

3D-QSAR studija i razvoj farmakofore agonista serotonininskih 5-HT_{2A} receptora

Milica Radan, Katarina Nikolić*, Jelica Vučićević, Slavica Oljačić, i Danica Agbaba

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku hemiju,
Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

* Autor za korespondenciju: Doc. dr. Katarina Nikolić

Tel: +381-11-3951-259 Mob: +381-63-84-30-677

Fax: +381-11-3974-349 e-mail: knikolic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Ispitivana jedinjenja djeluju kao agonisti serotonininskih 5-HT_{2a}receptora, i dovode do neuralne ekscitacije, promjene ponašanja i agregacije trombocita. Cilj ove studije je bio formiranje 3D-QSAR (*3D-Quantitative structure-activity relationship*) modela i 3D-strukture farmakofore agonista serotonininskih 5-HT_{2a} receptora, validacija formiranog 3D-QSAR modela i definisanje strukturnih modifikacija za dizajn novih agonista serotonininskih 5-HT_{2a}receptora. Iz literature su preuzete strukture i aktivnosti 51 agoniste 5-HT_{2a}receptora. Definisani su dominantni oblici ispitivanih jedinjenja pri fiziološkom pH i optimizovane njihove konformacije primjenom PM3 (*Parameterized Model revision 3*) metode. Ispitivana jedinjenja su podijeljena u dvije grupe, trening set sa 38 jedinjenja i test set sa 13 jedinjenja. Trening set je korišćen za formiranje jednačine i građenje 3D-QSAR modela, a test set za validaciju 3D-QSAR modela. Pomoću PLS (*Partial Least Square Regression*) metode kreira se novi 3D-QSAR model i računaju statistički parametri modela: $R^2=0,93$, $Q^2=0,72$, $RMSEE=0,178$, $RMSEP=0,190$ i $R^2_{pred}=0,63$. Formirani i validirani 3D-QSAR model je dalje upotrijebljen za analizu 3D-strukture farmakofore i za predviđanje aktivnosti novih agonista serotonininskih 5-HT_{2a}receptora. Analizom je utvrđeno da je za ispoljavanje agonističke aktivnosti na nivou 5-HT_{2a} serotonininskih receptora neophodno prisustvo donora vodonične veze i sternog centra na rastojanju 14,80–15,20Å (*v477:O-TIP*), donora i akceptora vodonične veze na rastojanju 1,60–2,00Å (*v389:O-NI*), hidrofobnog centra i donora vodonične veze na rastojanju 2,40–2,86Å (*v226:DRY-O*) i dva hidrofobna centra na rastojanju 9,20–9,60Å (*v23:DRY-DRY*).

Ključne riječi: 3D-QSAR, farmakofora, agonisti serotonininskih 5-HT_{2a} receptora.

Uvod

Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (5-HT) jedan je od najvažnijih neurotransmitera u čovjekovom organizmu. Strukture bogate serotoninom su: gastrointestinalni trakt, trombociti i CNS. U organizmu se stvara iz triptofana, a metabolizam je veoma sličan noradrenalinu. Poznato je da serotonin ostvaruje svoje dejstvo preko različitih receptora koji su klasifikovani u sedam glavnih tipova (5-HT₁₋₇), od kojih se tipovi 1 i 2 dalje dijele u podtipove. 5-HT₂ receptori su široko rasprostranjeni u organizmu, a 5-HT_{2a} podtip je funkcionalno najvažniji. 5-HT_{2a} serotoniniski receptori pripadaju G protein spregnutim receptorima (GPCR), vezani su za fosfolipazu C i stimulišu stvaranje inozitoltrifosfata (IP₃). Zastupljeni su kako u CNS-u tako i van CNS-a. U CNS-u se predominantno nalaze postsinaptički 5-HT_{2a} serotoniniski receptori na neserotoninergičkim neuronima (gabaergičkim neuronima) u cerebralnom korteksu, klasturumu, strijatumu, hipokampusu, amigdalama, olfaktornom tuberkulu i hipotalamusu gdje suprimiraju aktivnost prefrontalnih ćelija inhibicijom oslobađanja neurotransmitera. Van CNS-ase nalaze u krvnim sudovima, trombocitima i autonomnim neuronima. Aktivacija serotoniniskih 5-HT_{2a}receptora u CNS-u dovodi do ekscitacije neurona, dok van CNS-a ispoljavaju efekte koji uticu na ponašanje, dovode do agregacije trombocita, kontrakcije glatkih mišića u GIT-u i bronhijama i vazokstrikcije/vazodilatacije krvnih sudova. Agonisti serotoniniskih 5-HT_{2a} receptora ostvaruju halucinogeni, antidepresivni i prokognitivni efekat, a mogu se koristiti i u tretmanu insomnije i regulaciji unošenja hrane i gojaznosti.^[1]

Primjena 3D analize kvantitativnog odnosa strukture i aktivnosti (*3D-QSAR - Quantitative Structure Activity Relationships*) omogućava definisanje veze između varijacija u osobinama molekula i biološke aktivnosti za seriju jedinjenja. Uspostavljanje sternih, hidrofobnih i elektrostatskih efekata je neophodno za ostvarivanje optimalne interakcije sa receptorom. 3D-QSAR metod uspostavlja matematičku zavisnost između biološke aktivnosti grupe ispitivanih jedinjenja i hemijske strukture, što se može upotrijebiti za predlaganje struktura novih, aktivnijih, jedinjenja i predviđanje njihove biološke aktivnosti.

Ovom 3D-QSAR studijom obuhvaćeno je 51 jedinjenje koja djeluju kao agonisti serotoniniskih 5-HT_{2a} receptora i aktiviraju te receptore na način sličan serotoninu. Većinu jedinjenja karakteriše prisustvo tri kondezovana prstena u strukturi, tj. benzenovog prstena vezanog za petočlane i šestočlane heterocikluse. Benzenov prsten je uglavnom supstituisan nekim hidrofobnim supstituentima, poput metil, etil, metoksi grupama, hlorom ili trifluorometil grupama. Svako ispitivano jedinjenje karakterišu određeni strukturni deskriptori - farmakofore, koji su od značaja za vezivanje, uspostavljanje interakcija i ostvarivanje aktivnosti ispitivanih jedinjenja na nivou 5-HT_{2a} serotoniniskih receptora.

Glavni cilj 3D-QSAR studije je bio određivanje najvažnijih strukturnih deskriptora koji predstavljaju molekulske determinante koje utiču na agonističku aktivnost na nivou 5-HT_{2a}receptora, razvoj robusnog 3D-QSAR modela sa dobrom moći predviđanja i definisanje strukturnih modifikacija za dizajn novih agonista 5-HT_{2a} receptora.

Eksperimentalni dio

Iz literature^[2-8] je preuzeto 51 jedinjenje (Slika 1) sa eksperimentalno određenom aktivnošću na nivou 5-HT_{2a}receptora. Ispitivana jedinjenja su podijeljena na dva seta, trening i test set. Trening set sadrži 38 jedinjenja i na osnovu njega se gradi 3D-QSAR model, a test set sadrži 13 jedinjenja i služi za validaciju 3D-QSAR modela. Jedinjenja su raspoređena tako što su poređana po opadajućem redoslijedu prema aktivnosti, potom je svako treće jedinjenje selektovano za test set, a ostatak jedinjenja je korišćen za trening set. Na ovaj način je osigurano da jedinjenja iz oba seta, trening i test seta, pokrivaju širok opseg aktivnosti.

Aktivnost svih ispitivanih jedinjenja na 5-HT_{2a}receptorima je određena istom eksperimentalnom metodom i predstavljena je kao IC₅₀ vrijednost. Negativni logaritam IC₅₀ (pIC₅₀) predstavlja Y varijablu. Širok opseg aktivnosti (pIC₅₀: 5,484-8,553) i strukturne različitosti osigurava dobar kvalitet i široku primjenljivost kreiranog 3D-QSAR modela. Primjenom Marvin Sketch 5.5.1.0. programa [www.chemaxon.com/products.html] određeni su dominantni oblici za sva ispitivana jedinjenja pri fiziološkom pH 7,4, a potom su optimizovani semiempirijskom PM3 (*Parameterized Model revision 3*) metodom^[9] primjenom Gaussian 098W softvera^[10], koji je uključen u Chem3D Ultra 7^[11].

Program Pentacle 1.07^[12] je korišćen za formiranje 3D-QSAR modela [<http://www.moldiscovery.com/software/pentacle/>]. Ovaj program računa GRIND nezavisne deskriptore (GRIND i GRIND2) iz oblasti molekularnih interakcija (MIFs). MIFs se računaju primjenom četiri različite probe: O probe (karbonilni kiseonik, predstavlja grupe koje su akceptori vodonične veze), DRY probe (koja predstavlja hidrofobne interakcije), N₁ probe (amidni azot, predstavlja grupe koje su donori vodonične veze) i TIP probe (koja predstavlja oblik molekula). Korišćen je mrežni razmak od 0,5 Å. Za izdvajanje najvažnijih regiona koji predstavljaju najpovoljnije interakcije između probe i liganda korišćenje ALMOND algoritam. CLACC (*Consistently Large Auto and Cross Correlation*) algoritam^[13] je korišten za izračunavanje GRIND deskriptora primjenom auto-korelacije i unakrsne korelacije između centara. Rezultati su predstavljani kao korelogrami koji odgovaraju parovima centara iste ili različite probe. Izračunati GRIND deskriptori ispitivanih jedinjenja su povezani sa Y varijablom (pIC₅₀) primjenom metode parcijalnih najmanjih kvadrata (*Partial Least Square Regression-PLS*). Metoda parcijalnih najmanjih kvadrata (PLS) koristi unakrsni validacioni pristup za procjenu prediktivne moći 3D-QSAR modela^[14]. Početni broj GRIND deskriptora je smanjen da bi se dobile one najvažnije varijable primjenom frakcionog faktorijskog dizajna (*Fractional factorial design-FFD*)^[15]. Nakon izvođenja FFD selekcije, početni broj varijabli se smanjuje, a primjenom PLS metode kreira se novi 3D-QSAR model i računaju statistički parametri modela. Na osnovu dobijenih statističkih parametara: koeficijenta korelacije-R², unakrsno validacionog koeficijenta-Q², srednje kvadratne greške procjene-RMSEE, za trening set i srednje kvadratne greške predviđanja-RMSEP i koeficijenta korelacije-R²_{pred} za test set, selektovan je optimalni 3D-QSAR model sa 154 varijable i 4 PLS komponenti (*latent variables, LV*).^[16]

Za internu validaciju 3D-QSAR modela računati su i korišćeni parametri Q^2 (unakrsni validacioni koeficijent) i PRESS (prediktivna rezidualna suma kvadrata). PRESS parametar je računat primjenom LOO (*leave-one-out*) pristupa, koji svako jedinjenje iz trening seta jednom izostavlja, što rezultira kreiranjem novog modela koji se koristi za predviđanje Y vrijednosti uklonjenog jedinjenja^[17]. Nakon što su sva jedinjenja jednom izostavljena iz trening seta, zbir kvadrata razlika između posmatranih i LOO predviđenih Y vrijednosti ($e_{(i)}$) za sve kreirane modele (PRESS) je izračunata pomoću jednačine (1).

$$PRESS = \sum e_{(i)}^2 \quad (1)$$

Moć predviđanja i robusnost modela se procjenjuje na osnovu RMSEE (srednje kvadratne greške procjene) i Q^2 (unakrsno validacionog) parametara, što je prikazano u jednačinama (2) i (3).

$$RMSEE = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (2)$$

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSTo} \quad (3)$$

SSTo- *Variation, Sum of squares* (Total)

Da bi 3D-QSAR model imao dobru prediktivnu moć, Q^2 vrijednost bi trebala biti veća od 0,5.^{[17][18]}

Potrebne su visoke vrijednosti R^2 i Q^2 , ali glavna procjena prediktivne moći 3D-QSAR modela je zasnovana na eksternoj validaciji, procjenom aktivnosti jedinjenja test seta^[19]. Za eksternu validaciju korišćen je test set koji sadrži 13 jedinjenja, a RMSEP (srednja kvadratna greška predviđanja) i R^2_{pred} (koeficijenta korelacije) za test set su računati jednačinama (4) i (5):

$$RMSEP = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (4)$$

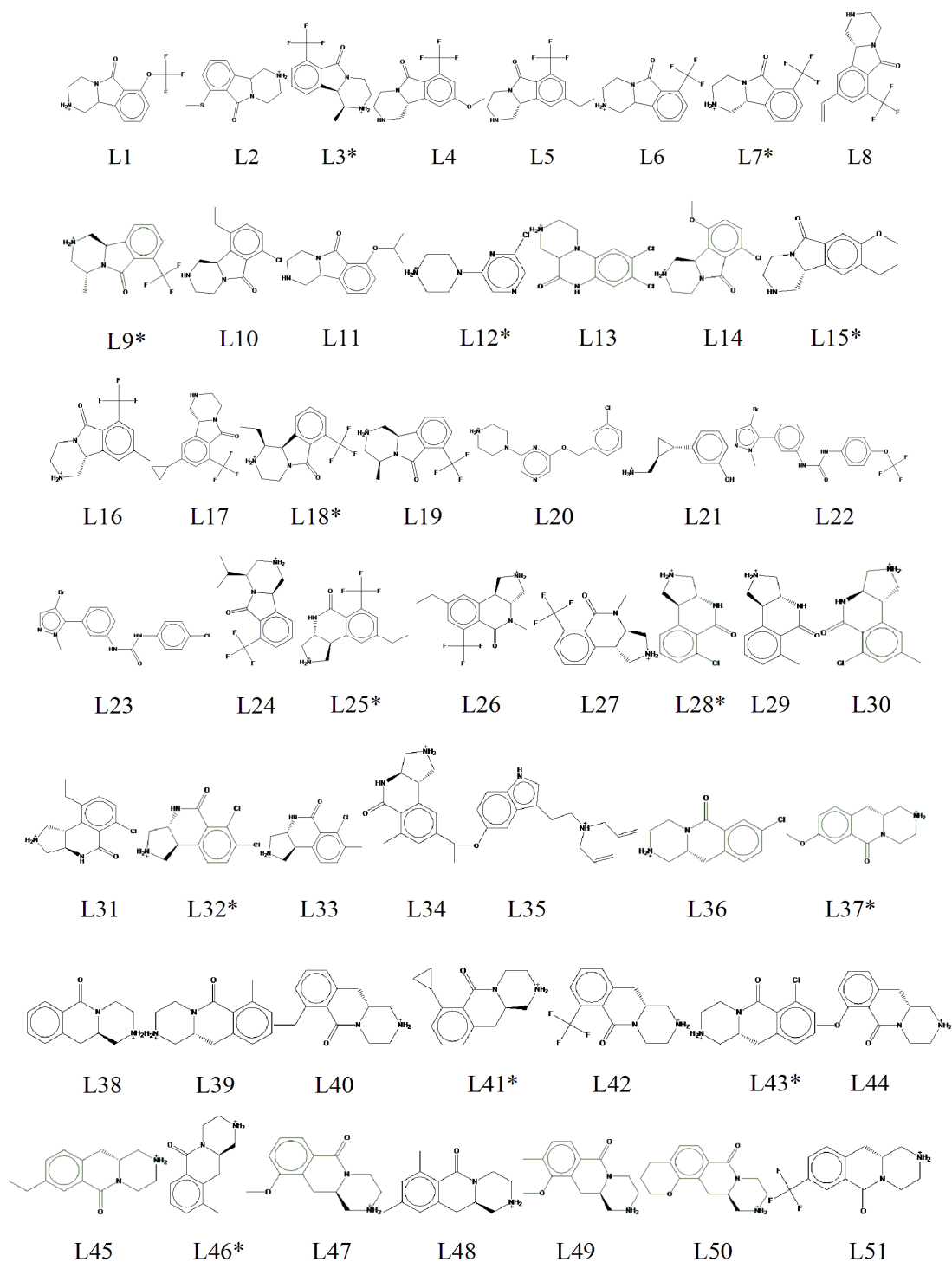
$$R_{pred}^2 = 1 - \Sigma(5) \quad (5)$$

3D-QSAR model sa dobrom moći predviđenja bi trebao imati R^2_{pred} vrijednost za test set veću od 0,5.^{[17][18]}

Rezultati

3D-QSAR studija je izvedena na 51 jedinjenju (Slika 1) koji ispoljavaju agonističku aktivnost na nivou 5-HT_{2a} serotoninskih receptora. Formirani 3D-QSAR model je dalje korišćen za analizu 3D strukture farmakofore, što omogućava bolje

razumjevanje strukturnih karakteristika koje su od značaja za ispoljavanje agonističkog djelovanja na nivou 5-HT_{2a} serotoninских receptora i predviđanje aktivnosti novih dizajniranih jedinjenja.



Slika 1: Hemijske strukture liganada L1-L51 iz trening i test (*) seta

Figure 1: Structural formulas of ligands L1-L51 from training and test (*) set

Predviđene pIC₅₀ vrijednosti koje su dobijene na osnovu formiranog 3D-QSAR modela približne su eksperimentalno dobijenim pIC₅₀. (Tabela I)

Tabela I Rezultati 3D-QSAR studije

Table I Results of 3D-QSAR study

Jednjenja	Eksperimentalne pIC ₅₀ (3D-QSAR)	Predviđene pIC ₅₀	Jednjenja	Eksperimentalne pIC ₅₀ (3D-QSAR)	Predviđene pIC ₅₀
Trening set			Test set		
L1	7,060	6,996	L3	6,955	7,366
L2	7,108	6,944	L7	6,754	6,753
L4	6,539	6,454	L9	7,041	7,177
L5	6,883	6,785	L12	6,377	6,252
L6	5,932	5,938	L15	6,427	6,522
L8	5,790	5,733	L18	6,900	7,024
L10	5,484	5,449	L25	6,218	6,065
L11	6,348	6,401	L28	6,907	6,698
L13	7,930	8,092	L32	6,893	6,658
L14	6,658	6,467	L37	7,328	7,101
L16	6,777	6,701	L41	6,963	7,016
L17	6,290	6,100	L43	6,419	6,710
L19	6,432	6,781	L46	6,686	6,734
L20	7,120	6,957			
L21	6,607	6,483	R ² _{pred} =0,63		
L22	6,921	6,866	RMSEP=0,19		
L23	7,721	8,131			
L24	7,252	7,046			
L26	5,680	5,915			
L27	7,051	6,829			
L29	6,896	6,868			
L30	6,218	6,533			
L31	5,776	5,878			
L33	7,678	7,212			
L34	6,068	6,081			
L35	8,553	8,465			
L36	7,013	6,993			
L38	6,151	6,314			
L39	7,194	7,234			
L40	7,658	7,485			
L42	6,971	6,905			
L44	6,714	6,973			
L45	7,432	7,435			
L47	5,987	6,069			
L48	5,980	6,151			
L49	6,036	6,030			
L50	6,036	6,009			
L51	6,975	7,186			
R ² =0,93					
Q ² =0,72					
RMSEE=0,178					

Vrijednosti statističkih parametara $R^2_{pred}=0,63$ i $Q^2=0,72$ ukazuju na dobru moć predviđanja kreiranog modela kao i da se model može koristiti za dizajn novih jedinjenja sa poboljšanom aktivnošću na nivou 5-HT_{2a} serotoniniskih receptora.

Formirani i validirani 3D-QSAR model je dalje upotrijebljen za analizu 3D-strukture farmakofore agonista serotoniniskih 5-HT_{2a}receptora.

Najvažnije varijable sa pozitivnim uticajem na agonističko djelovanje na nivou 5-HT_{2a} serotoniniskih receptora su: var477 (O-TIP), var389 (O-N1), var402 (O-N1), var226 (DRY-O) i var23 (DRY-DRY). Najvažnije varijable sa negativnim uticajem na aktivnost su: var530 (N1-TIP), var279 (DRY-N1), var190 (TIP-TIP), var357 (DRY-TIP) i var351 (DRY-TIP). (Tabela II)

Tabela II Najvažnije varijable sa pozitivnim i negativnim uticajem na aktivnost

Table II Summary of the most important favorable and unfavorable variables

Varijabla	Par	Udaljenost [Å]	Uticaj na aktivnost	PLS koeficijenti
477	O-TIP	14,80–15,20	+ (donora vodonične veze i sterni centar)	0,513
389	O-N1	1,60–2,00	+ (donor i akceptor vodonične veze)	0,357
402	O-N1	6,80–7,20	+ (donor i akceptor vodonične veze)	0,353
226	DRY-O	2,40-2,86	+ (hidrofobni centar i donora vodonične veze)	0,329
23	DRY-DRY	9,20-9,60	+ (dva hidrofobna centra)	0,292
530	N1-TIP	14,00-14,40	- (akceptor vodonične veze i sterni centar)	-0,494
279	DRY-N1	1,60-2,00	- (hidrofobni centar i akceptor vodonične veze)	-0,423
190	TIP-TIP	10,00-10,40	- (dva sterna centra)	-0,293
357	DRY-TIP	10,80-11,20	- (hidrofobni centar i sterni centar)	-0,293
351	DRY-TIP	8,40-8,80	- (hidrofobni centar i sterni centar)	-0,288

3D-QSAR studija je pokazala da većina ispitivanih jedinjenja posjeduje gupu koja je donor vodonične veze i sterni centar na rastojanju 14,80–15,20Å (var477:O-TIP), što pozitivno utiče na aktivnost. Povećanje ili smanjenje rastojanja između ova dva strukturalna deskriptora smanjuje aktivnost jedinjenja. Rastojanje između donora i akceptora vodonične veze, 1,60–2,00Å (var389:O-N1) i 6,80–7,20Å (var402:O-N1), je takođe važno za ispoljavanje agonističke aktivnosti na serotoniniskim 5-HT_{2a} receptorima. Studija je pokazala da pozitivan uticaj na aktivnost pokazuje i

karakteristična udaljenost između hidrofobnog centra, tj. heterociklusa i donora vodonične veze, 2,40–2,86Å (var226:DRY-O). Optimalna udaljenost između dva hidrofobna centra, 9,20–9,60Å (var23:DRY-DRY), je takođe ključna za aktivaciju serotoninskih 5-HT_{2a} receptora.

Negativan uticaj na optimalnu aktivnost ispitivanih agonista 5-HT_{2a} serotoninskih receptora ispoljava udaljenost između akceptora vodonične veze i sternog centra koja je veća od optimalne i iznosi 14,00–14,40Å (var530:N1-TIP). Mala udaljenost između hidrofobnog centra i akceptora vodonične veze ima takođe negativan uticaj na aktivnost, 1,60–2,00Å (var279:DRY-N1). Manju aktivnost pokazuju jedinjenja sa udaljenošću između sternih centara manjom od optimalne, 10,00–10,40Å (var190:TIP-TIP), kao i jedinjenja sa udaljenošću između hidrofobnog i sternog centra 10,80–11,20Å (var357:DRY-TIP) i 8,40–8,80Å (var351:DRY-TIP).

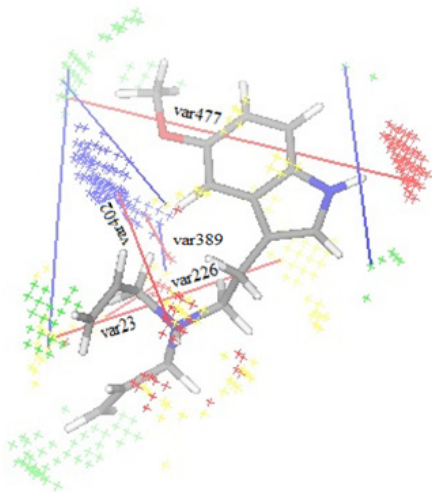
Diskusija

Jedinjenje sa najvećom aktivnošću na nivou serotoninskih 5-HT_{2a} receptora je jedinjenje L35 (Slike 2-5). Eksperimentalno određena aktivnost je 8,553.3D-QSAR modelom je pokazano da jedinjenje L35 posjeduje sve deskriptore koji imaju pozitivan uticaj na aktivnost. Na rastojanju 14,80–15,20Å (var477:O-TIP) nalazi se donor vodonične veze, NH grupa iz heterociklusa, i sterna centar koji čini metil grupa na OCH₃ supstituentu. Donor i akceptor vodonične veze, tj. NH grupa iz bočnog niza i kiseonik iz metoksi grupe, nalaze se na dva rastojanja 1,60–2,00Å (var389:O-N1) i 6,80–7,20Å (var402:O-N1). Na optimalnu aktivnost ovog jedinjenja utiče i prisustvo hidrofobnog centra, propenil grupe, i donora vodonične veze, NH grupe iz bočnog niza, na rastojanju 2,40–2,86Å (var226:DRY-O). Ovo jedinjenje karakteriše i prisustvo dva hidrofobna centra na rastojanju 9,20–9,60Å (var23:DRY-DRY), tj. prisustvo heterociklusa i propenil ostatka u bočnom nizu. Deskriptori sa pozitivnim uticajem su označeni na 3D-QSAR modelu farmakofore jedinjenja L35. (Slike 2 i 3)

Negativan uticaj na ispoljavanje agonističkog djelovanja na nivou 5-HT_{2a} serotoninskih receptora kod jedinjenja L35 pokazuju: hidrofobni centar i akceptor vodonične veze, tj. bočni niz i kiseonik iz metoksi grupe, na malom rastojanju 1,60–2,00Å (var279:DRY-N1); dva sterna centra, na rastojanju 10,00–10,40Å (var190:TIP-TIP); hidrofobni i sterna centar, tj. metoksi grupa i propenil grupa na rastojanju 10,80–11,20Å (var357:DRY-TIP) i metoksi grupa i heterociklus na rastojanju 8,40–8,80Å (var351:DRY-TIP). (Slike 4 i 5)

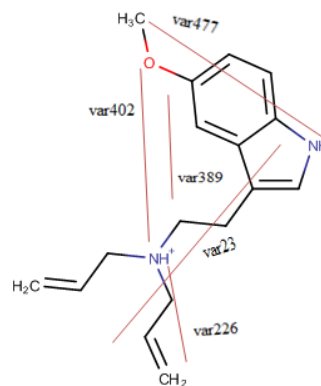
Eksperimentalno određena aktivnost jedinjenja L13 (Slike 6-9) je 7,930. Formiranim modelom je predviđeno da jedinjenje L13 takođe posjeduje sve varijable sa pozitivnim uticajem na aktivnost. Donor vodonične veze, NH grupa iz prstena i sterna centar, hlor, nalaze se na rastojanju 14,80–15,20Å (var477:O-TIP). Donori i akceptor vodnične veze, NH grupe iz prstena i karbonilni kiseonik, nalaze se na rastojanjima 6,80–7,20Å (var402:O-N1) i 1,60–2,00Å (var389:O-N1) i neophodni su za ostvarivanje optimalne aktivnosti na nivou 5-HT_{2a}receptora. Na aktivnost jedinjenja L13 pozitivno utiče i prisustvo hidrofobnog centra, benzenovog prstena, i donora vodnične veze, NH

grupe iz heterociklusa, na malom rastojanju 2,40–2,86Å (var226:DRY-O), kao i prisustvo dva hidrofobna centra na rastojanju 9,20–9,60Å (var23:DRY-DRY). Deskriptori sa pozitivnim uticajem su označeni na 3D-QSAR modelu farmakofore jedinjenja L13. (Slike 6 i 7)



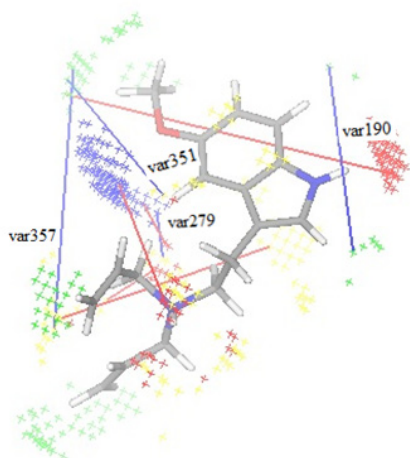
Slika 2: 3D model farmakofore jedinjenja L35, sa pozitivnim varijablama

Figure 2: 3D pharmacophore model of compound L35, with favorable variables



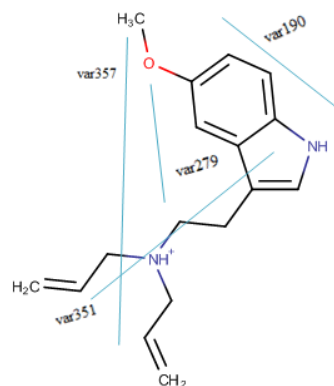
Slika 3: 2D struktura jedinjenja L35, sa pozitivnim varijablama

Figure 3: 2D structure of compound L35, with favorable variables



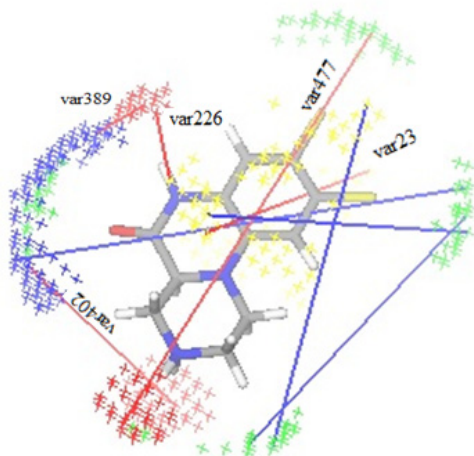
Slika 4: 3D model farmakofore jedinjenja L35, sa negativnim varijablama

Figure 4: 3D pharmacophore model of compound L35, with unfavorable variables

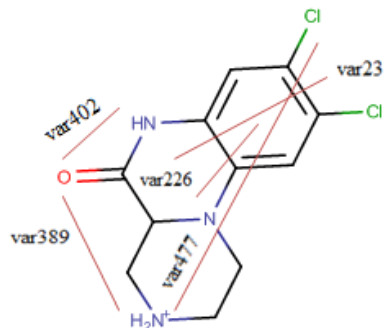


Slika 5: 2D struktura jedinjenja L35, sa negativnim varijablama

Figure 5: 2D structure of compound L35, with unfavorable variables



Slika 6: 3D model farmakofore jedinjenja L13, sa pozitivnim varijablama
Figure 6: 3D pharmacophore model of compound L13, with favorable variables



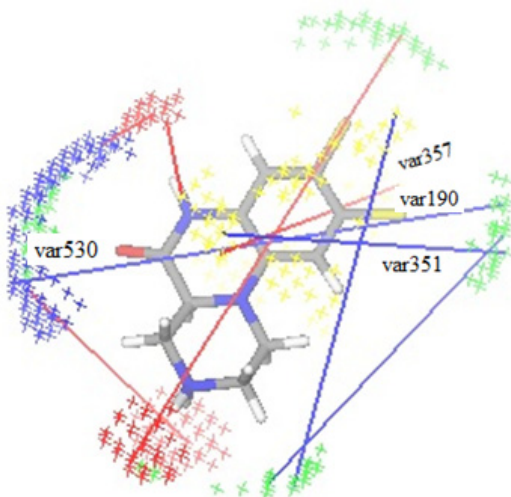
Slika 7: 2D struktura jedinjenja L13, sa pozitivnim varijablama
Figure 7: 2D structure of compound L13, with favorable variables

Negativan uticaj na aktivnost ispitivanog jedinjenja L13 na nivou 5-HT_{2a} serotoninskih receptora pokazuje prisustvo: akceptora vodonične veze i sternog centra, tj. kiseonika iz karbonilne grupe i hlora, na udaljenosti od 14,00–14,40Å (var530:N1-TIP); dva sterna centra na rastojanju 10,00–10,40Å (var190:TIP-TIP); hidrofobnog i sternog centra, tj. heterociklusa i hlora na rastojanjima 10,80–11,20Å (var357:DRY-TIP) i 8,4–8,8Å (var351:DRY-TIP). (Slike 8 i 9)

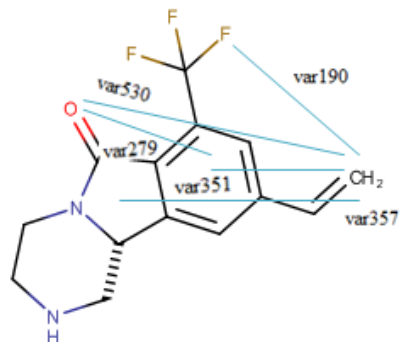
Najmanju aktivnost od svih ispitivanih agonista posjeduje jedinjenje L8 (Slike 10–13) i ona iznosi 5,790. Kod ovog ispitivanog agoniste prisutni su svi značajni negativni deskriptori koji smanjuju aktivnost ovog jedinjenja, a to su: udaljenost između akceptora vodonične veze, karbonilnog kiseonika, i sternog centra, etenil grupe, na rastojanju 14,00–14,40Å (var530:N1-TIP); hidrofobni centar, benzenov prsten, i akceptor vodonične veze na rastojanju 1,60–2,00Å (var279:DRY-N1); dva sterna centra, CF₃ supstituent i etenil grupa, na rastojanju 10,00–10,40Å (var190:TIP-TIP) i hidrofobni centar, benzenov prsten ili heterociklus, i sterna centar, etenil grupa, na rastojanjima 10,80–11,20Å (var357:DRY-TIP) i 8,40–8,80Å (var351:DRY-TIP).

Deskriptori sa negativnim uticajem su označeni na 3D-QSAR modelu farmakofore jedinjenja L8. (Slike 10 i 11)

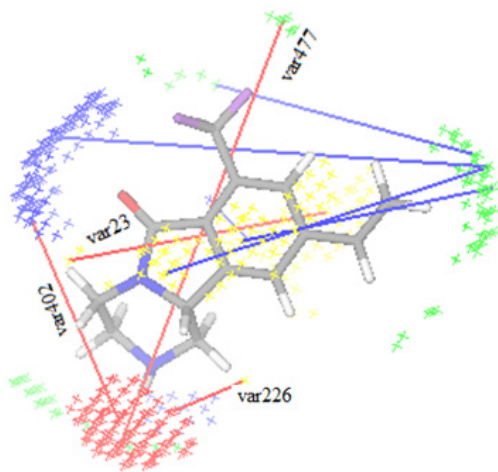
Varijable koje ispoljavaju pozitivan uticaj na aktivnost jedinjenja L8 su: donor vodonične veze i sterna centar, tj. NH grupa iz heterociklusa i CF₃ supstituent, na rastojanju 14,80–15,20Å (var477: O-TIP); akceptor i donor vodonične veze, karbonilni kiseonik i NH grupa iz heterociklusa, na rastojanju 6,80–7,20Å (var402:O-N1); donor vodonične veze i hidrofobnicentar na rastojanju 2,40–2,86Å (var226:DRY-O) i dva hidrofobna centra na rastojanju 9,20–9,60Å (var23:DRY-DRY). (Slike 12 i 13)



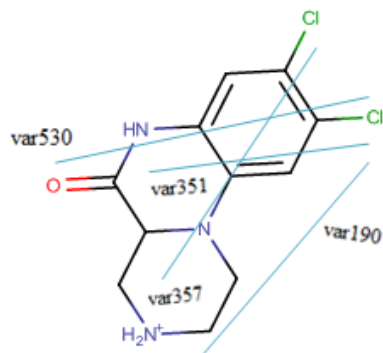
Slika 8: 3D model farmakofore jedinjenja L13, sa negativnim varijablama
 Figure 8: 3D pharmacophore model of compound L13, with unfavorable



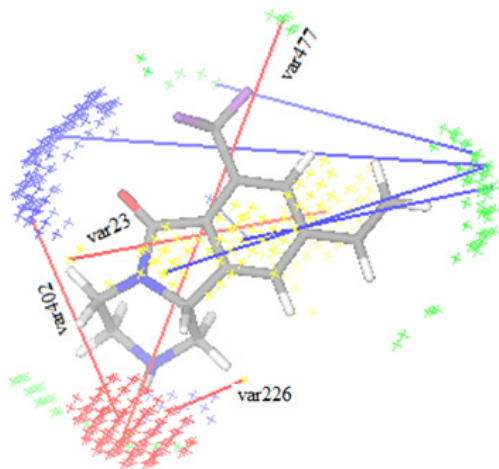
Slika 9: 2D struktura jedinjenja L13, sa negativnim varijablama
 Figure 9: 2D structure of compound L13, with unfavorable



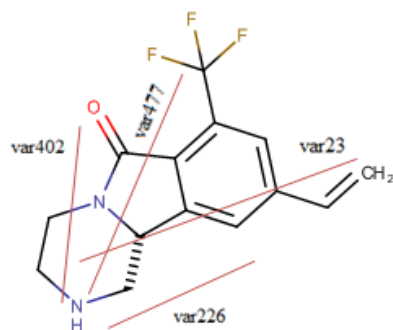
Slika 10: 3D model farmakofore jedinjenja L8, sa negativnim varijablama
 Figure 10: 3D pharmacophore model of compound L8, with unfavorable variables



Slika 11: 2D struktura jedinjenja L8, sa negativnim varijablama
 Figure 11: 2D structure of compound L8, with unfavorable



Slika 12: 3D model farmakofore jedinjenja L8, sa pozitivnim varijablama
 Figure 12: 3D pharmacophore model of compound L8, with favorable variables



Slika 13: 2D struktura jedinjenja L8, sa pozitivnim varijablama
 Figure 13: 2D structure of compound L8, with favorable

Analizom strukture farmakofore jedinjenja L35, L13 i L8 uočeno je da sva tri posmatrana jedinjenja posjeduju: var477 (O-TIP), var402 (O-N1), var226 (DRY-O) i var23 (DRY-DRY) pozitivne varijable, a jedinjenja L35 i L13 posjeduju i var389 (O-N1).

Negativan uticaj na agonističko djelovanje kod posmatrana tri jedinjenja ispoljavaju var357 (DRY-TIP), var351 (DRY-TIP) i var190 (TIP-TIP). Kod jedinjenja L13 i L8 prisutna je i negativna varijabla var530 (N1-TIP), a jedinjenja L8 i L35 pored prethodno navedenih negativnih varijabli sadrže i var279 (DRY-N1).

Da bi jedinjenja aktivirala serotoninske 5-HT_{2a} receptore i ispoljila svoju agonističku aktivnost, potrebno je da sadrže heterociklični hidrofobni centar sa donorom vodonične veze, koji je najčešće unutar ciklusa. Značajno je da heterociklus bude supstituisan nekim sternim centrima koji će biti na optimalnoj udaljenosti od donora vodonične veze, 14,80–15,20Å (var477:O-TIP). Jedinjenje koje djeluje kao agonista serotoninskih 5-HT_{2a} receptora potrebno je da sadrži i akceptor vodonične veze, najčešće u obliku karbonilne ili metoksi grupe, koji je na određenoj udaljenosti od donora vodonične veze, 6,80–7,20Å (var402:O-N1) i 1,60–2,00Å (var389:O-N1). 3D-QSAR modelom utvrđeno je da najveći negativni uticaj na aktivnost ispoljava prisustvo akceptora vodonične veze i sternog centra na udaljenosti 14,00–14,40Å (var530:N1-TIP), dok najveći pozitivni uticaj na aktivnost ispoljava prisustvo donora vodonične veze i sternog centra na rastojanju 14,80–15,20Å (var477: O-TIP). Poznavajući uticaj različitih varijabli na ispoljavanje agonističke aktivnosti na nivou serotoninskih 5-HT_{2a} receptora, moguće je predložiti neke strukturne promjene za dizajn novih agonista sa

poboljšanom aktivnošću na nivou ovih receptora. Potrebno je da se uklone varijable sa negativnim uticajem na aktivnost, a da se zadrže ili uvedu varijable sa pozitivnim uticajem. Moguće strukturne promjene mogu biti uklanjanje nekog sternog centra, ili njegova transformacija u neku drugu grupu, tako da bude na odgovarajućoj udaljenosti od akceptora vodonične veze. Takođe, strukturne promene na hidrofobnim centrima mogu dovesti do snažnije agonističke aktivnosti na nivou serotoninских 5-HT_{2a} receptora.

Analiza strukture farmakofore ispitivanih agonista omogućava da se sagledaju sve najznačajnije varijable sa pozitivnim i negativnim uticajima na aktivnost, što je od velikog značaja za izbor strukturnih modifikacija ispitivanih agonista i dizajn novih efikasnijih agonista serotoninских 5-HT_{2a}receptora.

Zaključak

Ovom 3D-QSAR studijom obuhvaćeno je 51 jedinjenje koja djeluju kao agonisti serotoninских 5-HT_{2a}receptora. Formirani i validirani 3D-QSAR model je dalje upotrijebljen za analizu 3D strukture farmakofore i definisanje strukturnih modifikacija za dizajn novih gonista 5-HT_{2a}receptora. Analizom 3D strukture farmakofore ispitivanih agonista pokazano je dapisustvo donora vodonične veze i sternog centra na rastojanju 14,80–15,20 Å (v477:O-TIP), donora i akceptora vodonične veze na rastojanju 1,60–2,00 Å (v389:O-N1), hidrofobnog centra i donora vodonične veze na rastojanju 2,40–2,86 Å (v226:DRY-O) i dva hidrofobna centra na rastojanju 9,20–9,60 Å (v23:DRY-DRY) je neophodno za agonističku aktivnost ovih jedinjenja na 5-HT_{2a} receptorima. Ovako definisana struktura farmakofore agonista 5-HT_{2a} receptora predstavlja osnovu za dizajn novih efikasnijih liganada.

Do sad nije objavljena nijedna 3D-QSAR studija i analiza farmakofore agonista serotoninских 5-HT_{2a}receptora koja obuhvata skup strukturno različitih liganada 5-HT_{2a} receptora. Strukturna varijabilnost i širok interval aktivnosti ispitivanih agonista 5-HT_{2a} receptora omogućavaju dobru primjenljivost kreiranog 3D-QSAR modela za dizajn i analizu novih liganada.

Zahvalnica

Ovaj rad je finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, Ugovor broj 172033.

Literatura

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Beograd: Data status; 2005. p. 184-189
2. Wacker DA, Varnes JG, Malmstrom SE, Cao X, Hung CP, Ung T et al.. Discovery of (R)-9-ethyl-1,3,4,10b-tetrahydro-7-trifluoromethylpyrazino[2,1-a]isoindol-6(2H)-one, a selective, orally active agonist of the 5-HT(2C) receptor, J. Med. Chem, 2007; 22;50(6):1365-79

3. Jensen AA, Plath N, Pedersen MH, Isberg V, Krall J, Wellendorph P et al. Design, synthesis, and pharmacological characterization of N- and O-substituted 5,6,7,8-tetrahydro-4H-isoxazolo[4,5-d]zepin-3-ol analogues: novel 5-HT(2A)/5-HT(2C) receptor agonists with pro-cognitive properties, *J. Med. Chem.*, 2013; 14;56(3):1211-27
4. Cho SJ, Jensen NH, Kurome T, Kadari S, Manzano ML, Malberg JE et al. Selective 5-hydroxytryptamine 2C receptor agonists derived from the lead compound tranlycypromine: identification of drugs with antidepressant-like action, *J. Med. Chem.*, 2009; 9;52(7):1885-902
5. Teegarden BR, Li H, Jayakumar H, Strah-Pleyne S, Dosa PI, Selaya SD et al. Discovery of 1-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)urea (nelotanserin) and related 5-hydroxytryptamine 2A inverse agonists for the treatment of insomnia, *J. Med. Chem.*, 2010; 11;53(5):1923-36
6. Fevig JM, Feng J, Rossi KA, Miller KJ, Wu G, Hung CP et al. Synthesis and SAR of 2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]isoquinolin-5(9bH)-ones as 5-HT2C receptor agonists, *Bioorg Med Chem Lett.*, 2013; 1;23(1):330-5
7. Arunotayanun W, Dalley JW, Huang XP, Setola V, Treble R, Iversen L et al. An analysis of the synthetic tryptamines AMT and 5-MeO-DALT: emerging 'Novel Psychoactive Drugs', *Bioorg Med Chem Lett.*, 2013; 1;23(11):3411-5
8. Zhao G, Kwon C, Bisaha SN, Stein PD, Rossi KA, Cao X et al. Synthesis and SAR of potent and selective tetrahydropyrazinoisoquinolinone 5-HT(2C) receptor agonists, *Bioorg Med Chem Lett.*, 2013; 1;23(13):3914-9
9. Stewart JJP. Optimization of parameters for semiempirical methods I. *Method. J Comput Chem* 1989a; 10: 209-220
10. Gaussian 98 (Revision A.7) Frisch MJ et al. Gaussian, Inc, Pittsburgh PA, 1998.
11. Chem3D Ultra 7.0, Cambridge Soft Corporation, 100 Cambridge Park Dr, Cambridge, USA, 2001, <http://www.cambridgesoft.com>
12. Pentacle, Version 1.0.7, Molecular Discovery Ltd. , Perugia, Italy; 2009
13. Duran A, Pastor M. An advanced tool for computing and handling grid-independent descriptors. *User Manual Version 1.06*; 2011
14. Pearlman RS. 3D QSAR in drug design: volume 1: theory methods and applications. Netherlands: ESCOM Science; 1993.
15. Baroni M, Costantino G, Cruciani G, Riganelli D, Valigi R, Clementi S. Generating optimal linear PLS estimations (GOLPE): an advanced chemometric tool for handling 3D-QSAR problems. *Quant Struct-Act Rel* 1993;12:9–20
16. Gagić Ž., Nikolić K., Ivković B., Filipić S., Agbaba D. (2015) QSAR studies and design of new analogs of vitamin E with enhanced antiproliferative activity on MCF-7 breast cancer cells, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* 000, 1-12.
17. Ojha PK , Roy K. Comparative QSARs for antimalarial endochins: importance of descriptor-thinning and noise reduction prior to feature selection. *Chemometr Intell Lab* 2011;109:146–61
18. Tropsha A. Best practices for QSAR model development, validation and exploration. *Mol Inf* 2010; 29: 476–88
19. Golbraikh A, Tropsha A. Beware of q²!. *J Mol Graph Model* 2002;20:269–76

3D-QSAR study and development of pharmacophore for serotonin 5-HT_{2A} receptors agonists

Milica Radan, Katarina Nikolić*, Jelica Vučićević, Slavica Oljačić, and Danica Agbaba

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

* Corresponding author: Katarina Nikolic, PhD Assistant Professor
Tel: +381-11-3951-259 Mob: +381-63-84-30-677
Fax: +381-11-3974-349 e-mail: knikolic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

All tested compounds show agonistic activity on serotonin 5-HT_{2a} receptors, which activation causes neuronal excitations, behavioral changes and platelet aggregation. The main aims of this study were to create 3D-QSAR (3D-Quantitative structure-activity relationship) model, analyse 3D-structure of the pharmacophore, validate the 3D-QSAR model, and propose structural modification for novel 5-HT_{2a} agonists. 3D-QSAR modeling was applied to 51 agonists of 5-HT_{2a} receptors. Dominant forms at physiologic pH of the examined compounds were optimized using the PM3 method and used for QSAR modeling. Data set was divided in two groups, training set of 38 compounds, and test set of 13 compounds. Training set was used to build 3D-QSAR model, while test set was examined for the model validation. PLS (Partial Least Square Regression) method was used to develop 3D-QSAR model. Statistical parameters of the created and validated 3D-QSAR model, $R^2 = 0.93$, $Q^2 = 0.72$, $RMSEE = 0.178$, $RMSEP = 0.190$ and $R^2_{pred} = 0.63$, indicate good prognostic capacity of the model. The 3D-QSAR model was applied to analyse pharmacophore and to predict activity of other agonists of serotonin 5-HT_{2a} receptors. Information obtained from the 3D-QSAR study indicated that presence of hydrogen bond donor and steric hot spot at a distance 14.80–15.20 Å (v477:O-TIP), hydrophobic region and hydrogen bond donor at a distance of 2.40–2.86 Å (v226:DRY-O), hydrogen bond donor and hydrogen bond acceptor at a distance of 1.60–2.00 Å (v389:O-N1) and two hydrophobic regions at a distance 9.20–9.60 Å (v23:DRY-DRY) are essential for agonistic activity on 5-HT_{2a} serotonin receptors.

Keywords: 3D-QSAR, pharmacophore, agonist of serotonin 5-HT_{2a} receptors.

Profesionalni razvoj mentora stručne prakse farmaceuta: izazovi i problemi

**Ana Golić Jelić^{1*}, Ljiljana Tasić², Dušanka Krajnović²,
Marina Odalović²**

¹Univerzitet u Banjoj Luci – Medicinski fakultet, Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Save Mrkalja 14 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

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

*Stepe Stepanovića 181D Banja Luka, Bosna i Hercegovina; golicana@yahoo.com

Kratak sadržaj

Značaj mentorskih programa u cilju razvoja karijere i povećanja zadovoljstva na poslu farmaceuta i drugih zdravstvenih radnika je prepoznat prije više od 30 godina, dok je mentorstvo povezano sa nizom pozitivnih ličnih i profesionalnih ishoda. Cilj ovog rada je bio sistematski pregled literature koji se odnosi na razvoj i evaluaciju programa profesionalnog usavršavanja mentora stručne prakse farmaceuta, kao i identifikacija najčešćih izazova i problema. Pretražena je elektronska baza naučnih radova PubMed (posljednji put 11. decembra 2016. godine). Od početno pronađena 124 rada samo je 5 zadovoljilo kriterijume za uključivanje u pregled. Studije koje su uključene treba da daju odgovore na ciljeve našeg sistematskog pregleda, da sagledaju razvoj i evaluaciju programa profesionalnog usavršavanja mentora stručne prakse farmaceuta, a ujedno i identifikuju izazove i probleme. Dvije studije su procjenjene kao visoko kvalitetne, dvije kao umjereno i jedna kao studija slabog kvaliteta. U većini studija rezultati pokazuju povećanje samopouzdanja i mentora i stažista nakon završenog programa za mentore, zatim povećanje zadovoljstva na poslu, te poboljšanje vještina u kritičkom razmišljanju i rješavanju problema. Mali broj radova koji se bave ovom temom upravo potvrđuje da su potrebna dodatna originalna istraživanja iz ove oblasti.

Ključne riječi: mentori stručne prakse, farmaceutska stručna praksa, profesionalni razvoj

Uvod

Mentorstvo se najčešće definiše kao dinamičan, uzajaman odnos između iskusnog praktičara i početnika, u odgovarajućem radnom okruženju, koji se ostvaruje u cilju ličnog i profesionalnog razvoja kako samog početnika, tako i mentora (1). Kanadsko udruženje medicinskih sestara definiše mentorstvo kao proces u kome iskusan praktičar obezbjeđuje prenošenje znanja, olakšava praksu pripravniku, daje direktne instrukcije i predstavlja uzor. Od mentora se očekuje da sa pripravnikom ostvari kolegijalni odnos, kao i da obavlja redovne poslove u skladu sa svojom pozicijom (2). Medicinski institut nacionalne Akademije nauka Sjedinjenih Američkih Država definiše mentora kao savjetnika nastavnog osoblja (u akademskom okruženju), savjetnika u karijeri, kao konsultanta za vještine i kao uzor (3). U idealnim okolnostima, mentori osiguravaju podršku, pružaju izazov i viziju svojim mlađim kolegama kroz formalne ili neformalne procese učenja i zajedničkog rada (4). Američko udruženje farmaceuta zaposlenih u zdravstvenom sistemu, definiše jasne i specifične kompetencije za mentore (5). Od mentora se očekuje da pokažu svoju sposobnost da koriste 4 kliničke nastavne uloge: nastavnika, trenera, uzora i pomagača, te da imaju sposobnost procjene napredovanja stažiste. Isto tako, svaki farmaceut mentor mora imati ustanovljenu i trenutno aktivnu praksu u oblasti iz koje je mentor, te mora biti prepoznat kao farmaceut iz prakse u datoj oblasti. I, konačno, farmaceuti mentori su u obavezi da pokazuju profesionalizam i posvećenost unapređenju svoje profesije (5). Uz sve navedene kompetencije, u literaturi se često navodi da bi vješt mentor trebalo da posjeduje još i vještine planiranja, koordinacije, kolaboracije i evaluacije (2, 6).

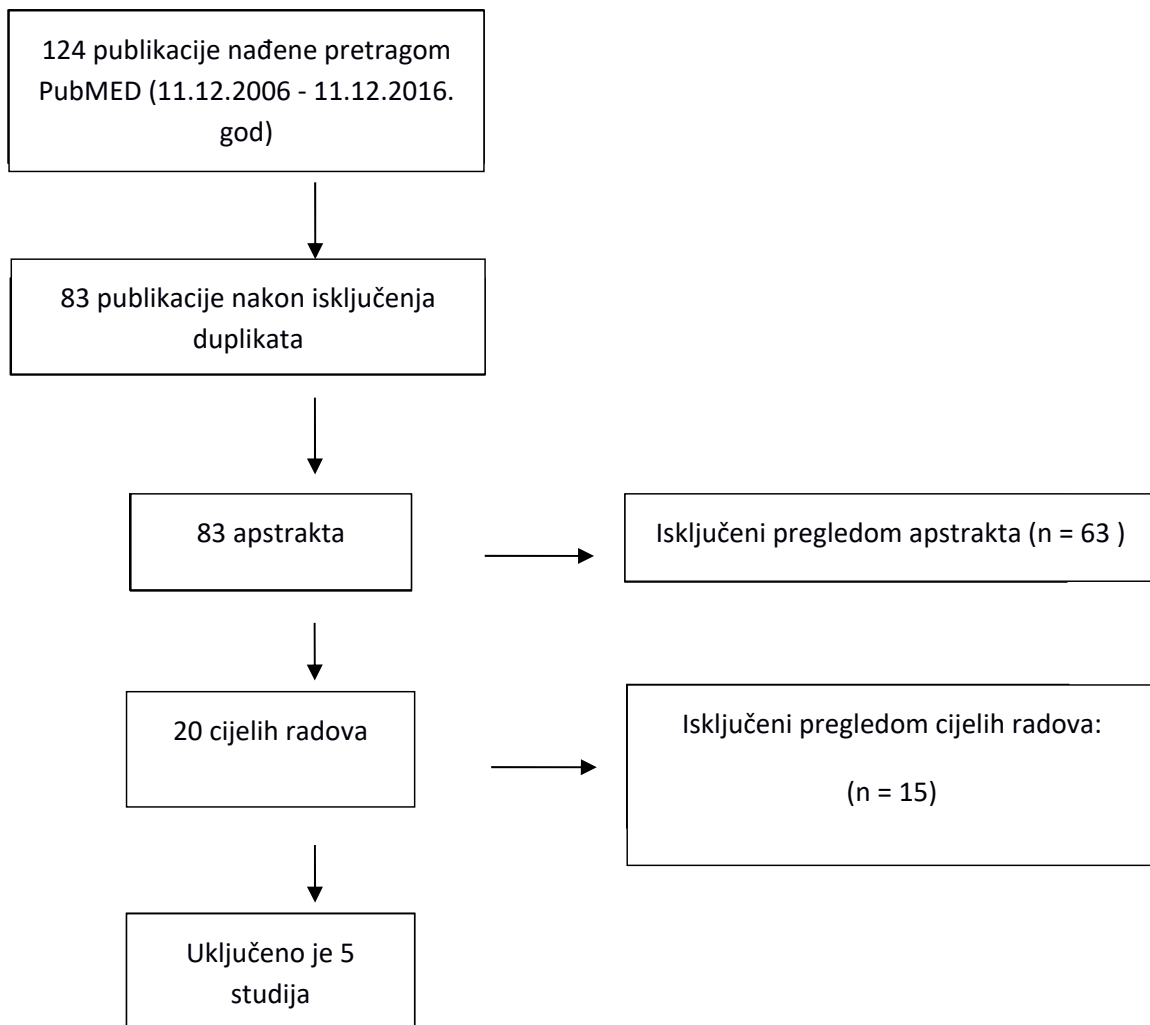
Promjene u edukaciji farmaceuta (prvenstveno promjene iz oblasti farmaceutske njege, gdje je potrebno kombinovati znanja iz oblasti farmakoterapije sa komunikacijskim vještinama u cilju razvoja savjetodavne uloge farmaceuta) su povećale zahtjeve i očekivanja koja se odnose na učenje kroz praksu u toku integrisanih studija farmacije i u pogledu vještina mentora da prenesu svoja iskustva (7, 8). Kao nastavnici, mentori treba da ohrabruju studente da primjenjuju didaktičko znanje kroz diskusije na različitim primjerima (9); kao treneri, mentori vode studente kroz nova iskustva i situacije u kojima je teško donijeti odluku (10); kao uzori, mentori utjelovljuju profesionalno ponašanje, vrijednosti i etiku, tako što kontinuirano i dosljedno pokazuju ove osobine (9); kao pomagači, mentori stvaraju infrastrukturu unutar same prakse koja treba da obezbjeđuje i podstiče učenje (11).

Značaj formalnih mentorskih programa u cilju razvoja karijere i povećanja zadovoljstva na poslu farmaceuta i drugih zdravstvenih radnika je prepoznat prije više od 30 godina (12). Mentorski sistem rada je povezan sa nizom pozitivnih ličnih i profesionalnih ishoda, uključujući profesionalni razvoj, povećano zadovoljstvo na poslu, olakšavanje prelaska na drugu oblast rada, unapređenje kompetencija, boljim rezultatima u zapošljavanju i rjeđim promjenama posla (13,14). Značajna evolucija farmaceutske prakse u razvijenim zemljama kao što su: Velika Britanija, Australija i SAD pokazuje da farmaceuti mogu značajno da doprinesu javnom zdravlju i prevenciji hroničnih nezaraznih bolesti, te bezbjednosti pacijenata (15-17).

Cilj rada je sistematski pregled literature koja se odnosi na razvoj i evaluaciju programa profesionalnog usavršavanja mentora stručne prakse farmaceuta, kao i identifikacija najčešćih izazova i problema.

Metodologija rada

Prikupljanje podataka izvršeno je elektronskom pretragom indeksne baze PubMed. Pretraga je obavljena u periodu od oktobra do decembra 2016. godine (poslednji put 11. decembra 2016. godine). Protokol pretraživanja i izbora literature je definisan primjenom PRIZMA metode (18). Odgovarajući dijagram toka je grafički prikazan na Slici 1. Pretragom su obuhvaćeni radovi objavljeni u periodu od 2006. do 2016. godine. Pretraživane ključne riječi su: *preceptors, mentors, clinical pharmacy, hospital pharmacy*. Strategija pretraga PubMed baze i MeSH ključnih riječi detaljno je opisana u Prilogu 1. Inicijalnom pretragom indeksne baze PubMed otkrivene su ukupno 124 publikacije. Nakon isključivanja duplikata, 83 članka su uzeta u obzir. Pregledani su apstrakti, a u slučajevima dileme istraživača (da li istraživanje i rezultati odgovaraju ciljevima ovog sistematskog pregleda literature) i cijeli radovi, te su iz dalje analize isključena 63 članka. Potom su tri istraživača, nezavisno jedan od drugog, vršila analizu 20 cijelih članaka. Nakon detaljne analize, 15 članaka je isključeno, a 5 je uključeno u sistematski pregled literature. Kriterijumi za isključivanje članaka su bile studije koje nisu imale za cilj razvoj i evaluaciju programa za mentore, te istraživanja koja se nisu bavila procjenom potreba mentora za učenjem i treningom. Studije koje su uključene treba da daju odgovore na ciljeve našeg sistematskog pregleda, da sagledaju razvoj i evaluaciju programa profesionalnog usavršavanja mentora stručne prakse farmaceuta, a ujedno i identifikuju izazove i probleme. Nakon faze selekcije, istraživač sa najviše iskustva je izvršio rangiranje kvaliteta 5 odabranih publikacija prema GRADE metodologiji, na osnovu koje su iste klasifikovane kao visoko engl. *high*, umjereno, engl. *moderate* i slabo, engl. *low* kvalitetne studije (19). GRADE, engl. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* rangiranje je veoma dobro razvijen formalni proces za rangiranje kvaliteta naučnih dokaza u sistematskim pregledima literature i od velike je pomoći za razvijanje preporuka u kliničkim vodičima koji su, koliko je to više moguće, zasnovani na dokazima (19).



Slika 1. Prizma dijagram
Figure 1. Prisma flow chart

Rezultati

Rezultati sistematske analize prikazani su u Tabeli I. Izabrani radovi su posmatrani i analizirani u sljedećim aspektima: tip studije, karakteristike ispitivane populacije, razvoj i evaluacija programa za profesionalno usavršavanje mentora, postignuti ishodi, pri čemu su prepoznati izazovi i problemi. Primjenom GRADE metode, dvije studije su procjenjene kao visoko kvalitetne, dvije kao umjereno i jedna kao studija slabog kvaliteta (19).

Možemo uočiti da se studije razlikuju po tipu, te da su izvođene isključivo u Kanadi i SAD-u. Međutim, najviše se razlikuju po ispitivanoj populaciji (broj učesnika, godine iskustva mentora), što je kod kvalitativnih studija uobičajno. S obzirom da je

tema istraživanja relativno nova u svijetu farmacije i profesionalnog razvoja, nije neobično da su i istraživanja na ovu temu rađena iz različitih perspektiva.

Razvoj i evaluacija programa za profesionalno usavršavanje mentora

U publikacijama se pod razvojem programa za profesionalno usavršavanje mentora podrazumijeva sagledavanje potreba na nacionalnom, profesionalnom i individualnom nivou, a pojedini programi u studijama su nakon implementacije procijenjeni (evaluirani).

Istraživači, *Nieuwstraten i saradnici*, studije sprovedene u Kanadi razvili su *Program za farmaceute, mentore stručne prakse*, kroz čiju realizaciju farmaceuti razvijaju vještine i znanja potrebna za uloge mentora i stažista, mladi farmaceuti dobijaju mogućnost da u saradnji sa mentorima razvijaju svoje profesionalne ciljeve, a svi zajedno da obogaćuju karijere i poboljšavaju zadovoljstvo na poslu (20). Ova studija, u kojoj su učestvovala samo tri para mentor-mladi farmaceut, je po GRADE metodi ocjenjena kao visoko kvalitetna, jer uključuje razvoj, implementaciju i evaluaciju ovih *Programa* (20).

Studija iz SAD - Univerzitet San Francisco se bavila daljim razvojem kursa "Efektivni mentor stručne prakse farmaceuta" (koji je implementiran još 2004. godine) u skladu sa potrebama mentora stručne prakse farmaceuta za sopstvenim kontinuiranim profesionalnim razvojem (21).

Mentori stručne prakse obuhvataju i populaciju nastavnika, pa su tako *Jackevicius i saradnici*, sastavili 51 par mentor (iskusniji nastavnik) – mladi nastavnik/saradnik, a potom nakon treninga za mentore, implementirali kurs (4).

U ovom sistematskom pregledu studija *Bolta i saradnika*, koja se bavi opisivanjem trenutne prakse programa za stažiste u pogledu razvoja, sertifikacije i kompetencija i u kojoj su formirani poredbeni indikatori u odnosu na koji će se budući programi usavršavati, ocjenjena je kao studija umjerenog kvaliteta (22).

Troung i saradnici su nam pomogli da bolje razumijemo način na koji se mentori edukuju, pripremaju za mentorstvo, te koje su njihove potrebe za učenjem (23).

Ograničenja selektovanih studija

Svaka od selektovanih studija ima svoja ograničenja koja su i sami autori naveli. Studija *Nieuwstraten-a* je imala kratak period trajanja programa i mali uzorak te je bilo nemoguće izvući statistički značajan zaključak (20). Ograničenje *Assemi-eve* studije je stopa odgovora od 40.9%, te mali uzorak, ako se gleda po broju godina iskustva u mentorstvu i po mjestu obavljanja prakse (21). Veliki broj onih koji nisu odgovorili u studiji *Jackevicius-a* otežava izvođenje zaključaka o mentorima. Potrebne karakteristike mlađih nastavnika, u ovoj analiziranoj studiji, su bile: da su otvoreni, da daju povratnu informaciju, da aktivno slušaju, da su odgovorni, da vode računa o rokovima, te da su sposobni da preuzmu ulogu u održavanju dobrog odnosa sa iskusnijim nastavnicima-mentorima; međutim, povratna informacija od iskusnijih nastavnika-mentora ne navodi mlađe nastavnike sa svim navedenim osobinama (4). Ograničenja studije u Kanadi su

vezana za metodologiju koja je smanjila širinu informacija koje su mogle da se sakupe, učestvovanje je bilo volontersko, te je moguće da su odgovori došli od onih koji su bili najviše zainteresovani za ovu temu (22). Upitnik je poslan u dijelu godine kada su koordinatori najzauzetiji, a pisan je isključivo na engleskom – te je moguće da je to uticalo na malu stopu odgovora. Svi učesnici nisu odgovorili na sva pitanja. Rezultati studije su primjenjivi isključivo u Kanadi (22). Truong i saradnici su za ograničenja svoje studije naveli da je moguće da su pogledi manje ili više iskusnih mentora ostali neprikupljeni, jer postoji mogućnost da u svakoj bolnici uzorak mentora nije bio reprezentativan, dok farmaceuti koji se trenutno ne bave mentorstvom, a zainteresovani su, nisu uključeni u studiju, što ograničava generalizaciju (23).

Ograničenje našeg sistematskog pregleda

Vještine povezane sa kritičkim razmišljanjem su značajan dio treninga mentora i stažista (21). Ove vještine su značajne za formiranje farmaceuta koji će biti osposobljen za učestvovanje u diskusijama zajedno sa ljekarima i drugim zdravstvenim radnicima u procesu donošenja odluka o farmakoterapiji za individualnog pacijenta. *Assemi i saradnici* pokazuju da kroz njihov trening mentori pokazuju poboljšanje u vještinama vezanim za kritičko razmišljanje (21). Ovaj aspekt nismo posebno razmatrali u okviru ovog sistematskog pregleda.

Tabela I Detalji i procjena kvaliteta studija uključenih u ovaj pregled

Table I Details and quality assessment of the studies included in this review

Reference	Tip studije	Populacija	Razvoj i evaluacija programa za profesionalno usavršavanje mentora	Ishodi	Izazovi za mentore stručne prakse farmaceuta	Problemi za mentore stručne prakse farmaceuta	Rangiranje kvaliteta studija
Nieuwstraten 2011 (20)	Deskriptivna pilot studija. Kanada Fokus grupe i upitnici su izvođeni u dvije vremenske tačke (nakon 3-4 mjeseca i na kraju studije)	Farmaceuti mentori koji rade najmanje 3 godine i mladi farmaceuti koji rade manje od 18 mjeseci na Odjeljenju farmacije u StJoseph's Healthcare Hamilton bolnici. Učestovali u studiji: 3 mentora i 3 mlada farmaceuta.	Razvoj, implementacija i evaluacija Programa za farmaceute, mentore stručne prakse. Program je osmišljen tako da farmaceuti razvijaju vještine i znanja potrebna za uloge mentora i stažista, da mladim farmaceutima pruži mogućnosti da u saradnji sa mentorima razvijaju svoje profesionalne ciljeve, te da svi farmaceuti obogate svoju karijeru i poboljšaju zadovoljstvo na poslu.	I mentori i mladi farmaceuti su naglasili da su kroz program povećali svoje samopouzdanje u vršenju funkcije bolničkog farmaceuta, što sugerise da ovakav odnos omogućava uzajamno učenje mladog farmaceuta i mentora. Studija je pokazala povećanje zadovoljstva na poslu kod učesnika.	Mentori: davanje podrške Odjeljenju za farmaciju, sticanje dobrog odnosa sa mladim farmaceutima, davanje podrške kolegama, upoznavanje sa ulogom mentora u svakodnevnim situacijama. Mladi farmaceuti: povećan stepen zadovoljstva u novoj karijeri, razvijanje profesionalnog odnosa sa drugim kolegom farmaceutom, formiranje novih ciljeva učenja.	Mentori i mladi farmaceuti: poteškoće sa nalaženjem zajedničkog slobodnog vremena i preobimna dokumentacija koju je potrebno ispuniti.	Visok

Reference	Tip studije	Populacija	Razvoj i evaluacija programa za profesionalno usavršavanje mentora	Ishodi	Izazovi za mentore stručne prakse farmaceuta	Problemi za mentore stručne prakse farmaceuta	Rangiranje kvaliteta studija
Assemi 2011 (21)	Studija presjeka. SAD	236 ispitanika ukupno. 148 žena, 88 muškaraca. 105 Azijata, 3 Afroamerikanca, 9 havajskih domorodaca, ili porjeklom sa drugih pacifičkih ostrva, 94 bijelca, 7 ostalih. 81 ispitanik su diplomirani farmaceuti, 21 su magistri nauka, 211 su doktori farmacije, 5 imaju doktorat iz drugih oblasti, 30 ima završen rezidentni staž, 13 su završili druge vidove poslijediplomskog usavršavanja i 20 drugih. 98 ispitanika radi u bolnici sa pacijentima, 54 u ambulanti, 20 njih se bavi njegom pacijenata, 12 radi sa vanbolničkim pacijentima, 10 radi u kućnoj njezi i rehabilitaciji, a 26 u farmaceutskoj industriji, kontroli trovanja i na drugim poslovima.	Škola farmacije u San Francisku, Univerzitet u Kaliforniji, razvila je, za potrebe kontinuirane edukacije, 2004. godine interni kurs "Efektivni mentor stručne prakse farmaceuta" u cilju obogaćivanja razvojnih programa za mentore (kurs se pohađa putem interneta, engl. <i>live</i>). Studija se bavila razvojem ovog kursa u skladu sa potrebama mentora stručne prakse farmaceuta za kontinuiranim profesionalnim razvojem.	Studija je pokazala da mentori imaju manje samopouzdanja i da žele dodatni trening iz sljedećeg: da uče efektivnije kroz rad pomoću različitih stilova učenja, da motivišu i angažuju studente, te da efektivnije komuniciraju sa studentima i ispituju ih. Mentori, koji su ranije prošli trening, su imali više samopouzdanja da razjasne očekivanja, da evaluiraju znanje studenata, te su vještiji u kritičkom razmišljanju i rješavanju problema.	Skoro 50% mentora je izjavilo da su im studenti farmacije pomogli u obavljanju dnevnih aktivnosti, dok je njih 2/3 izjavilo da su im studenti farmacije pomogli da prošire usluge vezane za njegu pacijenata.	Oblasti iz kojih mentori stručne prakse nemaju povjerenja u sebe su: identifikovanje nepoštenog studenta, utvrđivanje razloga zbog koga je student nemotivisan, otkrivanje plagijata i identifikacija faktora (mentalne bolesti, krize) koji mogu da utiču na učinak stažiste.	umjeren

Reference	Tip studije	Populacija	Razvoj i evaluacija programa za profesionalno usavršavanje mentora	Ishodi	Izazovi za mentore stručne prakse farmaceuta	Problemi za mentore stručne prakse farmaceuta	Rangiranje kvaliteta studija
Jackevicius 2014 (4)	Studija uključuje 4 faze: sistematski pregled literature, razvoj programa za mentore, implementaciju programa i evaluaciju istog. SAD	51 par mentor (iskusniji nastavnik) – mlađi nastavnik/saradnik su učestvovali. 37 mlađih nastavnika/saradnika su docenti sa odsijeka/katedre za farmaceutsku praksu i administraciju. 29 mlađih nastavnika/saradnika su muškarci. Većina mentora, njih 39, su muškarci, a 29 njih su vanredni profesori.	Nakon što su mentori prošli trening, a parovi mentor (iskusniji nastavnik) – mlađi nastavnik/saradnikupareni, formalni program - kurs za mentore je implementiran. Na ovaj način mlađi nastavnici/saradnici prakse mogu lakše razvijati karijeru svjesni svojih očekivanja i obaveza u različitim kategorijama (nastavna uloga, istraživanje, praksa, itd...), te se po završetku programa mogu lakše uklopiti u okvire institucije i profesije. Evaluacija programa je obavljena na godišnjem nivou kroz metodu formiranja fokus grupe.	Program je demonstrirao obećavajuće rezultate u subjektivnoj samoprocjeni od strane mentora (iskusniji nastavnik) – mlađih nastavnika/saradnika, kao i objektivno izmjereno povećanje "peer-reviewed" publikacija. Proces evaluacije programa je identifikovao oblasti za napredak, uključujući potrebu za povećanim treningom mentora, u ohrabrivanju mlađih nastavnika/saradnika da uzmu veću ulogu u partnerstvu, te da se ispita mogućnost izbora mentora iz reda onih na sredini karijere, jer je program fokusiran na mlade članove fakulteta. Ishodi sugerišu da je program za mentore osnovna komponenta razvojnog programa fakulteta.	Mentori (iskusniji nastavnici) sugerišu da mlađi nastavnici/saradnici trebaju u ovakvim programima pokazivati veću inicijativu i samomotivaciju.	Nedostatak profesora predstavlja najveći problem, jer ulogu mentora preuzimaju manjeiskusni članovi fakulteta (a koji za tu ulogu još uvijek nisu u potpunosti spremni).	slab
Bolt 2016 (22)	Prospektivna studija. Kanada	35 ispitanika je planirano, a učestvovalo je 14 koordinatora kliničke prakse, od čega su njih 10 iz kliničkih centara, engl. <i>multi-centre organization</i> , a 4 iz opšte bolnice, engl. <i>single-centre</i> . 13 rezidentnih programa je prošlo proces akreditacije, a 1 čeka potvrdu. 11 učesnika su iz programa opšte prakse, 2 su iz programa opšte prakse sa specijalizacijom, 1 je iz programa specijalizacije.	Studija procjene strategija za razvoj mentora u Kanadi, a koja se bavi opisivanjem trenutne prakse programa za stažiste u pogledu razvoja, sertifikacije i kompetencija, te formiranjem poredbenih indikatora u odnosu na koji će se budući programi usavršavati. Na ovaj način se formiraju razvojne strategije programa za stažiste u Kanadi, te se omogućava određivanje broja programa koje zahtijeva formalna sertifikacija mentora, opisuju se kompetencije mentora stručne prakse i načini procjene učinka mentora.	Ova studija je okarakterisala različite prakse u procesu napredovanja mentora iz prakse, te je istakla nedostatak standardizovanih kompetencija mentora iz prakse, tj. procesa sertifikacije u Kanadi. Rezultati mogu da se iskoriste u odabiru individualnog programa u zemlji u odnosu na druge, te bi mogli pomoći u identifikaciji novih inicijativa da bi se razvoj mentora iz prakse prilagodio potrebama mentora i programa.	Razvijanje standardizovanih nacionalnih programa za usavršavanje mentora koji se pohađaju putem interneta (eng. <i>online</i>), definisanje kompetencija za mentore stručne prakse farmaceuta i implementacija sertifikovanog nacionalnog programa za mentore stručne prakse.		umjeren

Reference	Tip studije	Populacija	Razvoj i evaluacija programa za profesionalno usavršavanje mentora	Ishodi	Izazovi za mentore stručne prakse farmaceuta	Problemi za mentore stručne prakse farmaceuta	Rangiranje kvaliteta studija
Truong 2012 (23)	Studija uključuje 4 komponente: intervjue i diskusije focus grupa sa ključnim davaocima informacija, pilot studiju, online istraživanje i "member checking". Kanada	132 učesnika/mentora rezidentnog programa bolničke farmacije, od čega: 109 diplomiranih farmaceuta, 33 doktora farmacije, 88 sa završenim rezidentnim stažom, 26 ostalih. Prosječan broj godina u praksi je 14.9 godina. 22 radi u opštoj bolnici, 112 u univerzitetnoj bolnici, 10 u ambulanti, a ostalih 10 na drugim mjestima. 16ih je zaposleno sa punim radnim vremenom, a 15 sa nepunim radnim vremenom. U prosjeku 9.7 godina rade kao mentori iz prakse. 43 ispitanika su pohađala kurseve o mentorstvu, 95 njih su pohađali radionice posvećene mentorstvu, 22 su pohađala online kurseve za mentorstvo, 24 su učestvovali na forumima ili mrežama za mentore, dok njih 68 koristi vodič za mentore.	Studija procjene potreba farmaceuta mentora stručne prakse, a rađena isključivo u akreditovanim bolnicama. Ova studija omogućuje razumijevanje načina na koji se mentori edukuju i pripremaju za mentorstvo, procjenjuje njihove potrebe za učenjem i određuje adekvatnu edukacijsku podršku mentorima.	Studija je identifikovala potrebe za dodatnim usavršavanjem mentora iz prakse, te da bi mentori iz prakse cijenili podršku u svojoj edukaciji. Studija je identifikovala najvažnije elemente efikasnog mentora iz prakse: komunikacijske osobine, davanje efikasnih povratnih informacija i dobro kliničko znanje. Nekoliko mentora je u svojim komentarima naglasilo da u zavisnosti od ličnog kvaliteta stažiste, prisustvo stažiste u praksi mentora može da utiče od olakšavanja u obavljanju dnevnih aktivnosti do preopterećenja u obavljanju istih.	Dijeljenje znanja, ažuriranost sa promjenama u profesiji i pomaganje mladim farmaceutima da se integrišu u profesiju predstavljaju izazove i motivacione faktore u ovom istraživanju, ako gledamo profesionalnu kategoriju. Učenje od stažista, posmatranje njihovog napretka, te refleksija na ličnu praksu predstavljaju lične motivacione faktore, a ujedno i izazove identifikovane u ovoj studiji.	Mentori su definisali probleme sa kojim su se susretali: radno preopterećenje, evaluacija stažista i rad sa "problematičnim" stažistima.	visok

Diskusija

U analizi programa za profesionalno usavršavanje mentora (gore navedenoj) smo ukazali na iskustva razvijenih univerziteta i država, koje istrajno razvijaju procese obrazovanja i osposobljavanja farmaceuta za profesionalnu praksu. Primjetno je da iz manje razvijenih zemalja nema dovoljno ovih tematskih sadržaja u publikacijama.

Ishodi programa za profesionalno usavršavanje mentora

Mentori treba da se razvijaju kao nastavnici, treneri, uzori i pomagači (9-11). *Nieuwstraten i saradnici* identifikuju ciljeve učenja koje mladi farmaceuti (svi farmaceuti koji rade manje od 18 mjeseci) smatraju bitnim da nauče od svojih mentora: poboljšanje znanja iz oblasti farmakoterapije, razvoj portfolija za učenje, te sticanje znanja o sistemu upravljanja lijekovima (20). Ciljevi učenja definisani od strane mladih farmaceuta su u vezi sa promjenom uloge farmaceuta od profesionalca koji izdaje lijekove do savjetodavne uloge farmaceuta. Kroz *Program za farmaceute, mentore stručne prakse* u studiji *Nieuwstraten-a*, mentori i stažisti su napredovali u pogledu kompetencija, vještina i samopouzdanja, što je neophodno u savremenoj ulozi farmaceuta u zdravstvenim sistemima (20).

Povećanje samopouzdanja mentora nakon završenog treninga za mentore pokazali su i *Assemi i saradnici* (21). Oni pokazuju da mentori nakon završetka treninga imaju i veću sposobnost u razjašnjavanju svojih očekivanja, evaluiranju znanja studenata i rješavanju problema. *Cerulli i saradnici* su još 2004. godine objavili da su mentori koji su završili trening program samopouzdaniji da uče druge, kao i sposobniji u pružanju zdravstvene njege pacijentima (24).

Studija *Truonga i saradnika* identifikovala je najvažnije elemente efikasnog mentora iz prakse: komunikacijske osobine, davanje efikasnih povratnih informacija i dobro znanje iz kliničkih kurseva (predmeta) (23). Nekoliko mentora uključenih u ovu studiju je u svojim komentarima naglasilo da u zavisnosti od ličnog kvaliteta stažiste, prisustvo stažiste u praksi mentora može da utiče od olakšavanja do preopterećenja u obavljanju dnevnih aktivnosti (23).

Istraživanje u Kaliforniji pokazuje da je preko 90% mlađih nastavnika/saradnika uključenih u formalni program za mentore izjavilo da su im mentori (iskusniji nastavnici) pružili podršku i znanje, te da su odigrali ulogu vodiča što im je pomoglo da postanu uspješniji (4). Isto istraživanje navodi i da su mlađi nastavnici/saradnici vidjeli mentore (iskusnije nastavnike) i kao pomagače u razvoju plana za napredak u karijeri. Međutim, osnovna uloga mentora (iskusnijih nastavnika) u ovoj studiji je bila da pomognu mlađim nastavnicima/saradnicima u upravljanju vremenom, u pravilnom odabiru prioriteta, u nalaženju balansa između posla i privatnog života, a što su mlađi nastavnici samo djelomično prepoznali. U FIP-ovom dokumentu o kompetencijama govori se o 4 klastera: kompetencije farmaceuta u javnom zdravstvu, kompetencije pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite, kompetencije u oblasti organizacije i upravljanja, i profesionalne i lične kompetencije; stoga je u mnogim nacionalnim

dokumentima, uključujući i Srbiju, istaknuta snažna povezanost između lične kompetencije farmaceuta i bezbjednosti pacijenata (25-26).

“Povratna informacija je kamen temeljac napretka i razvoja za sve učenike“. “...uključivanje vještina za davanje povratnih informacija u razvojne programe za mentore je najbolji izbor za poboljšanje kvaliteta programa za stažiste“ (27). Povratna informacija dobijena iz studije u Kaliforniji (4) pokazuje da su mlađi nastavnici visoko vrednovali “starješinstvo“ svojih mentora. Studija je sadržavala sastanke sa fokus grupama u kojima su stariji mentori dijelili korisne strategije sa mlađim mentorima, te im tako pomagali da nauče o strategijama mentorstva kroz primjenu u praksi, što je ujedno bila i pomoć u razvijanju vještina potrebnih mentorima.

U studiji *Bolta i saradnika* (22), dvije trećine ispitanika je koristilo metodu direktne povratne informacije od mentora, metoda koju su Woloshuk i Raymond opisali u svojoj studiji (28), a koja je procjenjena kao najvrijednija za *Winnipeg Regional Health Authority* (WRHA, organizaciju koja je davalac zdravstvenih usluga za 800.000 ljudi). Pomenuta studija, *Bolta i saradnika*, opisala je sljedeće razvojne strategije za mentore: jedan na jedan razvoj mentora, “online“ edukacija mentora i interne edukacijske seminare emitovane uživo, a nakon svih razvojnih strategija slijedila je i evaluacija mentora kao metod procjene rada mentora. Evaluacija se vršila ili kao samoevaluacija u većini slučajeva ili u manjini kao evaluacija od strane nadređenih (22). Slično ovim rezultatima, u evaluaciji *Vos-a i kolega*, mentori su dali pozitivne povratne informacije o “online“ programima za profesionalni razvoj mentora, a pokazali su i poboljšanje kroz završen Web modul u: znanju, vještinama, ponašanju i praksi (29).

Postojanje većeg broja okvira, engl. *framework*, za razvoj omogućava mentorima da u skladu sa mogućnostima izaberu adekvatan okvir za učenje, jer različitost u načinu sprovođenja programa za razvoj pruža mogućnost izbjegavanja barijera, npr. mentori koji nemaju pristup internetu mogu pohađati uživo kontinuirane edukacije, dok mentori koji nisu u mogućnosti da pohađaju uživo kontinuirane edukacije mogu učestvovati u Web aktivnostima (29). Takvi brojni okviri koji pružaju jedan sveobuhvatni pristup razvoju mentora smanjuju barijere, a maksimalno povećavaju šanse za razvoj mentora (29). Razmatrajući pojedinačno svaku aktivnost programa za mentore, *Vos i saradnici* uočavaju da je učešće mentora malo, međutim kada se sve aktivnosti programa gledaju zajedno, doseže se do velikog broja mentora, ali očekivanja autora su bila da će obuhvatiti sve mentore (29).

Izazovi mentora prakse

U istraživanju *Nieuwstratena i saradnika* za mentore je najizazovnije sljedeće: davanje podrške Odjeljenju za farmaciju u cilju napredovanja, sticanje dobrog odnosa sa stažistima, davanje podrške kolegama, upoznavanje sa ulogom mentora u svakodnevnim situacijama, dok je za stažiste: povećan stepen zadovoljstva u novoj karijeri, razvijanje profesionalnog odnosa sa drugim kolegom farmaceutom, formiranje novih ciljeva učenja (20). Razmjena znanja je jasno definisana i kao motivacioni faktor u dvije analizirane studije (20, 23).

Mentori (iskusniji nastavnici), definišu kao izazov - prostor za poboljšanje programa za mentore: smatraju da mlađi nastavnici treba da pokažu veću inicijativu, da rade na procesu samomotivacije i preuzimanja uloge vođe u odnosu mentor (iskusniji nastavnik)– mlađi nastavnik (4). Mentori navode kao potrebu psihološku pripremu novih mentora (4).

Assemi i saradnici su kroz svoje istraživanje pokazali da je skoro polovina (48.1%) mentora odgovorila da su im studenti farmacije bili od pomoći u njihovom obavljanju dnevnih aktivnosti, dok je čak 67.8% odgovora mentora pokazalo da su studenti farmacije poboljšali brigu o pacijentima, te bili od pomoći u proširenju usluga vezanih za njegu pacijenata (21).

Dijeljenje znanja, spremnost na promjene u profesiji i pomaganje mladim farmaceutima da se integrišu u profesiju predstavljaju identifikovane motivacione faktore, kao i buduće izazove, u profesionalnoj karijeri, dok učenje od stažista, posmatranje njihovog napretka, te refleksija na ličnu praksu predstavljaju lične motivacione faktore identifikovane u kanadskoj studiji (23).

Bolt i saradnici sa druge strane identifikuju razvojne strategije za mentore stručne prakse: razvijanje standardizovanih nacionalnih programa za usavršavanje mentora koji se pohađaju putem interneta, engl. *online*, definisanje kompetencija za mentore stručne prakse farmaceuta i implementacija sertifikovanog nacionalnog programa za mentore stručne prakse (22).

Problemi mentora prakse

U istraživanju *Nieuwstraten i saradnika* jasno su definisani problemi mentora kliničke prakse, a zanimljivo je da su isti kako na početku, tako i po završetku studije (20). To su: poteškoće sa zakazivanjem sastanaka, ispunjavanje dokumentacije, te ispunjavanje ciljeva učenja.

U rezultatima Truonga i saradnika, s druge strane, izdvajaju se: preopterećenje na poslu, evaluacija stažista i podrška nadređenih i kolega (23). A kao značajan problem naglašavaju “problematične“ stažiste (stažisti koji nisu dobro pripremljeni za staž i stažisti koji ne ispunjavaju očekivanja i standarde) (23).

Dva istraživanja navode kao problem nedostatak iskusnijih mentora (sa dugogodišnjim iskustvom) (4,30). Mlađi nastavnici jasno definišu ovo kao problem, jer uočavaju manjkavost u vođenju para mentor (iskusniji nastavnik) – mlađi nastavnik ako mentor nema dovoljno iskustva (4).

Assemi i saradnici kao problem vide oblasti mentorstva iz kojih mentori stručne prakse nemaju povjerenja u sebe: identifikovanje nepoštenog studenta, utvrđivanje razloga zbog koga je student nemotivisan, otkrivanje plagijata i identifikacija psiho-socijalnih faktora (mentalne bolesti, krize, itd...) koji mogu da utiču na učinak stažiste (21).

Zaključak

Profesionalni razvoj mentora se ogleda u poboljšanju znanja u kliničkoj praksi, u sticanju većeg stepena samopouzdanja, u povećanju sposobnosti kritičkog razmišljanja i rješavanja problema, u poboljšanju vještina komunikacije i sticanju vještina vođe (lidera). Ovaj sistematski pregled je pokazao da se kroz programe za mentore, većina navedenih elemenata profesionalnog razvoja poboljšava, te da mentori na same programe reaguju pozitivno. Problemi postoje, a najčešći su nedostatak vremena i radno preopterećenje. Podrška nadređenih je takođe jedan od definisanih problema za budući profesionalni razvoj mentora iz prakse. Zanimljiva je i činjenica da zavisno od ličnog kvaliteta stažiste, prisustvo stažiste u praksi mentora može da utiče od olakšavanja do preopterećenja u obavljanju dnevnih aktivnosti, a sam odnos (lični i profesionalni) mentor-stažista/mladi farmaceut predstavlja najveći izazov za profesionalni razvoj mentora. Ovaj sistematski pregled je ukazao na ključne elemente profesionalnog razvoja mentora stručne prakse, a ujedno je i identifikovao glavne izazove i probleme sa kojima se susreću mentori. Mali broj radova koji se bave ovom temom upravo potvrđuje da su potrebna dodatna originalna istraživanja iz ove oblasti.

Zahvalnica

Rad je djelimično podržan sredstvima Ministarstva prosvjete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, projekat br.41012 i projekat br.41004.

Literatura

1. Sambunjak D, Straus SE, Marušić A. Mentoring in academic medicine: a systematic review. *Jama*. 2006 Sep;296(9):1103-15.
2. Canadian Nurses' Association. Achieving excellence in professional practice: A guide to preceptorship and mentoring. Canadian Nurses Association= Association des infirmières et infirmiers du Canada; 2004. Dostupno na: www.cnanurses.ca/CNA/documents/pdf/publications/Achieving_Excellence_2004_e.pdf. Datum posljednjeg pristupa 12. februar 2017. godine.
3. ACADEMY N, SCIENCES. Read 'adviser, teacher, role model, friend: On being a mentor to students in science and engineering' at NAP.edu. The National Academies Press; 1997. Dostupno na: <https://www.nap.edu/read/5789/chapter/1> doi: 10.17226/5789. Datum posljednjeg pristupa 12. februar 2017. godine.
4. Jackevicius CA, Le J, Nazer L, Hess K, Wang J, Law AV. A formal mentorship program for faculty development. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2014 Jun;78(5):100.

5. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP accreditation standard for postgraduate year one (PGY1) pharmacy residency programs.
Dostupno na: www.ashp.org/DocLibrary/Residents/Newly-Approved-PGY1-Standard.pdf. Datum posljednjeg pristupa 12. februar 2017. godine.
6. Nimmo CM. Developing training materials and programs: facilitating learning in staff development. In: Nimmo CM, Guerrero R, Greene SA, Taylor JT, editors. Staff development for pharmacy practice. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2000. p. 19–131.
7. Canadian Pharmacists Association. Taskforce on a Blueprint for pharmacy: Blueprint for Pharmacy: The vision for pharmacy. Dostupno na: https://www.pharmacists.ca/cphaca/assets/File/pharmacy-in-canada/blueprint/The%20Vision%20for%20%20Pharmacy_Apr%201%2009.pdf. Datum posljednjeg pristupa 12. februar 2017. godine.
8. Berenguer B, La Casa C, de La Matta MJ, Martin-Calero MJ. Pharmaceutical care: past, present and future. *Current pharmaceutical design*. 2004 Dec;10(31):3931-46.
9. Harris BJ, Butler M, Cardello E, . Addressing the teaching excellence of volunteer pharmacy preceptors: report of the 2011-12 AACP Professional Affairs Committee. *Am J Pharm Educ*. 2012;76(6):Article S4.
10. Chase SM, Crabtree BF, Stewart EE, Nutting PA, Miller WL, Stange KC, *et al*. Coaching strategies for enhancing practice transformation. *Family practice*. 2014 Oct;32(1):75-81.
11. Elnicki DM, Kolarik R, Bardella I. Third-Year Medical Students' Perceptions of Effective Teaching Behaviors in a Multidisciplinary Ambulatory Clerkship. *Academic Medicine*. 2003 Aug;78(8):815-9.
12. Merriam S. Mentors and protégés: A critical review of the literature. *Adult Education*. 1983 Mar;33(3):161-73.
13. Lee Kilty H. The Nurse Mentorship Pilot Project: resources for mentors. Toronto (ON): Ontario Hospital Association; 2006. Prethodno dostupno na: [www.oha.com/Client/OHA/OHA_LP4W_LND_WebStation.nsf/resources/Nurse+Mentorship+Pilot+Project/\\$file/Resources+for+Mentors+-+FINAL+-+April+2006.pdf](http://www.oha.com/Client/OHA/OHA_LP4W_LND_WebStation.nsf/resources/Nurse+Mentorship+Pilot+Project/$file/Resources+for+Mentors+-+FINAL+-+April+2006.pdf).
14. Kilcher A, Sketris I. Mentoring resource book: a guide for faculty, researchers and decision makers. Halifax (NS): Dalhousie University, College of Pharmacy. 2003.
15. Anderson C, Bates I, Beck D, Brock TP, Futter B, Mercer H, *et al*. The WHO UNESCO FIP pharmacy education taskforce. *Human Resources for Health*. 2009 Jun;7(1):45.
16. International Pharmaceutical Federation (FIP) FIP statement of policy: the role of the pharmacist in the prevention and treatment of chronic disease. Dostupno na: https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=274&table_id=. Datum posljednjeg pristupa 12. februar 2017. godine.
17. Shah A. Pharmacy intervention in the medication-use process: the role of pharmacists in improving patient safety. The Hague (Netherlands): International Pharmaceutical Federation. 2009.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009 Jul;6(7):e1000097.

19. Dijkers, M. (2013). Introducing GRADE: a systematic approach to rating evidence in systematic reviews and to guideline development. *KT Update* (1)5. Austin, TX: SEDL, Center on Knowledge Translation for Disability and Rehabilitation Research. Dostupno na:
http://www.ktdrr.org/products/update/v1n5/dijkers_grade_ktupdatev1n5.html
http://www.ktdrr.org/products/update/v1n5/dijkers_grade_ktupdatev1n5.pdf. Datum posljednjeg pristupa 12. februar 2017. godine.
20. Nieuwstraten C, Huh A, Liu G, Davis K, Dolovich L. Developing, Implementing, and Evaluating a Formal Pharmacist Mentorship Program. *The Canadian journal of hospital pharmacy*. 2011 Mar;64(2):124.
21. Assemi M, Corelli RL, Ambrose PJ. Development needs of volunteer pharmacy practice preceptors. *American journal of pharmaceutical education*. 2011 Feb;75(1):10.
22. Bolt J, Baranski B, Bell A, Semchuk WM. Assessment of Preceptor Development Strategies across Canadian Pharmacy Residency Programs. *The Canadian journal of hospital pharmacy*. 2016 Mar;69(2):144.
23. Truong C, Wyllie A, Bailie T, Austin Z. A needs assessment study of hospital pharmacy residency preceptors. *The Canadian journal of hospital pharmacy*. 2012 May;65(3):202.
24. Cerulli J, Briceland LL. A streamlined training program for community pharmacy advanced practice preceptors to enable optimal experiential learning opportunities. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2004 Sep;68(1):9.
25. Farmaceutska komora Srbije. Nacionalni dokument za procenu kompetencija farmaceuta. Dostupno na:
http://www.farmkom.rs/images/stories/dokumenta/onama/ostala_dokumenta/nacionalni-okviri-za-procenu-kompetencija-farmaceuta-final.pdf. Datum posljednjeg pristupa 12. februar 2017. godine.
26. International Pharmaceutical Federation A Global Competency Framework. The Hague, The Netherlands: International Pharmaceutical Federation (FIP); 2012.
27. Wilkinson ST, Couldry R, Phillips H, Buck B. Preceptor development: providing effective feedback. *Hospital pharmacy*. 2013 Jan;48(1):26-32.
28. Woloschuk DM, Raymond CB. Development and evaluation of a workplace-based preceptor training course for pharmacy practitioners. *Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada*. 2012 Sep;145(5):231-6.
29. Vos SS, Trewet CB. A comprehensive approach to preceptor development. *American journal of pharmaceutical education*. 2012 Apr;76(3):47.
30. Zeind CS, Zdanowicz M, MacDonald K, Parkhurst C, King C, Wizwer P. Developing a sustainable faculty mentoring program. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2005 Sep;69(5):100.

Professional development for pharmacy preceptors: challenges and problems

Ana Golić Jelić^{1*}, Ljiljana Tasić², Dušanka Krajnović²,
Marina Odalović²

¹University of Banja Luka – Medical Faculty, Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

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

*Stepe Stepanovića 181D Banja Luka, Bosna and Herzegovina
golicana@yahoo.com

Summary

The importance of preceptorship programs, for pharmacists and other health professionals, in order to develop careers and increase satisfaction at the work was recognized more than 30 years ago, while precepting is associated with positive personal and professional outcomes. The aim of this review was systematic review of the development and evaluation of preceptorship programs for pharmacist and identifying challenges and problems for preceptors. An electronic database PubMed was searched (last searched December 11, 2016). A total of 124 reports were found, and only 5 of them met our inclusion criteria. All of them assessed the development and evaluation of preceptorship programs, and also, helped us to identify challenges and problems. Assessed quality of two studies was high, two were assessed as moderate, and one study had low quality. Most studies showed an increase in mentors and interns confidence and job satisfaction and improved skills in critical thinking and problem solving after completing a preceptorship program. More original research is needed, and a small number of publication in this field is a confirmation by itself.

Keywords: preceptors, pharmacy practice, professional development

Značaj određivanja koštanih biomarkera u proceni rizika od fraktura i praćenju terapije kod pacijenata sa osteoporozom

**Anđelka Milić¹, Milena Đurić¹, Gordana Gajić¹, Milan Mitrović¹,
Ljiljana Urošević¹, Veljko Jovanović¹, Budimir Ješić¹,
Radmila Kovačević¹, Jelena Vekić^{2*}, Aleksandra Zeljković²,
Aleksandra Stefanović², Ana Ninić², Vesna Spasojević-Kalimanovska²**

¹Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica”, Beograd, Srbija;

²Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

* Autor za korespondenciju: Jelena Vekić

Tel. + 381 11 3951 266; e-mail: jelena.vekic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Osteoporoza se karakteriše smanjenom mineralnom gustinom kostiju, što povećava fragilnost kostiju i rizik za nastanak fraktura. U ovoj studiji pratili smo 48 pacijentkinja sa osteoporozom tokom tri meseca sa ciljem da utvrdimo značaj određivanja koštanih biomarkera u proceni rizika od fraktura i praćenju terapije osteoporoze. Tokom trajanja studije 32 pacijentkinje su bile na antiresorptivnoj, a 16 na anaboličkoj terapiji. Svim pacijentkinjama odredili smo aktivnost alkalne fosfataze (ALP) i koncentracije osteokalcina, C-terminalnog telopeptida kolagena tip I i vitamina D u serumu pre i tri meseca nakon uvođenja terapije. Sa povećanjem nivoa osteokalcina i ALP rastao je rizik za smanjenje mineralne gustine kostiju (BMD). Antiresorptivna terapija dovela je do značajnog smanjenja koncentracija C-terminalnog telopeptida ($P<0,001$) i osteokalcina ($P<0,001$). Tokom anaboličke terapije nivo osteokalcina je značajno porastao ($P<0,01$). Na početku studije 25,5% pacijentkinja je imalo optimalne koncentracije 25(OH)D u serumu, a tešku deficijenciju 17% žena. Nakon 3 meseca suplementacije većina je poboljšala status vitamina D ($P<0,001$). Naši rezultati ukazuju da određivanje osteokalcina i C-terminalnog telopeptida može biti korisno za predviđanje rizika za smanjenje BMD i praćenje efekata terapije osteoporoze. Takođe, potvrđena je važnost određivanja koncentracije 25(OH)D za procenu statusa vitamina D u osteoporozi, u cilju otkrivanja pacijenata sa insuficijencijom i utvrđivanja potrebe za suplementacijom.

Ključne reči: osteoporoza; koštani biomarkeri; vitamin D; praćenje terapije.

Uvod

Nastanak osteoporoze je rezultat disbalansa između procesa stvaranja i resorpcije kostiju. Karakteriše se smanjenom koštanom masom i poremećajem mikroarhitekture koštanog tkiva, što vodi do povećane fragilnosti kostiju, te posledično do većeg rizika za nastanak fraktura. Kost zahvaćena osteoporozom odlikuje se izraženim gubitkom minerala, uz smanjenje gustine koštane mase. Teška osteoporoza podrazumeva i prisustvo patoloških fraktura (1).

U regulaciji remodelovanja kostiju kod žena važnu ulogu ima estradiol. Sinteza ovog hormona značajno opada u menopauzi, što dovodi do iznenadnog i brzog gubitka koštane mase, čime se stimuliše razvoj osteoporoze. U određenim populacijama verovatnoća za nastanak fraktura u menopauzi dostiže i 40%, što je blisko verovatnoći za razvoj kardiovaskularnih bolesti (1).

Dijagnoza osteoporoze postavlja se osteodenzitometrijom. Danas se DEXA metoda (eng. *dual-energy X-ray absorptometry*) smatra zlatnim standardom za rano otkrivanje osteoporoze, kao i za praćenje terapije. Ovom metodom se procenjuje mineralna gustina kostiju (eng. *bone mineral density*, BMD), koja se najčešće izražava u vidu T ili Z skora. T skor predstavlja odstupanje BMD vrednosti pacijenta od srednje vrednosti BMD mlade odrasle osobe ženskog pola, izraženo u broju standardnih devijacija (SD). Dijagnoza osteoporoze se postavlja ukoliko je mineralna gustina kostiju manja od $-2,5$ SD (2).

Primena BMD u kliničkoj praksi u cilju procene rizika od fraktura ukazala je na izvesne nedostatke ovog parametra. Naime, utvrđeno je da BMD ima nisku osetljivost, jer se prelomi mogu javiti i kod pacijenata sa osteopenijom (T skor manji od -1 , a veći od $-2,5$ SD). Stoga su u novije vreme istraživanja usmerena ka identifikaciji drugih faktora rizika, pored BMD, kao i ispitivanju prediktivne sposobnosti koncentracije koštanih biomarkera, sa ciljem da se tačnije proceni rizik od fraktura (3). To je dovelo do razvoja FRAX skora (eng. *Fracture Risk Assessment Tool*), kojim se procenjuje verovatnoća za nastanak fraktura u narednih 10 godina. Primenom FRAX skora omogućen je individualni pristup pacijentu, jer on objedinjuje prisutne faktore rizika sa rizikom procenjenim na osnovu BMD vrata femura (3).

Laboratorijski testovi za procenu metabolizma koštanog tkiva podrazumevaju određivanje statusa minerala i markera sinteze i resorpcije kostiju. U toku procesa formiranja kostiju osteoblasti sekretuju osteokalcin, peptide prokolagena tipa I i alkalnu fosfatazu (ALP), dok se tokom procesa razgradnje kostiju oslobađaju piridinolini, kao i N- i C terminalni telopeptidi kolagena tipa I. Povišene vrednosti koštanih biomarkera u serumu ili urinu ukazuju na viši stepen remodelovanja kostiju, odnosno na povećan gubitak koštane mase (4). Istraživači EPIDOS studije su među prvima utvrdili značajnu vezu između koncentracije koštanih biomarkera i rizika od preloma kuka tokom dvogodišnjeg praćenja pacijenata sa osteoporozom (5).

Cilj lečenja osteoporoze je prevencija nastanka ili ponavljanja fraktura. Prema Evropskom vodiču za dijagnozu i terapiju osteoporoze, u terapiji se najčešće primenjuju

bisfosfonati, derivati paratiroidnog hormona (PTH), denosumab i stroncijum-ranelat (6). Za razliku od BMD, koji pruža informacije o terapijskom učinku tek posle godinu dana, određivanjem koncentracije koštanih biomarkera efekat terapije se može sagledati nakon znatno kraćeg perioda (6).

U ovoj prospektivnoj studiji pratili smo pacijentkinje sa osteoporozom tokom tri meseca, sa ciljem da utvrdimo značaj određivanja koštanih biomarkera u proceni rizika od fraktura i praćenju terapije osteoporoze.

Materijal i metode

Ispitanici

U studiji je učestvovalo 48 pacijentkinja Instituta za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“, starosti $64,6 \pm 9,4$ godina. Svim pacijentkinjama je potvrđena osteoporoza na osnovu rezultata BMD (T skor medijana: $-3,2$ SD, interkvartilni raspon: $-3,8 - -2,7$ SD). Većina pacijentkinja ($n=46$) je bila u menopauzi u trajanju od $15,8 \pm 9,3$ godina. Kod 43 pacijentkinje menopauza je nastupila prirodnim putem, dok je kod 5 pacijentkinja menopauza posledica histerektomije. Konzilijum lekara za osteoporozu je svim pacijentkinjama ordinirao antiresorptivnu (bisfosfonati) ili anaboličku (PTH) terapiju, u kombinaciji sa vitaminom D (1000 IJ/dan) i pojačanim dijetarnim unosom kalcijuma.

Protokol studije

Na početku studije prikupljeni su demografski i klinički podaci o pacijentkinjama, koji su bili relevantni za ovo istraživanje (starost, telesna težina i visina, uzrok i dužina trajanja menopauze, porodična istorija osteoporoze, prethodne frakture kostiju i njihova lokacija, podaci o životnim navikama – fizička aktivnost, unos alkohola i pušenje). Iz podataka za visinu i težinu izračunat je indeks telesne mase (ITM). Uzorci krvi za laboratorijska ispitivanja su uzeti na početku studije, pre nego što je započeta terapija, kao i tri meseca nakon primene propisane terapije. Istraživanje je planirano i izvedeno poštujući etičke principe Helsinške deklaracije, a na osnovu odobrenja Etičkog odbora Instituta za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“.

Biohemijske analize

Uzorci krvi iz prednje kubitalne vene su uzeti u jutarnjim časovima, posle noćnog gladovanja, pre početka i nakon tri meseca od početka uzimanja terapije. Serum je izdvojen od krvnih ćelija u toku jednog sata i uzorci analizirani na biohemijskom analizatoru Olympus AU 640 (BeckmanCoulter Ireland Inc, Ireland) i imunohemijskom analizatoru Cobas e411 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany). Aktivnost ALP je određena IFCC preporučenom metodom. Koncentracije osteokalcina i C terminalnog peptida određene su metodom elektrohemiluminiscencije (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany), a koncentracija 25(OH)D kompetitivnim elektrohemiluminiscentnim testom (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany).

Procena rizika od fraktura

Svim pacijentkinjama je procenjen globalni rizik od fraktura i rizik za frakturu kuka unarednih 10 godina primenom FRAX kalkulatora Svetske zdravstvene organizacije. FRAX skor rizika je izračunat na osnovu podataka o: polu, starosti, telesnoj težini i visini, porodičnoj istoriji osteoporoze, prethodnim frakturama ili reumatoidnom artritisu u istoriji bolesti, pušenju, konzumiranju alkohola, primeni glukokortikoida, sekundarnoj osteoporozi i vrednosti BMD skora vrata femura. Visok rizik od frakture kuka u narednih 10 godina definisan je na osnovu granične vrednosti FRAX skora od 3%. Granična vrednost FRAX skora za globalni rizik od fraktura je bila $\geq 20\%$ (3).

Statistička analiza

Kontinuirani podaci su prikazani kao aritmetičke srednje vrednosti i standardne devijacije za normalno distribuirane parametre. Promenljive koje nisu pratile normalnu raspodelu prikazane su kao medijane i interkvartilni rasponi. Kategorički podaci su prikazani kao apsolutne ili relativne frekvence. Razlike između grupa u slučaju normalno distribuiranih kontinuiranih podataka su analizirane Student-ovim t-testom, a za promenljive koje ne prate normalnu raspodelu korišćen je Mann-Whitney U test i Kruskal-Wallis-ov test. Razlike između kategoričkih promenljivih proveravane su upotrebom Chi-kvadrat testa. Efekat terapije je analiziran primenom Student-ovog t-testa za razliku parova, kada su promenljive pratile normalnu raspodelu. Za asimetrično distribuirane podatke efekat terapije je analiziran primenom Wilcoxon-ovog testa za uparene uzorke. Za proveru korelacije između parametara korišćena je Spearman-ova neparametarska korelaciona analiza. Binarnom logističkom regresionom analizom ispitivana je povezanost koncentracija koštanih markera sa BMD. Kao minimalni uslov za postojanje statističke značajnosti smatrana je verovatnoća $P \leq 0,05$.

Rezultati

U ispitivanoj grupi najučestaliji faktori rizika za razvoj osteoporoze bili su fizička neaktivnost (85,3% pacijentkinja) i pušenje (25% pacijentkinja). Porodičnu istoriju osteoporoze potvrdilo je 8 pacijentkinja. Skoro polovina ispitanica (47,9%) je imala povišen ITM ($>25 \text{ kg/m}^2$), a svaka osma pacijentkinja je bila gojazna. Prethodne frakture kostiju utvrđene su kod 29 žena, od čega je 51,7% imalo frakturu distalnog radijusa, 27,6% frakturu pršljena, a 6,9% frakturu proksimalnog femura. Višestruke frakture imalo je 13,8% pacijentkinja.

Analiza uticaja pušenja, kao važnog faktora rizika za nastanak osteoporoze, pokazala je da je BMD skor niži, a koncentracija C terminalnog peptida viša u grupi žena koje puše, ali bez statističke značajnosti (pušači, medijana: 546,0 pg/mL; interkvartilni raspon: 451,7-750,9 pg/mL vs. nepušači, medijana: 527,8 pg/mL; interkvartilni raspon: 334,4-740,5 pg/mL; $P=0,495$). U dodatnoj analizi među pušačima utvrdili smo da žene koje dnevno konzumiraju više od 10 cigareta ($n=8$) imaju značajno niže vrednosti BMD skora (medijana: -3,8; interkvartilni raspon: -4,2 – -3,2) od žena

koje konzumiraju do 10 cigareta na dan (medijana: -2,8; interkvartilni raspon: -2,6 – 0,8; $P < 0,05$). Takođe, aktivnost ALP je bila značajno viša ($P < 0,05$) kod žena koje konzumiraju više od 10 cigareta (medijana: 80 IJ/L; interkvartilni raspon: 74-99 IJ/L) nego kod žena koje konzumiraju do 10 cigareta u toku dana (medijana: 71 IJ/L; interkvartilni raspon: 46-74 IJ/L).

Sa ciljem da se utvrdi kako se biohemijski markeri osteoporoze menjaju u zavisnosti od promene mineralne gustine kostiju, sve pacijentkinje su razvrstane na osnovu tercilnih vrednosti BMD skora. Tri grupe pacijentkinja su bile sličnih godina i nisu se razlikovale po ITM i periodu trajanja menopauze (Tabela I). Analiza markera sinteze i resorpcije kostiju je pokazala značajne promene u koncentraciji osteokalcina ($P < 0,05$) i aktivnosti ALP ($P < 0,05$) sa smanjenjem mineralne gustine kostiju (Slika 1). U *post-hoc* analizi je utvrđeno da su koncentracije osteokalcina kod pacijentkinja sa najnižom mineralnom gustinom kostiju (I tercil BMD skora) značajno više ($P < 0,05$) od koncentracija kod pacijentkinja sa najvišim vrednostima BMD (III tercil). Na sličan način, utvrdili smo da je aktivnost ALP kod pacijentkinja sa najnižom mineralnom gustinom kostiju (I tercil BMD skora) značajno veća od aktivnosti ALP izmerene kod pacijentkinja u II tercilu ($P < 0,05$) i III tercilu ($P < 0,01$) BMD skora. Spearman-ova korelaciona analiza je potvrdila da je BMD u inverznoj korelaciji sa aktivnošću ALP ($r = -0,403$; $P < 0,01$) i koncentracijom osteokalcina ($r = -0,316$; $P < 0,05$).

Tabela I Kliničke karakteristike pacijentkinja po tercilima BMD

Table I Clinical characteristics of the patients according to BMD tertiles

	BMD T skor, SD			<i>P</i>
	I tercil (-5,4 – -3,5)	II tercil (-3,4 – -2,7)	III tercil (-2,6 – 1,7)	
Starost, godine	62,1 ± 8,6	66,3 ± 10,5	65,3 ± 8,9	0,416
Trajanje menopauze, godine	12,6 ± 8,7	17,4 ± 10,2	17,6 ± 8,5	0,241
ITM, kg/m ²	24,69 ± 4,16	25,17 ± 4,06	24,37 ± 3,48	0,842

Rezultati su prikazani kao srednje vrednosti ± standardne devijacije i poređeni ANOVA testom.

Uzimajući u obzir prethodne rezultate, analiza je nastavljena sa ciljem da se ispita značaj određivanja koncentracije osteokalcina i aktivnosti ALP u predviđanju progresije demineralizacije koštanog tkiva. Rizičnu grupu činile su pacijentkinje u I tercilu (BMD skor $\leq -3,5$ SD), a referentnu grupu pacijentkinje u III tercilu BMD skora (BMD skor $\geq -2,6$ SD). Primenom binarne logističke regresione analize utvrdili smo da rizik za smanjenje mineralne koštane mase raste za 12% ukoliko se koncentracije osteokalcina poveća za 1SD (OR = 1,118; 95% CI: 1,012-1,234; $P < 0,05$). Na sličan način smo

utvrdili da sa porastom aktivnosti ALP za 1SD rizik za smanjenje mineralne koštane mase raste za 10% (OR = 1,105; 95% CI: 1,014-1,203; $P < 0,05$).

Na početku studije globalni rizik od fraktura u narednih 10 godina u ispitivanoj grupi pacijentkinja u proseku je iznosio 14,1% (medijana: 12%; interkvartilni raspon: 7,2-16%). Prosečan rizik za frakturu kuka iznosio je 6,7% (medijana: 4,2%; interkvartilni raspon: 1,5-7,6%). Visok rizik od frakture kuka u narednih 10 godina imalo je 62,8% pacijentkinja. Na osnovu granične vrednosti FRAX skora za globalni rizik od fraktura $\geq 20\%$ u kategoriju visokog rizika svrstano je 16,7% pacijentkinja. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama markera sinteze i resorpcije kostiju između pacijentkinja sa visokim i niskim rizikom od frakture kuka. Takođe, koncentracije koštanih biomarkera se nisu značajno razlikovale između pacijentkinja sa niskim rizikom i pacijentkinja koje imaju visok globalni rizik od fraktura u narednim godinama.

U nastavku analize ispitivali smo efekat terapije na vrednosti koštanih biomarkera. Na terapiji bisfosfonatima bile su 32 pacijentkinje, dok je anaboličku terapiju koristilo 16 pacijentkinja. Terapija bisfosfonatima tokom 3 meseca značajno je snizila koncentracije osteokalcina i C terminalnog peptida (Tabela II). Koncentracije osteokalcina su snižene u proseku za 32% (medijana: -32,3%; interkvartilni raspon: -48,4 – 24,0%), a koncentracije C terminalnog peptida za 60% (medijana: -59,9%; interkvartilni raspon: -78,5 – -39,2%). Klinički značajan pad koncentracije C terminalnog peptida ($\geq 35\%$) je zabeležen kod 78,1% pacijentkinja, dok je značajan pad koncentracije osteokalcina ($\geq 25\%$) utvrđen kod 68,8% pacijentkinja.

Tabela II Markeri sinteze i resorpcije kostiju na početku studije i nakon 3 meseca terapije

Table II Markers of bone synthesis and resorption at the study entry and after 3 months of therapy

	Pre terapije	Posle terapije	<i>P</i>
Terapija bisfosfonatima (n=32)			
ALP, IJ/L	78 (71-87)	56 (42-80)	0,093
Osteokalcin, $\mu\text{g/L}$	28,3 (21,9-35,5)	17,1 (14,7-22,8)	<0,001
C terminalni peptid, pg/mL	578,9 (397,4-755,7)	175,8 (119,2-297,1)	<0,001
Terapija sintetskim PTH (n=16)			
Osteokalcin, $\mu\text{g/L}$	24,9 (18,3-28,8)	44,2 (31,8-53,6)	<0,01
C terminalni peptid, pg/mL	505,7 (350,1-701,8)	525,4 (362,8-968,5)	0,279

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon) i poređeni Wilcoxon-ovim testom za uparene uzorke.

Nakon primene PTH tokom 3 meseca značajno je porasla koncentracija osteokalcina. U proseku, porast koncentracije osteokalcina je iznosio 64% (medijana: 64,1%; interkvartilni raspon: 35,6 – 123,5%). Razlika u koncentraciji C terminalnog peptida nije bila statistički značajna (Tabela II). U skladu sa prethodnim, značajan pad

($\geq 35\%$) koncentracije C terminalnog peptida zabeležen je samo kod 7,7% žena, dok je značajan porast osteokalcina ($\geq 25\%$) utvrđen kod 85,7% pacijentkinja.

Relativne promene koncentracija C terminalnog peptida i osteokalcina nakon terapije su dodatno evaluirane uzimajući u obzir početni FRAX skor rizika od fraktura u narednih 10 godina. Rezultati na Slici 2 prikazuju medijane relativnih promena koncentracija C terminalnog peptida i osteokalcina u zavisnosti od FRAX skora. Uočava se da je pad koncentracije C terminalnog peptida nakon terapije izraženiji kod pacijentkinja koje su na početku studije imale nizak rizik za frakturu kuka, iako razlika nije statistički značajna ($P=0,129$). Slično, promene u koncentraciji oba koštana biomarkera bile su veće u grupi sa početnim niskim rizikom od fraktura.

Na kraju smo analizirali uticaj suplementacije tokom tri meseca na status vitamina D (Tabela III). Utvrdili smo da je na početku studije tek četvrtina pacijentkinja (25,5%) imala optimalne koncentracije 25(OH)D u serumu, dok je tešku deficijenciju imalo 17% žena sa osteoporozom. Posle tri meseca suplementacije optimalne koncentracije 25(OH)D je imalo 83% pacijentkinja, a umerenu deficijenciju ovog vitamina 17% pacijentkinja. Nakon suplementacije nije bilo slučajeva sa teškom deficijencijom. Rezultati Chi-kvadrat testa su potvrdili da je nakon tri meseca suplementacije većina pacijentkinja poboljšala status vitamina D, u odnosu na stanje sa početka studije ($P<0,001$).

Tabela III Status vitamina D kod svih pacijentkinja na početku studije i nakon 3 meseca suplementacije

Table III Vitamin D status at the study entry and after 3 months of supplementation in all patients

Parametar	Pre terapije	Posle terapije	<i>P</i>
25(OH)D, nmol/L	49,15 ± 2,84	91,24 ± 2,77	$P<0,001$
Teška deficijencija (< 25 nmol/L), %	17	0	$P<0,001$ #
Umerena deficijencija (25-60 nmol/L), %	57,5	17	
Optimalna koncentracija (60-200 nmol/L), %	25,5	83	

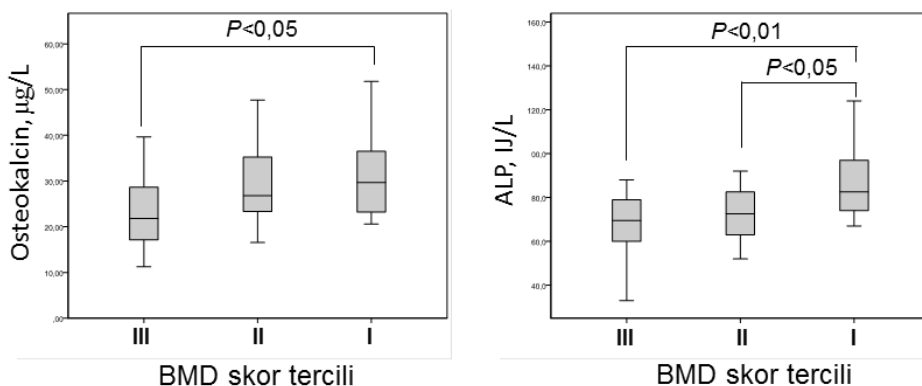
Podaci su poređeni Chi-kvadrat testom.

Diskusija

Poslednjih godina postignut je veliki napredak u razumevanju kliničkog značaja koštanih biomarkera kod pacijenata sa osteoporozom. Ako se uzme u obzir fiziološki proces remodelovanja kostiju, idealni biomarkeri osteoporoze bi trebalo da omogućće postavljanje dijagnoze ovog oboljenja, odabir adekvatnog vida terapije (antiresorptivna ili anabolička) i njeno praćenje, kao i da unaprede predviđanje rizika za nastanak

fraktura na osnovu BMD. U ovoj prospektivnoj studiji pratili smo pacijentkinje sa osteoporozom tokom tri meseca sa ciljem da utvrdimo značaj određivanja koštanih biomarkera u proceni rizika od fraktura i praćenju efekata terapije. U tu svrhu odabrana su dva markera sinteze i resorpcije kostiju (ALP i C terminalni telopeptid) i osteokalcin, kao marker ukupnog koštanog prometa.

Naši rezultati su pokazali da povećanje koncentracije koštanih biomarkera u serumu dobro korelira sa smanjenjem mineralne gustine kostiju. Naime, utvrdili smo da se najviše vrednosti osteokalcina i ALP javljaju kod pacijentkinja sa najnižim BMD (Slika 1), a da sa porastom oba parametra značajno raste rizik za smanjenje mineralne koštane mase. Prema našim rezultatima, na osnovu vrednosti ovih parametara moguće je predvideti rizik za gubitak mineralne koštane mase u slučaju nelečene osteoporoze, što može biti od značaja za pravovremeno uvođenje terapije. Pored toga, ovaj nalaz govori u prilog određivanju koncentracije osteokalcina i aktivnosti ALP u inicijalnoj proceni rizika od fraktura, budući da su prethodne studije pokazale da je povećanje vrednosti BMD, ali i koštanih biomarkera, povezano sa njihovim nastankom (7).



Slika 1. Koncentracija osteokalcina i aktivnost ALP po tercilima BMD skora

Figure 1. Osteocalcin concentration and ALP activity according to BMD score tertiles

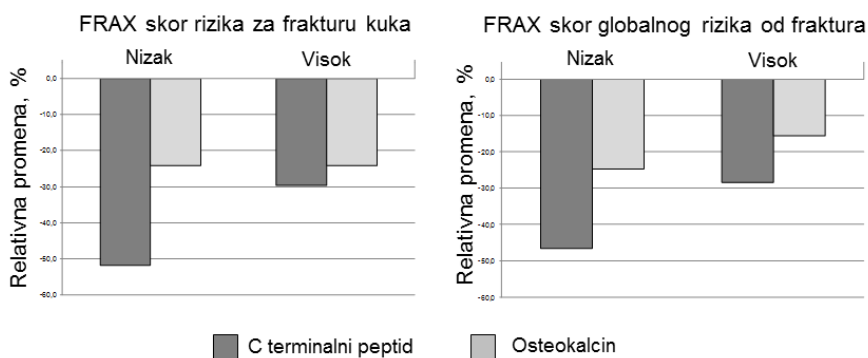
Savremeni klinički pristup pacijentima sa osteoporozom podrazumeva procenu rizika za nastanak fraktura u narednih 10 godina, primenom algoritama koji kombinuju BMD i ostale prisutne faktore rizika, a u svrhu odabira adekvatne terapije za svakog pacijenta. Značaj ispitivanja faktora rizika je pokazan i u ovoj studiji, jer smo utvrdili da kod pušača dolazi do smanjenja mineralne gustine kostiju i porasta koncentracije koštanih biomarkera u serumu. Vremenski okvir naše studije nije bio dovoljno dug da zabeležimo nastanak fraktura kao jedan od ishoda, niti da ispratimo promene BMD nakon terapije, te smo svim pacijentkinjama procenili rizik za nastanak fraktura na početku studije primenom FRAX skora. Pošto se za procenu rizika ne uzimaju u obzir vrednosti koštanih biomarkera, uporedili smo koncentracije markera sinteze i resorpcije kostiju kod pacijenata sa niskim i visokim FRAX skorom rizika. Rezultati su pokazali

da razlike u koncentracijama koštanih biomarkera između pacijentkinja sa visokim i niskim rizikom za frakturu kuka, kao i među grupama pacijentkinja sa niskim i visokim globalnim rizikom od fraktura u narednih 10 godina nisu bile značajne. U nedavnoj meta-analizi Morris i saradnici (8) su utvrdili da je prediktivna vrednost koštanih biomarkera u proceni rizika za nastanak fraktura kod pacijenata sa osteoporozom umerena. Naši rezultati se slažu sa zaključcima koje su izveli ovi autori (8), a takođe ukazuju da se vrednosti koštanih biomarkera ne mogu koristiti za stratifikaciju pacijenata prema stepenu rizika od fraktura.

Na osnovu dosadašnjih istraživanja, najviše je dokaza koji govore u prilog određivanju koštanih biomarkera za praćenje terapije osteoporoze. Promene biohemijskih markera stvaranja i/ili resorpcije kostiju nakon uvođenja terapije su mnogo brže i veće u poređenju sa BMD (9). Na osnovu preporuka međunarodnih vodiča za lečenje osteoporoze, lekovi prve linije u prevenciji fraktura su bifosfonati, te je i najveći broj naših pacijentkinja primao ovu terapiju. Antiresorptivna aktivnost bifosfonata ogleda se u redukciji mobilizacije i aktivacije osteoklasta, kao i njihovoj ubrzanjoj apoptozi, a većina lekova iz ove grupe indukuje pad prometa kostiju u roku od nekoliko nedelja ili meseci (10). U skladu sa prethodnim, kod naših pacijentkinja koje su bile na antiresorptivnoj terapiji došlo je do statistički značajnog pada nivoa koštanih markera već nakon tri meseca od uvođenja terapije (Tabela II). Koncentracije osteokalcina snižene su u proseku za 32% u odnosu na vrednosti pre početka terapije, a koncentracije C terminalnog peptida za 60%. Klinički značajan pad koncentracije C terminalnog peptida je zabeležen kod 78,1% pacijentkinja, dok je značajan pad koncentracije osteokalcina utvrđen kod 68,8% pacijentkinja. Dobijeni rezultati su u skladu sa literaturnim podacima da antiresorptivna terapija dovodi do ranijeg pada koncentracije markera resorpcije, a kasnije i do sniženja koncentracije markera formiranja kostiju (10).

Anabolička terapija osteoporoze ima za cilj da pospeši izgradnju koštanog matriksa. Naši rezultati su pokazali da tri meseca od početka anaboličke terapije dolazi do značajnog povećanja koncentracije osteokalcina (Tabela II), pri čemu je porast utvrđen kod 85,7% pacijentkinja. Koncentracija C terminalnog peptida, koji predstavlja marker resorpcije kostiju, nije se značajno promenila, što se i moglo očekivati. Uzimajući u obzir ekonomske aspekte laboratorijskih određivanja, naši rezultati pokazuju da se određivanje pojedinačnog markera sinteze ili resorpcije kostiju, umesto kompletnog panela koštanih biomarkera, može smatrati dovoljnim za brzu procenu efikasnosti i adherencije tokom terapije osteoporoze, što su takođe primetili i drugi autori (11). U tom smislu, efekte antiresorptivne terapije moguće je pratiti određivanjem koncentracije C terminalnog telopeptida, a efekte anaboličke terapije određivanjem osteokalcina.

Rezultati ove studije izdvojili su osteokalcin kao važan parametar za praćenje pacijenata sa osteoporozom. Osteokalcin je indikator sintetske funkcije osteoblasta i njegova serumska koncentracija korelira sa brzinom formiranja koštanog matriksa. Međutim, pošto se oslobađa iz koštanog matriksa i tokom resorpcije, osteokalcin se smatra markerom koštanog prometa (4). U našoj studiji koncentracija osteokalcina se menjala kao odgovor na i antiresorptivnu i na anaboličku terapiju (Tabela II). Pored toga, nivo osteokalcina na početku studije bio je u značajnoj korelaciji sa BMD. Iako se konačni efekti terapije procenjuju na osnovu vrednosti BMD, najranije godinu dana od početka terapije, moglo bi se očekivati da će koncentracije ovog biomarkera i nakon godinu dana terapije pokazati značajnu vezu sa BMD, što bi trebalo potvrditi u prospektivnim istraživanjima sa dužim periodom praćenja. Ovde treba napomenuti da su brojne studije potvrdile da je smanjenje rizika za nastanak fraktura, kao posledica terapije osteoporoze, u snažnijoj vezi sa smanjenjem nivoa koštanih biomarkera nego sa povećanjem BMD (10). Posmatranjem promena C terminalnog peptida i osteokalcina tri meseca nakon uvođenja terapije, utvrdili smo da je pozitivan učinak izraženiji kod pacijentkinja koje su na početku studije imale nizak FRAX rizik za frakturu kuka (Slika 2). Ovaj nalaz sugerije da bi analiza pomenutih markera u kraćim vremenskim razmacima mogla biti korisna za prognozu konačnih terapijskih efekata.



Slika 2. Promene u koncentraciji C terminalnogpeptida i osteokalcina nakon 3 meseca terapije u odnosu na početni rizik za frakturu kuka i globalni rizik od fraktura
Figure 2. Changes in C terminal telopeptide and osteocalcin concentrations after 3 months of therapy in relation to initial risk for hip fracture and global risk of fractures

Nedostatak vitamina D je dobro potvrđen faktor rizika za nastanak osteoporoze i osteomalacije (12). U ovom istraživanju smo potvrdili da više od polovine pacijentkinja sa osteoporozom ima umerenu deficijenciju vitamina D, dok je čak 17% njih u stadijumu teške deficijencije, koja se može objasniti efektima snižene koncentracije estrogena u menopauzi (13). Očekivano, nakon suplementacije tokom tri meseca optimalne koncentracije 25(OH)D u serumu imalo je 83%, a umerenu deficijenciju ovog vitamina 17% pacijentkinja (Tabela III). Na ovaj način smo potvrdili da vitamin D ima

suštinsku ulogu u homeostazi koštanog prometa, što je u skladu sa literaturnim podacima (14). Za razliku od vitamina D, stavovi u pogledu pojačanog dijetarnog unosa kalcijuma u prevenciji i terapiji osteoporoze nisu usaglašeni. Naime, ranije je opisana veza između pojačanog unosa kalcijuma i rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, kao posledica vaskularne kalcifikacije, što bi trebalo uzeti u obzir kada se dodatak kalcijuma u ishrani savetuje starijim osobama. Sa druge strane, u nedavno publikovanoj meta-analizi autori su zaključili da rezultati dosadašnjih istraživanja nisu pružili dovoljno dokaza o postojanju uzročno-posledične veze između pojačanog dijetarnog unosa kalcijuma i razvoja kardiovaskularnih oboljenja (15).

Treba napomenuti da ova studija ima nekoliko ograničenja. Najpre, pošto ovo istraživanje nije uključilo kontrolnu grupu, nismo bili u mogućnosti da analiziramo razlike u koncentracijama koštanih biomarkera između pacijentkinja sa osteoporozom i zdravih žena. Sem toga, naša studija je pratila pacijentkinje tokom tri meseca, pa nije bilo moguće uvideti da li je primenjena terapija dovela do značajne promene BMD, što predstavlja zlatni standard za praćenje terapije osteoporoze, ali se može meriti tek nakon godinu dana od početka terapije. S obzirom da je većina naših pacijentkinja bila u menopauzi, neophodna su dodatna istraživanja koja bi pokazala efekat pola i starosti pacijenta na uspešnost terapije osteoporoze.

Rezultati prikazani u ovom radu ukazuju da je određivanje koštanih biomarkera značajno u proceni rizika za smanjenje mineralne gustine kostiju i praćenju efekata terapije osteoporoze. Takođe, ova studija je potvrdila važnost određivanja koncentracije 25(OH)D za procenu statusa vitamina D u osteoporozi, u cilju otkrivanja pacijenata sa insuficijencijom i utvrđivanja potrebe za suplementacijom. Danas se kao najveće prepreke za širu primenu koštanih biomarkera kod pacijenata sa osteoporozom ističe veliki broj dostupnih parametara koji se neselektivno određuju, nedostatak standardizacije metoda i velika biološka varijacija analita (16). Sa daljim razvojem specifičnih i ekonomičnih testova moglo bi se očekivati da će određivanje ovih biohemijskih markera postati deo standardnog protokola za praćenje pacijenata na antiresorptivnoj i anaboličkoj terapiji osteoporoze.

Zahvalnica

Autori sa Katedre za medicinsku biohemiju Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta su finansijski podržani sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat br. 175035).

Literatura

1. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000;1:669-74.
2. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi: Osteoporoza. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Ministarstvo zdravlja RS, Medicinski fakultet u Beogradu, 2004.
3. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011;22:2395-411.
4. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2009;7:84-90.
5. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
7. Chubb SA, Byrnes E, Manning L, Beilby JP, Ebeling PR, Vasikaran SD, et al. Reference intervals for bone turnover markers and their association with incident hip fractures in older men: the Health in Men study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:90-9.
8. Morris HA, Eastell R, Jorgensen NR, Cavalier E, Vasikaran S, Chubb SA, et al. Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin Chim Acta* 2017;467:34-41.
9. Vasikaran SD, Cooper C, Kanis JA. Recommendations for bone marker standards in osteoporosis: what, why and where to now? *Ann Clin Biochem* 2011;48:91-2.
10. Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc* 2008;67:157-62.
11. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
12. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:585-91.
13. Tanzy ME, Camacho PM. Effect of vitamin D therapy on bone turnover markers in postmenopausal women with osteoporosis and osteopenia. *Endocr Pract* 2011;17:873-9.
14. Lerchbaum E. Vitamin D and menopause - a narrative review. *Maturitas* 2014;79:3-7.
15. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 165:856-66.
16. Brown JP. Bone turnover markers: defining a therapeutic target. *Clin Biochem* 2016;49:527-8.

Significance of bone biomarkers determination in the assessment of fracture risk and response to therapy in patients with osteoporosis

Andelka Milić¹, Milena Đurić¹, Gordana Gajić¹, Milan Mitrović¹,
Ljiljana Urošević¹, Veljko Jovanović¹, Budimir Ješić¹,
Radmila Kovačević¹, Jelena Vekić^{2*}, Aleksandra Zeljković²,
Aleksandra Stefanović², Ana Ninić², Vesna Spasojević-Kalimanovska²

¹ Institute for Orthopedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia;

² University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

* Corresponding author: Jelena Vekić

Tel. + 381 11 3951 266; e-mail: jelena.vekić@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Osteoporosis is characterised by reduced bone mineral density (BMD), increased bone fragility and risk of fractures. We investigated clinical significance of bone turnover biomarkers determination for the prediction of fracture risk and response to therapy. We performed three months follow-up study in 48 women with osteoporosis. During the follow-up period 32 patients were on antiresorptive and 16 patients received anabolic therapy. Serum alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin, C-terminal telopeptide of collagen type I and vitamin D were measured before and 3 months after initiation of the therapy. Higher osteocalcin and ALP levels were significantly associated with increased risk of BMD loss. Following antiresorptive therapy levels of C-terminal telopeptide ($P<0.001$) and osteocalcin ($P<0.001$) significantly decreased. Anabolic therapy significantly increased osteocalcin ($P<0.01$). At the study entry 25.5% of the patients had optimal levels of 25(OH)D and 17% had severe vitamin D deficiency. Vitamin D supplementation during three months improved vitamin D status of the patients ($P<0.001$). In conclusion, our data indicate that osteocalcin and C-terminal telopeptide determination may be useful for BMD loss prediction and monitoring of osteoporosis therapy. This study confirmed importance of vitamin D testing in osteoporosis in order to detect the patients with deficiency and determine the need for supplementation.

Keywords: osteoporosis; bone biomarkers; vitamin D; therapy monitoring.

Efekti *anti-age* kozmetičkih proizvoda - dokazivanje tvrdnji

Dragana Denić¹, Milica Lukić^{2*}, Gordana Vuleta², Snežana Savić²

¹Apoteka Niš, Bulevar dr Zorana Đinđića 6, 18000 Niš, Srbija

²Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Univerzitet u Beogradu-
Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

*e-mail: milica.lukic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Kozmetički proizvodi koji su obeleženi i reklamiraju se kao *anti-age*, čine vrstu kozmetičkih proizvoda namenjenih umanjenu pojavu vidljivih znakova starenja kože. Pod uticajem udruženih unutrašnjih i spoljašnjih faktora koji doprinose procesu starenja kože, javljaju se dominantni znakovi poput hiperpigmentacija, finih linija i bora, gubitka tonusa i elastičnosti kože. Koža koja stari gubi blistavost, a ton i boja kože postaju neujednačeni. Redovnom upotrebom odgovarajućih kozmetičkih proizvoda (najčešće krema i seruma), mogu se postići značajni rezultati u očuvanju mladalačkog izgleda kože. Efikasnost ovih proizvoda mora biti potvrđena, a proizvođačima su dostupne brojne tehnike i metode za ispitivanje površine kože i merenje njenih biofizičkih parametara.

Tvrdnje koje se ističu o kozmetičkom proizvodu, a u vezi su sa osobinama, aktivnim supstancama ili efikasnošću proizvoda, moraju se dokazati u skladu sa zahtevima Kozmetičke Uredbe EU 1223/2009, kako bi korisnici bili sigurni u proizvod koji su odabrali. U iznošenju tvrdnji o efektima, odnosno karakteristikama kozmetičkog proizvoda, dodatno se moraju poštovati zahtevi Uredbe EU 655/2013 o kozmetičkim tvrdnjama i odgovarajućih smernica/vodiča.

Ključne reči: *anti-age* proizvodi, znakovi starenja kože, efekti, tvrdnje.

Uvod

Proces starenja kože je neminovan kod svih ljudi i stoga ne čudi izuzetno veliko interesovanje kozmetičke industrije za formulisanje proizvoda koji bi u zadovoljavajućoj meri umanjili ili odložili pojavu različitih vidljivih znakova starenja kože. Sve je veći broj kozmetički aktivnih supstanci koje imaju zadatak da zaštite kožu od procesa koji dovode do njenog prevremenog starenja, na taj način što je štite od oksidativnog stresa izazvanog UV zračenjem i reaktivnim kiseoničnim vrstama. Sa druge strane, veliki značaj imaju aktivni sastojci koji mogu da nadoknade neophodnu vlagu i lipide u koži i održe njen mladalački izgled (1).

Efekti koje će kozmetički proizvodi, označeni kao *anti-age* ili kozmetički proizvodi za umanjjenje znakova starenja kože, ostvariti nakon primene, moraju biti dokazani od strane proizvođača koji plasiraju svoje proizvode na tržište EU. Uredba EU 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima (Kozmetička uredba) jasno ističe da je neophodno zaštititi korisnike od lažnih i nepotvrđenih izjava o efektima i karakteristikama kozmetičkih proizvoda (2, 3). Kako bi ispoštovali zahteve Kozmetičke uredbe, proizvođači, u saradnji sa istraživačima i naučnicima iz različitih oblasti, primenom brojnih neinvazivnih tehnika za merenje biofizičkih svojstava kože i procenu različitih efekata kozmetičkih proizvoda, obezbeđuju neophodne dokaze efikasnosti, odnosno potkrepljuju tvrdnje (*engl. claims*) vezane za njihove proizvode. Potvrđivanje efekata *anti-age* proizvoda, posmatrano sa aspekta primenjenih tehnika i dizajna studija, predstavlja najzahtevnija ispitivanja u domenu prikupljanja dokaza koji su osnov za određene kozmetičke tvrdnje (4).

U Srbiji još uvek ne postoje propisi koji bi nametnuli obavezu proizvođačima kozmetičkih proizvoda da sve navode na ambalaži svojih proizvoda, koji se odnose na sastojke, osobine i efikasnost tih proizvoda, moraju potvrditi odgovarajućim i validnim dokazima. Međutim, u narednom periodu se očekuje usklađivanje propisa o kozmetičkim proizvodima u našoj zemlji sa propisima i zahtevima u EU, pa samim tim i pooštrena kontrola dokumentacije o kozmetičkim proizvodima.

Zakonski propisi u EU koji se odnose na efikasnost kozmetičkih proizvoda

Stupanjem na snagu 7. amandmana na Kozmetičku direktivu 76/768/EC 2003. godine, zabranjeno je da se kozmetički sastojci (kozmetičke sirovine) i kozmetički proizvodi ispituju na životinjama (2). Ova zabrana uslovlila je intenzivan razvoj različitih alternativnih, *in vitro* i *in silico* metoda, koje su se razvijale sa ciljem ispitivanja bezbednosti kozmetičkih proizvoda. Uporedo sa razvojem alternativnih metoda razvijale su se i instrumentalne metode koje se zasnivaju na biofizičkim svojstvima kože (mehanička svojstva kože, električne karakteristike vode u koži, praćenje promena reljefa na koži, kao i merenje dubine bora i finih linija), a koje imaju za cilj *in vivo* ispitivanje efikasnosti kozmetičkih proizvoda (4).

Iako je Kozmetička direktiva predviđala da svaki navedeni efekat kozmetičkog proizvoda mora biti potvrđen, odnosno potkrepljen odgovarajućim dokazima, ovaj zahtev nije bio bliže definisan.

Novine koje je donela Kozmetička uredba odnose se pre svega na pooštrene zahteve vezane za bezbednost kozmetičkog proizvoda. Tako se u članu 11. definiše obaveza proizvođača da poseduje tzv. dosije sa informacijama o proizvodu (*engl.* Product information file, *skr.* PIF), koji će odgovorna osoba za taj proizvod čuvati tokom perioda od deset godina od dana izlaska poslednje serije tog proizvoda na tržište. Svi podaci koje PIF sadrži su intelektualna svojina kozmetičke kompanije i nisu dostupni javnosti, ali se moraju dostaviti određenim organima vlasti u slučaju podnošenja zahteva (2).

U okviru zahteva uredbe o obaveznim elementima PIF-a navodi se da se svaka izneta tvrdnja o efektima kozmetičkog proizvoda, gde je to opravdano prirodom proizvoda, mora potkrepiti dokazima. Ovo se odnosi na svaku iznetu tvrdnju u vezi sa osobinama, sastojaka ili efekata kozmetičkog proizvoda, bez obzira na sredstvo komunikacije i vrstu upotrebljenog marketinškog alata, ne uzimajući u obzir ciljnu grupu (potrošači ili profesionalci). Jedino se navodi, koji su očigledno u vezi sa namenom proizvoda, ne moraju potkrepiti dokazima (2,5).

Kada je reč o efikasnosti kozmetičkog proizvoda, zahtevi koje donosi Uredba EU 1223/2009, nisu značajno izmenjeni. U članu 20. ističe se da, kao i do sada, u procesu obeležavanja, plasiranja na tržište i reklamiranja kozmetičkih proizvoda ne treba koristiti tekst, nazive, zaštitni znak robne marke, slike i simbole i druge znake koji nagoveštavaju da ti proizvodi poseduju osobine ili funkcije koje inače nemaju (2). Odgovorna osoba za određeni kozmetički proizvod je dužna da utvrdi, najpre, da li je taj proizvod u skladu sa definicijom kozmetičkog proizvoda prema članu 2. Kozmetičke uredbe, a nakon toga i da proceni da li su tvrdnje navedene za kozmetički proizvod opravdane (2).

Tvrdnje

Prema Kozmetičkoj uredbi kozmetička tvrdnja je bilo koja informacija izneta u javnost, a u vezi je sa sadržajem, prirodom, osobinama ili efikasnošću tog proizvoda (2). Tvrdnje su dakle, izjave vezane za proizvod, koje se mogu nalaziti na pakovanju tog proizvoda, ali nisu obavezne. Svakako imaju za cilj promovisanje proizvoda i obaveštavanje potrošača, ali i povećanje prodaje. Veoma značajna novina u oblasti propisa jeste novi dokument kojim će se oblast vezana za tvrdnje, a time i efikasnost kozmetičkog proizvoda bliže definisati. Tako je Evropska komisija 2013. godine donela Uredbu EU 655/2013 kojom je ustanovila zajedničke kriterijume za tvrdnje o kozmetičkim proizvodima (6).

Evropsko udruženje kozmetičke industrije (*engl.* Cosmetics Europe), sa ciljem da pomogne i podrži kozmetičku industriju, izdalo je Smernice u skladu sa Uredbom 655/2013 kojima se detaljnije objašnjava okvir formiranja tvrdnji za kozmetičke

proizvode (6, 7). Ovaj dokument navodi šest zajedničkih kriterijuma kojima se moraju prilagoditi tvrdnje o kozmetičkim proizvodima i to su: Ukladenost sa zakonom, Istinitost, Podržavanje dokazima, Iskrenost, Poštenje i Odlučivanje na osnovu informacija (6, 7). Da bi iznete tvrdnje bile u skladu sa zakonskim okvirima potrebno je da korist koju proizvod može doneti potrošaču bude u skladu sa realnim očekivanjima potrošača, koja su nastala pod uticajem tvrdnji proizvođača, kao i to da tvrdnje budu podržane čvrstim, pouzdanim i jasnim dokazima. Posmatrano u najširem smislu, iskrenost bi zapravo bila osnovni i suštinski deo odgovornog pristupa prilikom plasiranja proizvoda na tržište i njegovog reklamiranja.

Kozmetičke tvrdnje i dokazivanje kozmetičkih tvrdnji

Navodi na kozmetičkim proizvodima i ostale tvrdnje koje se odnose na sastojke, osobine i performanse kozmetičkog proizvoda, u zavisnosti od same tvrdnje, moraju biti potkrepljeni odgovarajućim podacima iz stručne literature, ali i samostalnim ispitivanjima proizvođača (7).

Smernice za evaluaciju efikasnosti kozmetičkih proizvoda i za potkrepljivanje tvrdnji koje se tiču efikasnosti i performansi proizvoda izdalo je ranije pomenuto Evropsko udruženje kozmetičke industrije (8). U zavisnosti od vrste i namene kozmetičkog proizvoda moguće je kombinovati nekoliko pristupa za potkrepljivanje tvrdnji. Prvi i danas posebno značajan pristup predstavljaju *in vivo* senzorni testovi na humanim dobrovoljcima (vizuelna, taktilna i ponekad olfaktorna procena efekata kozmetičkih proizvoda od strane samih potrošača, ili od strane stručnjaka iz odgovarajućih oblasti) (9). *In vivo* instrumentalni testovi na humanim dobrovoljcima, odnosno neinvazivna biofizička merenja na koži kojima se mere određene biofizičke karakteristike kože predstavljaju najznačajnije metode za potkrepljivanje tvrdnji vezanih za efikasnost kozmetičkog proizvoda (8-10). Pored ovih ispitivanja, koja podrazumevaju prisustvo humanih ispitanika, mogu se izvoditi i *ex-/in vivo* instrumentalni testovi na humanim materijalima (poput oguljenih traka kože, delova kose i drugo) i *in vitro* testiranja (u laboratorijskim uslovima, na veštačkoj koži, kulturi ćelija, sintetskim membranama) (8). Pri tom, ovim testovima se ne predstavljaju realni uslovi upotrebe proizvoda, ali su značajni za objektivnu analizu specifičnih aktivnosti (8).

Efikasnost *anti-age* kozmetičkih proizvoda

Kako bi se tvrdnje vezane za efikasnost *anti-age* kozmetičkih proizvoda potkrepile dokazima u skladu sa zahtevima Kozmetičke uredbe, proizvođači mogu izvoditi različita biofizička merenja površine kože i njenih parametara koji su karakteristični za ostarelu kožu. Svi faktori koji utiču na starenje kože dovode konačno do promena u izgledu kože, pa se ona može opisati kao gruba, hrapava, naborana, sa finim linijama ili dubokim borama, neujednačenog tena, sa nepravilnostima na koži u vidu nejednake pigmentacije i pojave proširenih kapilara. Uz ove karakteristike, ostarela koža je dehidrirana i osetljivija na spoljne uticaje (9-11).

Dakle, karakteristike ostarele kože koje se manifestuju kao grubost i neravnine predstavljaju promene u elastičnosti kože. Hiperpigmentacije i neujednačenost tena su vidljive promene boje kože, a dehidriranost i osjetljivost su posledica promena u stepenu vlažnosti površinskih slojeva kože (koja je smanjena), i transepidermalnog gubitka vode (koji je povećan). Karakteristike ostarele kože u direktnoj su vezi sa željenim efektima *anti-age* kozmetičkih proizvoda i sa tvrdnjama koje se na njih odnose. Njihovo poznavanje od presudnog je značaja za ispravno dizajniranje studija kojima će se potkrepiti tvrdnje o efikasnosti *anti-age* kozmetičkih proizvoda (9, 10).

Merenje reljefa površine kože

Kako su promene reljefa površine kože (grubost i bore) prvi i najvidljiviji znakovi starenja kože, posebno su važna i verovatno najčešće sprovedena merenja u oblasti *anti-age* kozmetičkih proizvoda ona kojima se kvantitativno utvrđuje topologija (reljef) površine kože. Danas su za procenjivanje grubosti i neravnina na površini kože i merenje dubine bora dostupne razne instrumentalne metode, koje mogu biti direktne i indirektne. Neke od tih metoda su navedene u Tabeli I (9).

U svetu se trenutno za utvrđivanje topologije kože najviše primenjuje tzv. PRIMOS sistem (*engl.* Phase-shift Rapid In-vivo Measurement of Skin, GF Messtechnik GmbH, Teltow/Berlin, Nemačka). Drugi uređaji, koji funkcionišu po sličnom principu, ali se manje koriste su DermaTop ili FOITS sistem (*engl.* Fast Optical In-vivo Topometry of human Skin, Eotech, Marcoussis, Francuska) ili SkinBio tehnologije profilisanja kože (SkinBio Technologies, Cologne, Nemačka) (9).

Tabela I Metode za merenje reljefa površine kože (9)

Table I Methods for skin microrelief measurements (9)

Način izvođenja	Metoda	Karakteristike metode
Direktan	<i>In vivo</i> topometrija	Uglavnom se koristi za merenje naboranosti kože
Direktan	Klinička procena	Merenja bora i hrapavosti kože
Indirektan	Foto procena i analiza	Uglavnom se koristi za merenje naboranosti kože
Indirektan	Analiza imprinta	Uglavnom se koristi za merenje hrapavosti kože

Početakom devedesetih godina prošlog veka počelo se sa primenom neinvazivne metode za trodimenzionalnu (3D) analizu mikrostrukture kože DermaTop ili FOITS tehnologija, koja se zasniva na optičkim tehnikama merenja površine kože (9). Ovom metodom se uz pomoć sofisticiranih softvera vrši analiziranje obrađenih informacija koje su velikom brzinom prikupljene tokom skeniranja kože. Postoji mogućnost da se

dobijeni podaci prevedu u 3D oblik. Parametri hrapavosti, koji se dobijaju softverskim preračunima iz kompjuterski generisanih profila su u korelaciji sa nivoom hrapavosti kože i u saglasnosti sa DIN 4768 standardima (standardi ustanovljeni za utvrđivanje dubine neravnina na površini kože – kao mera hrapavosti) (9).

Za procenu hrapavosti kože i dalje se vrlo često koristi metoda silikonskih otisaka kože, poput one koja se koristi u stomatologiji. Radi utvrđivanja parametara hrapavosti kože, analiza otisaka se može vršiti različitim metodama. Neke od njih su skenirajuća elektronska mikroskopija, merenje prozračnosti, metoda „bacanja senki“ i tzv. granična projekcija (9-11).

Skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM) se može koristiti za 3D analizu površine kože sa visokom rezolucijom i uvećanjem i do 100 000 puta. Nedostatak ove metode je što nije kvantitativna i ne može se koristiti za merenje dubine ili širine bora, ali može obezbediti značajnu analizu kvaliteta ultrastrukture kože različitih regiona, naročito za praćenje procesa deskvamacije, pojačane ekfolijacije, ili za procenu hidracije kože (9, 10). Postupak merenja prozračnosti kože se sastoji u izradi specijalnog plavog silikonskog otiska i kvantitativne analize svetlosnih zraka koje propušta taj otisak. Posebna kamera registruje i snima propuštenu svetlost, a intenzitet svetlosti se prevodi u 3D model ispitivanog područja (11).

Fotografisanje delova kože i odgovarajuća procena dobijenih fotografija mogu imati široku primenu u analizi efekata *anti-age* kozmetičkih proizvoda. Veoma je značajan postupak, odnosno tehnika fotografisanja: odgovarajuća rezolucija, specijalna oprema za osvetljenje, pročišćavanje i uvećanje. Svi ovi parametri se pažljivo biraju u skladu sa ciljem studije i moraju biti standardizovani, kako bi rezultati bili validni. Procena efekata kozmetičkih proizvoda uz upotrebu ove tehnike je semikvantitativna (9-11).

Procenjivanje fotografija je postupak koji se može sprovoditi uz pogodan softver, koji omogućava objektivnu morfološku analizu nastalih fotografija ispitivanog predela kože (9). Linije teksture kože izgledaju tamnije na fotografiji i to se koristi za merenje variranja u visini nepravilnosti na koži. Metoda je pouzdana i kvantitativna, zahvaljujući određenim softverima, koji mogu registrovati promene u teksturi površine kože. Ako ne postoji mogućnost sprovođenja objektivnih kvantitativnih merenja uz pomoć odgovarajućih softvera, onda je uobičajen način za analizu podataka sa fotografija tzv. rangiranje fotografija uz pomoć panelista. Rangiranje se sprovodi u skladu sa zadatim kriterijumima, od strane procenitelja koji može biti jedan od volontera učesnika, potpuni laik ili obučeni ekspert, u zavisnosti od cilja i dizajna studije (9-11).

Merenje elastičnosti i čvrstine kože spada u biomehanička merenja kože i značajna je metoda za procenu efekata proizvoda koji utiču na poboljšanje tonusa i elastičnosti kože. Određivanje viskoelastičnih osobina je pravi pokazatelj biološke starosti kože (9, 12). Uređaji koji se koriste u ove svrhe vrše procenu sposobnosti kože da se odupre nanetom pritisku (procenjuje se zategnutost kože) i sposobnosti da se vrati u prvobitno stanje nakon uklanjanja sile (procenjuje se elastičnost kože) (12, 13). Dugi

niz godina za merenje viskoelastičnosti kože se širom sveta koristio aparat koji je prepoznat kao standard u kozmetologiji za ovu vrstu merenja, a to je Cutometer® (Courage+Khazaka Electronic, Nemačka) (12). Ovaj aparat je dizajniran da meri elastičnost površinskih slojeva kože koristeći metodu usisavanja dela površine kože pod uticajem negativnog pritiska sonde uređaja. Nakon definisanog vremena pritisak nestaje i koža se vraća u prvobitni položaj. Optički merni sistem unutar uređaja sonde meri intenzitet svetlosti koji je zavistan od dubine penetracije kože. Rezultati se prikazuju kao krive (dubina penetracije u mm / vreme u sek) tokom izvođenja merenja, odakle se odgovarajućim softverom mogu izračunati brojni značajni parametri (12).

Merenje boje i blistavosti kože

Koža koja zrači, koja je blistava zapravo je glatka, homogenog reljefa, ujednačenog tena i bez nesavršenosti. Savremene formulacije kozmetičkih proizvoda zahvaljujući specifičnim sastojcima mogu obezbediti trenutni kozmetički efekat koji se odnosi na poboljšanje ujednačenosti tena i boljeg sjaja kože. Jedan od načina je formulisanje proizvoda sa interferirajućim pigmentima koji imaju sposobnost da menjaju način na koji se svetlost reflektuje sa kože (13). Na taj način koža dobija prirodni, blistavi izgled, a ten kože je ujednačen. Takođe imaju uticaj i na poboljšanje taktilnih osobina kože, pa koža postaje svilenkasta i meka (13).

Merenje boje i blistavosti kože, kao i procenjivanje barijerne funkcije kože i hidratisanosti rožnog sloja je značajno jer se može upotrebiti kao dokaz za poboljšanje vidljivih promena na koži tokom procesa starenja, usled redovne primene odgovarajućih proizvoda za negu kože (9, 14).

Za posmatranje kapilarne mreže u dermisu vrlo često se koriste direktne mikroskopske i video mikroskopske tehnike sa različitim uvećanjima površine kože. Na taj način se može procenjivati boja kože jer je u korelaciji sa sadržajem hemoglobina u kapilarnoj mreži. Uređaji koji se koriste za merenje boje kože mogu se zasnivati i na detektovanju reflektovane svetlosti, kao što su hromometri i spektrokolorimetri (13-15).

Za ispitivanje teksture i boje kože mogu se koristiti i fotografije koje su snimljene pod standardnim uslovima, jer svetlost ima veliki uticaj na izgled i teksturu fotografisane kože. Priroda osvetljenja i položaj ispitanika prema izvoru svetlosti moraju biti standardizovani, kako bi se izbegla pogrešna procena (15).

Kada se za fotografisanje lica koristi polarizovana svetlost mogu se dobiti pouzdane informacije i može se napraviti razlika između procene površnijih i dubljih delova kože. Uobičajena refleksija, odsjaj sa površine kože, nosi informacije o reljefu površinskog dela kože, tj. o blistavosti kože (13,15).

Procenjivanje barijerne funkcije kože

Merenje transepidermalnog gubitka vode (TEGV), kao parametra procene barijerne funkcije kože je dobro proučeno i predstavlja neinvanzivnu metodu koja se širom sveta koristi više od pola veka (16). Brojne studije ispitivanja efikasnosti kozmetičkih proizvoda, kao i potkrepljivanje tvrdnji dokazima, bazirane su na

metodama merenja TEGV. Značajno je napomenuti da se TEGV ne meri direktno, jer je u pitanju proces difuzije kroz *stratum corneum*, već da uređaji mere tok vodene pare u vazduhu direktno iznad rožnog sloja (16). Merenje je izuzetno osetljivo i izvodi se pod strogo kontrolisanim uslovima. Temperatura, vlažnost, ali i protok vazduha u prostoriji za merenje moraju biti standardizovani, a ispitanici moraju poštovati definisane uslove i proceduru tokom merenja, kako bi izmereni fluks vodene pare zaista predstavljao TEGV, a ne isparavanje znoja sa površine kože ili vodenu paru iz prostorije (16).

Merenje hidratisanosti rožnog sloja

Sadržaj vlage u rožnom sloju veoma je značajan, jer predstavlja stepen hidratisanosti kože. Pored toga što je vlažeći efekat najčešći efekat kozmetičkih proizvoda i često se određuje sa ciljem utvrđivanja efikasnosti proizvoda koji hidratišu kožu, on je i dobar pokazatelj stanja u kom se koža nalazi (17). Kozmetički proizvodi koji se deklarišu kao proizvodi za poboljšanje hidratisanosti kože (*engl.* moisturisers) svoje efekte ostvaruju (17):

1. povećavajući kapacitet rožnog sloja za vezivanje vode (humektansi, sredstva koja formiraju hidrofilni film, komponente NMF);
2. sprečavajući gubitak vode preko kože (okluzivni sastojci);
3. jačajući integritet kožne barijere (masne kiseline, ceramidi, holesterol).

Za procenu hidracije kože mogu se koristiti različite metode bioinženjeringa kože (21). Neke od njih su vezane za merenje električnih svojstava kože, nekima se procenjuje stepen deskvamacije površine kože, a mogu se koristiti i različite spektroskopske metode. Ove metode su značajne ne samo za procenu efikasnosti kozmetičkih proizvoda za vlaženje kože, već i za razlikovanje zdrave od patološki izmenjene kože, poput aktiničnih keratoza kod ostarele kože ili iritirane i upaljane kože kod različitih dermatosa (17, 18).

Električna svojstva kože su u vezi sa sadržajem vode u rožnom sloju epidermisa i uslovljena su postojanjem ekstracelularne i intracelularne tečnosti u koži, ali i prisustvom membranskih proteina i drugih polarnih molekula koji vezuju vodu (17, 18). Neinvazivne metode za procenu stepena hidratisanosti kože merenjem električnih svojstava kože se široko koriste u ispitivanjima efikasnosti kozmetičkih proizvoda. Najčešće se govori o merenju električne provodljivosti, kapacitivnosti i impedance kože (18).

Za dokazivanje efekata kozmetičkih proizvoda za vlaženje kože, poslednjih desetak godina se sve intenzivnije koristi Ramanova spektroskopija (19). Ova vrsta spektroskopije, koja utvrđuje prirodu hemijskih veza, hemijsko okruženje i strukturu, nalazi svoju primenu ne samo u kozmetologiji i dermatologiji, već i u drugim medicinskim, biološkim, fizičkim i hemijskim granama, jer se može upotrebiti za jedinstvenu identifikaciju uzorka u bilo kom agregatnom stanju. Ovom metodom se može meriti hemijski sastav slojeva kože bez oštećenja tkiva, pa spada u neinvazivne

tehnike merenja što je od velikog značaja, jer se *in vivo* mogu meriti i pratiti promene na koži nakon primene kozmetičkih proizvoda (18, 19). Takođe, postoji mogućnost utvrđivanja stepena penetracije i permeacije kozmetički aktivnih supstanci i potvrđivanje njihovog efekta na dublje slojeve kože, kao i pH gradijent, gradijent vode i difuzioni gradijent aktivnih supstanci (19).

Dokazi i tvrdnje

Jasno je da proces dokazivanja, odnosno potkrepljivanja tvrdnji ima svoje, veoma važno, mesto u razvoju kozmetičkog proizvoda. Kozmetička industrija u EU danas ima zakonsku obavezu pružanja dokaza za tvrdnje. Ipak, i da nije tako ne treba izgubiti iz vida da je osnovni interes kozmetičke industrije zadovoljstvo korisnika i da su tvrdnje glavni način komunikacije proizvođača i korisnika. Ovo je razlog da, bez obzira na propise, svaka tvrdnja vezana za proizvod bude istinita (potvrđena odgovarajućim dokazima). Na ovaj način se održava integritet proizvođača kozmetičkog proizvoda i poverenje potrošača prema njima.

Razmatranja vezana za tvrdnje koje će se odnositi na kozmetički proizvod započinju mnogo pre plasiranja proizvoda na tržište, tačnije o njima se razmišlja pre samog razvoja formulacije kozmetičkog proizvoda. U centru procesa stvaranja tvrdnji je dijalog između tima formulatora (tehničkog razvoja) i marketinga, koji treba da prevedu tehničke podatke – dokaze u racionalne tvrdnje i interpretiraju ih tako da ih razume prosečan korisnik. Da bi se ovo postiglo neophodan je timski rad stručnjaka različitih profila.

Tržište kozmetičkih *anti-age* proizvoda je veoma veliko i raznovrsno, zbog čega je podjednako teško i konfuzno kako korisnicima, tako i kozmetolozima i farmaceutima da preporuče i odaberu odgovarajući proizvod za pojedinca. U tom pogledu, tvrdnje imaju važnu ulogu. Činjenica da za sve tvrdnje važeći propisi zahtevaju pouzdan set dokaza u velikoj meri može da poveća poverenje korisnika u sve navode koji prate kozmetički proizvod na tržištu.

U našoj zemlji, tržište kozmetičkih proizvoda za negu kože koja stari preplavljeno je različitim proizvodima, koji u svojim navodima obećavaju brzo i trenutno „brisanje“ bora i drugih znakova starenja kože, jer još uvek ne postoje propisi koji bi definisali ovu oblast. Očekuje se da će u narednom periodu uslediti usklađivanje naših propisa o kozmetičkim proizvodima sa postojećim u EU, čime bi se korisnici/potrošači zaštitili od plasiranja neistinitih informacija u vezi sa efektima kozmetičkih proizvoda, ali i dobili bezbedan kozmetički proizvod.

Literatura

1. Plećaš B, Živković L, Potparević B. Biologija i fiziologija starenja. Arh farm. 2009; 59:357-72.
2. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. Official Journal of the European Union. 22.12.2009. L 342/59.

3. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council on the animal testing and marketing ban and on the state of play in relation to alternative methods in the field of cosmetics. Brussels, 11.3.2013. 135 final:14-5.
4. Clarys P, Barel OA. New European Legislation Concerning Efficacy Claims of Cosmetic Products: An Overview of Different Methods of Evaluation. In: Barel A, Paye M, Maibach H, editors. Handbook of Cosmetic Science and Tehnology. Edition IV. New York: CRC Presss; 2014. p. 637-45.
5. Guidelines on the Product Information File (PIF) Requirement. Cosmetics Europe, 2011; 21-5.
6. Commission Regulation (EU) No 655/2013 of 10 July 2013.Official Journal of the European Union. L 190/31- L 190/34.
7. Guidelines to Commission Regulation (EU) No 655/2013 laying down common criteria for the justification of claims used in relation to cosmetic products. Cosmetics Europe, 2013; 12-2.
8. Guidelines for Evaluation of the Efficacy of Cosmetic Product. Cosmetics Europe, 2009; 20-4.
9. Koop U, Bretschneider T, Clemann S, Jaspers S. Skin Aging, Microrelief and Wrinkle Measurements. In: Barel A, Paye M, Maibach H, editors. Handbook of Cosmetic Science and Tehnology 4th Edition. CRC Presss. New York; 2014. p. 251-60.
10. Bloemen M, van Gerven M, van der Wal M, Verhaegen P, Middelkoop E. An objective device for measuring surface roughness of skin and scars. J Am Acad Dermatol. 2011; 64(4):706-15.
11. Trojahn C, Dobos G, Schario M, Ludriksone L, Blume-Peytavi U, Kottner J. Relation between skin micro-topography, roughness, and skin age. Skin Res Technol. 2015; 21(1):69-75.
12. Neto P, Ferreira M, Bahia F, Costa P. Improvement of the methods for skin mechanical properties evaluation through correlation between different techniques and factor analysis. Skin Res Technol. 2013; 19(4):405-16.
13. Howard E. Skin Care Products. In: Barel A, Paye M, Maibach H, editor. Handbook of Cosmetic Science and Tehnology. 4th Edition. CRC Presss. New York, 2014. p. 103-13.
14. Périn F, Saetun K, Pungpod P, Pram-On M, Périn V, Aroonrat N. A new method for the in vivo visual evaluation of the radiance of the Asian skin complexion. Conference of the Asian Societies of Cosmetics Scientists, Singapore, March 7–9, 2007.
15. Jeudy A, Mac-Mary S, Sainthillier JM, Lihoreau T, Fanian F, Humbert P. Skin Radiance Measurement. In: Barel A, Paye M, Maibach H, editors. Handbook of Cosmetic Science and Tehnology. 4th Edition. CRC Presss. New York, 2014. p. 459-65.
16. Imhof B, McFeat G. Evaluation of the Barrier Function of Skin Using Transepidermal Water Loss (TEWL) In: Barel A, Paye M, Maibach H, editors. Handbook of Cosmetic Science and Tehnology. 4th Edition.CRC Presss. New York, 2014. p. 131-8.
17. Kilpatrick-Liverman L,Mattai J,Tinsley R, Wu Q. Mechanisms of Skin Hydration In: Barel A, Paye M, Maibach H, editors. Handbook of Cosmetic Science and Tehnology. 4th Edition. CRC Presss. New York, 2014. p. 81-92.
18. Constantin M, Poenaru E, Poenaru C, Constantin T. Skin Hydration Assessment through Modern Non-Invasive Bioengineering Technologies. Maedica (Buchar). 2014; 9(1):33-8.
19. Tosato MG, Alves RS, Dos Santos EAP, Raniero L, Menezes PF, Belletti KM, Praes CE, Martin AA. Raman spectroscopic investigation of the effects of cosmetic formulations on the constituents and properties of human skin. Photomed Laser Surg 2012; 30(2):85–91.

Effects of *anti-age* cosmetic products- claims substantiation

Dragana Denić¹, Milica Lukić^{2*}, Gordana Vuleta², Snežana Savić²

¹Apoteka Niš, Bulevar Dr Zorana Đinđića 6, 18000 Niš, Srbija

²Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Univerzitet u Beogradu- Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

*e-mail: milica.lukic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Cosmetic products, labelled and advertised as anti-age, are more precisely cosmetic products intended for the reduction of the visible signs of skin aging. Joint influence of internal and external factors contributes to the process of skin aging, so that dominant signs of aged skin, like hyperpigmentation, fine lines and wrinkles, loss of tone and elasticity of the skin become visible. Aging skin loses its radiance and gloss, while the skin colour becomes uneven. Regular use of appropriate cosmetic products (usually creams and serums) can be useful in the maintenance of youthful-looking skin. The efficacy of these products must be confirmed, and the manufacturers have a number of available techniques and methods for testing the surface of the skin and measuring its biophysical parameters.

Users rely on claims when they make a decision on products' choice. Claims that stand out for cosmetic products, which are related to the properties, active ingredients or efficacy of the product, must be substantiated in accordance with the requirements of Cosmetic Regulation EU 1223/2009. Additional relevant regulation is the EU Regulation 655/2013 on cosmetic claims, alongside with corresponding guidelines.

Keywords: anti-age products, the signs of skin aging, effects, claims.

Prilozi – Contributions

Izveštaj sa 67. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije

Kopaonik, 25.05 - 28.05.2017.

25.05.2017.

Hotel Grand – Kongresna sala

17.45 Otvaranje 67. Simpozijuma

18.00 -19.00: ZEGIN HELTI FUD: Primena dijetetike u svakodnevnom životu,
doc. dr Ksenija Bošković,
Medicinski fakultet Novi Sad

19.00-19.30: IMS AG Representative Office: Trendovi na apotekarskom tržištu
Srbije - Upotreba podataka za bolju
efikasnost poslovanja apoteka,
Igor Lerman, Quintiles IMS

26.05.2017.

Seminar 1.

Savremeni pristup terapiji ulkusa i gastroezofagusne refluksne bolesti

Rešenje broj: 153-02-489/2017-01 od 03.03.2017. godine

Evidencioni broj: B 5/17

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Seminar je predviđen za farmaceute i farmaceute specijaliste

Ciljevi seminara:

1. Upoznavanje sa simptomima ulkusa
2. Upoznavanje sa simptomima gastroezofagusne refluksne bolesti

3. Upoznavanje sa farmakoterapijom ulkusa
4. Upoznavanje sa farmakoterapijom gastroezofagusne refluksne bolesti
5. Upoznavanje sa značajem pravilne ishrane i suplementacije u cilju smanjenja rizika bolesti gastrointestinalnog trakta
6. Upoznavanje sa elementima farmaceutske zdravstvene zaštite u zbrinjavanju pacijenata sa dispepsijom i gastroezofagusnom refluksnom bolešću

PROGRAM SEMINARA 1.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.30	Peptički ulkus i gastroezofagusna refluksna bolest	predavanje	Prof.dr Dragan Popović
9.30-10.00	Lečenje peptičkog ulkusa i gastroezofagusne refluksne bolesti	predavanje	Prof. dr Radica Stepanović Petrović
10.00-10.30	Dijetarne preporuke u smanjenju rizika bolesti gastrointestinalnog trakta	predavanje	Doc.dr Bojana Vidović
10.30-11.00	Diskusija		
11.00-11.30	Pauza		
11.30-12.00	Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji dispepsije i gastroezofagusne refluksne bolesti	predavanje	Van.prof. Sandra Vezmar Kovačević
12.00-14.00	Pristup i zbrinjavanje pacijenata sa gastroezofagusnom refluksnom bolešću (primeri i iskustvo iz prakse)	radionica	Dipl.farm.spec. Tatjana Milošević
14.00-14.30	Diskusija		
14.30-15.30	Pauza za ručak		
15.30-16.30	Pristup i zbrinjavanje pacijenata sa dispepsijom (primeri i iskustvo iz prakse)	radionica	Dipl.farm.spec. Tatjana Milošević
16.30-17.00	Test i evaluacija seminara		

Satelitski simpozijumi - Kongresna sala hotela Grand

17.00-18.00: HEMOFARM :

1. Kako savetovati pacijenta sa stomačnim tegobama? Prof. dr Tomica Milosavljević, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KCS

2. FerriMore – lipozomalno gvožđe u prevenciji i tretmanu sideropenijske anemije, Mr ph. spec. Jelena Šteković, produkt menadžer, Hemofarm
3. Odabir pravih enzima u funkciji zdravlja i zaštite kože, Nevena Nikolić, produkt menadžer, Hemofarm

18.00-18.30: NELT CO:

Značaj suplementacije mikronutricijentima i biljnim vlaknima u dečijem uzrastu
Prof. dr Srdjan Pešić, Klinički farmakolog, Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet Niš

Nutrigen – suplementacija u mladosti, zdravlje u starosti, mr ph Milena Nikolić, Nelt

18.30-19.00: PHARMASWISS: Značaj laboratorijskih testova u ranom otkrivanju i terapiji deficita gvožđa i sideropenijske anemije, Prof.dr Violeta Dopsaj, KC Srbije, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu

19.00.19.30: BERLIN CHEMIE MENARINI: Prostatamol[®] Uno u simptomatskoj terapiji BPH, dr Otaš Durutović, Klinički centar Srbije

19.30-20.00: MYLAN: Kako pomoći pacijentu sa muskuloskeletnim i degenerativnim bolestima zglobova?, mr sc. med. dr Stanko Miličković, Institut za ortopedsko hiruške bolesti “Banjica”

27.05.2017.

Seminar 2.

Savremeno lečenje inflamatorne bolesti creva i funkcionalnih poremećaja donjeg digestivnog trakta

Rešenje broj: 153-02-489/2017-01 od 03.03.2017. godine

Evidencioni broj: B 3/17

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Seminar je predviđen za farmaceute i farmaceute specijaliste

Ciljevi seminara:

1. Upoznavanje sa patofiziologijom i kliničkom prezentacijom inflamatorne bolesti creva (IBC) – ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti
2. Upoznavanje sa savremenom farmakoterapijom IBC

3. Upoznavanje sa konvencionalnim i savremenim pristupima za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u kolon
4. Upoznavanje sa celijačnom bolešću i bezglutenskom dijetom kao načinom njenog lečenja
5. Upoznavanje sa principima pravilne primene biljnih lekovitih proizvoda u lečenju funkcionalnih poremećaja donjeg digestivnog trakta (sindroma iritabilnog kolona, opstipacije i dijareje druge etiologije)
6. Upoznavanje sa elementima farmaceutske zdravstvene zaštite u zbrinjavanju pacijenata sa opstipacijom i dijarejom

PROGRAM SEMINARA 2.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.30	Kako prepoznati i lečiti pacijenta sa inflamatornim bolestima creva	predavanje	Doc. dr Aleksandra Sokić-Milutinović
9.30-10.00	Savremena terapija inflamatorne bolesti creva	predavanje	Van. prof. dr Aleksandra Novaković
10.00-10.30	Ciljana isporuka antiinflamatornih lekova u kolon: konvencionalni i savremeni pristupi	predavanje	Doc. dr Bojan Čalija
10.30-11.00	Diskusija		
11.00-11.30	Pauza		
11.30-12.00	Celijačna bolest i bezglutenska ishrana	predavanje	Prof. dr Ivan Stanković
12.00-12.30	Biljni lekoviti proizvodi kod funkcionalnih poremećaja u digestivnom traktu	predavanje	Van. prof. dr Tatjana Kundaković
12.30-13.00	Diskusija		
13.00-14.00	Pauza za ručak		
14.00-16.00	Pristup i zbrinjavanje pacijenata sa opstipacijom i dijarejom (primeri i iskustvo iz prakse)	radionica	Dipl. farm. spec. Jelena Stefanović-Vojinović
16.00-16.30	Test i evaluacija seminara		

Satelitski simpozijumi - Kongresna sala hotela Grand

17.00-17.30: BERLIN CHEMIE MENARINI: Da li je topikalna terapija efikasna u tretmanu oboljenja površinskih vena i zašto?,
Doc. dr Emilija Raspopović Dubljanin, KCS

17.30-18.00: ATLANTIC BRANDS:
Dietpharm: Suplementi u oftalmologiji – kako ih preporučiti,
Doc.dr Vesna Jakšić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

18.00-18.30: TAKEDA GmbH:

18.00–18.15 **Dekslansoprazol: IPP za XXI vek,**
prof. dr Nenad Perišić, Vojnomedicinska akademija

18.15–18.30 **Vedolizumab: Selektivna biološka terapija u lečenju IBD,**
prof. dr Radoje Doder, Vojnomedicinska akademija

18.30-19.30: NELT CO:

18.30-18.50h Uloga Gaviscon[®]-a u modernoj terapiji gastroezofagealne refluksne bolesti, Prof. dr Tomica Milosavljević, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, KCS

18.50-19.10h Allegra[®] – Vaš izbor u borbi protiv alergijskog rinitisa,
Ass dr sci. med. Ana Jotić, Klinika za ORL i MFH, KCS

19.10-19.30h Bolesti jetre i Essentiale[®], Prof. dr Nikola Milinić,
Odeljenje gastroenterologije i hepatologije, KBC Bežanijska kosa

19.30-2000: BOSNALIJEK: Entherofuryl[®] u terapiji dijareje, Prof.dr Nenad Ugrešić

Prezentacije predavanja su objavljene na CD-u.

Simpozijumu je prisustvovalo **626** registrovanih učesnika.

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

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

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

ANALIZA ANKETE SPOROVEDENE NA 67. SIMPOZIJUMU

UKUPNO REGISTROVANIH UČESNIKA 626

Opšta ocena Seminara 1: **4,69**

Ocene predavača

	PREDAVAČ	ODLIČAN	VRLO DOBAR	DOBAR	ZADOVOLJAVA	NE ZADOVOLJAVA	NIJE ODGOVORILO	PROSEČNA OCENA	rang
1	Dragan Popović	209	34	0	0	0	5	4,86	2
2	Aleksandra Novaković	200	35	10	0	0	3	4,78	5
3	Bojana Vidović	190	34	3	1	0	20	4,81	3
4	Sandra Vezmar Kovačević	192	32	8	0	0	16	4,79	4
5	Tatjana Milošević	189	29	0	0	0	30	4,87	1

Ukupno 248 upitnika

Opšta ocena Seminara 2: **4,77**

Ocene predavača

	PREDAVAČ	ODLIČAN	VRLO DOBAR	DOBAR	ZADOVOLJAVA	NE ZADOVOLJAVA	NIJE ODGOVORILO	PROSEČNA OCENA	rang
1	Aleksandra Sokić Milutinović	195	52	3	0	0	11	4,76	2
2	Aleksandra Novaković	188	52	10	0	0	12	4,71	4
3	Bojan Čalija	196	42	5	0	0	19	4,79	1
4	Ivan Stanković	187	58	10	0	0	7	4,69	5
5	Tatjana Kundaković	182	58	6	1	1	14	4,69	5
6	Jelena Stefanović Vojnović	185	48	5	1	0	23	4,74	3

Ukupno 262 upitnika

Predložene teme za naredne simpozijume
(prenosimo iz ankete onako kako su navedene):

HEPATITIS

ASTMA

OČNE BOLESTI

KARCINOM

EPILEPSIJA

HIV

CNS

REUMATOLOGIJA

DEPRESIJA

KOSTI I ZGLOBOVI

BOLESTI ZAVISNOSTI I STRES

ZNAČAJ SUPLEMENTACIJE KOD OSTEOPOROZE

MIGRENA

DIJABETES

ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI

KVANTNA MEDICINA

HRONIČAN BOL

KOŽA I KOŽNE BOLESTI

SMART PROJEKTI I NJIHOVO SPROVOĐENJE

ALCHAJMER

ANTIBIOTSKA TERAPIJA

PRIMENA LEKOVA KOD DECE

ZNAČAJ SUPLEMENTACIJE U ŽIVOTNOM CIKLUSU ŽENA

ZAKONSKA REGULATIVA

ANKSIOZNOST

PSORIJAZA

ANEMIJA

KARDIOVASKULARNE BOLESTI

NUTRICIONIZAM

Beograd, 14.06.2017.

Stručni i Organizacioni odbor 67. simpozijuma SFUS

Izveštaj sa 68. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije

Zlatibor, 12-15.10.2017.

13.10.2017.

Seminar 1.

Novi oralni antikoagulansi – značaj u prevenciji i lečenju tromboembolijskih poremećaja

Rešenje broj: 153-02-1697/2017-01

Evidencioni broj: B-72/17

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Kurs je predviđen za lekare, farmaceute i farmaceute specijaliste

Ciljevi seminara:

1. Upoznavanje sa farmakološkim i farmakokinetičkim karakteristikama novih oralnih antikoagulanasa (NOAK) i poređenje sa starim oralnim antikoagulansima (antagonistima vitamina K, VKA).
2. Pregled tromboembolijskih poremećaja u čijoj se prevenciji i lečenju koriste NOAK.
3. Upoznavanje sa primenom NOAK u primarnoj i sekundarnoj prevenciji moždanog udara u pacijenata sa atrijskom fibrilacijom.
4. Upoznavanje sa primenom NOAK u primarnoj i sekundarnoj prevenciji i akutnom tretmanu venskog tromboembolizma.
5. Pregled stanja/kliničkih situacija u kojima je neophodno laboratorijsko praćenje efekata NOAK.
6. Analiziranje slučajeva tromboembolijskih poremećaja iz prakse i primene NOAK.

PROGRAM SEMINARA 1.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.30	Stari i novi oralni antikoagulansi: argumenti za i protiv	predavanje	Prof.dr Radica Stepanović Petrović
9.30-10.00	Primena direktnih oralnih antikoagulansa u primarnoj prevenciji tromboembolizma kod atrijalne fibrilacije	predavanje	Klin. asist. dr Marija Polovina
10.00-10.30	Direktni oralni antikoagulansi kod bolesnika sa moždanim udarom i atrijalnom fibrilacijom	predavanje	Prof. dr Dejana Jovanović
10.30-11.00	Diskusija		
11.00-11.30	Pauza		
11.30-12.00	Novi oralni antikoagulansi u prevenciji i lečenju venskog tromboembolizma	predavanje	Prof. dr Maja Tomić
12.00-12.30	Laboratorijsko praćenje efekata novih oralnih antikoagulantnih lekova	predavanje	Prof. dr Violeta Dopsaj
12.30-13.00	Diskusija		
13.00-14.00	Pauza za ručak		
14.00-16.00	Novi oralni antikoagulansi u prevenciji i lečenju tromboembolijskih poremećaja – analiza slučajeva iz prakse	radionica	Dipl. farm. spec. Milan Tomić
16.00-16.30	Test i evaluacija seminara		

Satelitski simpozijum- Kongresna sala hotela "Mona"

17.00-17.30: ADOC: Gastroprazol-gastroprotekcija,
prof. dr Tomica Milosavljević, Klinički centar Srbije

14.10.2017.

Seminar 2.

Savremeni pristup lečenju depresije

Rešenje broj: 153-02-1697/2017-01

Evidencioni broj: B-67/17

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Seminar je predviđen za lekare, farmaceute i farmaceute specijaliste

Ciljevi seminara:

1. Upoznavanje sa patogenezom i kliničkom slikom depresije
2. Pregled savremene terapije depresije
3. Upoznavanje sa biljnim lekovitim proizvodima za ublažavanje simptoma depresije
4. Upoznavanje sa važnim interakcijama antidepresiva sa hranom i drugim lekovima
5. Predstavljanje farmaceutskih oblika antidepresiva sa unapređenom efikasnošću i bezbednošću u odraslih i dece
6. Upoznavanje sa konceptom pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite u pacijenata sa depresijom

PROGRAM SEMINARA 2.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.30	Depresija od djetinjstva do odraslog doba – šta je izaziva, a šta održava?	predavanje	Doc. dr Milica Pejović Milovančević
9.30-10.00	Antidepresivi: mitovi, činjenice i perspektive	predavanje	Prof. dr Miroslav Savić
10.00-10.30	Primena biljnih lekovitih proizvoda u terapiji depresije	predavanje	Prof. dr Silvana Petrović
10.30-11.00	Diskusija		
11.00-11.30	Pauza		
11:30-12:00	Klinički značajne interakcije antidepresiva	predavanje	Doc. dr Marija Jovanović
12.00-12.30	Terapija depresije kod dece i odraslih: savremeni farmaceutski oblici lekova	predavanje	Doc. dr Jelena Đuriš,
12.30-13.00	Diskusija		
13.00-14.00	Pauza za ručak		
14.00-16.00	Pristup depresiji u apoteci javnog tipa	radionica	Dipl. fram. spec. Nikolina Skorupan
16.00-16.30	Test i evaluacija seminara		

Prezentacije predavanja su objavljene na CD-u.

Simpozijumu je prisustvovalo **320** registrovanih učesnika.

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

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

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

ANALIZA ANKETE SPOROVEDENE NA 68. SIMPOZIJUMU

UKUPNO REGISTROVANIH UČESNIKA 320

Opšta ocena Seminara 1: **4,89**

Ocene predavača

	PREDAVAČ	ODLIČAN	VRLO DOBAR	DOBAR	ZADOVOLJAVA	NE ZADOVOLJAVA	NIJE ODGOVORILO	PROSEČNA OCENA	rang
1	Radica Stepanović Petrović	92	2	0	0	0	0	4,99	1
2	Marija Polovina	92	1	0	0	0	1	4,97	3
3	Dejana Jovanović	91	2	1	0	0	0	4,96	4
4	Maja Tomić	87	4	2	0	0	1	4,91	5
5	Violeta Dopsaj	85	5	2	0	0	2	4,90	6
6	Milan Tomić	0	2	0	0	0	2	4,98	2

Ukupno 94 upitnika

Opšta ocena Seminara 2: **4,95**

Ocene predavača

	PREDAVAČ	ODLIČAN	VRLO DOBAR	DOBAR	ZADOVOLJAVA	NE ZADOVOLJAVA	NIJE ODGOVORILO	PROSEČNA OCENA	rang
1	Milica Pejović Milovančević	98	10	5	0	0	3	4,82	3
2	Miroslav Savić	99	10	3	0	0	4	4,86	1
3	Silvana Petrović	98	11	6	0	0	1	4,80	4
4	Marija Jovanović	92	15	6	0	0	3	4,76	5
5	Jelena Đuriš	92	20	0	0	0	4	4,82	3
6	Nikolina Skorupan	96	20	0	0	0	0	4,83	2

Ukupno 116 upitnika

Predložene teme za naredne simpozijume
(prenosimo iz ankete onako kako su navedene):

ANTIAGREGACIONI LEKOVI

KANDIDA

DERMATOLOGIJA

ANTIBIOTICI

MATIČNE ĆELIJE

KOŽNE BOLESTI

AUTIZAM

AUTOIMUNA OBOLJENJA

Beograd, 27.10.2017.

Stručni i Organizacioni odbor 68. simpozijuma SFUS