

# **Matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 in sarcoidosis patients**

**Jasmina Ivanišević<sup>1\*</sup>, Aleksandra Stefanović<sup>1</sup>,  
Jelena Kotur Stevuljević<sup>1</sup>, Zorana Jelić Ivanović<sup>1</sup>, Slavica Spasić<sup>1</sup>,  
Jelica Videnović Ivanov<sup>2</sup>, Violeta Vučinić Mihailović<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> Clinic for Pulmonary Diseases, Clinical Centre of Serbia, Koste Todorovića 26,  
11129 Belgrade, Serbia

\*Corresponding author: Jasmina Ivanišević, Tel: +381 11 39 51 265, Fax: +381 11 39 72 840,  
e-mail: jasminai@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Summary**

Matrix metalloproteinases (MMPs) and their specific inhibitors - tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs) play an important role in pulmonary extracellular matrix destruction. Sarcoidosis is an inflammatory disease affecting multiple organs. It has been reported that MMP-9 and TIMP-1 levels were increased in bronchoalveolar lavage fluid and induced sputum of sarcoidosis patients. The aim of our study was to evaluate MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 complex concentrations and MMP-9/TIMP-1 ratio in sarcoidosis patients, their relationship with inflammatory markers and their ability to predict the existence of disease. We included 101 sarcoidosis patients and 50 healthy subjects. Serum samples were analyzed. Besides routine biochemical parameters, high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), serum amyloid A (SAA), MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 complex concentrations were measured. MMP-9 ( $P<0.05$ ), hsCRP, SAA and TIMP-1 ( $P<0.001$ ) concentrations were significantly increased in patients whereas MMP-9/TIMP-1 complex was higher in patients, but with marginal significance. In sarcoidosis, TIMP-1 correlated significantly positively with inflammatory parameters ( $P<0.05$ ). Uni-variate analysis showed that MMP-9, TIMP-1, hsCRP and SAA had the ability to predict the existence of sarcoidosis. In the model consisted of MMP-9, TIMP-1, hsCRP and SAA, only SAA remained significant predictor of disease ( $P<0.01$ ). Results showed the significance of MMP-9 and TIMP-1 in sarcoidosis.

**Keywords:** sarcoidosis; matrix metalloproteinase-9,  
tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, inflammation

## Introduction

Normal lung functions are supported by extracellular matrix (ECM). Abnormal remodelling and destruction of ECM occurs in many pulmonary diseases. It has been described that matrix metalloproteinases (MMPs), a family of zinc and calcium dependent endopeptidases (1) and their specific inhibitors - tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs) play an important role in pulmonary ECM destruction (1, 2). TIMPs bind MMPs in a 1:1 manner to prevent their enzymatic activity (3). The expression of both MMPs and TIMPs is regulated by exogenous stimuli, cytokines, growth factors and cell-cell contact (2).

Sarcoidosis is an inflammatory disease affecting multiple organs primarily lungs with diverse clinical course. Extensive ECM remodelling reported in these patients occurs as a consequence of granuloma formation common to all disease manifestations (2). Henry et al (4) and Fireman et al (5) found that MMP-9 levels were increased in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid and induced sputum of sarcoidosis patients. Shimada et al (6) demonstrated increased TIMP-1 concentration in BAL fluid that was associated with reduced pulmonary function in patients with sarcoidosis. In the study (5), TIMP-1 was increased in sputum of sarcoidosis patients, but with marginal significance. It is estimated that cellular source of MMP-9 and TIMP-1 may primarily be multinucleate giant cells localized in sarcoid granuloma, but also macrophages and epithelioid cells (7).

It has been considered that MMP-9/TIMP-1 complex represents the functionality of antiproteases system. Increased levels of MMP-9 bound to TIMP-1 are usually followed by increased TIMP-1 concentrations and indicate greater efficiency of TIMP-1 in neutralizing MMP-9 (8). MMP-9/TIMP-1 complex concentrations have been documented in patients with neutrophilic and eosinophilic asthma (8) and in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (9). Neutrophilic asthma having higher TIMP-1 concentration than eosinophilic asthma was also characterized by higher MMP-9/TIMP-1 complex (8). The study on the patients with COPD reported increased levels of MMP-9/TIMP-1 complex in exacerbation state of disease when compared with stable state or control subjects. However, to our knowledge, there are still no data describing MMP-9/TIMP-1 complex in sarcoidosis.

MMP-9/TIMP-1 ratio indicates a shift in the balance between the enzyme and its inhibitor in favour of MMP-9. It means that ratio would be increased in the state of increased proteases activity (4). Previous studies (4, 5) showed increased levels of this parameter in sarcoidosis patients when compared with controls although significant difference was not found in the study (4).

The aim of our study was to evaluate MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 complex concentrations and MMP-9/TIMP-1 ratio in sarcoidosis patients, their

relationship with inflammatory markers and their ability do predict the existence of disease.

## **Materials and methods**

### ***Subjects***

In this study, we included 101 sarcoidosis patients from the Clinic for Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Centre of Serbia, Belgrade. The diagnosis was established by clinical, radiological and histological findings (10). Patients underwent biopsy analysis that confirmed noncaseating epithelioid granulomatous inflammation in the appropriate organ/tissue. Other non-infectious and infectious causes of granulomas had been excluded. The exclusion criteria for the patients were the presence of cardiovascular disease, pulmonary (any other pulmonary disease except sarcoidosis), neurological, renal, hepatic, endocrine or malignant disease. Among patients, 84 were prescribed prednisolone, 14 were prescribed prednisolone together with methotrexate and 3 were received only methotrexate. Low daily dose of prednisolone was applied (median: 10 mg; interquartile range: 5-10 mg) whereas methotrexate was applied weekly (median: 5 mg; interquartile range: 5-10 mg). We also included 50 healthy subjects who were at their regular medical check-up at the local health center and accepted the participation in this study. The inclusion criteria for controls were the absence of any pulmonary, gastrointestinal, hepatic, renal, cardiovascular, malignant or endocrine disease. The study was planned according to the ethical guidelines stated in the Helsinki declaration. Written informed consent was obtained from all subjects prior to study entry. The research was approved by the institutional committee (Ethics Board) of Clinical Centre of Serbia.

### ***Sample collection***

After a 12-hour fasting period, venous blood samples were collected into serum sample tubes and then centrifuged (1500xg, 10 min at 4<sup>0</sup>C) to obtain serum. Samples were aliquoted and stored at -80<sup>0</sup>C. Aliquots were thawed immediately before analyses.

### ***Biochemical parameters***

Concentration of serum glucose, total protein, albumin, total calcium, urea, creatinine and uric acid as well as activity of alkaline phosphatase were assayed by routine laboratory methods (ILAB 300+analyzer, Instrumentation Laboratory, Milan, Italy). The latex-enhanced immunoturbidimetry method (Quantex hsCRP kit, BIODATA, Barcelona, Spain) was used to measure the concentration of high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) on an ILAB 600 analyzer. ACE was determined by commercially available colorimetric method (Fujirebio Diagnostics Inc.) with p-hydroxybenzoyl-glycyl-L-hystidyl-L-leucine as a substrate. The concentration of serum amyloid A (SAA) was determined by a commercially-available two-site enzyme linked

immunosorbent assay (ELISA) kit (Immunology Consultants Laboratory, Portland, OR, USA).

MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 complex concentrations were measured by commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Research and Diagnostics Systems, Minneapolis, MN, USA). The intra- and inter-assay coefficients of variation (CV) were as follows: 1.9% and 7.8% for MMP-9, 3.9% and 3.9% for TIMP-1, and 2.6% and 4.5% for MMP-9/TIMP-1 complex. MMP-9/TIMP-1 ratio was calculated.

### ***Statistical analysis***

To describe the data, we used means $\pm$ standard deviation for normally-distributed data, geometric means and 95% confidence intervals for log-transformed normally-distributed data, median and interquartile range for non-normally distributed data and absolute frequencies for categorical variables. The normality of distribution of parameters was assessed using the Kolmogorov Smirnov test. Continuous variables having normal or log-normal distribution were compared using Student's t-test. The Mann Whitney test was used for comparisons of non-normally-distributed data. Differences between categorical variables were tested with Chi-square test for contingency tables. Spearman's correlation analysis was employed to determine possible correlations between examined parameters. The ability of parameters to predict disease was estimated using binary logistic regression analysis. All statistical analyses were performed using MS Excel, PASW Statistics Version 18.0 and MedCalc (version 11.4 Software, Belgium) software. The 0.05 probability level was considered significant in all statistical tests.

## **Results**

Demographic and biochemical parameters of sarcoidosis patients and control group are given in Table 1. Patients and controls were matched according to age and gender. The concentrations of glucose, urea and creatinine were significantly lower whereas the concentrations of total proteins and albumin were significantly higher in patients group when compared to controls. HsCRP and SAA were significantly increased in patients and ACE activity was above borderline value of reference interval. (Table I)

**Table I** Basic biochemical characteristics and inflammatory parameters of sarcoidosis patients and control group

Parameter	Controls (N=50)	Sarcoidosis (N=101)	p <sup>c</sup>
Age (years)	47.3 ± 9.4	51.0 ± 10.9	0.057
Gender (m/f)	20/30	32/69	0.406 <sup>d</sup>
Glucose (mmol/L)	<sup>b</sup> 5.2 (4.8-5.5)	4.9 (4.5-5.6)	0.031
Urea (mmol/L)	6.21 ± 1.41	5.56 ± 1.56	0.015
Creatinine (µmol/L)	86.7 ± 12.0	81.5 ± 13.4	0.030
Uric acid (µmol/L)	344 ± 93	291 ± 86	<0.001
Total proteins (g/L)	69.1 ± 5.2	72.3 ± 5.1	<0.001
Albumin (g/L)	35.1 ± 1.5	43.2 ± 3.0	<0.001
Calcium (mmol/L)	/	2.35 ± 0.10	/
Alkaline phosphatase (U/L)	/	73.9 ± 23.5	/
hsCRP (mg/L)	<sup>a</sup> 0.97 (0.75-1.24)	2.05 (1.63-2.56)	<0.001
ACE (U/L)	/	<sup>b</sup> 53.0 (42.0-67.0)	/
SAA (µg/mL)	<sup>a</sup> 2.64 (1.96-3.55)	9.94 (7.57-13.05)	<0.001

a – geometric mean and 95% confidence interval,

b – median and interquartile range

c – Student t-test, d – Chi square test

Results obtained for protease/antiprotease system are presented in Table 2. The concentrations of MMP-9 and TIMP-1 were significantly higher in sarcoidosis patients when compared with those obtained for controls. MMP-9/TIMP-1 complex was higher in patients, but with marginal significance. The ratio of MMP-9/TIMP-1 was lower in patients although without significant difference. (Table II)

**Table II** MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 complex concentrations and ratio MMP-9/TIMP-1 in sarcoidosis patients and controls

Parameter	Controls	Sarcoidosis	p <sup>b</sup>
MMP-9 (ng/mL)	<sup>a</sup> 131.2 (109.5-152.0)	172.3 (152.3-195.3)	0.010
TIMP-1 (ng/mL)	143.0 ± 49.3	229.4 ± 104.3	<0.001
MMP-9/TIMP-1 complex (ng/mL)	<sup>a</sup> 1.14 (0.74-1.75)	1.80 (1.39-2.34)	0.062
MMP-9/TIMP-1 ratio	<sup>a</sup> 0.974 (0.817-1.160)	0.829 (0.733-0.938)	0.140

a – geometric mean and 95% confidence interval,

b – Student t-test

We performed Spearman's correlation analysis to test associations of MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 complex and MMP-9/TIMP-1 ratio with ACE, hsCRP and SAA in sarcoidosis and controls. In sarcoidosis, TIMP-1 correlated significantly positively with all mentioned inflammatory parameters and MMP-9/TIMP-1 ratio was in inverse association with ACE. These results are given in Table 3. In control group, no significant associations were found between protease/antiprotease and inflammatory markers. (Table III)

**Table III** Association of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 complex concentrations and ratio MMP-9/TIMP-1 with inflammatory parameters in sarcoidosis patients

Parameter <sup>a</sup>	ACE (U/L)	hsCRP (mg/L)	SAA (µg/mL)
MMP-9 (ng/mL)	-0.001	0.118	0.046
TIMP-1 (ng/mL)	0.452**	0.216*	0.330*
MMP-9/TIMP-1 complex (ng/mL)	-0.034	0.066	0.088
MMP-9/TIMP-1 ratio	-0.248*	0.083	-0.099

a – Spearman correlation coefficient, \*P<0.05; \*\*P<0.01

In order to determine whether the measurement of protease/antiprotease and inflammatory parameters had the potential to predict disease, we used binary logistic regression analysis. In the uni-variate analysis, MMP-9, TIMP-1, hsCRP and SAA showed the ability to predict the existence of sarcoidosis. These results are presented in Table IV. However, when each of these parameters (MMP-9, TIMP-1, hsCRP and SAA) adjusted for the parameters presented in Table IV, only SAA remained significant predictor of disease (OR = 4.599; 95% CI = 1.150-18.392; P=0.031).

**Table IV** Binary logistic regression analysis of risk potentials for protease/antiprotease system and inflammatory markers

Parameter	OR	95% CI	P
MMP-9 (ng/mL)	1.003	1.000-1.007	0.041
TIMP-1 (ng/mL)	1.015	1.009-1.022	0.000
MMP-9/TIMP-1 complex (ng/mL)	1.060	0.971-1.158	0.195
MMP-9/TIMP-1 ratio	0.912	0.664-1.252	0.568
hsCRP (mg/L)	1.523	1.185-1.957	0.001
SAA ( $\mu$ g/mL)	1.252	1.066-1.469	0.006

The dependent variable was disease status sarcoidosis (1) comparing to control (0)

## Discussion

In our current study, we found that concentrations of hsCRP, SAA (Table I), MMP-9 and TIMP-1 (Table II) were significantly higher in sarcoidosis when compared with controls. TIMP-1 correlated significantly with all mentioned inflammatory markers (Table III). HsCRP, SAA, MMP-9 and TIMP-1 showed the potential to predict sarcoidosis (Table IV), but only SAA in multivariate analysis remained significant predictor of disease.

As sarcoidosis is an inflammatory disease, it has been expected to observe increased values of hsCRP, ACE (11, 12) and SAA compared to controls (13, 14) and our results were in agreement with these findings (Table I). Increased concentrations of SAA may be a consequence of either increased production of proinflammatory cytokines that stimulate hepatic production of SAA (11) or activated cells in granulomas that also produce SAA (15).

Our result of significantly increased concentration of MMP-9 in sarcoidosis comparing to controls (Table II) may be due to the inflammatory processes that are associated with protease/antiprotease imbalance (2). It has been documented that multinucleate giant cells and macrophages found in granulomas (2, 4, 7) and epithelial cells (2) are the sources of MMP-9 which may initiate ECM breakdown and



remodeling. Henry et al (4) and Fireman et al (5) found that MMP-9 levels were increased in BAL fluid and induced sputum of sarcoidosis patients. MMP expression may be upregulated by increased production of proinflammatory cytokines (2). Additionally, it has been reported that SAA may induce MMP production in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis (16, 17) and our finding of increased MMP-9 could be also supported by increase in SAA concentration.

We found significantly higher levels of TIMP-1 in sarcoidosis than in controls (Table II) and TIMP-1 showed significant positive associations with inflammatory parameters (Table III). In the study of Fireman et al (5), it was shown that TIMP-1 was higher in sarcoidosis than in controls, but with marginal significance. Nevertheless, Shimada et al (6) observed significantly increased concentrations of TIMP-1 in sarcoidosis patients with stage 2 when compared with patients in stage 1. This suggests that more pronounced inflammation occurring in stage 2 may contribute to higher levels of TIMP-1. Similar result of highest TIMP-1 concentration in sarcoidosis patients with stage 3 when compared with those in stage 1 and 2 (4) may additionally confirm the influence of inflammation on ECM proteins. The sources of TIMP-1 have been considered to be lymphocytes (18) and macrophages (19). Previous report (6) revealed that MMP-9 concentration and MMP-9/TIMP-1 ratio were not altered significantly by the stage of disease indicating that TIMP-1 may be more sensitive to inflammation than MMP-9. In this study, it was also shown that only TIMP-1 correlated significantly with vital capacity of the lung. Capacity of the lung can be influenced by inflammation (6) and this could be an explanation for significant correlations obtained only between TIMP-1 and inflammatory parameters in our study. However, Piotrowski et al (20) found no significant correlations between neither MMP-9 nor TIMP-1 with lung function parameters.

According to our knowledge, the current study was the first to demonstrate the concentrations of MMP-9/TIMP-1 complex in sarcoidosis which was higher than in controls, but with marginal significance (Table II). On the other hand, MMP-9/TIMP-1 ratio was lower in patients than in controls with no significance (Table II). The complex is considered to represent functionality of antiproteases (8) whereas the ratio shows the balance between protease and antiprotease in favour of protease activity (4). Increased levels of MMP-9 bound to TIMP-1 are usually followed by increased TIMP-1 concentrations and indicate greater efficiency of TIMP-1 in neutralizing MMP-9 (8). The same authors (8) demonstrated that neutrophilic asthma having higher TIMP-1 concentration than eosinophilic asthma was also characterized by higher MMP-9/TIMP-1 complex. Our patients also had higher TIMP-1 concentration than controls with higher MMP-9/TIMP-1 complex. Previous study (9) on COPD patients also described increased levels of MMP-9/TIMP-1 complex in exacerbation state of disease when compared with stable state or control subjects. Nevertheless, our result of insignificant

difference of MMP-9/TIMP-1 ratio in sarcoidosis was in accordance with the result obtained in the study of Henry and coworkers (4) where MMP-9/TIMP-1 ratios in sarcoidosis patients having less severe stages of disease did not differ significantly from healthy subjects.

We found that MMP-9 and TIMP-1 as well as hsCRP and SAA in univariate binary logistic analysis were able to predict sarcoidosis (Table IV). In the model consisted of variables listed in Table IV, it was shown that only SAA was the marker which significantly predict disease. The result showed that although MMP-9 and TIMP-1 were important in disease prediction and progression, the significance of SAA as a marker of granulomatous inflammation (15) was higher than the significance of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. It has been documented that SAA induce transcription of MMPs mRNA (16, 17, 21) suggesting the importance of this molecule in regulating protease/antiprotease system and this was probably the reason why only SAA in multivariate analysis showed significant potential in sarcoidosis prediction.

In conclusion, we found significantly increased levels of MMP-9 and TIMP-1 in sarcoidosis patients. TIMP-1 correlated significantly with inflammatory parameters. MMP-9 and TIMP-1 had the potential to predict sarcoidosis, but only SAA retained this ability in multivariate analysis.

## Acknowledgements

This work was financially supported by the Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (Project number 175035).

## References

1. Docherty AJP, Murphy G. The tissue metalloproteinase family and the inhibitor TIMP. a study using cDNAs a recombinant proteins. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 469–79.
2. Elkington PTG, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Thorax* 2006; 61: 259-266
3. Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1477: 267–83
4. Henry MT, McMahon K, Mackarel AJ et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur Respir J* 2002;20:1220–7

5. Fireman E, Kraiem Z, Sade O et al. Induced sputum-retrieved matrix metalloproteinase 9 and tissue metalloproteinase inhibitor 1 in granulomatous diseases. *Clin Exp Immunol* 2002;130:331–7
6. Shimada A, Koga T, Oshita Y, Hanada M, Nagafuchi Y, Aizawa H. Reduced pulmonary function is associated with enhanced inflammation and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 concentration in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung parenchymal sarcoidosis. *Kurume Med J* 2008; 55: 13-17
7. Gonzalez AA, Segura AM, Horiba K et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lesions of cardiac and pulmonary sarcoidosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 2002;33:1158–64.
8. Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 559-565
9. Stanojkovic I, Kotur Stevuljevic J, Spasic S, Milenkovic B, Vujic T, Stefanovic A, Ivanisevic J. Relationship between bone resorption, oxidative stress and inflammation in severe COPD exacerbation. *Clin Biochem* 2013; 46: 1678-1682
10. The Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755
11. Rothkrantz-Kos S, Van Dieijen-Visser MP, Mulder PGH, Drent M, Agusti A. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory function impairment in sarcoidosis. *Clin Chem* 2003; 49: 1510-1517
12. Miyoshi S, Hamad H, Kadowaki T, Hamaguchi N, Ito R, Irifune K et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2010; 137: 1391-1397
13. Salazar A, Pinto X, Mana J. Serum amyloid A and high-density lipoprotein cholesterol: serum markers of inflammation in sarcoidosis and other systemic disorders. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 1070-1077
14. Bargagli E, Magi B, Olivieri C, Bianchi N, Landi C, Rottoli P. Analysis of serum amyloid A in sarcoidosis patients. *Resp Med* 2011; 105: 775-780
15. Chen ES, Song Z, Willett MH, Heine S, Yung RC, Liu MC et al. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2. *Am J Resp Crit Care Med* 2010; 181: 360-373
16. Migita K, Kawabe Y, Tominaga M, Origuchi T, Aoyagi T, Eguchi K. Serum amyloid A protein induces production of matrix metalloproteinases by human synovial fibroblasts. *Lab Invest* 1998;78: 535–9.
17. Vallon R, Freuler F, Desta-Tsedu N, Robeva A, Dawson J, Wenner P, et al. Serum amyloid A (apoSAA) expression is up-regulated in rheumatoid arthritis and induces transcription of matrix metalloproteinases. *J Immunol* 2001; 166:2801–7.
18. Choi KH, Lee HB, Jeong MY, Rhee YK, Chung MJ et al. The role of matrix-metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in cryptogenic organizing pneumonia. *Chest* 2002; 121: 1478-1485

19. Selman M, Ruiz V, Cabrera S, Segura L, Ramirez R et al. TIMP-1, -2, -3 and -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing nondegradative lung microenvironment? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L562-L574
20. Piotrowski WJ, Nawrocka-Kunecka A, Antczak A, Marczak J, Biernacki R, Kordek P, Kurmanowska Z, Gorski P. Metalloproteinases MMP-9, MMP-2 and their tissue inhibitors TIMP-1, TIMP-2 in peripheral transbronchial lung biopsies of patients with sarcoidosis. *Pol Arch Med Vewn* 2009; 119: 628-635
21. O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, FitzGerald O, Bresnihan B. Local expression of the serum amyloid A and formyl peptide receptor-like 1 genes in synovial tissue is associated with matrix metalloproteinase production in patients with inflammatory arthritis. *Arthr Rheum* 2004; 50: 1788-1799

# **Matriks metaloproteinaze – 9 i tkivni inhibitori matriks metaloproteinaza – 1 kod pacijenata sa sarkoidozom**

**Jasmina Ivanišević<sup>1\*</sup>, Aleksandra Stefanović<sup>1</sup>,  
Jelena Kotur Stevuljević<sup>1</sup>, Zorana Jelić Ivanović<sup>1</sup>, Slavica Spasić<sup>1</sup>,  
Jelica Videnović Ivanov<sup>2</sup>, Violeta Vučinić Mihailović<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Klinika za plućne bolesti, Klinički centar Srbije, Koste Todorovića 26,  
11129 Beograd, Srbija

---

## **Kratak sadržaj**

Matriks metaloproteinaze (MMP) i tkivni inhibitori matriks metaloproteinaza (TIMP) imaju značajnu ulogu u destrukciji plućnog ekstracelularnog matriksa. Sarkoidoza je inflamatorno oboljenje koje zahvata različite organe. Utvrđeno je da su koncentracije MMP-9 i TIMP-1 povećane u bronhoalveolarnom lavatu i sputumu pacijenata sa sarkoidozom. Cilj naše studije je bio da se odrede koncentracije MMP-9, TIMP-1 i MMP-9/TIMP-1 kompleksa, MMP-9/TIMP-1 odnosa u sarkoidozi, njihova povezanost sa parametrima inflamacije, kao i njihov potencijal za predviđanje postojanja bolesti. Ispitivanjem su obuhvaćeni 101 pacijent sa sarkoidozom i 50 zdravih ispitanika. Analizirani su uzorci seruma. Pored rutinskih biohemijskih parametara, merene su koncentracije visoko-osetljivog C-reaktivnog proteina (hsCRP), serumskog amiloida A (SAA), MMP-9, TIMP-1 i MMP-9/TIMP-1 kompleksa. MMP-9 ( $P<0,05$ ), hsCRP, SAA i TIMP-1 ( $P<0,001$ ) su bili značajno veći kod pacijenata dok je koncentracija MMP-9/TIMP-1 kompleksa bila veća, ali sa graničnom značajnošću. U sarkoidozi, TIMP-1 je značajno pozitivno korelirao sa inflamatornim parametrima ( $P<0,05$ ). Uni-varijantna analiza je pokazala da su MMP-9, TIMP-1, hsCRP i SAA imali značajan potencijal za predviđanje postojanja bolesti. U modelu koji je sadržao MMP-9, TIMP-1, hsCRP i SAA, samo SAA je ostao značajan u ovom predviđanju ( $P<0,01$ ). Rezultati pokazuju značaj MMP-9 i TIMP-1 u sarkoidozi.

**Ključne reči:** sarkoidoza; matriks metaloproteinaza-9;  
tkivni inhibitor matriks metaloproteinaza-1; inflamacija

# **Investigation of omeprazole stability in oral suspensions for pediatric use prepared extemporaneously from omeprazole capsules**

**Jela Milić<sup>1\*</sup>, Branko Radojković<sup>2</sup>, Biljana Jančić-Stojanović<sup>3</sup>,  
Jasmina Drašković<sup>4</sup>, Slavica Mirašević<sup>4</sup>, Bojan Čalija<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11 221, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> Clinical Pharmacist Manufacturing Services, Royal Prince Alfred Hospital, Missenden Road, Camperdown NSW 2050, Australia

<sup>3</sup> University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Drug Analysis, Vojvode Stepe 450, 11 221, Belgrade, Serbia

<sup>4</sup> Pharmacy „Belgrade” – „1.maj”, Kralja Milana 9, 11 000 Belgrade, Serbia

Corresponding author: Jela Milić, *E-mail: jela@pharmacy.bg.ac.rs*

---

## **Abstract**

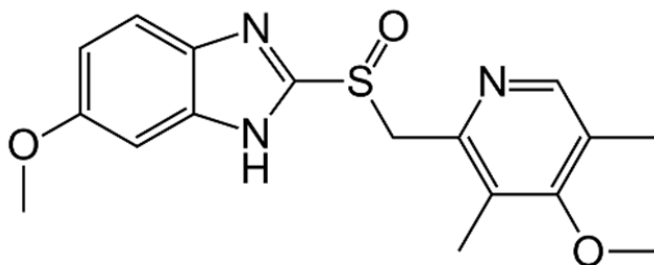
In this paper, a study exploring the stability of omeprazole in pediatric suspensions is presented. In order to determine the most suitable suspension, three different formulations were prepared and stored under refrigerated conditions and at room temperature for 30 days. Contents of omeprazole and preservatives were determined by liquid chromatographic method. Obtained results demonstrate that the vehicle consisting of: xanthan gum 0.3%, sodium bicarbonate 8%, Compound hydroxybenzoate solution APF 1% and purified water to 100% could have a significant potential in the development of a suitable omeprazole oral liquid for pediatric use. Namely, the content of omeprazole in the suspension prepared with this vehicle remained within acceptable range during the 30-day period, when stored refrigerated (2–8 °C).

**Key words:** omeprazole, stability, pediatric suspension, liquid chromatography

---

## Introduction

Omeprazole (Figure 1) is a proton pump inhibitor (PPI) commonly prescribed in pediatric and neonate population. These patients require oral medications to be given in the liquid form and, as can be seen in Table I, there is no such product available commercially. For that reason, omeprazole oral liquid products are commonly prepared extemporaneously. Stability of omeprazole in commercial vehicles, such as SyrSpend SF Alka, has been previously confirmed [1], however, the use of such vehicles is frequently limited by their cost and problematic availability on the market of Republic of Serbia. Zegerid<sup>®</sup> powder for oral suspension is marketed in USA and, although it is intended that the product is reconstituted immediately before use, the omeprazole suspensions prepared in such a way have also demonstrated satisfactory stability [2], but this product is also unavailable on the local market.



**Figure 1. Structure of omeprazole**

**Slika 1. Struktura omeprazola**

Therefore, this study was designed to determine the physical and chemical stability of three omeprazole 2mg/mL oral suspension formulations, prepared from commercially available omeprazole capsules, low cost and easily available excipients, and to identify the most suitable candidate for further studies and its possible inclusion in the national formulary.

**Table I** Omeprazole drugs for oral administration marketed in Serbia\*.**Tabela I** Lekovi omeprazola za oralnu upotrebu, koji imaju dozvolu/„registrovani” u Srbiji

Trade name	Manufacturer	Omeprazole content per single dosage form, mg	Dosage form	Packaging
<b>Loseprazol<sup>®</sup></b>	PRO. MED. CS PRAHA A.S.	20	gastro-resistant capsules, hard	blister, 2 x 7 pcs.
<b>Omeprazid<sup>®</sup></b>	NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S.	20	gastro-resistant capsules, hard	blister, 2 x 7 pcs.
<b>Omeprazol</b>	REMEDICA LTD	20	gastro-resistant capsules, hard	blister, 2 x 7 pcs.
<b>Omeprazol</b>	HEMOFARM AD VRŠAC	20	gastro-resistant capsules, hard	blister, 2 x 7 pcs.
<b>Omeprazol</b>	HEMOFARM AD VRŠAC	20	gastro-resistant capsules, hard	plastic (HDPE**) bottle, 1 x 15 pcs.
<b>Omeprazol<sup>®</sup></b>	ZDRAVLJE AD LESKOVAC	20	gastro-resistant capsules, hard	blister, 3 x 5 pcs.
<b>Ortalox<sup>®</sup></b>	JADRAN GALENSKI LABORATORIJ D.D.	10	gastro-resistant capsules, hard	plastic (HDPE) bottle, 1 x 28 pcs.
<b>Ortalox<sup>®</sup></b>	JADRAN GALENSKI LABORATORIJ D.D.	20	gastro-resistant capsules, hard	plastic (HDPE) bottle, 1 x 28 pcs.
<b>Ortalox<sup>®</sup></b>	JADRAN GALENSKI LABORATORIJ D.D.	20	gastro-resistant capsules, hard	plastic (HDPE) bottle, 1 x 14 pcs.

\* The only omeprazol drug for non-oral administration marketed in Serbia is Omeprazol<sup>®</sup>, powder for solution for infusion

\*\* high density polyethylene



## **Experimental**

### ***Reagents***

All the reagents utilized in this study were of the analytical grade. The mobile phase and the solvents were prepared from acetonitrile (*Avantor Performance Materials BV*, Deventer, Netherlands), potassium hydrogen phosphate (*Riedel-de Haën, Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH*, Seelze, Germany), sodium hydroxide (*Riedel-de Haën, Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH*, Seelze, Germany) and HPLC grade water.

The analyzed substances omeprazole, methyl *p*-hydroxybenzoate (MP) and propyl *p*-hydroxybenzoate (PP) were of analytical grade.

### ***Standard solutions***

Standard solutions of omeprazole for calibration curve were prepared in mobile phase. Five solutions in concentration range from 0.025 mg mL<sup>-1</sup> to 0.150 mg mL<sup>-1</sup> were prepared.

Standard solutions of MP and PP for calibration curves were prepared in mobile phase. Five solutions in concentration range from 0.0125 mg mL<sup>-1</sup> to 0.0750 mg mL<sup>-1</sup> and from 0.0625 mg mL<sup>-1</sup> to 0.375 mg mL<sup>-1</sup> were prepared for MP and PP, respectively.

### ***Suspension samples preparation***

All the formulations were prepared in concentration of 2 mg mL<sup>-1</sup> omeprazole content, which is most commonly prescribed. The samples were prepared with the commercially available omeprazole capsules as a source of active ingredient. The compositions of investigated formulations are listed in Table II.

**Table II** Composition of investigated samples**Tabela II** Sastav ispitivanih formulacija

Composition	Sample label		
	F1	F2	F3
<b>Omeprazole capsules equivalent to 200 mg omeprazole</b>	200 mg	200 mg	200 mg
<b>Glycerol 85%</b>	15 g	-	-
<b>Carmellose sodium 5% gel</b>	15 g	-	-
<b>Simple syrup</b>	35 g	-	-
<b>Methyl <i>p</i>-hydroxybenzoate</b>	100 mg	-	-
<b>Propyl <i>p</i>-hydroxybenzoate</b>	50 mg	-	-
<b>Sodium bicarbonate</b>	-	8 g	8 g
<b>Compound hydroxybenzoate solution APF*</b>	-	1 mL	1 mL
<b>Xanthan gum (USP-NF)</b>	-	-	300 mg
<b>Purified water</b>	q. s. 100 mL	q. s. 100 mL	q. s. 100 mL

\*Methyl hydroxybenzoate 8% and Propyl hydroxybenzoate 2% in Propylene glycol

F1 formulation is frequently prepared in local pharmacies. The contents of omeprazole capsules (enteric-coated pellets) were pulverized, with (F1\*) and without pre-treatment with ethanol (F1). Some centers report pre-treatment of omeprazole pellets with 5 mL of Ethanol 96% as a processing aid [3].

Formulation F2 presents Australian pharmaceutical formulary and handbook 22<sup>nd</sup> edition (APF22) officinal Omeprazole dispersion [4].

Formulation F3 is a modification of the APF22 formula: Xanthan gum USP-NF 0.3% was added as a rheology modifier, in order to improve the physical properties of the suspension. The choice of excipients in this formulation was based on previously reported chemically stable suspension formulation, with proven record of efficacy (simple omeprazole dispersion in sodium bicarbonate solution, as recorded in APF22), while attempting to improve its physical properties by increasing viscosity and thus resuspendability and dosing accuracy. The choice of Xanthan gum as a thickener was

based on its long history of safe use in oral medications, as well as the stability study of the reconstituted Zegerid<sup>®</sup> powder, which contains this excipient. A conscious effort was made to develop simple and affordable formulation, allowing for straightforward preparation from readily available ingredients.

The following procedure is recommended for preparation of this suspension:

1. Place in a suitable vessel approximately 85% of the final volume (85 ml for each 100 ml of suspension) of freshly boiled and cooled purified water. Place this on a magnetic stirrer and mix on sufficiently high speed to form a stable vortex.
2. Sift the xanthan gum into the vortex and continue mixing on a high speed, in a covered vessel, until gum is completely hydrated. The resulting mucilage is opalescent and free from undispersed agglomerates.
3. Add compound hydroxybenzoate solution to the mucilage and continue mixing until homogenous.
4. Add sodium bicarbonate and continue mixing until completely dissolved.
5. Empty the contents of omeprazole capsules into a porcelain mortar. Carefully pulverise the granules, avoiding any losses.
6. Levigate the resulting powder with small portion of the mucilage. Mix in approximately half of the remaining mucilage, in portions, mixing well after each addition. Transfer this into the measuring cylinder.
7. Rinse the mortar with remaining mucilage, in portions, and add these to the measure.
8. Rinse the mucilage vessel and the mortar with few small aliquots of purified water. Add these to the measure.
9. Make up to final volume with purified water. Mix until homogenous, bottle and label as required.

### ***The investigation of stability***

Stability of the samples was studied in regards to storage temperature (refrigerated and room temperature), packaging (amber glass), and pre-treatment of omeprazole pellets (pellets pulverized with and without pre-treatment with ethanol). The samples have been evaluated visually for homogeneity and appearance, the pH values measured (potentiometric method), and the contents of omeprazole determined, immediately after preparation and over the 30-day period utilizing liquid chromatographic method.

### ***Chromatographic conditions***

The chromatographic system Waters Breeze (USA) consisted of Waters 1525 Binary HPLC Pump, Waters 2487 UV/VIS dual absorbance detector and Breeze Software Windows XP for data collection. Separations were performed on the Zorbax Eclipse XDB-C18 4.6 mm x 150 mm, 5  $\mu\text{m}$  particle size column (Agilent Technologies, USA). UV detection was performed at 280 nm. The samples were introduced through a Rheodyne injector (USA) valve with a 20  $\mu\text{L}$  sample loop. Mobile phase consisted of 32% acetonitrile and 68% aqueous solution. Aqueous solution contains 50 mM potassium hydrogen phosphate and pH value of this solution was adjusted to 7.0 with 1 M solution of sodium hydroxide. Flow rate was 1  $\text{mL min}^{-1}$  and column temperature was 25  $^{\circ}\text{C}$ . UV detection was carried out at 280 nm.

### **Results and discussion**

In the beginning of the study, some important characteristics of omeprazole were realized. Omeprazole has two pKa values (4.0 and 8.7 originate from pyridinium and benzimidazole, respectively). In respect to solubility, it is very slightly soluble in water, soluble in methylene chloride, sparingly soluble in ethanol and in methanol [5]. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxide.

PPIs are the most effective medications used in treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). Omeprazole is commonly prescribed to infants and children with GERD, and alongside its enantiomer esomeprazole, is the only PPI approved for use in pediatrics in Europe [6]. As it was shown in Table I, on the market of Republic of Serbia, omeprazole for oral use is available solely in the form of hard gelatin capsules filled with gastro-resistant pellets, in 10 mg and 20 mg doses [7]. The capsules are intended to be swallowed whole, although in practice it has been reported that the capsules may be opened and the contents mixed with suitable liquid or soft non-alkaline food (e.g., fruit juice, apple puree and fruit yoghurt) immediately before administration. Caution must be taken that the pellets are not crushed or chewed on, in order to preserve their enteric coating. This administration method may be suitable for people with swallowing difficulties and children, but it is not adequate for administration via feeding tubes (pellets tend to block the tubes) and toddlers (chewing on pellets, fraction of dose required). For use in this group of patients, omeprazole has to be extemporaneously prepared in the form of oral suspension. Bioavailability of such suspensions is lower in comparison to enteric-coated products, due to rapid degradation of omeprazole in acidic pH (stomach). In order to improve bioavailability, and reduce the degradation of omeprazole, oral suspensions are commonly prepared with the addition of an antacid (sodium bicarbonate or calcium carbonate), where the temporary rise in pH of stomach content is thought to protect the omeprazole from degradation [8,9]. This approach is utilized in commercially marketed Zegerid<sup>®</sup> OTC capsules and Zegerid<sup>®</sup> powder for

oral suspension; neither of which is enteric coated, but rather they both contain sodium bicarbonate. Packets of powder for oral suspension contain either 40 mg or 20 mg of omeprazole, 1680 mg of sodium bicarbonate, and the following excipients: xylitol, sucrose, sucralose, xanthan gum, and flavorings [10]. Omeprazole is highly unstable in acidic conditions (pH<7.8) [11] and as such it is not compatible with acidic excipients commonly used in preparation of oral liquids (for example Vehicle for oral suspension USP40-NF35 and Vehicle for oral solution USP40-NF35, which are buffered to pH 4.0-5.0) [12]. Under these conditions, omeprazole is only very slightly soluble and most of it will be suspended in the vehicle, necessitating the addition of suitable suspending agents or rheology modifiers/thickeners, in order to allow precise dosing. These products are commonly preserved with parabens, which are antimicrobially active at pH 8, although non-preserved formulations have been reported.

In order to determine content of omeprazole in the formulations liquid chromatographic (LC) method was used. Literature survey shown that LC method presents the most often used method for its determination in different samples [13-15]. In this study, aim of chromatographic analysis was adequate separation between omeprazole and preservatives (MP and PP). Desired characteristics of chromatographic analysis were achieved under chromatographic conditions described in Experimental part. Obtained results for calibration curves are presented in Table III.

**Table III** Parameters of calibration curves for omeprazole, methyl *p*-hydroxybenzoate and propyl *p*-hydroxybenzoate

**Tabela III** Parametri kalibracionih krivih za omeprazol, metil-*p*-hidroksibenzoat i propil-*p*-hidroksibenzoat

Substance	Coefficient of correlation	Intercept (b)	<i>p</i> -value for the intercept	Slope (a)
Omeprazole	0.9994	68.35391	0.224	30.415
MP*	0.9992	-124.195	0.0243	35.770
PP**	0.9985	-22.1995	0.290	31.128

MP\* – Methyl *p*-hydroxybenzoate

PP\*\* – Propyl *p*-hydroxybenzoate

On the basis of calibration curves contents of omeprazole, MP and PP were determined in investigated formulations. Contents of omeprazole are presented in Table

IV, while concentrations of MP and PP were in range from 90% from 110% in all investigated points.

**Table IV** Results for Omeprazole determination in different formulations (stored in amber glass bottles, refrigerated at 2-8 °C or kept at room temperature)

**Tabela IV** Rezultati određivanja sadržaja omeprazola u ispitivanim formulacijama (čuvanim u tamnim staklenim bočicama u frižideru na temperaturi 2-8 °C ili sobnoj temperaturi)

Formulation	Temperature	pH value	Content of omeprazole (%)		
			after 24 h	after 7 days	after 30 days
F1	2-8 °C	7.72	88.3	84.9	81.0
F1	20-25°C	7.72	83.5	72.3	61
F1*	2-8 °C	7.52	82.8	77.1	73.0
F1*	20-25°C	7.52	77.6	68	35
F2	2-8 °C	8.59	98.5	93.3	100.0
F3	2-8 °C	8.05	95.1	97.4	101.3

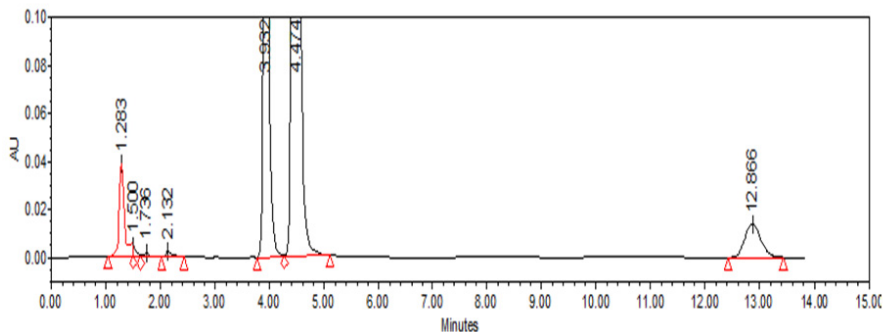
\*content of omeprazole capsules pretreated with ethanol

Since GERD is a chronic disorder that usually requires long term therapy, the product with a demonstrated stability of at least one month was considered suitable since, medications for chronic disorders are usually dispensed in monthly intervals. A 30-days long stability study was performed as an initial assessment of feasibility of the extemporaneous preparation of such a product, with the requirement that product retains minimum 95% of the declared concentration of omeprazole, when kept under defined storage conditions.

Obtained results (Table IV) favor mechanical pulverization of pellets or their dispersion in an alkaline medium (pulverization of pellets pretreated with ethanol has resulted in suspensions with significantly reduced omeprazole contents), as well as refrigerated storage. Samples F2 and F3 retained more than 95% of initial omeprazole contents when stored refrigerated (2-8 °C) over the 30-day period. These findings correspond with the literature data regarding chemical stability of simple omeprazole dispersions with sodium bicarbonate [2,16]. APF22 officinal Omeprazole dispersion (sample F2) was proven to be difficult to prepare since the pellets took many hours (overnight) to fully disintegrate in the sodium bicarbonate solution. Also, due to the absence of any rheology modifiers, this product shows high rate of sedimentation and the sediment is prone to caking, both of these factors likely affecting the precision of dosing. Sample F3, which contained pulverized omeprazole pellets in a vehicle

containing xanthan gum, sodium bicarbonate and parabens, has demonstrated better physical properties in comparison to sample F2. Xanthan gum was added into sample F3 as a suspending and stabilizing agent, in order to obtain homogenous suspension that can be easily resuspended.

Storage at controlled room temperature of sample F1 resulted in significant omeprazole losses: only 35–61% of the declared omeprazole content retained after 30 days. Representative chromatogram of one formulation is presented in Figure 2.



**Figure 2. Chromatogram of sample F1: methyl *p*-hydroxybenzoate 3.932 min., omeprazole 4.474 min. and propyl *p*-hydroxybenzoate 12.866 min.**

**Slika 2. Hromatogram uzorka F1: metil-*p*-hidroksibenzoat 3,932 min., omeprazol 4,474 min i propil-*p*-hidroksibenzoat 12,866 min.**

## Conclusion

The findings of this study demonstrate that an extemporaneously compounded vehicle consisting of: xanthan gum 0.3%, sodium bicarbonate 8%, Compound hydroxybenzoate solution APF 1% and purified water to 100% is an adequate suspending vehicle for preparing individually compounded omeprazole oral liquid formulations. This formulation can be considered stable for 30 days when stored in an amber glass bottle, refrigerated at 2-8 °C and therefore, has significant potential as viable alternative to commercially available capsules when that dosage form is found to be inappropriate.

## Literature

1. Whaley PA, Voudrie 2<sup>nd</sup> MA, Sorenson B. Stability of Omeprazole in SyrSpend SF Alka, Int J Pharm Compd. 2012 Dec;16(2): 164-6.
2. Burnett JE, Balkin ER, Burnett JE, Balkin ER. Stability and viscosity of a flavored Omeprazole oral suspension for pediatric use. Am J Health Syst Pharm. 2006 Nov;63(22):2240-7.

3. Compounding Today [cited 2007 Feb 21]. Available from: <https://compoundingtoday.com/Login.cfm?DEST=/Formulation/FormulationPDF.cfm&QS=FormulationID=1139&Stat=-2>.
4. Sansom LN, ed. APF 22, Pharmaceutical Society of Australia, Canberra, 2012. p. 515.
5. The European Pharmacopoeia 9th Edition, Strasbourg: Council of Europe, 2017. p. 3211.
6. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, Sondheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, Wenzl TG. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastr Nutr.* 2009 Oct 1;49(4):498-547.
7. Medicines and Medical Devices Agency of Serbia [cited 2017 Feb 20]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/eng/medicinal-products/search-for-human-medicines/>
8. Sharma VK, Peyton B, Spears T, Raufman JP, Howden CW. Oral pharmacokinetics of omeprazole and lansoprazole after single and repeated doses as intact capsules or as suspensions in sodium bicarbonate. *Aliment Pharm Ther.* 2000 Jul 1;14(7):887-92.
9. Johnson CE, Cober MP, Ludwig JL. Stability of partial doses of omeprazole-sodium bicarbonate oral suspension. *Ann Pharmacother.* 2007 Dec 1;41(12):1954-61.
10. Zegerid product information [cited 2007 Mar 15]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021849s010021636s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021849s010021636s016lbl.pdf).
11. Mathew M, Gupta VD, Bailey RE. Stability of omeprazole solutions at various pH values as determined by high-performance liquid chromatography. *Drug Dev Ind Pharm.* 1995 Jan 1;21(8):965-71.
12. The United States Pharmacopeia – National Formulary (USP 40–NF 35), Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2016: 7788-7789.
13. Patel MM, Bhuvu SD, Patel HD, Mori KN. An overview of the recent developments in analytical methodologies for determination of proton pump inhibitors in bulk drugs, pharmaceuticals and biological matrices, *Eurasian J Anal Chem.* 2014 Mar; 9(1), 49-57.
14. Houshe S, Bachour G, Chehna MF. Development of rapid and simple analytical method for some proton pump inhibitors (PPI-s) using HPLC, *Jordan J. Pharm. Sci.* 2011 Jan; 4(3); 222-36.
15. Kulkarni AS, Balkrishna MV. Method development and validation for the simultaneous determination of omeprazole and domperidone in solid dosage form by RP-HPLC, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2012; 4(5): 109-14.
16. Quercia RA, Fan C, Liu X, Chow MS. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. *Am J Health Syst Pharm.* 1997 Aug; 54(16): 1833-6.



# Ispitivanje stabilnosti oralnih suspenzija omeprazola za pedijatrijsku primenu magistralno izrađenih iz omeprazol kapsula

Jela Milić<sup>1\*</sup>, Branko Radojković<sup>2</sup>, Biljana Jančić-Stojanović<sup>3</sup>  
Jasmina Drašković<sup>4</sup>, Slavica Mirašević<sup>4</sup>, Bojan Čalija<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11 221, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Odsek za farmaciju, Royal Prince Alfred Hospital, Sidnej, Missenden Road, Camperdown NSW 2050, Australija

<sup>3</sup> Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za analitiku lekova, Vojvode Stepe 450, 11 221, Beograd, Srbija

<sup>4</sup> Apoteka „Beograd” - „1.maj”, Kralja Milana 9, 11 000 Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Jela Milić, *E-mail: jela@pharmacy.bg.ac.rs*

---

## Kratak sadržaj

U ovom radu predstavljeno je ispitivanje stabilnosti omeprazola u suspenzijama za pedijatrijsku primenu, koje su izrađene iz komercijalno dostupnih kapsula omeprazola u uslovima apoteke. U cilju utvrđivanja najpogodnijeg vehikuluma za magistralnu izradu suspenzija omeprazola, pripremljene su tri formulacije, koje su potom 30 dana čuvane u frižideru i na sobnoj temperaturi. Sadržaj omeprazola i konzervansa u suspenzijama je određivan primenom tečne hromatografije. Dobijeni rezultati ukazuju da vehikulum koji se sastoji iz ksantan gume 0,3%, natrijum-bikarbonata 8%, rastvora parabena 1% (*Compound hydroxybenzoate solution APF*) i prečišćene vode do 100% ima značajan potencijal za razvoj pogodnog tečnog oblika omeprazola za peroralnu primenu u pedijatrijskoj populaciji. Naime, sadržaj omeprazola u suspenziji pripremljenoj primenom ovog vehikuluma je ostao u okviru prihvatljivih granica tokom perioda od 30 dana, kada je suspenzija čuvana u frižideru (2-8°C).

**Ključne reči:** omeprazol, stabilnost, suspenzija za pedijatrijsku primenu, tečna hromatografija

---

# Kvalitet odabranih aromatičnih biljnih droga dostupnih na beogradskim pijacama

Milica Drobac<sup>1\*</sup>, Jelena Arsenijević<sup>1</sup>, Danilo Stojanović<sup>2</sup>,  
Radiša Jančić<sup>2</sup>, Nada Kovačević<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakognoziju,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

<sup>2</sup> Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za botaniku,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

\*Autor za korespondenciju

Milica Drobac, e-mail: milica@pharmacy.bg.ac.rs

---

## Kratak sadržaj

Biljne droge se vrlo često koriste u obliku monokomponentnih i višekomponentnih čajeva. U cilju ispitivanja kvaliteta biljnih droga koje se mogu naći na pijacama Beograda u obliku monokomponentnih čajeva, analizirana su po četiri uzorka lista matičnjaka (*Melissae folium*) i herbe belog pelena (*Absinthii herba*), i po šest uzoraka herbe majčine dušice (*Serpylli herba*), herbe hajdučke trave (*Millefolii herba*) i šišarica kleke (*Juniperi pseudo-fructus*), prema propisu Ph. Eur. 7.0. Makroskopske i mikroskopske karakteristike ispitivanih droga, kao i rezultati TLC analize bili su u skladu sa odgovarajućim podacima datim u monografijama Farmakopeje. U pogledu opšteg kvaliteta, zahteve nisu ispunili jedan uzorak lista matičnjaka, jedan uzorak herbe majčine dušice i dva uzorka šišarica kleke. Zbog neodgovarajućeg stepena usitnjenosti pojedine uzorke nije bilo moguće ispitati u pogledu stranih primesa. Zahteve za specifični kvalitet ispunili su svi uzorci lista matičnjaka, herbe majčine dušice, herbe belog pelena i šišarica kleke. Uzorci herbe hajdučke trave sadržali su odgovarajuću količinu etarskog ulja, ali je sadržaj proazulena u pet uzoraka bio niži od propisanog. Rezultati ispitivanja specifičnog kvaliteta ukazuju na visok lekoviti potencijal većine ispitivanih biljnih droga. Sa druge strane, neispravnost u pogledu opšteg kvaliteta i neodgovarajući stepen usitnjenosti pojedinih uzoraka može se dovesti u vezu sa neadekvatnim rukovanjem biljnim materijalom.

**Ključne reči:** biljna droga; biljni čaj; kontrola kvaliteta; hemijska analiza; makroskopska i mikroskopska analiza.

---

## 1. Uvod

Biljne droge su obično osušene, cele ili rezane biljke ili delovi biljaka, neki eksudati biljaka, alge, gljive ili lišajevi, koji se koriste zbog svojih lekovitih svojstava. Predstavljaju polazne sirovine za dobijanje preparata biljnih droga ili kao takve ulaze u sastav biljnih lekovitih proizvoda. Često se primenjuju u obliku biljnih čajeva, proizvoda koji se sastoje isključivo od jedne ili više biljnih droga, i namenjeni su za oralnu primenu u obliku vodenih infuza, macerata ili dekokta pripremljenih neposredno pre primene (1, 2).

Na tržištu se može naći veliki broj monokomponentnih i višekomponentnih čajeva, čiji kvalitet zavisi od kvaliteta biljnih droga koje ulaze u njihov sastav. Prema propisima Evropske agencije za lekove, kvalitet biljnih droga treba da odgovara zahtevima aktuelne Evropske farmakopeje (3). U monografiji biljne droge u Evropskoj farmakopeji dati su zahtevi koji se odnose na makroskopsku, mikroskopsku, fitohemijsku analizu i ispitivanje vrednosti (kod pojedinih droga), kao i zahtevi opštih ispitivanja koja obuhvataju određivanje stranih primesa, gubitak sušenjem/sadržaj vode, određivanje ukupnog pepela i pepela nerastvorljivog u hlorovodoničnoj kiselini. Pored toga, biljne droge se ispituju i u pogledu prisustva teških metala, rezidua pesticida, mikotoksina, mikroorganizama i radioaktivnih supstanci, za koje su zahtevi dati u opštem delu Evropske farmakopeje (07/2010:1433) (1). Neodgovarajući kvalitet biljne droge može biti posledica pogrešne identifikacije, sakupljanja droge u neodgovarajućem stadijumu razvoja biljke, neodgovarajućih uslova gajenja (zemljište, đubrenje itd.) ili čuvanja droge, kao i neadekvatnog rukovanja tokom primarne prerade (npr. tokom sušenja, usitnjavanja, sterilizacije) (4). Tokom sušenja, čuvanja i prerade droga mora se voditi računa o uslovima procesa i higijeni objekata i opreme, kako ne bi došlo do kontaminacije i razgradnje aktivnih materija.

Cilj ovog rada je utvrđivanje kvaliteta odabranih aromatičnih droga - lista matičnjaka (*Melissae folium*, *Melissa officinalis* L., Lamiaceae), herbe majčine dušice (*Serpylli herba*, *Thymus serpyllum* L. s.l., Lamiaceae), herbe hajdučke trave (*Millefolii herba*, *Achillea millefolium* L., Asteraceae), herbe belog pelena (*Absinthii herba*, *Artemisia absinthium* L., Asteraceae) i šišarica kleke (*Juniperi pseudo-fructus*, *Juniperus communis* L., Cupressaceae), dostupnih na pijacama Beograda u obliku komercijalnih monokomponentnih čajeva, prema postupcima datim u Evropskoj farmakopeji (1).

## 2. Eksperimentalni deo

### 2.1. Biljni materijal

U cilju kontrole kvaliteta biljnih droga koje ulaze u sastav komercijalnih monokomponentnih čajeva analizirano je: četiri uzorka lista matičnjaka, *Melissae folium* (Mf), šest uzoraka herbe majčine dušice, *Serpylli herba* (Sh), šest uzoraka herbe hajdučke trave, *Millefolii herba* (Mh), četiri uzorka herbe belog pelena, *Absinthii herba* (Ah), i šest uzoraka šišarica kleke, *Juniperi pseudo-fructus* (Jp). Čajevi su nabavljeni na pijacama na teritoriji Beograda: Palilulskoj (PAL), Bajlonijevoj (BAJ), Cvetkovoju (CVE), Kalenić (KAL), Novobeogradskoj (NBG), Zemunskoj (ZEM1 i ZEM2) i Banjičkoju pijaci (BNJ).

### 2.2. Ispitivanje kvaliteta droga

Kvalitet biljnih droga utvrđen je ispitivanjima koja su obuhvatala postupke identifikacije, opšta ispitivanja i određivanje sadržaja aktivnih sastojaka/ispitivanje vrednosti (specifični kvalitet). Rezultati su upoređeni sa zahtevima Ph. Eur. 7.0 datim u monografijama odgovarajućih droga (*Melissae folium* 01/2011:1447; *Serpylli herba* 01/2008:1891; *Millefolii herba* 07/2010:1382; *Absinthii herba* 01/2008:1380; *Juniperi pseudo-fructus* 01/2008:1532).

#### 2.2.1. Identifikacija

Identifikacija droga izvedena je postupcima datim u monografijama droga u Ph. Eur. 7.0, i obuhvatala je: a) makroskopsko ispitivanje, b) mikroskopsku analizu droga u prašku, c) hromatografiju na tankom sloju silikagela (TLC), kojom su analizirani ekstrakti herbi hajdučke trave, majčine dušice i belog pelena, i etarska ulja izolovana iz lista matičnjaka i šišarica kleke, kao i d) bojenu reakciju za herbu hajdučke trave, koja se zasniva na prevođenju proazulena (seskviterpenskih laktona) u azulenijum katjone koji se kondenzuju sa dimetilaminobenzaldehidom dajući plave ili zelenoplave proizvode.

#### 2.2.2. Opšta ispitivanja

Ispitivanja prisustva stranih primesa, gubitka sušenjem/sadržaja vode, ukupnog pepela i pepela nerastvorljivog u hlorovodoničnoj kiselini izvršena su prema postupcima datim u opštim poglavljima Evropske farmakopeje (1).

Prisustvo stranih primesa određeno je za propisanu količinu uzorka, pregledanjem biljnog materijala golim okom i pomoću lupe (Ph. Eur. 7.0, 2.8.2). Gubitak sušenjem određen je gravimetrijski iz razlike mase droge pre i posle sušenja u sušnici na

temperaturi od 105 °C tokom 2 h za list matičnjaka i herbe majčine dušice, hajdučke trave i belog pelena (Ph. Eur. 7.0, 2.2.32), dok je sadržaj vode u šišaricama kleke određen destilacijom pomoću toluena (Ph. Eur. 7.0, 2.2.13). Ukupni pepeo je određen iz razlike mase droge pre i posle žarenja na temperaturi tamnocrvenog usijanja (Ph. Eur. 7.0, 2.4.16). Pepeo nerastvorljiv u hlorovodoničnoj kiselini određen je za uzorke herbi majčine dušice, hajdučke trave i belog pelena, obradom ukupnog pepela hlorovodoničnom kiselinom (Ph. Eur. 7.0, 2.8.1).

### **2.2.3. Ispitivanje specifičnog kvaliteta**

#### **2.2.3.1. Određivanje sadržaja rozmarinske kiseline u listu matičnjaka**

Sadržaj rozmarinske kiseline u listu matičnjaka određen je primenom visoko efikasne tečne hromatografije (HPLC, High-performance Liquid Chromatography), postupkom koji je dat u monografiji droge u Ph. Eur. 7.0. HPLC analiza je izvedena na aparatu Agilent 1100, sa binarnom pumpom, detektorom sa diodnim nizom i manualnim injektorom. Korišćena je RP kolona Zorbax Eclipse XDB-C18 (4,6 mm × 250 mm; 5 µm). Sadržaj rozmarinske kiseline izračunat je iz kalibracione krive dobijene analizom rastvora standarda rozmarinske kiseline (Carl Roth, Nemačka) (0,05-0,85 mg/mL).

#### **2.2.3.2. Određivanje sadržaja etarskog ulja u herbi majčine dušice, herbi hajdučke trave, herbi belog pelena i šišaricama kleke**

Sadržaj etarskog ulja u ispitivanim uzorcima određen je destilacijom vodenom parom u aparaturi po Klevendžeru, postupcima opisanim u odgovarajućim monografijama droga u Ph. Eur. 7.0.

#### **2.2.3.3. Određivanje sadržaja proazulena u herbi hajdučke trave**

U okviru ispitivanja specifičnog kvaliteta herbe hajdučke trave, Ph. Eur. 7.0 propisuje i određivanje sadržaja proazulena. Tokom destilacije vodenom parom, proazuleni iz herbe hajdučke trave prelaze u isparljive, plavo obojene, azulene. Sadržaj se određuje spektrofotometrijski i izražava preko hamazulena.

#### **2.2.3.3. Ispitivanje vrednosti gorčine herbe belog pelena**

Za herbu belog pelena organoleptičkim ispitivanjem je određena vrednost gorčine, poređenjem u odnosu na standard hinin-hidrohlorid (Ph. Eur. 7.0, 2.8.15).

### 3. Rezultati i diskusija

#### 3.1. Identifikacija droga

##### 3.1.1. Rezultati makroskopske analize droga

Makroskopska (organoleptička) analiza podrazumeva ispitivanje izgleda, veličine, konzistencije, boje, mirisa i ukusa droge. Izvodi se brzo i jednostavno i predstavlja prvi korak u identifikaciji i proceni ispravnosti droge, kao i pri otkrivanju zamena i falsifikata.

Tri uzorka herbe majčine dušice (*ShBAJ*, *ShZEM1*, *ShPAL*), tri uzorka herbe hajdučke trave (*MhKAL*, *MhN BG*, *MhZEM1*), kao i dva uzorka herbe belog pelena (*AhpAL*, *AhKAL*), bili su takvog stepena usitnjenosti da nije bilo moguće izvršiti potpunu makroskopsku analizu.

Makroskopske i organoleptičke karakteristike ostalih ispitivanih uzoraka (Tabela I) bile su u skladu sa opisima droga datim u odgovarajućim monografijama Evropske farmakopeje (1).

**Tabela I** Makroskopske karakteristike ispitivanih droga

**Table I** Macroscopic characteristics of investigated herbal drugs

Biljna droga		Opis
Latinski naziv	Naziv na srpskom jeziku	
<i>Melissae folium</i>	List matičnjaka	List matičnjaka je tanak, krt, pri osnovi srcolik, na vrhu zašiljen, po obodu krupno testerasto nazubljen, mrežaste nervature, tamnozelen na licu, svetliji na naličju. Mirisa je slabog, specifičnog na limun, a ukusa nagorkog i pomalo oporog.
<i>Serpylli herba</i>	Herba majčine dušice	Listovi su sa kratkom lisnom drškom, dužine 0,5-1,2 cm, širine do 4 mm, po obodu celi, po površini istakani od mnogobrojnih žlezdanih dlaka sa etarskim uljem. Stabljike su razgranate, cilindrične, prečnika do 1,5 mm. Čašica je cevasta, dvousnata, sa unutrašnje strane izrazito dlakava; gornja usna je sa tri, donja sa dva zupca. Krunica je ružičasta, dvousnata. Mirisa je aromatičnog, a ukusa nagorkog.

Biljna droga		Opis
Latinski naziv	Naziv na srpskom jeziku	
<i>Millefolii herba</i>	Herba hajdučke trave	Listovi su zeleni ili sivozeleni, dvostruko do trostruko perasto deljeni sa linearnim režnjevima i zašiljenim beličastim vrhom, slabo dlakavi na licu i više dlakavi na naličju. Stabljike su dlakave, zelene, delimično smeđe ili ljubičaste, uzduž izbrazdane, debljine do 3 mm. Cvasti su sakupljene u gronje na vrhu stabljike. Involukrum je sastavljen od 3 reda lancetastih, dlakavih brakteja. Glavica je prečnika 3-5 mm, sa 4-5 obodnih, belih, jezičastih, cvetova i 3-20 svetlosmeđih cevastih cvetova. Mirisa je aromatičnog, a ukusa nagorkog.
<i>Absinthii herba</i>	Herba belog pelena	Listovi su sivkasti ili zeleni, gusto dlakavi sa obe strane. Bazalni listovi su sa dugom peteljkom, trouglasti ili ovalni, dvostruko ili trostruko prerasto deljeni sa zaobljenim ili kopljastim segmentima. Listovi na stabljici su manje izdeljeni, a vršni listići su kopljasti. Stabljika je zelenosiva, dlakava, obično sa 5 uzdužnih rebara, prečnika oko 2,5 mm. Glavice su loptaste ili poluloptaste, sakupljene u metličaste cvasti. Involukrum je siv, dlakav; cvetovi su brojni, cevasti, žuti. Mirisa je aromatičnog, a ukusa vrlo gorkog.
<i>Juniperi pseudo-fructus</i>	Šišarica kleke	Šišarica kleke je loptastog oblika, mesnata, prečnika oko 8 mm. Spolja je tamnoljubičasta, mestimično pokrivena sivkastoplavom voštanom prevlakom ili sjajna na mestima gde nedostaje prevlaka, na temenu sa 3 šava između kojih su 3 slabo izražene kvržice, na bazi sa ostatkom drške ploda. Lako se mrvi; unutrašnjost je smeđa, mesnata i lepljiva. U unutrašnjosti se nalaze 2-3 trouglasta, veoma tvrda, smeđa semena. Droga ima karakterističan aromatičan miris, naročito kada se zdrobi. Ukusa je najpre slatunjavog, a zatim nagorkog.

### 3.1.2. Rezultati mikroskopske analize droga u prašku

Usitnjavanjem biljnih droga u prašak dolazi do narušavanja njihove tkivne organizacije, ali fragmenti karakteristični za date strukture ostaju vidljivi i prepoznatljiviji, tako da posmatranjem pod mikroskopom omogućavaju identifikaciju droga. Pored toga, mikroskopskom analizom moguće je uočiti elemente koji ne odgovaraju ispitivanoj drogi, što može da ukaže na prisustvo nečistoća, zamena ili falsifikata.

Mikroskopskom analizom sprasjenih uzoraka lista matičnjaka, herbe majčine dušice, herbe hajdučke trave, herbe belog pelena i šišarica kleke, uočeni su fragmenti karakteristični za date droge prema monografijama Ph. Eur. 7.0 (Tabela II), čime je potvrđen identitet svih uzoraka. Identifikovani su i uzorci kod kojih, zbog

neodgovarajućeg stepena usitnjenosti, rezultati makroskopske analize nisu bili dovoljni za identifikaciju (uzorci herbe majčine dušice *ShBAJ*, *ShZEM1* i *ShPAL*; uzorci herbe hajdučke trave *MhKAL*, *MhNBG* i *MhZEM1*; uzorci herbe belog pelena *AhPAL* i *AhKAL*). Pored toga, mikroskopskom analizom u ispitivanim uzorcima nisu uočeni elementi koji bi ukazivali na zamene ili falsifikate.

**Tabela II** Karakteristični elementi praškova ispitivanih droga

**Table II** Characteristic fragments of investigated powdered herbal drugs

Droga	Karakteristični elementi
<i>Melissae folium</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) delovi epidermisa lica, ponekad sa palisadnim parenhimom;</li> <li>2) delovi epidermisa naličja sa stomama diacitnog tipa;</li> <li>3) nežlezdane, višćelijske, jednoreodne dlake, na vrhu zašiljene, po površini bradavičaste;</li> <li>4) nežlezdane, jednoćelijske, kratke, konične dlake;</li> <li>5) žlezdane peltatne dlake, tipa Lamiaceae, sa jednoćelijskom drškom i velikom glavicom od osam ćelija;</li> <li>6) žlezdane dlake sa jednoćelijskom drškom i sa jednoćelijskom, ređe dvoćelijskom glavicom.</li> </ol>
<i>Serpylli herba</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) delovi epidermisa od ćelija talasastih bočnih zidova sa stomama diacitnog tipa;</li> <li>2) brojne, nežlezdane, jednoćelijske, kratke, konične, bradavičaste dlake i retke nežlezdane, višćelijske jednoreodne dlake;</li> <li>3) brojne žlezdane peltatne dlake, tipa Lamiaceae, uglavnom sa jednoćelijskom, zaobljenom drškom i velikom okruglom glavicom;</li> <li>4) žlezdane, kapitatne dlake sa jednoćelijskom drškom i jednoćelijskom, okruglom ili jajolikom glavicom;</li> <li>5) crvenoljubičasti fragmenti krunice.</li> </ol>
<i>Millefolii herba</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) delovi stabljike, listova i brakteja, sa retkim žlezdanim dlakama koje se sastoje od kratke drške i glavice formirane od 2 reda od po 3-5 ćelija obavijenih kutikulom;</li> <li>2) nežlezdane, jednoreodne dlake sastavljene od 4-6 ćelija;</li> <li>3) delovi jezičastih cvetova;</li> <li>4) delovi parenhima cevastih cvetova sa druzama kalcijum-oksalata;</li> <li>5) loptasta polenova zrna sa bodljikavom egzinom;</li> <li>6) grupe sklerenhimskih vlakana i delovi traheja iz stabljike.</li> </ol>
<i>Absinthii herba</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) dlake u obliku slova T, sa kratkom, jednoreodnom drškom sastavljenom od 1-5 ćelija, i dugačkom ćelijom sa zašiljenim krajevima;</li> <li>2) delovi epidermisa sa stomama, nežlezdanim i žlezdanim dlakama;</li> <li>3) žlezdane dlake od kratke, dvoredne, dvoćelijske drške i dvoredne glavice od 4 ćelije;</li> <li>4) delovi cevastih i jezičastih cvetova;</li> <li>5) brojne palje sa malom drškom od jedne ćelije i izduženom cilindričnom terminalnom ćelijom;</li> <li>6) loptasta polenova zrna sa bradavičastom egzinom;</li> <li>7) snopovi sklerenhimskih vlakana i delovi traheja provodnog snopića lista ili stabljika.</li> </ol>



Droga	Karakteristični elementi
<i>Juniperi pseudo-fructus</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) delovi epidermisa zida šišarice, od ćelija zadebljanih zidova sa crvenkastosmeđim sadržajem;</li> <li>2) delovi trouglastog šava sa kvržicama sa temena, karakterističnog izgleda („rajsferšlus”)</li> <li>3) delovi mezokarpa od krupnih, okruglih parenhimskih ćelija sa velikim međućelijskim prostorima;</li> <li>4) veliki, žuti idioblasti nepravilnog oblika, mestimično jamičavih zidova („divovske ćelije”);</li> <li>5) delovi sekretornih kanala sa etarskim uljem;</li> <li>6) delovi semenjače od sklereida koje sadrže 1 ili više prizmatičnih kristala kalcijum oksalata;</li> <li>7) delovi endosperma i tkiva embriona, sa kapljicama masnog ulja i aleuronskim zrnima.</li> </ol>

### 3.1.3. Rezultati dokazne reakcije za herbu hajdučke trave

Svi ispitivani uzorci herbe hajdučke trave dali su pozitivnu bojenu reakciju za proazulene, ali je intenzitet nastale plave boje bio različit u zavisnosti od uzorka.

### 3.1.4. Rezultati hromatografije na tankom sloju silikagela (TLC analize)

TLC analizom se na jednostavan i brz način dobija hemijski ‘*fingerprint*’ droge čime se može potvrditi njen identitet i ustanoviti prisustvo onečišćenja, zamena i falsifikata (5).

Položaj i izgled zona uočenih na hromatogramima ispitivanih uzoraka odgovarao je TLC profilima odgovarajućih droga datim u monografijama Evropske farmakopeje (1). Pored toga, na hromatogramima nisu uočene druge zone koje bi ukazivale na prisustvo onečišćenja ili falsifikata.

## 3.2. Rezultati opštih ispitivanja

U okviru opštih ispitivanja u uzorcima je ispitano prisustvo stranih primesa, određeni su gubitak sušenjem/sadržaj vode i ukupni pepeo, a za herbe majčine dušice (*Sh*), hajdučke trave (*Mh*) i belog pelena (*Ah*) određen je i pepeo nerastvorljiv u hlorovodoničnoj kiselini (Tabela III).

**Tabela III** Rezultati određivanja stranih primesa, gubitka sušenjem/sadržaja vode, ukupnog pepela i pepela nerastvorljivog u hlorovodoničnoj kiselini

**Table III** Determination of foreign matter, loss on drying/water content, total ash and ash insoluble in hydrochloric acid

Biljna droga/Ispitivanje	Uzorak						Zahtev Ph.Eur.
	<i>Mf</i> PAL	<i>Mf</i> BAJ	<i>Mf</i> CVE	<i>Mf</i> KAL			
<b><i>Melissae folium</i></b>							
Strane primese (%)							
Stabljike prečnika većeg od 1 mm	2,0	2,3	26,5	2,1			≤ 10,0
Ostale strane primese	0,0	0,0	0,0	0,0			≤ 2,0
Gubitak sušenjem (%)	9,3	9,6	9,9	9,8			≤ 10,0
Ukupni pepeo (%)	11,1	6,4	13,0	5,7			≤ 12,0
<b><i>Serpylli herba</i></b>							
Strane primese (%)	<i>n.i.</i>	<i>n.i.</i>	1,8	1,5	2,8	<i>n.i.</i>	≤ 3,0
Gubitak sušenjem (%)	5,8	3,3	5,5	7,8	9,2	7,2	≤ 10,0
Ukupni pepeo (%)	2,1	7,6	12,3	5,8	4,9	8,5	≤ 12,0
Pepeo nerastvorljiv u HCl (%)	0,3	0,4	3,1	0,2	0,3	0,7	≤ 3,0
<b><i>Millefolii herba</i></b>							
Strane primese (%)							
Stabljike prečnika većeg od 3 mm	0,0	0,0	0,0	<i>n.i.</i>	<i>n.i.</i>	<i>n.i.</i>	≤ 5,0
Ostale strane primese	0,3	1,1	0,3	<i>n.i.</i>	<i>n.i.</i>	<i>n.i.</i>	≤ 2,0
Gubitak sušenjem (%)	9,2	9,0	9,9	8,4	7,9	8,4	≤ 12,0
Ukupni pepeo (%)	7,8	7,4	6,9	6,7	6,6	6,3	≤ 10,0
Pepeo nerastvorljiv u HCl (%)	0,91	0,42	0,45	0,88	0,15	0,15	≤ 2,5
<b><i>Absinthii herba</i></b>							
Strane primese (%)							
Stabljike prečnika većeg od 4 mm	<i>n.i.</i>	0,0	0,0	<i>n.i.</i>			≤ 5,0
Ostale strane primese	<i>n.i.</i>	0,3	1,8	<i>n.i.</i>			≤ 2,0
Gubitak sušenjem (%)	8,6	8,9	9,2	7,2			≤ 10,0
Ukupni pepeo (%)	4,9	8,3	8,8	7,9			≤ 12,0
Pepeo nerastvorljiv u HCl (%)	0,3	0,3	0,2	0,2			≤ 1,0
<b><i>Juniperi pseudo-fructus</i></b>							
Strane primese (%)							
Nezrele i šišarice druge boje	2,1	1,1	<0,1	<0,1	2,7	1,0	≤ 5,0
Ostale strane primese	0,6	<0,1	<0,1	0,04	0,2	0,5	≤ 2,0
Sadržaj vode (mL/kg)	26,6	24,4	174,2	67,7	28,6	19,9	≤ 120
Ukupni pepeo (%)	2,5	3,0	2,4	2,6	2,6	2,9	≤ 4,0

Rezultati predstavljaju srednju vrednost 3 određivanja; *n.i.* – nije ispitivano.

**Strane primese.** Stranim primesama u biljnim drogama smatraju se: (a) nepropisani delovi iste biljke, (b) delovi drugih biljaka, i (c) materije mineralnog porekla. Količina stranih primesa je definisana za svaku drogu u okviru odgovarajuće monografije u Farmakopeji. Najčešće nije dozvoljeno da droga sadrži više od 2% stranih primesa. Osim toga, u biljnim drogama u potpunosti moraju biti odsutne plesni, insekti i druga onečišćenja životinjskog porekla (1).

Od uzoraka analiziranih u ovom radu, dva uzorka herbe majčine dušice (*ShPAL* i *ShBAJ*), tri uzorka herbe hajdučke trave (*MhKAL*, *MhNGB* i *MhZEM1*) i dva uzorka herbe belog pelena (*AhPAL* i *AhKAL*) bila su takvog stepena usitnjenosti da makroskopskom analizom nije bilo moguće odrediti prisustvo stranih primesa.

Analizom ostalih ispitivanih droga ustanovljeno je prisustvo insekata u dva uzorka šišarica kleke (*JpCVE* i *JpZEM2*), dok se plesni i druga onečišćenja životinjskog porekla nisu nalazila u drogama.

Utvrđeno je da jedan uzorak lista matičnjaka (*MfCVE*) sadrži veći procenat stranih primesa – stabljika dijametra većeg od 1 mm (26,5%) od dozvoljenog (10,0 %). Ostali ispitivani uzorci odgovarali su zahtevima Evropske farmakopeje (1) u pogledu prisustva stranih primesa (Tabela III).

**Gubitak sušenjem/sadržaj vode.** Višak vlage u drogi može biti posledica nedovoljnog sušenja droge ili apsorpcije vlage iz vazduha usled neadekvatnih uslova čuvanja. Povećan sadržaj vlage u drogi može prouzrokovati kvarenje i propadanje biljnog materijala i degradaciju aktivnih principa (6).

Gubitak sušenjem određen za sve uzorke lista matičnjaka, herbe majčine dušice, herbe hajdučke trave i herbe belog pelena, kao i sadržaj vode u pet uzoraka šišarica kleke bili su u skladu sa zahtevima Ph. Eur. 7.0, dok je jedan uzorak šišarica kleke (*JpCVE*) sadržao veću količinu vode od dozvoljene (Tabela III).

**Ukupni pepeo i pepeo nerastvorljiv u hlorovodoničnoj kiselini.** Ukupni pepeo predstavlja neisparljive mineralne materije prisutne u drogi, a koje u biljci imaju značajnu ulogu (6). Za herbe majčine dušice, hajdučke trave i belog pelena, pored ukupnog, propisano je i određivanje pepela nerastvorljivog u hlorovodoničnoj kiselini koji predstavlja silicijum-dioksid. Višak pepela iznad dozvoljene granice pokazatelj je neispravnosti droga, odnosno ukazuje na nedovoljno čiste droge, koje su ili onečišćene neorganskim dodacima (zemlja, gips, pesak, cigla, kreda itd.) ili su rasle na terenu koji je bogat mineralnim materijama.

U pogledu sadržaja pepela, svi ispitivani uzorci odgovarali su zahtevima Evropske farmakopeje (1), osim jednog uzorka lista matičnjaka (*MfCVE*), koji je sadržao nešto veću količinu ukupnog pepela, i jednog uzorka herbe majčine dušice (*ShCVE*), koji je sadržao veću količinu ukupnog i pepela nerastvorljivog u hlorovodoničnoj kiselini (Tabela III).

### 3.3. Rezultati ispitivanja specifičnog kvaliteta

#### 3.3.1. Rezultati određivanja rozmarinske kiseline u uzorcima lista matičnjaka

Sadržaj rozmarinske kiseline u ispitivanim uzorcima lista matičnjaka, određen HPLC metodom, iznosio je od 1,39%-5,76% (Tabela IV). Dobijeni rezultati ukazuju da svi ispitivani uzorci lista matičnjaka odgovaraju zahtevu Ph. Eur. 7.0 u pogledu sadržaja rozmarinske kiseline (najmanje 1,0%), kao i da su pojedini uzorci veoma bogati ovim sastojkom.

**Tabela IV** Sadržaj rozmarinske kiseline u uzorcima lista matičnjaka

**Table IV** Rosmarinic acid content in Melissa leaf samples

<i>Melissae folium</i>	Uzorak				Zahtev Ph.Eur.
	<i>MfPAL</i>	<i>MfBAJ</i>	<i>MfCVE</i>	<i>MfKAL</i>	
Rozmarinska kiselina (%)	3,6	5,8	1,4	2,5	≥ 1,0

Rezultati predstavljaju srednju vrednost 3 određivanja.

#### 3.3.2. Rezultati određivanja sadržaja etarskog ulja u uzorcima herbe majčine dušice, herbe hajdučke trave, herbe belog pelena i šišarica kleke

Na osnovu određivanja sadržaja etarskog ulja može se zaključiti da su ispitivani uzorci herbe majčine dušice (4,0-18,9 mL/kg), herbe hajdučke trave (7,5-17,5 mL/kg), herbe belog pelena (2,0-3,3 mg/kg) i šišarica kleke (14,9-19,2 mg/kg) uglavnom bogati etarskim uljem i da ispunjavaju zahtev Ph. Eur. 7.0 u pogledu propisanog sadržaja etarskog ulja (najmanje 3 mL/kg, 2 mL/kg, 2 mL/kg i 10 mL/kg, redom) (Tabela V).

**Tabela V** Sadržaj etarskog ulja u uzorcima herbe majčine dušice, herbe hajdučke trave, herbe belog pelena i šišarica kleke i sadržaj proazulena u uzorcima herbe hajdučke trave

**Table V** Essential oil content in samples of Wild thyme, Yarrow, Wormwood and Juniper, and proazulenes content in Yarrow samples

<b>Biljna droga/sadržaj</b>	<b>Uzorak</b>						<b>Zahtev</b>
<b><i>Serpylli herba</i></b>	<b><i>ShPAL</i></b>	<b><i>ShBAJ</i></b>	<b><i>ShCVE</i></b>	<b><i>ShKAL</i></b>	<b><i>ShNGB</i></b>	<b><i>ShZEM1</i></b>	<b>Ph.Eur.</b>
Etarsko ulje (mL/kg)	18,9	9,0	4,0	11,5	8,1	5,0	≥ 3,0
<b><i>Millefolii herba</i></b>	<b><i>MhPAL</i></b>	<b><i>MhBAJ</i></b>	<b><i>MhCVE</i></b>	<b><i>MhKAL</i></b>	<b><i>MhNGB</i></b>	<b><i>MhZEM1</i></b>	
Etarsko ulje (mL/kg)	10,0	10,0	10,0	17,5	17,5	7,5	≥ 2,0
Proazuleni (%)	0,01	0,01	<0,01	0,01	0,09	<0,01	≥ 0,02
<b><i>Absinthii herba</i></b>	<b><i>AhPAL</i></b>	<b><i>AhBAJ</i></b>	<b><i>AhCVE</i></b>	<b><i>AhKAL</i></b>			
Etarsko ulje (mL/kg)	2,0	2,0	2,0	3,3			≥ 2,0
<b><i>Juniperi pseudo-fructus</i></b>	<b><i>JpPAL</i></b>	<b><i>JpBNJ</i></b>	<b><i>JpCVE</i></b>	<b><i>JpKAL</i></b>	<b><i>JpZEM1</i></b>	<b><i>JpZEM2</i></b>	
Etarsko ulje (mL/kg)	19,2	14,9	16,9	19,0	19,2	15,4	≥ 10,0

### 3.3.3. Rezultati određivanja sadržaja proazulena u herbi hajdučke trave

Rezultati određivanja sadržaja proazulena, izraženo kao hamazulen, u herbi hajdučke trave prikazani su u Tabeli V. Iako je bojenom reakcijom u svim uzorcima utvrđeno prisustvo proazulena, u pogledu količine ovih sastojaka zahtev Ph. Eur. 7.0 (najmanje 0,02%) ispunio je samo jedan uzorak (*MhNGB*, 0,09%), dok su ostali uzorci sadržavali manju količinu proazulena ( $\leq 0,01\%$ ) od propisane.

### 3.3.4. Rezultati ispitivanja vrednosti gorčine herbe belog pelena

Za biljne droge koje se koriste kao gorka sredstva, Evropska farmakopeja propisuje organoleptičko ispitivanje vrednosti gorčine, koja predstavlja recipročnu vrednost onog razblaženja ekstrakta droge koji se još uvek oseća gorkim. Svi ispitivani uzorci herbe belog pelena ispunili su zahtev Ph. Eur. 7.0 u pogledu vrednosti gorčine. Rezultati su prikazani u Tabeli VI.

**Tabela VI** Vrednost gorčine uzoraka herbe belog pelena**Table VI** Bitterness value of Wormwood samples

<i>Absinthii herba</i>	Uzorak				Zahtev Ph.Eur.
	<i>Ah</i> PAL	<i>Ah</i> BAJ	<i>Ah</i> CVE	<i>Ah</i> KAL	
Vrednost gorčine	600 000	600 000	120 000	480 000	≥10 000

#### 4. Zaključak

Makroskopskom, mikroskopskom i TLC analizom potvrđen je identitet droga koje ulaze u sastav monokomponentnih čajeva lista matičnjaka (*Melissae folium*), herbe majčine dušice (*Serpylli herba*), herbe hajdučke trave (*Millefolii herba*), herbe belog pelena (*Absinthii herba*) i šišarica kleke (*Juniperi pseudo-fructus*), i ustanovljeno odsustvo falsifikata.

Opštim ispitivanjima utvrđena je neispravnost jednog uzorka lista matičnjaka u pogledu prisustva stranih primesa i ukupnog pepela, jednog uzorka herbe majčine dušice koji je sadržavao veću količinu ukupnog pepela i pepela nerastvorljivog u hlorovodoničnoj kiselini, i dva uzorka šišarica kleke u kojima je ustanovljeno prisustvo insekata, od kojih je u jednom određen i veći sadržaj vode od propisanog. Pored toga, zbog neodgovarajućeg stepena usitnjenosti pojedine uzorke nije bilo moguće ispitati u pogledu stranih primesa.

U pogledu specifičnog kvaliteta, svi ispitivani uzorci lista matičnjaka, herbe majčine dušice, herbe belog pelena i šišarica kleke odgovarali su zahtevima Evropske farmakopeje. Pored toga, svi uzorci herbe hajdučke trave sadržali su odgovarajuću količinu etarskog ulja, ali je sadržaj proazulena u pet uzorka bio niži od propisanog.

Generalno, rezultati ispitivanja specifičnog kvaliteta ukazuju na visok lekoviti potencijal ispitivanih aromatičnih droga koje se mogu naći na beogradskim pijacama. Sa druge strane, neispravnost u pogledu opšteg kvaliteta, kao i neodgovarajući stepen usitnjenosti pojedinih uzoraka, može se dovesti u vezu sa neadekvatnim načinom prikupljanja, čuvanja ili rukovanja biljnim materijalom.

Rezultati ovih ispitivanja ukazuju na značaj i potrebu stalne kontrole biljnih droga koje ulaze u sastav monokomponentnih čajeva i drugih biljnih lekovitih proizvoda.

## Zahvalnica

Ovaj rad je urađen u okviru projekta osnovnih istraživanja ON 173021 koji finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

## Literatura

1. The European Pharmacopoeia, 7<sup>th</sup> edition, Strasbourg: Council of Europe, 2011.
2. European Parliament and of the Council of European Union. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2004;(L136):85-90.
3. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products. EMA/HMPC/201116/2005 Rev. 2, Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. London, 2011.
4. Tanko H., Carrier DJ, Duan L, Clausen E. Pre- and post-harvest processing of medicinal plants. Plant Genetic Resources 2005;3(2):304-13.
5. Wagner H, Bladt S. Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas, 2<sup>nd</sup> ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag; 1996. (2<sup>nd</sup> printing 2001).
6. World Health Organization. Quality control methods for herbal materials. Geneva, 2011.

# Quality of selected aromatic herbal drugs available on Belgrade's marketplaces

Milica Drobac<sup>1\*</sup>, Jelena Arsenijević<sup>1</sup>, Danilo Stojanović<sup>2</sup>,  
Radiša Jančić<sup>2</sup>, Nada Kovačević<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

<sup>2</sup> University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Botany, Vojvode Stepe  
450, 11221 Belgrade

---

## Summary

Herbal drugs are often administered in the form of monocomponent teas or herbal tea mixtures (tea blends). In order to assess the quality of herbal drugs that are components of the monocomponent teas commercially available on marketplaces in Belgrade, we analyzed 4 samples of Melissa leaf (*Melissae folium*), 6 samples of Wild thyme, (*Serpylli herba*), 6 samples of Yarrow (*Millefolii herba*), 4 samples of Wormwood (*Absinthii herba*) and 6 samples of Juniper (*Juniperi pseudo-fructus*), according to the procedures given in European Pharmacopoea. Macroscopic and microscopic features of investigated herbal drugs, as well as their TLC profiles, were in agreement with corresponding data described in Ph. Eur. One sample of Melissa leaf, one sample of Wild thyme and two samples of Juniper, did not fulfill the requirements of general tests. Due to inappropriate size of cut, test on foreign matter could not be performed for some samples. Concerning specific quality, all samples of Melissa leaf, Wild thyme, Wormwood and Juniper were in accordance with Ph. Eur. Regarding the content of essential oil, Yarrow samples met the requirements of Ph. Eur., but the proazulenes content in five samples was lower than required. In conclusion, the results of these analyses point to high medicinal potential of the most herbal drugs studied. On the other hand, unsatisfying general quality and inappropriate size of cut of several samples could be related to inadequate processing and handling of plant material.

**Keywords:** herbal drug; herbal tea; quality control; chemical analysis;  
macroscopic and microscopic analysis.

---



# **Prevenција i lečenje hipertenzije u svakodnevnoj apotekarskoj praksi**

**Nikolina Skorupan**

Apoteka Sombor, Venac Radomira Putnika 27, 25000 Sombor, Srbija

e-mail: kljajic.nikolina.so@gmail.com

---

## **Kratak sadržaj**

Hipertenzija se smatra vodećim faktorom rizika za moždani udar (MU, šlog), bolesti srca i bubrega. Široko je rasprostranjena, kod mnogih pacijenata nije detektovana, a kod velikog broja pacijenata sa postavljenom dijagnozom loše je kontrolisana. Prema izveštaju Svetske zdravstvene organizacije, hipertenzija predstavlja veliki zdravstveni problem u većini zemalja zbog nedovoljno prevencije i loše kontrole bolesti na nivou primarne zdravstvene zaštite, zbog čega su kao prioriteta u kontroli hipertenzije postavljene nefarmakološke mere i poboljšanje komplijanse/adherence propisanoj terapiji. Farmaceuti u javnim apotekama, kao najdostupniji visokoobrazovani zdravstveni radnici primarne zdravstvene zaštite, u idealnoj su poziciji da, tokom svakodnevnog rada, sprovode aktivnosti na nivou prevencije, detekcije i bolje kontrole hipertenzije. Informisanje, savetovanje i upućivanje lekaru od strane farmaceuta značajno povećava adherencu u lečenju hipertenzije i ima za rezultat bolju kontrolu krvnog pritiska. Naročitu pažnju treba usmeriti na motivaciju i informisanje pacijenata o sprovođenju nefarmakoloških mera, na motivaciju radi poboljšanja adherence i motivaciju i obuku pacijenata o pravilnom samomerenju krvnog pritiska.

**Ključne reči:** hipertenzija, uloga farmaceuta, krvni pritisak

---

## Uvod

Hipertenzija predstavlja veliki zdravstveni problem. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), oko 40% osoba starijih od 25 godina bolovalo je od hipertenzije tokom 2008. godine (1). Procenjuje se da 90% osoba koje dožive 80 godina oboli od hipertenzije (2). Prevalenca hipertenzije u Evropi kreće se od 30 do 45% , a u Srbiji oko 43% (3, 4). Izveštaji iz brojnih zemalja širom sveta pokazuju da preko 50% osoba nije svesno da boluje od hipertenzije (5), a prema podacima Centara za kontrolu i prevenciju bolesti SAD (eng. *Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) samo kod oko 54% hipertenzivnih osoba u SAD bolest je dobro kontrolisana (6).

Hipertenzija se smatra vodećim faktorom rizika za moždani udar (šlog), bolesti srca i bubrega. Odgovorna je za najmanje 45% smrtnih ishoda uzrokovanih bolestima srca i najmanje 51% smrtnih ishoda uzrokovanih šlogom (1).

Nezdrave životne navike značajno doprinose povećanju vrednosti krvnog pritiska (KP) i to nezdrava ishrana, nedovoljno fizičke aktivnosti, pušenje i neumeren unos alkohola (2). Prema podacima Svetske lige za hipertenziju prekomeran unos soli je odgovoran za oko 30% slučajeva hipertenzije, nizak unos kalijuma (ishrana siromašna voćem i povrćem) za oko 20% slučajeva, nedovoljna fizička aktivnost za oko 20% i gojaznost za oko 30% slučajeva hipertenzije (7).

Uprkos činjenici da se lako dijagnostikuje, oko polovine obolelih ostaje neotkriveno. Uprkos relativno jednostavnom lečenju, mnogi pacijenti se ne leče. Uprkos činjenici da su dostupne relativno jednostavne nefarmakološke mere i veliki broj efikasnih antihipertenziva, kod većine pacijenata hipertenzija je loše kontrolisana.

Prema izveštaju SZO, hipertenzija predstavlja veliki zdravstveni problem u većini zemalja zbog nedovoljno prevencije i loše kontrole bolesti na nivou primarne zdravstvene zaštite, zbog čega su kao prioriteta u kontroli hipertenzije postavljene nefarmakološke mere i poboljšanje komplijanse/adherence (8).

Određenim aktivnostima tokom svakodnevnog rada farmaceuti mogu doprineti prevenciji i boljoj kontroli hipertenzije. Potencijal farmaceuta prepoznat je od strane SZO, zbog čega je Program za suzbijanje nezaraznih bolesti SZO tzv. *CINDI* program (eng. *Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention*) uključio evropsku mrežu nacionalnih asocijacija farmaceuta - *EuroPharm Forum* i kao rezultat zajedničkog projekta, 2005. godine objavljen je protokol sa smernicama za upravljanje hipertenzijom u apotekama – u daljem tekstu Protokol (eng. *Pharmacy-Based Hypertension Management Model: Protocol and Guidelines*), sa ciljem da se farmaceuti aktivno uključe u prevenciju, detekciju i kontrolu hipertenzije (8). U *CINDI* program je uključena većina evropskih zemalja, među kojima i Srbija.

## **Zašto bi farmaceuti trebalo da se uključe u prevenciju i kontrolu hipertenzije?**

U Evropi više od 20 miliona ljudi dnevno poseti apoteku (8). Neformalni ambijent i dolazak bez zakazivanja čine da korisnici usluga/pacijenti lakše prihvataju poruke o preventivnim merama. Farmaceuti u javnim apotekama su najdostupniji visokoobrazovani zdravstveni radnici primarne zdravstvene zaštite, koji su spremni da budu deo zdravstvenog tima za prevenciju i lečenje bolesti, jer su edukovani u oblasti farmakoterapije, racionalne terapije, prevencije bolesti, procene ishoda lečenja, identifikovanja i rešavanja problema u vezi sa primenom lekova. Direktni kontakt pacijenta obolelog od hipertenzije sa farmaceutom prilikom preuzimanja lekova, stavlja farmaceuta u idealnu poziciju za eventualne intervencije (8).

### **Uoga farmaceuta u prevenciji i kontroli hipertenzije**

Tokom svakodnevnog rada u javnoj apoteci, farmaceuti treba da sprovedu aktivnosti u cilju prevencije, detekcije i kontrole hipertenzije (8).

**Prevencija hipertenzije** podrazumeva promociju zdravih životnih navika kroz zdravstveno obrazovanje. U javnoj apoteci to se može sprovести na više načina:

1. izradom edukativnih materijala sa porukama o zdravim navikama:
  - postera koji bi bili istaknuti na vidnom mestu, tako da svaki korisnik/pacijent može da ih posmatra i čita sadržaj dok čeka svoj red
  - letaka koje bi trebalo deliti osobama iz rizičnih grupa za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti i koji bi trebalo da budu postavljeni na uočljivom mestu, kako bi posetioci apoteke mogli sami da ih uzmu
2. usmenim savetovanjem osoba iz rizičnih grupa prilikom izdavanja lekova, odnosno prodaje ostalih proizvoda
3. postavljanjem edukativnih materijala na vebsajt apoteke i slanjem putem društvenih mreža (npr. putem *Facebook* strane apoteke)
4. obeležavanjem Svetskog dana hipertenzije (9)

Cilj navedenih aktivnosti je edukacija što većeg broja osoba, prevashodno iz rizičnih grupa o faktorima rizika za oboljevanje od hipertenzije i motivacija za eliminaciju faktora rizika tj. promenu loših životnih navika (Tabela I i Tabela II).

**Detekcija hipertenzije** podrazumeva otkrivanje osoba obolelih od hipertenzije (Tabela III). Rana detekcija i lečenje hipertenzije i komorbiditeta, kao i zdravstvena politika koja smanjuje izloženost promenljivim faktorima rizika, doprineli su postepenom smanjivanju mortaliteta od bolesti srca i šloga u razvijenim zemljama tokom protekle tri dekade (1).

**Tabela I** Faktori rizika za oboljevanje od hipertenzije (8, 18)**Table I** Hypertension risk factors (8, 18)

Faktor rizika	Napomena
Starost	Žene > 65 godina Muškarci > 55 godina
Porodična istorija rane kardiovaskularne bolesti	
Prekomerna uhranjenost i gojaznost	BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>
Pušenje	
Nedovoljno fizičke aktivnosti	
Nezdrava ishrana	Prekomeran unos natrijuma Nedovoljan unos kalijuma Povećan unos zasićenih masnih kiselina
Neumeren unos alkohola	
Stres	
Komorbidity	Bolesti bubrega Dijabetes Opstruktivna apneja u snu
Lekovi	Sistemski primenjeni estrogene (kombinovani oralni/parenteralni kontraceptivi, hormonska supstituciona terapija) Sistemski primenjeni kortikosteroidi NSAIL* - dugotrajna primena velikih doza Dekongestivi MAO inhibitori Ergot alkaloidi Amfetamini Ciklosporin Antidepresivi (venlafaksin, bupropion)
Dijetetski suplementi	Gorka pomorandža ( <i>Citrus aurantium</i> ) Sibirski ženšen ( <i>Eleutherococcus senticosus</i> ) Sladić ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )

\* NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi

**Tabela II** Nefarmakološke mere u prevenciji i lečenju hipertenzije (3, 8, 19)

**Table II** Lifestyle changes in prevention and treatment of hypertension (3, 8, 19)

<b>Nefarmakološka mera</b>	<b>Preporuka</b>
<b>Dostizanje i održavanje optimalne telesne mase</b>	BMI 18,5 - 24,9 kg/m <sup>2</sup>
<b>Ograničen unos natrijuma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Maks. 2,3 g Na (maks. 5,9 g NaCl) dnevno: za prevenciju; kod osoba do 50. godine</li><li>- Maks. 1,5 g Na (maks. 3,8 g NaCl) dnevno: za lečenje hipertenzije; kod osoba starijih od 50 godina; kod obolelih od dijabetesa ili hronične bubrežne insuficijencije</li></ul>
<b>Ograničen unos alkohola</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Žene – maks. 1 piće dnevno</li><li>- Muškarci – maks. 2 pića dnevno*</li></ul>
<b>Fizička aktivnost</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sve osobe &gt; 18 godina: min. 30 minuta umerene fizičke aktivnosti 5 – 7 dana nedeljno</li><li>- Osobe 18 - 64 godine: dodatno vežbe jačanja mišića min. 2 puta nedeljno</li><li>- Osobe sa komorbiditetima – fizička aktivnost isključivo pod medicinskim nadzorom</li></ul>
<b>DASH dijeta</b>	
<b>Prestanak pušenja</b>	

\* 1 piće = 0,3 dl žestokog pića, 1 dl vina ili 2,5 dl piva; BMI – indeks telesne mase; KVB – kardiovaskularne bolesti

**Tabela III** Klasifikacija hipertenzije (3)**Table III** Hypertension classification (3)

Kategorija krvnog pritiska	Sistolni		Dijastolni	
<b>Optimalni</b>	<120		i <80	
<b>Normalni</b>	120-129		i/ili	80-84
<b>Visoko normalni</b>	130-139		i/ili 85-89	
<b>Hipertenzija I stepena (blaga)</b>	140-159		i/ili	90-99
<b>Hipertenzija II stepena (umerena)</b>	160-179		i/ili 100-109	
<b>Hipertenzija III stepena (teška)</b>	≥180		i/ili	≥110
<b>Izolovana sistolna hipertenzija</b>	≥140		i <90	

Prema Protokolu, cilj učešća farmaceuta u detekciji hipertenzije je rano otkrivanje hipertenzije, što se postiže merenjem KP u apoteci. Merenje KP treba ponuditi osobama sa faktorima rizika (Tabela I).

Lekaru treba uputiti svaku osobu sa pravilno izmerenim vrednostima sistolnog pritiska > 140 mm Hg i/ili dijastolnog pritiska > 90 mm Hg i/ili ako se vrednosti na levoj i desnoj ruci razlikuju za ≥ 20 mm Hg za sistolni odnosno ≥ 10 mm Hg za dijastolni pritisak.

Merenje KP u apoteci može da se organizuje kao stalna usluga ili da se sprovodi samo određenim danima (npr. u okviru promocija zdravlja).

Kako bi se izmerila tačna vrednost KP neophodno je:

- Izvršiti pravilno merenje
- Priprema i položaj pacijenta, izbor manžetne i tehnika merenja detaljno su opisani u Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje arterijske hipertenzije republike Srbije (10), a na veb sajtu Svetske lige za hipertenziju dostupan je edukativni video-materijal (11).
- Koristiti validirane živine ili aneroidne sfingomanometre ili automatske merače, koji se moraju periodično kalibrisati (svakih 6 meseci) (3). Spisak međunarodno validiranih merača KP za kliničku primenu ili samomerenje dostupan je na veb sajtu *dabl@Educational Trust* i redovno se ažurira (12).

## **Lečenje hipertenzije**

Aktivnosti koje bi farmaceuti trebalo da sprovede u javnim apotekama na nivou lečenja hipertenzije prema Protokolu su:

**Praćenje pacijenata na terapiji antihipertenzivima** i upućivanje lekaru ako nisu dostignute ciljne vrednosti KP (8). Međutim, ovakva aktivnost zahteva vreme, zaseban prostor i organizaciju i može se organizovati samo u apotekama sa većim brojem zaposlenih kao dodatna usluga koja, za sada, ne može da se naplati. Ono što ne zahteva dodatne resurse u svakodnevnoj praksi je razgovor sa pacijentom prilikom izdavanja lekova, kroz koji se može, sa svega nekoliko pitanja utvrditi da li redovno kontroliše pritisak i da li su dostignute ciljne vrednosti. Ciljna vrednost sistolnog KP je < 140 mm Hg, osim kod starijih pacijenata, kod kojih se zbog rizika od hipoperfuzije mogu tolerisati i više vrednosti sistolnog pritiska, što lekar procenjuje individualno. Ciljna vrednost dijastolnog pritiska je < 90 mm Hg, izuzev kod osoba sa dijabetesom kod kojih treba da iznosi < 85 mm Hg (3).

**Savetovanje** Informisanje, savetovanje i upućivanje lekaru od strane farmaceuta značajno povećava adherencu u lečenju hipertenzije i ima za rezultat bolju kontrolu KP (13). Prema Protokolu, savetovanje treba da obuhvati:

5. **Informisanje o bolesti** - podrazumeva pružanje osnovnih činjenica o hipertenziji novodijagnostikovanim pacijentima
6. **Informisanje o propisanim antihipertenzivima** – o pravilnoj primeni, mogućim neželjenim reakcijama na lek i načinima kako da se izbegnu ili ublaže, mogućim interakcijama sa hranom i drugim lekovima.
7. **Pomoć u samomedikaciji** – osobe sa hipertenzijom upozoriti da postoje lekovi i dijetetski suplementi koji se mogu kupiti bez recepta, a mogu povećati KP (Tabela I). Savetovati da se ovakvi proizvodi izbegavaju ili ne koriste bez prethodne konsultacije sa farmaceutom ili lekarom.
8. **Informisanje i motivacija za sprovođenje nefarmakoloških mera**

Nefarmakološke mere mogu da dovedu do smanjenja KP i uspore razvoj komplikacija, zbog čega čine integralni deo terapije hipertenzije i treba ih savetovati svakom pacijentu (Tabela II) (3).

Važeći nacionalni, evropski i američki vodiči za lečenje hipertenzije preporučuju DASH – ishranu (eng. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*), jer može dovesti do sniženja KP, a naročito kod prekomerno uhranjenih osoba u kombinaciji sa povećanom fizičkom aktivnošću i sniženjem telesne mase (14). Osnovu DASH ishrane čine povrće, voće, žitarice od celog zrna, mleko i mlečni proizvodi koji sadrže manje od 1% mlečne

masti, krta mesa i nemasna riba, leguminoze i mala količina orašastih plodova i biljnih ulja. Unos zasićenih masti (masnog mesa, punomasnih mlečnih proizvoda, kokosovog i palminog ulja, pržene hrane), slatkiša i zaslađenih sokova treba izbegavati ili ograničiti (15).

Osobe sa hipertenzijom trebalo bi da imaju 30 minuta umerene fizičke aktivnosti 5 – 7 dana nedeljno (3). Primeri umerene fizičke aktivnosti prikazani su u Tabeli IV.

Prekid pušenja je jedna od važnih nefarmakoloških mera za prevenciju komplikacija hipertenzije. Farmaceut ima značajnu ulogu u motivaciji i pomoći u odvikavanju od pušenja, budući da može da preporuči nikotinsku supstitucionu terapiju ili neki od brojnih OTC preparata za odvikavanje od pušenja.

Smanjenje psihičke napetosti doprinosi boljoj kontroli hipertenzije. Zato bi trebalo pružiti savet ili obezbediti edukativni materijal o načinima za izbegavanje i umanjeње stresa.

**Tabela IV** Primeri umerene fizičke aktivnosti (18)

**Table IV** Examples of moderate-level physical activities (18)

Pranje i glancanje kola – 45 – 60 minuta	Šetnja bržim hodom - 30 minuta
Pranje prozora i podova - 45 – 60 minuta	Vožnja bicikla – 30 minuta
Grabuljanje – 30 minuta	Trčanje – 15 minuta
Čišćenje snega – 15 minuta	Plivanje – 20 minuta
Penjanje uz stepenice – 15 minuta	Aerobik u vodi - 30 minuta
Vrtlarstvo – 45 minuta	Košarka – 30 minuta
Preskakanje konopca – 15 minuta	Fudbal – 45 minuta
Ples - 30 minuta	Odbojka – 45 minuta
Guranje kolica (5 km/h) – 30 minuta	

**Motivacija pacijenata u poboljšanju adherence** Nizak stepen adherence je jedan od osnovnih problema u regulaciji hipertenzije i u pogledu farmakoterapije i u pogledu nefarmakoloških mera (3). Kao što je već pomenuto, savetovanje od strane



farmaceuta značajno povećava adherencu u lečenju hipertenzije, pri čemu, prema Protokolu (8), poseban akcenat treba staviti na:

- ciljne vrednosti KP i koristi od njihovog dostizanja
- odsustvo simptoma, koje ne znači odsustvo hipertenzije
- razloge lečenja (sprečavanje komplikacija poput infarkta miokarda i šloga)
- očekivana neželjena dejstva, načine ublažavanja ili izbegavanja
- važnost kontinuirane terapije (obično doživotne) uz redovne kontrole
- rizik od komplikacija kod loše komplijanse
- važnost nefarmakoloških mera

**Identifikacija mogućih problema u vezi sa lekom (eng. *Drug related problems - DRP*)** i prijavljivanje lekaru. Klasifikacija *DRP* dostupna je na veb sajtu Evropske mreže za farmaceutsku zdravstvenu zaštitu (16).

### **Motivacija i edukacija o pravilnom samomeranju KP**

Iako je merenje KP u lekarskoj ordinaciji i dalje standard za postavljanje dijagnoze hipertenzije, Vodič za lečenje hipertenzije Evropskog društva za hipertenziju i Evropskog društva kardiologa iz 2013. preporučuje i samomeranje KP kod kuće i navodi ga kao pouzdaniji način procene KP, jer daje vrednosti KP u realnom okruženju i jer je utvrđeno da su ovako izmerene vrednosti KP u boljoj korelaciji sa oštećenjem ciljnih organa, naročito sa hipertrofijom leve komore (3). Zato bi svakog pacijenta sa dijagnozom hipertenzije trebalo motivisati da meri KP kod kuće. Da bi se ove vrednosti mogle koristiti kao dijagnostički ili prognostički pokazatelji, neophodno je da se merenja vrše pravilno, pomoću validiranog merača. Zato je zadatak farmaceuta da :

- edukuje pacijente o pravilnom samomeranju (usmeno i pismeno),
- uveri se da su pacijenti razumeli uputstva i
- preporučiti validirani merač KP.

Ne treba zaboraviti da su vrednosti KP izmerene kod kuće niže nego u ordinaciji, pa vrednosti sistolnog KP  $\geq 135$  mm Hg i/ili dijastolnog pritiska  $\geq 85$  mm Hg ukazuju na hipertenziju (3). Takođe, ciljne vrednosti KP izmerenog kod kuće, nakon jutarnjeg buđenja kod osoba na antihipertenzivnoj terapiji su za 5 mm Hg niže i za sistolni i za dijastolni KP (17).

### **Dokumentovanje**

Farmaceuti bi trebalo da vode evidenciju svih aktivnosti koje sprovode u vezi sa prevencijom, detekcijom i lečenjem hipertenzije kako bi bilo moguće proceniti koristi učešća farmaceuta u boljoj regulaciji hipertenzije. To se može postići vođenjem dnevnika aktivnosti koji treba da obuhvati i listu pokazatelja učinka farmaceuta. Neki

od pokazatelja učinka su: broj podeljenih letaka, broj pacijenata kojima je izmeren KP, broj pacijenata sa izmerenim povišenim vrednostima KP upućenih lekaru, procenat pacijenata upućenih lekaru koji su se vratili sa propisanom antihipertenzivnom terapijom i dr.

Poželjno je da se sprovede ankete o zadovoljstvu pacijenata i zadovoljstvu farmaceuta sprovedenom uslugom (8).

## Zaključak

Terapija hipertenzije je kompleksna. Okosnicu čini redovna i pravilna primena antihipertenziva, a kompletna terapija obuhvata nefarmakološke mere, izbegavanje faktora koji povećavaju krvni pritisak, samomerenje krvnog pritiska i redovne kontrole kod lekara. Farmaceuti treba da primene svoje znanje u svakodnevnom radu o mogućnostima prevencije hipertenzije i antihipertenzivnoj terapiji, uzimajući u obzir interakcije i moguće probleme u vezi sa primenom lekova, a vodeći se principima racionalne primene lekova kako bi se smanjila stopa oboljevanja, povećala stopa otkrivanja obolelih i postigla bolja kontrola hipertenzije. Brojne su aktivnosti koje doprinose prevenciji, detekciji i boljoj kontroli hipertenzije, koje farmaceuti mogu da sprovedu tokom svakodnevnog rada. Informisanje, savetovanje, upućivanje lekaru od strane farmaceuta značajno povećava adherencu u lečenju hipertenzije i ima za rezultat bolju kontrolu krvnog pritiska. Intervencije u vezi sa interakcijama i neželjenim reakcijama na antihipertenzive takođe doprinose boljoj kontroli bolesti. Zato bi svaki farmaceut trebalo da, u skladu sa svojim mogućnostima, doprinese boljoj regulaciji hipertenzije.

## Literatura

1. A global brief on hypertension. [Internet]. Geneva: World Health Organization; c 2013 [cited 2016 nov 17]. Available from: [http://ish-world.com/downloads/pdf/global\\_brief\\_hypertension.pdf](http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf)
2. A 2014 Fact Sheet - High blood pressure: why prevention and control are urgent and important. [Internet]. Teddington, UK: World Hypertension League and the International Society of Hypertension; c2014 [cited 2016 nov 17]. Available from: <http://ish-world.com/news/a/WHL-and-ISH-Hypertension-Fact-Sheet/>
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013/ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31:1281–1357.
4. Lovic D, Stojanov V, Jakovljević B, Krotin M, Jurisic V, Djordjevic D et al. Prevalence of arterial hypertension in Serbia, PAHIS Study. *J Hypertens* 2013;31(11):2151-2157.

5. Chockalingam A. Impact of world hypertension day. *Can J Cardiol.* 2007 May 15;23(7):517-9.
6. High blood pressure fact sheet. [Internet]. Atlanta, USA: Centers for Disease Control and Prevention; c 2016 [cited 2016 nov 18]. Available from: [http://www.cdc.gov/dhdsp/data\\_statistics/fact\\_sheets/fs\\_bloodpressure.htm](http://www.cdc.gov/dhdsp/data_statistics/fact_sheets/fs_bloodpressure.htm)
7. Hypertension globally. [Internet]. Montana, USA: World Hypertension League; c 2016 [cited 2016 nov 21]. Available from: <http://www.whleague.org/index.php/j-stuff/hypertension-globally>
8. Pharmacy-based hypertension management model: protocol and guidelines. A joint CINDI/EuroPharm Forum project. [Internet]. Copenhagen, Denmark.: WHO Regional Office for Europe; c 2005 [cited 2016 nov 18]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/107638/1/E85730.pdf>
9. World hypertension day. [Internet] Teddington, UK: International Society of Hypertension; c 2016 [cited 2016 nov 21]. Available from: <http://ish-world.com/public/world-hypertension-day.htm>
10. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. [Internet] Nacionalni vodič dobre kliničke prakse – Arterijska hipertenzija. Beograd, 2012; [cited 2016 nov 23]. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Decembar/Vodici/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lečenje%20arterijske%20hipertenzije.pdf>
11. WHL resources for community blood pressure screening. [Internet] MT, USA: World Hypertension League; c 2014 [cited 2016 dec 03]. Available from: <http://www.worldhypertensionleague.org/index.php/j-stuff/blood-pressure-assessment-train-the-trainer>
12. Blood pressure monitors – validations, papers and reviews. [Internet] Dublin, Ireland. dabl@Educational Trust; c 2015 [cited 2016 nov 23]. Available from: <http://www.dableducational.org/sphygmomanometers.html>
13. Blenkinsopp A, Phelan M, Bourne J, Dakhil L. Extended adherence support by community pharmacists for patients with hypertension: A randomised controlled trial. *Int J Pharm Pract.* 2000; 8:165–175.
14. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, et al. Effects of the DASH diet al. one and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010; 170:126–135.
15. Description of the DASH Eating Plan. [Internet] USA: National Heart, Lung and Blood Institute; c 2015 [cited 2016 nov 21]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/dash>
16. The PCNE DRP-classification. [Internet]. Zuidlaren, Netherlands, Pharmaceutical Care Network Europe; c2016 [cited: 2016 nov 23]. Available from: <http://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problems>
17. Hypertension in adults: diagnosis and management. [Internet] UK: National Institute for Health and Care Excellence; c 2016 [cited 2016 dec 03]. Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-Guidance#initiating-and-monitoring-antihypertensive-drug-treatment-including-blood-pressure-targets-2>

18. U.S. Department Of Health And Human Services: Your guide to lowering blood pressure [Internet] US:National Heart, Lung, and Blood Institute; c 2003 [cited 2016 dec 03]. Available from: [https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/hbp\\_low.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/hbp_low.pdf)
19. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. [Internet] Geneva: WHO; c 2010 [cited 2016 dec 03]. Available from: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_recommendations/en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/)

# **Prevention and treatment of hypertension in everyday pharmacy practice**

**Nikolina Skorupan**

Pharmacy Sombor, Venac Radomira Putnika 27, 25000 Sombor, Serbia

email: kljajic.nikolina.so@gmail.com

---

## **Summary**

Hypertension is a major risk factor for stroke, heart disease and kidney disease. It is highly prevalent, in many cases undiagnosed and in many diagnosed patients poorly controlled. According to the World Health Organization hypertension remains a major health problem in most countries due to insufficient hypertension prevention and control at community level. Therefore, priorities in management of hypertension should be lifestyle changes and improvement of compliance/adherence with therapy. Community pharmacists are the most highly accessible members of the primary health care team. Therefore community pharmacists have great potential for hypertension prevention, detection and better control of the disease. Advice, information and referral by community pharmacists have been demonstrated to significantly improve adherence to antihypertensive therapy and improve blood pressure control. Pharmacists should focus on motivation and information regarding lifestyle changes, motivation on improvement of adherence and motivation and education on self-measurement of blood pressure.

**Key words:** hypertension, role of pharmacists, blood pressure

---

## Prilozi – Contributions

### *Izveštaj/Reports*

ReFEEHS Nacionalni simpozijum sa međunarodnim učešćem  
AKTUELNA PRAKSA I IZAZOVI U INTERPROFESIONALNOM  
OBRAZOVANJU ZDRAVSTVENIH RADNIKA

ReFFEHS National symposium with international participation  
CURRENT PRACTICE AND CHALLENGES IN INTERPROFESSIONAL  
EDUCATION OF HEALTHCARE PROFESSIONALS

Na simpozijumu sa međunarodnim učešćem održanom na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu 18. novembra 2016. godine pod nazivom „Aktuelna praksa i izazovi u interprofesionalnom obrazovanju zdravstvenih radnika” (engl. *Current practice and challenges in interprofessional education of healthcare professionals*), predstavljena je nova strategija obrazovanja zdravstvenih radnika - interprofesionalno obrazovanje. Održani simpozijum je deo ReFEEHS projekta (*Reinforcement of the Framework for Experiential Education in Healthcare in Serbia*/Unapređenje obrazovanja zdravstvenih profesionalaca zasnovanog na praktičnom iskustvu u realnom radnom okruženju u Srbiji), čiji je nosilac Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, a koordinator prof. dr Ljiljana Tasić. Projekat predstavlja partnerstvo između fakulteta zdravstvenih nauka (medicina, farmacija, stomatologija i zdravstvena nega) četiri univerziteta u Srbiji i četiri evropska univerziteta (Univerzitet u Lisabonu - Portugalija, Triniti Koledž – Republika Irska, Univerzitet u Sofiji – Bugarska, Univerzitet u Pečuju – Mađarska), a finansira se iz ERASMUS+ programa Evropske unije. Vremenski period realizacije projekta je od 15.10.2015. do 14.10.2018. godine sa ciljevima usmerenim na unapređenje obrazovanja u realnom radnom okruženju (studentske stručne prakse/kliničkog staža), razvoj unapređenja nastavničkih kompetencija, kao i razvoj interprofesionalnog obrazovanja, što je bila tema održanog simpozijuma. Neophodnost ovakve strategije obrazovanja prepoznala je i Svetska zdravstvena organizacija (SZO) i u dokumentu *Framework for Action on Interprofessional Education & Collaborative practice* (WHO, 2010) istakla da ovaj koncept obrazovanja može dati doprinos u

rešavanju globalnih problema u oblasti ljudskih resursa u zdravstvu. Na skupu je istaknuto da su u pojedinim zemljama nacionalni zdravstveni sistemi već pokrenuli inicijativu da interprofesionalno obrazovanje postane sastavni deo obrazovanja svih zdravstvenih profila jer promoviše: timski rad, razvija dobre međusobne odnose i saradnju između profesija, uspešnije usvajanje znanja i veština u radu sa drugim profesijama, kao i mogućnost bržeg profesionalnog razvoja, što se reflektuje na budući kvalitet zdravstvenih usluga. Interprofesionalno obrazovanje, koje podrazumeva da dve ili više profesija uče zajedno, uče jedni od drugih i jedni o drugima da bi poboljšali međusobnu saradnju i kvalitet zdravstvene zaštite, predstavljeno je na simpozijumu kroz sedam predavanja i tri radionice. Četiri predavača iz Srbije i tri iz inostranstva govorila su o ovoj obrazovnoj strategiji počev od definicije, preko ključnih kompetencija do iskustava njene primene u Mađarskoj, Portugaliji i Republici Irskoj. Zbornik sažetaka se može preuzeti sa internet stranice projekta [www.refeehs.com/](http://www.refeehs.com/)

U drugom delu Simpozijuma održane su tri radionice u kojima su predstavljeni izazovi i mogućnosti interprofesionalnog obrazovanja u zbrinjavanju urgentnog stanja i hronične nezarazne bolesti (dijabetes) kroz zajedničke aktivnosti studenata medicine, farmacije, stomatologije i zdravstvene nege, kao i primena ove strategije obrazovanja u unapređenju oralnog zdravlja.

Među 82 učesnika je osim nastavnika i saradnika iz Srbije i inostranstva (Republika Irska, Portugalija, Mađarska) bilo i studenata, kao i zdravstvenih radnika svih profila (lekara, stomatologa, farmaceuta i medicinskih sestara). Skupu su prisustvovali predstavnici pokrajinskih vlasti iz Sekretarijata za zdravstvo i Sekretarijata za nauku i visoko obrazovanje, kao i direktori/predstavnici Komora zdravstvenih radnika u Srbiji.

Srpska Atina i evropski grad kulture za 2021. godinu, sa domaćinom Univerzitetom u Novom Sadu, i ovoga puta je pokazao svoju izuzetnu toplinu i šarm, kao i spremnost za nove izazove u obrazovanju zdravstvenih radnika.

Izveštaj pripremile

Danijela Đukić-Ćosić\* i Dragana Vasiljević

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, Beograd, Srbija

\*Autor za korespondenciju:

Dr Danijela Đukić-Ćosić, docent Katedra za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović”, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Član radne grupe za interprofesionalno obrazovanje ReFEEHS Erasmus+ projekta

Tel: +381113951247; Mob: +381638472709

e-mail: [danijela.djukic.cosic@pharmacy.bg.ac.rs](mailto:danijela.djukic.cosic@pharmacy.bg.ac.rs)

**SPISAK RECENZENATA RADOVA**  
**objavljenih u Arhivu za farmaciju u 2016. godine**

<b>Ime i prezime recenzenta</b>	<b>Ustanova</b>
Dr sci. Aleksandra Daković, naučni savetnik	Institut za tehnologiju nuklearnih i drugih mineralnih sirovina, Centar za razvoj materijala u poljoprivredi i ekologiji, Beograd
Dr Anđelija Malenović, vanredni profesor	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Bojan Marković	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Bojana Vidović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Bosiljka Plećaš	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Čedo Miljević, klinički asistent	Institut za mentalno zdravlje, Beograd
Dr sci. Dragan Đurović	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd
Prof. dr Gordana Leposavić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Gordana Vuleta	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Guenka Petrova	Faculty of Pharmacy, Medical University, Sofia, Bulgaria
Dr sci. Ivana Baralić, naučni saradnik	KBC Zvezdara, Beograd
Dr sci. Ivan Pilipović, naučni saradnik	Centar za imunološka istraživanja "Branislav Janković, Institut za virusologiju, vakcine i serume "Torlak", Beograd
Prof. dr Ivan Stanković	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Jasna Zidverc-Trajković	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Doc. dr Jelena Đuriš	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Jovan Ranin	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Doc. dr Katarina Vučićević, vanredni profesor	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet



Prof. dr Lidija Tasić	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Doc. dr Ljiljana Đekić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr Maja Tomić, vanredni profesor	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Marija Primorac	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Mirjana Marčetić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Miroslav Savić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Nada Vujasinović-Stupar	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Doc. dr Nenad Dikić	Antidoping agencija Republike Srbije, Beograd
Prof. dr Nenad Ugrešić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Radica Stepanović- Petrović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr Sandra Vezmar-Kovačević, vanredni profesor	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Silva Dobrić	Univerzitet odbrane – Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije u Beogradu
Prof. dr Slađana Šobajić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Svetlana Ignjatović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr Sonja Vučen, lecturer	University College Cork, Ireland
Prof. dr Sonja Vučković	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Doc. dr Šarlota Mesaroš	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Prof. dr Vesna Kilibarda	Univerzitet odbrane – Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije u Beogradu
Prim. dr sci. Zorica Šumarac	Centar za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije

**Najsrdacnije se zahvaljujemo svim recenzentima**

## **Obaveštenja**

U toku 2016. godine na Univerzitetu u Beogradu -  
Farmaceutskom fakultetu odbranjeno je:

- 348 diplomskih/završnih radova
- 21 doktorska disertacija
- 1 magistarska teza
- 33 specijalistička rada na specijalističkim studijama zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika
- 123 kandidata završilo je specijalističke akademske studije

**Svima čestitamo i želimo puno uspeha u budućem radu!**

## **Spisak studenata koji su završili diplomske osnovne studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2016 . godini**

1. Mitrić (Rodoljub) Nevena	11.01.2016.
2. Nedović (Dragan) Danica	14.01.2016.
3. Jovanović (Grozdomir) Vera	26.01.2016.
4. Đurić (Želimir) Željka	28.01.2016.
5. Jarić (Svetozar) Marija	17.02.2016.
6. Fržović (Žarko) Milica	17.02.2016.
7. Đurinac (Milan) Nataša	22.02.2016.
8. Marjanović (Radomir) Bojana	04.03.2016.
9. Dražić (Radosav) Ivana	18.03.2016.
10. Janković (Radovan) Aleksandra	06.04.2016.
11. Ostojić (Todor) Vesna	07.04.2016.
12. Janković (Bogoljub) Dragana	08.04.2016.
13. Karamarković (Dragomir) Katarina	08.04.2016.
14. Božanić (Ratomir) Milena	05.05.2016.
15. Marković (Mirčeta) Slađana	08.06.2016.
16. Mitić (Stevan) Mirjana	23.06.2016.
17. Džimrić (Dragoslav) Vesna	30.06.2016.
18. Stanković (Ranko) Danijela	04.07.2016.
19. Aćimović (Slobodan) Ivana	04.07.2016.
20. Šekarić (Slobodan) Ana	07.07.2016.
21. Miljojković (Radić) Miloš	07.07.2016.
22. Stanković (Slobodan) Jelena	08.07.2016.
23. Stupar (Dušan) Stanislava	13.07.2016.
24. Jovanović (Mijodrag) Jovana	21.07.2016.
25. Vujčić (Jovica) Dragan	22.07.2016.
26. Nikolić (Živan) Milan	28.07.2016.
27. Beljin (Slavomir) Branimir	24.08.2016.
28. Nenadović (Milorad) Andrijana	01.11.2016.
29. Dolinić (Đorđe) Slobodan	09.11.2016.
30. Divnić (Živan) Sanja	09.11.2016.
31. Apostolović (Borislav) Vladimir	18.11.2016.
32. Tomić (Miodrag) Milica	30.11.2016.
33. Lješević (Rade) Marija	28.12.2016.
34. Cvetković (Nebojša) Stefan	28.12.2016.
35. Đukić (Žarko) Milica	29.12.2016.

## **Spisak studenata koji su završili integrisane akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2016. godini**

1. Kovačević (Dragan) Damjan	12.01.2016.
2. Stokić (Dragan) Ivana	15.01.2016.
3. Brković (Dragan) Olivera	15.01.2016.
4. Pendić (Božidar) Sofija	19.01.2016.
5. Milosavljević (Miodrag) Marina	21.01.2016.
6. Vasić (Milisav) Aleksandar	27.01.2016.
7. Brezavšček (Andrej) Bojan	02.02.2016.
8. Selaković (Jaćim) Jelena	02.02.2016.
9. Kuraica (Slavko) Katarina	05.02.2016.
10. Vasić (Radoje) Predrag	05.02.2016.
11. Ušnjak (Jan) Dušan	10.02.2016.
12. Vuković (Goran) Nataša	18.02.2016.
13. Nikolić (Aleksandar) Aleksandra	19.02.2016.
14. Đurić (Đurđa) Bojana	22.02.2016.
15. Đuričić (Rade) Ivana	22.02.2016.
16. Jovičić (Milan) Olivera	23.02.2016.
17. Pantić (Dragoljub) Aleksandar	26.02.2016.
18. Staničić (Dejan) Filip	29.02.2016.
19. Samardžić (Miodrag) Tatjana	29.02.2016.
20. Savić (Miljko) Jelena	29.02.2016.
21. Paunović (Bratislav) Jelena	01.03.2016.
22. Šorgić (Zoran) Tamara	02.03.2016.
23. Pačkić (Radivoje) Ivana	03.03.2016.
24. Atlić (Radoslav) Milutin	03.03.2016.
25. Tutunović (Milovan) Aleksandar	07.03.2016.
26. Stevanović (Slobodan) Milica	07.03.2016.
27. Jovanović (Zoran) Nataša	16.03.2016.
28. Nešović-Čutović (Slobodan) Cveta	17.03.2016.
29. Jovičić (Borislav) Olja	18.03.2016.
30. Jovanović (Dragan) Milica	19.03.2016.
31. Marinković (Miroslav) Dušica	29.03.2016.
32. Pavlović (Milan) Sanja	01.04.2016.
33. Velkovski (Dimče) Saška	04.04.2016.
34. Đokić (Dejan) Milica	04.04.2016.
35. Novičić (Zoran) Ivana	06.04.2016.

36. Marković (Miodrag) Milica	15.04.2016.
37. Randelović (Mile) Zorana	15.04.2016.
38. Marković (Srećko) Marina	18.04.2016.
39. Maksimović (Ljubiša) Marija	19.04.2016.
40. Grbić (Radovan) Jelena	19.04.2016.
41. Živković (Mihailo) Tamara	19.04.2016.
42. Brđanin (Svetislav) Stanislava	21.04.2016.
43. Jukić (Mario) Petar	27.04.2016.
44. Tomić (Dragan) Dragana	05.05.2016.
45. Hadžić (Željko) Miloš	06.05.2016.
46. Makragić (Slobodan) Milica	06.05.2016.
47. Todorović (Silvana) Jelena	06.05.2016.
48. Stracenski (Saša) Vanja	11.05.2016.
49. Malinović (Stevo) Biljana	12.05.2016.
50. Paunović (Slobodan) Aleksandar	17.05.2016.
51. Pandrc (Obren) Nevena	20.05.2016.
52. Šalipurović (Gojko) Ivana	24.05.2016.
53. Nikolić (Ljubiša) Ivana	27.05.2016.
54. Matić (Milan) Ivana	07.06.2016.
55. Topalov (Jovan) Aleksandar	09.06.2016.
56. Plavanski (Slobodan) Dušan	16.06.2016.
57. Bouz Alasal (Samer) Rami	16.06.2016.
58. Lukić (Milan) Marko	16.06.2016.
59. Janković (Branislav) Jovana	16.06.2016.
60. Mijajlović (Milanko) Uroš	17.06.2016.
61. Latković (Veselin) Marija	20.06.2016.
62. Erić (Ljubinko) Svetlana	22.06.2016.
63. Katanić (Miladin) Katarina	23.06.2016.
64. Rajinac (Milan) Ivan	23.06.2016.
65. Stojaković (Milan) Predrag	23.06.2016.
66. Žugić (Mijuško) Milica	28.06.2016.
67. Veleviski (Dušan) Andrea	30.06.2016.
68. Ristić (Goran) Milica	01.07.2016.
69. Janković (Siniša) Jelena	01.07.2016.
70. Bajić (Dragan) Jovana	04.07.2016.
71. Jovičić (Dragoljub) Marijana	06.07.2016.
72. Vojvodić (Drago) Nataša	06.07.2016.
73. Gagić (Dejan) Milena	06.07.2016.
74. Šarukić (Sead) Amela	07.07.2016.

75. Lazarević (Zorica) Marija	08.07.2016.
76. Trajković (Srđan) Filip	08.07.2016.
77. Kojić (Miodrag) Dragana	08.07.2016.
78. Stamenković (Ljubiša) Vladimir	08.07.2016.
79. Rosić (Jelenko) Jelena	08.07.2016.
80. Mitić (Dragiša) Milena	11.07.2016.
81. Elek (Dragan) Milica	11.07.2016.
82. Čukanović (Dragan) Jelena	11.07.2016.
83. Arsić (Nebojša) Vojislav	11.07.2016.
84. Stefanović (Zoran) Ivana	12.07.2016.
85. Jovanović (Dimitrije) Milica	12.07.2016.
86. Vučinić (Gordana) Jovana	12.07.2016.
87. Javorac (Ljiljana) Dragana	13.07.2016.
88. Lisul (Petar) Katarina	13.07.2016.
89. Aleksić (Petar) Đorđe	13.07.2016.
90. Cicović (Mileta) Milica	13.07.2016.
91. Bulatović (Vojin) Milica	14.07.2016.
92. Grumić (Brane) Diana	14.07.2016.
93. Tanacković (Dragan) Ivana	14.07.2016.
94. Jović (Miladin) Rosa	14.07.2016.
95. Milutinović (Borisav) Marija	15.07.2016.
96. Milovančević (Danko) Marija	15.07.2016.
97. Bojić (Dragan) Aleksandra	15.07.2016.
98. Bogdanović (Branko) Biljana	15.07.2016.
99. Đumić (Bogdan) Dajana	15.07.2016.
100. Lazarević (Dušan) Ljubica	15.07.2016.
101. Popović (Dragan) Isidora	15.07.2016.
102. Minčić (Miodrag) Monika	15.07.2016.
103. Momčilović (Rajko) Aleksandra	15.07.2016.
104. Maksimović (Zoran) Sanja	15.07.2016.
105. Kostić (Saša) Katarina	15.07.2016.
106. Nikolić (Slavica) Katarina	18.07.2016.
107. Anđelković (Goran) Tamara	18.07.2016.
108. Medojević (Jovo) Boško	18.07.2016.
109. Mirić (Momir) Tatjana	20.07.2016.
110. Rmandić (Veselin) Milena	20.07.2016.
111. Cekić (Ljubiša) Milica	21.07.2016.
112. Tadić (Goran) Miljana	21.07.2016.
113. Trnavac (Branka) Marijana	22.07.2016.

114. Blagojević (Ninko) Dunja	25.07.2016.
115. Višnjevski (Dragan) Nataša	25.07.2016.
116. Pavlović (Slobodan) Vedrana	26.07.2016.
117. Đukanović (Gradimir) Milica	27.07.2016.
118. Stojadinović (Miodrag) Zora	27.07.2016.
119. Mladenović (Slobodan) Janja	27.07.2016.
120. Dobrijević (Milorad) Vesna	04.08.2016.
121. Banićević (Dušan) Marija	05.08.2016.
122. Stević (Josip) Ivana	05.08.2016.
123. Arandžević (Jovica) Jovana	05.08.2016.
124. Đorović (Ljubomir) Irena	24.08.2016.
125. Mihailović (Nebojša) Dušan	24.08.2016.
126. Vasić (Zoran) Milica	24.08.2016.
127. Babić (Ivan) Dragana	25.08.2016.
128. Mihailović (Zoran) Marija	26.08.2016.
129. Ćuk (Goran) Nataša	26.08.2016.
130. Mijatović (Miladin) Milica	26.08.2016.
131. Simić (Goran) Aleksandra	26.08.2016.
132. Stošić (Jasmina) Igor	30.08.2016.
133. Lukić (Živan) Marija	30.08.2016.
134. Cerović (Momčilo) Milica	31.08.2016.
135. Ratkov (Jovan) Kristina	31.08.2016.
136. Krilović (Rade) Branislav	31.08.2016.
137. Poček (Ranko) Sonja	01.09.2016.
138. Nalović (Dušanka) Nina	01.09.2016.
139. Paunović (Božidar) Aleksandra	01.09.2016.
140. Čupić (Goran) Ivana	01.09.2016.
141. Stanojković (Stanoje) Milena	02.09.2016.
142. Janjić (Dragiša) Jovana	02.09.2016.
143. Lipovac (Slavko) Anđela	06.09.2016.
144. Panić (Momčilo) Bojana	06.09.2016.
145. Brković (Milijanka) Marija	06.09.2016.
146. Paunović (Milija) Marina	06.09.2016.
147. Pajović (Zoran) Nataša	06.09.2016.
148. Arsenović (Rade) Marija	07.09.2016.
149. Vujović (Vukašin) Dušan	07.09.2016.
150. Rafailović (Milan) Dragana	07.09.2016.
151. Žuža (Čedo) Jelena	08.09.2016.
152. Potpara (Zdravko) Jovana	09.09.2016.

153. Novaković (Kosta) Ivana	12.09.2016.
154. Spasić (Jovica) Ivan	12.09.2016.
155. Đoković (Branko) Nemanja	12.09.2016.
156. Radić (Stevan) Milica	13.09.2016.
157. Borić (Radmilo) Ivan	13.09.2016.
158. Dimitrijević (Ljubomir) Marija	14.09.2016.
159. Turković (Mensud) Erna	14.09.2016.
160. Miljić (Dragomir) Dragana	15.09.2016.
161. Ilić (Miloš) Ljiljana	15.09.2016.
162. Milenković (Dragan) Anđela	15.09.2016.
163. Ljubičić (Milijan) Ana	16.09.2016.
164. Mijatović (Milan) Ana	16.09.2016.
165. Kurćubić (Ratko) Ivana	16.09.2016.
166. Milekić (Boro) Milica	16.09.2016.
167. Mitrović (Radisav) Jelena	16.09.2016.
168. Stojmenović (Miroslav) Nemanja	16.09.2016.
169. Brković (Zoran) Milica	16.09.2016.
170. Kruševac (Branko) Natalija	16.09.2016.
171. Ignjatović (Saša) Jelisaveta	19.09.2016.
172. Pantić (Karolina) Milica	19.09.2016.
173. Krsmanović (Marija) Nadežda	19.09.2016.
174. Vasiljević (Igor) Ivana	19.09.2016.
175. Mitrović (Nebojša) Marija	19.09.2016.
176. Žeravić (Pavle) Ljubica	19.09.2016.
177. Mihajlović (Miroslav) Milja	19.09.2016.
178. Velojić (Sreten) Nevena	20.09.2016.
179. Pelivanović (Slaviša) Jovana	20.09.2016.
180. Grbić (Rajko) Anđelka	21.09.2016.
181. Stanković (Stojadin) Ana	22.09.2016.
182. Đurđić (Ljubiša) Kristina	22.09.2016.
183. Obradović (Aleksa) Branko	22.09.2016.
184. Čolić (Mirko) Svetlana	22.09.2016.
185. Tasić (Jovica) Jovana	22.09.2016.
186. Milićević (Zoran) Teodora	22.09.2016.
187. Jorgovanović (Slaviša) Dragica	22.09.2016.
188. Tijanić (Radoš) Aleksandra	22.09.2016.
189. Stevanović (Zoran) Đorđe	22.09.2016.
190. Arsić (Miodrag) Jovana	23.09.2016.
191. Avramović (Zoran) Jovana	23.09.2016.



192. Alijagić (Kemal) Amer	23.09.2016.
193. Tašković (Draško) Svetozar	23.09.2016.
194. Dobrić (Miroslav) Marijana	23.09.2016.
195. Đurić (Mirjana) Doroteja	23.09.2016.
196. Vulić (Radivoje) Tijana	23.09.2016.
197. Ilić (Jovo) Nikolina	26.09.2016.
198. Stošović (Rajica) Jelena	26.09.2016.
199. Babić (Milovan) Nikolina	26.09.2016.
200. Lišanin (Dragan) Aleksandra	26.09.2016.
201. Stamenković (Dragan) Danilo	26.09.2016.
202. Radović (Blažo) Jelena	26.09.2016.
203. Đuranović (Vladimir) Ivana	26.09.2016.
204. Pavlović (Radenko) Branko	26.09.2016.
205. Joksimović (Obren) Jovana	27.09.2016.
206. Vidosavljević (Zoran) Marija	27.09.2016.
207. Ćirović (Vojislav) Danica	27.09.2016.
208. Bakić (Todor) Teodora	27.09.2016.
209. Masal (Ljiljana) Milica	27.09.2016.
210. Veljković (Dragan) Igor	27.09.2016.
211. Repac (Zoran) Marija	27.09.2016.
212. Petrović (Dragan) Marija	27.09.2016.
213. Malenković (Milan) Bojana	28.09.2016.
214. Petrović (Milanče) Olivera	28.09.2016.
215. Predojević (Predrag) Stefan	28.09.2016.
216. Jovanović (Dimitrije) Sanja	28.09.2016.
217. Crnogorac (Stanka) Mirjana	28.09.2016.
218. Savić (Zoran) Marija	28.09.2016.
219. Uzelac (Zoran) Kristina	28.09.2016.
220. Meseldžija (Mara) Sonja	29.09.2016.
221. Vujović (Zoran) Milena	29.09.2016.
222. Gladović (Petar) Katarina	29.09.2016.
223. Terzić (Svetozar) Nemanja	29.09.2016.
224. Radojičić (Radoslav) Jelena	29.09.2016.
225. Panić (Radiša) Biljana	29.09.2016.
226. Đokić (Dragan) Milica	29.09.2016.
227. Berta (Aleksandar) Vladimir	29.09.2016.
228. Kaznovac (Rajca) Iva	29.09.2016.
229. Bradić (Miloljub) Dragana	29.09.2016.
230. Avramovski (Snežana) Radmila	29.09.2016.

231. Madžarević (Mlađan) Marijana	29.09.2016.
232. Bošković (Tine) Jelena	29.09.2016.
233. Đukić (Radivoj) Vukašin	29.09.2016.
234. Jovanović (Dragan) Jelena	29.09.2016.
235. Matić (Dragoljub) Dragica	29.09.2016.
236. Čalić (Nada) Nikola	30.09.2016.
237. Hasnoš (Marijan) Monika	30.09.2016.
238. Jakovljević (Aleksandar) Veljko	30.09.2016.
239. Veselinović (Dragoš) Marko	30.09.2016.
240. Argirović (Ivana) Katarina	30.09.2016.
241. Petković (Radmilo) Ana	30.09.2016.
242. Tasić (Miroslav) Branislava	30.09.2016.
243. Krivokuća (Aco) Bojana	30.09.2016.
244. Lazić (Vukić) Milica	30.09.2016.
245. Čupić (Radisav) Nemanja	30.09.2016.
246. Čolović (Momir) Milica	30.09.2016.
247. Gurzulov (Miroslav) Katarina	30.09.2016.
248. Rakićević (Lela) Nedeljko	30.09.2016.
249. Roganović (Ivan) Maša	30.09.2016.
250. Mijatović (Radojica) Marija	30.09.2016.
251. Gošnjić (Dragan) Nikola	30.09.2016.
252. Aćimović (Prvoslav) Bojana	30.09.2016.
253. Kuljanin (Slavomirka) Aleksandra	30.09.2016.
254. Margetić (Slobodan) Milan	30.09.2016.
255. Milenković (Dobrica) Milica	30.09.2016.
256. Jakimenko (Zoran) Sergej	30.09.2016.
257. Maltar (Mladen) Darja	30.09.2016.
258. Filipović (Dragan) Danijela	30.09.2016.
259. Vujaković (Nikola) Dario	30.09.2016.
260. Ševo (Dušan) Danijela	30.09.2016.
261. Pavlović (Mihailo) Aleksandra	30.09.2016.
262. Dražić (Slavoljub) Milica	30.09.2016.
263. Valjarević (Nedeljko) Vladimir	30.09.2016.
264. Mihajlov (Dragan) Aleksandra	30.09.2016.
265. Filipović (Zoran) Angelina	30.09.2016.
266. Stojković (Aleksandar) Nina	30.09.2016.
267. Lukić (Dragan) Igor	30.09.2016.
268. Pavlović (Radomir) Milena	07.10.2016.
269. Vrčević (Nebojša) Vuk	18.10.2016.

270. Nikolić (Dragan) Neda	19.10.2016.
271. Jović (Miroslav) Emilija	19.10.2016.
272. Dimitrijević (Saša) Maja	19.10.2016.
273. Stanojević (Ivan) Nikola	19.10.2016.
274. Rakonjac (Andrija) Bojana	20.10.2016.
275. Josić (Dobrica) Milica	21.10.2016.
276. Pilipović (Milorad) Slađana	21.10.2016.
277. Radivojević (Aleksandar) Đorđe	21.10.2016.
278. Martinac (Berislav) Majda	28.10.2016.
279. Nujkić (Zaviša) Dragana	28.10.2016.
280. Čerić (Stevo) Ines	28.10.2016.
281. Kaitović (Željko) Branko	01.11.2016.
282. Filipović (Nenad) Olivera	03.11.2016.
283. Jovanović (Milan) Nevena	08.11.2016.
284. Grbić (Stamenko) Bogdana	08.11.2016.
285. Mandarić (Boško) Sandra	09.11.2016.
286. Marković (Slaviša) Milica	10.11.2016.
287. Brkić (Jasmina) Sanja	15.11.2016.
288. Kopunović (Boško) Ksenija	18.11.2016.
289. Bogićević (Saša) Katarina	23.11.2016.
290. Milošević (Momir) Milena	24.11.2016.
291. Klarić (Dušan) Sonja	24.11.2016.
292. Mitrović (Nebojša) Ivana	25.11.2016.
293. Jelić (Mara) Biljana	25.11.2016.
294. Obradović (Miroslav) Marijana	28.11.2016.
295. Skakovski (Zoran) Marija	28.11.2016.
296. Nikolić (Borislav) Anka	28.11.2016.
297. Ristić (Miroslav) Aleksa	29.11.2016.
298. Mitrović (Velimir) Višnja	30.11.2016.
299. Bošković (Miloš) Sonja	01.12.2016.
300. Filipović (Zoran) Bojana	09.12.2016.
301. Milićević (Sveto) Tanja	15.12.2016.
302. Popović (Dragoslav) Ivana	16.12.2016.
303. Čirić (Milorad) Marija	21.12.2016.
304. Dujmović (Irena) Nikola	21.12.2016.
305. Milovanović (Dragan) Danica	23.12.2016.
306. Đorđević (Jovan) Jelena	23.12.2016.
307. Ponjavić (Nebojša) Milena	23.12.2016.
308. Roljić (Jovo) Milica	26.12.2016.

309. Vujčić (Zoran) Nataša	28.12.2016.
310. Vagić (Čedo) Ivana	28.12.2016.
311. Pantić (Rade) Sanja	28.12.2016.
312. Stanimirović (Čedomir) Neda	29.12.2016.
313. Stojković (Radojica) Jovana	29.12.2016.

## **Spisak studenata koji su završili specijalizaciju zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2016. godini**

### **1. Medicinska biohemija**

1) Kandidat: Nemčev Đurić Marija

Naziv teme: „Promene parametara lipidnog statusa kod pacijenata na hemodijalizi”

Mentor: prof.dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 25.02.2016.

2) Kandidat: Bajkić Tatjana

Naziv teme: „Status vitamina D i paratireoidnog hormona kod postmenopauzalnih žena”

Mentor: prof.dr Marina Stojanov, rad odbranjen 30.05.2016.

3) Kandidat: Petrović Mirjana

Naziv teme: „Monitoring promene tiroidnog statusa po trimestrima trudnoće”

Mentor: prof.dr Marina Stojanov, rad odbranjen 07.06.2016.

4) Kandidat: Zeljković Aleksandra

Naziv teme: „Razlike u lipidnom profilu i raspodeli lipoproteinskih subfrakcija kod pacijenata sa stabilnom anginom pectoris sa i bez angiografski dokazane značajne stenoze koronarnih arterija”

Mentor: prof.dr Vesna Spasojević-Kalimanovska, rad odbranjen 13.07.2016.

5) Kandidat: Stefanović Aleksandra

Naziv teme: „Parametri oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite kod mlađe populacije”

Mentor: prof.dr Marina Stojanov, rad odbranjen 13.07.2016.

6) Kandidat: Vekić Jelena

Naziv teme: „Značaj ispitivanja subfrakcija lipoproteina niske i visoke gustine kod pacijenata na hemodijalizi”

Mentor: prof.dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 21.09.2016.

7) Kandidat: Milić Anđelka

Naziv teme: „Značaj određivanja koštanih biomarkera u proceni rizika od fraktura i praćenju terapije kod pacijenata sa osteoporozom”

Mentor: prof.dr Vesna Spasojević-Kalimanovska, rad odbranjen 02.11.2016.

## **2. Farmakoterapija**

1) Kandidat: Sindić Marijana

Naziv teme: „Savremena terapija inflamatorne bolesti creva”

Mentor: prof.dr Aleksandra Novaković, rad odbranjen 22.01.2016.

2) Kandidat: Tomić Milan

Naziv teme: „Novi oralni antikoagulansi u profilaksi i terapiji tromboembolija”

Mentor: prof. dr Aleksandra Novaković, rad odbranjen 16.03.2016.

3) Kandidat: Janković -Antić Dragana

Naziv teme: „Terapija dermatofitoza”

Mentor: prof. dr Aleksandra Novaković, rad odbranjen 28.04.2016.

## **3. Farmaceutska tehnologija**

1) Kandidat: Stamenković Ivana

Naziv teme: „Farmaceutski oblici lekova za sluzokožu usne duplje-osobine i primena”

Mentor: prof. dr Marija Primorac, rad odbranjen 12.02.2016.

2) Kandidat: Neđić Tanja

Naziv teme: „Smernice za sadržaj Sažetka karakteristika leka, Uputstvo za lek i Teksta za spoljne i unutrašnje pakovanje koje se odnose na kvalitet leka-primeri iz prakse”

Mentor: prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 08.03.2016.

3) Kandidat: Stajković Milica

Naziv teme: „Karakteristike i primena izolatorske tehnologije u proizvodnji lekova”

Mentor: prof. dr Marija Primorac, rad odbranjen 01.04.2016.

4) Kandidat: Dabović Marija

Naziv teme: „Obeležavanje i rokovi upotrebe lekova izrađenih u apoteci”

Mentor: prof. dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 01.04.2016.

5) Kandidat: Šakić Tanja

Naziv teme: „Magistralni lekovi/preparati-potrebe, propisi i uslovi za izradu u apotekama u Srbiji”

Mentor: prof.dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 28.04.2016.

#### **4 . Ispitivanje i kontrola lekova**

1) Kandidat: Mijatović Vesna

Naziv teme: „Optimizacija hromatografskih uslova i validacija RP-HPLC metode za praćenje stabilnosti aripiprazola & Mesto aripiprazola u savremenoj psihofarmakoterapiji”

Mentor : prof.dr Mira Zečević, rad odbranjen 16.04.2016.

2) Kandidat: Kuzmić Svilar Bojana

Naziv teme: „Validacija metode za određivanje sadržaja i ispitivanja stepena čistoće medicinskog gasa azot suboksida & Terapijska primena medicinskih gasova”

Mentor : prof.dr Anđelija Malenović, rad odbranjen 23.05.2016.

3) Kandidat: Tot Ljubica

Naziv teme: „Praćenje stabilnosti tramadol hidrohlorida u parenteralnim doziranim oblicima u cilju uvođenja novog proizvođača farmaceutske aktivne supstance”

Mentor: prof.dr Mira Zečević, rad odbranjen 27.06.2016.

4) Kandidat: Jovanović Ivana

Naziv teme : „Koncept eksperimentalnog dizajna u ispitivanju stabilnosti i razvoju metode za praćenje stabilnosti lekova”

Mentor: prof.dr Mira Zečević, rad odbranjen 07.07.2016.

## **5. Kontrola i primena lekovitih biljaka**

1 ) Kandidat: Aperlić Ivana

Naziv teme: „Pregled i analiza biljnih proizvoda u Republici Srbiji koji su namenjeni tretmanu opstipacije”

Mentor: prof.dr Nada Kovačević, rad odbranjen 30.06.2016.

## **6. Klinička farmacija**

1) Kandidat: Milaković Dragana

Naziv teme: „Primjena radioaktivnog joda u terapiji diferenciranog karcinoma štitaste žlezde nakon totalne tireodiktomije”

Mentor: prof.dr Branislava Miljković, rad odbranjen 27.01.2016.

2) Kandidat: Nikolić Vanja

Naziv teme: „Analiza faktora rizika i terapije kod odraslih pacijenata obolelih od plućne tuberkuloze”

Mentor: prof.dr Branislava Miljković, rad odbranjen 28.01.2016.

3) Kandidat: Mitrašinović Jelena

Naziv teme: „Odnos korist/rizik pri primeni kombinovanih oralnih kontraceptiva i regulatorne mere sprovedene u Evropskoj uniji i Republici Srbiji”

Mentor: prof.dr Branislava Miljković, rad odbranjen 25.07.2016.

4) Kandidat: Kapetanović Čampar Iva

Naziv teme: „Ispitivanje usaglašenosti sadržaja promotivnog materijala namenjenog stručnoj javnosti sa pouzdanim izvorima informacija o lekovima”

Mentor: prof.dr Branislava Miljković, rad odbranjen 25.07.2016.

## **7 . Toksikološka hemija**

1) Kandidat: Mladićević Ema

Naziv teme: „Metoda tačne hromatografije sa masenom spektrometrijom za određivanje kokaina i njegovih metabolita u urinu: optimizacija uslova i validacija”

Mentor: prof.dr Vesna Matović, rad odbranjen 18.05.2016.

2) Kandidat: Repić Aleksandra

Naziv teme: „Sadržaj kadmijuma i olova u krvi pušača određen metodom elektrotermalne atomske apsorpcione spektrometrije”

Mentor: prof.dr Vesna Matović, rad odbranjen 05.07.2016.

## **8. Socijalna farmacija**

1) Kandidat: Krajnović Dušanka

Naziv teme: „Farmakogenetika i genetičko savetovalište – izazovi za razvoj integrisane farmaceutske zaštite i farmaceutske prakse”

Mentor: prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 22.02.2016.

## **9. Farmaceutska informatika**

1) Kandidat: Đinđić Biljana

Naziv teme: „Benzodiazepini u savremenoj terapiji”

Mentor: prof.dr Radica Stepanović-Petrović, rad odbranjen 20.05.2016.

## **10. Laboratorijska endokrinologija**

1) Kandidat: Ignjatović Svetlana

Naziv teme: „Poređenje tirostimulišućeg hormona i slobodnih tiroidnih hormona određenih na Abbott Srchitect ci 8200 analizatoru”

Mentor: prof.dr Marina Stojanov, rad odbranjen 14.07.2016.

2) Kandidat: Spasojević Kalimanovska Vesna

Naziv teme: „Značaj određivanja NT- proBNP kod bolesnika sa angiografski dokazanom koronarnom bolešću”

Mentor: prof.dr Marina Stojanov, rad odbranjen 14.07.2016.

3) Kandidat: Mirjanić-Azarić Bosa

Naziv teme: „Referentne vrijednosti za tireoidne hormone i antitijela u Republici Srpskoj”

Mentor: prof.dr Marina Stojanov, rad odbranjen 31.10.2016.

4) Kandidat: Bartolović Daniela

Naziv teme: „Korelacija između koncentracije tireoidnih hormona i procenta preživljavanja u jedinici intenzivne nege”

Mentor: prof.dr Marina Stojanov, rad odbranjen 22.09.2016.



## **11 Klinička imunohemija**

1) Kandidat: Antunović Tanja

Naziv teme: „Značaj određivanja specifičnih proteina imunohemijskim metodama u dijagnostici i diferencijaciji mikrocitnih anemija”

Mentor: prof.dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 29.09.2016.

## **Spisak studenata koji su završili specijalističke akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2016. godini**

### **1. Industrijska farmacija**

Na specijalističkim akademskim studijama Industrijska farmacija ukupno je odbranjeno 7 završnih radova:

1) Kandidat: Medojević Nada

Naziv teme: „Osnovni principi vizuelnog pregleda sterilnih proizvoda”

Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 12.02.2016.

2) Kandidat: Stanković Jelena

Naziv teme: „Određivanje i razumevanje roka trajanja čvrstih farmaceutskih oblika”

Mentor: prof.dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 17.06.2016.

3) Kandidat: Popović Dragana

Naziv teme: „Glavna dokumentacija mesta proizvodnje-SMF”

Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 01.07.2016.

4) Kandidat: Đukić Georgina

Naziv teme: „Glavni plan validacije-VMP”

Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 14.07.2016.

5) Kandidat: Moravčević Jasmina

Naziv teme: „Analiza rizika u razvoju novog proizvoda”

Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 29.09.2016.

6) Kandidat: Ivezić Sara

Naziv teme: „Pregled smernica Međunarodne konferencije za harmonizaciju tehničkih zahteva za registraciju lekova (ICH) koji se odnose na kvalitet”

Mentor: prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 29.09.2016.

7) Kandidat : Aleksić Ivana

Naziv teme: „Ispitivanje karakteristika tečno-čvrstih sistema izrađenih sa mikrokristalnom celulozom i sintetskim magnezijum-aluminijum-metasilikatom kao nosačima”

Mentor: prof.dr Jelena Parojčić , rad odbranjen 15.09.2016.

## **2. Farmaceutski menadžment i marketing**

Na specijalističkim akademskim studijama Farmaceutski menadžment i marketing ukupno je odbranjeno 18 završnih radova:

1) Kandidat : Trkulja Milica

Naziv teme: „Uticaj primene programa lojalnosti na zadovoljstvo korisnika u Z.U. Apoteka Sombor”

Mentor: prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 25.01.2016.

2) Kandidat: Bulajić Sonja

Naziv teme: „Upravljanje autsors aktivnostima u farmaceutskim organizacijama- studija slučaja”

Mentor: prof.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 11.02.2016.

3) Kandidat: Mirić Milica

Naziv teme: “Analiza regulatorsnih zahteva i prakse u vezi sa oglašavanjem apoteka na teritoriji grada Beograda”

Mentor: prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 19.02.2016.

4) Kandidat : Petrović Dragana

Naziv teme: „Analiza tržišta i pozicioniranje novog imunoglobulina (Ig GAM) na tržištu Republike Srbije”

Mentor: prof.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 05.05.2016.

5) Kandidat: Maksimović-Milović Snežana

Naziv teme: „Stavovi zdravstvenih radnika u vezi sa zaštiitom pacijenata od zračenja u toku radioloških procedura”

Mentor: doc.dr Marina Odalović, rad odbranjen 13.06.2016.

6) Kandidat: Jovanović Vesna

Naziv teme: „Prediktori sindroma izgaranja kod profesionalaca u farmaceutskoj industriji”

Mentor: prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 13.06.2016.

7) Kandidat: Terzić Marković Dragana

Naziv teme: „Stavovi i iskustva studentske populacije u vezi sa samomedikacijom antibioticima”

Mentor: doc.dr Marina Odalović, rad odbranjen 13.06.2016.

8) Kandidat: Vuković Vesna

Naziv teme: „Procena zdravstvene pismenosti u populaciji porođenih žena”

Mentor: prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 13.06.2016.

9) Kandidat: Dimoski Zvonko

Naziv teme: „Ispitivanje stavova i znanja o samomedikaciji i populaciji budućih zdravstvenih radnika”

Mentor: prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 13.06.2016.

10) Kandidat: Maksimović Vesna

Naziv teme: „Procena individualnog kardiovaskularnog rizika stanovništva u javnim apotekama grada Beograda, primenom HEART upitnika”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 13.06.2016.

11) Kandidat: Stojanović Goran

Naziv teme: „Analiza opšte percepcije znanja i stavova studenata o korišćenju stimulativnih supstanci u sportu”

Mentor: prof.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 17.06.2016.

12) Kandidat: Popović Milovan

Naziv teme: „Analize tržišta antihiperlipidemika u Crnoj Gori”

Mentor: prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 14.09.2016.

13) Kandidat: Bojanić Branka

Naziv teme: „Pristup tržištu inovativnih lekova u Srbiji-studija slučaja”

Mentor: prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 22.09.2016.

14) Kandidat: Gajić Sandra

Naziv teme: „Ispitivanje opšte percepcije i stavova zdravstvenih radnika o neuromarketingu”

Mentor: prof.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 29.09.2016.

15) Kandidat: Zlatanović Anica

Naziv teme: „ Analiza aktuelne apotekarske prakse u vezi sa deficitarnošću lekova”

Mentor: prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 29.09.2016.

16) Kandidat: Novaković Jelena

Naziv teme: „ Dobra praksa u farmakovigilanci – regulatorni i komunikacioni izazovi”

Mentor: prof.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 29.09.2016.

17) Kandidat: Vukelić Miletić Sofija

Naziv teme: „ Uticaj edukacije na promene ponašanja i statova u vezi sa pušenjem kod adolescenata”

Mentor: prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 30.09.2016.

18) Kandidat: Žepić Ines

Naziv teme: „ Ispitivanje kvaliteta farmaceutskih usluga koje se pružaju u apoteci „Al Hana”

Mentor: doc.dr Marina Odalović, rad odbranjen 28.10.2016.

### **3. Farmakoekonomija i farmaceutska legislativa**

Na specijalističkim akademskim studijama Farmakoekonomija i farmaceutska legislativa ukupno su odbranjena 23 završna rada:

1) Kandidat: Mujkić Ajla

Naziv teme: „Usporedba Zakona o javnim nabavkama u B i H, Srbiji i Hrvatskoj”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 24.02.2016.

2) Kandidat: Vuković Marija

Naziv teme: „Procena troškovne isplativosti terapije infekcije virusom humane imunodeficijencije etravirinom primenom analize minimizacije troškova”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 26.02.2016.

3) Kandidat: Agić Alma

Naziv teme: „Usporedba procedura tokom predaje uzoraka i standarda za kontrolu kvaliteta lijekova u kontrolnim laboratorijama Agencije za lijekove u B i H i Srbiji”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 26.03.2016.

4) Kandidat: Vučelić Tijana

Naziv teme: „Program obavezne imunizacije i farmakovigilanca vakcina u Srbiji“ u Beogradu”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 13.05.2016.

5) Kandidat: Stojković Tatjana

Naziv teme: „Farmakoe ekonomska evaluacija troškovne isplativosti pružanja farmaceutske usluge pacijentima na antikoagulantnoj terapiji varfarinom”

Mentor : prof.dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 19.05.2016.

6) Kandidat: Ivanović Snežana

Naziv teme: „Preparati za parenteralnu ishranu bolesnika-primena, klinički i farmakoekonomski ishodi”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 25.05.2016.

7) Kandidat: Đipalo Milena

Naziv teme: „Procena troškovne isplativosti flekainida u terapiji atrijalne fibrilacije”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 06.06.2016.

8) Kandidat: Glamočanin Ivan

Naziv teme: „Regulatorni zahtevi, klinički i ekonomski ishodi primene biološki sličnih lekova”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 07.06.2016.

9) Kandidat: Pajović Dragana

Naziv teme: „Promet i potrošnja citostatika u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite u periodu 2014. i 2015. godine: studija slučaja”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 06.07.2016.

10) Kandidat: Injac Dijana

Naziv teme: „Uporedna analiza regulative za klinička ispitivanja lekova u Bosni i Hercegovini i zemljama Evropske unije”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 30.09.2016.

11) Kandidat: Milenković Miloš

Naziv teme: „Izazovi upotrebe farmakoeekonomskih analiza u procesu odlučivanja u zdravstvenom sistemu Republike Srbije”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 20.09.2016.

12) Kandidat: Nikić Jelena

Naziv teme: „Uporedni prikaz politike formiranja cena lekova i uključivanje na teret sredstava zdravstvenog osiguranja u Srbiji i zemljama Evropske unije”

Mentor: doc. dr Dragana Lakić , rad odbranjen 26.09.2016.

13) Kandidat: Gvozdenović Sonja

Naziv teme: „Komparativna analiza zakonodavnog okvira lečenja primenom ćelijske terapije i terapije tkivima u Republici Srbiji i Evropskoj uniji”

Mentor: prof.dr Nataša Bogavac-Stanojević , rad odbranjen 30.09.2016.

14) Kandidat: Ćuk Milica

Naziv teme: „Regulatorni aspekti Dobrovoljne procedure usaglašavanja u multinacionalnim kliničkim studijama”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 30.09.2016.

15) Kandidat: Vojinović Jelena

Naziv teme: „Farmakoe ekonomska evaluacija injekcija artikaina i lidokaina u lokalnoj anesteziji u stomatologiji”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 30.09.2016.

16) Kandidat: Gajić Svetlana

Naziv teme: „Analiza potrošnje lekova koji se primenjuju u opstruktivnoj bolesti pluća na području Opštine Lazarevac u periodu od 2010. do 2014. godine”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 30.09.2016.

17) Kandidat: Jevtić Tijana

Naziv teme: „Analiza regulatornih zahtjeva u vezi sa izmjenama odobrene dokumentacije u Bosni i Hercegovini: studija slučaja”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 30.09.2016.

18) Kandidat: Radivojević Gordana

Naziv teme: „Hereditarni angioedem u Srbiji-terapijski izbori i njihov uticaj na budžet Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 30.09.2016.

19) Kandidat: Mijović Milorad

Naziv teme: „Farmakoekonomska analiza primene izosorbidmononitrat tableta sa produženim oslobađanjem u prevenciji stabilne angine pektoris”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 30.09.2016.

20) Kandidat: Nikolić Sonja

Naziv teme: „Farmakoekonomska evaluacija primene bioloških lekova u terapiji metastatskog kolorektalnog karcinoma”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 30.09.2016.

21) Kandidat: Pavlović Brankica

Naziv teme: „Farmakoekonomska analiza primene zatvorenog sistema za pripremu citostatika u Republici Srbiji”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 30.09.2016.

22) Kandidat: Jevtić Milica

Naziv teme: „Analiza zakonskog okvira u postupku dobijanja dozvole za promet humanih lekova na veliko sa osvrtom na zahteve novih smernica dobre distributivne prakse u Republici Srbiji”

Mentor: prof.dr Nataša Bogavac-Stanojević , rad odbranjen 28.09.2016.

23) Kandidat: Urošević Nevenka

Naziv teme: „Analiza tržišta kortikosteroida, dermatoloških preparata (podgrupa DO7 prema ATC klasifikaciji) u Sloveniji, Hrvatskoj, Bosni i Hercegovini i Srbiji u periodu od 2012. – 2014.”

Mentor: doc.dr Dragana Lakić , rad odbranjen 30.09.2016.

#### **4. Farmaceutska zdravstvena zaštita**

20 kandidata je završilo specijalističke akademske studije odbranom slučaja iz prakse.

Ova grupa kandidata je 29.05.2016. završila specijalističke akademske studije:

1. Malinić Slađana
2. Milinčić Marina
3. Spasić Zorica
4. Janković Branka
5. Kostić Maja
6. Nikolić Ema

7. Kostić Kristina
8. Vrtikapa Anica
9. Gligić Dušica
10. Radović Aleksandra
11. Perišić Maja
12. Popić Bojana
13. Ivanković Jelena
14. Kulina Dejana
15. Lakić Vladimir
16. Knežević Zoran
17. Bijelić Jelena
18. Ninković-Vještica Danijela
19. Ninković Jelena
20. Mitrinović Roksola

## **5. Kozmetologija**

Na specijalističkim akademskim studijama Kozmetologija ukupno je odbranjeno 9 završnih radova:

1) Kandidat: Antonijević Tijana

Naziv teme: „Kozmetički proizvodi tipa seruma za anti-age tretman kože”

Mentor: prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 01.06.2016.

2) Kandidat: Lukić Danijela

Naziv teme: „Uporedni prikaz propisa o kozmetičkim proizvodima u Srbiji i Evropskoj uniji”

Mentor: prof.dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 01.07.2016.

3) Kandidat: Giljen Jelena

Naziv teme: „Ekstrakti algi u kozmetičkim proizvodima”

Mentor: prof.dr Marija Primorac, rad odbranjen 26.09.2016.

4) Kandidat: Arsić Katarina

Naziv teme: „Karakteristike i primena proizvoda za piling kože”

Mentor: prof.dr Marija Primorac, rad odbranjen 26.09.2016.



5) Kandidat: Krstić Ivana

Naziv teme: „Formulacioni pristupi za poboljšanje efikasnosti kozmetičkih proizvoda za zaštitu kože od sunca”

Mentor: prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 30.09.2016.

6) Kandidat: Kisić Dušica

Naziv teme: „Kozmetički proizvodi za čišćenje i negu ostarele kože”

Mentor: prof.dr Dragana Vasiljević, rad odbranjen 30.09.2016.

7) Kandidat: Staničkov Milica

Naziv teme: „Silicijum-dioksid i dimetikon u kozmetičkim proizvodima”

Mentor: prof.dr Marija Primorac, rad odbranjen 30.09.2016.

8) Kandidat: Adamović Jelena

Naziv teme: „Fosfolipidi u kozmetičkim proizvodima: osobine i primena”

Mentor: prof.dr Marija Primorac, rad odbranjen 30.09.2016.

9) Kandidat: Ćirin-Varađan Slobodanka

Naziv teme: „Kozmetički proizvodi u osnovnoj nezi kože-uticaj godina korisnika”

Mentor: prof.dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 28.11.2016.

## **6. Farmacija 3 – Puštanje leka u promet**

7 kandidata je završilo specijalističke akademske studije izradom projektnog zadatka:

1. Pejović Gordana
2. Ivković Jelena
3. Idrizi Raman
4. Božović Ana
5. Stajković Miloš
6. Zmijanjac Tijana
7. Dinić Milisavljević Violeta

## 7. Biološki lekovi

Na specijalističkim akademskim studijama Biološki lekovi ukupno su odbranjena 3 završna rada:

1) Kandidat: Marjanović Andrea

Naziv teme: „Dizajn terapijskih vakcina protiv infekcije izazvane hepatitis B virusom”

Mentor: prof.dr Nevena Arsenović-Ranin, rad odbranjen 23.06.2016.

2) Kandidat: Jelić Marija

Naziv teme: „Citokini-ciljni molekuli u terapiji reumatoidnog artritisa”

Mentor: prof.dr Nevena Arsenović-Ranin, rad odbranjen 20.07.2016.

3) Kandidat: Filipić Brankica

Naziv teme: „Aktivna imunoterapija tumora: pregled potencijalnih terapijskih vakcina”

Mentor: prof.dr Zorica Stojić-Vukanić, rad odbranjen 30.09.2016.

## 8. Farmakoterapija u farmaceutskoj praksi

23 kandidata su završila specijalističke akademske studije:

1. Kočić Jelena
2. Stojčić Nevena
3. Mandić Tea
4. Pinćir Tatjana
5. Vujaković Tijana
6. Vidojević Tanja
7. Jovanović Brankica
8. Krstić Milica
9. Jolić Biljana
10. Brkljač Vulin aleksandra
11. Radosavljević Tamara
12. Tomić Andrea
13. Šović Nataša
14. Vujčić Nevena
15. Stojanović Marija
16. Burmazević Nataša

17. Egerić Anđelka
18. Urban Ivana
19. Rodić Gorana
20. Dinčić Jelena
21. Koprivica Slobodanka
22. Vujanović Snežana
23. Lekovac Jelena

## **9 . Toksikološka procena rizika od zagađivača životne sredine**

Ukupno 7 kandidata je završilo specijalističke akademske studije:

1. Jovanović Anđelka
2. Lukić Danijela
3. Batar Danijela
4. Vapa Ivana
5. Kečenović Marija
6. Jovanović Lana
7. Radošević Branko

## **10 . Biohemijska dijagnostika**

Na specijalističkim akademskim studijama Biohemijska dijagnostika odbranjeno je 6 završnih radova:

1) Kandidat: Ninić Ana

Naziv teme: „Značaj određivanja genske ekspresije izoenzima superoksid dismutaze kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom na hemodijalizi”

Mentor: Prof.dr Vesna Kalimanovska-Spasojević, rad odbranjen 14.07.2016.

2) Kandidat: Božić Milan

Naziv teme: „Kardioprotektivni efekat HDL čestica”

Mentor: Prof.dr Vesna Kalimanovska-Spasojević, rad odbranjen 20.09.2016.

3) Kandidat: Manastirac Ivana

Naziv teme: „Značaj ispitivanja biohemijskih i imunoloških parametara u dijagnostici hroničnih crevnih inflamatornih bolesti”

Mentor: Prof.dr Vesna Kalimanovska-Spasojević, rad odbranjen 27.09.2016.

4) Kandidat: Stanojević Violeta  
Naziv teme: „Uticaj preanalitičkih faktora na rezultate biohemijskih ispitivanja”  
Mentor: Prof.dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 27.09.2016.

5) Kandidat: Lazarević Milica  
Naziv teme: „Interferencije u imunochemijskim određivanjima”  
Mentor: Prof.dr Marina Stojanov, rad odbranjen 23.09.2016.

6) Kandidat: Popović Tanja  
Naziv teme: „Evaluacija eritrocitnih i retikulocitnih parametara kao indikatora funkcionalnog deficita gvožđa u anemiji hronične bolesti”  
Mentor: Prof.dr Violeta Dopsaj, rad odbranjen 30.09.2016.

## **Spisak odbranijenih doktorskih disertacija na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2016. godini**

U toku 2016. godine odbranjeno je 18 doktorskih disertacija (po programu 2006. i 2008.).

### **1. Doktorske akademske studije – modul Farmaceutska hemija**

1) Kandidat: Bašić Jasmina  
Naziv teme: „Ispitivanje korelacije između hemijske strukture, fizičko-hemijskih i retencionih parametara i antimikrobne aktivnosti novosintetisanih derivata propiofenona”  
Mentor: prof. dr Zorica Vujić, rad odbranjen 19.09.2016.

2) Kandidat: Smajić Miralem  
Naziv teme: „Određivanje strukture farmakofore antagonista angiotenzinskih AT1 receptora i hemometrijski pristup optimizaciji HPLC metode za određivanje losartana, valsartana i irbesartana”  
Mentor: prof. dr Zorica Vujić, rad odbranjen 22.09.2016.

3) Kandidat: Golubović Jelena

Naziv teme: „Primena veštačkih neuronskih mreža u građenju modela za predviđanje retencionog ponašanja i intenziteta odgovora masenog sprektometra u analizi odabranih azola i sartana metodom tačne hromatografije pod visokim pritiskom”

Mentor: prof. dr Mira Zečević, rad odbranjen 30.09.2016.

## **2. Doktorske akademske studije – modul Farmaceutska tehnologija**

1) Kandidat: Kovačević Jovana

Naziv teme: „Farmaceutski razvoj gastrozistentnih peleta primenom koncepta dizajna kvaliteta i tehnika veštačke inteligencije”

Mentor: Prof.dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 22.09.2016.

2) Kandidat: Žugić Ana

Naziv teme: „Ekstrakt talusa *Usneabarbata* (L.) Weber ex F.H. Wigg., *Parmeliaceae* u emulzionim nosačima stabilizovanim biorazgradivim emulgatorima: preformulaciona i formulaciona istraživanja”

Mentor: Prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 06.10.2016.

## **3. Doktorske akademske studije – modul Medicinska biohemija**

1) Kandidat: Sopić Miron

Naziv teme: „Određivanje genske ekspresije adiponektinskih receptora *adipoR1* i *adipoR2* i nivoa adiponektina u krvi kod pacijenata sa koronarnom bolešću i pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom”

Mentor: prof.dr Zorana Jelić-Ivanović i prof.dr Vesna Kalimanovska-Spasojević, rad odbranjen 14.06.2016.

2) Kandidat: Krnjeta Tijana

Naziv teme: „Utvrdjivanje povezanosti genskog polimorfizma *COMT*, *TNF- $\alpha$* , *TNFR1*, *IL-1  $\alpha$*  i *IL-10* sa rizikom pojave rane preeklampsije i njenih komplikacija”

Mentor: prof.dr Svetlana Ignjatović, rad odbranjen 08.07.2016.

3) Kandidat: Dmitrašinić Gordana

Naziv teme: „Uticaj magnezijuma na parametre aktivnosti hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne i hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine kod ragbista”

Mentor: prof.dr Svetlana Ignjatović i prof. dr Vesna Pešić, rad odbranjen 23.09.2016.

4) Kandidat: Ivanišević Jasmina

Naziv teme: „Ispitivanje pokazatelja inflamacije, oksidativnog stresa i lipidnog statusa kod pacijenata sa sarkoidozom”

Mentor: prof.dr Zorana Jelić-Ivanović i prof.dr Jelena Kotur-Stevuljević, rad odbranjen 28.09.2016.

#### **4. Doktorske akademske studije – modul Bromatologija**

1) Kandidat: Ivanović Nevena

Naziv teme: „Uticaj oralne primene Lactobacillus rhamnosus LA68 i Lactobacillus plantarum WCFS1 na imunološke i metaboličke parametre miševa u uslovima eksperimentalno indukovane nealkoholne masne jetre”

Mentor: prof.dr Brižita Đorđević, rad odbranjen 30.09.2016.

2) Kandidat: Đermanović Mirjana

Naziv teme: „Komparativna analiza metoda za procenu unosa minerala i makronutrijenata u kolektivnoj ishrani predškolske dece”

Mentor: prof.dr I. Miletić i prof.dr Z. Pavlović, rad odbranjen 30.09.2016

#### **5. Doktorske akademske studije – modul Farmakologija**

1) Kandidat: Mirjana Nacka-Aleksić

Naziv teme: „Polne razlike u patogenezi eksperimentalnog autoimunskog encefalomijelitisa kod pacova”

Mentor: prof.dr Gordana Lepasović, rad odbranjen 24.06.2016.

2) Kandidat: Marija Darkovska-Serafimovska

Naziv teme: „Tirofiban kao potencijalni radiofarmaceutik za detekciju tromboembolijskih poremećaja:animalni model”

Mentor: prof.dr Nenad Ugrešić i prof.dr Emilija Janevik Ivanovska, rad odbranjen 27.10.2016.

3) Kandidat: Kristina Denić

Naziv teme: „Hepatotoksičnost citotoksične kombinovane hemioterapije sa biološkom terapijom ili bez nje kod bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom”

Mentor: prof.dr Nenad Ugrešić i prof.dr Dino Tarabar, rad odbranjen 28.10.2016.

## **6. Doktorske akademske studije – modul Toksikologija**

1) Kandidat: Aleksandra Buha

Naziv teme: „Toksični efekti produžene izloženosti kadmijumu i/ili polihlorovanim bifenilima u pacova”

Mentor: prof.dr Vesna Matović, rad odbranjen 04.03.2016.

## **7. Doktorske akademske studije – modul Kozmetologija**

1) Kandidat: Radava Martić

Naziv teme: „Emulzije ulje u vodi koje podležu brznoj inverziji faza na koži: stabilnost, koloidna struktura i primena kao nosača fotoprotektivnih supstanci”

Mentor : prof.dr Jela Milić, rad odbranjen 08.07.2016.

## **8. Doktorske akademske studije – modul Socijalna farmacija i istraživanje farmaceutske prakse**

1) Kandidat: Jelena Milosavljević

Naziv teme: „Analiza uticaja socio-demografskih karakteristika i stavova na praksu ginekologa i farmaceuta u vezi sa metodama planiranja porodice u Srbiji”

Mentor : prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 28.10.2016.

## **9. Doktorske akademske studije – modul Farmakokinetika i klinička farmacija**

1) Kandidat: Marija Jovanović

Naziv teme: „Identifikacija i kvantifikacija faktora varijabilnosti topiramata kod odraslih pacijenata sa epilepsijom”

Mentor : prof.dr Branislava Miljković i prof.dr Dragoslav Sokić, rad odbranjen 04.07.2016.

# Odbranjene doktorske disertacije po starom programu

## Farmakokinetika

1) Kandidat: Branka Brzaković

Naziv teme: „Farmakokinetička varijabilnost lamotripina kod dece i adolescenata na kombinovanoj terapiji za lečenje epilepsije”

Mentor: prof.dr Branislava Miljković, rad odbranjen 24.06.2016.

## Socijalna farmacija

1) Kandidat: Stana Bekčić

Naziv teme: „Istraživanje modela integrisanog sistema u lancu snabdevanja vakcinama i razvoj alata za procenu njihove efektivne primene u kliničkoj praksi”

Mentor: prof.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 26.09.2016.

2) Kandidat: Svetlana Stojkov

Naziv teme: „Razvoj, primena i evaluacija instrumenata za procenu kompetencija farmaceuta u apotekama na primarnom nivou zdravstvene zaštite u Srbiji”

Mentor: prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 28.09.2016.



# **Spisak odbranijenih magistarskih teza na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2016. godini**

## **Medicinska biohemija**

1 ) Kandidat: Darko Dželajlija

Naziv teme: „Faktori rizika za nastanak ateroskleroze kod zdrave školske dece u Vojvodini”

Mentor: prof.dr Jelena Kotur-Stevuljević , rad odbranjen 16.09.2016.

## **Spisak specijalista kojima je dodeljeno zvanje primarijus u 2016. godini**

1) Dr sci. Daniela Ardalić, specijalista medicinske biohemije

2) Dipl. farm. Nataša Živanović, specijalista farmaceutske tehnologije

3) Dr sci. Radmila Kovačević, specijalista medicinske biohemije