



Bilten

BROJ 14 • MAJ 2023.

FARMACEUTSKE KOMORE CRNE GORE



Hoffmann-La Roche



Pravilnik KFE



GENERALNI SPONZOR BILTENA





Uređivački odbor

Drage kolegice i kolege, drage čitateljke i čitaoci,

Uvijek mi je čast i veliko zadovoljstvo obratiti vam se u ime uređivačkog odbora.

U ovom broju donosimo vam nova znanja iz oblasti farmaceutske nauke i prakse, kao i novi Pravilnik o kontinuiranoj farmaceutskoj edukaciji i načinu vrednovanja svih oblika stručnog usavršavanja farmaceuta.

Radi lakšeg snalaženja čitalaca, uz svaki tekst navedena su i područja koja obrađuje. Zainteresovanoj naučnoj i stručnoj javnosti, ovakav prikaz omogućava da se brzo upozna sa nizom aktuelnih naučnih i stručnih tekstova, a samim autorima Bilten nudi priliku da dopru do svih potencijalnih čitalaca bez obzira na udaljenost i mogućnost distribucije.

*U ime uređivačkog odbora,
Doc. dr Tanja Vojinović*

Bilten Farmaceutske komore Crne Gore

Broj 14 - maj 2023.

Besplatan primjerak

Izdavač:

Farmaceutska Komora Crne Gore

Trg Nikole Kovačevića 12,

Blok V, 81000 Podgorica

tel./faks: +382 (0)20 621 298,

e-mail: farm.komora@t-com.me,

farmaceutska.komora.cg@gmail.com

www.fkcg.org

Urednica:

Doc. dr Tanja Vojinović

Uređivački odbor:

Željka Bešović, mr ph

Sonja Bulajić, mr ph

Mina Minić, dr pharm

Biljana Jablan, dipl. pravnik

Amela Međedović, mr ph

Tehnička priprema:

Medical d.o.o, Podgorica

Dizajn:

Petar Nikolić

Naslovna strana:

Lazar Bulajić

Štampa:

AP Print d.o.o, Podgorica

Tiraž:

1000 komada

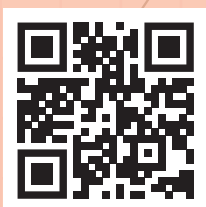
Roche

**REGISTRUJTE SE NA
NAŠ NOVI PORTAL,
NAMIJENJEN STRUČNOJ
JAVNOSTI**

MED-INFO.ME

**KAKO BISTE VIDJELI
CIJELI SADRŽAJ.**

M-ME-00000273



Medinfo

SADRŽAJ

Bezbjedno liječenje

- 6 Značaj režima izdavanja u bezbjednoj primjeni lijekova
- 12 Kako do pouzdanih informacija o bezbjednosti primjene lijekova u toku trudnoće i dojenja
- 15 Farmaceuti i prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova

Farmakokinetika

- 20 Probiotik koji poboljšava simptomatski i virusni klirens kod Covid19 pacijenata

Farmaceutska tehnologija

- 22 Primjena etarskog ulja lavande u formulaciji polučvrstih preparata za primjenu na koži

Dizajn i sinteza lijekova

- 26 *In silico* metode u otkriću lijekova

Farmakognozija

- 31 Biljka sa obećavajućim antiinflamatornim potencijalom: Izop

Farmaceutska praksa

- 34 Uloga farmaceuta u terapiji cistične fibroze
- 36 Komunikacija farmaceuta sa terminalnim pacijentima

Farmakoterapija

- 38 Polenska groznica: karakteristike, terapija i uticaj klimatskih promjena
- 40 Realnost bolesti retine
- 44 Karboanhidraza i njeni inhibitori: Uloga i značaj u liječenju brojnih oboljenja

Bolnička farmacija

- 48 Baza podataka za rekonstituciju/razblaživanje antibiotika

Najava

- 50 Predstojeći stručni skupovi

Propisi i odluke

- 54 Godišnji plan i program kontinuirane farmaceutske edukacije za 2023. godinu
- 58 Pravilnik o kontinuiranoj farmaceutskoj edukaciji i načinu vrednovanja svih oblika stručnog usavršavanja farmaceuta

Značaj režima izdavanja u bezbjednoj primjeni lijekova



Mr ph spec. Maja Stanković
Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED)



Na osnovu načina na koji se određeni lijek izdaje pacijentu, tj. odobrenog režima izdavanja lijeka, ljekar, farmaceut i konačno pacijent mogu pretpostaviti neke osnovne osobine tog lijeka, posebno u dijelu njegove bezbjednosti. Kao što se i na osnovu samog termina (*POM - Prescription Only Medicine*) može pretpostaviti, lijekovi koji se mogu izdati isključivo na ljekarski recept, zahtijevaju jednu vrstu ljekarskog nadzora nad primjenom lijeka, koja se razlikuje u zavisnosti od karakteristika lijeka, terapijskih indikacija, bezbjednosnog profila, formulacije lijeka... Izdavanje lijeka u skladu sa CInMED odobrenim režimom izdavanja je zakonska obaveza svakog farmaceuta.

Režim izdavanja lijeka je, imajući u vidu njegov značaj za bezbjednu primjenu lijeka, propisan i detaljno objašnjen brojnim propisima u EU, koji su poslužili kao temelj donošenja nacionalnih propisa u ovoj oblasti.

Ključni propisi u EU koji regulišu oblast izdavanja lijekova su *DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL* i *NOTICE FOR APPLICANTS, VOL 2C – Regulatory guidelines on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use*.

Najznačajniji propisi u Crnoj Gori koji regulišu režim izdavanja lijekova su Zakon o lijekovima (*"Službeni list Crne Gore", br. 080/20 od 04.08.2020*) i Pravilnik o obrascu i sadržini recepta, kriterijumima za klasifikaciju lijekova, kao i načinu propisivanja i izdavanja lijekova (*"Službeni list Crne Gore", br. 034/15 od 03.07.2015, 036/16 od 09.06.2016, 059/17 od 26.09.2017*).

Istorija režima izdavanja lijeka

Savjet Evrope (*Council of Europe*), institucija koja je osnovana 05. maja 1949. godine sa mandatom očuvanja ljudskih prava, demokratije i vladavine prava je preko svojih organizacionih jedinica (tijela) uključena u praćenje snabdijevanja lijekovima, analizu faktora koji utiču na snabdijevanje, kao i harmonizaciju regulative (propisa) u ovoj oblasti između država članica Savjeta Evrope. Crna Gora se pridružila Savjetu Evrope 11. maja 2007. godine (<https://www.coe.int>).



EDQM (*The European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare*) je direktorat (organizaciona jedinica) Savjeta Evrope. Misija ove institucije je pored ostalog usmjerena i na pružanje ekspertize, razvoj smjernica za bezbjednu primjenu lijekova, uključujući i smjernice koje se odnose na oblast farmaceutске zdravstvene zaštite. Inicijalnoj misiji koja je bila usmjerena na uspostavljanje zajedničke Evropske Farmakopeje kao kompilacije monografija u kojima su definisani najviši standardi za kvalitet lijekova/aktivnih supstanci je pridružena vrlo značajna oblast, zdravstvena zaštita (*healthcare*). Ispunjavanje zahtjeva vezano za kvalitet lijekova, koji su propisani Evropskom Farmakopejom je preduslov stavljanja lijekova na tržište u zemljama članicama Savjeta Evrope a ujedno i njihove bezbjednosti. Na ovaj način se ostvaruje osnovno ljudsko pravo a to je pravo na dobru zdravstvenu zaštitu i lijekove adekvatnog kvaliteta.



EDQM ima više Komiteta i Podkomiteta. Jedan od njih je i Komitet eksperata za klasifikaciju lijekova, u pogledu njihovog snabdijevanja (*Committee of experts on the classification of medicines as regards their supply (CD-P-PH/PHO)*). Vođen misijom Savjeta Evrope koja se pored ostalog odnosi i na harmonizaciju regulative (propisa) u dijelu režima izdavanja lijekova između država članica Savjeta Evrope, ovaj Komitet daje preporuke za klasifikaciju lijekova u pogledu njihovog režima izdavanja, zdravstvenim autoritetima u državama članicama Savjeta Evrope.

Odluka o statusu lijeka, kada je riječ o njegovom propisivanju i izdavanju je vrlo značajna nadležnost određenih institucija u zdravstvenom sistemu jedne države. Da li će lijek biti dostupan na/bez ljekarskog recepta ima uticaj na bezbjednost pacijenata, dostupnost lijekova pacijentima i odgovorno upravljanje troškovima zdravstvene zaštite.

U Rezoluciji o klasifikaciji lijekova, u pogledu njihovog snabdijevanja (*Resolution CM/Res(2018)1 on the classification of medicines as regards their supply*) koja je usvojena 10.04.2018., od strane Komiteta Ministara (*Committee of Ministers*), i koja je pored ostalih dokumenata bila osnov za izradu propisa u Crnoj Gori koji se odnose na režim izdavanja lijekova, navedeni su kriterijumi za klasifikaciju aktivnih supstanci. Aktivne supstance kao najznačajniji sastojci u gotovim lijekovima, klasifikovane su u odgovarajuće Liste, shodno određenim kriterijumima.

Kriterijumi su se odnosili na sljedeće:

- akutna i hronična toksičnost,
- iskustvo kliničke primjene (neželjene reakcije, upozorenja i mjere opreza, interakcije...),
- terapijske indikacije u kojima se primjenjuju lijekovi koji sadrže aktivne supstance.

U pomenutoj Rezoluciji se dalje navodi da lijek treba da bude dostupan pacijentima isključivo na ljekarski recept ukoliko:

- predstavlja direktnu ili indirektnu opasnost u slučaju primjene bez ljekarskog nadzora, čak i kada se primjenjuje na ispravan način; ili
- se često i u značajnom obimu primjenjuje pogrešno, i kao posledica toga može predstavljati direktni ili indirektni rizik za zdravlje ljudi; ili
- sadrži supstance ili preparate supstanci čija aktivnost i/ili neželjene reakcije zahtijevaju dalju istragu; ili
- je propisan za parenteralnu primjenu; ili
- sadrži jednu ili više aktivnih supstanci koje se nalaze na Listi I ili Listi II Melclass baze podataka <https://melclass.edqm.eu/>.

Melclass baza podataka (Melclass Database) je baza podataka kojom upravlja EDQM, preciznije Komitet za klasifikaciju lijekova u pogledu njihovog snabdijevanja, u kojoj su sadržane preporuke ovog Komiteta vezano za režim izdavanja lijekova. Ove preporuke nisu pravno obavezujuće za države članice Savjeta Evrope, ali predstavljaju značajan vodič za konačno odlučivanje o režimu izdavanja određenog lijeka. U ovoj bazi podataka aktivne supstance su razvrstane u odgovarajuće Liste, u zavisnosti od toga da li se izdaju na recept/bez recepta.

1. LJEKOVI/AKTIVNE SUPSTANCE KOJE SE IZDAJU ISKLJUČIVO NA LJEKARSKI RECEPT SE DALJE KLASIFIKUJU:

A. Lista I

Na ovaj Listi nalaze se lijekovi/aktivne supstance koje se propisuju/izdaju na tkz. neobnovljiv recept. U pitanju su lijekovi/aktivne supstance koji su namijenjeni za kratkoročni tretman i/ili za čiju primjenu je neophodan medicinski nadzor, zbog mogućih neželjenih reakcija, procjene efikasnosti liječenja, primjene u dijagnostičke svrhe ili novog farmakološkog djelovanja aktivne supstance.

B. Lista II

Na ovaj Listi nalaze se lijekovi/aktivne supstance koje se propisuju/izdaju na tkz. obnovljiv recept. U pitanju su lijekovi/aktivne supstance koje su namijenjene za indikacije u kojima pacijent može nastaviti liječenje bez novog medicinskog savjeta i za koje su neželjena dejstva poznata (ustanovljen bezbjednosni profil) i ne zahtijevaju česte kliničke procjene.

C. U posebnim okolnostima izuzeci od Lista I i II,

U određenim okolnostima lijekovi/aktivne supstance sa Liste I i Liste II mogu se izuzeti od obaveze propisivanja na recept. Okolnosti se odnose na sledeće kriterijume:

- niske doze/koncentracije aktivne supstance koje su efikasne/bezbjedne u određenim indikacijama,
- određene puteve primjene i sastav gotovog lijeka,
- ukupne količine lijeka po pakovanju.

2. LJEKOVI/AKTIVNE SUPSTANCE KOJI SE IZDAJU BEZ LJEKARSKOG RECEPTA**NACIONALNI PROPISI U OBLASTI REŽIMA IZDAVANJA LJEKOVA**

U Crnoj Gori oblast propisivanja i izdavanja lijekova je strogo regulisana propisima koji su u značajnoj mjeri harmonizovani sa EU propisima u ovoj oblasti. Jedna od nadležnosti Instituta za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) i jedan od ključnih koraka koji prethodi izdavanju dozvole za lijek je određivanje režima izdavanja lijekova.

Naime, u postupku izdavanja dozvole za lijek (registracija lijeka) CInMED određuje režim izdavanja lijekova, tj. vrši klasifikaciju lijekova na lijekove koji se izdaju na recept i lijekove koji se izdaju bez recepta. CInMED ovu nadležnost sprovodi u skladu sa Zakonom o lijekovima ("Službeni list Crne Gore", br. 080/20 od 04.08.2020) i Pravilnikom o obrascu i sadržini recepta, kriterijumima za klasifikaciju lijekova, kao i načinu propisivanja i izdavanja lijekova ("Službeni list Crne Gore", br. 034/15 od 03.07.2015, 036/16 od 09.06.2016, 059/17 od 26.09.2017).

Režim izdavanja lijeka odobren tokom postupka dobijanja dozvole za lijek (registraciono rješenje) se može mijenjati tokom životnog ciklusa lijeka, spram novih saznanja o njegovoj efikasnosti i bezbjednosti. Na osnovu novih, na naučnim dokazima zasnovanih činjenica, a u skladu sa Zakonom o lijekovima, CInMED je u obavezi da ponovo procjeni već odobrenu tj. važeću klasifikaciju lijekova, u pogledu režima izdavanja.

Zakon o lijekovima, analogno propisima u EU, propisuje i da ukoliko nosilac dozvole za lijek dostavi podatke o pretkliničkim ili kliničkim ispitivanjima, na osnovu kojih CInMED, svojom nezavisnom ekspertskom procjenom odobri promjenu režima izdavanja lijeka na recept u izdavanje lijeka bez recepta, dostavljeni podaci ne mogu se koristiti na zahtjev drugog nosioca dozvole za lijek za izmjenu režima izdavanja za lijek sa istom aktivnom supstancom, u periodu od godinu dana.

U pitanju je tkz. period ekskluzivnosti podataka (*data exclusivity*) na koji nosilac dozvole ima pravo zbog ulaganja u dalji razvoj i ispitivanje lijekova, što povlači sa sobom i značajna finansijska sredstva.

Dostupnost informacija o režimu izdavanja lijekova

Informacije o režimu izdavanja svih lijekova, kojima je u postupku dobijanja dozvole za lijek (registracija) odobren režim izdavanja, su dostupne stručnoj i opštoj javnosti na portalu CInMED. (<https://cinmed.me/>)

Na portalu CInMED, u registru humanih lijekova je omogućena pretraga lijekova na osnovu odobrenog režima izdavanja/mjesta snabdijevanja. Informacije o odobrenom režimu izdavanja lijekova su dostupne i u Uputstvu za lijek, dokumentu koji je namijenjen pacijentu, koji se nalazi u pakovanju lijeka, kao i na samom pakovanju lijeka.

Poštovanje režima izdavanja lijeka, od strane farmaceuta, kao zdravstvenog profesionalca koji izdaje lijek a shodno odobrenom režimu izdavanja, je jedan od najznačajnijih preduslova njegove bezbjedne primjene. To je ujedno i zakonska obaveza farmaceuta.

U Zakonu o lijekovima se navodi da je zabranjeno izdavanje, odnosno prodaja lijeka suprotno uslovima utvrđenim u dozvoli za lijek, uključujući i režim izdavanja lijeka i da licu koje izdaje, odnosno prodaje lijek suprotno odredbama Zakona o lijekovima, nadležna komora privremeno oduzima licencu, u skladu sa zakonom.

U Pravilniku o obrascu i sadržini recepta, kriterijumima za klasifikaciju lijekova, kao i načinu propisivanja i izdavanja lijekova ("Službeni

| | |
|--|-------------------------|
| Framaceutski oblik | ATC |
| Proizvodjac | Nosilac dozvole |
| Režim izdavanja lijeka | Oznaka posebne upotrebe |
| Broj rešenja | Izaberite datum |
| Način oglašavanja lijeka | |
| <input type="button" value="Pretraga registra"/> | |

Portal CInMED (<https://cinmed.me/registar-humanih-lijekova/>)

| | |
|---|-------------------------|
| Framaceutski oblik | ATC |
| Proizvodjac | Nosilac dozvole |
| Režim izdavanja lijeka | Oznaka posebne upotrebe |
| <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px;"> <p>Režim izdavanja lijeka</p> <p>Lijek se može izdavati samo na ljekarski recept</p> <p>Lijek se može izdavati bez ljekarskog recepta</p> <p>Lijek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi</p> <p>Ograničen recept</p> <p>Obnovljiv (višekratni) recept</p> <p>Lijek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi</p> <p>Neobnovljiv (jednokratni) recept</p> <p>Lijek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno na recept</p> <p>Poseban recept</p> <p>Lijek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi; izuzetno na recept</p> </div> | |

Portal CInMED (<https://cinmed.me/registar-humanih-lijekova/>)

list Crne Gore", br. 034/15 od 03.07.2015, 036/16 od 09.06.2016, 059/17 od 26.09.2017), u dijelu III koji se odnosi na kriterijume za klasifikaciju lijekova, navode se kriterijumi za svrstavanje lijekova u lijekove čiji je režim izdavanja isključivo na ljekarski recept. Ovi nacionalni kriterijumi su identični kriterijumima koji su propisani Rezolucijom Komiteta Ministara Savjeta Evrope (*Resolution CM/Res(2018)1*).

Vrlo značajna referenca u dodjeljivanju režima izdavanja lijeku, od strane CInMED je i Smjernica Evropske komisije o promjeni klasifikacije lijeka, u vezi sa njegovim izdavanjem i snabdijevanjem (*Notice for Applicants, Vol 2C - Regulatory Guidelines on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use*).

Dodatno, u Pravilniku se navodi da se lijekovi koji ispunjavaju kriterijume za izdavanje lijekova na ljekarski recept, mogu izuzetno izdavati i bez ljekarskog recepta, pod uslovom da najveća jednokratna doza, jačina, farmaceutski oblik, pakovanje ili druge okolnosti odgovaraju kriterijumima za klasifikaciju lijekova koji su definisani za lijekove koji se izdaju bez ljekarskog recepta.

U pitanju su sljedeći kriterijumi:

- mala opšta toksičnost i bez uticaja na sposobnost razmnožavanja, bez genotoksičnih ili kancerogenih osobina;
- velika terapijska širina i bezbjednost u predoziranju;
- minimalne interakcije sa opšte upotrebljivim lijekovima, zbog kojih bi moglo da dođe do ozbiljnih neželjenih dejstava;
- indikacije dobro poznate pacijentu-korisniku i namjena za samostalno liječenje, bez savjeta doktora uz smanjenu vjerovatnoću nepravilnog prepoznavanja bolesti i neblagovremenog liječenja;
- mali rizik za neočekivana ozbiljna neželjena dejstva;
- da nijesu namijenjeni otklanjanju simptoma koji mogu da budu od značaja za različite bolesti, tako da korisnik ne može da uoči razliku između tih bolesti; i
- ne postoji rizik za razvoj rezistencije na lijek, u slučaju mogućnosti široke upotrebe.

Jedan primjer aktivne supstance, koja se u zavisnosti od terapijske indikacije, jačine i pakovanja lijeka različito izdaje je ibuprofen, lijek iz grupe nesteroidnih inflamatornih lijekova (NSAIL) sa analgetskim, antipiretskim i antiinflamatornim dejstvom.

Zakonska regulativa u Crnoj Gori prepoznaje termine obnovljiv i neobnovlj recept koji su definisani i rezolucijom Komiteta Ministara Savjeta Evrope (*Resolution CM/Res (2018)1*).

Kriterijumi za dodjeljivanje statusa obnovljiv i neobnovljiv recept, navedeni u Pravilniku kojim se propisuje oblast propisivanja i izdavanja lijekova odgovaraju Kriterijumima navedenim u ovoj Rezoluciji Savjeta Evrope.

Dodatno, u Crnoj Gori postoji kategorija ograničeni recept i poseban recept, shodno preporukama u EU i propisima Savjeta Evrope da svaka država može uvesti dodatne kategorije klasifikacije lijekova, shodno nacionalnim specifičnostima.

Poseban recept (npr. tramadol, buprenorfin, nalokson, levometadon, fentanyl)

Na poseban recept propisuje se lijek, koji:

- sadrži droge, kao i druge supstance koje se mogu upotrijebiti za proizvodnju droga;
- sadrži materiju ili supstancu koja je nova ili ima posebne osobine, zbog čega svrstavanje u ovu podgrupu predstavlja preventivnu mjeru, u smislu mjera predostrožnosti; i
- ako se nepravilno primjenjuje, postoji mogućnost da se upotrebljava u nedopuštene svrhe ili prouzrokuje zavisnost.

Poseban recept sadrži oznaku "PRp".

Ograničen recept (antineoplastici, imunosupresivi, određene vakcine, antipsihotici)

Na ograničen recept propisuje se lijek namijenjen za upotrebu u specijalizovanim oblastima, i to, lijek koji:

- je zbog svojih farmaceutskih obilježja ili zbog zaštite javnog zdravlja, namijenjen za liječenje samo u bolničkim zdravstvenim ustanovama;
- se primjenjuje za liječenje bolesti koje se dijagnostikuju u bolničkim zdravstvenim ustanovama sa odgovarajućom dijagnostičkom opremom, bez obzira što su primjena i kontrola moguće i na drugom mjestu;
- je namijenjen liječenju na primarnom nivou zdravstvene zaštite, ali bi njegova primjena mogla prouzrokovati ozbiljna neželjena dejstva, a koji se propisuje na osnovu izvještaja doktora specijaliste;
- se zbog načina korišćenja, koje zahtijeva davanje ili nadzor zdravstvenog radnika, upotrebljava u zdravstvenim ustanovama na primarnom nivou zdravstvene zaštite.

Ograničen recept sadrži oznaku "OgRp".

Zaključak

Režim izdavanja je vrlo značajna odrednica za svaki lijek. Poštovanje odobrenog režima izdavanja lijeka predstavlja rutinsku mjeru minimizacije rizika od ispoljavanja neželjenih dejstava i preduslov njegove bezbjedne primjene. Farmaceuti su obavezni da poštuju režim izdavanja lijeka i da uz lijek pruže pacijentu najznačajnije informacije o efikasnosti i bezbjednosti njegove primjene. Odobreni režim izdavanja lijeka nije zauvijek određena kategorija, već se spram novih informacija o efikasnosti i bezbjednosti režim izdavanja može mijenjati tokom životnog ciklusa lijeka.

Reference:

1. Council of Europe Resolution CM/Res(2018)1
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council
3. Zakon o lijekovima ("Službeni list Crne Gore", br. 080/20 od 04.08.2020)
4. Pravilnik o obrascu i sadržini recepta, kriterijumima za klasifikaciju lijekova, kao i načinu propisivanja i izdavanja lijekova ("Službeni list Crne Gore", br. 034/15 od 03.07.2015, 036/16 od 09.06.2016, 059/17 od 26.09.2017)
5. Notice for applicants, Vol 2C – Regulatory guidelines on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use



Kako do pouzdanih informacija o bezbjednosti primjene lijekova u toku trudnoće i dojenja



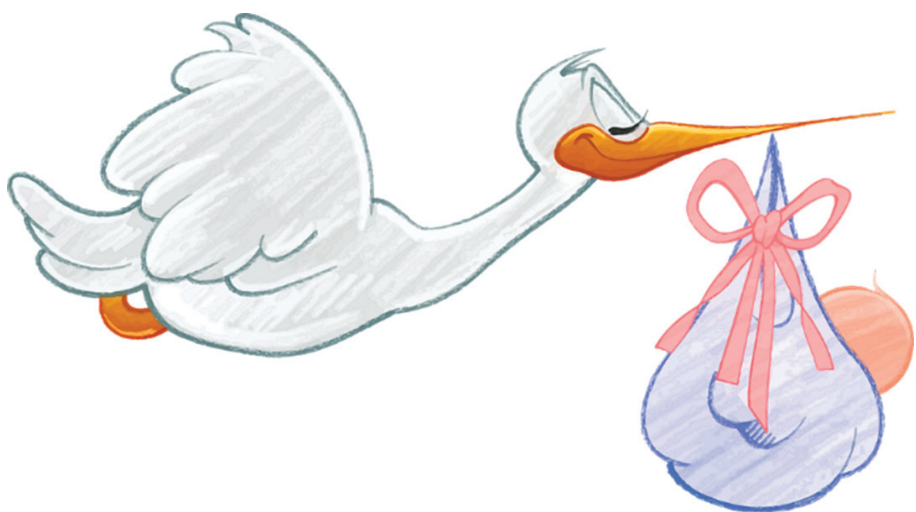
Mr ph Veselinka Vukićević
Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED)

Trudnice i žene koje doje su najčešće, iz etičkih razloga, isključene iz kliničkih ispitivanja kojima se prikupljaju podaci o efikasnosti i bezbjednosti lijekova prije njihovog stavljanja u promet. Saznanja o potencijalnoj teratogenosti lijeka, koja se dobijaju ispitivanjima na životinjama u toku pretkliničkih studija, su ograničena, tako da konačan odgovor na pitanje bezbjednosti primjene određenog lijeka u toku trudnoće možemo dobiti tek nakon stavljanja lijeka u promet. Osim toga, informacije o bezbjednosti primjene lijekova u toku trudnoće, koje se prikupljaju nakon stavljanja lijeka u promet, pacijentima i zdravstvenim radnicima postaju dostupne nakon nekoliko godina (1). U postupku izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, odobrava se dokument pod nazivom Sažetak karakteristika lijeka (SmPC) a dio 4.6 ovog dokumenta se odnosi na primjenu lijeka u toku trudnoće i dojenja. Ipak, za veliki broj, naročito novih lijekova, u ovom dokumentu se navodi samo da o uticaju lijeka na plodnost, trudnoću i dojenje

nema dovoljno informacija.

Mnoge žene misle da primjena bilo kog lijeka, u bilo kom periodu trudnoće, može

imati štetan uticaj. Međutim, samo mali broj lijekova je teratogen, onosno ima potencijal da, pod određenim uslovima, dovede



do trajnih oštećenja, usporenog razvoja ili smrti embriona ili fetusa. Da li će lijek ispoljiti teratogeni potencijal zavisi od njegove hemijske strukture i farmakoloških svojstava, ali i od primijenjene doze, načina i učestalosti primjene, perioda trudnoće u kom je primijenjen, kao i od genetskih predispozicija majke i/ili fetusa. Prve dvije sedmice nakon oplodnje primjena lijeka može dovesti do smrti zametka, ili ne ostavlja nikakve posljedice. Najrizičniji period trudnoće kada je u pitanju primjena lijekova je prvi trimestar, odnosno period organogeneze, ali i u drugom i trećem trimestru određeni lijekovi mogu izazvati oštećenja ploda.

Veliki broj trudnoća nije planiran, sve je veći broj žena koje iz različitih razloga odlažu materinstvo, ali i žena sa hroničnim oboljenjima (hipertenzija, dijabetes, depresija...) koje odlučuju da započnu trudnoću. Nedovoljno ili neadekvatno informisanje zdravstvenih radnika i pacijentkinja o potencijalnim neželjenim dejstvima lijekova, može imati za posljedicu nepotrebno izlaganje teratogenim agensima u toku trudnoće, kao i u periodu planiranja trudnoće. Sa druge strane, neosnovani strah od štetnog djelovanja lijekova može dovesti do odbijanja terapije ili neredovne primjene lijekova koji su neophodni za liječenje hroničnih oboljenja, što takođe ugrožava zdravlje majke, ali i fetusa. Studija o primjeni lijekova u toku trudnoće, sa akcentom na prvi trimestar i lijekove koji se izdaju na ljekarski recept, koju su sproveli Mitchell i saradnici, je pokazala da je primjena lijekova u toku trudnoće u porastu, kao i da većina žena u nekom periodu tokom trudnoće koristi bar jedan lijek (2). Dodatno, i određeni lijekovi koje koristi budući otac mogu negativno uticati na fertilitet, razvoj embriona i ishod trudnoće. Međutim, multinacionalna istraživanja sprovedena putem anonimnih online upitnika, pokazuju da različiti izvori informacija često sadrže neusaglašene, pa čak i kontradiktorne informacije o bezbjednosti primjene lijeka u trudnoći, što dodatno otežava donošenje ispravnih odluka, a može rezultirati i prestankom primjene terapije

usljed zabrinutosti pacijentkinje (3). Nedostatak informacija neophodnih za procjenu rizika prilikom primjene lijekova u toku trudnoće i dojenja još uvijek predstavlja veliki javnozdravstveni problem, a zdravstveni radnici zbog nedostatka pouzdanih informacija o bezbjednosti primjene lijeka, često nijesu u mogućnosti da odgovore na postavljena pitanja i pruže pacijentkinji odgovarajući savjet u vezi sa primjenom terapije.

Imajući u vidu specifičnosti perioda trudnoće i dojenja, neophodno je da pouzdane, na dokazima zasnovane i usaglašene informacije o bezbjednosti primjene lijekova budu lako dostupne svim zdravstvenim radnicima, ali i pacijentima. Upravo iz ovih razloga, na nivou Evropske unije (EU) su aktuelni zajednički istraživački projekti država članica, u cilju unapređenja bezbjednosti primjene lijekova u toku trudnoće i pouzdanijeg informisanja zdravstvenih radnika i pacijentkinja na ovu temu (www.euromedicat.eu; www.imi-conception.eu). U nekim zemljama su, u saradnji sa teratološkim savjetovateljima, osnovane web stranice čiji je osnovni cilj pružanje pouzdanih informacija o primjeni lijekova u toku trudnoće i dojenja, zdravstvenim radnicima, ali i pacijentima:

<https://www.medicinesinpregnancy.org/>,
<https://mothertobaby.org/>.

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) farmakovigilanca je naučna disciplina koja obuhvata aktivnosti vezane za detekciju, prikupljanje, procjenu, prevenciju i reagovanje na neželjena dejstva lijekova, kao i druge probleme u vezi sa njihovom primjenom (4). Prema regulativi EU, ali i Zakonu o lijekovima („Službeni list CG“ br. 080/20) neželjenim dejstvom lijeka se smatra svaki njegov štetni i nenamjerno izazvani efekat (5), dok se, prema internacionalnim smjernicama za procjenu ozbiljnosti neželjenog dejstva lijeka, kongenitalne anomalije i poremećaji dojenja smatraju neželjenim dejstvom lijeka koje je ozbiljnog karaktera (6). Iako se procjenjuje da je uzrok kongenitalnih anomalija u oko 66% slučajeva nepoznat, smatra se da su spoljašnji

faktori (u koje se ubraja i izloženost lijekovima sa teratogenim efektom) odgovorni za oko 4-10% kongenitalnih anomalija (7). Imajući u vidu da su kongenitalne anomalije uglavnom multifaktorskog porijekla, interpretacija podataka o teratogenom efektu lijekova predstavlja poseban izazov.

Iako se početak razvoja farmakovigilance vezuje upravo za posljedice teratogenosti talidomida, nedostatak pouzdanih informacija o bezbjednosti primjene lijekova u toku trudnoće i danas značajno otežava donošenje važnih odluka, kako pacijentkinjama tako i zdravstvenim radnicima. Obaveza zdravstvenih radnika i farmaceutskih kompanija (nosilaca dozvole za lijek) je da Institutu za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka, a naročito kada su u pitanju ozbiljna neželjena dejstva, kao što su kongenitalne anomalije. Prema smjernicama Evropske agencije za lijekove (EMA) - *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products* (www.ema.europa.eu) osim sumnje na ispoljeno neželjeno dejstvo lijeka koji je primijenjen u toku trudnoće, potrebno je prijaviti i slučajeve izloženosti lijekovima čija je primjena kontraindikovana u toku trudnoće zbog velikog potencijala za teratogenost (npr. talidomid, izotretinoin) čak i kada nije uočeno njihovo neželjeno dejstvo. Međutim, od preko 2000 do sada prikupljenih prijava sumnje na neželjeno dejstvo lijeka, koje su Odjeljenju za farmakovigilancu CInMED-a dostavljene od osnivanja, zanemarljiv je broj prijava koje se odnose na primjenu lijeka u toku trudnoće ili dojenja. Da se pretpostavi da značajan broj sumnji na eventualno teratogeno djelovanje lijeka ostaje neprijavljen, te da zdravstveni radnici nijesu dovoljno informisani o načinu postupanja u slučaju izloženosti potencijalnom teratogenom djelovanju lijeka. Takođe, nedostaju informacije o eventualnom štetnom djelovanju lijekova koji se koriste u periodu planiranja trudnoće, kao i u periodu dojenja.

Upravo iz ovih razloga, neophodna je

aktivnija uloga farmaceuta kada je u pitanju praćenje primjene lijekova u toku trudnoće i dojenja, prijavljivanje ispoljenih neželjenih dejstava, ali i bilježenje pozitivnih ishoda trudnoće uz primjenu odgovarajuće terapije. Samo analizom iskustava koja proističu iz primjene lijekova u „stvarnom životu“ možemo doći do pouzdanih informacija, koje će liječenje budućih generacija učiniti bezbjednijim. Istraživanja govore da farmaceuti nijesu dovoljno angažovani u prekonceptijskom savjetovanju, prije svega zbog

nedostatka edukacije i pouzdanih izvora informacija na ovu temu (8).

Pravilnim informisanjem pacijentkinja o efektima primjene lijekova, farmaceuti mogu odigrati ključnu ulogu u prevenciji štetnih efekata lijekova na plodnost, trudnoću i dojenje, od čega u velikoj mjeri zavisi zdravlje budućih generacija. Svaka prijava sumnje na neželjeno dejstvo lijeka primijenjenog u toku trudnoće i dojenja predstavlja dragocjen izvor informacija za buduće trudnice i mame. Najjednostavniji način da

prijavu dostavite Institutu za lijekove i medicinska sredstva je skeniranjem QR koda za online prijavu:



| FDA (Food and Drug Administration) kategorizacija lijekova prema riziku primjene u trudnoći | |
|---|--|
| Kategorija A | Odgovarajuća ispitivanja nisu pokazala rizik za fetus u prvom trimestru trudnoće i ne postoje podaci o rizicima u kasnijim trimestrima; |
| Kategorija B | Ispitivanja na životinjama nisu pokazala rizik za fetus, ali nema odgovarajućih ispitivanja na trudnicama; |
| Kategorija C | Ispitivanja na životinjama su pokazala neželjene efekte za fetus, ali nema odgovarajućih ispitivanja kod ljudi; prednost primjene ovih lijekova kod trudnica može biti prihvatljiva uprkos mogućim rizicima; |
| Kategorija D | Postoje podaci o riziku za fetus kod ljudi, ali moguće prednosti primjene ovih lijekova kod trudnica mogu biti prihvatljive uprkos mogućim rizicima; |
| Kategorija X | Ispitivanja na životinjama ili ljudima su pokazala abnormalnosti na fetusu, ili izvještaji o neželjenim reakcijama ukazuju na postojanje rizika po fetus. Rizik primjene kod trudnica jasno prevazilazi svaku moguću korist. |

Literatura:

1. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011 Aug 15;157C(3):175-82. doi: 10.1002/ajmg.c.30313. Epub 2011 Jul 15. PMID: 21766440.
2. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S; National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jul;205(1):51.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21514558; PMCID: PMC3793635.
3. Hämeen-Anttila K, Nordeng H, Kokki E, Jyrkkä J, Lupattelli A, Vainio K, Enlund H. Multiple information sources and consequences of conflicting information about medicine use during pregnancy: a multinational Internet-based survey. *J Med Internet Res.* 2014 Feb 20;16(2):e60. doi: 10.2196/jmir.2939. PMID: 24565696; PMCID: PMC3961698.
4. <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance>
5. www.cinmed.me
6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf
7. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics.* 2004;113 (4 Suppl):957-68. PMID: 15060188).
8. Ceulemans Michael, Lupattelli Angela, Nordeng Hedvig, Odalovic Marina, Twigg Michael, Foulon Veerle, "Women's Beliefs About Medicines and Adherence to Pharmacotherapy in Pregnancy: Opportunities for Community Pharmacists", *Current Pharmaceutical Design* 2019; 25(5). <https://doi.org/10.2174/1381612825666190321110420>



Farmaceuti i prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova



Dr pharm Svetlana Vujović
Institut za lijekove i medicinska sredstva



Prije nego što se nađe u prometu, bezbjednost lijeka se dokazuje u toku kliničkih ispitivanja. Uzevši u obzir da u kliničkim ispitivanjima učestvuje relativno mali broj ljudi, a obično ne učestvuju djeca, trudnice, starije osobe i osobe s pratećim bolestima, jasno je da podaci dobijeni ovim putem ne mogu predvidjeti sva neželjena dejstva lijeka koja se mogu pojaviti nakon što lijek dođe u promet.

Postmarketinško praćenje bezbjednosti primjene lijeka je jako važno za uočavanje ozbiljnih neželjenih dejstava niske učestalosti i neželjenih dejstava koja se pojavljuju nakon dugotrajne primjene lijeka ili nakon određenog vremenskog perioda.

Kako bi ishodi liječenja bili što bolji a rizik od pojave neželjenih dejstava što manji jako je važno da zdravstveni radnici i pacijenti budu svjesni svojih uloga u bezbjednijoj primjeni lijekova.

Zdravstveni radnici su kroz svoju svakodnevnu kliničku praksu u takvoj poziciji da mogu najlakše uočiti i prijaviti sumnju na neželjeno dejstvo lijeka. Oni su u obavezi da prijave Institutu za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka (NDL), a naročito ono koje je ugrozilo zdravlje pacijenta ili koje nije očekivano odnosno koje nije navedeno u dokumentima koja prate lijek - Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za lijek.

Usvajanjem novog Zakona o lijekovima, 2020. godine i pacijenti su dobili priliku da direktno CInMED prijave svoju sumnju na neželjeno dejstvo lijeka. Ovo je važno jer pacijenti kao korisnici lijeka mogu primijetiti neželjeno dejstvo lijeka ranije nego zdravstveni radnici a uz to njihove prijave mogu biti značajan izvor informacija o bezbjednosti primjene lijekova koji se mogu nabaviti bez ljekarskog recepta.

Posebno važnu ulogu u praćenju bezbjednosti primjene lijekova imaju farmaceuti, koji su stručnjaci za lijekove, poslednja kontrola propisivaču, odnosno zdravstveni radnici koji su najznačajnija spona između pacijenata i propisivača lijeka.

Farmaceuti imaju značajnu ulogu da obezbijede pravilnu i bezbjednu primjenu lijeka pacijentu tako što će mu pružiti sve potrebne informacije na njemu razumljiv način.

Od 2009. godine, Crna Gora je punopravna članica Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova, tako da se sve prijave iz Crne Gore, uz zaštitu ličnih podataka o pacijentima i zdravstvenim radnicima, proslijeđuju i u globalnu bazu podataka koju održava kolaborativni centar SZO za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova - *Uppsala Monitoring Centre* (UMC).

Do danas je Institutu za lijekove i medicinska sredstva dostavljena ukupno 151 prijava (149 prijava NDL i 2 prijave sumnji na neželjene reakcije nakon imunizacije) gdje je farmaceut bio primarni izvještač. Kako bi se ovaj broj povećao u nastavku će biti više riječi o načinima prijavljivanja NDL sa posebnim osvrtom na prijavljivanje NDL putem informacionog sistema ZU Apoteke Crne Gore „Montefarm“.

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka zdravstveni radnici i pacijenti mogu prijaviti popunjavanjem odgovarajućeg Obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka (slika 1.) koji je dostupan na portalu Instituta za ljekove i medicinska sredstva www.cinmed.me u dijelu Farmakovigilanca/Prijava neželjenog dejstva lijeka, koji potom treba dostaviti CInMED putem pošte ili putem mejla na adresu nezeljenadejstva@cinmed.me.



O CInMED-u Novosti Regulatoriva Cjenovnik Servis za klijente Kontakt



Na osnovu [Zakona o lijekovima](#) obaveza zdravstvenih radnika je da sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijave Institutu za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED). Neželjeno dejstvo lijeka zdravstveni radnici mogu prijaviti Institutu direktno ili posredstvom predstavnika proizvođača lijeka (nosioca dozvole za lijek) u Crnoj Gori. Neželjene reakcije nakon vakcinacije CInMED prati u saradnji sa Institutom za javno zdravlje Crne Gore.

Prijavlivanje sumnje na neželjeno dejstvo lijeka se vrši pomoću [Obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka](#) (ažurirano 24.11.2020. god.) uzimajući u obzir [Napomene važne za popunjavanje obrasca](#)

Prijavlivanje sumnje na neželjenu reakciju nakon primjene vakcine se vrši pomoću [Obrasca za prijavu neželjene reakcije nakon vakcinacije](#) (ažurirano 2.3.2023. god.) uzimajući u obzir [Napomene važne za popunjavanje Obrasca](#).

Pacijenti sumnju na neželjeno dejstvo lijeka/vakcine mogu prijaviti CInMED popunjavanjem [Obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka od strane pacijenta](#) (ažurirano 15.10.2021.)

Slika 1. Portal CInMED

Sumnja na neželjeno dejstvo lijeka može se prijaviti CInMED i preko forme za online prijavu (slika 2.) kojoj možete pristupiti klikom ili skeniranjem QR koda u nastavku:



Prijava neželjenog dejstva lijeka

Dobrodošli u program za online prijavljivanje neželjenih dejstava ljekova. Molimo Vas da unesete što je moguće više informacija kojima raspolazete.

Prihvatam uslove korišćenja
[Pogledajte uslove korišćenja](#)

Podnosim prijavu za sebe ili člana porodice

Podnosim prijavu kao zdravstveni radnik

Slika 2. Forma za online prijavu

Pored obrazaca za prijavu NDL i forme za online prijavu, od jula 2016. godine farmaceutima iz zdravstvene ustanove Apoteke Crne Gore Montefarm omogućeno je prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova (NDL) putem informacionog sistema (IS) koji koriste u svakodnevnom radu, čime se prijava direktno šalje u IS CInMED. Na ovaj način stvorena je mogućnost da farmaceuti na još brži i komforniji način usled automatskog prepisivanja značajnog seta podataka, svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prosljede CInMED.

Razvijenost jednog zdravstvenog sistema i kvalitet pružene zdravstvene usluge mjeri se između ostalog brojem i kvalitetom prijave NDL koje zdravstveni radnici prosljeđuju Institutu za lijekove i medicinska sredstva. Postojanje savremenog načina prijavljivanja NDL može dovesti do povećanja broja prijave koje će farmaceuti prosljeđivati CInMED. U nastavku slijedi uputstvo za uspješno slanje prijave NDL putem informacionog sistema ZU Apoteke Crne Gore „Montefarm“.

Formi za prijavljivanje NDL se pristupa putem opcije Prijave – Prijava neželjenog dejstva lijeka koja se nalazi na glavnom meniju. Ulaskom u formu za prijavu NDL kursor je pozicioniran u polju JMBG. Farmaceut skenira ili ručno unosi matični broj sa zdravstvene knjižice osiguranika čime se automatski iz baze povlače podaci o pacijentu.

**JAU MONTEFARM
APOTEKA PODGORICA**

Prikaži: Sve Ovjerene U radu Dopuna u radu

JMBG: 0202
Ime, ime rod., prezime: ***** ILIJA *****

Vrsta prijave: 11 **PRIJAVA NEŽELJENOG DEJSTVA LIJEKA** Broj prijave: 5 Status: **Ovjerena**

Dijagnoza: Težina:

Podaci o neželjenom dejstvu lijeka

| | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Početak neželjenog dejstva | 01.01.2016 |
| <input type="checkbox"/> Kraj neželjenog dejstva | |
| <input type="checkbox"/> Opis neželjene reakcije (simptomi ,relevantna isp., lab. nalazi) | gubljenje dah |
| <input type="checkbox"/> Sumnja na interakciju lijekova | 1 Da |
| <input type="checkbox"/> Sumnja na izostanak terapijske efikasnosti lijeka | 2 Ne |
| <input type="checkbox"/> Liječenje neželjenih reakcija | dat kiseonik |
| <input type="checkbox"/> Ishod | 1 Oporavak bez posledica |
| <input checked="" type="checkbox"/> Neželjeno dejstvo izazvalo | 6 Klinički značajno stanje/zahtijeva intervenciju |
| <input type="checkbox"/> Step en uzročno-posljedične povezanosti | 2 Vjerovatna |

Izveštaji: U slučaju problema prilikom popunjavanja prijave možete nazvati Odjeljenje za farmako-vigilancu CALIMS na +382 20 310 280 svakim radnim danom u vremenu od 08h do 16h **Briši slog** Ovjera: Poništenje: Dopuna: D Brisanje: B

Slika 3. Forma za prijavljivanje NDL putem IS

Grupe podataka koje se nalaze na prijavi su unaprijed definisane i nalaze se sa lijeve strane forme: *Podaci o neželjenom dejstvu lijeka*, *Podaci o lijeku broj 1, 2, 3...*, *Obustava i ponovna primjena suspektnog lijeka* i *Ostali važniji podaci*.

Pozicioniranjem na željenu grupu podataka, sa desne strane forme se prikazuje spisak svih parametara koji su prethodno definisani za ovu grupu.

Podaci o neželjenom dejstvu lijeka

Prva grupa se odnosi na podatke o neželjenom dejstvu lijeka (NDL). Polja *Datum početka neželjenog dejstva* i *Opis neželjene reakcije* su obavezna polja koja moraju biti popunjena kako bi prijava bila validna.

Ako neželjeno dejstvo još uvijek traje u trenutku popunjavanja prijave, polje *Kraj neželjenog dejstva* se ostavlja nepopunjeno. Ukoliko nije poznat tačan datum moguće je unijeti samo mjesec i godinu.

U polju *Ishod* može se odabrati jedna od ponuđenih vrijednosti koja najbliže opisuje posljedice NDL u trenutku popunjavanja prijave.

Podaci o lijeku

Režim doziranja, *Primjena terapije od*, *Indikacije za primjenu* su polja koja su označena zvjezdicom i za suspektne lijekove predstavljaju obavezna polja pri čemu ova polja nijesu obavezna za lijekove koji su u istovremenoj primjeni. Kada se suspektni lijek bira sa liste

| Podaci o neželjenom dejstvu lijeka | Propisani lijekovi | Ostali lijekovi | * Obavezno popuniti za suspektan lijek |
|---|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Lijek(zaštićeno ime, farmaceutski oblik , velič. pak , jačina) | <input type="checkbox"/> Način primjene | <input type="checkbox"/> Doza | <input type="checkbox"/> Režim doziranja * |
| <input type="checkbox"/> Podaci o lijeku broj 1 | <input type="checkbox"/> Doza | <input type="checkbox"/> Režim doziranja * | <input type="checkbox"/> Proizvođač |
| <input type="checkbox"/> Podaci o lijeku broj 2 | <input type="checkbox"/> Br. serije | <input type="checkbox"/> Primjena terapije od * | <input type="checkbox"/> Primjena terapije do |
| <input type="checkbox"/> Podaci o lijeku broj 3 | <input type="checkbox"/> Indikacija(e) za primjenu * | <input type="checkbox"/> Lijek pod sunnjom | |
| <input type="checkbox"/> Podaci o lijeku broj 4 | | | |
| <input type="checkbox"/> Podaci o lijeku broj 5 | | | |
| <input type="checkbox"/> Podaci o lijeku broj 6 | | | |
| <input type="checkbox"/> Obustava i ponovna primj. susp. lijeka | | | |
| <input type="checkbox"/> Ostali važniji podaci | | | |

| | |
|--------------|-------------------------|
| N05AX08017 | Torendo tabl. 20 x 2 mg |
| 04 | ORALNO |
| 2mg | |
| 2x1 | |
| 50 | KRKA |
| | |
| 05.01.2012 | |
| | |
| F06.2-DISORI | |
| 1 | Da |

Slika 4. Forma za prijavljivanje NDL putem IS

propisanih lijekova ovi podaci se automatski prepisuju, dok ih je za ostale lijekove potrebno ručno popuniti.

Klikom na grupu podataka koja se odnosi na podatke o lijekovima, na formi se prikazuju dugmad **Propisani lijekovi** i **Ostali lijekovi** za pristup lijekovima koji su propisani pacijentu ili ostalim lijekovima.

Klikom na dugme **Propisani lijekovi** otvara se prozor koji sa desne strane ima dvije kolone u kojima je moguć odabir čekiranjem polja (slika 5.)

| Apoteka | Datum izd. | Lijek | Kol | Dijagnoza | S | |
|---------------------|------------|---|-----|-----------|-----------------------------|--------------------------|
| 2050 APOTEKA MORACA | 10.01.2012 | A02BA02017 Ulcodin tab 20*150 mg ALKALOID | 2 | K26 | ULKUS DUODENI | <input type="checkbox"/> |
| 2050 APOTEKA MORACA | 10.01.2012 | N05BA08002 Bromazepam tab 30*3 mg ZORKA PHARM | 2 | F48 | DISORDINES NEUROTICI ALII | <input type="checkbox"/> |
| 2050 APOTEKA MORACA | 10.01.2012 | A10BA02 Siofor kap 30*500 mg BERLIN-CHEMIE | 2 | E11 | DIABETES MELLITUS AB INSULI | <input type="checkbox"/> |

Slika 5. Forma za prijavljivanje NDL putem IS

Kolona označena slovom „S“ služi za označavanje suspektnog lijeka, pa se lijek za koji se sumnja da je izazvao neželjeno dejstvo (suspektni lijek) označava čekiranjem polja u obje kolone.

Lijekovi koje je pacijent koristio u istom periodu, a za koje se smatra da nijesu izazvali neželjeno dejstvo, označavaju se čekiranjem samo kolone koja nije označena slovom „S“. Nakon toga klikom na dugme **Prepis** izvršava se prepis označenih lijekova u prijavu.

Ako je pacijent koristio neki lijek koji nije na listi propisanih, potrebno ga je izabrati iz liste lijekova kojoj se pristupa klikom na dugme **Ostali lijekovi**.

| Lijek | Proizvođač | Doza/JM | S |
|--|-------------|---------|------------------------------|
| A01AA01001 Fluorogal tabl. 100 x 1 mg | GALENIKA | 1mg | <input type="checkbox"/> Pr. |
| A01AA01002 Fluorogal tabl. 250 x 0.25 mg | MERKUR | 0.25mg | <input type="checkbox"/> Pr. |
| A01AA01003 Fluonatrij tabl. 400 x 0.25 mg | BELUPO | 0.25mg | <input type="checkbox"/> Pr. |
| A01AA01004 Fluonatrij tabl. 250 x 1 mg | BELUPO | 1mg | <input type="checkbox"/> Pr. |
| A01AA01005 Fluorogal zeleni rastv. isp. us. 1 x 0.05% E | GALENIKA | 0.05% | <input type="checkbox"/> Pr. |
| A01AA01006 Fluorogal zeleni mite rastv. isp. us. 1 x 0.44% | GALENIKA | 0.44% | <input type="checkbox"/> Pr. |
| A01AA01007 Fluorogal crveni rastv. isp. us. 1 x 0.05% E | GALENIKA | 0.05% | <input type="checkbox"/> Pr. |
| A01AA01008 Fluorogal crveni mite rastv. isp. us. 1 x 0.44% | GALENIKA | 0.44% | <input type="checkbox"/> Pr. |
| A01AB03003 Hibibos G rastv. isp. us. x boca 1000 ml (5%) | BOSNA LIJEK | 5% | <input type="checkbox"/> Pr. |
| A01AB09001 Daktanol oral. gel 40 g (2%) | GALENIKA | 2% | <input type="checkbox"/> Pr. |

Slika 6. Forma za prijavljivanje NDL putem IS

U polje **Traži** može se unijeti naziv ili dio naziva lijeka koji se želi označiti. Na taj način se lista ponuđenih lijekova sužava, tako da se može izabrati željeni lijek. Čekiranjem polja „S“ pored naziva traženog lijeka, a zatim klikom na dugme za prepis **Pr.**, odabrani lijek će se prepisati u prijavu kao lijek pod sumnjom.

Ako se za neki lijek sa liste iskoristi opcija prepis, bez prethodnog čekiranja polja „S“, on će na prijavi biti naveden kao lijek u istovremenoj upotrebi, a ne kao lijek za koji se smatra da je izazvao neželjeno dejstvo.

Obustava i ponovna primjena suspektnog lijeka

Klikom na ovu grupu podataka mogu se izabrati odgovori na pitanja:

- Da li su reakcije prestale nakon obustave lijeka?

Odgovor **Da** je potrebno izabrati samo ako je nakon obustave suspektnog lijeka došlo do potpunog povlačenja simptoma neželjenog dejstva koje je opisano u prijavi.

- Da li su se reakcije ponovo javile nakon ponovne primjene lijeka?

Odgovor **Da** potrebno je izabrati samo ako je nakon potpunog oporavka od prethodno ispoljenog neželjenog dejstva suspektnog lijeka, istom pacijentu dat isti suspektni lijek u drugom vremenskom periodu i isto neželjeno dejstvo se ponovo ispoljilo.

Ovo je podatak kojim se ukazuje da je isti pacijent u dva navrata iskusio isto neželjeno dejstvo istog lijeka, čime se sumnja u uzročnu posledičnu povezanost tog lijeka i neželjenog dejstva pojačava. Ako nemate ovaj podatak, polje ostavite nepopunjeno.


Ostali važniji podaci

Ova grupa podataka odnosi se na **Anamnestičke podatke** i **Ostale značajne informacije**.

U ovom dijelu forme mogu se upisati svi podaci od značaja, a tiču se medicinske istorije pacijenta kao što su gojaznost, pušenje, alergije, bolesti jetre ili bubrega, upotreba tradicionalnih preparata za liječenje.


Ukoliko je u toku popunjavanja prijave, došlo do greške prilikom unošenja podataka, klikom na dugme **Briši slog** moguće je izvršiti automatsko brisanje cjelokupnih podataka koji se odnose na jedan tab, npr. izabran je pogrešan suspektan lijek, svi podaci vezani za neželjeno dejstvo nijesu tačni i sl.

Takođe, prije ovjere moguće je obrisati i cijelu prijavu pomoću dugmeta **B**.

Kada se završi sa unosom podataka, prijavu je neophodno ovjeriti klikom na dugme **Ovjera** .

Klikom na dugme **Ovjera** prijava se automatski proslijeđuje Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore.

Ukoliko je prijava greškom ovjerena omogućeno je i njeno poništenje kako bi se moglo nastaviti sa daljim unosom. **Poništenje** prijave se vrši klikom na dugme **Poništenje** .

Takođe, ostavljena je i mogućnost dopune prijave koja se vrši klikom na dugme **Dopuna** **D**. Na taj način kreira se nova verzija iste prijave pri čemu se automatski prepisuju svi podaci sa stare verzije prijave. Nakon toga treba izmijeniti željene podatke i ponovo izvršiti ovjeru prijave klikom na dugme **Ovjera** .

Nakon dodatnog upoznavanja sa načinima prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova ostaje da osim farmaceuta i ostali učesnici u sistemu farmakovigilance osvijeste svoje jako važne uloge. Samo zajedničkim radom i pružanjem svog doprinosa možemo postići zajednički cilj - efikasnu, bezbjednu i racionalnu primjenu lijekova.



Probiotik koji poboljšava simptomatski i virusni klirens kod Covid 19 pacijenata



Doc. dr Tanja Vojinović

Emilia Milla

Ljudmila Radivojević

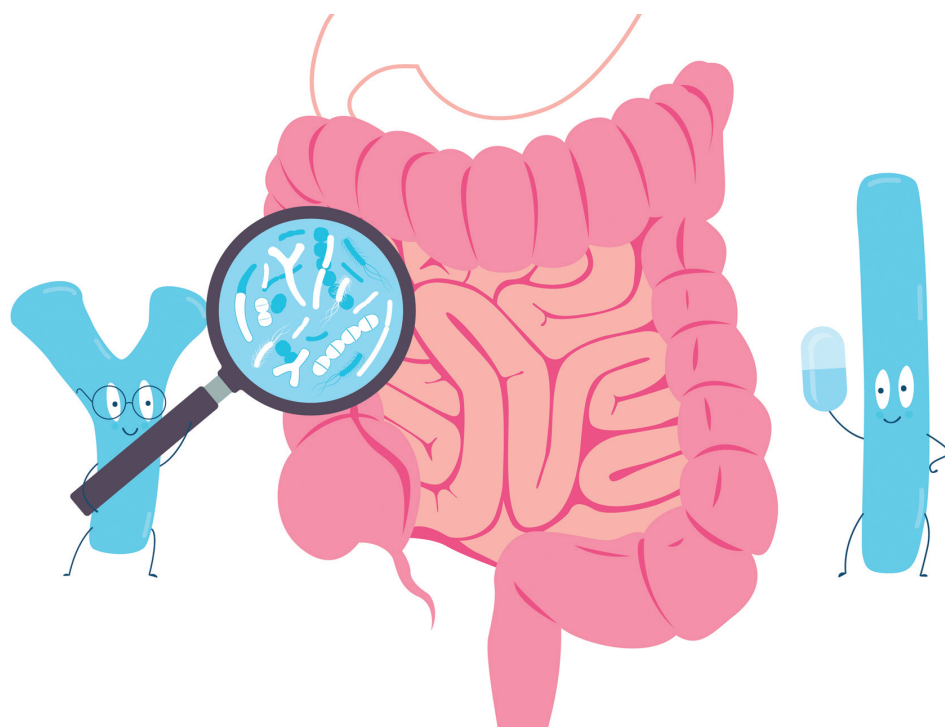
Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Studijski program Farmacija



Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV2) je uzročnik globalne pandemije koronavirus bolesti 2019 (Covid19). SARS-CoV2 infekcija može varirati od asimptomatske kliničke slike do fatalnog ishoda. (1) Većina simptomatskih pacijenata ispoljava blage do umjerene simptome, čak i uprkos značajnom virusnom opterećenju, te njihovo stanje može biti tretirano u ambulantnim uslovima. Simptomi uključuju suv kašalj, groznicu, kratak dah, bolove u tijelu, glavobolju, umor, dijareju i anosmiju. (2) Probiotici se definišu kao “živi mikroorganizmi koji, kada se daju u adekvatnim količinama, pružaju zdravstvenu korist domaćinu”. (3) Nedavni dokazi ukazuju na unakrsnu komunikaciju između gastrointestinalnog trakta i respiratornog sistema,

zajedno sa njihovim odgovarajućim mikrobiomima, što se označava kao crijeva-plućna osa (The gut-lung axis - GLA). (4,5) Meta analize sugerišu da oralni probiotici mogu imati ulogu u respiratornim infekcijama kao što su prehlada i grip, ali su takođe primjetili značajna ograničenja, kao što su pretjerano oslanjanje na subjektivne ishode, male veličine uzoraka i heterogenost između pojedinačnih ispitivanja. (6,7) Jedna meksičko-španska studija je testirala efikasnost i bezbjednost AB21[®] probiotičke formule (Lactiplantibacillus plantarum sojevi KABP022, KABP023 i KABP033 plus Pediococcus acidilactici soj KABP021) kod simptomatskih Covid19 ambulantnih pacijenata, procjenom kliničkog ishoda, nazofaringealnih i serumskih biomarkera, kao i njegov uticaj na fekalni mikrobiom.

Studija je imala 300 ispitanika (18-60 godina starosti) i sprovedena je kao jedno-centrično, četvorostruko slijepo, randomizovano istraživanje. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije grupe gdje su u jednoj grupi dobijali probiotičku formulu AB21[®], a u drugoj placebo. Zaključeno je da je suplementacija ovom probiotskom formulom bila dobro tolerisana, koncentracija virusa u nazofaringealnom uzorku i infiltracija pluća virusom su bile smanjene, a dužina trajanja simptoma (digestivnih i nedigestivnih) skraćena, u poređenju sa placebo. Nisu otkrivene značajne promjene sastava u fekalnom mikrobiomu između probiotika i placeba, ali suplementacija probiotikom je značajno povećavala specifične IgG i IgM imunoglobuline protiv SARS-CoV2 u poređenju sa placebo. Stoga se pretpostavlja



da navedeni probiotik prvenstveno djeluje interakcijom sa imunološkim sistemom

domaćina, a ne mijenjanjem sastava mikrobioma debelog crijeva. Buduće studije bi

trebalo da ponove ove nalaze i razjasne njegov mehanizam djelovanja. (8)

Reference:

1. Boni MF, Lemey P, Jiang X, Lam TTY, Perry BW, Castoe TA, Rambaut A, Robertson DL. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol.* 2020;5:1408–1417. doi:10.1038/s41564-020-0771-4.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;324:782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839.
3. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506–514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66
4. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, Hansbro PM. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15:55–63. doi:10.1038/nrmicro.2016.142.
5. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019;12:843–850. doi:10.1038/s41385-019-0160-6.
6. King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2014;112:41–54. doi:10.1017/S0007114514000075.
7. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD006895. doi:10.1002/14651858. CD006895.pub3.
8. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martía T, Ana T. Abreu Y Abreuc, Cesar D. Nieto-Rufinoa, Eduardo López-Orduñad, Irma Jiménez-Escobara, Carlos Jiménez-Gutiérreza, Gabriel López-Velazquezb, and Jordi Espadaler-Mazo. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes.* 2022; 14:1-10. Doi: 10.1080/19490976.2021.2018899.



Primjena etarskog ulja lavande u formulaciji polučvrstih preparata za primjenu na koži



Drita Lekočaj

Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Studijski program Farmacija

1. Uvod

Lavande su raznolika grupa biljaka koja pripadaju porodici Lamiaceae i koje su generalno porijeklom iz Mediteranskog regiona. [1]
Rod *Lavandula*, potiče od latinskog, *lavare*, što znači „oprati“, što je dokaz da se koristila kao antiseptik i dezinfekciono sredstvo vjekovima unazad od starih Arapa, Grka i Rimljana. [2]

Lavanda (*L. angustifolia*) sadrži etarsko ulje, antocijanine, fitosterole, šećere, minerale, kumarinsku kiselinu, glikolnu kiselinu, valerinsku kiselinu, ursolnu kiselinu, hernijarin, kumarine i tanine. Najvrednija supstanca izolovana iz lavande (*L. angustifolia*) je etarsko ulje, koje je prisutno u količinama od 2% do 3%. [3]

Iako i listovi i cvjetovi proizvode etarsko ulje, samo cvjetno etarsko ulje ima komercijalnu vrijednost, iz razloga što cvjetovi proizvode znatno više etarskog ulja u poređenju sa listovima. Cvjetna ulja su bogatija poželjnim jedinjenjima kao što su linalol i linalil acetat i imaju manje količine nepoželjnih jedinjenja, kao što je kamfor. [1]

Etarsko ulje lavande ima dugu istoriju u narodnoj i tradicionalnoj terapijskoj upotrebi za širok spektar stanja. Smatralo se da njegova svojstva uključuju analgeziju, antibakterijsko, antifungalno, antidepresivno, antispazmodično (opuštanje glatkih mišića), balansirajuće i umirujuće dejstvo, karminativno, cikatrizantno (zarastanje ožiljaka i rana) i sedaciju. [2]

Lavanda posjeduje odlične biološke aktivnosti kao što su antibakterijska, antiinflamatorna, antikancerogena i antioksidativna dejstva, koja su korisna za ljudsko zdravlje. [4]

U savremeno doba, lavanda se gaji širom svijeta, a mirisna ulja njenih cvjetova našla su primjenu u aromaterapiji, pekarskim proizvodima, svijećama, kozmetici, deterdžentima, želeima, uljima za masažu, parfemima, puderima, šamponima, sapunima i čajevima. [5]

Kao rezultat svoje raznovrsne aktivnosti, lavanda je postala popularan prirodni zdravstveni proizvod, koji se koristi direktno ili ugrađuje u kreme, ulja i formulacije. Moderne naučne studije i istorijski podaci pokazuju da je etarsko ulje lavande bezbjedan biljni proizvod kada se primjenjuje topikalno ili se konzumira u malim količinama. [1]

2. Hemijska kompozicija lavande i njenog etarskog ulja

Lavanda (*L. angustifolia*) sadrži etarsko ulje, antocijanine, fitosterole, šećere, minerale, kumarinsku kiselinu, glikolnu kiselinu, valerinsku kiselinu, ursolnu kiselinu, hernijarin, kumarine i tanine. [3]

Najvrednija supstanca izolovana iz lavande (*L. angustifolia*) je etarsko ulje, koje je prisutno u količinama od 2% do 3%. Dobija se hidrodestilacijom ili destilacijom pomoću vodene pare. Kvalitativni i kvantitativni sastav etarskog ulja lavande (*L. angustifolia*) zavisi od genotipa, mjesta gajenja, klimatskih uslova, razmnožavanja i morfoloških karakteristika. Etarsko ulje sastoji se od preko 300 hemijskih jedinjenja, a glavna su linalol (od 9,3% do 68,8%) i linalil acetat (od 1,2% do 59,4%). [3]

Etarska ulja su heterogeni skup sekundarnih metabolita, varijabilna po putevima biosinteze, hemijskoj strukturi i funkcionalnim grupama, ali i izuzetno promjenljiva po pitanju ukupne proizvodnje. Mnoge biološke aktivnosti obično se pripisuju etarskim uljima, a većina njih smatra se rezultatom sinergijske efikasnosti cijelog fitokompleksa, čiji potencijal može biti iskorišćen u različitim oblastima od ljudskog interesovanja. U većini slučajeva, na neki način nedostaje sveobuhvatan pristup ogromnom broju potencijalnih svojstava koja treba procijeniti i istovremena korelacija između njih i fitohemijskog profila ulja. [6]

Kvalitet etarskog ulja lavande (EUL) zavisi kako od visokog sadržaja linalola i linalil acetata, tako i od njihovih međusobnih proporcija. [3] Obije glavne komponente su odgovorne za antiinflamatorne, antifungalne, antiseptičke, cikatrizantne i sedativne efekte povezane sa jedinjenjima estera i alkohola. [2]

Pored navedenih jedinjenja, sve vrste *Lavandula* roda takođe sadrže i fenolne kiseline. Najistaknutije fenolne kiseline u *Lavanduli* su: ferulinska kiselina, rozmarinska kiselina, p-kumarinska kiselina, kofeinska kiselina i 2-oglukozilkumarinska kiselina. Fenolna jedinjenja lavande prvenstveno su ispitivana zbog njihovog antioksidativnog dejstva, pokazujući pozitivnu korelaciju sadržaja fenolnih kiselina i nivoa antioksidansa. [7]

3. Primjena etarskog ulja lavande

Prema Evropskoj agenciji za lijekove (European Medicines Agency- EMA) etarsko ulje lavande tradicionalno se koristi kao biljni lijek za ublažavanje stresa i anksioznosti. [7] Etarsko ulje je rubefacijent, poboljšava cirkulaciju u koži. [2]

Etarsko ulje lavande (*L. angustifolia*) ima antibakterijsko dejstvo u dozama od 4,0 do 9,0 mg/ml. Studija koju su izveli Mayauda i sar. potvrdila je njegova antimikrobna svojstva u koncentracijama od 0,94% do 10% protiv 65 bakterijskih sojeva (efikasnost protiv gram-pozitivnih bakterija bila je veća nego protiv gram-negativnih). [3]

Iako su glavni aktivni sastojci monoterpeni (linalol, linalil acetat, lavandulol, geraniol, bornil acetat, borneol, terpineol i eukaliptol ili lavandulil acetat) ova ulja mogu imati različita antibakterijska i antigljivična dejstva, u zavisnosti od njihovog hemijskog sastava. Za dobra antimikrobna svojstva etarskog ulja lavande potreban je visok i skoro jednak sadržaj linalola i linalil acetata (odnos iznad jedan). Pošto svako ulje lavande ima kvantitativno i kvalitativno različit profil hemijskih jedinjenja, neophodno je utvrditi količinu i identitet njegovih pojedinačnih komponenti. [8]

Etarsko ulje lavande takođe je promovisano kao ulje koje može pomoći u ublažavanju simptoma nekih stanja kože kao što su psorijaza, dermatitis i ekcem. Sugerisano je da topikalna primjena ulja lavande može zapravo inhibirati djelove alergijskog puta. [9]

Čini se da bi moderna medicina trebalo da obrati pažnju na sinergističko dejstvo biljnih sekundarnih metabolita i sintetičkih lijekova, jer oni mogu pomoći u rješavanju mnogih problema, uključujući otpornost mikroba na sintetičke antibiotike. [3]

4. Primjena etarskog ulja lavande u formulaciji topikalne emulzije

Danas su potrošači širom svijeta sve više fokusirani na zdravlje i ljepotu. Obnovljeno interesovanje potrošača za prirodne kozmetičke proizvode stvara potražnju za novim proizvodima i preformulisanim drugim sa botaničkim i funkcionalnim sastojcima. U kozmetičkim proizvodima, etarska ulja igraju glavnu ulogu kao sastojci mirisa. Oni mogu optimizovati njihove karakteristike i očuvanje, kao i marketinšku sliku finalnog proizvoda. [10]

Prema istraživanju koje je dizajnirano od strane Boukhatem i sar. da bi se procijenio hemijski sastav etarskog ulja *Lavandule stoechas* (EULS) kao i njena in vivo svojstva u procesu zacjeljivanja rana, topikalna emulzija je pripremljena sljedećim sastojcima [11]:

Tabela 1: Priprema topikalne emulzije sa 0,5% EULS-a kao bioaktivnog jedinjenja. [11]

| Sastojci | Količina % |
|--|------------|
| Lipofilna faza | |
| Bademovo ulje | 12-20 |
| Pčelinji vosak | 3-5 |
| Stearinska kiselina | 6-8 |
| Cetil alkohol | 0.2-2 |
| Stearyl alkohol | 0.2-1 |
| Cetareth-20 | 0.2-2 |
| Etarsko ulje <i>Lavandula-e stoechas</i> | 0.50 |
| Hidrofilna faza | |
| Dejonizovana voda | 60-70 |
| Oktildodekanol | 1-2 |
| Glicerin | 3-5 |
| Ksantan guma | 0.1-0.3 |
| Trolamin | 0.50 |

U prethodno navedenoj studiji ispitan je i efekat etarskog ulja lavande na procenat kontrakcije i površinu rane. [11]

Tretman sa ovom formulacijom kreme sa EULS-om rezultirao je smanjenjem inflamacije, poboljšanom perfuzijom i regeneracijom tkiva, remodeliranjem i ponovnom epitelizacijom. [11]

U životinjama tretiranim formulacijom kreme sa EULS-om, bilo je manje makrofaga i više kolagenih vlakana, sa manje formiranih ožiljaka. [11]

Ovi podaci ukazuju na to da formulacija kreme za topikalnu upotrebu EULS-a može pomoći u brzom zarastanju akutnih i hroničnih rana očuvanjem mjesta povrede od infekcija, inhibiranjem inflamatornih ćelija i formiranjem vezivnog tkiva u zaliječenom tkivu. [11]

Aktivnost EULS-a u procesu zarastanja rana se može pripisati njegovim antimikrobnim efektima. [11]

Moderne naučne studije i istorijski podaci pokazuju da je etarsko ulje lavande bezbjedan biljni proizvod kada se primjenjuje lokalno (topikalno) ili se konzumira u malim količinama. [1]

5. Zaključak

Lavanda se pokazala korisna za ljudsko zdravlje. Korist lavande ogleda se u postojanju odličnih bioloških aktivnosti kao što su antibakterijska, antiinflamatorna, antikancerogena i antioksidativna dejstva. Zbog navedenih raznovrsnih aktivnosti, etarska ulja lavande našla su primjenu u farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji, a medicinski se ispituje njihova primjena kao antimikotika, antibiotika, antioksidanasa, antiinflamatornih agenasa.

Etarsko ulje lavande se, zbog svojih svojstava, može koristiti u formulaciji različitih farmaceutskih doziranih oblika, među kojima su i polučvrsti preparati. Naveden je primjer primjene etarskog ulja lavande (*L. stoechas*) u formulaciji topikalne emulzije koja ima pozitivan efekat u procesu zarastanja rana. Efekta kreme sa etarskim uljem lavande ispitan je eksperimentalno, pri čemu je dokazano da dovodi do smanjenja inflamacije, poboljšane perfuzije i regeneracije tkiva, remodeliranja i ponovne epitelizacije kod životinja tretiranih ovom kremom.

Ipak, potrebna su dodatna istraživanja i studije kako bi se istražila zdravstvena korist etarskog ulja lavande u drugim oblastima, kao i da bi se razjasnio i opisao precizan mehanizam njegovog farmakološkog dejstva. Dalje razumijevanje ovih ulja može dovesti do obećavajućih i poboljšanih primjena u lijekovima i komercijalnim proizvodima.

6. Literatura:

[1] Erland, L. A. E., & Mahmoud, S. S. (2016). Lavender (*Lavandula angustifolia*) Oils. *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*, 501–508.

[2] Denner, S. S. (2009). *Lavandula Angustifolia* Miller. *Holistic Nursing Practice*, 23(1), 57–64.

[3] Prusinowska, R., & Śmigielski, K. B. (2014). Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (*Lavandula angustifolia* L.). A review. *Herba Polonica*, 60(2), 56–66.

[4] Guo, X., & Wang, P. (2020). Aroma Characteristics of Lavender Extract and Essential Oil from *Lavandula angustifolia* Mill. *Molecules*, 25(23), 5541.

[5] Basch, E., Foppa, I., Liebowitz, R., Nelson, J., Smith, M., Sollars, D., & Ulbricht, C. (2004). Lavender (*Lavandula angustifolia* Miller). *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 4(2), 63–78.

[6] Maietti, S., Rossi, D., Guerrini, A., Useli, C., Romagnoli, C., Poli, F., Sacchetti, G. (2013). A multivariate analysis approach to the study of chemical and functional properties of chemo-diverse plant derivatives: lavender essential oils. *Flavour and Fragrance Journal*, 28(3), 144–154.

[7] López, V., Nielsen, B., Solas, M., Ramírez, M. J., & Jäger, A. K. (2017). Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (*Lavandula angustifolia*) Essential Oil on Central Nervous System Targets. *Frontiers in Pharmacology*, 8.

[8] Białoń, M., Krzyżko-Łupicka, T., Nowakowska-Bogdan, E., & Wiczorek, P. P. (2019). Chemical Composition of Two Different Lavender Essential Oils and Their Effect on Facial Skin Microbiota. *Molecules*, 24(18), 3270.

[9] Cavanagh, H. M. A., & Wilkinson, J. M. (2002). Biological activities of Lavender essential oil. *Phytotherapy Research*, 16(4), 301–308.

[10] Carvalho, I. T., Estevinho, B. N., & Santos, L. (2015). Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products - a review. *International Journal of Cosmetic Science*, 38(2), 109–119.

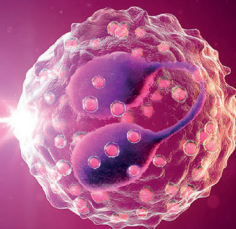
[11] Boukhatem, M. N., Chader, H., Houche, A., Oudjida, F., Benkebaili, F., & Hakim, Y. (2021). Topical Emulsion Containing *Lavandula stoechas* Essential Oil as a Therapeutic Agent for Cutaneous Wound Healing. *J*, 4(3), 288–307.





Fasenra[®]

(benralizumab) 30 mg
rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu



87% pacijenata imalo je **0** egzacerbacija u četvrtoj godini produženih studija¹

Do **63%** pacijenata je redukovalo OKS na **0**²

Tokom petogodišnjeg praćenja nisu nisu zabilježeni novi bezbjedonosni rizici¹

Reference: 1. Korn Stephanie et al, Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years, The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice 2021; 9:4381-92 2. Menzies-Gow et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre-open-label, single-arm study, The Lancet Respiratory Medicine 2022; 10: 47-58

In silico metode u otkriću lijekova

Doc. dr Nemanja Turković
 Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED)
 Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Studijski program Farmacija

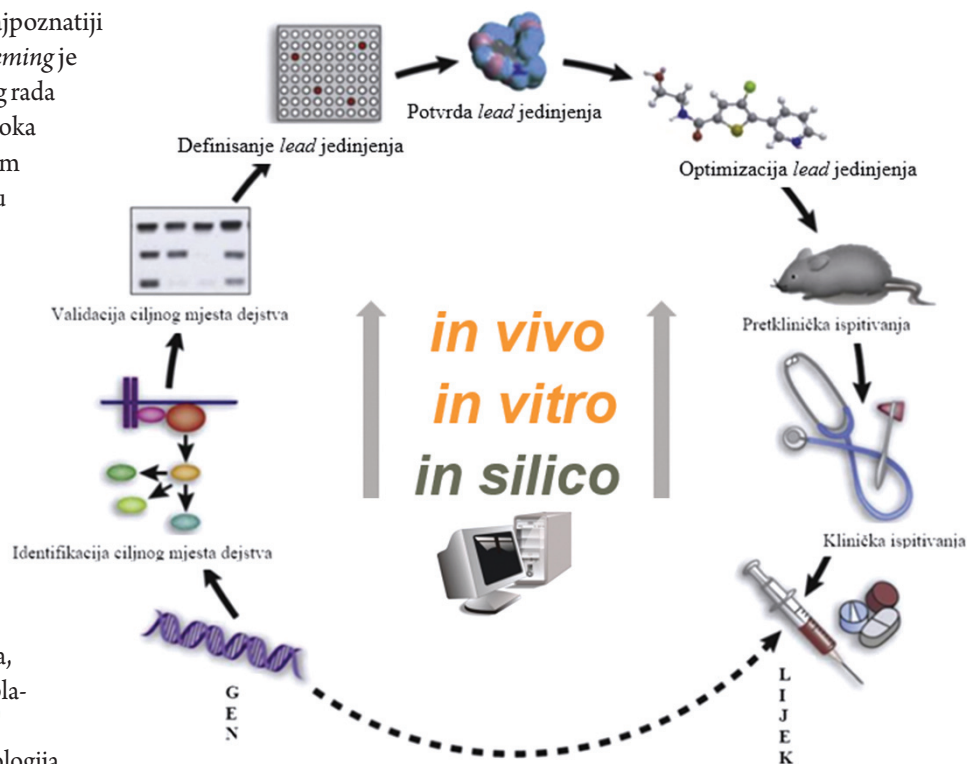
1. Uvod

Istorijski gledano, lijekovi su najprije otkriveni izolacijom iz prirodnih materijala ili slučajnim otkrićima. Otkriće antibiotskog dejstva *Penicillium notatum* predstavlja najpoznatiji primjer slučajnog otkrića lijeka. *Alexander Fleming* je 1928. godine tokom uobičajenog laboratorijskog rada uočio da je Petrijeva šolja sa kulturom stafilokoka postala kontaminirana sa plavičastozelenkastom plijesni. Uočio je da gljivica luči izvjesnu supstancu koja ima antibakterijsko dejstvo i za koju je skovao naziv penicilin. Sve ostalo je istorija.

Slučajna otkrića su imala veliki značaj u cjelokupnoj nauci, a naročito u otkrivanju novih lijekova. *Johann Wolfgang Goethe* (1749-1832), koji je i sam bio istraživač, napisao je: "Za otkriće je neophodna sreća, inovativnost i inteligencija – jedno bez drugog ne ide."

Međutim, moderna otkrića i razvoj lijekova slučajnost mijenjaju napornim i sistematskim radom koji podrazumijeva angažovanje brojnih timova različitih stručnjaka koji sprovode veliki broj ispitivanja. Ova ispitivanja su izuzetno skupa, zahtijevaju dosta vremena i moraju biti pažljivo planirana, sprovedena i kontrolisana.

Od kasnih 1980-ih godina, razvoj novih tehnologija, zajedno sa pojavom kompjuterske hemije, kombinatorijske hemije i automatizovanog skrininga označio je period modernog otkrića lijekova koji se odvija u više faza (Slika 1).



Slika 1. Faze u razvoju lijekova

Polazi se od identifikacije i validacije ciljnog mjesta dejstva, za koje se smatra da utiče na tok bolesti, i na koje bi potencijalni lijekovi trebali da djeluju.

Sljedeća faza u otkriću novog lijeka obuhvata kombinatorijsku hemiju i skrining (*in silico* ili *in vitro*) za odabir *lead* jedinjenja. *Lead* jedinjenje je ona hemijska struktura koja pokazuje aktivnost i selektivnost najprije u *in silico*, a zatim i u farmakološkom ili biohemijskom skrining protokolu.

Termini *in vitro* i *in vivo* su široko u upotrebi i odnose se na studije koje se odvijaju van živog organizma, odnosno one koje se izvode unutar živog organizma. Manje poznata treća kategorija studija, *in silico*, je krovni termin za tehnike koje koriste računare. Izraz *in silico* je prvi put upotrijebljen 1989. godine, što znači „izvedeno na računaru ili putem kompjuterske simulacije“.

Sljedeći koraci su usmjereni na optimizaciju *lead* jedinjenja kako bi se povećao afinitet, selektivnost, efikasnost, metabolička stabilnost kao i bioraspoloživost. Svojstva potencijalnih kandidata za lijek moraju biti istražena kroz *in vivo* farmakokinetičke studije za procjenu apsorpcije, distribucije, metabolizma, ekskrecije i toksičnosti (ADMET), i interakcije lijeka (pretklinička ispitivanja). Ako se lijek pokazao kao dobar kandidat, neophodno je sprovesti klinička ispitivanja kako bi lijek dobio dozvolu za stavljanje u promet.

Od 10.000 nosintetisanih supstanci koje uđu u istraživanje, samo 10 stigne do ispitivanja na ljudima (klinička ispitivanja). Od tih 10 supstanci, samo jedna bude registrovana kao lijek, odnosno zadovoljava standarde regulative.

Prosječno je potrebno 10-15 godina od sinteze do registracije novog lijeka, a prosječni troškovi razvoja mjere se stotinama miliona eura. U praksi, samo jedan od osam lijekova dospjelih na tržište donosi dovoljno prihoda za pokrivanje troškova razvoja.

Radi se o izuzetno složenom, dugotrajnom i veoma skupom procesu.

2. *In silico* metode u otkriću lijekova

Brz napredak u razvoju dizajna lijekova pomoću kompjuterskih tj. *in silico* metoda donosi brojne prednosti na putu do otkrića i optimizacije *lead* jedinjenja. U prvom redu, pokazaće se da kompjuterske metode smanjuju vrijeme i troškove razvoja lijekova u odnosu na konvencionalne laboratorijske eksperimentalne pristupe. Preciznosti radi, *in silico* metode ne isključuju obavezne laboratorijske eksperimentalne postupke, ali omogućavaju racionalno korišćenje istih.

Naime, mnoga jedinjenja za koja se predviđa da su neaktivna mogu se preskočiti, a ona za koja se predviđa da će biti aktivna može im se dati prioritet. Ovo smanjuje troškove i radno opterećenje cijelog *High-Throughput Screening* (HTS) postupka bez ugrožavanja otkrivanja potencijalnih *lead* jedinjenja. Pored toga, tradicionalni HTS testovi često zahtijevaju opsežan razvoj i validaciju prije nego što se mogu koristiti. Pošto *in silico* metode zahtijevaju znatno manje vremena za pripremu, istraživači mogu da izvode *in silico* studije dok se priprema tradicionalni HTS test. Činjenica da se ova oba alata mogu koristiti paralelno pruža dodatnu korist za *in silico* metode u postupku otkrivanja lijekova.

Dana 5. oktobra 1981, časopis *Fortune* objavio je na naslovnici članak pod naslovom „*Sledeća industrijska revolucija: Dizajniranje lijekova pomoću kompjutera u Merck-u*“. Za mnoge je ovaj članak bio samo još jedan u nizu senzacionalističko koncipiranih naučno-fantastičnih „mamaca“.

Međutim, već sredinom 1980-ih, dizajniranje lijekova pomoću kompjutera se ponovo pojavilo kao način da se značajno smanji broj jedinjenja neophodnih za skrining uz zadržavanje istog nivoa otkrića *lead* jedinjenja.

Na primjer, istraživači u kompaniji *Pharmacia* koristili su *in silico* alate za skrining inhibitora tirozin fosfataze-1B, enzima koji je uključen u razvoj dijabetesa. Njihov virtuelni skrining je dao 365 jedinjenja, od kojih je 127 pokazalo efektivnu inhibiciju (stopa pogodaka od skoro 35%). Istovremeno, ova grupa je izvela tradicionalni HTS u odnosu na isto ciljno mjesto dejstva. Od 400.000 testiranih jedinjenja, 81 je pokazalo inhibiciju, proizvedeći stopu pogodaka od samo 0,02%. Ovaj uporedni slučaj efektivno prikazuje moć *in silico* metoda.

In silico metode su sposobne da povećaju stopu pogodaka novih jedinjenja jer koriste mnogo ciljaniju pretragu od tradicionalne HTS i kombinatorijalne hemije. Ne samo da imaju za cilj da objasne molekulsku osnovu terapijske aktivnosti, već i da predvide moguće derivate koji bi poboljšali aktivnost.

In silico metode su već korišćene u otkrivanju jedinjenja koja su prošla klinička ispitivanja i koja su postala novi lijekovi u liječenju raznih bolesti. Neki od najranijih primjera odobrenih lijekova koji svoje otkriće u velikoj mjeri duguju *in silico* alatima uključuju sljedeće: inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) kaptopril, odobren 1981. kao antihipertenzivni lijek; te tri lijeka za liječenje virusa humane imunodeficijencije (HIV): sakvinavir (odobren 1995), ritonavir i indinavir (oba odobrena 1996) koji će biti prvi u nizu lijekova protiv HIV koji su otkriveni na ovaj način. Upravo je otkriće novih anti-HIV lijekova dalo vjetar u leđa *in silico* metodama i njihovoj primjeni u otkrivanju lijekova.

U procesu otkrića lijekova, *in silico* metode se obično koriste u tri glavne svrhe:

- filtriranje velikih biblioteka jedinjenja u manje skupove potencijalno aktivnih jedinjenja koja će se eksperimentalno testirati;

- optimizacija *lead* jedinjenja, bilo da se poveća njihov afinitet ili da se optimizuju farmakokinetička svojstva, uključujući apsorpciju, distribuciju, metabolizam, izlučivanje i potencijalnu toksičnost (ADMET);

- dizajniranje novih jedinjenja, bilo formiranjem početnih molekula, nadogradnjom jedne po jedne funkcionalne grupe ili spajanjem fragmenata u nove hemotipove.

Postoje dva osnovna tipa *in silico* metoda tj. dizajna lijekova pomoću kompjuterskih metoda (*computer aided drug design*). Prva se odnosi na dizajn zasnovan na strukturi ciljnog mjesta dejstva (*structure-based drug design*), dok se druga zasniva na poznavanju liganda koji interaguju sa ciljnim mjestom dejstva (*ligand-based drug design*).

2.1. Dizajn lijekova zasnovan na strukturi ciljnog mjesta dejstva (*Structure-based drug design*)

Dizajn lijekova zasnovan na strukturi ciljnog mjesta dejstva (ili direktni dizajn lijeka) se oslanja na poznavanje trodimenzionalne strukture mjesta dejstva dobijene postupcima kao što su *X-ray* kristalografija ili NMR spektroskopija. Korišćenjem strukture ciljnog mjesta dejstva, lijekovi kandidati mogu biti dizajnirani upotrebom interaktivnih kompjuterskih programa. Alternativno, različiti automatizovani računarski programi se mogu koristiti u cilju odabira novih kandidata za lijekove. U ovom slučaju, veliki broj potencijalnih molekula liganada se provjerava kako bi se pronašli oni koji se najbolje uklapaju u vezivni džep npr. receptora. Ključna prednost potrage baze podataka je da se štedi vrijeme i napor u sintezi novih jedinjenja. S druge strane, mogućnost dizajna liganda na osnovu ograničenja koja nalaže ciljno mjesto dejstva kao ključnu prednost daje mogućnost predlaganja novih struktura, koje se ne nalaze u postojećim bazama podataka. Ova strategija obuhvata: **Virtuelni skrining**, **Docking** i **De novo dizajn lijekova**.

2.1.1. *De novo* dizajn lijekova – polazak od nule

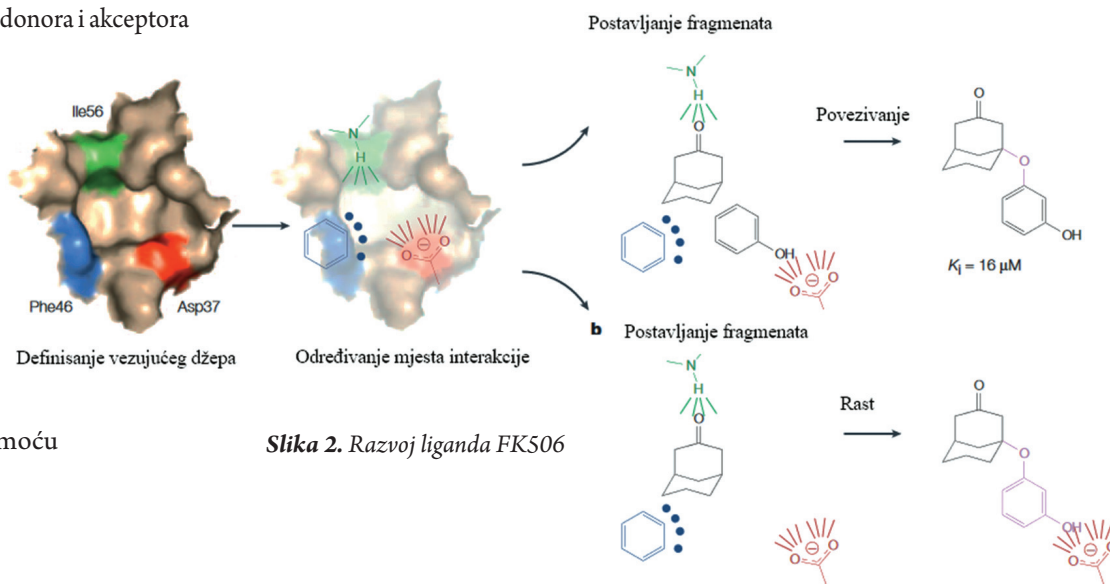
Često korištena *in silico* metoda je *De novo* dizajn lijekova. Ova metoda podrazumijeva dizajn bioaktivnih jedinjenja na osnovu poznate strukture ciljnog mjesta dejstva. *De novo* dizajnom lijekova se dobijaju lijekovi željenih farmakoloških osobina pri čemu se polazi od nule – a struktura se u toku procesa nadograđuje. U ovom pristupu istraživač je suočen sa virtuelno beskonačnim prostorom za pretragu. Broj potencijalno pogodnih molekula u zavisnosti od ciljnog mjesta se može kretati od 1060-10100, od kojih zapravo treba odabrati one koje najviše obećavaju. Što je više podataka o strukturnim karakteristikama ciljnog mjesta dejstva poznato i inkorporirano u algoritam softvera, to će i pretraga biti lakša, brža i pouzdanija.

De novo dizajn treba da da odgovor na sljedeća pitanja:

- Na koji način "sastaviti" jedinjenja koje će biti kandidati? (problem konstrukcije)
- Kako procijeniti njegov potencijalni kvalitet? (problem vrednovanja)
- Kako se efikasno kretati kroz prostor za pretragu? (problem optimizacije)

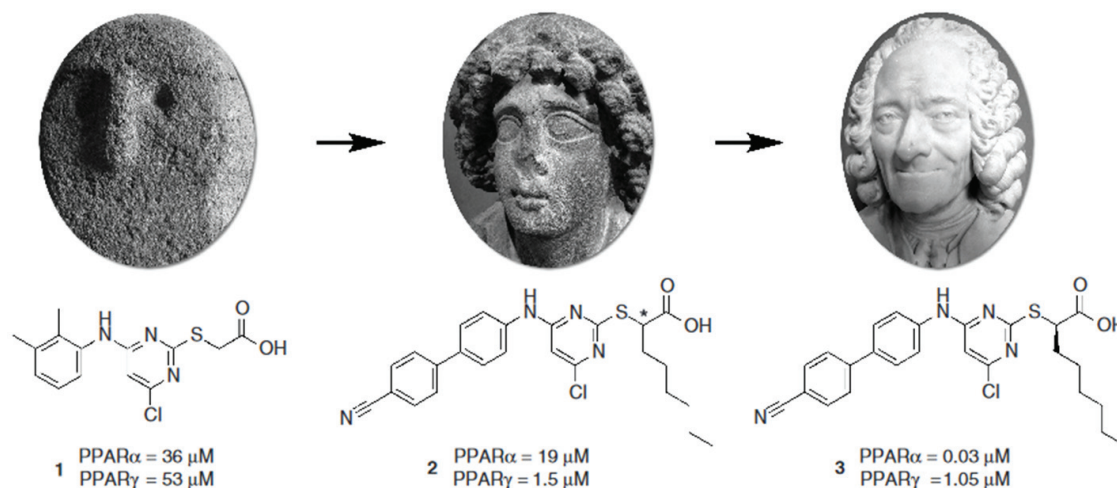
Sve informacije koje se odnose na interakciju između liganda i ciljnog mjesta dejstva predstavljaju primarna ograničenja, odnosno uslove koje jedinjenja kandidati moraju da zadovolje. *Structure-based* pristup najprije polazi od vezujućih mjesta, koja zapravo diktiraju oblik potencijalnog liganda, i daju podatak o tome koji ligand će zadovoljiti uslov uspješne interakcije sa ciljnim mjestom dejstva. Interakcije se uspostavljaju putem vodoničnih, elektrostatičkih i hidrofobnih veza. Vodonične veze su od posebnog interesa jer snažno ukazuju na strukturne karakteristike interagujućih domena – donora i akceptora vodonične veze.

De novo dizajn se može pokazati na primjeru liganda FK506. Na osnovu *X-ray* modela vezujućeg džepa određena su mjesta za interakciju, a ligand je dizajniran pomoću dva pristupa (Slika 2).



Slika 2. Razvoj liganda FK506

Treba imati na umu da *de novo* dizajn ne može odmah dati idealnu strukturu koja će biti *lead* jedinjenje. Postupak *de novo* dizajna se mora ponavljati, kako bi se u svakom koraku izvršila dorada jedinjenja. Na slici 3 je dat prikaz razvoja potentnog agoniste receptora aktiviranog proliferatorom peroksizoma.



Slika 3. Razvoj agoniste receptora aktiviranog proliferatorom peroksizoma

2.2. Dizajn lijekova zasnovan na ligandu (*Ligand-based drug design*)

Dizajn lijekova zasnovan na ligandu (ili indirektni dizajn lijeka) oslanja se na poznavanju strukture drugih molekula koji se vezuju za ciljno mjesto dejstva. Ovi molekuli se mogu koristiti za određivanje farmakofornog modela koji definiše minimum strukturnih karakteristika koje molekul mora posjedovati kako bi interagovao sa ciljnim mjestom dejstva. Drugim riječima, model ciljnog mjesta dejstva može biti definisan na osnovu saznanja o tome šta se vezuje za njega. Na osnovu ovog modela mogu se dizajnirati novi molekuli koji će na odgovarajući način interagovati sa ciljnim mjestom dejstva.

Smatra se indirektnim pristupom u otkrivanju lijekova jer ne zahtijeva poznavanje strukture ciljnog mjesta dejstva. Dva osnovna pristupa dizajnu lijekova zasnovanom na ligandu su:

- izbor jedinjenja na osnovu hemijske sličnosti sa poznatim aktivnim sastojcima korišćenjem neke mjere sličnosti;
- konstrukcija QSAR modela koji predviđa biološku aktivnost na osnovu hemijske strukture.

2.2.1. Kvantitativni odnos strukture i dejstva (*Quantitative Structure–Activity Relationship - QSAR*)

QSAR pristup u dizajniranju lijekova se zasniva na uspostavljanju matematičke povezanosti između hemijskih karakteristika i biološkog ponašanja strukturno sličnih jedinjenja. Cilj je formiranje pouzdanog matematičkog algoritma koji pruža razumnu osnovu za uspostavljanje prediktivnog modela korelacije. Osim što pruža matematičku povezanost, QSAR model omogućava i istraživanje hemijskih karakteristika kodiranih u deskriptorima. Deskriptori su numeričke vrijednosti koje predstavljaju osobine jedinjenja i pomažu u uspostavljanju matematičke korelacije. Zbog toga različite vrste deskriptora igraju značajnu ulogu u identifikaciji i analizi hemijske osnove koja je uključena u postupak koji se razmatra. Deskriptori, takođe, omogućavaju da se odgovarajućim promjenama u hemijskim strukturama izmijeni ili „prilagodi“ postojeće hemijsko ponašanje u željeno. Nadalje, u dobijanju matematičke korelacije ovakva analiza koristi hemijske informacije iz relativno malog broja jedinjenja, dok istovremeno omogućava predviđanje posmatranog odgovora za veliki broj jedinjenja. Ova posebna karakteristika je veoma važna kada se radi o biološkim (ili toksikološkim) podacima koji uključuju etička pitanja vezana za eksperimente na životinjama. QSAR se u ovom smislu pokazao vrijednom alternativnom metodom i preporuka je da se koristi za dizajn i razvoj biološki aktivnih molekula, kao i za prediktivnu toksikološku analizu. Budući da je ishod QSAR-a razvijen matematički odnos, ovakve studije omogućavaju predviđanje molekulskog ponašanja za nova jedinjenja ili čak hipotetičke molekule. QSAR metoda se može matematički predstaviti na sljedeći način:

$$\text{Biološka aktivnost} = f(\text{Hemijska struktura, fizičko-hemijske osobine})$$

Razvijena jednačina treba da obezbijedi uvid u suštinske strukturne zahtjeve za molekule, koji doprinose biološkom odgovoru ispitivanih molekula. Drugim riječima, odgovor jedinjenja se može matematički predstaviti kao funkcija deskriptora.

3. Zaključak

Moderno otkriće lijekova započinje razvojem novih tehnologija kompjuterske hemije. Brz napredak u razvoju molekularnih alata za modelovanje – u prvom redu dizajn lijekova pomoću kompjuterskih, tj. *in silico* metoda (*computer aided drug design*), kao i primjena kombinatorijalne hemije, automatizovanog skrininga, donosi brojne prednosti na putu do otkrića *lead* jedinjenja i njegove optimizacije, a sve u cilju otkrića novih lijekova.

In silico metode smanjuju vrijeme i troškove razvoja lijekova u odnosu na konvencionalne eksperimentalne pristupe, što potvrđuju brojni primjeri iz prakse.

Racionalno usmjeravanje resursa korišćenjem *in silico* metoda omogućava da kvalitetni, bezbjedni i efikasni lijekovi budu dostupni pacijentima u što kraćem vremenskom periodu.

4. Literatura:

- [1] D. Huh, G.A. Hamilton, D.E. Ingber, From 3D cell culture to organs-on-chips, *Trends Cell Biol.* 21 (2011) 745–754.
- [2] S. Ekins, J. Mestres, B. Testa, *In silico* pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond, *British Journal of Pharmacology*, 152 (2007) 21–37.
- [3] D. Ochoa, A. Hercules, M. Carmona, D. Suveges, A. Gonzalez-Uriarte, C. Malangone, A. Miranda, L. Fumis, D. Carvalho-Silva, M. Spitzer, Open Targets Platform: supporting systematic drug–target identification and prioritisation, *Nucleic Acids Res.* 49 (2021) D1302–D1310.
- [4] H.R. Noori, R. Spanagel, *In Silico Pharmacology: Drug Design and Discovery's Gate to the Future*, Springer, 2013.
- [5] D. Na, *User Guides for Biologists to Learn Computational Methods*, Springer, 2020.
- [6] A. Wadood, N. Ahmed, L. Shah, A. Ahmad, H. Hassan, S. Shams, *In-silico* drug design: an approach which revolutionarised the drug discovery process, *Drug Des. Devel. Ther.* 1 (2013) 3. [7] K. Mishra, L. Ganju, M. Sairam, P. Banerjee, R. Sawhney, A review of high throughput technology for the screening of natural products, *Biomed. Pharmacother.* 62 (2008) 94–98.
- [8] T.T. Talele, S.A. Khedkar, A.C. Rigby, Successful applications of computer aided drug discovery: moving drugs from concept to the clinic, *Curr. Topics Med. Chem.* 10 (2010) 127–141.
- [9] R. Byrne, G. Schneider, *In Silico Target Prediction for Small molecules*, *Systems Chemical Biology*, Springer, 2019, pp. 273–309.
- [10] A. Tropsha, *QSAR in Drug Discovery*, *Drug Design: Structure-And Ligand-Based Approaches*, 2010, p. 1.
- [11] T. Katsila, G.A. Spyroulias, G.P. Patrinos, M.-T. Matsoukas, Computational approaches in target identification and drug discovery, *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 14 (2016) 177–184.
- [12] K.H. Bleicher, H.J. Bohm, K. Muller, A.I. Alanine, Hit and Lead generation: Beyond high-throughput screening, *Nat Rev. Drug Discov.* 2 (2003) 369-378.
- [13] K.P. Suresh, M. Siddharth, V. Rao, S.V. Vadlamudi, Current approaches in Drug Discovery, *Pharma Times* 38 (2006) 8.
- [14] A.G. Robert, Hit and lead identification: Integrated technology based approaches, *Drug Discovery Today* 3 (2006) 367-375.



Biljka sa obećavajućim antiinflamatornim potencijalom: Izop



Dr sc. pharm Tijana Mićović
Institut za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore

Inflamacija je zaštitni odgovor mikro-cirkulacije, koji se pokreće nakon infekcije/povrede, a za cilj ima uklanjanje djelovanja štetnih stimulusa [1]. Inflammatorni procesi su povezani sa velikim brojem akutnih i hroničnih bolesti [2], od kojih su mnoge aktuelni problemi današnjice, npr. reumatoidni artritis, multipla skleroza, hronična astma, inflamatorne bolesti crijeva, psorijaza, kardiovaskularne i maligne bolesti [3]. Glavni antiinflamatorni lijekovi su glukokortikoidi i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL). Međutim, usljed brojnih neželjenih reakcija, koje su povezane sa primjenom postojećih antiinflamatornih lijekova, traže se alternativna jedinjenja, koja će ispoljiti zadovoljavajući antiinflamatorni efekat, uz manje neželjenih dejstava. Tu su posebno u fokusu prirodna jedinjenja, kao što su biljni polifenoli [4]. U te svrhe, najprije se ispituju one biljne vrste koje su tokom godina primjene u narodnoj medicini, pokazale da su djelotvorne kod inflamatornih procesa. Jedna takva vrsta je i

izop, *Hyssopus officinalis* L. (Lamiaceae).

Naime, u tradicionalnoj medicini se između ostalog koristi kod probavnih i crijevnih tegoba, za liječenje respiratornih bolesti, kao što su tuberkuloza, astma, hronični katar i bronhitis; takođe je vrednovan u liječenju reumatskih bolova, modrica, rana, opekotina, promrzlina, iritacija kože [5,6]. Dodatno, nalazimo i podatke u literaturi koji govore u prilog antiinflamatornom djelovanju ove vrste; npr. u radu Wang i sar. (2011) se navodi da vodeni ekstrakt herbe izopa djeluje kao potencijalni regulator diferencijacije T pomoćnih ćelija (Th1, Th2 i Th17) na transkripcionom nivou, čime doprinosi anti-upalnom djelovanju [7]. U radu Ma i sar. (2014), pokazano je da je u grupi asma-tičnih miševa koja je tretirana suvim vodenim ekstraktom *H. officinalis*, nivo eozinofila u bronhoalveolarnoj tečnosti i nivo imunoglobulina IgG i IgE u serumu, bio sličan zdravoj grupi, za razliku od grupe tretirane deksametazonom, gdje je došlo do povećanja

nivoa eozinofila u bronhoalveolarnoj tečnosti i povećanja nivoa serumskog IgE, dok je nivo serumskog IgG smanjen, u poređenju sa normalnom grupom. Navodi se da *H. officinalis* ne pokazuje samo antiinflamatornu aktivnost inhibirajući porast eozinofila i smanjujući nivoe IgE, već utiče i na imunoregulaciju [8].

Tradicionalna primjena, kao i dosadašnji literaturni podaci su dali dobre temelje za ispitivanje antiinflamatorne aktivnosti preparata herbe izopa. Naime, antiinflamatorna aktivnost metanolnih ekstrakata i etarskih ulja herbe izopa sakupljene na prirodnim lokalitetima u Crnoj Gori i Srbiji, ispitana je *in vitro*, a zatim je nastavljeno ispitivanje ekstrakata *in vivo*; sposobnost inhibicije enzimske aktivnosti cikooksigenaze-1 (COX-1) i cikooksigenaze-2 (COX-2), od strane dominantnih jedinjenja u ekstraktima (hlorogenska i rozmarinska kisjelina), procijenjena je *in silico*.

Za *in vitro* ispitivanje korišćeni su COX-1

i COX-2 enzimski testovi. In vivo antiinflamatorni potencijal ekstrakata (u dozama 50, 100 i 200 mg/kg) je procijenjen na modelu karagenanom izazvane inflamacije šape pacova. Molekularni doking je korišćen za in silico ispitivanje inhibitorne aktivnosti hlorogenske (eng. chlorogenic acid, CA) i rozmarinske kisjeline (eng. rosmarinic acid, RA), kao dominantnih jedinjenja u ispitivanim metanolnim ekstraktima, prema enzimima COX-1 i COX-2.

Dobijeni su zapaženi rezultati (Slika 1):

Značajna inhibitorna aktivnost je pokazana u COX-2 testu i to kada su u pitanju ekstrakti (etraska ulja nisu pokazala zapaženu aktivnost). Naime, svi analizirani ekstrakti (pri koncentraciji 20 µg/mL) su pokazali procenat inhibicije enzimske aktivnosti COX-2 koji se nije statistički značajno razlikovao od pozitivne kontrole, celekoksiba (pri koncentraciji 8.8 µM).

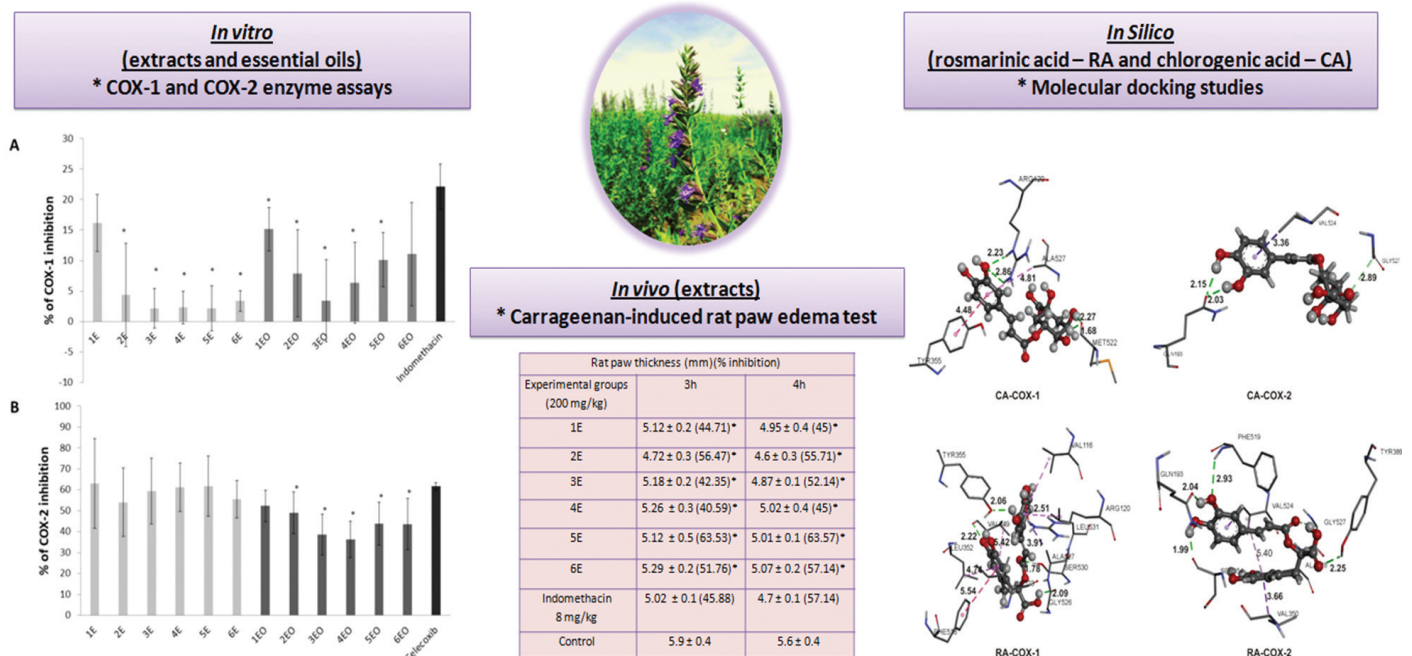
In vivo, svi ispitivani ekstrakti (u dozi od 200 mg/kg) su pokazali statistički značajan

($p < 0.05$) stepen inhibicije edema šape pacova u odnosu na kontrolu u drugoj fazi inflamacije indukovane karagenanom, koju između ostalog karakteriše sinteza prostaglandina. Dobijena aktivnost je uporediva ili veća u odnosu na referentnu supstancu, indometacin, pri koncentraciji od 8 mg/kg.

Inhibitorna priroda ispitivanih liganada prema COX-1 i COX-2 receptorima ispitana je in silico pomoću studija molekularnog dokinga. Prema dobijenim rezultatima RA i CA postižu efikasnu interakciju sa ciljnim receptorima. Najvažnije interakcije su H-veze, π - π , i π -alkil. Preliminarni rezultati sugerišu da ispitivana jedinjenja pokazuju bolju inhibitornu aktivnost prema COX-1 i COX-2 od standardnog NSAID, ibuprofena, što se vidi iz slobodne energije vezivanja (ΔG_{bind} u kJ mol⁻¹). Naime, vezivna energija ispitivanih jedinjenja prema COX-1 i COX-2 je bila u opsegu od -48.2 do -50.8 kJ mol⁻¹. Ibuprofen, kao NSAID, za ista receptorska ciljna mjesta, je pokazao značajno

višu energiju vezivanja ($\Delta G_{\text{bind}} = -31.3$ kJ mol⁻¹ za COX-1 i $\Delta G_{\text{bind}} = -30.9$ kJ mol⁻¹ za COX-2).

Dobijeni rezultati ukazuju na dobar antiinflamatorni potencijal herbe izopa i podržavaju tradicionalnu primjenu iste kod nekih upalnih procesa u narodnoj medicini. Takođe ukazuju na preliminarni zaključak da je mehanizam djelovanja ispitivanih metanolnih ekstrakata herbe izopa - inhibicija sinteze prostaglandina, najvjerovatnije preko inhibicije aktivnosti COX enzima (čemu pretpostavlja se, između ostalog doprinose dominantni sastojci, hlorogenska i rozmarinska kisjelina) i to naročito COX-2, kako se pokazalo u in vitro ispitivanju, što bi moglo da ima praktični značaj, s obzirom da brojna neželjena dejstva lijekova koji djeluju inhibitorno na aktivnost COX enzima, potiču od istovremene snažne inhibicije enzima COX-1 (koji je konstitutivni enzim u brojnim zdravim tkivima), pored COX-2.



Slika 1. In vitro, in vivo, in silico ispitivanje antiinflamatorne aktivnosti etarskih ulja i ekstrakata herbe izopa

Osim što opravdavaju primjenu u tradicionalnoj medicini, dobijeni rezultati otvaraju nova vrata i pozivaju na dodatna in vivo istraživanja naročito ekstrakata herbe izopa,

kako bi se istražili molekularni mehanizmi antiinflamatorne aktivnosti u živim sistemima i kako bi se u budućnosti možda razvio neki novi lijek ili suplement.

Rezultati su preuzeti iz Doktorske disertacije „Farmakognoksijska ispitivanja herbe izopa, *Hyssopus officinalis* L. (Lamiaceae) iz Crne Gore i Srbije“ (autor Tijana Mićović).

Literatura:

1. Fullerton, J.N.; Gilroy, D.W. Resolution of inflammation: A new therapeutic frontier. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016, 15, 551–567.
2. Yang, R.; Yuan, B.C.; Ma, Y.S.; Zhou, S.; Liu, Y. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb. *Pharm. Biol.* 2017, 55, 5–18.
3. Gautam, R.; Jachak, S.M. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Med. Res. Rev.* 2009, 29, 767–820.
4. Pushpa K.; Mahesh K. An overview on plants with anti-inflammatory potential. *Int. J. Curr. Pharm. Res.* 2017, 9, 1-4.
5. Tucakov, J. *Lečenje Biljem*; Zapis: Beograd, Srbija, 2010.
6. Judžentienė, A. Hyssop (*Hyssopus officinalis* L.) Oil. In *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*; Preedy, V., Ed.; Elsevier, Academic Press: London, UK, 2016; pp. 471–479.
7. Wang, H.Y.; Ding, J.B.; Halmurat, U.; Hou, M.; Xue, Z.Q.; Zhu, M.; Tian, S.G.; Ma, X.M. The effect of Uygur medicine *Hyssopus officinalis* L. on expression of T-bet, GATA-3 and STAT-3 mRNA in lung tissue of asthma rats. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology.* 2011, 27, 876–879.
8. Ma, X.; Ma, X.; Ma, Z.; Wang, J.; Sun, Z.; Yu, W.; Li, F.; Ding, J. Effect of *Hyssopus officinalis* L. on inhibiting airway inflammation and immune regulation in a chronic asthmatic mouse model. *Exp. Ther. Med.* 2014, 8, 1371–1374.



Uloga farmaceuta u terapiji cistične fibroze



Nikolina Kuzman

Doc. dr Tanja Vojinović

Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Studijski program Farmacija



Cistična fibroza (CF) ili mukoviscidoza je genetska bolest koja se nasljeđuje autozomno recesivno i pogađa preko 70000 ljudi širom svijeta. (1) Uzrok cistične fibroze je tačkasta mutacija gena CFTR (eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) koji se nalazi na hromozomu 7.

Više od 1700 mutacija je nađeno u CFTR genu koje imaju različit uticaj na razvoj i težinu oboljenja. (1,2) Pošto ne postoji lijek za cističnu fibrozu liječenje je simptomatsko i ima za cilj poboljšanje kvaliteta života pacijenata. Od prvih opisa cistične fibroze u medicinskoj literaturi, prije osamdesetak godina, dogodili su se značajni pomaci u trajanju i kvalitetu života. Zahvaljujući napredcima utemeljenim na boljem razumijevanju patogeneze i značajnim dostignućima primjenjivim u praksi, danas se uspješno liječe i dobro kontrolišu simptomi, te usporava napredovanje bolesti. (3) U Crnoj Gori su trenutno dostupni Kaftrio® i Kalydeco® (Trikafta®) za ukupno 19 pacijenata oboljelih od cistične fibroze, koji su prošli sve neophodne preglede prije njihovog uvođenja u terapiju. (4)



Bolest primarno pogađa respiratorni i digestivni trakt. (5) Kao posljedica mutacije javlja se poremećaj u transportu hloridnih jona što dovodi do jonske neravnoteže koja uzokuje stvaranje gustog sekreta i njegovo nakupljanje primarno u bronhiolama, tan-

kom crijevu, jetri i pankreasu. Prisustvo gustog, ljepljivog mukoznog sekreta uzokuje nastanak čestih bakterijskih infekcija, plućne insuficijencije, neplodnosti kod muškaraca zbog začepjenja sjemenih kanalića, problema sa varenjem i resorpcijom hranjivih

materija, ali dovodi i do oštećenja drugih organa. Simptomi variraju od osobe do osobe, ali uglavnom je prisutan uporan kašalj, ubrzano i otežano disanje, mučnina, povraćanje, stomaci problemi, gubitak težine i zastoj u rastu kod djece. (6)

Farmakoterapija je prvi izbor u liječenju, a kompleksni, doživotni režimi uzimanja lijekova zavise od tipa mutacije i zahvaćenih organa. Na dnevnom nivou, u prosjeku, pacijenti sa cističnom fibrozom koriste oko 10 različitih vrsta lijekova poput inhalacionih antibiotika, bronhodilatatora, antiinflamatornih lijekova, enzima pankreasa, CFTR modulatora, mukolitika i vitamina za liječenje respiratornih simptoma i drugih komplikacija, kao što su dijabetes, bol, gastritis, malnutricija, insuficijencija egzokrinog pankreasa, bilijarna ciroza, osteoporoza, infekcije, itd. Transplantacija pluća predstavlja jednu od opcija liječenja, pošto je upravo progresivno oštećenje pluća uzrok veće stope morbiditeta

i mortaliteta. (5)

Veliki broj lijekova, vremenski zavisna terapija, kao i troškovi liječenja, često znaju da budu uzrok loše komplijanse, naročito kod mlađih pacijenata, što povećava učestalost egzacerbacija, hospitalizacija, pojave depresije i anksioznosti. (6,7) Kompleksnost terapije zahtijeva multidisciplinarni zdravstveni tim u kojem su poželjni farmaceuti kao stručnjaci koji imaju značajnu ulogu u terapiji hroničnih bolesti pa i cistične fibroze. (8) U Velikoj Britaniji i Australiji farmaceuti se smatraju primarnim članovima zdravstvenog tima uključenog u liječenje ovih pacijenata, čije su dužnosti navedene u nacionalnim smjernicama. Kao najdostupniji zdravstveni radnici, procjenjuju komplijansu, preveniraju interakcije, edukuju pacijente o pravilnoj primjeni lijekova, nefarmakoloških mjera i pružaju podršku u daljem liječenju. Osim toga imaju i brojne druge uloge:

- Utvrđuju prikladnost uređaja za inha-

laciju i edukuju pacijente o pravilnoj tehnici i redosljedu primjene lijekova inhalacionim putem;

- Predlažu optimalan režim doziranja aminoglikozida i drugih antibiotika na osnovu farmakokinetičkih podataka (9);

- Pomažu u razvoju i implementaciji kliničkih smjernica i protokola liječenja cistične fibroze;

- Učestvuju u edukaciji i obrazovanju drugih zdravstvenih profesionalaca;

- Pružaju savjete o nabavci teško dostupnih lijekova;

- Sarađuju sa drugim članovima zdravstvenog tima na istraživanju cistične fibroze. (10, 11)

Pristup trenutnoj i budućoj terapiji cistične fibroze CFTR modulatorima i dalje će biti izazov s obzirom na visoku cijenu ovih lijekova, što ukazuje da će u budućnosti uloga farmaceuta biti od vitalnog značaja u istraživanjima koja se bave ovom problematikom. (12)

Reference:

1. Cystic Fibrosis Foundation. We are dedicated to improving the daily lives of people with cystic fibrosis. Available at: <https://www.cff.org/>.
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2019;7(12):e40]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65e124.
3. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, i sur. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8:65–124
4. CinMED izdao saglasnost za uvoz lijekova za liječenje cistične fibroze. Vlada Crne Gore. Dostupno na: <https://www.gov.me/cyr/mzd>
5. Cystic Fibrosis Foundation. Basics of lung care. Available at: <https://www.cff.org/Life-With-CF/Treatments-and-Therapies/Airway-Clearance/Basics-of-Lung-Care/>
6. Quittner AL, Saez-Flores E, Barton JD. The psychological burden of cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(2):187e191
7. Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M, et al. Pulmonary medication adherence and health-care use in cystic fibrosis. *Chest*. 2014;146(1):142e151.
8. Conway SP, Pond MN, Hamnett T, Watson A. Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51(1):29e33.
9. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Consensus C. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):7-26. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.12.002>
10. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. 2nd ed. Cystic Fibrosis Trust; 2011.
11. Cystic fibrosis standards of care, Australia. 2008. www.thoracic.org.au
12. Grant JJ, McDade EJ, Zobel JT, Young DC. The indispensable role of pharmacy services and medication therapy management in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2021;57(S1). doi:<https://doi.org/10.1002/ppul.25613>



Komunikacija farmaceuta sa terminalnim pacijentima



Ljudmila Radivojević

Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Studijski program Farmacija

Većina zdravstvenih radnika, uključujući i farmaceute, smatra da je teško komunicirati sa terminalno bolesnim pacijentima. Ljudi se obično osjećaju neprijatno kada razgovaraju o temi smrti i nisu sigurni šta da kažu, jer ne žele da kažu „pogrešnu“ stvar ili da uznemire pacijente. Ipak, većini terminalno bolesnih pacijenata je potrebna podrška okruženja kojem naravno pripadaju i farmaceuti. Činjenica je da farmaceuti postaju sve važniji u njezi terminalnih pacijenata zbog kompleksne terapije koja ih prati, i stanja u kojem se nalaze. Što je još važnije, farmaceuti mogu biti jedini zdravstveni radnici u svojoj zajednici koji su lako dostupni pacijentima i njihovim porodicama. Pored toga sve više pacijenata prima palijativnu njegu kod kuće koja nastoji da utješi pacijente i odstrani bol. Ključna komponenta palijativnog zbrinjavanja je efikasna komunikacija između pacijenata, farmaceuta i drugih pružalaca zdravstvenih usluga. Upravljanje ovim jedinstvenim potrebama zahtijeva jake

komunikacijske vještine, zbog čega farmaceut treba da bude profesionalno i emocionalno spreman da komunicira sa ovom populacijom pacijenata.

U radu sa terminalno bolesnim pacijentima treba koristiti odgovarajuće strategije komunikacije. Većina njih se odnosi na „sastanak sa pacijentima tamo gdje se nalaze“ što znači razumijevanje njihovog stanja i prilagođavanje njihovom stanju. Na primjer, pacijent može da poriče postojanje svoje bolesti, ili može biti ljut ili depresivan zbog svoje situacije. Tada je ključno postavljati otvorena pitanja kao što su „Kako ste danas?“ ili „Kako idu stvari?“ da bi farmaceut mogao da utvrdi spremnost pacijenta da razgovara o situaciji. Ne treba pretpostaviti da pacijenti ne žele da pričaju o tome. Čak i ako pacijenti ne reaguju na početku, na ovaj način ipak shvate da je farmaceut voljan da razgovara, pa postoji mogućnost da se kasnije otvore za komunikaciju. Pored toga, ne treba „gurati“ pacijente koji su u

poricanju ili su ljuti da promijene svoje percepcije ili osjećanja. Prihvatanje onoga što pacijenti osjećaju, bez obzira na strategije suočavanja koje koriste, je važan aspekt njege. Prije interakcije sa terminalnim pacijentima, farmaceut treba biti svjestan sopstvenih osjećanja u vezi sa smrću i sopstvenog mišljenja o komunikaciji sa ovim pacijentima. To podrazumijeva da farmaceut sebi da odgovore na pitanja poput „Da li obično izbjegavate razgovore sa terminalnim pacijentima?“, „Da li Vas podsjećaju na nekog Vama bliskog ko se bori sa neizlječivom bolešću?“, „Šta za Vas predstavlja smrt?“ i slično. Biti svjestan svojih osjećanja pomaže ne samo u medicinskom, već i u humanističkom zbrinjavanju ovih pacijenata. Ukoliko u ovim situacijama farmaceut uvidi da ne može da se snađe onda treba da uputi pacijenta kod drugog kompatibilnog farmaceuta ili zdravstvenog radnika. Mnogi farmaceuti su otkrili da samo iskrenost prema svojim osjećanjima poboljšava njihovu



interakciju sa terminalnim pacijentima. Samo tako što će reći „Ne znam šta da kažem trenutno. Recite mi kako mogu da Vam pomognem?“ ili „Osjećam se tako bespomoćno. Mogu li nešto učiniti za Vas?“ izraziće zabrinutost za pacijente i daje im priliku da podijele svoje brige. Kao i u bilo kojoj vrsti komunikacije sa pacijentom, stepen uključenosti u komunikaciju zavisice od uspostavljenog odnosa sa pacijentom. Ako je visok, onda će farmaceut samim tim biti otvoreniji u komunikaciji sa tim pacijentom u odnosu sa drugim. Takođe je važno postaviti granice onoga što se može učiniti za pacijenta. To znači da farmaceut mora saopštiti svoju zabrinutost bez podizanja očekivanja pacijenta da mu može pomoći u svim oblas-

tima života, kao što je davanje finansijskih savjeta ili priprema testameta.

Mnogi terminalni pacijenti shvataju da čine da se drugi ljudi osjećaju neprijatno. Dakle, oni imaju tendenciju da izbjegavaju određene interakcije. Međutim, ako farmaceut može da izrazi svoju nelagodnost ili iznerviranost zbog toga što ne zna kako da pomogne pacijentu istovremeno izražavajući zabrinutost za njega, pacijent će se obično osjećati opuštenije i spremnije da izrazi svoja osjećanja.

Nesporno je to da je farmaceut u kontaktu sa članovima porodice terminalnog pacijenta, koji će vjerovatno i sami imati posebne potrebe. Istraživanja su pokazala da članovi porodice prolaze kroz iste vrste faza (odricanje, pregovaranje, bijes, depresija i prihvatanje)

kroz koje prolaze umirući pacijenti, i potrebna im je podrška, a često i terapija lijekovima. Stoga, trebalo bi da farmaceut bude spreman da se nosi sa različitim emocijama koje su povezane sa svakom od navedenih faza i da pažljivo sluša sve članove u cilju utvrđivanja njihovih specifičnih potreba. Pri tome primjena motivacionog intervjua bi značajno pomogla u „razgovoru o smrti“.

Dakle, komunikacija sa terminalno bolesnim pacijentima i njihovim porodicama je izuzetno važna, te je ne treba izbjegavati, osim ako oni ne žele da pričaju o svojoj bolesti. Razlog tome je što odsustvo komunikacije može samo dodatno doprinijeti njihovoj izolaciji terminalno oboljelih i može reafirmisati ideju da je razgovor o smrti neprijatan.

Izvor informacija:

1. Beardsley R. S, Kimberlin C. L, Tindall W. N. 2008. Communication Skills in Pharmacy Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 242: 155

Polenska groznica: karakteristike, terapija i uticaj klimatskih promjena



Emma Milla

Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Studijski program Farmacija

Polenska groznica je vrsta alergijskog rinitisa uzrokovana polenom, takođe poznata kao polinoza. Predstavlja hronično oboljenje koje se manifestuje alergijskim zapaljenjem sluzokože.

Milioni ljudi pate od polenske groznice, ne samo u proljeće, već i tokom ljeta i jeseni. (1,2) Rizik od alergije zavisi od koncentracije polena u vazduhu. Međutim, broj alergena koje oslobađa polenovo zrno varira u zavisnosti od regiona, sezone, atmosferskih zagađivača i vlažnosti vazduha. (3) Polenova zrna oslobađaju, pored alergena, širok spektar bioaktivnih supstanci uključujući šećere i lipide. Kada se ove supstance udišu, one takođe mogu da stimulišu alergijske reakcije i odrede težinu alergijske reakcije na polen (tzv. alergenost polena).

Izloženost polenu uzrokuje inflamaciju sluzokože, a samim tim povećava vjerovatnoću respiratornih infekcija, čak i kod nealergičnih osoba. (4)

Uzročnici

Polinoza može biti izazvana polenom drveća (hrast, breza, javor, čempres, orah, maslina itd.) u periodu cvjetanja drveća koje traje do početka maja. Zatim nastupa sezona cvjetanja trave, koja traje od maja do druge polovine jula. Alergijske trave su mačji rep, livadarka, zubača, ovas, raž itd. Cvjetanjem korova, od jula do novembra, završava se sezona polinoze. Poznato je oko 250 vrsta alergernih korova, ali polensku groznicu najčešće izazivaju pelin, ambrozija, štir, bokvica.

Simptomi

Simptomi polenske groznice počinju rano u proljeće i završavaju se u jesen. Karakteristični simptomi su: rinoreja, nazalna kongestija, kihanje, nazalni pruritus, epistaksa, inflamacija sluzokože nosa i grla, smanjen osjećaj mirisa i ukusa, crvenilo i

suzenje očiju, svrab u očima, kašalj, otežano disanje, upala sinusa praćena glavoboljom i atopijski dermatitis. Rijetko može doći i do povećanja temperature. (6,8)

Dijagnoza

Dijagnoza polenske groznice se zasniva na kliničkim simptomima pacijenta. Senzibilizacija na polen se potvrđuje kožnim ubodnim testom i/ili detekcijom specifičnih IgE antitela protiv alergena u serumu pacijenta. Treba isključiti prisustvo astme kod svih pacijenata sa alergijskim rinitisom. Specifičniji testovi kao što su akustična rinometrija i rinomanometrija su neophodni samo u ograničenom broju slučajeva.

Alergija na polen je nedovoljno dijagnostikovana i često ostaje neliječena ili se pogrešno liječi. Stoga je potrebno podizanje svijesti o uticaju polenske groznice kako bismo pomogli ljudima da prepoznaju, spriječe i upravljaju simptomima alergije.

Neophodno je dijagnostikovati vrstu polena koji izaziva alergiju i započeti terapiju prije početka sezone polena. (6,8)

Terapija

Terapija polenske groznice uključuje izbjegavanje izlaganja polenu, farmakoterapiju i imunoterapiju (vaccine).

Izbjegavanje alergena znači smanjenje količine polena koji se udiše, kao i polena koji se taloži na odjeći i kosi dok pojedinac boravi van kuće tokom perioda oprašivanja. Najbolja mjera izbjegavanja polenske groznice je napuštanje područja gde se vrši oprašivanje, što može biti veoma teško. Pored toga, preporučuju se još irigacija nosa fiziološkim rastvorom soli za poboljšanje nosnog prohoda i uklanjanje sluzi i zrnca polena, održavanje prozora zatvorenim noću, izbjegavanje boravka na otvorenom tokom sezone polena, posebno ujutru (između 5 i 10 sati se oslobađa najviše polena) i uveče (između 19 i 22 sata, polen se spušta dok se vazduh hladi). Izbjegavanje sušenja odjeće na otvorenom u danima sa visokim nivoom polena u vazduhu, jer se polen može zalijepiti za odjeću.

Farmakoterapija je obično neophodna za kontrolu simptoma, a uključuje antihistaminike, u obliku spreja za nos ili tableta, i nazalne kortikosteroide. Pod antihistaminicima se podrazumijevaju antihistaminici

prve (prometazin, hlorfeniramin, difenhidramin i drugi) i druge (loratadin, cetirizin, levocetirizin i drugi) generacije. Antihistaminici prve generacije izazivaju jaku sedaciju i pospanost i mogu uticati na kvalitet života i svakodnevni rad u mnogo većoj mjeri nego sama bolest. Zbog toga se češće preporučuje korišćenje antihistaminika druge generacije. Nazalni kortikosteroidi su snažniji u poboljšanju nazalne prohodnosti od antihistaminika, a jednako su moćni u kontroli svih drugih nazalnih i očnih simptoma. Nosna prohodnost može se poboljšati nazalnim ili oralnim dekonjestivima, ali takav tretman treba svesti na što kraći period, jer nakon produžene upotrebe nazalnih dekonjestiva može doći do fenomena medikamentoznog rinitisa. (5,6,8)

Uticaj klimatskih promjena

Svjetska organizacija za alergije (World Allergy Organization) koja se sastoji od 109 alergoloških i imunoloških društava iz cijelog svijeta, smatra da će klimatske promjene uticati na početak, trajanje i intenzitet sezone polena, samim tim i na polensku groznicu. Ugljen-dioksid (CO₂), pored toga što je glavna komponenta procesa fotosinteze, on je ujedno i glavni uzrok zadužen za globalno zagrijavanje. Kada su izložene toplijim temperaturama i višim nivoima CO₂, biljke rastu snažnije i proizvode više polena nego

što bi inače. Topline temperature ne samo da povećaju koncentraciju polena i alergena u vazduhu nego povećaju i alergnost polena, što povećava rizik od alergijskih reakcija. Ljekari već prijavljuju porast simptoma i promjene u vezi sa trajanjem i intenzitetom polinoze koje prepisuju klimatskim promjenama. (1,2,4)

Sezonske alergije i astma predstavljaju značajan zdravstveni teret. Procijenjeno je da 10–30% globalne populacije boluje od polenske groznice i oko 300 miliona ljudi širom svijeta boluje od astme. Takođe izmijenjeni uslovi vlažnosti, vremenski ekstremi i grmljavine tokom sezone polena izazivaju veće koncentracije polena i alergena u vazduhu, što dovodi do težih alergijskih reakcija i napada astme. Očekuje se da će uticaji klimatskih promjena na sezonu polena, koncentracije i alergnost, dovesti do povećane izloženosti stanovništva polenu i aeroalergenima u budućnosti. (1) Ovo će povećati vjerovatnoću novih alergijskih senzibilizacija, prvobitno za slabe alergene. Kod već senzibiliziranih pojedinaca, očekuje se da će se trajanje i ozbiljnost alergijskih simptoma povećati pod klimatskim promjenama zbog dužih sezona polena i veće alergnosti polena. Ako se period tokom kojeg su ljudi izloženi polenu produžava, izbjegavanje alergena kao strategija suočavanja će postati komplikovanije, što će uticati na mentalno blagostanje pacijenata. (1,7)

Reference:

1. D'Amato, G., et al., 'The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens' (2020)
2. D'Amato G, et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J* 8(1):25 (2015),
3. Tegart, L.J., et al., "Pollen potency": the relationship between atmospheric pollen counts and allergen exposure' (2021)
4. Gilles, S., et al., 'The role of environmental factors in allergy: A critical reappraisal', *Experimental Dermatology* (2018)
5. WAO. World Allergy Organization White Book on Allergy. Milwaukee, WI: World Allergy Organization (2011)
6. European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI Patients Article) Dostupno na: <https://patients.eaaci.org/hay-fever/>
7. de Weger, L.A., et al., 'Long-Term Pollen Monitoring in the Benelux: Evaluation of Allergenic Pollen Levels and Temporal Variations of Pollen Seasons', *Frontiers in Allergy*, 2, (2021)
8. Hay Fever (Rhinitis) Symptoms and treatment, American College of Allergy, Asthma & Immunology Dostupno na: <https://acaai.org/allergies/allergic-conditions/hay-fever/>



Realnost bolesti retine

Anja Vujičić

Bolest mrežnjače je značajno javno-zdravstveno pitanje koje pogađa više osoba nego ikada ranije. Broj ljudi koji žive sa dva glavna uzroka gubitka vida – neovaskularnom senilnom degeneracijom makule (nAMD) i dijabetičkim makularnim edemom (DME) – širom svijeta će rasti, ⁽¹⁻⁸⁾ dodatno povećavajući pritisak na kapacitet zdravstvenog sistema.

Dijabetesna retinopatija predstavlja simptomatsku oftalmološku komplikaciju dijabetesa i glavni je uzrok gubitka vidne funkcije upravo u populaciji radno sposobnog stanovništva. Uspješna terapija i kontrola dijabetesa insulinom doprinijela je produžetku životnog vijeka dijabetesne populacije, ali je istovremeno značajno povećala broj komplikacija, kao što su nefropatija, neuropatija, a posebno retinopatija.

U kliničkoj slici dijabetesne retinopatije dominiraju dva procesa: jedan u predjelu makule, označen kao makulopatija, a drugi u predjelu ostatka retine - retinopatija. Procesi su udruženi. ⁽⁹⁾ S obzirom da, na nivou makule, patološki proces nastaje zbog krvarenja iz kapilara izmijenjenih usljed mikroaneurizmi i njihove propustljivosti za proteine plazme, klinički se manifestuje prisustvom edema makule. Ako je edem lokalizovan van centra makule, on ostaje asimptomatski, jer bolesniku vid nije ugrožen. Važan je edem koji zahvata centar, ili prijeti da ga zahvati. On se označava kao klinički značajan edem i najčešći je uzrok gubitka vidne funkcije kod dijabetesne populacije. ⁽¹⁰⁾

Dijabetesna retinopatija se odnosi na patološke procese van makule i podrazumijeva dva oblika: neproliferativnu i proliferativnu formu. ⁽⁹⁾

Kliničku sliku neproliferativne retinopatije karakteriše mozaik promjena: promjene na venama sa mjestimičnim suženjima i proširenjima koje liče na brojanicu, intraretinalne hemoragije kao znak hipoksije, bijeli, pamučasti eksudati koji su izraz hipoksije, kao i mikrovaskularne anomalije koje predstavljaju početak neoangiogeneze. ⁽¹¹⁾

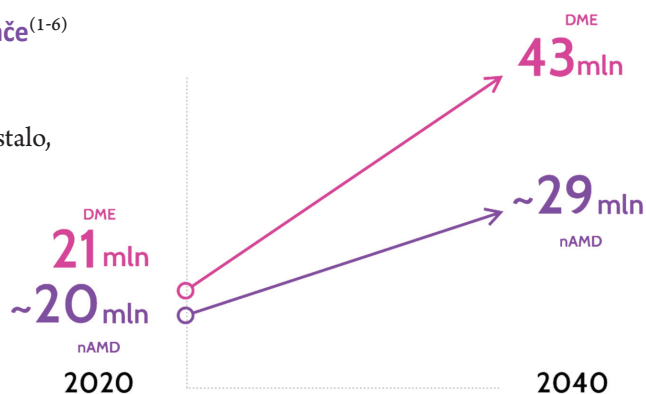
Senilna degeneracija makule se patogeno definiše kao progresivna i hronična inflamatorna degenerativna bolest, dok genetski govorimo o poligenomskom i multifaktorskom nasljeđivanju. ^(12,13)

Razlikujemo dvije forme bolesti, suhu i vlažnu, na osnovu odsustva ili prisustva abnormalnih horoidalnih krvnih sudova, odnosno posljedičnog curenja seruma ili krvi. Suva senilna degeneracija makule predstavlja hroničnu bolest koja obično uzrokuje neki stepen oštećenja vida i može, vremenom, napredovati do njegovog potpunog gubitka. ⁽¹²⁾

Sa druge strane, vlažna senilna degeneracija makule se rjeđe javlja, kod 10-15% pacijenata, i predstavlja agresivniji oblik, kod koga su simptomi nagli, a napredovanje bolesti brzo dovodi do potpunog gubitka vida. Kod većine pacijenata sa vlažnom formom bolest prvo zahvata jedno oko, dok drugo može ostati zdravo duži niz godina. ⁽¹²⁾

Predviđeni broj ljudi koji žive sa oboljenjem mrežnjače ⁽¹⁻⁶⁾

Ove bolesti mogu imati razoran uticaj na naš rad, naše zdravstvene sisteme i one do kojih nam je najviše stalo, tako što zatvaraju vrata ka nezavisnosti.



Ljudi se mogu boriti da obavljaju svakodnevne aktivnosti:⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

- Voze
- Čitaju
- Druže se
- Putuju
- Vide voljene osobe
- Imaju hobije

Oni koji žive sa gubitkom i oštećenjem vida (a često i njihovi najmiliji), takođe moraju da brinu i o finansijskim troškovima: izostanak sa posla, organizovanje dodatne njege, putovanja do svog ljekara.

Trenutna ograničenja terapije

Pokazalo se da anti-VEGF IVT tretmani poboljšavaju vid mnogim ljudima sa vaskularnim oboljenjem mrežnjače. Međutim, benefite ovih lijekova teško je postići i održati u stvarnom svijetu bez čestih injekcija.⁽¹⁹⁻²²⁾

Česte injekcije predstavljaju značajno opterećenje za živote ljudi i:⁽²³⁻²⁵⁾



U realnim kliničkim uslovima 22-57% ljudi sa nAMD prekine sa primjenom aVEGF terapije u prvih 5 godina (uobičajeni razlozi uključuju udaljenost do bolnice i broj posjeta)⁽²⁶⁻²⁸⁾

Rezultati vidne oštine se pogoršavaju tokom vremena uprkos injekcijama na svaka 2-3 mjeseca:



^(22,29) Analize iz realne kliničke prakse pokazale su da se prosjek poboljšanja vida kod osoba sa DME i nAMD pogoršava između 2 i 5 godine primjene aVEGF terapije, uprkos tome što ljudi primaju 4-5 injekcija godišnje.

Drugi patološki putevi bolesti mogu dovesti do dugotrajnih štetnih efekata na vid:⁽³⁰⁻³²⁾



Inhibicija samo VEGF-a ne rješava inflamatorni odgovor povezan sa napredovanjem nAMD-a i DME⁽³²⁾

Kontinuirano doziranje može ponuditi alternativno rješenje:⁽³³⁾



Kod većine pacijenata sa nAMD-om koji su primali kontinuiranu dozu anti-VEGF u fiksnom vremenskom periodu, uočena je stabilizacija ili poboljšanje vida⁽³³⁾

Vrijeme je za novi pristup

Neophodno je da razvijamo nove oblike terapije sa inovativnim mehanizmima djelovanja i efikasnijim mehanizmima isporuke kako bi se našlo rješenje za multifaktorsku prirodu bolesti mrežnjače, pomoglo pacijentima da postignu dugotrajnije poboljšanje vida i smanjio teret liječenja.

Reference:

1. Yau J, Rogers S, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556–64.
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Elsevier. 2017;128:40-50.
3. Cheloni R, Gandolfi SA, Signorelli C, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e022188. doi:10.1136/bmjopen-2018-022188.
4. Connolly E, Rhatigan M, O'Halloran AM, et al. Prevalence of age-related macular degeneration associated genetic risk factors and 4-year progression data in the Irish population. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:1691–95.
5. Bright Focus Foundation; Age-Related Macular Degeneration: Facts & Figures, 2019. Available from: www.brightfocus.org/macular/article/age-related-macular-factsfigures [Accessed December 2021].
6. Wong WL, Su X, Li X et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and metaanalysis. *The Lancet Global Health*. 2014; 2(2): e106-e116
7. Macon C, Carrier H, Janczewski A, et al. Effect of Automobile Travel Time Between Patients' Homes and Ophthalmologists' Offices on Screening for Diabetic Retinopathy. *Telemed J E Health*. 2018;24(1):11-20.
8. Rose MA, Vukicevic M, Koklanis K, et al. Experiences and perceptions of patients undergoing treatment and quality of life impact of diabetic macular edema: a systematic review. *Psychol Health Med*. 2019;24(4):383-401
9. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *Biomed Res Int*. 2014;2014:801269
10. Stitt AW. AGEs and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Oct;51(10):4867-74.
11. Heng LZ, Comyn O, Peto T et al, Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med*. 2013 Jun;30(6):640-50.
12. Ambati, J., Flower, BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron*. 2013;75(1): 26-39.
13. Deng, Y. et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*. 2022; 9; 62-79.
14. Elshout M, Webers CA, Van Der Reis MI, et al. Tracing the natural course of visual acuity and quality of life in neovascular age-related macular degeneration: A systematic review and quality of life study. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):120.
15. Xu K, Gupta V, Bae S, Sharma S. Metamorphopsia and vision-related quality of life among patients with age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(2):168-72.
16. Bian W, Wan J, Smith G, et al. Domains of health-related quality of life in age-related macular degeneration: a qualitative study in the Chinese cultural context. *BMJ Open*. 2018;8(4):e018756.
17. Prem SM, Khadka J, Gilhotra JS, et al. Exploring the quality of life issues in people with retinal diseases: a qualitative study. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;1(1):15.
18. Dev MK, Paudel N, Joshi ND, et al. Impact of visual impairment on vision-specific quality of life among older adults living in nursing home. *Curr Eye Res*. 2014;39(3):232-8
19. Ciulla TA et al. Visual Acuity Outcomes and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Intensity in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients: A Real-World Analysis of 49 485 Eyes *Ophthalmol Retina* 2020;4(1):19-30.
20. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751–61.
21. Ciulla TA et al. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes. *Br J Ophthalmol* 2021;105(2):216-21.
22. Glassman AR et al. *Ophthalmology* 2020;127(9):1201-10
23. Holekamp NM et al. Barriers to adherence to age-related macular degeneration and diabetic macular edema management plans: A multi-national qualitative study. Presented at ARVO 2021. May 1-7, 2021.
24. Sivaprasad S and Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:939-46.
25. Spooner KL et al. The burden of neovascular age-related macular degeneration: a patient's perspective. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2483–91

26. Boulanger-Scemama E, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: A five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38:620–7.
27. Obeid A, et al. Loss to Follow-up Among Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Who Received Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:1251–9.
28. Gillies MC, et al. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2015;122:1837–45
29. Monés J, Singh RP, Bandello F, et al. Undertreatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration after 10 Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Real World: The Need for A Change of Mindset. *Ophthalmologica*. 2020;243(1):1-8.
30. Adamis, Anthony P et al. Building on the success of anti-vascular endothelial growth factor therapy: a vision for the next decade. *Eye*. 2020;34(11):1966-72.
31. Chakravarthy U, Yang Y, Lotery A, et al. Clinical Evidence Of The Multifactorial Nature Of Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2018;38(2):343-51.
32. Jousseaume AM, Ricci F, Paris LP, et al. Angiopoietin/tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: A review of preclinical data. *Eye (Lond)* 2021;35:1305–16.
33. Peden MC, Suñer IJ, Hammer ME, Grizzard WS. Long-term outcomes in eyes receiving fixed-interval dosing of anti-vascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(4):803-8



Karboanhidraza i njeni inhibitori: Uloga i značaj u liječenju brojnih oboljenja



Dr pharm Damijan Nuculović

Prof. dr Snežana Pantović

Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Studijski program Farmacija

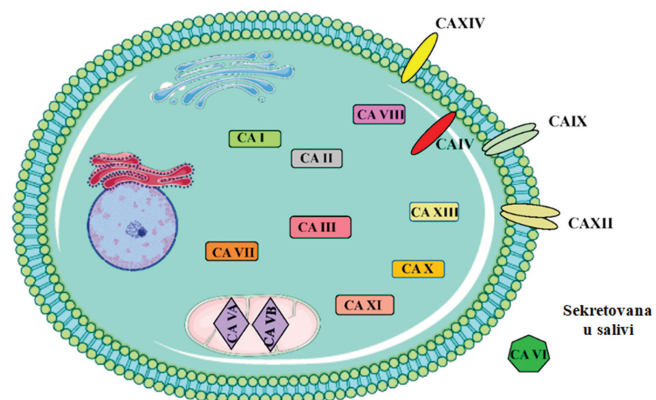


Karboanhidraza (CA) je enzim koji sadrži cink čija fiziološka funkcija je od velikog značaja za sve organizme sa višestrukom ulogom. Karboanhidraza reakcije ključne su za: disanje i transport CO₂ između metaboličkih tkiva, zatim sekreciju elektrolita u raznim tkivima i organima, regulaciju pH i homeostazu, fiksaciju CO₂ kod algi i zelenih biljaka, nekoliko metaboličkih biosintetičkih puteva kod kičmenjaka, tumorigenezu i transdukciju signala. Aktivacija i inhibicija ovog enzima može se koristiti klinički u prevenciji ili liječenju raznih poremećaja. Kao posljedica inhibitori karboanhidraze (CAI) imaju različite primjene u terapiji. Mnogi CAI su lijekovi protiv glaukoma, raka i gojaznosti, ili se koriste za liječenje raznih neuroloških poremećaja, kao što je epilepsija.

Kod sisara postoji 16 različitih izoenzima karboanhidraze i 2 proteina srodna karboanhidrazi (CARPs), sa različitim subćelijskim

lokacijama i distribucijom u tkivima. Postoji nekoliko citosolnih oblika (CA I-III i CA VII), pet izoenzima vezanih za membranu ćelije (CA IV, CA IX, CA XII, CA XIV i CA XV), dva mitohondrijalna oblika (CA VA i CA VB), kao i sekretovani enzimi karboanhidraze (u pljuvački i mlijeku; CA VI). Među izoformama koje su vezane za karboanhidrazu, izoforme

CA IV i CA XV su usidrene za membrane glikozilfosfatidilinozitolnim repom (GPI), dok su izoenzimi IX, XII i XIV transmembranski proteini koji posjeduju samo jedan transmembranski domen. Međutim, svih ovih pet izoenzima ima svoje aktivno mjesto izvan ćelije i stoga su poznati kao ekstracelularne karboanhidraze (slika 1).



Slika 1. Izoenzimi CA prisutni u humanoj ćeliji

Dodonein kao prirodni inhibitor CA

Prirodni proizvod, dodonein, izolovan iz afričke hemi-biljke parazita *Agelanthus dodoneifolius* koristi se kao lijek za liječenje kardiovaskularnih i respiratornih bolesti. Nakon dokazivanja vazorelaksantnog efekta na aorti pacova, hemijske modifikacije su omogućile da se generišu originalni analozi koji pokazuju selektivnu inhibiciju na humanu karboanhidrazu III (hCA III) i inhibiciju L-tipa Ca²⁺ struje i sada se mogu smatrati novim vodećim jedinjenjima za vazorelaksante.

Biološka potentnost dodoneina rađena je komparacijom sa acetazolamidom i verapamilom. Dodonein ispoljava efekat sličan verapamilu koji se ispoljava blokadom efluksa kalcijuma preko kanala L-tipa – bitan efekat u vazorelaksaciji. Sa druge strane dodonein ispoljava i efekte slične acetazolamide u kontroli ćelijskog transdukcijskog puta koji uključuje kalijumske kanale, što dovodi do promjene intracelularnog pH i membranskog potencijala. Tačnije, efekti navedenih lijekova su posljedica inhibicije karboanhidraze i/ili izoenzima što vodi ka: intracelularnoj alkalizaciji, aktivaciji BKCa kanala i hiperpolarizaciji membrane (slika 2).

Do danas se acetazolamid i verapamil daju zajedno u terapiji radi ispoljavanja kumulativnog efekta preko inhibicije Ca kanala i karboanhidraze. Međutim, istraživanja pokazuju da jedan od ova dva navedena lijeka u kombinaciji sa dodoneinom ostvaruje snažniji vazorelaksantni efekat u odnosu na prethodni terapijski izbor.

Inhibitori karboanhidraze i terapijska primjena

Oftalmologija

Inhibitori karboanhidraze su bitna klasa lijekova u liječenju glaukoma. Pored klasičnih, sistemski korišćenih sulfonamida (acetazolamid, metazolamid i etosolamid) posljednjih godina su postala dostupna dva agensa lokalnog dejstva, dorzolamid i brinzolamid. Ova dva lijeka su efikasna u smanjenju intraokularnog pritiska (IOP) za 20–25% u odnosu na dosadašnju terapiju i pokazuju manje neželjenih efekata u poređenju sa sistemski primijenjenim sulfonamidima. Jedina neželjena dejstva su crvenilo i peckanje oka koje potiče od kiselosti njihovog rastvora, što predstavlja problem za pacijente. Danas se rade nova modelovanja i sinteze novih jedinjenja koja

će korigovati njihovu pH i obezbijediti neutralnost sredine, čime će se pomenuta neželjena dejstva izbjeći.

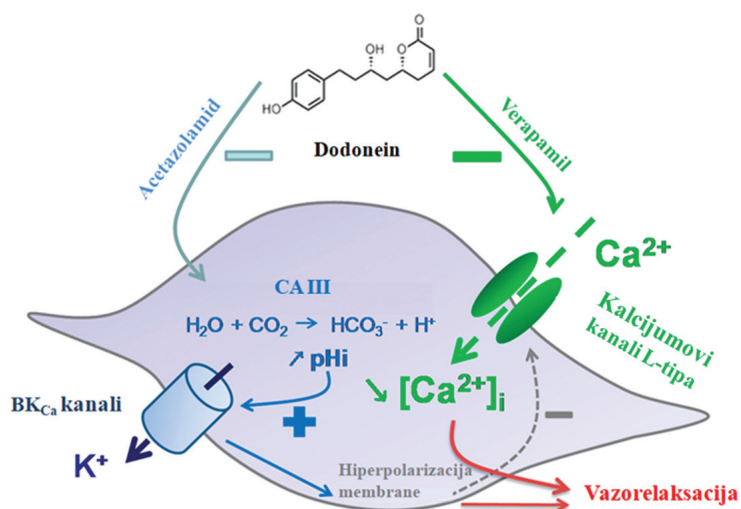
Kancerogeneza

Neki izoenzimi karboanhidraze se nalaze u ćelijama kancera, a nedostaju u zdravim normalnim ćelijama. Pokazalo se da je izoenzim CA IX visoko eksprimiran u mnogim tipovima kancera u stanjima hipoksije, a da je u normalnim tkivima prisutan u prilično ograničenoj količini. Jedan od bitnih mehanizama CA IX je da katalizuje hidrataciju CO₂ u HCO₃⁻ da bi se smanjio pH okruženja tumora. Ova spoznaja omogućava sintezu slabo baznih lijekova za liječenje metastazno-hemorezistentnih fenotipova karcinoma. Razvoj širokog spektra moćnih i selektivnih inhibitora CA IX, kao indisulam, mogao bi stoga pružiti korisne alate za isticanje tačne uloge CA IX u hipoksičnim karcinomima, za kontrolu pH (ne)ravnoteže tumorskih ćelija i za razvoj novih dijagnostičkih ili terapijskih aplikacija za upravljanje takvim tumorima.

Gojaznost

Gojaznost je multifaktorski poremećaj koji karakteriše višak masnog tkiva i danas predstavlja izazovan medicinski problem u svijetu. Ovaj poremećaj je uzrokovan pretjerano pozitivnim energetske bilansom, pri čemu je energetske unos veći od utroška, ali je tačna etiologija bolesti uglavnom nepoznata. Pacijenti koji probaju dijetu i povećanu fizičku aktivnost mogu najviše izgubiti 5-10% svoje tjelesne težine.

Bikarbonat je supstrat nekih karboksilirajućih enzima kao što su piruvat karboksilaza (PC), acetyl CoA karboksilaza (ACC) i karbamoil fosfat sintetaza I i II. Nekoliko izoenzima karboanhidraze je ključno za cijeli proces biosinteze masnih kiselina: CA VA i/ili CA VB unutar mitohondrija i CA II unutar citosola. Uključeni su u nekoliko biosintetskih procesa, kao što su sinteza uree, glukoneogeneza i lipogeneza. Ta neophodna količina HCO₃⁻



Slika 2. Mehanizam dejstva dodoneina

obezbijedena je katalizom koja uključuje mitohondrijalne izozime CA VA i CA VB (vjerovatno uz pomoć citosolnog izoenzima CA II visoke aktivnosti) (Slika 3), te inhibicijom ovih izoenzima karboanhidraze postiže se sniženje lipogeneze u adipocima, a time i stvaranje masnog tkiva. Ovakav efekat pokazuje tetr fluorometansulfonamid (TFM), što daje nadu za sve one koji imaju problem sa gojaznošću.

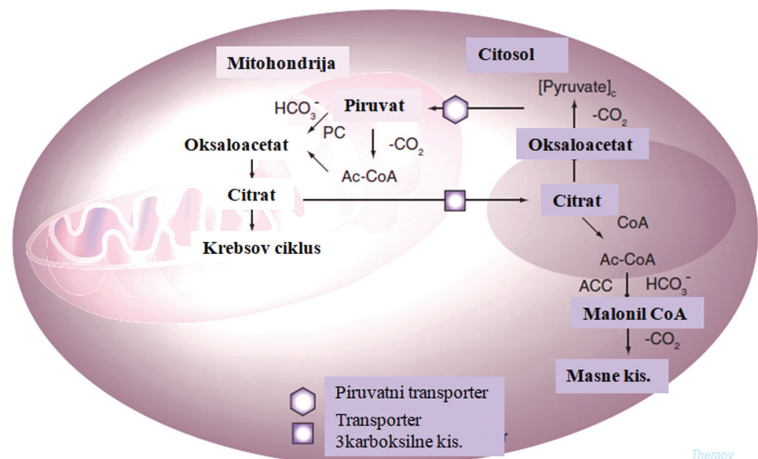
Na kraju, može se zaključiti da inhibicija karboanhidraze predstavlja važnu metu za sintezu novijih lijekova jer ima brojne ključne fiziološke uloge u organizmu, a one su sljedeće:

- Inhibicija CA III izaziva vazorelaksantno dejstvo, pa njeni inhibitori bi mogli postati vodeći hipotenzivni agensi,
- Inhibitori karboanhidraze smanjuju intraokularni pritisak pa imaju veliku primjenu u terapiji glaukoma,
- Inhibitori CA IX i II se mogu koristiti

kao dodatak hemoterapiji jer dovode do acidifikacije sredine tumora,

- Inhibitori CA VA i VB, ključnih izo-

enzima lipogeneze, mogu imati primjenu u terapiji gojaznosti za šta su potrebna nova istraživanja u vidu prospektivnih studija.



Slika 3. Prenos acetil grupa iz mitohondrija u citosol (kao citrat) za obezbjeđivanje supstrata za de novo lipogenezu

Reference:

1. Pastorekova S, Parkkila S, Pastorek J, Supuran CT: Carbonic anhydrases: current state of the art, therapeutic applications and future prospects. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 19, 199–229 (2004).
2. Scozzafava A, Mastrolorenzo A, Supuran CT: Modulation of carbonic anhydrase activity and its applications in therapy. *Expert Opin. Ther. Pat.* 14, 667–702 (2004).
3. Carreyre, H., Carré, G., Ouedraogo, M., Vandebrouck, C., Bescond, J., Supuran, C. T., & Thibaudeau, S. (2017). Bioactive Natural Product and Superacid Chemistry for Lead Compound Identification: A Case Study of Selective hCA III and L-Type Ca²⁺ Current Inhibitors for Hypotensive Agent Discovery. *Molecules*, 22(6), 915.
4. Mincione F, Starnotti M, Menabuoni L, Scozzafava A, Casini A, Supuran CT: Carbonic anhydrase inhibitors: 4-sulfamoylbenzenecarboxamides and 4-chloro-3-sulfamoyl-benzenecarboxamides with strong topical antiglaucoma properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, 1787–1791 (2001).
5. Thiry A, Dogné JM, Masereel B, Supuran CT: Targeting tumor-associated carbonic anhydrase IX in cancer therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 27, 566–573 (2006).
6. Svastova E, Hulikova A, Rafajova M et al.: Hypoxia activates the capacity of tumor-associated carbonic anhydrase IX to acidify extracellular pH. *FEBS Lett.* 577, 439–445 (2004).
7. Cecchi A, Hulikova A, Pastorek J et al.: Carbonic anhydrase inhibitors. Design of fluorescent sulfonamides as probes of tumor-associated carbonic anhydrase IX that inhibit isozyme IX-mediated acidification of hypoxic tumors. *J. Med. Chem.* 48, 4834–4841 (2005).
8. Supuran CT: Carbonic anhydrase inhibitors in the treatment and prophylaxis of obesity. *Expert Opin. Ther. Pat.* 13, 1545–1550 (2003).
9. Chegwiddden WR, Dodgson SJ, Spencer IM: The roles of carbonic anhydrase in metabolism, cell growth and cancer in animals. In: *The Carbonic Anhydrases – New Horizons*. Chegwiddden WR, Edwards Y, Carter N (Eds). Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland 343–363 (2000).
10. Hazen SA, Waheed A, Sly WS, Lanoue KF, Lynch CJ: Differentiation-dependent expression of CA V and the role of carbonic anhydrase isozymes in pyruvate carboxylation in adipocytes. *FASEB J.* 10, 481–490 (1996).



forxiga[®]

(dapagliflozin)

ZAŠTITIMO ŽIVOT

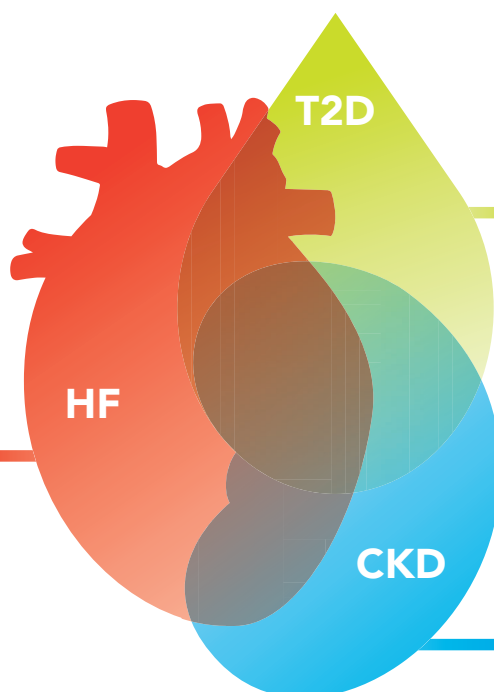
1 lijek - 3 indikacije



new

Nova HFpEF indikacija

Lijek Forxiga je indikovano kod odraslih osoba za terapiju simptomatske hronične srčane insuficijencije ¹



Lijek Forxiga je indikovano kod odraslih osoba i djetu uzrasta 10 godina i više za terapiju nedovoljno dobro kontrolisanog dijabetesa melitusa tipa 2 ¹

Lijek Forxiga je indikovano kod odraslih osoba za terapiju hronične bolesti bubrega ¹

T2D - dijabetes tip 2, HFpEF - srčana insuficijencija sa očuvanom ejakcijom, HF - srčana insuficijencija, CKD - hronična bolest bubrega,

Referenca:

1. Sažetak karakteristika leka Forxiga[®], mart 2023.

AstraZeneca 

Predstavništvo AstraZeneca UK Ltd
Milutina Milankovića 11, Beograd - Novi Beograd
Tel: 011 3336 900 • Fax: 011 3336 901
SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

ME-0059, april 2023.

Baza podataka za rekonstituciju/razblaživanje antibiotika



Poštovane kolegice i kolege,

Zadovoljstvo nam je da vam predstavimo vrlo značajan projekat na kom je radio tim bolničkih farmaceuta - **spec. dr pharm Vesna Bašić Milosević**, **spec. dr pharm Ljiljana Jauković** i **spec. dr pharm Zorana Šarović**, a ispred Sekcije bolničkih farmaceuta Crne Gore.

Riječ je o međunarodnom projektu pod nazivom "Implementacija baze podataka za rekonstituciju/razblaživanje antibiotika u Srbiji, Hrvatskoj, Sloveniji, Bosni i Hercegovini, Sjevernoj Makedoniji i Crnoj Gori u saradnji sa Španijom", koji je podržan od strane Evropskog udruženja bolničkih farmaceuta (EAHP).



Tim bolničkih farmaceuta Crne Gore učestvovao je u formiranju jedinstvene baze podataka za rekonstituciju/razblaživanje antibiotika

U saradnji sa kolegama iz drugih zemalja je dizajnirao veb sajt <http://eahp-see.com/> i mobilnu aplikaciju, Eahp-see.

Sa stanovišta efikasnosti i bezbjednosti primjene lijekova bilo je neophodno zdravstvenim radnicima obezbijediti informacije o pravilnom načinu pripreme lijeka. Sa ciljem da se olakša pristup podacima potrebnim za pripremu i primjenu parenteralnih antibiotika i sirupa, tim bolničkih farmaceuta Crne Gore i drugih zemalja formirao je jedinstvenu bazu podataka za rekonstituciju/razblaživanje antibiotika, a zatim dizajnirao veb sajt i mobilnu aplikaciju, koji se mogu lako pretraživati.



Cilj projekta je bio procjena znanja, stavova i prakse u vezi sa ovom temom među zdravstvenim radnicima u Srbiji, Hrvatskoj, Sloveniji, Bosni i Hercegovini, Sjevernoj Makedoniji i Crnoj Gori, kao i razvoj i implementacija jedinstvene baze podataka koja bi se mogla uvesti u bolničku praksu.

Tim bolničkih farmaceuta osmislio je ovaj projekat 2019. godine i aplicirao za sredstva Evropskog udruženja bolničkih farmaceuta (EAHP) predviđena za podršku međunarodnim projektima zemalja članica EAHP. Nakon završetka veoma kompetitivnog procesa, EAHP je odobrio sredstva, te je pokrenuta međunarodna saradnja Farmaceutske komore Crne Gore (FKCG), Saveza farmaceutskih udruženja Srbije (SFUS), Hrvatskog farmaceutskog društva (HFD), Slovenačkog farmaceutskog društva (SFD), Farmaceutske komore Makedonije (FKM) i Farmaceutskog društva Republike Srpske u saradnji sa kolegama iz Španije.

Želimo da vas upoznamo sa još nekoliko činjenica.

Od 2016. godine Sekcija bolničkih farmaceuta Crne Gore je punopravni član EAHP (European association of hospital pharmacists) <https://www.eahp.eu/>.

Evropsko udruženje bolničkih farmaceuta predstavlja članstvo nacionalnih asocijacija bolničkih farmaceuta. U ovom tijelu su obuhvaćene sve asocijacije bolničkih farmaceuta širom Evrope, takva struktura i organizacija doprinosi velikoj dinamici u radu i razmjeni ideja. Kao kruna takvih procesa je dizajniranje jedinstvene aplikacije i **BAZE PODATAKA ZA REKONSTITUCIJU/RAZBLAŽIVANJE ANTIBIOTIKA**.

Aplikacija je dizajnirana za Apple i Android platformu.

Spec. dr pharm Zorana Šarović

Spec. dr pharm Ljiljana Jauković

Spec. dr pharm Vesna Bašić-Milošević

<http://eahp-see.com/>



Predstojeći stručni skupovi



Mina Minić, dr pharm



Farmaceutska profesija nas obavezuje na učenje u kontinuitetu, kako bi savremene preporuke implementirali u praksi. Sa posebnim zadovoljstvom, među najavljenim stručnim skupovima iz oblasti farmaceutskih nauka ističem one koje su organizovani voljom i zalaganjem farmaceuta i zdravstvenih profesionalaca u Crnoj Gori:

4. Kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem pod sloganom “Moć farmacije – Snaga našeg zdravlja” i **II Crnogorska konferencija kliničke hemije i laboratorijske medicine** u sklopu **XXX Skupa Balkanske kliničko - laboratorijske federacije**.

Događaji poput ovih na najbolji način prikazuju profesiju, unapređuju njen imidž, omogućavaju timski pristup rješavanju problema i jačaju povjerenje kod javnosti.

Naučni programski odbori sastavili su multidisciplinarne programe, koji pokrivaju širok spektar važnih tema, dok će ugledni stručnjaci održati prezentacije o najnovijim naučnim dostignućima i izazovima struke.

4. KONGRES FARMACEUTA CRNE GORE sa međunarodnim učešćem

Budva, Crna Gora, 11-14. 05. 2023.

Tema: Moć farmacije – Snaga našeg zdravlja

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <http://www.farm-kongres.me/>

**25th INTERNATIONAL CONGRESS OF
CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE (WORLDLAB) AND
25th EUROPEAN CONGRESS OF
CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE (EUROMEDLAB)**
Rome, Italy, 21-25. 05. 2023.

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://2023roma.org/>

74. SIMPOZIJUM FARMACEUTA SRBIJE
Kopaonik, Srbija, 25-28. 05. 2023.

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://sfus.rs/dogadjaji/>

**6th INTERNATIONAL CONGRESS ON
PHARMACEUTICS & DRUG DELIVERY**
Rome, Italy, 23-24. 06. 2023.

Tema: A Panoramic View of Healing and Recent Medical and Pharmaceutical Advances

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://pharmaceutics.pharmaceuticalconferences.com/>

**16th INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIOSIMILARS
AND PHARMACEUTICALS**
Paris, France, 23-24. 06. 2023.

Tema - Future Prospects and Advancements of Biosimilars and Pharmaceuticals

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://biomarkers.healthconferences.org/>

**23rd INTERNATIONAL CONFERENCE ON
MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DESIGN**
Vienna, Austria 06-07. 07. 2023.

Tema: Current Emerging Practices In Clinical Medicinal Chemistry and Drug Design

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://medicinalchemistry.conferenceseries.com/>

36th WORLD CONGRESS ON PHARMACOLOGY
Amsterdam, Netherlands, 25-26. 07. 2023.

Tema: Addressing the Demand in Pharmacology and Drug Design Proficiency

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://pharmacology.pharmaceuticalconferences.com/>

**16th INTERNATIONAL CONFERENCE AND EXHIBITION ON
PHARMACOVIGILANCE & DRUG SAFETY**
Barcelona, Spain, 21-22. 08. 2023.

Tema: Employing therapeutic drug monitoring practices for ensuring enhanced drug safety

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://pharmacovigilance.pharmaceuticalconferences.com/>

**22nd INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL
SCIENCES & LIFE SAVING DRUGS**
Alberta, Canada (Hybrid), 28-29. 08. 2023.

Tema: Outlining the most recent developments in pharmaceutical sciences and life-saving medications

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://medicine.pharmaceuticalconferences.com/>

16th WORLD DRUG DELIVERY SUMMIT

London, UK, 06-07. 09. 2023.

Tema: Pharmaceutical Drug delivery and Technology Advancements

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://drugdeliveryeurope.pharmaceuticalconferences.com/>

XII KONFERENCIJA BIOHEMIJSKOG DRUŠTVA SRBIJE

Beograd, Srbija, 21-23. 09. 2023.

Tema: Biochemistry in biotechnology

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <http://www.bds.org.rs/>

FIP Brisbane 2023

81st FIP WORLD CONGRESS OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES

Brisbane, Australia, 24-28. 09. 2023.

Tema - Pharmacy building a sustainable future for healthcare – Aligning goals to 2030

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://brisbane2023.fip.org/>

XXX Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation II MONTENEGRIN CONFERENCE OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE

Herceg Novi, Crna Gora, 27-30. 09. 2023.

Tema: Precision medicine technologies and molecular diagnostics and etc.

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://www.bclf2023.org/>

2nd CONGRESS OF MOLECULAR BIOLOGISTS OF SERBIA (COMBOS2)

Beograd, Srbija, 06-08. 10. 2023.

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <http://www.bds.org.rs/>

20th INTERNATIONAL CONFERENCE ON PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

Barcelona, Spain, 09-10. 10. 2023.

Tema: Recent research, technology and applications in chemistry and pharmaceutical chemistry

Prijava za učešće i sve potrebne informacije na: <https://pharmaceuticalchemistry.pharmaceuticalconferences.com/>





TRIXEO® AEROSPHERE®

Formoterol/glikopironijum-bromid/budesonid
Suspenzija za inhalaciju pod pritiskom



Indikovano kao terapija održavanja kod odraslih pacijenata sa umjerenom do teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća koji nisu odgovarajuće liječeni IKS/LABA ili LABA/LAMA kombinacijom.¹

Referenca: 1. Sažetak karakteristika lijeka Decembar 2022.

Na osnovu člana 17 tačka 11, a u vezi sa čl. 26 tačka 8 i 48 tačka 4 Statuta Farmaceutске komore Crne Gore (Sl. list CG, broj 24/22) Skupština Farmaceutске komore Crne Gore, na sjednici održanoj 26.04.2023. godine, donijela je

GODIŠNJI PLAN I PROGRAM KONTINUIRANE FARMACEUTSKE EDUKACIJE ZA 2023. GODINU

Naziv teme: ULOGA FARMACEUTA U PROCESU DETEKCIJE I EVALUACIJE INTERAKCIJE IZMEĐU LIJEKOVA

Predavač: prof. Marina Kostić, Univerzitet u Kragujevcu

Rok realizacije: septembar 2023. godine

Obrazloženje:

Konačan efekat lijekova može biti promijenjen djelovanjem drugog lijeka ili lijekova. Pored lijek-lijek interakcija, konačan efekat lijeka može biti promijenjen i uticajem hrane, alkohola, faktora okoline kao i zbog prisustva bolesti.

Iako interakcije između lijekova mogu biti planirane u cilju postizanja povoljnijeg učinka na konačan ishod bolesti od interesa, često lijek-lijek interakcije se manifestuju ispoljavanjem štetnih i neplaniranih kliničkih ishoda. Štetne i neplanirane posljedice ovih interakcija se mogu manifestovati ispoljavanjem nepovoljnog kliničkog ishoda, pogoršanjem osnovne bolesti, ispoljavanjem novog klinički značajnog stanja, ispoljavanjem neželjenog dejstva lijeka i/ili ispoljavanjem toksičnosti.

Poznavanje mehanizma nastanka lijek-lijek interakcija jeste od suštinskog značaja u procesima njihove prevencije, rane detekcije i pravovremenog liječenja njihovih posledica.

U modernim zdravstvenim sistemima, glavni fokus profesionalne orijentacije farmaceuta jeste usmjeren na liječenje pacijenata, a farmaceut aktivno i odgovorno učestvuje u procesu liječenja pacijenata i svojim vještinama i znanjem može doprinijeti razvoju pozitivnih ishoda u liječenju i to kroz edukaciju i savjetovanje pacijenata kao i motivisanjem pacijenata da preuzmu aktivniju ulogu u procesu liječenja. Pozicija farmaceuta u zdravstvenim sistemima je i jedinstvena po stepenu interakcija sa pacijentima i u tom smislu farmaceuti mogu višestruko doprinijeti boljim ishodima liječenja bolesti na svim nivoima zdravstvene zaštite.

S obzirom na jedinstvenu poziciju farmaceuta u okviru zdravstvenih sistema, njihov doprinos u procesu detekcije i monitoringa interakcija između lijekova je višestruk:

- farmaceut je dužan da pri izdavanju lijeka upozna pacijenta sa potencijalnim interakcijama kako sa drugim lijekovima, tako i sa nutritivnim suplementima, alkoholom...;

- u procesu izdavanja lijekova dužnost farmaceuta je da posebno obrati pažnju i na ovaj aspekt djelovanja lijekova, posebno u slučajevima polifarmacije;

- prilikom sumnje na moguć nastanak interakcija između lijekova farmaceut je dužan da iste provjeri uvidom u dostupne baze podataka, bilo da su u pitanju knjige ili elektronske baze;

- farmaceut ima profesionalnu obavezu da pacijenta uputi na adekvatan medicinski pregled kako bi se ispoljena klinička manifestacijalijek-lijek interakcija dodatno dijagnostikovala i liječila ukoliko je to neophodno, odnosno kako bi se aktuelna terapija korigovala;

- dužnost farmaceuta je i da kontinuirano prati i edukuje se o ovom aspektu djelovanja lijekova.

Interakcije između lijekova doprinose ispoljavanju ne samo medicinskih već i socioekonomskih posledica liječenja bolesti od interesa. U tom smislu, uloga farmaceuta u prevenciji, ranoj detekciji i pravovremenom liječenju posledica lijek-lijek interakcija je od suštinskog značaja kako u bolničkim tako i u vanbolničkim uslovima.

Cilj:

Sagledavanje osnovnih mehanizama nastanka lijek-lijek interakcija. Evaluacija faktora rizika koji doprinose češćem ispoljavanju ovog aspekta djelovanja lijeka. Upoznavanje sa elektronskim bazama podataka koje se mogu koristiti i detekciji ali i u evaluaciji interakcija između lijekova. Saradnja farmaceuta, ljekara i pacijenta u sprovođenju mjera i strategija u cilju prevencije, rane detekcije i pravovremenog liječenja posledica interakcija između lijekova.

Naziv teme: OSNOVE FARMAKOEKONOMSKIH EVALUACIJA I ZNAČAJ REZULTATA OVIH ANALIZA SA ASPEKTA FARMACEUTA

Predavač: prof. Marina Kostić, Univerzitet u Kragujevcu

Rok realizacije: septembar 2023. godine

Obrazloženje:

U socioekonomskim uslovima koji su aktuelni, odluke koju donose zdravstveni radnici a koje se tiču primjene novih terapijskih i dijagnostičkih procedura u velikoj mjeri zavise i od rezultata ne samo studija koje procjenjuju efikasnost, već i studija koje evaluiraju farmakoeкономski aspekt planiranih zdravstvenih intervencija. U modernim zdravstvenim sistemima imperativ je na racionalnoj alokaciji budžeta koji je planiran za ostvarivanje predviđenih zdravstvenih intervencija i u tom smislu zdravstveni profesionalci, ljekari, farmaceuti i stomatolozi, moraju poznavati metodološki pristup farmakoeкономskih studija kao i načine za procjenu validnosti i posledičnu implementaciju rezultata ovih studija u svakodnevnom radu.

Poznavanjem i primjenom znanja i vještina iz domena farmakoeconomije farmaceuti mogu doprinjeti razvoju ne samo efikasnije već i isplativije farmaceutske zdravstvene zaštite i to:

- sagledavanjem farmakoeкономskog aspekta bolesti evaluacijom direktnih, indirektnih i ukupnih troškova;
- sagledavanjem farmakoeconomskog aspekta bolesti od interesa u zavisnosti od primjenjene perspektive farmakoeconomске analize;
- adekvatnom interpretacijom rezultata osnovnih tipova farmakoeconomskih analiza kao što su: analiza odnosa troškova i kliničkog efekta, analiza odnosa troškova i korisnosti, analiza odnosa troškova i dobiti i analiza minimiziranja troškova;
- adekvatnom interpretacijom rezultata farmakoeconomskih studija modeliranja.

Iako je farmakoeconomija relativno mlada naučna disciplina, značaj rezultata farmakoeconomskih analiza je prepoznat i oni su sastavni dio rezultata sumiranih u smjernicama dobre kliničke prakse na globalnom nivou. Poznavanje metodološkog pristupa farmakoeconomskih analiza, osnova procjene validnosti ovih istraživanja i konačno njihovo korišćenje u svakodnevnom radu farmaceuta može doprinjeti razvoju farmaceutske zdravstvene djelatnosti ne samo u medicinskom već i socio-ekonomskom smislu.

Cilj

Upoznavanje sa ulogom farmaceuta u izvođenju farmakoeconomске analize. Sveobuhvatna analiza farmakoeconomskih evaluacija. Interpretacija rezultata farmakoeconomskih analiza i značaj njihove primjene u svakodnevnom radu farmaceuta.

Naziv teme: ULOGA FARMACEUTA U SPROVOĐENJU I PROMOCIJI HPV VAKCINACIJE

Predavač: dr Milko Joksimović, spec. epidemiologije, Institut za javno zdravlje Crne Gore

Rok realizacije: mart 2023. godine

Obrazloženje:

Na osnovu poslednjih službenih podataka iz Nacionalnog registra za maligne neoplazme, u Crnoj Gori je za period od godinu dana registrovano 106 novoootkrivenih slučajeva raka grlića materice/46 žena preminulih od ove bolesti. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije za 2020. godinu, Crna Gora ima najveću dobno standardizovanu stopu obolijevanja (26,2/100 000 žena) i umiranja (10,5/100 000 žena) od raka grlića materice u Evropi (*podaci IJZ www.ijzcg.me*).

HPV vakcinacija u Crnoj Gori je počela 26.09.2022. godine. U pitanju je vakcina koja je veoma efikasna u sprečavanju bolesti/stanja uzrokovanih ciljnim tipovima HPV, a ujedno i veoma bezbjedna (primjenjuje se u svijetu duže od 15 godina, dato je preko 270 000 000 doza u preko 100 država u kojima se ova vakcina koristi).

Slogan Instituta za javno zdravlje "HPV vakcinacija je prevencija kancera" možda najbolje opisuje značaj ove javnozdravstvene intervencije za zdravlje pojedinca i populacije.

Cilj:

- Edukovati farmaceute o ključnim segmentima HPV vakcinacije i karakteristikama HPV vakcine (kvalitet, efikasnost, bezbjednost)
- Uključiti farmaceute u promociju HPV vakcinacije
- Angažovanjem farmaceuta i njihovom saradnjom sa epidemiolozima iz IJZ i ostalim zdravstvenim radnicima povećati stopu HPV vakcinacije u Crnoj Gori

Naziv teme: ULOGA FARMACEUTA U LEČENJU AKUTNIH INFEKCIJA GORNJIH RESPIRATORNIH PUTEVA

Predavači:

1. Dr Katarina Mitrovic, spec. ORL, alergolog, Klinički centar Crne Gore
2. Mr ph spec. Lidija Čizmović, Institut za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore

Rok realizacije: oktobar 2023. godine

Obrazloženje:

Akutne respiratorne infekcije, a naročito one lokalizovane u gornjim respiratornim putevima, su najčešći razlog posjetama izabranom ljekaru, pedijatru kao i konsultacija u apoteci od strane farmaceuta. Ujedno, svjesni smo da se često pribjegava propisivanju i upotrebi antibiotske terapije i pored činjenice da, kada je riječ o uzročnicima, virusi su zastupljeni u visokom procentu. Crna Gora se i pored velikih napora koji se ulažu, ubraja u zemlje sa visokom potrošnjom antibiotika. Prema podacima CinMED-a u 2021. godini, antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu su bili na drugom mestu po ukupnoj potrošnji lijekova u EUR, odmah nakon antineoplastika i imunomodulatora. Pored toga liječenje navedenih infekcija često počinje sa cefalosporinskim antibioticima viših generacija. Farmaceuti, kao značajna karika u zdravstvenom sistemu Crne Gore, mogu u velikoj mjeri doprinijeti podizanju svijesti i informisanosti o pravilnoj upotrebi antibiotika za liječenje vanbolničkih respiratornih infekcija i antimikrobnoj rezistenciji.

Cilj:

- Predstaviti pregled potrošnje antibiotika u Crnoj Gori u proteklom periodu
- Predstaviti posljednje smjernice za liječenje infekcija gornjih disajnih puteva Evropskog respiratornog udruženja (ERS) i Američkog torakalnog udruženja (ATS), smjernice zemalja iz regiona;
- Podsjetiti na ulogu farmaceuta u savjetovanju mjera prevencije i simptomatske terapije kod virusnih infekcija, kao i simptomatologiju koja ukazuje na neophodnost upućivanja pacijenta ljekaru.

Naziv teme:

- **MAGISTRALNI I GALENSKI LIJEK – ŠTA IH SPAJA, A ŠTA RAZDVAJA**
- **3D ŠTAMPA KAO INOVATIVNI KONCEPT (ILI PRISTUP) OBEZBJEĐENJA PERSONALIZOVANE TERAPIJE**

Predavači:

1. Nataša Živanović, primarijus, diplo. farmaceut, specijalista farmaceutske tehnologije, apotekarska ustanova Galena Lab, Beograd
2. Milana Vukov, dipl. farmaceut, specijalista farmaceutske tehnologije, apotekarska ustanova Galena Lab, Beograd
3. Gordana Boljević – dr pharm, doktorant, Institut za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore

Rok realizacije: novembar 2023. godine

Obrazloženje:

Magistralni lijek je individualizovani lijek izrađen u laboratoriji apoteke na osnovu primljenog i evaluiranog recepta ljekara, propisanog na ime pacijenta. Savremeni koncept liječenja pacijenta kao pojedinca sa specifičnim terapijskim potrebama i potrebe zdravstvenog sistema doprinijeli su da se danas u apotekama izrađuju najsavremeniji farmaceutske oblici lijekova čije terapijske

djelovanje i način primjene predstavljaju dodatnu vrijednost u liječenju.

Personalizacija medicine u farmakoterapiji stvara veće mogućnosti za terapijsku primjenu postojećih, kao i razvoj novih magistralnih lijekova. Izradu magistralnih lijekova danas prate sve zahtjevniji regulatorni zahtjevi sigurne izrade sa definisanim zahtjevima kvaliteta i stabilnosti.

Galenski lijek je lijek izrađen na osnovu važećih farmakopeja ili važećih magistralnih formula u galenskoj laboratoriji u seriji do 300 komada. Namijenjen je pacijentima apoteke, odnosno druge zdravstvene ustanove, odnosno drugog oblika zdravstvene službe kada ne postoji ili nije dostupan lijek za koji je izdata dozvola za lijek.

Pružanje očekivane farmaceutske usluge i optimalnog nivoa zdravstvene zaštite korisnika postiže se ukoliko su obezbijeđeni odgovarajući prostor i oprema, stručan i obučen kadar, stručna literatura, ispravno propisivanje i procjena ljekarskog recepta, sprovođenje ocjene dobavljača i kvaliteta polaznih materijala, postupak izrade magistralnog ili galenskog lijeka, procjena stabilnosti, signiranje i pravilno izdavanje. Postoji značajan broj kritičnih i rizičnih faktora u izradi i izdavanju magistralnih i galenskih lijekova koje treba stalno pratiti, analizirati i kontrolisati.

Obezbjeđenjem kvaliteta kroz implementaciju standarda i smjernica Dobre apotekarske prakse smanjuje se rizik od pravljenja greške i osigurava potreban kvalitet, bezbjednost i efikasnost magistralnog i galenskog lijeka.

3D štampanje je aditivna tehnologija proizvodnje pomoću koje se objekti formiraju od materijala koji se nanose u slojevima, na osnovu digitalnih modela. Oskora, 3D štampanju je pažnju počela da posvećuje i farmaceutska industrija, prvenstveno zbog revolucije koju je ova tehnologija uvela u pogledu personalizovanog doziranja i izrade farmaceutskih oblika specifičnih oblika i dimenzija, što najbolje potvrđuje primjer prvog lijeka proizvedenog pomoću 3D štampača odobrenog od strane američke Agencije za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration, FDA*) avgusta 2015. godine.

Tradicionalno, tablete se industrijski proizvode u jednoj ili nekoliko jačina, koje su se pokazale pogodnim kod većine pacijenata. Međutim, poznato je da na istu dozu lijeka ne reaguju jednako svi pacijenti, što može biti posljedica razlika u genetskom profilu pacijenta, stanju bolesti, polu, starosnoj dobi, tjelesnoj težini itd. Razumijevanje ovih karakteristika naglašava potrebu za personalizovanom medicinom, koja podrazumijeva prilagođavanje terapije pacijentima u zavisnosti od njihovih individualnih karakteristika i potreba. Stoga su sve češći zahtjevi prema farmaceutskoj industriji za razvoj formulacija „skrojenih“ prema potrebama pojedinačnih pacijenata, a kao jedna od mogućnosti u ostvarenju tog cilja vidi se upravo primjena tehnologije 3D štampanja, na način što će omogućiti proizvodnju malih serija lijekova prilagođenih individualnim karakteristikama i potrebama pacijenata.

Ovaj Plan će se primjenjivati od 1. maja 2023. godine, a prestaje da važi Godišnji plan i program KFE br. 984/22 od 15.11.2022. godine.

Broj: 280/23

Podgorica, 26.04.2023. godine

PREDSJEDNIK IZVRŠNOG ODBORA
Milanka Žugić, dipl. ph

Na osnovu člana 17 Statuta Farmaceutске komore Crne Gore Skupština Farmaceutске komore Crne Gore, na sjednici održanoj 26.04.2023. godine donijela je

PRAVILNIK

O KONTINUIRANOJ FARMACEUTSKOJ EDUKACIJI I NAČINU VREDNOVANJA SVIH OBLIKA STRUČNOG USAVRŠAVANJA FARMACEUTA

I OPŠTE ODREDBE

Član 1

Ovim Pravilnikom utvrđuju se načela, vrste, programi, način i dužina trajanja kontinuirane farmaceutске edukacije (u daljem tekstu: KFE), određuju se ustanove i udruženja koja mogu sprovesti postupak kontinuirane farmaceutске edukacije, kriterijumi na osnovu kojih se vrši vrednovanje svih oblika stručnog usavršavanja, kao i druga pitanja od značaja za sprovođenje KFE.

Član 2

Stručno usavršavanje farmaceuta predstavlja kontinuiran postupak sticanja novih saznanja i novih praktičnih vještina. Stručno usavršavanje i inoviranje znanja, shodno trendovima razvoja farmaceutске struke i nauke, pravo je i obaveza svakog farmaceuta.

Cilj stručnog usavršavanja farmaceuta jeste da nova saznanja sprovodi u praksi, radi održavanja i unapređenja kvaliteta svoga rada.

Član 3

Načela stručnog usavršavanja i KFE su:

- Dostupnost programa stručnog usavršavanja i uključivanje svih farmaceuta u kontinuiranu edukaciju;
- Jedinstvenost usavršavanja farmaceuta u sticanju i primjeni znanja i vještina farmaceutске djelatnosti, što znači da farmaceutska znanja i vještine treba primjenjivati na jedinstven način u obavljanju farmaceutске djelatnosti;
- Naučna osnovanost i savremenost stručnog usavršavanja, kao i informisanost o novim svjetskim dostignućima iz područja farmacije;
- Osposobljenost farmaceuta prema svjetskim standardima;
- Slobodan izbor u postupku stručnog usavršavanja, odnosno mogućnost i pravo svakog farmaceuta na izbor sadržaja i oblika stručnog usavršavanja i
- Kategorizacija i vrednovanje oblika stručnog usavršavanja.

Član 4

Zdravstvena ustanova dužna je da farmaceutima obezbijedi stručno usavršavanje, prema programu edukacije kadrova zdravstvenih ustanova i prema godišnjem planu i programu kontinuirane edukacije (u daljem tekstu: GPPKFE) koji donosi Izvršni odbor Farmaceutске komore Crne Gore na predlog Komisije za kontinuiranu farmaceutsku edukaciju (u daljem tekstu: Komisija).

Zdravstvena ustanova je dužna da farmaceutu obezbijedi plaćeno odsustvo za KFE, kao uslov za obnavljanje licence za rad.

Sve oblike stručnog usavršavanja vrednuje Komisija u skladu sa ovim Pravilnikom.

II OBLICI STRUČNOG USAVRŠAVANJA

Član 5

KFE sastoji se od obrazovnih aktivnosti koje služe da se održe, razviju ili povećaju znanja, vještine i profesionalna dostignuća koje farmaceut koristi da pruži usluge pacijentima, javnosti i profesiji.

KFE predstavlja skup znanja i vještina opšte priznatih i prihvaćenih od strane stručne farmaceutske javnosti.

KFE, kao oblik stručnog usavršavanja, obuhvata:

1. usavršavanje u okviru postdiplomskih studija, zdravstvenih i akademskih, specijalizacija i subspecijalizacija;
2. učešće na kongresima;
3. učešće na simpozijumima;
4. učešće na kursevima/seminarima;
5. učešće na radionicama;
6. učešće na stručnim usavršavanjima;
7. stručne oblike usavršavanja u organizaciji Farmaceutске komore Crne Gore (u daljem tekstu: Komora)/on-line platforma Komore;
8. studijske boravke;
9. mentorstva;
10. projekte;
11. objavljivanje članaka u stručnim i naučnim časopisima ili publikacijama ;
12. prijave neželjenog dejstva lijekova;
13. učenje na daljinu (e-learning).

Usavršavanje u okviru postdiplomskih studija, zdravstvenih i akademskih, specijalizacija i subspecijalizacija je sticanje zvanja doktora nauka, magistra nauka, specijaliste, subspecijaliste i primarijusa.

Kongres podrazumijeva nacionalne i međunarodne skupove na kojima se razmatraju i obrađuju teme koje su bitne za određenu granu ili oblast farmaceutske struke/nauke.

Kongres može biti nacionalni, nacionalni sa međunarodnim učešćem i međunarodni.

Nacionalni kongres može organizovati crnogorsko stručno ili naučno udruženje, druga odgovarajuća institucija (Univerzitet Crne Gore, zdravstvene ustanove, institucije nadležne za zdravstvo i nauku), Komora i druga pravna lica.

Nacionalni kongres sa međunarodnim učešćem može organizovati crnogorsko stručno ili naučno udruženje, druga odgovarajuća institucija (Univerzitet Crne Gore, zdravstvene ustanove, institucije nadležne za zdravstvo i nauku), Komora i druga pravna lica. Na nacionalnom kongresu sa međunarodnim učešćem neophodno je učešće najmanje tri predavača iz inostranstva.

Međunarodni kongres može organizovati crnogorsko i/ili međunarodno stručno ili naučno udruženje, druga odgovarajuća institucija (Univerzitet Crne Gore, zdravstvene ustanove, institucije nadležne za zdravstvo i nauku), Komora i druga pravna lica. U naučnom odboru međunarodnog kongresa učestvuju nacionalni i međunarodni stručnjaci. Na međunarodnom kongresu mora učestvovati najmanje trećina predavača iz inostranstva.

Simpozijum je oblik stručnog usavršavanja gdje se multidisciplinarno obrađuje jedna tema. Simpozijum mora imati uvodno predavanje stručnjaka za određenu temu, usmene prikaze, radionice ili postere uz mogućnost rasprave. Simpozijum može biti nacionalni, nacionalni sa međunarodnim učešćem ili međunarodni i važe pravila kao kod kongresa u vezi sa organizacijom. Radno trajanje simpozijuma ne smije biti kraće od šest sati.

Kurs je oblik kontinuirane edukacije u okviru koga se prenose teorijska znanja i vještine. Vještine treba da čine minimum 50% predviđene dužine trajanja kursa i moraju detaljno da budu opisane u sažetku.

Seminar je oblik kontinuirane edukacije u okviru koga se teorijski obrađuje jedna tema i gde je najmanje 30% predviđenog vremena posvećeno diskusiji (interaktivno učešće predavača i slušalaca).

Na kursu/seminaru predavač mora biti priznati stručnjak iz određene oblasti koja se obrađuje na kursu/seminaru.

Kurs/seminar može biti nacionalni i međunarodni, a prema vrijednosti se može podijeliti u dvije kategorije: kurs I kategorije i kurs II kategorije.

Nacionalni kurs/seminar može organizovati crnogorsko stručno ili naučno udruženje, druga odgovarajuća institucija (Medicinski fakultet, zdravstvena ustanova, organ državne uprave nadležan za oblast zdravstva, Komora i druga pravna i fizička lica).

Međunarodni kurs/seminar može organizovati neko međunarodno ili crnogorsko stručno ili naučno udruženje, druga odgovarajuća institucija (Medicinski fakultet, zdravstvena ustanova, organ državne uprave nadležan za oblast zdravstva), Komora i druga pravna i fizička lica. Na međunarodnim kursovima ili seminarima učestvuje najmanje trećina stranih predavača od ukupnog broja predavača. Broj bodova na kursovima/seminarima određuje se zavisno od sadržaja kursa/seminara, vremena trajanja kursa/seminara, stručnog i naučnog nivoa predavača, štampanog materijala i provjere znanja.

Na kursu/seminaru učestvuju nacionalni ili nacionalni i međunarodni predavači.

Kurs/seminar I kategorije traje najmanje 4 sata.

Kurs/seminar I kategorije mora imati:

- Različite oblike transfera znanja: predavanja, kurseve, radionice, okrugle stolove, simpozijume, čiji je cilj uvođenje protokola i vodiča u svakodnevni rad;
- Izlazni test nakon sprovedene edukacije.

Kurs/seminar II kategorije traje najmanje 2 sata i sadrži različite oblike transfera znanja: predavanja, kurseve, radionice, okrugle stolove, simpozijume, koji mogu imati za cilj uvođenje protokola i vodiča u svakodnevni rad.

Kursevi i seminari sadrže edukativni materijal i provjera znanja.

Stručni skupovi analiziraju jednu zadanu temu sa više aspekata preko slušanja i razmjene mišljenja sa predavačima i drugim učesnicima. Stručni skupovi ne mogu da traju manje od jednog sata.

Radionica je oblik seminara koji promovise slobodnu diskusiju, razmjenu ideja kao i demonstriranje metoda o praktičnoj primjeni prezentovanih vještina i principa u trajanju od najmanje jednog dana, pri čemu je osnovno pravljenje plana, specifikacije ili drugog dokumenta kao izlaznog parametra radionice, koji će poslužiti kao oficijelni vodič za implementiranje zadataka.

On-line platforma Komore je platforma koja omogućava različite oblike stručnog usavršavanja, koji se boduju u skladu sa ovim pravilnikom.

Svi oblici stručnog usavršavanja koji po sadržaju, satnici i ostalim uslovima odgovaraju oblicima usavršavanja ovog pravilnika, a održavaju se on-line, boduju se u skladu sa ovim pravilnikom.

Studijski boravak je oblik stručnog usavršavanja koji podrazumijeva boravak u zdravstvenim i obrazovnim ustanovama zdravstvene struke radi dodatnog stručnog usavršavanja ili upoznavanja organizacije rada u trajanju od najmanje nedelju dana. Studijski boravak sprovodi se pod rukovodstvom mentora koga određuje rukovodilac ustanove u kojoj učesnik boravi. Studijski boravak dokumentuje se sertifikatom/potvrdom izdatom i potpisanom od strane rukovodioca zdravstvene, obrazovne ustanove ili rukovodilac privatne prakse u kojoj je obavljen studijski boravak, kao i potpisom mentora. Potvrda sadrži podatke o svim aktivnostima koje su obavljene tokom studijskog boravka.

Učenje na daljinu (*E-learning*) podrazumijeva učenje uz pomoć kompjutera i interneta. Svaki e-learning mora imati provjeru znanja. Za vrednovanje KFE ovakvog oblika stručnog usavršavanja potrebno je priložiti web stranicu pristupa, program i sertifikat.

Član 6

U postupku obnavljanja licenci, bodovno će se vrednovati, u skladu sa odredbama ovog Pravilnika, i ostali oblici stručnog i naučnog usavršavanja: naučna zvanja magistar i doktor nauka, mentorstva u skladu sa ovim pravilnikom, kao i stručno zvanje primarijus, naučni i javnozdravstveni projekti, prijava neželjenih dejstava lijekova i drugo, u skladu sa odredbama ovog pravilnika.

III ORGANIZOVANJE KONTINUIRANE FARMACEUTSKE EDUKACIJE

Član 7

Vrednovanje svih oblika stručnog usavršavanja iz člana 5 ovog pravilnika vrši se:

- 1) ako se programom usavršavaju znanja, vještine i stručnost polaznika,
- 2) ako se program zasniva na najnovijim znanjima i dostignućima struke,
- 3) ako se doprinosi unapređenju kvaliteta stručnog rada definisane ciljne grupe,
- 4) ako je predavač lice koje ima najmanje pet godina radnog iskustva i najmanje isti stepen obrazovanja kao slušaoci.

Organizator stručnog usavršavanja (u daljem tekstu: organizator) može biti Komora i/ili nastavno-naučne institucije, stručna udruženja, državni organi i pravna lica.

Organizator stručnog usavršavanja iz stava 2 ovog člana, mora ispunjavati sljedeće uslove:

- da ima organizacioni i stručni kadar za realizaciju stručnog usavršavanja;
- da ima odgovorno lice koje će garantovati realizaciju programa stručnog usavršavanja;
- da vodi evidenciju prisutnosti učesnika stručnog usavršavanja (Spisak aktivnih i pasivnih učesnika na stručnom usavršavanju (Prilog 5 i Prilog 6)), eventualnu provjeru znanja učesnika i sertifikate/potvrde koji će se dodijeliti učesnicima na kraju održanog stručnog usavršavanja;
- da Komisiji dostavi izvještaj o realizaciji programa edukacije u roku od 15 dana od dana održavanja stručnog usavršavanja;
- Sadržaj programa mora biti u skladu sa ovim pravilnikom, uz poštovanje principa etike, deontologije, međunarodnih konvencija i preporuka;
- Organizator podnosi Zahtjev za prijavu i vrednovanje stručnog usavršavanja (Prilog 1), koji je sastavni dio ovog pravilnika, Izjavu o nepromotivnom sadržaju stručnog usavršavanja (Prilog 2) i Izjavu o saglasnosti predavača i organizatora predavanja za dostavljanje prezentacija Komisiji radi bodovanja stručnog usavršavanja (Prilog 3).

Organizatori su u obavezi da se pridržavaju "Pravilnika o načinu i uslovima oglašavanja lijekova" („Službeni list CG“, broj 2/14), u pogledu sadržaja stručnog usavršavanja. Stručno usavršavanje mora biti edukativnog sadržaja i u skladu sa naučnim dostignućima i ne mogu se organizovati samo radi promocije lijeka.

Stručna usavršavanje sa ciljem promocije određenog lijeka neće se bodovati.

Radi uspostavljanja kontinuiteta stručnog usavršavanja farmaceuta, Komora je obavezna, da GPPKFE utvrdi stručna usavršavanja iz člana 15 ovog Pravilnika.

Član 8

Organizator podnosi Komori/Komisiji zahtjev za prijavu i vrednovanje stručnog usavršavanja (u daljem tekstu: zahtjev).

Organizator je dužan da podnese zahtjev najmanje 15 dana prije održavanja stručnog usavršavanja.

Organizator mora da obezbijedi kvalitet i uspješnost procesa učenja.

IV GODIŠNJI PLAN I PROGRAM KONTINUIRANE FARMACEUTSKE EDUKACIJE

Član 9

GPPKFE donosi Izvršni odbor Komore na predlog Komisije.

Komora organizuje stručno usavršavanje farmaceuta u skladu sa GPPKFE.

Područja stručnog usavršavanja, koje organizuje Komora, utvrđuje Komisija.

Komisija je u obavezi da do 30. novembra tekuće godine izradi predlog GPPKFE za narednu godinu.

Izvršni odbor Komore donosi GPPKFE najkasnije do 31. decembra tekuće godine.

Član 10

Komisija donosi odluku o odobrenju zahtjeva i dodjeli bodova najmanje 5 dana prije planiranog datuma održavanja stručnog usavršavanja.

Izuzetno, odluku o posebno značajnim predavanjima, koje organizator iz objektivnih razloga nije mogao prijaviti u propisanom roku, Komisija donosi u roku kraćem od roka propisanog u stavu 1 ovog člana.

Komisija o zahtjevu stručnog usavršavanja neće odlučivati ako organizator uz zahtjev ne dostavi potpunu dokumentaciju. Komisija će obavijestiti organizatora da dostavi potpunu dokumentaciju u roku od 3 (tri) dana od dana obavještenja. U protivnom zahtjev organizatora će biti odbačen.

Član 11

Organizator je obavezan da pripremi i dodijeli sertifikat/potvrdu o učešću na stručnom usavršavanju, sa naznačenim brojem bodova, u skladu sa odlukom Komisije.

Član 12

Sertifikat/potvrda sadrži:

1. Naziv i logo organizatora,
2. Mjesto i datum održavanja,
3. Ime i prezime farmaceuta,
4. Stručno zvanje,
5. Broj licence,
6. Naziv teme,
7. Vrstu stručnog usavršavanja,
8. Broj akta i datum vrednovanja stručnog usavršavanja,
9. Broj dodijeljenih bodova,
10. Potpis sa pečatom organizatora.

Sertifikat/potvrda se izdaje za prisustvo svim oblicima stručnog usavršavanja u skladu sa ovim pravilnikom. Sertifikat/potvrdu potpisuje ovlašćeno lice organizatora.

Član 13

Nakon realizacije stručnog usavršavanja, organizator dostavlja Komori Izvještaj o realizaciji stručnog usavršavanja (u daljem tekstu: Izvještaj) najkasnije u roku od 15 dana od dana njegove realizacije.

Izvještaj sadrži sljedeće podatke:

1. datum i broj akta o vrednovanju stručnog usavršavanja;
2. spisak aktivnih i pasivnih učesnika (ime i prezime, broj licence, naziv zdravstvene ustanove, svojeručni potpis) i
3. dodijeljeni broj bodova za aktivne i pasivne učesnike.

Član 14

Farmaceut sa licencom za rad (državljanin Crne Gore) dužan je da, preko različitih oblika stručnog usavršavanja za period od 7 godina sakupi 140 bodova i dostavi kopije sertifikata/potvrda o učešću na stručnom usavršavanju iz člana 11 ovog pravilnika i u skladu sa Pravilnikom o postupku izdavanja, obnavljanja, odnosno oduzimanja licence za rad farmaceuta („Sl. list Crne Gore“, br. 57/18).

Farmaceuti koji su učestvovali u stručnom usavršavanju koji se organizuje van Crne Gore, a nije bodovan od strane Komisije, obavezno podnose sertifikat/potvrdu i druge dokaze (program, agendu i dr.) koji će Komisija bodovati u skladu sa članom 15 ovog pravilnika.

Farmaceut sa privremenom licencom za rad (strani državljanin) obavezan je da sakupi 20 bodova na godišnjem nivou.

V BODOVANE STRUČNOG USAVRŠAVANJA

Član 15

Bodovanje svih oblika stručnog usavršavanja obavlja se na sljedeći način:

| 1. NAUČNI I STRUČNI STEPENI | Broj bodova |
|---|---|
| Postdiplomske studije, zdravstvena i akademska, specijalizacija i subspecijalizacija) | 20 bodova godišnje (tokom propisane dužine trajanja usavršavanja) |
| 2. KONGRESI (nacionalni, nacionalni sa međunarodnim učešćem i međunarodni) | Broj bodova |
| <i>Učešće na nacionalnim kongresima</i> | |
| Učešće u organizacionom ili naučnom odboru Kongresa | 5 |
| Aktivno učešće (usmena prezentacija) | 10 |
| Aktivno učešće (poster prezentacija) autor | 6 |
| Aktivno učešće (poster prezentacija) ostali autori | po 1 |
| Pasivno učešće | 6 |
| <i>Učešće na nacionalnim kongresima sa međunarodnim učešćem</i> | |
| Učešće u organizacionom ili naučnom odboru Kongresa | 5 |
| Aktivno učešće (usmena prezentacija) | 12 |
| Aktivno učešće (poster prezentacija) autor | 8 |
| Aktivno učešće (poster prezentacija) ostali autori | 2 |
| Pasivno učešće | 10 |
| <i>Učešće na međunarodnim kongresima</i> | |
| Učešće u organizacionom ili naučnom odboru Kongresa | 10 |
| Aktivno učešće (usmena prezentacija) | 15 |
| Aktivno učešće (poster prezentacija) autor | 11 |
| Aktivno učešće (poster prezentacija) ostali autori | 3 |
| Pasivno učešće | 12 |
| 3. SIMPOZIJUMI (nacionalni, nacionalni sa međunarodnim učešćem i međunarodni) | Broj bodova |
| <i>Učešće na nacionalnom simpozijumu</i> | |
| Aktivno učešće | 8 |
| Pasivno učešće | 4 |
| <i>Učešće na nacionalnom simpozijumu sa međunarodnim učešćem</i> | |
| Aktivno učešće | 10 |
| Pasivno učešće | 6 |
| <i>Učešće na međunarodnom simpozijumu</i> | |
| Aktivno učešće | 12 |
| Pasivno učešće | 8 |

| 4. KURSEVI/SEMINARI | Broj bodova |
|---|-------------|
| Nacionalni kurs/seminari | |
| <i>1. Kurs/seminari prve kategorije</i> | |
| Aktivno učešće | 15 |
| Pasivno učešće | 10 |
| <i>2. Kurs/seminari druge kategorije</i> | |
| Aktivno učešće | 15 |
| Pasivno učešće | 5 |
| Međunarodni kurs/seminar | |
| <i>1. Kurs/seminari prve kategorije</i> | |
| Aktivno učešće | 25 |
| Pasivno učešće | 15 |
| <i>2. Kurs/seminar druge kategorije</i> | |
| Aktivno učešće | 20 |
| Pasivno učešće | 10 |
| 5. STRUČNI SKUPOVI | Broj bodova |
| <i>Nesponzorisani stručni skupovi sa predavačem po pozivu</i> | |
| Aktivno učešće | 12 |
| Pasivno učešće | 6 |
| <i>Sponzorisani stručni skupovi sa predavačem po pozivu</i> | |
| Aktivno učešće | 4 |
| Pasivno učešće | 2 |
| 6. RADIONICA | Broj bodova |
| Aktivno učešće | 15 |
| Pasivno učešće | 10 |

Učešće na gore navedenim oblicima stručnog usavršavanja se dokumentuje programom stručnog usavršavanja, potvrdom o učešću/sertifikatom i štampanim sažetkom rada.

Za stručno usavršavanje koje se održava više puta u jednom licencnoj godini i to na istu temu, predavač i slušalac dobijaju bodove samo jednom.

| 7. STUDIJSKI BORAVCI | Broj bodova |
|----------------------------------|----------------------|
| Studijski boravci u Crnoj Gori | 3 boda nedeljno |
| Studijski boravci u inostranstvu | 5 bodova nedeljno |

Studijski boravak dokumentuje se potvrdom izdatom i potpisanom od strane direktora zdravstvene, obrazovne ustanove u kojoj je obavljen studijski boravak, kao i potpisom mentora.

Potvrda sadrži podatke o svim aktivnostima koje su obavljene tokom studijskog boravka.

| 8. MENTORSTVA | Broj bodova |
|---|--------------------|
| Mentorstvo za specijalizacije | 10 bodova godišnje |
| Mentorstvo magistarske teze | 20 |
| Mentorstvo doktorske teze | 30 |
| Članstvo u komisiji za odbranu magistarske teze | 10 |
| Članstvo u komisiji za odbranu doktorske teze | 20 |

Mentorstvo/članstvo u komisiji se dokumentuje kopijom rješenja o imenovanju mentora/člana.

| 9 PROJEKTI | Broj bodova |
|------------------------------------|-------------|
| Rukovođenje nacionalnim projektom | 8 |
| Učešće u nacionalnom projektu | 4 |
| Rukovođenje međunarodnim projektom | 10 |
| Učešće u međunarodnom projektu | 5 |

Za projekte iz tačke 10 dostavlja se pisani dokaz izdat od strane nadležnog organa.

| 10. PUBLIKACIJA | Broj bodova |
|--|--------------------|
| <i>a) štampan u časopisu koji su indeksirani u Science Citation Index i Science Citation Index Expanded (SCI/SCIE)</i> | |
| Prvi autor | 25 |
| Ostali autori | svaki po 5 |
| <i>b) štampan u domaćim i stranim neindeksiranim publikacijama</i> | |
| Prvi autor | 5 |
| Ostali autori | svaki po 1 bod |
| <i>c) knjiga, monografija i udžbenik koji imaju najmanje dva recenzenta</i> | |
| Prvi autor | 20 |
| Ostali autori | svaki po 12 bodova |
| <i>d) urednik knjige</i> | |
| | 10 |
| <i>e) poglavlje u knjizi</i> | |
| Prvi autor | 8 |
| Ostali autori | 4 |
| <i>f) urednik naučnog časopisa</i> | |
| Časopisa koji se nalazi u stranim indeksiranim bazama podataka SCI/SCIE na godišnjem nivou | 15 bodova godišnje |
| Časopisa koji se nalazi u domaćim indeksiranim bazama podataka SCI/SCIE na godišnjem nivou | 12 bodova godišnje |
| Časopisima koji se nalazi u neindeksiranim bazama podataka SCI/SCIE | 9 bodova godišnje |

| | |
|---|----|
| g) recenzija rada iz časopisa koji su indeksirani u Science Citation Index i Science Citation Index Expanded (SCI/SCIE) | 6 |
| h) Recenzija rada iz neindeksiranog stranog ili domaćeg časopisa | 2 |
| Recenzija knjige | 10 |
| Recenzija poglavlja (bez obzira na broj poglavlja) | 5 |

Za objavljeni naučni odnosno stručni članak u časopisu sa recenzijom, knjizi ili monografiji Komori se obavezno dostavlja, za publikacije pod:

- a) naslovna strana, sadržaj časopisa, sažetak rada, naziv liste kojoj časopis pripada;
- b) naslovna strana, sadržaj časopisa i sažetak rada;
 - za publikacije pod c), d), e) i f), kopija naslovne strane knjige i strana na kojima su dostupne informacije o autoru, izdavaču, uredništvu i recenzentima i kopija sadržaja knjige;
 - za recenzije pod g), h), i) i j):
- a) naslovna strana, sadržaj časopisa, liste kojoj časopis pripada (ako je primjenjivo);

| | |
|--|----------------------------------|
| 11. PRIJAVA NEŽELJENOG DEJSTVA LJEKOVA | |
| Prijava neželjenog dejstva lijeka prihvaćena od Agencije za lijekove i medicinska sredstva | 1 bod, najviše 5 bodova godišnje |

Za prijavu neželjenog dejstva lijekova Komisiji se dostavlja izvještaj Agencije za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, za godinu u kojoj je prijava prihvaćena od strane Agencije.

Na osnovu prijava neželjenog dejstva lijeka farmaceut može sakupiti najviše 5 bodova godišnje.

| | |
|--|---|
| 12. UČENJE NA DALJINU | |
| U zavisnosti od tipa edukacije maksimalan broj bodova je | 3 boda, najviše 24 u jednom licencnom periodu |

VI POSTUPAK OBNOVE LICENCE

Član 16

Za obnavljanje licence farmaceut je obavezan podnijeti Komori/Komisiji Zahtjev za prijavu i vrednovanje stručnog usavršavanja (Prilog 4) i kopije sertifikata/potvrda iz člana 14 ovog pravilnika nakon završene licencne godine, a najkasnije u roku od 90 dana prije isteka licence koja važi 7 godina.

Član 17

Ako farmaceut iz opravdanih razloga (bolovanje duže od šest mjeseci, trudnoća i komplikacije u vezi sa održavanjem trudnoće, porodiljsko odsustvo, odsustvo zbog njege djeteta i dr.), nije prikupio bodove propisane članom 14 ovog pravilnika, farmaceut podnosi molbu za oslobađanje od sticanja potrebnih bodova Komisiji. Farmaceut uz molbu dostavlja dokaz o spriječenosti za stručno usavršavanje.

Ukoliko opravdani razlozi iz stava 1 ovog člana traju duže od dvije godine, Komisija prosleđuje molbu Izršnom odboru Komore na odlučivanje.

Član 18

Ako u toku važenja licence farmaceut sakupi više od 140 bodova, dozvoljava mu se da u naredni period važenja licence prenese 20 bodova.

Član 19

Ukoliko farmaceut ne sakupi propisani broj bodova obavezno se vrši provjera njegovog znanja u skladu sa posebnim ispitnim programom pred posebnom ispitnom komisijom koju obrazuje Izvršni odbor Komore.

Posebna ispitna komisija ima najmanje 3 člana. U posebnoj ispitnoj komisiji članovi ne mogu biti članovi Komisije.

Izvršni odbor donosi posebni ispitni program koji predlaže Komisija.

Komisija je obavezna da obavijesti Izvršni odbor Komore o farmaceutima koji nijesu prikupili propisani broj bodova za obnovu licence.

Član 20

Farmaceut koji nije prikupio propisani broj bodova potreban za obnavljanje licence dužan je podnijeti zahtjev za provjeru znanja u roku od 60 dana prije isteka važenja licence.

Na osnovu zahtjeva farmaceuta posebna ispitna komisija određuje vrijeme provjere znanja i o tome obavještava podnosioca zahtjeva najmanje 15 dana prije održavanja ispita.

Član 21

Farmaceut koji nije prikupio propisani broj bodova potreban za obnavljanje licence dužan je podnijeti zahtjev za provjeru znanja u roku od 60 dana prije isteka važenja licence.

Na osnovu zahtjeva farmaceuta posebna ispitna komisija određuje vrijeme provjere znanja i o tome obavještava podnosioca zahtjeva najmanje 15 dana prije održavanja ispita.

Član 22

Obaveza dobijanja i obnavljanje licence, počinje sa početkom bavljenja neposrednom farmaceutskom zdravstvenom djelatnošću.

Član 23

Sastavni dio ovog pravilnika su: Zahtjev za prijavu i vrednovanje stručnog usavršavanja za organizatore (Prilog 1); Izjava o nepromotivnom sadržaju stručnog usavršavanja (Prilog 2); Izjava o o saglasnosti predavača i organizatora predavanja za dostavljanje prezentacija Komisiji radi bodovanja stručnog usavršavanja (Prilog 3) Zahtjev za vrednovanje stručnog usavršavanja za farmaceute (Prilog 4), Spisak aktivnih učesnika na stručnom usavršavanju (Prilog 5) i Spisak pasivnih učesnika na stručnom usavršavanju (Prilog 6).

VII PRELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Član 24

Danom donošenja ovog Pravilnika prestaje da važi Pravilnik o kontinuiranoj farmaceutskoj edukaciji i načinu vrednovanja svih oblika stručnog usavršavanja farmaceuta broj: 304/21 od 02.04.2021. godine.

Član 25

Ovaj Pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja na web stranici, a primjenjivaće se od 01. maja 2023. godine.

Broj: 273/23

Podgorica, 26. april 2023. godine

**PREDSJEDNIK SKUPŠTINE
FARMACEUTSKE KOMORE CRNE GORE
Katarina Milošević Kostadinović, dipl. ph spec.**



FARMACEUTSKA KOMORA CRNE GORE
ZAHTJEV ZA PRIJAVU I VREDNOVANJE STRUČNOG USAVRŠAVANJA ZA ORGANIZATORE

| 1. PODACI O ORGANIZATORU | | |
|--|---|--|
| Organizator: | | |
| Adresa: | | |
| Telefon: | | |
| E-mail: | | |
| Žiro račun: | | |
| PIB: | | |
| Odgovorno lice za realizaciju stručnog usavršavanja | | |
| Kontakt telefon i e mail adresa odgovornog lica za realizaciju stručnog usavršavanja | | |
| 2. OSNOVNI PODACI O STRUČNOM USAVRŠAVANJU | | |
| Oblik stručnog usavršavanja (zaokružiti broj/slovo) | 1. Kongres 2. Simpozijum 3. Kurs 4. Seminar 5. Stručni skup 6. Radionica 7. Studijski boravak 8. Publikacija 9. E-learning | a) Nacionalni b) Međunarodni c) Nacionalni sa međunarodnim učešćem |
| Naziv stručnog usavršavanja: | | |
| Tematika stručnog usavršavanja: | | |
| Skup je namijenjen: | | |
| Mjesto održavanja: | | |
| Datum i vrijeme održavanja: | | |
| Da li je stručno usavršavanje sa istim programom već bilo održano/kada i gdje: | | |
| Trajanje stručnog usavršavanja | _____ dana _____ sati | |
| PRILOZI(obavezni) | - Program stručnog usavršavanja, Agenda, Prezentacija, podaci o predavačima (ime i prezime, akademski stepen, CV ili biografija), Izjave (Prilog 2 i 3) | |

| | | |
|---|-----|-----|
| 3. NAČIN FINANSIRANJA SKUPA | | |
| Troškove snosi organizator | DA: | NE: |
| Kotizacija učesnika: | DA: | NE: |
| Ukoliko je odgovor DA navesti iznos kotizacije za učesnika: | | |

| |
|---|
| 4. OBAVEZE ORGANIZATORA PREMA FARMACEUTSKOJ KOMORI CRNE GORE |
| <ul style="list-style-type: none"> - Za skupove čije troškove snosi organizator, plaća se taksa Farmaceutskoj komori Crne Gore u iznosu od ____eura. Uplate se vrše na žiro račun broj: 520-917100-83; - Zahtjev za prijavu i vrednovanje stručnog usavršavanja i svu potrebnu dokumentaciju navedenu u ovom Zahtjevu ____ organizator treba podnijeti najmanje 15 dana prije održavanja skupa. |

| |
|--|
| 5. OBAVEZE FARMACEUTSKE KOMORE CRNE GORE PREMA ORGANIZATORU SKUPA |
| <ul style="list-style-type: none"> - Izvršiti bodovanje skupa; - Odluka o bodovanju stručnog usavršavanja; - Obavještenje o održavanju skupa i broju bodova staviti na web stranicu Komore. |

U _____, dana _____

ORGANIZATOR

**IZJAVA
O NEPROMOTIVNOM SADRŽAJU STRUČNOG USAVRŠAVANJA**

Ja, dolje potpisani _____ u ime _____ izričito izjavljujem da stručno usavršavanje u organizaciji _____ nije promotivno, niti se sprovodi s ciljem promocije određenog proizvoda.

Ovu Izjavu sam u potpunosti pročitao/pročitala, te je u znak potvrđivanja potpisujem.

ORGANIZATOR STRUČNOG USAVRŠAVANJA

Broj:

Podgorica

Datum:

MP



FARMACEUTSKA KOMORA CRNE GORE

Prilog 3.

IZJAVA

**o saglasnosti predavača i organizatora predavanja za dostavljanje prezentacija
Komisiji radi bodovanja stručnog usavršavanja**

Ovim putem potvrđujem da me je Komisija za kontinuiranu farmaceutsku edukaciju Farmaceutске komore Crne Gore, kao rukovalac podataka, prije uvida u prezentaciju, koje čini autorsko djelo predavača, i prije davanja ovog pristanka, upoznala sa okolnostima koje se odnose na obradu podataka u skladu sa čl. 22 i 25 Zakona o autorskim i srodnim pravima ("Službeni list CG", br. 37/2011. godine) i čl. 2 i 10 stav 1 i članom 19 Zakon o zaštiti podataka o ličnosti ("Sl. list Crne Gore", br. 79/08, 70/09 i 44/12).

U skladu sa gorenavedenim dajem svoj pisani pristanak za obradu sljedećih podataka: ime i prezime, specijalnost, podaci o ustanovi u kojoj radim, kao i uvid u prezentaciju koja je moje autorsko djelo, radi bodovanja predavanja.

Farmaceutska komora Crne Gore

Datum

Potpis

Lice koje je dalo pristanak

Datum

Potpis

Organizator predavanja

Datum

Potpis



FARMACEUTSKA KOMORA CRNE GORE

KOMISIJA ZA KONTINUIRANU FARMACEUTSKU EDUKACIJU

PODGORICA
Trg Nikole Kovačevića 12

Na osnovu člana 16 Pravilnika o kontinuiranoj farmaceutskoj edukaciji i načinu vrednovanja svih oblika stručnog usavršavanja farmaceuta p o d n o s i m

Zahtjev za vrednovanje stručnog usavršavanja i dokaze, propisane članom 14 Pravilnika o kontinuiranoj farmaceutskoj edukaciji i načinu vrednovanja svih oblika stručnog usavršavanja farmaceuta, za licencnu godinu _____

DOKAZI:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

(navesti oblik usavršavanja)

Podnosilac zahtjeva

(ime i prezime)

Broj licence L ____/PL

Period važenja licence _____

Naziv ustanove u kojoj je zaposlen _____

Kontakt telefon i e-mail adresa _____

Prilog 5.**Spisak aktivnih učesnika na stručnom usavršavanju**

| Ime i prezime | Ustanova gdje radite i grad | Broj licence | Vaše zvanje | E mail adresa i broj telefona |
|---------------|-----------------------------|--------------|-------------|-------------------------------|
| | | | | |

Prilog 6.**Spisak pasivnih učesnika na stručnom skupu usavršavanju**

| Ime i prezime | Ustanova gdje radite i grad | Broj licence | Vaše zvanje | E mail adresa i broj telefona |
|---------------|-----------------------------|--------------|-------------|-------------------------------|
| | | | | |

Prijatelji Komore:





Farmaceutska komora Crne Gore
Trg Nikole Kovačevića 12, Blok V, 81000 Podgorica
tel./faks: +382 (0)20 621 298,
e-mail: farm.komora@t-com.me,
farmaceutska.komora.cg@gmail.com
www.fkcg.org