicini – primeni HPLC-MS/MS tehnike, implementaciji PCR metodologije u identifikaciji mikroba i humanoj genomici, preporukama Svetske zdravstvene organizacije za standardizaciju procedure za izradu spermograma i farmakogenetskim ispitivanjima, biohemiskom i terapijskom monitoringu kao osnovama personalizovane medicine. Četvrta sekcija se bavila ulogom oksidativnog stresa u bolestima sadašnjice, kao faktora rizika za razvoj očnih bolesti, u predijabetesu, zatim ulogom genetskog polimorfizma glutation transferaza klase omega u terminalnoj fazi bubrežne slabosti kao i ulogom snižene antioksidativne zaštite i gojaznosti u razvoju kardiovaskularnih bolesti kod mlađih. Peta sekcija bila je posvećena molekularnim biomarkerima dijagnostike i praćenja terapijskog odgovora kod imunoloških bolesti – multiple skleroze, fibroze jetre i celijakije.

U sastavu 20. Kongresa medicinske biohemije i laboratorijske medicine, 26-27. maja, održan je i godišnji, 12. EFLM Simpozijum za balkanski region, u organizaciji DMBS i EFLM. Ove godine Simpozijum je nosio naziv „Harmonizacija totalnog procesa: uticaj ekstra-laboratorijskih faza“. Simpozijum je otvorio plenarnim predavanjem jedan od vodećih svetskih stručnjaka u ovoj oblasti, uvaženi profesor Mario Plebani sa Univerziteta u Padovi (Italija). Naslov njegovog predavanja bio je „Upravljanje kvalitetom ekstra-analitičkih faza – nova dostignuća“. Program Simpozijuma bio je tematski podeljen u četiri dela, u toku kojih je osam predavača iz Evrope (Italija, Slovačka, Hrvatska, Mađarska, Španija i Turska) i devet iz Srbije

predstavilo različite aspekte značajnih elemenata u ekstra-laboratorijskim fazama. Teme su obuhvatile racionalizaciju zahteva za laboratorijska ispitivanja, harmonizaciju i spoljašnju kontrolu kvaliteta preanalitičke faze, indikatore kvaliteta, značaj biološke varijabilnosti, interferencije lekova, sistematsku automatsku detekciju interferencija u uzorcima, upravljanje procesima u preanalitičkoj fazi, interpretaciju laboratorijskih rezultata, upravljanje kritičnim vrednostima u cilju poboljšanja kvaliteta kliničkih odluka, analizu urina, izveštavanje kritičnih vrednosti, praćenje performansi u pre-pre i post-post analitičkim fazama, upravljanje zahtevima za laboratorijska ispitivanja, poznavanje pre i post analitičke faze od strane kliničara i nivo komunikacije između kliničara i medicinsko-biohemijske laboratorije. Predavači su bili članovi EFLM i IFCC radnih grupa – *EFLM Working Group on Congresses and Postgraduate Education*, *EFLM Working Group on Preanalytical Phase*, *EFLM Task and Finish Group „Performance specifications for the extra-analytical phases”*, *EFLM Working Group on Postanalytical Phase*, *EFLM Task and Finish Group - Critical Results*, *EFLM Working Group – Patient Focused Laboratory Medicine*, *IFCC Working Group Laboratory Errorrs and Patient Safety*, *IFCC/WASPaLM Task Force on Chronic Kidney Disease*.

U okviru kongresa održane su i dve sponzorisane radionice i posterska sekcija, gde su zapaženo učešće ostvarili studenti medicinske biohemije sa Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, sa rezultatima svojih naučnih radova.

Učesnici 20. Kongresa i 12. EFLM Simpozijuma za balkanski region bili su u najvećem broju iz Srbije, ali takođe i iz Slovenije, Bosne i Hercegovine, Crne Gore, Hrvatske, Makedonije i Turske. Po zatvaranju ovih događaja, najavljeno je održavanje 13. EFLM Simpozijuma za balkanski region, za septembar 2017. godine, koji će biti posvećen upravljanju u laboratorijskoj medicini i liderskim veštinama neophodnim za efektivan rad laboratorije.



Otvaranje XX Kongresa. U prvom redu (s leva na desno): prof. dr S. Ignjatović, prof. dr N. Bogavac,
prof. dr J. Marc, prof. dr V. Spasojević-Kalimanovska, prof. dr V. Matović,
Goran Granić (firma Promedia), prof. dr E. Theodorsson, prof. dr N. Kovačević.

MEDICAL BIOCHEMISTRY
LABORATORY MEDICINE
international participations
**12th EFLM SYMPOSIUM
FOR BALKAN REGION**
EFLM and IFCC auspices

PROGRAM
PROGRAMME

Hyatt Regency Beograd
25–27, 2016

www.dmbj.org.rs

EN



Dekan Farmaceutskog fakulteta, prof. dr Zorica Vujić pozdravlja učesnike XX Kongresa na svečanom otvaranju.



Dobitnici i donatori nagrade Fonda „Magistra Milica Marković” sa predsednicom Komiteta za dodelu nagrada iz Fonda „Magistra Milica Marković”, mr Milkom Golubović; predsednicom DMBS, prim. dr Zoricom Šumarac; i izvršnim direktorom DMBS, prof. dr Nadom Majkić-Singh.



**Studenti medicinske biohemije Farmaceutskog fakulteta sa prof. dr Nadom Majkić-Singh,
prim. dr Zoricom Šumarac i ass. dr Snežanom Jovičić**



Učesnici završne sekcije 12. EFLM Simpozijuma za Balkanski region.