GOD.2., BR.2 (2015) ISSN : 2303-7229

ZBORNIK RADOVA

**SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA**

*DRUGI SIMPOZIJ:*

«*FARMACEUT STRUČNJAK U RAZLIČITIM OBLASTIMA*»



Tuzla, 21.03. - 22.03.2015.

ZBORNIK RADOVA

**SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA**

*DRUGI SIMPOZIJ:*

«*FARMACEUT STRUČNJAK U RAZLIČITIM OBLASTIMA*»

**Hotel „Tuzla“, Tuzla 21.03. - 22.03.2015.**

Tuzla, Bosna i Hercegovina, mart 2015.

ZBORNIK RADOVA

**SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA**

*DRUGI SIMPOZIJ:*

«*FARMACEUT STRUČNJAK U RAZLIČITIM OBLASTIMA*»

**Hotel „Tuzla“, Tuzla 21.03. - 22.03.2015.**

**GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK:**

mr.ph. Aneda Cipurković

**POMOĆNICI UREDNIKA ZBORNIKA RADOVA:**

dipl.iuris Dragan Nikić

mr.ph. Dajana Manso

**NAUČNI SAVJET I POČASNI ODBOR:**

Dr.sci. Zlata Mujagić, red. prof. (Tuzla, BiH)

Dr.sci. Zorica Vujić, red.prof.(Beograd, Srbija)

Dr.sci. Midhat Jašić, red. prof. (Tuzla, BiH)

Dr.sci.Mirjana Đukić, red.prof. (Beograd, Srbija)

Dr.sci. Drago Šubarić, red.prof. (Osijek, Hrvatska)

Dr.sci. Milena Mandić, red.prof. (Osijek, Hrvatska)

Dr.sci. Dubravka Vitali Čepo, doc. (Zagreb, Hrvatska)

Emilija Spaseska Aleksovska, mr.ph. (Skopje, Makedonija)

**UREĐIVAČKI I ORGANIZACIONI ODBOR:**

Mišić Dženita,mr.ph.(Tuzla, BiH)

Rizvić Eldina,mr.ph.(Tuzla, BiH)

Jahić Alma,mr.ph.(Tuzla, BiH)

Šabanović Fajza,mr.ph.(Tuzla, BiH)

Mlinarić Dario,mr.ph.(Tuzla, BiH)

Ahmetović Lejla,mr.ph.(Tuzla, BiH)

Osmanović Amer,mr.ph.(Tuzla, BiH)

Berbić Lejla,mr.ph.(Tuzla, BiH)

Imširagić-Zovko Selma,mr.ph.(Tuzla, BiH)

**IZDAVAČ:**

KOMORA MAGISTARA FARMACIJE

TUZLANSKOG KANTONA

Titova do br. 34, SPO lamela A/II, Tuzla

**DIZAJN I IZGLED:**

mr.ph. Dajana Manso

**SADRŽAJ | CONTENT**

**I | CIJELI RADOVI**

**Dr. sc. Zorica Vujić, red.prof.**

RAZVOJ FARMACIJE: PROŠLOST, SADAŠNJOST I BUDUĆNOST \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 6

**Dr. sc. Midhat Jašić, red.prof.**

SASTOJCI HRANE I DODATAKA PREHRANI SA

IMUNOMODULIRAJUĆIM DJELOVANJEM \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 12

**Dr. sc. Aida Smajlović, doc.**

HUMANI SERUM ALBUMIN: INTERAKCIJA SA LIJEKOVIMA I

TERAPEUTSKI POTENCIJAL \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 19

**Emilija Spaseska Aleksovska, mr. ph.; Monika Rustemović, mr. ph.**

LIJEKOVI ZA PEDIJATRIJSKU PRIMJENU ŠTO DONOSI

EVROPSKA REGULATIVA \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 25

**Ermina Cilović, mr.sc.ph.**

POREĐENJE ANTIOKSIDATIVNE AKTIVNOSTI EKSTRAKTA PODANAKA

TRI VRSTE RODA POTENTILLA \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 31

**Alma Jahić, mr. ph.**

TOKSIČNA DEJSTVA KADMIJUMA \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 41

**Tina Marković, mr. ph.**

INTERAKCIJE LIJEKOVA KAO REZULTAT MEDIKACIJSKE GREŠKE \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 46

**II | POSTERSKE PREZENTACIJE**

**Aida Begić, mr. ph.**

DISULFIRAM KOD PARALELNE PRIMJENE SA KADMIJUMOM REDUCIRA

OKSIDATIVNI STRES U JETRI PACOVA\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 57

**Ana Đurić, mr. ph.**

DISULFIRAM POPRAVLJA NARUŠEN STATUS BIOELEMENATA U

TESTISIMA PACOVA SUBHRONIČNO IZLOŽENIH KADMIJUMU \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 59

**III | IZVODI IZ NAUČNO - ISTRAŽIVAČKIH RADOVA**

**Dr. sc. Mirjana Đukić, red. prof .**

KLINIČKO – TOKSIKOLOŠKE ANALIZE \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 62

**Prof. dr. sc. med.Danilo Vojvodić**

IMUNSKE OSNOVE BIOLOŠKE TERAPIJE \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 64

**IV | STUDENTSKE POSTER PREZENTACIJE**

**Alma Mudrov, Aida Meša**

POVEZANOST PSILOCIBINA I LSD-A SA DEPRESIJOM I

SUICIDNIM TENDENCIJAMA \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 66

**Kristina Duspara**

BEVACIZUMAB – BIOHEMIJSKI ASPEKT SINTEZE LIJEKA \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 67

**Ismira Šehović, Dženisa Šabanović, Azra Selimbašić**

FARMAKOTERAPIJA ZASNOVANA NA DOKAZIMA \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 68

# I | CIJELI RADOVI

# RAZVOJ FARMACIJE: PROŠLOST, SADAŠNJOST, BUDUĆNOST

Prof. dr. Zorica Vujić,

Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet, Beograd, Srbija

**Sažetak:**

U prošlosti, uloga farmaceuta prvenstveno je bila usmerena na pravilnu izradu i sigurno snabdevanje lekovima. U posledjih 50 godina deo profesionalne struke, koji se odnosi na izradu lekova, velikim delom je “izgubljen” u farmaceutskoj industriji a razvoj kompujterske tehnologije izmenio je proces snabdevanja lekovima. Novi načini poslovnog okruženja farmaceuta, usmereni na smanjenje rizika i osiguranje bezbednosti uzimanja lekova, predstavljaju izazov i nužno iziskuju novu ulogu farmaceuta u savremenom sistemu zdravstvene zaštite. Pomena tradicionalne uloge farmaceuta u snabdevanju i izdavanju lekova do vitalnog člana zdravstvenog tima, koji blisko sarađuje sa pacijentima, daje savete, prati komplijansu i adherncu zahteva kontinuiranu promenu obrazovanja. Kurikulumi predmeta farmaceutskih fakulteta treba da prate nova saznanja i otkrića, budu u saglasnosti sa potrebama pacijenata, tržišta i opštim očekivanjima društva.

**Ključne reči:** farmaceut, usluga, budućnost

**Uvod**

 Borba čoveka protiv bolestistara je koliko i samo čovečanstvo. Postoje dokazi da su se ljudi sami lečili još od vremena *Homo sapiens-a*. Koristeći biljke u svakodnevnoj ishrani čovek je uočavao njihova lekovita svojstva. Biljke su predstavljale osnov lečenja i profilakse, mnogo pre nego što je nauka uspela da potvrdi njihov farmakološki efekat i dokaže šta je to u biljkama što ima dejstvo. Korišćenje biljaka se zasnivalo na iskustvu, znanja su se sticala isključivo empirijski i prenosila generacijama, “*sa kolena na koleno*”. Iako ovakav pristup nije bio naučno zasnovan gotovo da nema sumnje u korist koju je donosio ljudskim zajednicama.

**Početak razvoja farmacije**

 Najstariji pisani zapis o upotrebi lekovitog bilja pronađen je na sumerskoj glinenoj pločici iz Nipura staroj skoro 5000 godina. Ona sadrži 12 recepata za izradu lekova u kojima se pominje preko 250 različitih biljaka među kojima i neke alkaloidne: mak, bunika i mandragora. Značajno “medicinsko” nasleđe starog doba ostavili su narodi Indije, Egipta, Kine. Kineska knjiga o korenju i travama sadrži preko 250 biljnih droga domaćeg porekla (napisana je oko 2800 godine p.n.e.) i neki farmakoistoričari je smatraju najstarijom farmakopejom na svetu. Indijski zapisi govore o korišćenju ekstrakta biljke *Rauwolfia serpentina* (danas je poznato da sadrži aktivno jedinjenje rezerpin, antihipertenziv i antipsihotik) dok se u staroj Grčkoj (oko 1200 godine p.n.e) pominje korišćenje soka biljke *Papaver Somniferum* (sadrži alkaloide opijuma koji deluju kao analgetici i antitusici). Stare civilizacije Južne i Centralne Amerike-Inke su žvakale lišće biljke *ErythroxylonCoca* (sadrži kokain, lokalni anestetik i stimulans CNS) da bi povećali izdržljivost organizma. Najznačajniji zapis Egipatske medicine datira iz oko 2900. godine p.n.e. i predstavlja zbirku od 800 recepata.

Zapisi o lekovima su narodi najčešće prepisivali jedni od drugih i dopunjavali, tako da se veština pripreme lekova i lečenja bogatila i širila kroz vekove.

 Naučni pristup medicini započinje sa starim Grcima. Najznačajnija ličnost u medicini svih vremena je Hipokrat koji je živeo između 460. i 377. godine p.n.e., poznat kao otac medicine. Hipokrat je odbacio do tada široko rasprostranjeno mišljenje da je bolest povezana sa mističnim i demonskim silama i pozicionirao medicinu (lek) kao granu nauke. Odvojio je medicinu od religije tvrdeći da bolest nije kazna bogova već posledica ishrane, životnih navika i okoline. Hipokrat i njegovi sledbenici su opisali mnoge bolesti i medicinska stanja, izvršili kategorizaciju bolesti na akutne, hronične, endemične, epidemijske i prvi koristili termine kao što su pogoršanje bolesti, recidiv, kriza, paroksizmalni, vrhunac, oporavak.... Jedan od glavnih doprinosa Hipokrata su opisi simptoma, povreda, hirurškog lečenja i prognoza torakalnog apscesa. Teofrastus (oko 300. godine p.n.e.), otac botanike, je tvorac knjige “Istorija biljaka” koja sadrži opise zapažanja i specifičnosti biljaka koji su uglavnom tačni, čak i u svetlu današnjih znanja. Jedno od najpoštovanijih imena starog veka, i u farmaciji i u medicini je Galen (130-200 god.) koji je postavio principe izrade lekovitih preparata. Galenova doktrina se zadržala narednih 1500 godina i danas se nalazi u praksi poznata kao galenska farmacija. Jedinstvo medicine i farmacije najbolje predstavljaju Damjan, apotekar i Kozma, lekar, koji su posle kanonozacije postali pokorovitelji ovih zdravstvenih delatnosti.

History of Pharmacy, Robert Thom's Paintings

<http://www.ancienttimes.net/cgi/ikonboard/topic.cgi>?

forum=35&topic=7

**Farmacija u srednjem veku**

 Za brojne naučne discipline, pa i medicinu i farmaciju, srednji vek predstavlja najmračnije vreme postojanja. U ovom periodu su zabranjena medicinska istraživanja, bolest je smatrana rezultatom delovanja natprirodnih sila a lečenje se sprovodilo samo upražnjavanjem molitve. Tokom srednjeg veka znanja iz medicine i farmacije su u Evropi čuvana u manastirima gde su mnogi rukopisi prevođeni, prepisivani i čuvani u manastirskim bibliotekama. Istovremeno, u arapskom svetu se razvija farmacija na osnovama grčko-rimskih dostignuća i prvi put se razdvajaju poslovi apotekara i lekara. U Bagdadu se otvara prva apoteka (u VIII veku) u kojoj se izrađuju sirupi i uvode metode destilacije vode i konzerviranja. U Evropskom zemljama izloženim arapskom uticaju prve apoteke se pojavljuju u XIII veku. Značajan doprinos razvoju srednjovekovne farmacije dao je Abu Ali el Husein Ibn Sina (Avicena, 980-1037), vodeći Persijski filozof i naučnik koji se, između ostalog, smatra autorom jedne od prvih farmakopeja. U svom *Kanonu medicine*Avicena je opisao najmanje 700 lekovitih preparata, njihove osobine, način delovanja i indikacije, a jednu knjigu je posvetio jednokomponentnim lekovima.

 Najpoznatija škola srednjeg veka za obrazovanje lekara i apotekara je Salernska medicinska škola (nazvana po gradu Salernu, Italija) koja je delovala od IX do XIX veka. Nastavnici ove škole sastavili su odredbe poznate pod nazivom Salernski edikt na osnovu kojih je zajedničko stablo medicine i farmacije razdvojeno u dve zasebne grane, koje će se dalje razvijati samostalno. Istorijski gledano, apotekarstvo po prvi put dobija svoj zakonski oblik, a apotekar u javnom životu zauzima mesto sa tačno određenim funkcijama i delokrugom rada. U XVI veku značajan doprinos razvoju farmacije dao je Paracelsus (1493-1541), alhemičar, hemičar, naučnik, lekar i hirurg. Paracelsus je osporio do tada važeću tzv. Humoralnu teoriju koja je bolest objašnjavala disbalansom telesnih tečnosti i po prvi put uveo pojam lečenja jednog dela tela ili organa. Takođe, u lečenju je počeo primenjivati, osim biljaka, neorganske soli, metale i minerale. Paracelsus je poznat i po konstataciji da sve može biti otrov i nista nije neotrovno i da je toksičnost uslovljena primenjenom dozom.

 Od XVI do XIX veka, uporedo sa razvojem društva razvija se i farmacija. Prvi znaci naučnog napretka mogli su se videti i osetiti u evropskim apotekama gde su se počeli izrađivati lekovi mineralnog porekla ili hemijskim putem. U dobro snabdevenim apotekama, pored tradicionalnog tučka sa avanom mogla se videti i nova laboratorijska oprema koja je korišćena za izolovanje i identifikaciju aktivnih farmakoloških sastojaka mnogih terapijski značajnih biljnih vrsta.

**Farmacija u XIX i XX veku**

 XIX vek je obeležio razvoj hemije i tehnika hemijske analize. Sintezom sirćetne kiseline (1845. god.) i metana (1856. god.) stvoreni su uslovi za razvoj organske hemije a fokus istraživanja je pomeren sa otkrivanja novih biljaka ka izolovanju aktivnih jedinjenja koja imaju farmakološka svojstva. Izolovanje morfina 1803. godine, emetina 1816., prečišćavanje kofeina, hinina i kolhicina 1820., izolovanje kokaina, fizostigmina, sinteza acetilsalicilne kiseline i barbiturata povećalo je interesovanje za korišćenje “čistih” supstanci u terapiji. Rezultat ovih otkrića je značajan napredak organske hemije i stvaranje preduslova za razvoj farmaceutske industrije.

#  Otkriće bacila antraksa i tuberkuloze (Robert Koch), dostignuća Luja Pastera (prva vakcina protiv besnila) i saznanje da su mikroorganizmi izazivači nekih bolesti dovelo je do sinteze brojnih organometalnih jedinjenja (Salvarsan) i boja kao potencijalnih hemoterapeutika. Slučajno otkriće penicilina 1929. godine (Alexander Fleming) i sinteza boje Prontozil (Domagk, 1939.) iz koje će se kasnije dobiti sulfanilamid, preteča svih sulfonamida, kao i otkriće metaboličkih proizvoda različitih mikroorganizama obeležili su prvu polovinu XX veka i stvorili okruženje u kome farmaceuti zauzimaju važnu ulogu u otkrivanju novih načina borbe protiv bolesti. Veća svest o mogućnosti naučno razvijenih lekova da utiču na zdravstvene ishode pomogao je apotekarima da steknu veći društveni položaj. Naučni razvoj je stvorio preduslove za osnivanje uspešnih farmaceutskih kompanija koje su postepeno od individualnih farmaceuta preuzimale ulogu u pravljenju lekova.

#  Uvođenje penicilina u terapiju posle drugog svetskog rata i sagledavanje potencijalnih neželjenih efekata terapije podstaklo je donošenje novih propisa kojima se ograničava pravo farmaceuta da izdaje lek bez lekarskog recepta. Posledica ovakvog pristupa je da farmaceut veći deo radnog vremena provodi u nabavci i distribuciji lekova nego u profesionanom kontaktu sa pacijentom. Drugu polovinu XX veka karakteriše razvoj dijagnostičkih procedura i kompleksnost terapije što “vraća” ulogu farmaceutima u obezbeđivanju sigurne i efikasne upotrebe lekova i promovisanju dobre terapijske prakse.

 Sagledavajući ulogu farmaceuta tokom XX veka kao i potrebna znanja i kompetencije mogu se identifikovati 4 razdoblja:

* **Tradicionalno razdoblje** (1900–1930) u kome se od farmaceuta očekivalo da ima znanja o prirodnim proizvodima i poseduje veštinu izrade lekovitih preparata; osnovu obrazovanja čine farmakognozija i galenska farmacija.
* **Doba nauke** (1930–1960) karakteriše razvoj novih lekova, proizvodnja antibiotika i industrijska proizvodnja sintetskih lekova. Od farmaceuta se očekuje poznavanje mehanizma delovanja novosintetisanih jedinjenja a obrazovanje se zasniva na farmakologiji i poznavanju farmaceutsko-tehnoloških oblika*.*
* **Kliničko razdoblje** (1960–1990) tokom koga se koristi veliki broj lekova, uočavaju se alergijske reakcije i inetrakcije. Od farmaceuta se očekuje „informacija više“ o neželjenim reakcijama leka, savet, upozorenje i predlog za pacijente a osnovu obrazovanja čine farmakokinetika i patofiziologija.
* **Farmaceutska zdravstvena zaštita**: posao farmaceuta je fokusiran na pozitivne ishode terapije. Ekspertskopolje farmaceuta, primarno utemeljeno na hemiji lekova ostaje i dalje nezaobilazna oblast u obrazovanju farmaceuta, ali se ono polako proširuje i pomera ka racionalnoj upotrebi lekova i farmakoterapiji.

 Rad većine apoteka danas uglavnom se zasniva na velikoj prodaji OTC preparata, smanjenju troškova nabavke i izdavanja lekova, što potencijalno vodi ka komercijalizaciji farmaceutske profesije. I pored pokušaja nekih apoteka da povećaju obim i vrstu usluga koje nude pacijentima, ovakav vid poslovanja najčešće nije prepoznat u zakonodavstvu, a sami farmaceuti ne prepoznaju značaj uvođenja promena i nisu motivisani. Poseban problem je i nepostojanje opšte klasifikacije, čak i u razvijenim Evropskim zemljama. Tako u Španiji postoji postoji 1 apoteka na 500 do 1000 ljudi dok je u Skandinavskim zemljama taj broj 10 000 i veći. Sa druge strane, savremeno društvo zahteva od pojedinca sve više znanja i veština zbog čega lekari, farmaceuti i ostali radnici u sistemu zdravstvene zaštite povremeno osećaju kao da se od njih sve više i više traži a da ih ljudi tretiraju sa manje poštovanja.

**Farmacija: pogled u budućnost**

 Promene savremenog društva su izvan kontrole institucija i pojedinaca. Svedoci smo tržišne konsolidacije i u budućnosti se može očekivati spajanje farmaceutskih kompanija, bolnica, apoteka, veledrogerija. Trenutne procene pokazuju da će u narednih 10 do 20 godina najveći broj apoteka biti povezan u nekoliko velikih korporacija koje će dominirati na tržištu. Ove kompanije, nastale iz lanaca apoteka, u pbudućnosti će postati nezavisni multiprofesionalni zdravstveni centri koji će pružati usluge primarne zdravstvene zaštite. Takođe, ekonomski pad tržišta i skupo lečenje sve više nameće potrebu reforme zdravstvenog sistema i stvaranje ušteda kroz promociju i zaštitu zdravlja. Razvoj informacionih i komunikacionih tehnologija u zdravstvenom sistemu stvara pretpostavku uvođenja integrisanog zdravstvenog informacionog sistema koji omogućava praćenje pacijenata tokom životnog veka ali i lak pristup zdravstvenim podacima za sve zdravstvene radnike. Elektronska kontrola nabavke i distribucije i uvođenje elektronskih zdravstvenih kartona omogućava bolju saradnju bolnica i apotekarskih ustanova čime se racionalizuju bolnički resursi i smanjuje broj hospitalizovanih pacijenata.

Reload my Pharmacy - FH JOANNEUM students design the pharmacy of the future

http://www.fh-joanneum.at/go/id/cmvz/?lan=en

 Pored tehničkog, industrijskog i tehnološkog razvoja, osnovne odlike savremenog društva su ubrzane demografske promene koje uključuju pad nataliteta, starenje stanovništva, smanjenje prevalence infektivnih bolesti i prerane smrti, povećanje hroničnih bolesti i povećanje broja pacijenata sa posebnim potrebama. Ekonomski i socijalni aspekti nastali kao posledica progresa, je opšte očekivanje dužeg životnog doba, većeg kvaliteta javnih usluga u društvu, naročito u oblasti zdravstvenih usluga. Starenje stanovništva nameće potrebu nege i lečenja pacijenata starije životne dobi.

 Razvoj farmaceutskih i biomedicinskih nauka stvara nove metode dijagnostike, prevencije i lečenja bolesti i u velikoj meri opredeljuje profesiju farmaceuta u budućnosti. Biotehnološko dobijanje lekova, koje doživljava ekspanziju poslednjih 20 godina ima ključnu ulogu u otkriću, dizajniranju i dobijanju novih jedinjenja. Razumevanje mehanizma nastanka bolesti na molekulskom nivou stvara pretpostavku dizajniranja lekova koji će se koristiti u tarapiji danas neizlečivih bolesti: cistične fibroze, kancera, HIV-a, itd. Pored novih lekova, u budućnosti treba očekivati i nove farmaceutsko-tehnološke oblike (lipozomi, monokolonska antitela) kao i sve veću primenu genske terapije.

 Novi načini poslovnog okruženja farmaceuta nužno iziskuju novu ulogu farmaceuta u savremenom sistemu zdravstvene zaštite. Iako još uvek postoji granica između farmaceutske prakse, opšte prakse i zdravstvene nege u budućnosti se očekuje da sva tri aspekta zdravstvene zaštite koordinirano deluju u okviru jedinstvenog zdravstvenog sistema (“pokretni zdravstveni centri”). Rad farmaceuta u budućnosti biće orijentisan ka kliničkom aspektu zaštite javnog zdravlja (orijentisan ka uslugama a ne proizvodu) i kontroli terapije propisane od strane lekara (racionalna farmakoterapija). Povećani zahtevi pacijenata za individualnom zdravstvenom zaštitom stvaraju dodatnu obavezu uvođenja promena u farmaceutskoj profesiji i uključivanje farmaceuta:

* U terapiju hroničnih bolesti;
* Propisivanju lekova;
* U lečenju manjih oboljenja;
* Sprovođenju racionalne terapije;
* U individualnom pristupu bolesniku;
* Formiranju listi lekova, kliničkih i terapijskih protokola i njihovoj primeni u kliničkoj praksi.
* U personalne posete radi davanja saveta i pružanja usluga.

U narednim decenijama treba očekivati da farmaceuti u sistemu zdravstvene zaštite usluge realizuju:

* U apoteci-očekuje se da poslove snabdevanja i izdavanja lekova obavljaju kvalifikovani tehničari čije je obrazovanje mnogo jetinije dok će farmaceut više vremena provoditi u komunikaciji sa pacijentom;
* U bolničkoj apoteci-imajući u vidu složenost terapije, specifične indikacije, bezbednost lekova i moguće interakcije od bolničkog farmaceuta se zahteva dodatno obrazovanje pa tako postoje farmaceuti specijalizovani za hematologiju, onkologiju, zarazne bolesti itd.
* Klinički farmaceuti-iako su inicijalno „nastali” u bolnicama i klinikama, klinički farmaceuti predstavljaju sastavni deo interdisciplinarnog pristupa zdravstvenoj zaštiti pacijenata. Oni optimizuju korišćenje lekova i učestvuju u promociji i zaštiti zdravlja. Klinički farmaceuti su uključeni u određivanju ciljeva terapije, izradu plana individualne terapije, razmatraju sve propisane lekove i procenjuju celishodnost terapije.
* U ambulantnoj apoteci-rad farmaceuta u ambulantnoj apoteci zasniva, pre svega, na farmakoterapiji hroničnih bolesti. U nekim državama “ambulantni” farmaceut je nezavisan u propisivanju lekova i dijagnostikovanju.
* Farmaceut-tehnolog-rad farmaceuta će i dalje biti usmeren na izradu tehnoloških oblika koji nisu komercijalno dostupni.
* Farmaceut konsultant-je zaposlen na kontroli režima uzimanja lekova (kognitivne usluge). Ovi farmaceuti pružaju usluge konsultacija vaninstitucionalnim pacijentima ili, najčešće, pacijentima u staračkim domovima.
* U internet apoteci-od 2000. godine uočava se sve veći broj internet apoteka. Nekim pacijentima više odgovara ovakav način preuzimanja lekova (naročito nepokretnim)jer obezbeđuje veću privatnost. I dok većina internet apoteka ne izdaje lekove bez recepta, neke ne zahtevaju recept što stvara izvesnu bojazan da pacijent (naročito mladi) dođu do lekova bez kontrole lekara.
* Veterinarska apoteka-farmaceut u veterinarskoj apoteci obezbeđuje različite oblike i jačine farmaceutskih preparata koji treba da zadovolje potrebe životinja. Kako se lekovi za životinje razlikuju od lekova za humanu upotrebu, veterinarska apoteka je odvojena od drugih apoteka.
* Nuklearna apoteka-Nuklearna apoteka je specijalizovana na pripremu radioaktivnih materijala za dijagnostičke testove i lečenje određenih bolesti. Nuklearne farmaceuti moraju da pohađaju dodatnu obuku za rukovanje radioaktivnim materijalima i, za razliku od javnih i bilničkih apoteka, nuklearni farmaceuti nemaju direktan kontakt sa pacijentima.
* Framceutska informatika-predstavlja spoj prakse, nauke i savremenih dostignuća. Farmaceusti ove specijalnosti mogu da rade u različitim oblastima farmacije ili odeljenjima informacionih tehnologija.

**Zaključak**

 Rad farmaceuta u budućnosti biće orijentisan ka kliničkom aspektu zaštite javnog zdravlja i uključivanju farmaceuta u tretman hroničnih bolesti, propisivanju određenih lekova, za koje farmaceuti imaju dozvolu i kontroli terapije. Na ovaj naćin omogućava se efikasnija primarna i sekundarna prevencija ozbiljnih hroničnih bolesti čime se ostvaruju značajne finansijske uštede i smanjuje obim posla lekara bez opasnosti da terapija pacijenata bude ugrožena ili da se narušava autoritet lekara.

Sve navedene društvene promene, tehnološki napredak kao i ekonomske zakonitosti onemogućavaju precizno predviđanje i kontrolu svih promena koje očekuju farmaceutsku struku, ali se sa sigurnošću može tvrditi da će profesija farmaceuta u budućnosti biti mnogo složenija i raznovrsnija.

**Literatura**

1. Block H.J, Beale M.J. Wilson and Gisvold′s Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 12th ed. Baltimore: Lippincot Williams&Wilkins, 2011.

2. Lemke L.T, Williams A.D. Foye′s Principles of Medicinal Chemistry. 6th ed. Baltimore: Lippincot Williams&Wilkins, 2008.

3. Parojčić D, Stupar D, Stupar M. Profesionalni odnos farmaceuta i lekara od 13. do 20. veka: Etički i stručni aspekt. Glasilo Podružnice Srpskog lekarskog društva. 2004; 29 (2): 118-126.

4. Washigton State Univeristy, College of Pharmacy History. *A History of Pharmacy in pictures*.[On line].Dostupno na <http://www.auburn.edu/academic/pharmacy/about/pdf/history-pictures.pdf>. [07.03.2015.].

5. Eckel M.F. *Megatrends in Pharmacy: What the Future Holds*. [On line]. 2011. Dostupno na<http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/December2011/Megatrends-in-Pharmacy-What-the-Future-Holds>. [08.03.2015.].

6. Pharmacy is right for me. *The Ancient Era through the Middle Ages*. [On line]. Dostupno na <http://pharmacyforme.org/index.php/the-411-on-pharmacy/learn-about-pharmacy/42-the-ancient-era-through-the-middle-ages>. [08.03.2015.].

SASTOJCI HRANE I DODATAKA PREHRANI SA IMUNOMODULIRAJUĆIMDJELOVANJEM

*1Midhat Jašić, 2 Emilija Spaseska-Aleksovska, 2Dževida Zahirović, 3Drago Šubarić, 4Alisa Tursunović Emkić*

1Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, 2ZADA pharmaceutical d.o.o. Tuzla,

3Prehrambeno-tehnološki fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Hrvatska

4PZU Apoteke Medex pharm, Apoteka Srebrenik

**Sažetak**

Djelovanje pojedinih sastojaka hrane može biti imunosupresivno i imunostimulirajuće. U oba slučaja nastaje imunomodulacija. Otkrića savremenih metoda anlize hrane su omogućila da se kvalitativno i kvantitativno definiraju imunomodulirajući sastoci hrane koji mogu biti potpora u prevenciji i liječenju različitih bolesti.

Mnogi spojevi iz voća, povrća i žitarica, kao što su: polifenoli, flavonoidi, karotenoidi, alkaloidi, saponini, glikozidi, beta glukaani, tanini; zatim komponente mlijeka i jaja kao što su lizozim, laktoferin, mucin, posjeduju mikrobicidna i imunomodulirajuća djelovanja. Naročito su izražena direktna antimikrobna i imunomodulirajuća djelovanja sastojaka začinskog bilja i to spojeva kao što su alicin u luku, alilizotiocijanati u senfu, eugenol u klinčićima, timol i karvakrol u origanu itd. Zbog toga se koriste u farmaciji, biljnoj medicini ali i u prehrambenoj industriji za konzerviranje i poboljšanje okusa hrane.

Kad je u pitanju zdravlje, ovi sastojci često imaju dvostruko djelovanje u organizmu: direktno u neposrednom kontaktu uništavaju ili inhibiraju različite forme mikroorganizama i indirektno unosom u organizam djeluju kao imunomodulatori.

U radu je dat pregled komponenti i sastojaka hrane sa imunomodulirajućim djelovanjem.

1. **UVOD**

Danas se intezivno istražuju sastojci hrane koji jačaju imunološki sistem kod ljudi. Neki od tih sastojaka umanjuju ili potiskuju imunološke reakcije u tijelu (imunosupresori) i ovo područje sastojaka hrane vrlo malo je istraženo. Kad su u pitanju imunosupresivi kao lijekovi, oni su nešto više poznati i imaju funkciju potiskivanja djelovanja imunološkog sistema i na taj način omogućuju preživljavanje presađenih organa i tkiva.

Imunostimulanti (imunostimulatori) su supstance, lijekovi i hranljive materije, koje stimulišu imuni sistem podsticanjem (stimulacijom) ili povećanjem aktivnosti bilo koje komponente imunog sistema **( Thomas i sar. 2006).** Imunomodulatori su supstance koje imaju efekat na imunski sistem **(Thomas i sar. 2006).** Postoje dva tipa efekata:

* imunostimulacija i
* imunosupresija.

Imunosupresanti prvenstveno imaju potiskujući efekat, a imunostimulanti stimulišući efekat. Većina lijekova, kao i biološki aktivnih sastojaka hrane, nema efekte na samo jedan biološki receptor, tako da jedan imunomodulator može istovremeno biti imunosupresant i imunostimulant, na različitim ciljevima u okviru imunog sistema. Proizvodi koji se ne sastoje od jednog hemijskog entiteta, kao što su biljni ekstrakti, dodaci prehrani i funkcionalna hrana mogu ispoljiti još veći pluralitet efekata. Mnoge vrste biljaka, u zavisnosti od primenjenih ekstrakcionih uslova, imaju imunomodulatorne efekte (**Spelman i sar. 2006).**

Brojne su vrste hrane koje mogu utjecati na različite sisteme u ljudskom organizmu, a neki satojci su gotovo univerzalni, kao naprimjer antioksidansi: vitamini C i E, minerali selen i cink, te polifenoli, flavonoidi, karotenoidi, kolostrum, matična mliječ, pčelnji proizvodi, alge, ljekovite gljive i sl **(Jašić, 2010).** Posljednjih desetljeća sve veću pažnju privlače istraživanja fitokemikalija i njihovog utjecaja na zdravlje. Fitokemikalije su skupina biološki aktivnih nenutritivnih tvari iz bilja. Imaju funkcionalnu vrijednost za ljudski organizam, djelujući u smislu zaštite od bolesti. Primjerice, mogu djelovati na imunitet imunomodulatorno, adaptogeno na endokrini sistem, zaštitno na koštani sistem, antimutageno i antikarcinogeno na staničnom nivou itd. Područja na kojima se trenutno intenzivno istražuje njihovo djelovanje su kardiovaskularne bolesti, karcinomi, bolesti kostiju, zdravlje probavnog trakta i endokrinog sistema, imunitet i kronične degenerativne bolesti **(Jašić, 2010).**

Korelacija između obarambenog sisitem ljudskog organizma i održavanje zdravlja postaju sve značajniji u posljednjih nekoliko desetljeća, pogotovu zbog povećanja imunološki povezanih poremećaja, kao što su razne alergijske bolesti, iritabilne bolesti crijeva, multipla skleroza, dijabetes tipa 1 itd.

Porast upotrebe prehrambenih proizvoda koji se sastoje od visoko rafiniranih namirnica dovela do smanjenja potrošnje mikronutrijenta, koji su relevantni za održanje imunološke homeostaze (**Rowbotham i sar. 2008**). Pretpostavlja se da su uzroci visokog porasta imunološki povezanih poremećaja povezani i sa povećanjem primjene visoke higijenske prakse i smanjenu izlaganja mikrobima, što može rezultirati "slabljenjem" imunog sistema (**Strachan i sar. 1989**). Mnoge kronične bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, maligne malformacije i metabolički sindrom **(Oda E. 2008 ; Després J.P. 2006),**kronični upalni procesi **(Wisse, 2004)** ukazuju na važnu ulogu imunog sistema **(Kabingu i sar. 2007; Valdés-Ramos, 2007 ).**

Faktori od kojih ovisi obrambeni intezitet imunološkog sistema su genetski (urođeni) i stečeni, ali i starosna dob, životni stil, stres, kvaliteta sna i druge navike.

Stres može oslabiti imunološki sistem i ubrzati proces starenja. Različiti tipovi stresa, znanstveno dokazano, vode slabljenju aktivnosti obrambenih NK-stanica (Natural Killer - prirodni ubojica) koje su potrebne za obranu od raka, srčanih i virusnih oboljenja te mnogih drugih bolesti **(Karem, 2008).**

Obrambena efikasnost imunološkog sistema je povezana i sa procesom starenja, a disregulacija ljudskog imunološkog sistema čest je pokretač većine bolesti koje su povezane sa starenjem **(Burns, 2004; Gorczynski i sar. 2008).** Suvremena znanstvena disciplina koja se bavi područjem imuniteta i starenja je epigenetika. Ova znanost danas raspolaže obiljem dokaza da je disregulacija ljudskog imunološkog sistema čest pokretač većine bolesti koje su povezane sa starenjem. Tako su uvedeni termini immunosenesence koja označava senilnost imunološkog sistema koja se javlja kod oslabljenog imuniteta, a zbog koje tijelo više ne prepoznaje uzročnike bolesti. S imunosenilnošću direktno povezan termin inflammaging opisuje upalna stanja organizma koja iscrpljivanjem imunološkog sistema izravno utječu na starenje **(Karem, 2008).**

Imunitet može jako varirati tokom života, naročito s povećanjem i odraziti se na funkcionalnu sposobnost općih i specifičnih imunoloških reakcija, te utjecati na regulatorne stanice. Ovi događaji mogu rezultirati oštećenjem urođenih i adaptivnih imunih odgovora, uz povećanje samo-antigen reaktivnosti, povećanu učestalost infekcija **(Gardner, 2002)**, i povećanje razvoja neoplastičnih malformacija **(Derhovanessian, 2008)**. Implikacije tih imunoloških pojava povezanih sa starenjem na kraju dovode do povećanog rizika od smrtnosti.

Imunološki sistem je uključen u borbu protiv razlicitih bakterija, virusa, patogena, ali se aktivira se i kod konzumiranja hrane koja izaziva alergije, netolerancije i nepodnošenje hrane. Kad je u pitanju prehrana, u prvoj liniji obrane organizma je probavni sistem. Imune faktore probavnog sistema čine endogeni i egzogeni faktori. Endogeni se prirodno nalaze u organizmu. To su prije svega u ustima prirodni antibakterijski sastojci kao što su IgA, te enzimi (lizozim i mieloperoksidaze). Nadalje, kisela pH vrijednost u želudcu i bazna u tankom crijevu su svojevrstan antibakterijski i zaštini faktor. Ostali dio probavnog sistema je crijevno-limfno tkivo, a često se naziva GALT od engl. gut-associated lymphoid tissue **(Janeway, 2001).** U stvari, crijevo ima najveću masu limfnog tkiva u tijelu. GALT se sastoji od nekoliko tipova limfonog tkiva koje pohranjuje imunosne stanice, kao što su T i B limfociti, koji brane probavni trakt od patogena **(Salminen, 1998).**

Mnogi prirodni spojevi iz hrane djeluju imunomodulrajuće u probavnom traktu i dalje u krvotoku i cirkulaciji. Ovi sastojci imaju različite mehanizme obrambenog djelovanja u organizmu. Neki od njih djeluju tako što direktno u neposrednom kontaktu uništavaju ili inhibiraju različite forme mikroorganizama. To djelovanje se obavlja putem destrukcije fosfolipidne membrane, inhibicijom enzimskih reakcija ili djelovanjem na genetsku strukturu mikroorganizama **(Jašić, 2012).** Neki prirodni spojevi iz hrane djeluju indirektno isključivo kao imunomodulatori. Postoje takođe aktivni sastojci koji se unose sa hranom kao pul hemijskih spojeva koji učestvuju u biosintezi odbrambenih komponenti **(Jašić i sar. 2012).**

1. **HRANA SA IMUNOMODULIRAJUĆIM DJELOVANJEM**

Tvari koje djeluju na imunološki sistem su nedovoljno istražene. Samo manji broj je dobro poznat a i njihovi mehanizmi djelovanja još se intezivno istražuju.Tu možemo svrstati antioksidanse, ali i ostale vitamine, minerale, flavonoide, polifenole, lignanane, fitosterole, određene aminokiseline, omega masne kiseline, itd. Oni imaju utjecaja i na druge sisteme u organizmu **(Jašić, 2010).**

Za sticanje imuniteta, često se koriste različiti proizodi dobiveni iz: mlijeka, jaja, mesa, voća, povrća, žitarica, uljarica, gljiva, algi, pčelnjih proizvoda, čajeva , začinskih biljaka itd.

Najpoznatije komponente/proizvodi mlijeka koji imaju imunomodulatorno djelovanje su kolostrum, probiotici, sirutka, kiselo mlijeko i mladi sir. U njima se nalaze dobro izučavani sastojci kao što su imunoglobulini, imunoalbumini, lizozim, slobodni nukleotidi, slobodne aminokisleine, BCAA, konjugirana linolenska kiselina (CLA), lecitin, kalcij i drugi. Često su u upotrebi probiotici. Oni su, po definiciji, "nepatogeni mikroorganizmi koji, kada se nalaze u odgovarajućem broju u probavnom traktu povoljno utječu na domaćina", dok su prebiotici kategorija funkcionalne hrane definirana kao "neprobavljvi prehrambeni sastojci koji blagotvorno utječu na domaćina selektivno stimulirajući rast i/ili aktivnost jedne vrste ili ograničen broj bakterija u debelom crijevu, a time poboljšavaju zdravlje domaćina (**Gibson 1995, Vrese 2008** ).

Jaja su značajan izvor lecitina, lizozima, ovoalbumina i ovoglobulina. Lecitin ima ulogu u sintezi holina i acetilholina, koji je važan neurotransmiter.

U nekim vrstama mesa nalaze se komponente koje imaju regulacijsko zaštitno i imunomodilarajuće djelovanje. Vrijedi pomenut hem-željezo i karnitin iz crvenog mesa, triptofan iz bijelog pilećeg mesa, kolagen vezivnog tkiva, vitamin A i B12 iz jetre, koenzim Q10 iz srca, omega masne kiseline itd. Valja podvući značaj omega tri masnih kiselina koje imaju utjecaja na sintezu eikozanoida, sa izuzetno snažnim djelovanjem na čitavo funkcioniranje organizma čovjeka,a posebno u sprečavanju upalnih procesa mikrokapilara.

Iz grupe voće i povrće u posljednje vrijeme naročito je zanačajno bobičasto i jagodasto voće, zbog visokog sadražaja polifenola i flavonoida; naročito antocijana i proantocijanida koji imju provjereno protektivne uloge. Ovi sastojci, prije svega djeluju kao snažni antioksidansi. Jezgrasto voće je izvor esencijalne linolenske kisleine i vitamina E. Općenito, voće i povrće sadži fitokemikalije (polifenoli, flavonoidi, karotrnoidi, saponina, fitosteroli, lignani itd), te hidroslubilne i neke liposlubilne vitamine.

Svaka vrsta voća i povrća sadrži za nju specifičan aktivni sastojak npr. alil-sulfidi u češnjaku stimuliraju enzime koji su zaduženi za eliminaciju toksičnih tvari iz organizma, izocijanati iz brokule i drugih kupusnjača stimuliraju zaštitne enzime tzv. druge faze u procesu karcinogeneze, smanjujući tako rizik od pojave raka raznih lokacija, indoli iz zelenog lisnatog povrća koji djeluju antiestrogeno i tako reduciraju rizik od raka dojke, izoflavoni iz soje koji imaju višestruku sposobnost smanjivanja rizika za pojavu raka nekih lokacija (debelog crijeva), lignani iz sjemena lana koji djeluju antiestrogeno i na taj način smanjuju rizik od raka dojke, flavonoidi i karotenoidi iz bobičastog i tropskog te citrusnog voća, kao i povrća koji samostalno ili udruženo djeluju antioksidacijski protiv slobodnih radikala i na taj način bitno smanjuju rizik od oštećenja DNA strukture i pojave raka. Maslinovo uljepovoljno djeluje na zdravlje jer sadrži optimalan odnos esencijalnih masnih kiselina i vitamina koji djeluju preventivno kod bolesti srca i krvožilnog sistema **(Jašić, 2010).**

U žitaricama, posebno u ljusci nalaze se beta glukani koji imaju imunostimulirajuce i antiinflamantorno djelovanje. Isto tako, klica žitarica je bogata proteinsko enzimskim sastojcima, mineralima kalcijem i željezom te vitaminom E.

Gljive su poznate po sadržaju beta glukana i selena (antioksidans), a alge su značajan izvor joda. Pivarski kvasac je izvor selena ali i većine vitamina B komleksa kao i beta glukana.

Pčelnji proizvodi su med, polen, propolis, matična mliječ, vosak, mumio i perga. Kao imunomodulatori najviše se koristi matičan mliječ i posebne vrste meda.Upotreba polena kao antioksidnasa je poznata ali se jos uvijek teško standardizira, dok je kvalitet propolisa definiran farmakopejom **(Jašić, 2010).**

Čajevi i začinske biljke izuzetno su značajan izvor imunomodulirajućih i antimikrobnih komponenti. Naročito su izražena antimikrobna djelovanja začinskog povrća i to su spojevi: alicini u luku, kapsaicini u ljutim paprikama, piperin u papru, cimet aldehid u cimetu, eugenol u karanfilićima, karvakol u origanu, timol u majčinoj dušici, alil izotiocijanat u gorušici, oleuropein u maslinovom ulju, katehini u zelenom čaju i mnogi drugi **(Jašić i sar. 2012).**Antimikrobno djelovanje začina zasniva se na prisustvu eteričnih ulja koja sadrže sumpor i alkaloide. Alicin i alilizotiocijanat su komponente koje sadrže sumpor. Alicin, iz ulja bijelog luka, smanjuje rast gram-pozitivnih i negativnih bakterija. Komponente koje sadrže sumpor su prisutne i u crvenom luku, poriluku i vlascu. Eugenol, karvakol i timol su fenolni spojevi i nalaze se u cimetu, karanfilićima, kadulji i origanu **(Jašić i sar. 2012).** Frakcija eteričnog ulja kod karanfilića je visoka, i eugenol sačinjava 95% frakcije. Eterična ulja origana i majčine dušice koja sadrže timol i karvakol su efikasna kao fumiganti protiv gljivica na uskladištenim žitaricama. Predloženo je njihovo korištenje kao zamjena za hemijske konzervanse pri čuvanje uskladištenih žitarica **(Jašić i sar. 2012).**

Spojevi iz oskoruše kao što je sorbinska kiselina djeluju fungicidno pa se čak mogu koristiti kao prirodni konzervans.

U procesima djelovanja B limfocita, naročito tokom inaktivacije (u slučaju virusa), fagocitoze (bakterija) mogu nastati slobodni radikali, pa je unos antioksidanasa neophodan za eliminiranje slobodnih radikala.

Imunološka modulacija, preko prehrambene strategije, još uvijek nije u praksi potvrđena ali obećava održavanje opće imunološke homeostaze kod zdravlja pojedinca i populacije. Upotreba nekih prehrambenih sastojaka, osobito vitamina E i C, minerala Se i Zn kao i fitokemikalija (polifenola, flavonoida, karotenoida, saponina, lignana i sl.) te probiotika, dokozaheksenske (22:6n-3, DHA) i eikozapentaenska kiseline (20:5n-3, EPA) su vrlo česti nutricionistički alati za umanjenje pada imunološkog sistema.

Unos esencijalih i biološki aktivnih sastojaka sa hranom je od najveće važnosti za rad imunološkog sistema. Na tom konceptu se bazira i vrlo osjetljivo formuliranje tzv. imunoprehrane (immunonutrition), posebne hrane koja se pripremama za kliničku primjenu kod kritično bolesnih pacijenata kod kojih je ugrožen rad imunološkog sistema. Takvi pripravci sadrže specifične aminokiseline, kao što su arginin i glutamin, nukleotide, polinezasićene masne kiseline, naročito u ω-3 PUFAs **(Calder 2007, Fernandes 2008).** Načini unosa mogu biti parenteralno ili enetralno, što ovisi o pacijentu i karakteristikama bolesti. Imunoprehrana je relativno dobro opisana u kliničkim slučajevima i vrlo dobro je razrađena znanstvena osnova za njenu primjenu.

1. **DODACI PREHRANI**

Specifične potrebe pojedinaca ili grupa trebaju biti usklađene s imunomodulatornim svojstvima pojedinih proizvoda. Jedna vrsta hrane sa imunomodulirajućim djelovanjem ne mora odgovarati svima, ali je razvoj indiviualne prehrane koja je prilagođen svakom pojedincu koncept kojem treba težiti u budućnosti. U tom konceptu nedostatak pojedinih esencijalnih nutrijenata ali i protektivnih imunostimulirajućih tvari može se nadoknaditi unosom preporučenih doza dodataka u svakodnevnoj preharni.

Dodaci prehrani su koncentrati i ekstrakti biološki aktivnih sastojaka hrane ili drugih izvora sa fiziološkim funkcijama sa svrhom da dodatno obogate unos hranjivih sastojaka u uobičajenoj svakodnevnoj prehrani. Oni su ekstrakti i koncentrati koji sadrže veće količine određene djelatne tvari nego šta se ta tvar u prirodnom obliku pojavljuje u hrani. Dodaci prehrani kao i funkcionalna hrana se temelje na biooškoj aktivnosti komponenti koje one sadrže.

Moduliranje imunološkog odgovora danas je najvažnija osnova na kojoj se zasniva razvoj funkcionalne hrane i dodataka prehrani, a biološki aktivni sastojci u tom konceptu imaju ključnu ulogu. Dodci prehrani nisu zamjena za hranjive tvari dobivene iz hrane u uravnoteženoj prehrani. Na tržištu su prisutni u mnogim oblicima kao što su: tablete, kapsule, prahovi, gelovi i tekućine. Njih treba smatrati prehrambenim proizvodima s određenim zdravstvenim prednostima za ciljane skupine potrošača.

Mnoštvo različitih vrsta dodataka prehrani je dostupno na tržištu. To su iste komponente hrane koje su već spomenute, ali koncentrirane i pripremljene u različitim farmacutskim oblicima. Najpoznatiji su: kolostrum, matična mliječ, preparati na bazi propolisa, različiti preparati ekstrahirani i koncentrirani iz voća, povrća, začinskog i ljekovitog bilja te vitamini i minerali.

**ZAKLJUČCI I PREPORUKE**

**Zaključci**

* Hrana sadrži brojne imunomodulrajuće sastojke koji još nisu dobro proučeni u pogledu njihove efikasnije primjene.
* Najviše proučavane imunomodulirajuće komponente hrane su kolostrum, probiotici, prebiotici, imunoalbumini, imunoglobulini, polifenoli, flavonoidi, karotenoidi, betaglukani. vitamini (A,C i E), minerali (Zn,Se), te brojni sastojci iz začinskog i aromatičnog bilja.
* Većina ovih sastojaka u obliku koncentriranih aktivnih komponenti su dostupni komercijalno kao dodaci prehrani ili fumkcionalna hrana.
* Imunološki sistem je ciljni sistem ljudskog organizma za istraživanja u razvoju funkcionalne hrane i dodataka prehrani.
* Istraživanje moguće uloge funkcionalne hrane u ublažavanju posljedica umanjenja funkcije imunološkog sistema je još uvijek u začetku.
* Postojeća polemika oko zdravstvenih tvrdnji ostat će pravilo tako dugo dok se ne postignu poboljšanja na identifikaciji prikladnih biomarkera i razumijevanju fizioloških i biokemijskih mehanizama povezanih s djelovanjem biološki aktivnih tvari iz hrane.

**Preporuke**

* Potrebno je više koristiti profilaktičku i terapeutsku primjenjivost imunomodulirajućih i antimikrobnih tvari iz hrane u potpori liječenju brojnih bolesti savremenog doba, a naročito mikrobnih infekcija.
* Prekomjerno korištenje antibiotika u proizvodnji hrane često ostaje neprepoznato i rezultiratra razvojem rezistencije na antibiotike koji se više ne mogu koristiti u liječenju bolesti kod ljudi, a imunostimulirajci sastojci hane mogu umanjiti primjenu smanjiti posljedice prekomjernog korištenja antibiotika.
* Potrebno je više raditi na podizanju svijesti o često neprepoznatom korištenju antimikrobnih i imunostimulirajućih tvari.

**Literatura**

1. Burns EA, Goodwin JS (2004): Effects of aging on immune function. J Nutr Health Ageing 8(1):9–18 (PubMed ).
2. Calder PC. . (2007): Immunonutrition in surgical and critically ill patients. Br J Nutr; 98 (S1):S133–S139. doi: 10.1017/S0007114507832909. ( PubMed ) (Cross Ref ).
3. Derhovanessian E, Solana R, Larbi A, Pawelec G (2008) Immunity, ageing and cancer. Immunity Ageing 5:11. doi:10.1186/1742-4933-5-11 ( PMC free article) (PubMed).
4. Després JP, Lemieux I. (2006) Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. ; 444 (7121):881–887. doi: 10.1038/nature05488. (PubMed) (Cross Ref).
5. Fernandes G. (2008): Progress in nutritional immunology. Immunol Res. ; 40 :244–261. doi: 10.1007/s12026-007-0021-3. (PubMed) (Cross Ref).
6. Gardner EM, Murasko DM. (2002): Age-related changes in Type 1 and Type 2 cytokine production in humans. Biogerontology.; 3 :271–289. doi: 10.1023/A:1020151401826. (PubMed) (Cross Ref).
7. Gibson GR, Roberfroid MB. (1995): Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr. ; 125 (6):1401–1412. (PubMed).
8. Gorczynski RM, Terzioglu E. (2008):Aging and the immune system. Int Urol Nephrol.; 40 (4):1117–1125. doi: 10.1007/s11255-008-9412-1. (PubMed) (Cross Ref).
9. Janeway, CA Jr., et al. (2001): "The mucosal immune system". Immunobiology. New York: Garland Science. 10-13.
10. Jašić M., Hukić M., Jašić J. (2012): Antimikrobne tvari iz hrane dostupno na [www.hranomdozdravlja.com](http://www.hranomdozdravlja.com).
11. Jašić M. (2010): Biološki aktivne komponente hrane, dostupno na [www.hranomdozdravlja.com](http://www.hranomdozdravlja.com).
12. Kabingu E, Vaughan L, Owczarczak B, Ramsey KD, Gollnick SO. (2007): CD8+T cell-mediated control of distant tumours following local photodynamic therapy is independent of CD4 + T cells and dependent on natural killer cells. Br J Cancer. ; 96 :1839–1848. doi: 10.1038/sj.bjc.6603792. ( PMC free article) (PubMed) (Cross Ref).
13. Karriem H. Ali (2008): Na tragu tajne dugovječnosti. Preuzeto sa <http://www.vasezdravlje.com/> izdanje/clanak/1520/
14. Oda E (2008): The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. Hypertens Res 31(7):1283–1291 (PubMed).
15. Rowbotham J, Clayton P. (2008) An unsuitable and degraded diet? Part three: Victorian consumption patterns and their health benefits. JR Soc Med.; 101 :454–462. doi: 10.1258/jrsm.2008.080114. ( PMC free article) (PubMed) (Cross Ref).
16. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, et al. (1998): "Functional food science and gastrointestinal physiology and function". British Journal of Nutrition 80 (S1): S147–S171. doi:10.1079/BJN19980108.
17. Spelman K, Burns J, Nichols D, Winters N, Ottersberg S, Tenborg M (2006): "Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators". Alternative Medicine Review 11 (2): 128–50. PMID 16813462.
18. Srivastava S, Lundqvist A, Childs R. (2008): Natural killer cell immunotherapy for cancer: a new hope. Cytotherapy.; 10 (8):775–783. doi: 10. 1080/14653240802648181. (PubMed) (Cross Ref).
19. Strachan DP. (1989): Hay fever, hygiene, and household size. Br Med J. ; 299 (6710):1259–1260. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259. (PMC free article) (PubMed) (Cross Ref).
20. Thomas J. Kindt, Richard A. Goldsby, Barbara Anne Osborne, Janis Kuby (2006): Kuby Immunology (6 izd.). New York: W H Freeman and company.
21. Valdés-Ramos R, Benítez-Arciniega AD (2007): Nutrition and immunity in cancer. Br J Nutr 98(Suppl 1):S127–S132 (PubMed).
22. Vrese M, Schrezenmeir J. (2008): Probiotics, prebiotics, and synbiotics. Adv Biochem Eng Biotechnol. ; 111 :1–66. (PubMed).
23. Wisse BE. (2004): The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol. ; 15 (11):2792–2800. doi: 10.1097/01.ASN.0000141966.69934.21.(PubMed) (Cross Ref).

# HUMANI SERUM ALBUMIN:

# INTERAKCIJA SA LIJEKOVIMA I TERAPEUTSKI POTENCIJAL

Dr. sc. Aida Smajlović, doc.

Katedra za Biohemiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Bosna i Hercegovina

**SAŽETAK**

Albumin je neglikozilirani protein (66 kDa), čija koncentracija u plazmi se kreće između 35 i 50 g/L i čini do 60% od ukupnih proteina plazme. Struktura čovječijeg serum albumina (HSA) čini jedan polipeptidni lanac dužine 585 aminokiselinskih ostataka, koja sadrži oko 67% α-heliksa i nema β-strukture. Čovječiji serum albumin je glavni topivi proteinski konstituent sistema cirkulacije, koji posjeduje mnoge važne fiziološke funkcije, od kojih su najvažnije, da služe kao depoi i transportni proteini za mnoge endogene i egzogene komponente, kakvi su i lijekovi. Mnogrobojne studije su rađene na pojašnjenju interakcije između lijekova i čovječijeg serum albumina kao nosača lijekova, što je od posebnog značaja za istraživanja novih lijekova u farmaceutskoj industriji, kontroli kvaliteta i stabilnosti biofarmaceutika (proteinskih lijekova nove generacije), pojašnjenju nekih patoloških stanja koja su posljedica smanjenja stabilnosti čovječijeg serum albumina i njegove agregacije. Rađene su studije interakcije HSA sa antikancerogenim lijekovima odnosno antibioticima. Korišteni su uzorci, HSA-lijek pri različitim uslovima (0.02 M fosfatni pufer, 0.1 M NaCl i pH 7.4). Interakcija sistema HSA-lijek snimljena je spektrofluorimetrijskom metodom (Spektrofluorimetar, RF-5301, Shimadzy, Japan). Rezultati su pokazali da pri identičnim uslovima (pufer, pH, kao i ekscitacijska talasna dužina i područje emisije) snimanja fluorescentnih spektara i identičnim koncentracijama humanog serum albumina i lijekova (doksorubicin, fluorouracil i gentamicin od tri različita proizvođača) intenzitet fluorescence je različit. Intenzitet fluorescence je pokazao da je interakcija gentamicina (sva tri proizvođača) sa HSA u poređenju sa doksorubicinom i 5-fluorouracilom najjača, jer je intenzitet fluorescence najmanji.

Na osnovu rezultata ovog rada možemo zaključiti da intenzitet prirodne fluorescence nastao usljed interakcije sistema HSA-lijek može poslužiti u pojašnjenju interakcije sistema HSA (nosač lijeka)-lijek, farmakokinetičkog profila, a i kod same kontrole lijekova.

**UVOD**

Albumin je neglikozilirani protein (66 kDa), čija koncentracija u plazmi se kreće između 35 i 50 g/L i čini do 60% od ukupnih proteina plazme1,2,3. U normalnim fiziološkim uslovima, njegov poluživot iznosi ≈ 20 dana. Struktura čovječijeg serum albumina (HSA) sastoji se od jednolančanog polipeptida dužine 585 aminokiselinskih ostataka, koji sadrži oko 67% α-heliksa i nema β-strukture4,5. Izvorni HSA sadrži 6 metionina i 35 cisteinskih ostataka, koji su uključeni u stvaranje 17 disulfidnih veza. Aminokiselinski ostatak u položaju 34 (Cys) je jedini slobodan cistein u cijeloj molekuli. Čovječiji serum albumin je glavni topivi proteinski konstituent sistema cirkulacije, koji posjeduje mnoge važne fiziološke funkcije, od kojih su najvažnije, da služe kao depoi i transportni proteini za mnoge endogene i egzogene komponente, kakvi su i lijekovi. Mnogrobojne studije su rađene na pojašnjenju interakcije između lijekova i čovječijeg serum albumina kao nosača lijekova, što je od posebnog značaja za istraživanja novih lijekova u farmaceutskoj industriji, kontroli kvaliteta i stabilnosti biofarmaceutika (proteinskih lijekova nove generacije), pojašnjenju nekih patoloških stanja koja su posljedica smanjenja stabilnosti čovječijeg serum albumina i njegove agregacije. Poseban značaj u farmaciji ima istraživanje farmaceutskih formulacija nastalih nekovalentnim interakcijama između vanjskih fluorofora i proteina, kao i procesa denaturacije i odvijanja proteina usljed destabilizacije hidrofobnih ili elektrostatskih interakcija. Primjena metode fluorescentne spektroskopije u karakterizaciji proteina koji mogu biti nosači lijekova kakav je čovječiji serum albumin odnosno goveđi serum albumin ima poseban značaj, kako u farmaciji, tako i u medicini, a posebno prilikom aplikacije savremenih tehnologija. Zbog velike sličnosti u strukturi i stabilnosti goveđeg serum albumina (BSA) i čovječijeg serum albumina (HSA), goveđi serum albumin se jako puno koristi u istraživanjima interakcija između ovog proteina i lijekova. U mnogim *in vitro* studijama koristi se goveđi serum albumin, zbog svoje ekonomske prihvatljivosti, a daje jako puno informacija o uslovima koji su pogodni za održavanje nativno svijene konformacije transportnog proteina odnosno goveđeg serum albumina i obezbjeđivanju takve strukture proteina koji će na najbolji način izvršiti svoju fiziološku funkciju.

Agregacija proteina je dobro poznat fenomen koji je u direktno vezan za ozbiljna patološka stanja. Goveđi serum albumin (BSA) je strukturni analog čovječijeg serum albumina ima prirodno tendenciju za agregaciju pod stanjem stresa. Stoga, je pogodan kao model za istraživanje interakcija goveđeg serum albumina odnosno čovječijeg serum albumina (HSA) i lijekova iz nove generacije u smislu poboljšavanja transporta, dopreme lijekova do ciljnog organa, kao i stabilnosti kako lijeka, tako i proteina. Intenzitet emisijske fluorescence određuje se fluorescentnom spektroskopijom, a porjeklo unutrašnje fluorescence prirodno potiče od aminokiseline Trp, dok je mnogo manje učešće Tyr u molekuli proteina. Ovako dobivene informacije govore o promjenama u konformaciji proteina (HSA) do kojih dolazi usljed dodatka denaturirajućih sredstava kao što je urea. Različite florescentne boje (vanjski fluorofori), takođe mogu poslužiti za dodatno pojašnjenje karakteristika proteina. Fluorescentne boje (spoljašnji fluorofori) mogu se primjeniti u raznim područjima analize proteina, npr., kao što je karakterizacija intermedijata svijanja, mjerenje površine hidrofobnosti, detekcija agregata ili fibrila. U novije vrijeme, upotreba fluorescentnih boja poput ANS, Bis-ANS, Nile crveno, Thioflavin T i drugih je porasla, zbog njihove osjetljivosti i prikladnosti za karakterizaciju proteina. Vanjski fluorofori mogu biti kovalentno vezani na proteine npr., preko -amino grupe Lys, -amino grupe N-terminusa ili tiolne grupe Cys. HSA vrši i posebna antioksidativna svojstva zbog svog višestrukog ligand-vezujućeg kapaciteta i mogućnosti hvatanja slobodnih radikala što je sukladno sa njegovom strukturom7,8. Današnji komercijalno pripremljeni HSA posjeduju specifični antioksidativni kapacitet, što je od posebnog zanačaja u pogledu mogućih terapijskih učinaka, poboljšanja endogene antioksidativne zaštite korištenjem HSA infuzije kod patoloških uslova9. Komercijalno dostupne HSA otopine predstavljaju kompleksne proizvode, koji sadrže ne samo nativni HSA, već i različite vrste HSA različitih redoks stanja, kao i nekoliko manjih razgradnih produkata10,11.

U tabeli 1 dat je prikaz varijabilnosti HSA kod komercijalnih HSA otopina. Sam bioproces i uslovi skladištenja povećavaju heterogenost HSA: skraćen, cisteinliziran, nitrozilirani i glikolizirani oblici ili HSA-HSA dimeri se danas koriste kao komercijalini proizvodi12. Modifikacije kod komercijalno pripremljenih otopina mijenjaju antioksidativna svojstva HSA, kao i njegovu sposobnost vezivanja na endogene ili egzogene molekule12,13,14. Klinički, humani serum albumin (HSA), koristi se za obnovu volumena krvi, hitno liječenje šoka, akutno zbrinjavanje opekotina i drugih situacija povezanih sa hipovolemijom15. Danas su mnoge studije usmjerene na korištenje albumina kao tekućine za reanimaciju i utvrđivanje efekata na pacijenate na intenzivnoj jedinici. Neke studije su pokazale slične rezultate u pogledu korištenja albumin ili normalne fiziološke otopine kod reanimacije16, dok druge pokazuju negativne učinke, kao što je slučaj kod prospektivne kohortne studije hiperonkotskealbumin infuzije, koji je povezan sa štetnim učincima na bubrege17.

Tabela 1. Karakteristike komercijalnih HSA (dostupne otopine za infuziju) 29

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Human albumin baxter 200 g/L | Albunorm  |  Vialebex  |
| Proizvođač | Baxter | Octapharma  |  LFB  |
| Dostupne prezentacije | Novorođenčad i dojenčadOdrasli 20% (200 mg/mL)50 ml bočica (10g)100 ml bočica (20g) | 20%(200mg/mL):50ml bočica (10g)100ml bočica(20g)5% (50mg/mL):100 ml bočica(5g)250 ml bočica(12,5g)500 ml bočica(25g)4% (40mg/mL):100 ml bočica(4g)250 ml bočica (10g)500 ml bočica(20g) | 20% (200mg/mL):10 ml bočica (2g)20%(200mg/mL):50ml bočica (10g)100ml bočica(20g)5% (50mg/mL):250 ml bočica(12,5g)500 ml bočica(25g)4% (40mg/mL):100 ml bočica(4g)250 ml bočica (10g)500 ml bočica(20g) |
| Indikacije (EMA)  | Obnova i održavanje cirkulirajućeg volumena krvi, gdje se nedostatak volumena i upotreba koloida pokazala prikladnom. Izbor albumina umjesto umjetnog koloida ovisi o kliničkoj situaciji svakog pojedinačnog bolesnika i temelji se na službenoj preporuci. |

Velika kontrolisana, randomizirana studija pokazala je da administracija albumina može smanjiti rizik od smrti kod bolesnika sa teškom sepsom u poređenju sa korištenjem fiziološke otopine18.

Randomizirane, kontrolisane studije kod bolesnika sa cirozom i spontanim bakterijskim peritonititisom su pokazala da jedna infuzija albumina sa antibiotskim liječenjem značajno smanjuje učestalost oštećenja bubrega i smrt19.

**MATERIJAL I METODE**

Na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Tuzli rađene su studije interakcije humanog serum albumina sa različitim lijekovima kroz Projekat koji je podržalo Ministarstvo obrazovanje nauke kulture i sporta TK. Rađene su studije interakcije HSA sa antikancerogenim lijekovima odnosno antibioticima. Korišteni su uzorci, HSA-lijek pri različitim uslovima (0.02 M fosfatni pufer, 0.1 M NaCl i pH 7,4). Interakcija sistema HSA-lijek snimljena je spektrofluorimetrijskom metodom (Spektrofluorimetar, RF-5301, Shimadzy, Japan). Fluorescentni spektri su snimljeni u području od 300 do 650 nm i pri ekscitaciji od 292 nm. Otvori na oba monohromatora iznosili su 1.5 nm, spektri su snimljeni u 1cm kiveti na sobnoj temperaturi (23-25°C).

**REZULTATI I DISKUSIJA**

Gašenje fluorescence odnosi se na bilo koji proces koji smanjuje intenzitet fluorescence specifičnih prirodnih fluorofora uzorka. Razne molekularne interakcije dovode do smanjenje intenziteta fluorescence, uključujući molekularne rearanžmane, prenos energije, stvaranje kompleksa i kolizijsko gašenje. Kada su koncentracije HSA konstantne, a koncentracija doksorubicina postepeno povećava, intenzitet fluorescence se smanjuje, slika 1.

Snimljeni fluorescentni spektri sistema HSA-gentamicin (tri različita proizvođača) su pokazali male razlike u intenzitetu fluorescence, što ukazuje na postojanje razlika u interakciji humanog serum albumina i gentamicina, slika 2.



Slika 1. Fluorescentni spektri HSA snimljeni su u prisustvu različitih koncentracija doksorubicina

(0; 0.2; 0.4; 0.8; 1; 2; 4; 6; 8; 20; 40 M L-1) u fosfatnom puferu (20 mM, 100 mM NaCl, pH 7,4).



Slika 2. Fluorescentni spektri HSA snimljeni su u prisustvu koncentracija 14 M L-1 gentamicina različitih proizvoĎača u fosfatnom puferu (20 mM, 100 mM NaCl, pH 7,4).

Interakcija različitih lijekova sa humanim serum albuminom praćena je na osnovu snimljenih fluorescentnih spektara pri ekscitaciji od 292 nm u području od 300 do 500 nm. Rezultati su pokazali da iako su pri snimanju spektara korištene identične koncentracije humanog serum albumina i lijekova (doksorubicin, fluorouracil i gentamicin od tri različita proizvođača) intenzitet fluorescence je različit. Uslovi pri kojima su snimljeni fluorescentni spektri, takođe su bili identični (pufer, pH, kao i ekscitacijska talasna dužina i područje emisije), slika 3. Intenzitet fluorescence je pokazao da interakcija gentamicina (sva tri proizvođača) sa HSA najjača, jer je intenzitet fluorescence najmanji u poređenju sa doksorubicinom i 5-fluorouracilom. Interakcija HSA sa 5-fluorouracilom (5-FU) je najmanja, dakle intenzitet fluorescence je najveći. 5-FU se široko upotrebljava za liječenja tumora glave, vrata i prsa, a pokazuje i antibakterijsko djelovanje20. Prema tome, nizak afinitet prema HSA, dovodi do njegove visoke koncentracije u plazmi, povećava se brzo nakon oralnog davanja i može izazvati ozbiljne nuspojave. Dakle, visok postotak slobodnih molekula lijeka može uzrokovati

interakciju sa drugim molekulama lijeka in vivo i uzrokuje liječenje vezane za tešku toksičnost21.



Slika 3. Fluorescentni spektri HSA snimljeni su u prisustvu 14 M L-1 doksorubicina, 5-fluorouracila i gentamicina tri različita proizvoĎača u fosfatnom puferu (20 mM, 100 mM NaCl, pH 7,4), dakle pri identičnim uslovima.

**ZAKLJUČAK**

Na osnovu rezultata ovog rada možemo zaključiti da intenzitet prirodne fluorescence nastao usljed interakcije sistema HSA-lijek može poslužiti u pojašnjenju interakcije sistema HSA (nosač lijeka)-lijek, farmakokinetičkog profila, a i kod same kontrole lijeka.

**REFERENCE**

1.Lieber CS Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver diseases. Adv Pharmacol 1997; 38: 601–628.

2. Peters T Jr Serum albumin. Adv Protein Chem 1985; 37: 161–245.

3. Carter DC, Ho JX Structure of serum albumin. Adv Protein Chem 1994; 45: 153–203.

4.Peters TJ All about albumin. San Diego: Academic; 1996.

5. Otagiri M, Chuang VT Pharmaceutically important pre- and posttranslational modifications on human serum albumin. Biol. Pharm. Bull. 2009; 32: 527–534.

6. Olson RE, Christ DD Plasma protein binding of drugs. Annu. Rep. Med. Chem. 1996; 31, 327–336.

7. Oettl K, Stauber RE Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. Br. J. Pharmacol. 2007; 151: 580–590.

8. Guidet B Albumin. Acute circulatory failure. In Réanimation. Edited by Richard C, Teboul JL, Vincent JL. Elsevier; 2009; 343–356.

9. Evans TW Review article: albumin as a drug–biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl 5): 6–11.

10. Bourdon E, Loreau N, Lagrost L, Blache D Differential effects of cysteine and methionine residues in the antioxidant activity of human serum albumin. Free Radic Res 2005; 39: 15–20.

11. Flan B Quality control of human albumin solutions. Ann Fr Anesth Reanim 1996; 15: 547–552.

12. Guidet B Albumin. Acute circulatory failure. In Réanimation. Edited by Richard C, Teboul JL, Vincent JL.: Elsevier; 2009; 343–356.

13. Alahmad Y, Tran NT, Le Potier I, Forest E, Jorieux S, Taverna M A new CZE method for profiling human serum albumin and its related forms to assess the quality of biopharmaceuticals. Electrophoresis 2011; 32: 292–299.

14. Otagiri M, Kragh-Hansen U, Imai T Albumins with new functions and clinical applications. Drug Metab Pharmacokinet 2009; 24: 285–286.

15. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P Human serum albumin: from bench to bedside. Mol. Aspects Med. 2012; 33: 209–290.

16. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 2247–2256.

17. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L, CRYCO Study Group The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. Intensive Care Med 2008; 34: 2157–2168.

18. SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J,

Norton R Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. Intensive Care Med 2011; 37: 86–96.

19. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999; 341: 403–409.

20. Bakkialakshmi S, Chandrakala D Thermodynamic studies on the interaction of 5-fl uorouracil with human serum albumin. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2012; 4, Suppl 5, 46-49

21. Smajlović A, Hasanbašić S, Biberović M, Džuzdanović A, Mujagić Z 5-Fluorouracil and doxorubicin interactions with human serum albumin at mild acidic condition. Pharmacia 2015; 18 (1): 22-29

# LIJEKOVI ZA PEDIJATRIJSKU PRIMJENU,

# ŠTO DONOSI EVROPSKA REGULATIVA

1Emilija Spaseska Aleksovska, 1Dževida Zahirović, 1Monika Rustemović,2Lejla Mutapčić

1ZADA pharmaceuticals Bistarac, Lukavac ; 2PZU “Apotekarna Čevarović”, Treća ulica 1A, Orašje

**Sažetak**

Razvoj farmaceutskih doziranih oblika namenjenih za djecu je izazov za farmaceute. Za razliku od odraslih kod kojih čvrsti dozirani oblici, tablete i kapsule, su prihvaljivi za večinu pacijenata, pedijatrijski pacijenti imaju veoma različite potrebe imajući u vidu da se radi o novorođenčadi, bebama, maloj djeci ili dolescentima.

Pedijatrijska populacija predstavlja značajna grupa pacijenata koja zbog fizioloških i metaboličkih specifičnosti zahtjeva specijalno dizajnirane lijekove, čija efikasnost i bezbijednost treba biti ispitana i dokazana na djeci, iziuzev za lijekove čija primjena kod djece uopšte nije prikladna (**ICH, 2001**). Ovi lijekovi trebaju biti prilagođeni za primjenu kod djece različitih uzrasta u odnosu na načinu administracije i prihvatljivosti farmaceutskog oblika. Evropska agencija za lijekove (EMA) ima važnu ulogu u razvoju pedijatrijskih lijekova. U prošlosti velik broj lijekova koji su se koristili za liječenje djece nisu bili adekvatno formulirani, testirani i odobreni za liječenje.

U cilju kvalitetnog rješavanja ovog problema u Evropskoj uniji usvojena je Pedijatrijska regulativa u 2007 godini. U sklopu EMA osnovan je Pedijatrijski komitet u sklopu Evropske Agencije za lijekove čiji osnovni cilj je poboljšanje zdravlja djece preko stimuliranja razvoja pedijatrijskih lijekova koji će biti adekvatno testirani na djeci **(CHMP 1 2013).**

**1. UVOD**

Studije koje su se provodile prije kreiranja danas postojeće EU regulative pokazale su kako većina lijekova koji su se koristili za lječenje djece nisu bili posebno i dodatno testirani za primjenu unutar pedijatrijske skupine pacijenata, odnosno nisu bili pedijatrijski dizajnirani, a njihova učinkovitost i sigurnost nikada nije bila potvrđena u kliničkim istraživanjima na djeci**(Bajčetić i sar. 2012; Conroy i sar 2000).**

Za lječenje pedijatrijske populacije koristili su se, a još uvjek se koriste, lijekovi namenjeni isključivo odraslima. Za ove lijekove nisu postojali relevantni podaci i dokazi o sigurnosti i efikasnosti kod djece; u obliku koji nije pogodan za upotrebu kod djece, što često rezultira neučinkovitošću, predoziranjem sa rizicima od većih neželjenih posljedica, ili subdoziranjem i izostankom terapijskog efekta. Ljekovi namenjeni za odrasle koji se često koriste i za lječenje djece, doziraju se izvan okvira datih u odobrenom uputstvu kao sastavni dio dozvole za lijek („of-label upotreba“) u pogledu doze, starosti pacijenta, načina primjene, a često za lječenje djece koriste se i neregistrirani lijekovi -„unlicenced“(Bajčetić **i sar.**,. 2012).

Improvizovana priprema tečnih oblika lijekova usitnjavanjem tableta ili otvaranjem kapsula namenjenih za odrasle doprinosi riziku od neefikasnosti i nepredvidivoj bezbjednosti terapije (Nahata MC) i može da dovodi do greške u doziranju.

U zavisnosti od terapijske oblasti, procjenjuje se da između 50% i 90% lijekova nikada nije evaluirano za primjenu kod djece i novorođenčadi, ali se svakodnevno koriste u praksi kao „off label“ i „unlicensed lijekovi“ (Bajčetić i sar. 2012; Kimland i sar 2012).

Ispitivanja lijekova na odraslima ne mogu se u potpunosti iskoristiti kao osnova za primjenu istih lijekova kod djece, prvenstveno zbog fizioloških razlika između djece i odraslih, djeca nisu mali odrasli, a u slučaju rijetkih bolesti, zbog činjenice da se određeni broj rijetkih bolesti pojavljuje samo u dječjem uzrastu i da oboljenja imaju drugačiji tok (Raymond i sar 2014 ; Krajnović i sar 2014).

Povijesno gledano, farmaceutska industrija nije bila dovoljno zainteresirana za provođenje pedijatrijskih studija koje uključuju djecu kao subjekte kliničkih istraživanja. To se dešavalo zbog malog tržišta, specifičnih bioloških, fizioloških i psiholoških promjena koje karakteriziraju pedijatrijsku populaciju i zbog skupih istraživanja. Problem istraživanja lijekova u pedijatrijskim studijama dodatno je povećan zbog odgovornost istraživača, brojnih etičkih normi u vezi s poštovanjem principa dobrovoljnog pristanka djece za sudjelovanje u kliničkim istraživanjima. To je rezultiralo nedostatkom pedijatrijski dizajniranih i testiranih lijekova što nije ostavljalo velike terapijske mogućnosti zdravstvenim djelatnicima prilikom liječenja djece(**ICH, 2001**).

**2. PEDIJATRIJSKI LIJEKOVI I EVROPSKA REGULATIVA**

U cilju rješavanja problema nedostatka pedijatrijski dizajniranih lijekova donijeta je Uredba EU broj 1901/2006 (“Pedijatrijska uredba”) koja je stupila na snagu 1. siječnja 2007. godine kako bi se kliničkim istraživanjima poboljšalo zdravlje djece olakšavanjem razvoja i poboljšanjem dostupnosti sigurnih i učinkovitih lijekova namijenjenih djeci. Pedijatrijska Uredba je stupila na snagu u Evropsku uniju (EU) 26 januara 2007. Cilj ove uredbe je poboljšanje zdravlja djece u Evropi olakšavajući razvoj i dostupnost lijekova za djecu u dobi od 0 do 17 godina. Pri tome se nastojalo osigurati da lijekovi za upotrebu kod dječje populacije imaju visok kvalitet, da budu etički istraživani i odobreni na odgovarajući način kao i da se poboljša dostupnost informacija o korištenju lijekova za djecu. Za svaki novi pedijatriski lijek proizvođać mora da uradi Plan pedijatrijskog istraživanja - Pediatric Invstigation Plan- PIP**(EEC1 2007).**

Pedijatrijska istraživački plan (PIP) je razvojni plan u kom proizvođač daje plan istraživanja koje će se sprovjesti kod djece, obrazlaže da je planirana studija sigurna i bezbjedna za djecu, i da će se dobiveni podataci koristiti za registraciju lijeka odnosno dobijanje odobrenja za pedijatrijski lijek. Farmaceutske kompanije podnose prijedlog PIP-a Odboru za pedijatrijske lijekove koji funkcionira u sklopu Europske agencije za lijekove (PDCO). Ovaj odbor je odgovoran za odobravanje ili odbijanje plana.

Plan razvoja za lijek može se mijenjati u kasnijoj fazi kako se povećava znanje o lijeku. Izmjene se također mogu napraviti ako podnositelj zahtjeva se susreće sa poteškoćama u provedbi PIP-a, koji ga prave neučinkovitim. U nekim slučajevima, studija može se odgoditi nakon provedbe studije kod odraslih**(EMA 3 2001)**.

U periodu od osnovanja Pedijatriskog komiteta u okviru EMA do 2012 godine odobreno je više od 600 pedijatriski istraživačkih planova. Takođe je sprovodeno oko 350-400 klinička istraživanja godišnje u kojima su bila uključena djeca od 0 do 18 godina ( EMA 2012 ).

**3. SPECIFIČNOSTI PEDIJATRIJSKE POPULACIJE**

Fizički, metabolički i psihološki procesi koji se odvijaju u dječjem organizmu od rođenja do odrasle dobi su specifični i ukazuju da djeca se ne mogu smatrati kao mali odrasli niti se oni mogu smatrati homogena skupina .

Zbog specifičnosti pedijatrijske skupine, klinička ispitivanja sprovedena kod odraslih ne daju uvjek podake za primjenu lijekova kod djece. Isto tako, u mnogim slučajevima neophodno je sprovjesti klinička ispitivanja u djece različite dobi, kako bi se pokazalo da je pedijatarijski lijek siguran i učinkovit za sve ciljne dobne skupine za koje se lijek razvija.

Kod dizajniranja pedijatriskih lijekova mora se tačno znati kojoj je starosnoj skupini djece lijek namenjen. Odluka o podjeli djece na starosne skupine prema uzrastu u ispitivanju vrši se na osnovi razvojne biologije i farmakologije. Prema Uredbi EC (No 1901/ 2006) predložena je jedna od mogućih podjela djece na starosne skupine:

* novorođenčad rođena prije termina (nedonoščad);
* novorođenčad rođena u terminu (od 0 do 27 dana, novorođenčad);
* djeca uzrasta od 28 dana do 23 mjeseca (dojenčad i mala djeca)
* djeca uzrasta od 2 do 11 godina (predškolska djeca, od 2 do 6 godina, i
* djeca uzrasta od 7 do 11 godina)
* adolescenti (od 12 do 16 do 18 godina, što ovisi o zemlji, npr. mlađi adolescenti (od 12 do 15 godina i stariji adolescenti od 16 do 20 godina **(ICH, 2014)**

Liječenje djece isto tako može da dovede do specifičnih farmaceutskih problema koji se ne javljaju, ili ne u istoj mjeri, kod odraslih, i čija pojava može biti ovisna o dobi djeteta. Na primjer djeca teško mogu da progutaju veliku tabletu; djeca teško prihvataju gorke lijekove; kod novorođenćad može da se daje jako mala količina parenteralnih otopina, itd. Stoga djeca trebaju biti tretirani sa ljekovima koji su dizajnirani i prilagođeni ciljnoj dobnoj skupini.

Prihvatljivost i prednosti različitih doziranih oblika varira u zavisnosti od uzrasta djece. Starosna dob djeteta, individualno zdravstveno stanje, ponašanje, eventualni invaliditet, uticaj sredine su parametri koji određuju prihvatljivosti i prednost koju djete pokazuje prema odrjeđenom farmaceutskom obliku. Međutim, početni farmaceutska razvoj pedijatrijskih medicinskih proizvoda treba da bude fokusiran na razvijanje doziranog oblika lijeka koji zadovoljava potrebe većina djece u ciljnoj dobnoj skupini. To se može postići razvijanjem doziranih oblika koji omogućuju primjenu različitih doza, i koji su prihvatljive za djecu različite dobi (CHMP 1 2013).

**4. KARAKTERISTIKE AKTIVNE SUPSTANCE KOJA SE UGRAĐUJE U PEDIJATRIJSKE LIJEKOVE**

U ljekovima za pedijatrijsku primjenu aktivna supstanca ne mora da bude u istom obliku kao kod lijekova za odrasle. Tako na primjer kada se aktivna supstanca ugrađuje u tečni proizvod može da se odabere oblik koji ima bolju rastvorljivost, so koja je bolje rastvorljiva ili so umjesto baza. Ili da bi se postigao prihvatljiviji ukus lijeka odabire se manje rastvorljiva forma kao na primjer baza umjesto so.

1. **IZBOR DOZIRANOG OBLIKA I NAČIN ADMINISTRACIJE LIJEKA**

Pri dizajniranju pedijatrijskih lijekova veoma je važno da se predvidi način administracije i da se odabere najprikladniji dozirani oblik za određeni uzrast pacijenata. Često različite rute administriranja kao i različiti dozirani oblici od iste aktivne supstance su potrebni da bi se postiglo adekvatno doziranje lijeka i adekvatan tretman djece svih starosnih skupina. Pri izboru doziranog oblika, treba se uzeti u obzir stanje pacijenta koje treba da se tretira, dužina tretmana, osobine aktivne supstance, potreba za korištenje pomoćnih supstanci i njihova neškodljivost, stabilnost proizvoda, potreba mjerica za doziranje, rizici od pogreške u doziranju, prihvatljivost za pacijenta itd. Kako djete raste tako se mjenja doza određenog lijeka, kao i dozirane forme koje su najprikladnije za ordiniranje. Preporučuje se mali volumeni tečnih oblika za najmlađe, tečni oblici i formulacije koje se brzo rastvaraju pogodni su za sve uzraste. Kod adolescenata uspješno se primjenjuju konvencionalne tablete i kapsule.

Oralni farmaceutski oblici za djecu predstavljaju izazov za formuliranje, a sam izbor oblika zavisi od fizičkohemijskig i organoleptičkih osobina lijekovite supstance, od prdviđene doze i od dobne skupine za koju je lijek namenjen **(Milić, 2012).**

Oralni farmaceutski oblici mogu biti dostupni kao tečni oblici: rastvori, sirupi, suspenzije , kao čvrsti oblici spremni za upotrebu: tablete i kapsule i kao formulacije koje zahtjevaju dodatnu pripremu a to su praškovi ili tablete za izradu rastvora ili suspenzija**. (Milić, 2012).**

Kao rezultat razvoja farmaceutske tehnologije i korištenje savremenih metoda proizvodnje razvijen je velik broj različitih tipova tableta kao što su tablete za žvakanje, solublete, oro disperzibilne tablete, mini tablete, kao i atraktivni oblici kao što su medicinske gumene bombone, lizalice, oralne trake, cjevčice napunjene peletama , tako da čvrsti dozirani oblici postaju prihvatljivi za skoro sve dobne skupine djece.

1. **IZBOR POMOĆNIH SUPSTANCI ZA IZRADU PEDIJATRIJSKIH LIJEKOVA**

Sa posebnom pažnjim se biraju i pomoćne supstance koje ulaze u sastav farmaceutskog oblika namenjen za ordiniranje kod djece. Za određene supstance postoje ograničenja za primjenu u zavisnosti od uzrasta pacijenata za koje je ljek namenjen (EMA2, 2006).

Ekscipijensi koji se koriste u pedijatriskim formulacijama su isto tako dobili značajnu pozornost i obuhvaćeni su regulativom koja se odnosi na lijekove za djecu opet zbog sigurnosnih problema. Postoje dokazi da određene pomoćne supstance mogu da ometaju proces rasta i razvoja pedijatrijske populacije.

Pomoćne tvari zahtijevaju temeljitu kratkoročnu i dugoročnu procjenu sigurnosti u pedijatrijskoj populaciji prije njihove ugradnje u pedijatrijskim formulacijama. Sigurnost pomoćnih tvari u odnosu na kemijske strukture, reaktivnost i doze koje se koriste, te njihova toksičnost moraju biti analizirane za njihovu primjenu u pedijatrijskoj populaciji. Osim toga, često postoje pomoćne tvari koje mogu zamijeniti u pedijatrijske formulacije kako bi se osigurala sigurnost i učinkovitost takvih proizvoda.

U literaturi je opisano da određene pomoćne supstance koje ulaze u sastav lijekova(Yeffrey 2012 i Zajicek 2014) za pedijatrijsku primjenu mogu izazvati neke neželjene reakcije kao na primjer:

* Propilen glikol može uzrokovati hiperosmolarnost,
* Sorbitol i ksilitol mogu da izazovu osmotsku dijareju,
* Šećeri koji se koriste kao zasla živaći mogu povećati nivo šećera u krvi,
* Laktoza intoleranciju i dijareju,
* Benzalkonijum hlorid, bronhospazam,
* Aspartam, glavobolju,
* Saharin, interakcija sa sulfonamidima i
* Određene boje mogu imati senzibilizirajuće djelovanje kod djece itd

**ZAKLJUČCI**

Pedijatrijski pacijenti predstavljaju specifičnu i izuzetno osetljivu populaciju pacijenata, koji nisu mali odrasli i kod ovih pacijenata ne može, nekad je veoma rizično da se koriste lijekovi namenjeni i testirani na odrasle.

Potrebno je da se stimulira razvoj efikassnih i bezbjednih lijekova za djecu. Lijekovi koji se dizajniraju i razvijaju za liječenje djece traba da budu u skladu sa smjernicama koje daje EMA, PECO, prikladni i prihvatljivi za ordiniranje kod djece i da budu testirani na djecu.

Evropska regulativa posljednjih godina precizno regulira, uređuje i kontrolira razvoj i testiranje pedijatriskih lijekova. Pri tome je cilj osigurati bezbijedne i efikasne lijekove u pedijatrijskoj praksi.

**LITERATURA**

Bajčetić, M., Vidonja-Uzelac, T. (2012): “Raspoloživost, efikasnost i kvalitet lekova u pedijatriji”. Arhiv za farmaciju, 62(4): 279-287; str. 281;

Conroy, S., McIntyre, J., Choonara, I., Stephenson, T. (2000);“Drug trials in children: problems and the way forward”, J Clin Pharmacol. 49str. 93–97)

CHMP 1 (2013). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Paediatric Committee (PDCO) Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, 1 August 2013 EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2

EEC1(2007) Regulation (EEC) No 1901/2006, Paediatric Investigation Plan (PIP). Official Journal of the European Union, L 378/1.

EMA (2012): Successes of Pediatric regulation after 5 years Avgust 2007-December 2012 Dostupno na [www.ema.europa.eu/docs](http://www.ema.europa.eu/docs)

EMA2 (2006): EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 European Medicines Agency Reflection Paper: Formulations Of Choice For The Paediatric Population Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP)

http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf

EMA3 (2001): Clinical Investigation Of Medicinal Products In The Paediatric Population, dostupno na 6http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2009/09/WC500002926.pdf (20. kolovoza 2014.)

Krajnović D, Arsić J (2014): “Etička pitanja u pedijatrijskim kliničkim studijama: izazovi i problemi kod pacijenata s rijetkim bolestima“ JAHR - European Journal of Bioethics, Vol.5 No.10 dostupno na <http://hrcak.srce.hr/134782>

ICH (2001): ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population,

Kimland E, Odlind V. (2012): Off-label drug use in pediatric patients. Clin Pharmacol Ther; 91(5) 796-801

Milić J, Vuleta G, Savić S (2012): Karakteristike Farmaceutskih oblika lijekova za djecu-aspekti individualizacije terapije, Arhiv za farmaciju br 4

Nahata MC.Drug Formulations, In: Yaffe SJ, Aranda JV, Eds. (2011) Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice, 4ed LWW: Philadelphia, PA, pp 121-9

Raymond, S. A.“Overview of activities: European Paediatric Regulation ”,http://www.who.int/medicines/areas/quality\_safety/regulation\_legislation/icdra/1\_EMEA\_EU\_OverviewRecentLegislativeChangesPaediatric-Medicines;

Yeffrey B, A (2009) : Report from the Pediatric Formulations Task Force: Perspectives on the State of Child-Friendly OralDosage Forms, dostupno nahttp://mediaserver.aaps.org/meetings/09AM/Slides/11.11.09\_Wed/Concourse%20Hall%20151/1200/Jeffrey%20Blumer.pdf

Zajicek A i saradnici ( 2014) Report from the Pediatric Formulations Task Force: Perspectives on the State of Child-Friendly OralDosage Forms, dostupno http://bpca.nichd.nih.gov/resources/publications/Documents/Report\_Ped\_Fmltions\_Task\_Force.pdf

POREĐENJE ANTIOKSIDATIVNE AKTIVNOSTI EKSTRAKTA PODANAKA TRIVRSTE RODA POTENTILLA

Ermina Cilović1, Neira Osmić2, Merima Ibišević2, Maida Šljivić Husejnović2, Amra Džambić2, Esmeralda Dautović2, Zarka Halilić Zahirović3, Admira Dervišević3

1,2Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8 Tuzla; 3JZU „Gradske apoteke“ Tuzla, Albina i Franje Herljević br.1 Tuzla

**SAŽETAK**

**Uvod:** Nastanak slobodnih radikala vezan je za različite procese u spoljašnjoj sredini kao što su jonizujuće ultravioletno i toplotno zračenje, biohemija nitrogenovih oksida, „singletnog“ oksigena i reaktivnih komponenti smoga.Podanci ispitivanih biljaka (*Potentilla alba, Potentilla erecta i Potentilla reptans*)koriste se u liječenju proliva, katara crijeva, spolja u liječenju ekcema, kod upale zubnog mesa, paradentoze te kod katara grla. U *in vitro* ispitivanjima potvrđeno je njihovo antimikrobno, antikariogeno i antioksidativnodjelovanje.

**Cilj rada:** Odrediti antioksidativnu aktivnost metanolnog ekstrakta podanaka ispitivanih biljaka. Uporediti dobivene vrijednosti međusobno i sa referentnim antioksidansima.

**Materijal i metode:** Biljni materijalje sakupljen u okolini Živinica i Lukavca.Očišćen je opran i osušente neposredno prije ispitivanja isječen i samljeven u električnom mlinu do forme sitnog praška. Antioksidativna aktivnost metanolnih ekstrakata određena je neutralizacijom 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikala (DPPH) i željezo reducirajućom antioksidativnom (FRAP) metodom.

**Rezultati i diskusija:** Rezultati DPPH metode odnose se na koncentraciju ekstrakta koja dovodi do inhibicije 50% DPPH radikala i kreću se u rasponu od 4,29±0,31µg/ml do 6,1±0,29µg/ml. Rezultati FRAP metode kreću se u rasponu od 8,55 ± 0,58 mmol/l (Fe2+)/ g suhe tvari do 16.99 ± 0,71 mmol/l (Fe2+)/ g suhe tvari. Najveću antioksidativnu aktivnost pokazuju ekstrakti *Potentillae albae rhizoma*, zatim ekstrakti *Potentillae erectae rhizoma* a najmanju ekstrakti *Potentillae reptans rhizoma*.

**Zaključak:** Postoji statistički značajna razlika u IC50 vrijednosti (parametar DPPH metode) između tri vrste roda *Potentilla* i to na nivou p<0,01. Podanci biljaka*Potentilla alba* imaju statistički značajno veću antioksidativnu aktivnost u odnosu napodanke biljaka*Potentilla erecta* i *Potentilla reptans* čija je antioksidativna aktivnost približno jednaka.Poređenjem dobivenih vrijednosti sa vrijednostima referentnih antioksidanasa (vitamin C, butil hidroksianizol, butil hidroksitoluen) zaključeno je da su analizirani biljni ekstrakti veoma jaki antioksidansi.

**Ključne riječi:** podanak, *Potentilla,* antioksidativna aktivnost

**1. UVOD**

* 1. SLOBODNI RADIKALI I ANTIOKSIDATIVNI KAPACITET

Nastanak slobodnih radikala vezan je za različite procese u spoljašnjoj sredini kao što su jonizujuće ultravioletno i toplotno zračenje, biohemija nitrogenovih oksida, „singletnog“ oksigena i reaktivnih komponenti smoga. Osim posjedovanja izrazite reaktivnosti, slobodni radikali učestvuju u pokretanju procesa lipidne peroksidacije na ćelijskim membranama. Proces lipidne peroksidacije (oksidacijenezasićenih masnih kiselina)praćen je stvaranjem novih radikala koji dalje propagiraju lančanu reakciju autooksidacije koja završava ireverzibilnim oštećenjem funkcije i strukture ćelijske membrane.Slobodni radikali lako reaguju gotovo sa svim biološkim molekulama. Oksidativni stres koji oni prouzrokuju povezan je sa nastankom karcinoma, starenjem, aterosklerozom i sa neurodegenerativnim oboljenjima kao što su Parkinsonovo i Alzhajmerovo oboljenje.

Antioksidansi su spojevi koji prekidaju lanac autokatalitičkih reakcija izazvanih slobodnim radikalima. Oni vrše neutralizacije slobodnih radikala.Antioksidativno djelovanje pokazuju i biljke bogate fenolnim spojevima (1, 2).

Metode koje se koriste za određivanje antioksidativne aktivnosti mogu se podijeliti u dvije grupe: metode zasnovane na prenosu jednog elektrona (Single electron transfer, SET) i metode zasnovane na reakciji prenosa hidrogenovog atoma (Hydrogen atom transfer, HAT). SET metode uključuju ABTS postupak, FRAP, CUPRAC i DPPHpostupak. HAT metode uključuju ORAC (apsorbirajući kapacitet oksigenovog radikala) koji se koristi za određivanje antioksidativne aktivnosti hrane i drugih bioloških tečnosti i TRAP (antioksidativni parametar uhvaćenih radikala) (3).

* 1. OPŠTE O ISPITIVANIM BILJKAMA

*Potentillae erectae rhizoma (Tormentillae rhizoma)*

podanak uspravne petoprste, trave od srdobolje (srčenjakov podanak)

*Potentilla erecta* (L.)Rauschel

*Potentilla tormentilla* Stokes

*Rosaceae*

***Izgled biljke***

Uspravna petoprsta, *Potentilla erecta* (L.) Rauschel, sinonim *Potentilla tormentilla* Stokes,porodica *Rosaceae* (ruže) je višegodišnja zeljasta biljka. Stabljika je 15-60 cm visoka, polegla ili uzdignuta. Prizemni listovi su trodijelnina dugačkim tankim drškama, koji do cvjetanja uglavnom odumiru. Listovi na stabljici su petodijelni, dlanoliko razdijeljeni, sjedeći ili sa kratkim drškama. Cvjetovi su na dugoj stapci sa četiri lapa i četiri latice, žute boje. Uspravna petoprsta cvjeta u V, VI, VII i VIII mjesecu.



Slika 1*.Potentilla tormentilla* Stokes(4)

*Potentillae albae rhizoma*

podanak bijelog petoprsta

*Potentilla alba* L.

*Rosaceae*

***Izgled biljke***

Bijeli petoprst (*Potentilla alba* L.) porodica *Rosaceae* je višegodišnja biljka, 10-30 cm visoka. Cvjeta od aprila do juna. Cvjetovi su bijeli, do 3 cm u prečniku, na dugoj stapci, razmaknuti. Listovi su dlanoliko razdijeljeni, svilenkasto dlakavi. Listovi su odozgo tamnozeleni, goli, odozdo srebrnosivi (zbog gustih svilenkastih dlaka). Prizemni listovi su petodijelni. U krugu prečnika jedan metar nalaze se 2-3 biljke (5).



Slika 2.*Potentillaalba*L.(5)

*Potentillae reptans rhizoma*

podanak puzajućeg petoprsta

*Potentilla reptans* L.

*Rosaceae*

***Izgled biljke***

Puzajući petoprst (*Potentilla reptans*) porodica *Rosaceae* je višegodišnja biljka visine 10-15 cm. Zove se i evropska petoprsta ili puzajući tormentil.Cvjeta od juna do avgusta. Cvjetovi su žuti (oko 2 cm u prečniku) sa pet srcolikih latica,hermafroditni, pojedinačni, na dugim stapkama. Zatvaraju se po lošem vremenu i noću. Stabljika je polegla, produžena nalik na vriježe formirajući tzv. čvorove sa dugim nerazgranatim korijenom. Prizemni listovi su peto do sedmodijelni dok su ostali petodijelni na dugim drškama. Ima sposobnost samorazmnožavanja (6,7,8,9).



Slika 3.*Potentilla reptans*L.(10)

***Rasprostranjenost i upotreba***

Biljke roda *Potentilla* rasprostranjene su u velikom dijelu Evrope, osim u južnom mediteranskom dijelu, te u gotovo cijeloj Aziji i dijelu Sjeverne Amerike. Prirodno stanište ovog roda je umjereni arktički i alpski pojas. Podanci *Potentillae albae, Potentillae erectae i Potentillae reptans* obiluju taninima. Koriste se u liječenju proliva, katara crijeva, spolja u liječenju ekcema, kod upale zubnog mesa, paradentoze te kod katara grla odnosno ždrijela. Ulaze u sastav nekih kozmetičkih preparata protiv bora. U *in vitro* ispitivanjima potvrđeno je antimikrobno (antibakterijsko, antivirusno, antigljivično), antikariogeno te antioksidativnodjelovanje podanaka pomenutih biljaka. U novije vrijeme *Potentilla alba* se koristi u liječenju oboljenja štitne žlijezde i kao adaptogeno sredstvo. Od 2008. godine na tržištu Rusije pojavio se prvi preparat na bazi ove biljke pod nazivom ENDONORM (11).

Tabela 1.Primjeri upotrebe *Potentillae erectae rhizoma*(podanka trave od srdobolje)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Pripravci | Pojedinačna doza | Načini i vrijeme primjene | Maksimalna dnevna doza | Lokalna primjena |
| Infuzum | 1,5-4 g droge | nekoliko puta dnevno piti | 12 g | nekoliko puta dnevno ispirati usta |
| Dekokt | 1,5-3 g droge | nekoliko puta dnevno piti | 6 g | nekoliko puta dnevno ispirati usta |
| Tinktura(1:5 u 70% etanolu) | 1-2ml tinkture rastvoreno u vodi | tri puta dnevno piti | - | premazivati kožu i sluznice 5% otopinom tinkture |
| Suhi ekstrakt trave od srdobolje | 0,3 g suhog ekstrakta | tri puta dnevno za oralnu primjenu | - | - |
| Tečni ekstrakt trave od srdobolje | 2-4 ml tečnog ekstrakta | tri puta dnevno za oralnu primjenu | - | - |
|  |  |  |  |  |

**2.0. CILJ RADA**

Odrediti antioksidativnu aktivnost metanolnog ekstrakta podanaka *Potentillae albae*, *Potentillaeerectae*, *Potentillaereptans*neutralizacijom 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikala (DPPH) i željezo reducirajućom antioksidativnom (FRAP) metodom zatim uporediti dobivene vrijednosti.

**3.0. MATERIJAL I METODE**

Biljni materijal (podanak i korijenje) biljnih vrsta *Potentilla alba, Potentilla erecta* i *Potentilla reptans* sakupljen je u Bosni i Hercegovini po suhom i sunčanom vremenu krajem jula i početkom avgusta u okolini Živinica i Lukavca. Sakupljen biljni materijal je očišćen, opran i osušen. Čuvan je u papirnim vrećama i neposredno prije ispitivanja isječen i samljeven u električnom mlinu do forme sitnog praška.

 *Priprema ekstrakta*

Izvaga se po 2,0 g ispitivanog sprašenog biljnog materijala i ekstrahuje sa po 20 ml 96% metanola 20 min na ultrazvučnom kupatilu, na sobnoj temperaturi, a zatim filtrira. Nakon uparavanja otapala dobiveni ekstrakt se suši do stalne mase.

***3.1. Ispitivanje antioksidativne aktivnosti***

***3.1.1. DPPH (2,2-difenil-1-pikril-hidrazil) metoda***

*DPPH reagens*: 0,5 mmol/l rastvor 2,2-difenil-1-pikril-hidrazil radikal (9,86 mg DPPH se rastvori u 50 ml 99,6% metanola koristeći ultrazvučno kupatilo). *Priprema uzorka*: 5 mg suhog ekstrakta / ml 99,6% metanola.

*Postupak određivanja:*Odgovarajuće zapremine uzoraka (10, 30, 50, 70 i 90 µl) dopune se metanolom do 2 ml i doda 0,5 ml 0,5 mmol/l rastvora DPPH. Smjesa se snažno promućka i inkubira 30 minuta u mraku na sobnoj temperaturi. Apsorbanca se mjeri na 517 nm uz metanol kao slijepu probu. Kontrolu predstavlja 1 ml 0,5 mmol/l rastvora DPPH razblažen sa 4 ml metanola.

Inhibicija DPPH radikala izračuna se prema slijedećoj jednačini:

 Ak - Aa Ak – apsorbanca kontrole

I(%) = · 100

 Ak Aa – apsorbanca analize

Rezultati se izražavaju kao inhibicija DPPH radikala (%) i kao IC50 vrijednost, odnosno koncentracija ekstrakta koja dovodi do neutralizacije 50% DPPH radikala (12).

***3.1.2. FRAP metoda, željezo reducirajuća antioksidativna aktivnost (Ferric ReducingAntioxidant Power)***

Reducirajuća sposobnost metanolnih ekstrakata podanka *Potentilla* vrsta mjeri se kao željezo reducirajući antioksidativni potencijal (Ferric Reducing Antioxidant Power) – FRAP metoda.10 ml TPTZ reagensa (10 mmol/l u 40 mmol/l HCl), 100 ml acetatnog pufera (300 mmol/l, pH=3,6) i 10 ml FeCl3 (20 mmol/l) predstavlja FRAP reagens. U 0,1 ml ekstrakta (5 mg suhe tvari / ml metanola) doda se 3 ml FRAP reagensa i nakon 30 min izmjeri apsorbanca na 593 nm u odnosu na slijepu probu. Iz standardnih rastvora FeSO4 ×7H2O koncentracija (0,1 – 1,0 mmol/l) izračuna se jednačina standardne kalibracione krive iz koje se na osnovu izmjerenih apsorbanci uzorka odredi koncentracija Fe2+ u ekstraktu. Ova vrijednost se naziva FRAP vrijednost (13).

**4.0. REZULTATI I DISKUSIJA**

Tabela 2. Ispitivane *Potentilla* vrste

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Broj uzorka | Latinski naziv biljke | Narodni naziv biljke | Mjesto sakupljanja | Vrijeme sakupljanja | Korišteni dio |
| 1 | *Potentilla alba* | bijeli petoprst | Višća-Živinice | avgust  | podanak |
| 2 | *Potentilla alba* | bijeli petoprst | Priluk-Živinice | avgust  | podanak |
| 3 | *Potentilla erecta* | uspravni petoprst | Priluk-Živinice | avgust | podanak |
| 4 | *Potentilla erecta* | uspravni petoprst | - | - | podanak |
| 5 | *Potentilla reptans* | puzajući petoprst | Višća-Živinice | juli | podanak |
| 6 | *Potentilla reptans* | puzajući petoprst | Modrac-Lukavac | juli | podanak |

***4.1. Antioksidativna aktivnosti***

***4.1.1. DPPH metoda***

DPPH metoda je široko rasprostranjena metoda za utvrđivanje antioksidativne aktivnosti. Zasniva se na ispitivanju sposobnosti antioksidansa da neutralizira DPPH radikale. Zbog prisustva nesparenog elektrona DPPH radikal ima izraženu apsorbancu na 517 nm (tamnoljubičasta boja rastvora)i jedan je od nekoliko stabilnih nitrogenovih radikala. Kada elektron DPPH radikala postane sparen u prisustvu sastojaka koji reaguju kao donori elektrona, nastaje redukovana forma DPPH-H što se manifestuje djelimičnim ili potpunim gubitkom boje. Nastalo obezbojenje je u stehiometrijskom odnosu sa brojem preuzetih elektrona (rastvor postaje blijedožut, umjesto tamnoljubičast) (14).

Rezultati DPPH metode koji se odnose na koncentraciju ekstrakta koja dovodi do inhibicije 50% DPPH radikala prikazani su u Tabeli 3.Program korišten za izračunavanje IC50vrijednosti na osnovu poznate koncentracije i apsorbance uzorka, preuzet jesa Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Tabela 3. Rezultati DPPH metode

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Uzorak broj | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| IC50 (µg/ml) | 4,29±0,31 | 4,57±0,29 | 5,01±0,11 | 5,51±0,01 | 5,09±0,06 | 6,1±0,29 |

Na Slici 4. prikazan je dijagram za grafičko računanje IC50. Koristi se linearni dio predstavljene zavisnosti gašenja DPPH radikala u funkciji koncentracije antioksidansa.



Slika 4. Grafičko određivanje IC50

Za izračunavanje IC50 iz nacrtanog dijagrama koristi se jednačina pravca.

y= ax + b

gdje je:

y – procenat inhibicije DPPH radikala

x – koncentracija antioksidansa (mg/ml; mmol/L)

a,b – parametri jednačine pravca (14).

Dobivene IC50 vrijednosti porede se sa referentnim antioksidativnim supstancama. Antioksidativne vrijednosti poredbenih supstanci su za vitamin C (askorbinska kiselina) IC50 = 6,25 ± 0,3 µg/ml i za BHA (butil hidroksianizol) IC50 = 9,39 ± 0,5 µg/ml (15).

***4.1.2. FRAP metoda, željezo reducirajuća antioksidativna aktivnost (Ferric ReducingAntioxidant Power)***

FRAP metoda se koristi za ispitivanje antioksidativne aktivnosti uzorka. Ova metoda temelji se na sposobnosti ekstrakta da redukuje Fe3+ jone u Fe2+ jone koji se spajaju sa TPTZ reagensom(2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazinom) formirajući Fe2+- TPTZ, plavo obojeni kompleks. Kompleks doseže apsorpcijski maksimum pri 593 nm. Reakcija protiče u kiselom medijumu kako bi se zadržala dobra topivost željeza.

Tabela 4.Rezultati FRAP metode

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Uzorak broj | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| mmol/l (Fe2+)/ g suhe tvari | 8,55 ± 0,58 | 16.99 ± 0,71 | 10,81 ± 0,83 | 11,72 ± 0,40 | 14,3 ± 0,66 | 8,47 ± 0,12 |

Srednja vrijednost tri nezavisna mjerenja ± SD.

Na osnovu izmjerenih apsorbanci, iz jednačine standardne kalibracione krive izračunaju se koncentracije Fe2+ u (mmol/l/g suhe tvari), uzevši u obzir razblaženje osnovnog rastvora (1).

Velika odstupanja u FRAP vrijednostima zabilježena su unutar pojedinih vrsta roda *Potentilla,* naročito *Potentillae albae* i *Potentillae reptans.*

Dobivene FRAP vrijednosti porede se sa referentnim antioksidativnim supstancama. Antioksidativne vrijednosti poredbenih supstanci su za vitamin C FRAP = 71,54 ± 0,007 mmolFe2+/g i za BHA (butil hidroksianizol)FRAP = 73,64 ± 0,05mmolFe2+/g.

**5.0. STATISTIČKA OBRADA REZULTATA**

Tabela 5. Opisni pokazatelji uzoraka tri ispitane vrste roda *Potentilla*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Uzorak | N | Minimum | Maksimum | Aritmetička sredina | Std. devijacija |
| *Potentillae albae**rhizoma* | IC50 | 6 | 4,02 | 4,86 | 4,45 | 0,31 |
| FRAP | 5 | 8,19 | 17,70 | 11,93 | 4,66 |
|  |  |  |  |  |  |
| *Potentillae erectae**rhizoma* | IC50 | 6 | 4,93 | 5,50 | 5,26 | 0,27 |
| FRAP | 6 | 10,05 | 12,05 | 11,26 | 0,77 |
|  |  |  |  |  |  |
| *Potentillae reptans**rhizoma* | IC50 | 6 | 5,04 | 6,51 | 5,64 | 0,62 |
| FRAP | 5 | 8,16 | 14,96 | 10,74 | 3,29 |
|  |  |  |  |  |  |

Ekstrakti podanka biljaka*Potentilla alba* imaju prosječnu antioksidativnu aktivnost (AOA) izraženu kao koncentracija ekstrakta koja dovodi do neutralizacije 50% DPPH radikala (IC50) u iznosu 4,45±0,31. Ekstrakti podanka biljaka*Potentilla erecta* imaju IC50 = 5,26±0,27 dok ekstrakti podanka biljaka*Potentilla reptans* imaju IC50 = 5,64±0,62.

Ekstrakti podanka biljaka*Potentilla alba* imaju prosječnu AOA izraženu prevođenjem Fe3+ jona u Fe2+ jone (FRAP vrijednost) u iznosu od 11,93±4,66.Ekstrakti podanka biljaka*Potentilla erecta* imaju prosječnu FRAP vrijednost u iznosu od 11,26±0,77 dok ekstrakti podanka biljaka*Potentilla reptans* imaju prosječnu FRAP vrijednost u iznosu od 10,74±3,29.

Kako bi utvrdili postoji li statistički značajna razlika u jačini antioksidativne aktivnosti ekstrakta tri vrste roda *Potentilla*dobivene DPPH metodom koristili smo jednofaktorsku analizu varijanse (ANOVA). Rezultati su prikazani u Tabeli 6.

Tabela 6. Jednofaktorska analiza varijanse DPPH metode

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Suma kvadrata | df | MS | F | p. |
| *Između grupa* | 4,444 | 2 | 2,222 | 12,069 | 0,001 |
| Unutar grupa | 2,761 | 15 | 0,184 |  |  |
| Total | 7,205 | 17 |  |  |  |

Jednofaktorskom analizom varijanse istražen je utjecaj pripadnosti biljnoj vrsti na nivou AOA izražene kaoIC50.Uzorci su podijeljeni u tri grupe (grupa 1-*Potentilla alba*, grupa 2-*Potentilla erecta* i grupa 3-*Potentilla reptans*). Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou p<0,01 u IC50 vrijednostima tri grupe: F(2, 17) = 12,069; p=0,001. Naknadna poređenja pomoću Turkeyevog HSD testa pokazuju da se za grupu 1 srednja vrijednost IC50 (IC50=4,45; SD=0,31) značajno razlikuje od srednjih vrijednostiIC50 grupe 2 (IC50=5,26; SD=0,27) i grupe 3 (IC50=5,64; SD=0,62). Između grupe 2 i 3 ne postoji statistički značajna razlika.

Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA)istražen je utjecaj pripadnosti biljnoj vrsti na nivou AOA izražene kao FRAP. Koristeći isti postupak kao u prethodnoj analizi utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u jačini AOA dobivene FRAP metodom. Tabela 7.

Tabela 7. Jednofaktorska analiza varijanse FRAP metode

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Suma kvadrata | df | MS | F | p. |
| Između grupa | 3,547 | 2 | 1,773 | 0,173 | 0,843 |
| Unutar grupa | 133,204 | 13 | 10,246 |  |  |
| Total | 136,751 | 15 |  |  |  |

**6.0.ZAKLJUČAK**

DPPH i FRAP metoda su korištene za određivanje antioksidativne aktivnosti (AOA) ekstrakata. Na osnovu rezultata dobivenih pomenutim metodama zaključeno je da najveću AOA pokazuju ekstrakti *Potentillae albae rhizoma*, zatim ekstrakti *Potentillae erectae rhizoma* a najmanju AOA pokazuju ekstrakti *Potentillae reptans rhizoma*. Postoji statistički značajna razlika u IC50 vrijednosti (parametar DPPH metode) između tri vrste roda *Potentilla* i to na nivou p<0,01. Na osnovu ovih rezultata zaključeno je dapodanci biljaka*Potentilla alba* imaju statistički značajno veću antioksidativnu aktivnost u odnosu napodanke biljaka*Potentila erecta* i *Potentilla reptans* čija je AOA približno jednaka.

FRAP metodom nije uočena statistički značajna razlika u AOA između ekstrakatapomenute tri vrste roda *Potentilla* na nivou p<0,01. Dobivene FRAP vrijednosti pokazuju veliku varijabilnost unutar pojedinih vrsta. *Potentilla alba* i *Potentilla reptans* imaju najveću, a *Potentilla erecta* najmanjuvarijabilnost FRAP vrijednosti.

Izvršeno je poređenje dobivenih rezultata sa referentnim antioksidansima, vitaminom C, BHA (butil hidroksianizolom) i BHT (butil hidroksitoluenom). Rezultati DPPH metode ukazuju na jaču antioksidativnu aktivnost ekstrakata čija IC50 vrijednost iznosi od 4,29±0,31 do 6,1±0,29µg/ml u odnosu na vitamin C (IC50 =6,25±0,3 µg/ml) i BHA (IC50 =9,39±0,5µg/ml). Vrijednosti dobivene FRAP metodom za ekstrakte kreću se od 8,47±0,12 do 16,99±0,71 mmolFe2+/g i znatno su niže u odnosu na FRAP vrijednosti referentnih antioksidanasa. FRAP za vitamin C iznosi 71,54±0,07mmolFe2+/g, za BHA 73,64±0,05 mmolFe2+/g i za BHT 8,32±0,44 mmolFe2+/g. Uzevši u obzir rezultate DPPH metode i činjenicu da su u ekstraktima osim antioksidanasa prisutne i druge neredukujuće supstance zaključujemo da su analizirani biljni ekstrakti jaki antioksidansi. Oni sadrže elektron donirajuće, reducirajuće spojeve, koji su sposobni da zaustave štetan lanac reakcija slobodnih radikala.

**7.0. LITERATURA**

1. Pavičić S, Kukrić Z, Topalić-Trifunović Lj, Davidović AN. i sar. Antioksidativna i antimikrobna aktivnost *Reynoutria japonica*. Hemijska industrija 2009; 63(5): 427-432.

2. Shikov A, Lazukina M, Pozharitskaya O, Makarova M, Golubeva O, Makarov Valery and Djachuk G. Pharmacological evaluation of *Potentilla alba* L. in mice: Adaptogenic and central nervous system efects. Pharmaceutical Biology 2011; 1-6.

3. Kukrić Z, Jašić M, Samelak I. Biohemija hrane biološki aktivne komponente. Banja Luka-Tuzla: Univerzitet u Banjoj Luci Tehnološki fakultet Banja Luka, Univerzitet u Tuzli Tehnološki fakultet Tuzla; 2013.

4. [www.botanika.wendys.cz](http://www.botanika.wendys.cz). /Pristup 07.07.2012.

5.<http://www.google.ba/search?q=potentilla+alba&hl=en&lr=lang_en&tbo=u&tbs=lr:lang_1en&tbm=isch&source=univ&sa=X&ei=QmYVUa3dFYjEtAbUg4H4Aw&sqi=2&ved=0CCY/> Pristup 03.05.2012.

6. <http://www.perennialherbal.com/joomla16/index.php/the-plant-blog/36-cinquefoil>. /Pristup 05. novembar 2012.

7. <http://www.luontoportti.com/suomi/en/kukkakasvit/creeping-cinquefoil>. /Pristup 05. novembar 2012.

8. <http://en.wikipedia.org/wiki/Potentilla_reptans>. / Pristup 30. avgust 2012.

9. <http://www.pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Potentilla+reptans>. /Pristup 20. juni 2012.

10.<http://www.google.ba/search?q=potentilla+reptans&hl=en&lr=lang_en&tbo=u&tbs=lr:lang_1en&tbm=isch&source=univ&sa=X&ei=F2oVUel4wpS1BprDgegF&sqi=2&ved=0CDAQ> / Pristup 03.05.2012.

11. <http://www.endonorm.com/potentilla_alba.html> /Pristup 10. novembar 2012.

12. Maksimović Z, Petrović S, Pavlović M, Kovačević N, Kukić J. Antioxidant activity of *Filipendula hexapetala* flowers. Fitoterapija 2007; 78(3): 265-7.

13. Benzie IF and Strain JJ. Ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: the FRAP assay. Analytical Biochemistry 1996; 239: 70-76.

14. Kukrić Z, Jašić M, Samelak I. Biohemija hrane biološki aktivne komponente. Banja Luka-Tuzla: Univerzitet u Banjoj Luci Tehnološki fakultet Banja Luka, Univerzitet u Tuzli Tehnološki fakultet Tuzla; 2013.

15. Molyneux P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. Songklanakarin Journal of Science and Technology 2004; 26(2): 211-219.

# TOKSIČNA DEJSTVA KADMIJUMA

1Alma Jahić, mr. ph., 2Samra Hasanbašić, mr. ph.

1Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Katedra za Kliničku farmaciju i farmaceutsku njegu, Bosna i Hercegovina; 2Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Katedra za Biohemiju, Bosna i Hercegovina

**SUMMARY**

Cadmium is a heavy metal found as an environmental contaminant. Intoxication with cadmium in people usually occurs by inhalation of cigarette smoke. In non-smoking population food is the main source of exposure. Cadmium absorbed into the body is eliminated very slowly, with a biological half- life ranging from 10-30 years. The International Agency for Research on Cancer has classified cadmium as a human carcinogen (Group 1).Cadmium is primarily toxic to the kidney, especially to the proximal tubular cells where it accumulates over time and may cause renal dysfunction. Cadmium exposure is associated with osteoporosis, osteomalacia, hepatotocicity, pulmonary diseases, lung cancer and prostatic cancer.

**Ključne riječi:** *kadmijum, akutno trovanje, hronično trovanje*

**Uvod**

Kadmijum (Cd) spada u grupu teških metala, onečišćivač je okoliša, koji se u prirodi javlja u rudama cinka, bakra i olova. Kako se nalazi u niskoj koncentraciji u stijenama, uglju i nafti, često se prirodno nalazi u podzemnim vodama. Otkriven je 1817 godine, ali je njegova primjena bila zanemarljiva sve do kraja 19. vijeka kada se počeo koristiti u elektroindustriji, u proizvodnji keramike, boja, tekstila, plastičnih masa, insekticida, čelika, te kao legura sa bakrom, olovom, srebrom, aluminijumom i niklom (1,2).

Značajan put unošenja kadmijma u organizam je putem cigareta. Jedna cigareta sadrži 1-2 mikrograma kadmijuma. Kod nepušača glavni izvor unošenja kadmijuma u organizam je putem hrane. Gastrointestinalna resorpcija kod ljudi je niska i iznosi svega 3-5%, ali se kadmijum efikasno zadržava u bubrezima i jetri, sa poluživotom eliminacije od 10-30 godina. Inhalacionim putem može se unijeti i do 30 % kadmijuma u organizam (1,2).

Kadmijum nema nikakvu biološku funkciju u ljudskom organizmu, ali oponaša druge dvovalentne metale koji su esencijalni za normalno funkcionisanje organizma. Zahvaljujući ovome kadmijum prolazi kroz biološke membrane, i jednom kada se nađe u unutrašnjosti ćelije, veže se za ligand, metalotionein, velikim afinitetom (2).

Prilikom akutne intoksikacije kadmijumom oštećuju se najviše pluća, jetra i testisi (3,4), dok hronično unošenje kadmijuma u organizam za posljedicu ima javljanje opstruktivne bolesti pluća, poremećaj metabolizma, poremećaj funkcije bubrega, demineralizaciju kostiju, te poremećaj u imunološkom sistemu (1,5,6,7). Na osnovu sprovedenih studija Internacionalna Agencija za istraživanje raka (The International Acency for Research on Cancer), je klasificirala kadmijum kao humani kancerogen (Grupa 1). Noviji podaci ukazuju da izloženost populacije kadmijumom, statistički povećava rizik od nastanka raka pluća, endometrijuma, mokraćnog mjehura i raka dojke, testisa, pankreasa, žučne kese i burega (2,5).

**Izloženost populacije kadmijumom**

Ljudska populacja je izložena kadmijumom iz više izvora. Značajan put unošenja kadmijuma u organizam je putem cigareta. Visok udio kadmijuma u duhanu dovodi do njegove značajne absorbcije preko pluća, a samim time i do povećane koncentracije u krvi i urinu pušača u odnosu na nepušače. Koncentracija kadmijuma u krvi pušača može biti i do pet puta veća u odnosu na nepušače.

Nepušači u organizam kadmijum uglavnom unose putem hrane, a naročito ga ima u žitaricama cijelog zrna, korjenastom povrću i krompiru. Količina kadmijuma u usjevima zavisi od stepena kontaminacije tla, fizičko hemijskog sastava tla, i od biljne vrste. Meso i riba obično sadrže manju količinu kadmijuma, za razliku od mesa starijih životinja i raznih vrsta školjki. Ipak najveća koncentracija se nalazi u iznutricama, posebno u bubrezima i jetri, s obzirom da se ovaj metal deponuje u ovim organima (2).

**Toksikokinetika**

Oko 90% kadmijuma u cirkulaciji je vezan za eritrocite, a preostalih 10% za proteine plazme. Najviše se deponuje u bubrezima, jetri i mišićima. U tkivima se kadmijum nalazi vezan za metalotioneinečime se smanjuje njegovo toksično dejstvo (8).

Glavni putevi ulaska kadmijuma u organizam su respiratorni i gastrointestinaini trakt. Sluznica probavnog trakta predstavlja prilično dobru prepreku za njegov ulazak u organizam, te apsorpcija iznosi svega 3-5% od ukupno oralno unesene količine tog metala. Iz respiratornog trakta se, međutim apsorbira znatno više kadmija, pri čemu oblik, veličina čestica i funkcionalno stanje pluća ima vrlo važnu ulogu. Zbog toga se ovim putem može unijeti i do 30% od ukupno inhaliranih čestica kadmija, dok apsorpcija kadmijevih para, može biti veća i od 60% (1,2).

Kadmijum se transportuje u krvi preko albumina i distribuira u tkiva, većinom u jetru. Tu se kompleks kadmijum- albumin razgrađuje. Zbog prisustva kadmijuma, indukuje se stvaranje metalotioneina, proteina male molekulske mase (500-14000 DA) koji ima sposobnost da veže metale na tiol grupe svojih cisteinske ostatke i na taj način učestvuje u njihovom transportu (1,2,7,9). Metalotionein veže kadmijum u kompleks koji se može osloboditi iz jetre i drugih tkiva, te transportovati putem krvi do bubrega gdje se reabsorbuje i razlaže u lizozomima renalnih tubula. Ovo oslobađanje kadmijuma indukuje sintezu metalotioneina u ćelijama renalnih tubula i njegovo vezanje u spomenuti kompleks (2). Ovakva preraspodjela je najvjerojatnije uzrok akumulacije kadmija u bubrežnom korteksu, zbog čega se čak oko jedne trećine od njegove ukupne količine u tijelu ljudi nalazi u bubrezima.

Ekskrecija kadmija iz organizma je općenito vrlo niska. Njegova ekskrecija se vrši uglavnom putem urina i fecesa i približno je jednaka, dok izlučivanje putem mlijeka, sline ili dlaka ima mali značaj (2).

**Toksikodinamika**

Studije pokazuju da kadmijum narušava funkciju bubrega, pluća, dovodi do osteoporoze i osteomalacije, također, uočena su toksična djelovanja na miokard, hepatotoksičan je, te štetno djeluje na reproduktivni sistem.

Kadmijum značajno narušava renalnu funkciju jer je toksičan za tubule i glomerule. Lezije se sastoje od inicijalne nekroze tubularnih ćelija, degeneracije koja prelazi u intersticijalnu inflamaciju i fibrozu (1). Kada se dostigne kritična koncentracija kadmijuma, tada ćelije tubula više ne mogu sintetizirati dovoljnu količinu metalotioneina potrebnu za neutralisanje slobodnog metala što dovodi do oštećenja ćelija proksimalnih tubula, a navedeno rezultira povećanom enzimourijom, glikozurijom, fosfaturijom i povećanim izlučivanjem proteina male molekulske mase (2,10). U proteinuriji preovladavaju slijedeći proteini: β2- mikroglobulin, N-acetil-β-d-glukozaminidaza i metalotionein, kao i retinol vezujući proteini, lizozomski enzimi, ribonukleaze, α1-mikroglobulin i imunoglobulini kratkih lanaca (11,12). Prisustvo većih proteina kao npr. albumina i transferina u urinu posle izlaganja kadmijumu, ukazuje na glomerularno oštećenje (11). Urinarna ekskrecija proteina i kadmijuma se koristi kao biomarker izlaganja kadmijumu. U poslednjem stadijumu bolesti najčešće dolazi do oštećenja renalnih krvnih sudova.

 Pored navedenog izlaganje ljudi kadmijumom dovodi do obstruktivne bolesti pluća koje može rezultirati hroničnim bronhitisom, progresivnom fibrozom donjih disajnih puteva i voditi alveolarnim oštećenjima koja mogu dovesti do emfizema pluća (1,8).

Također kadmijumu dovodi do osteomalacijom i osteoporozom koja nastaje uslijed gubitka fosfata, glukoze i proteina,povećanja nivoa paratireoidnog hormona,inhibicije enzima koji učestvuju u produkciji vitamina D i inhibicije enzima koji učestvuju u metabolizmu kolagen (8). Također, kadmijum stimuliše aktivnost osteoklasta, što dovodi do uništavanja koštanog matriksa (1). Kadmijumom kontaminirana riža izaziva bolest Itai-Itai, koja se javlja uglavnom kod starijih žena i koja je okarakterisana ozbiljnom osteomalacijom i osteoporozom. Također, podaci ukazuju da u populaciji koja je izložena znatno manjim koncentracijama ovog metala u odnosu na žrtve Itai-Itai bolesti dovodi do gubitka koštane mase, tjelesne mase i učestalim frakturama kostiju (4, 24)

Određene studije pokazuju da vaskularni sistem i vaskularni endotel predstavljaju ciljna mesta kadmijumove toksičnosti. Kadmijumska kardiotoksičnost se manifestuje u vidu smanjene kontraktilnosti i provodljivosti srca, zbog strukturnih promena u miokardu (1).

Također, studije ukazuju na činjenicu da hronična izloženost životinja kadmijumu povečava nivo glutation transferaze u jetri što dalje vodi do povečane lipidne peroksidaje u jetri. Oksidativni stres je glavni razlog nastanka hepatotoksičnosti (1,14).

Kadmijum se akumulira i u jajnicima što je povezano sa smanjenim razvojem oocita (15). Niske doze kadmijuma djeluju tako da stimulišu ovarijalnu sintezu progesterona, dok je veće doze inhibišu. Kadmijum može da izazove i promjene u produkciji spermatozoida kao i druge toksične efekte na reproduktivne funkcije (1).

**Akutno trovanje**

Akutna profesionalna trovanja kadmijumom najčešće nastaju uslijed inhalacije para ili čestica kadmijevog oksida. Rani simptomi kod akutnog inhalacionog trovanja kadmijumom uključuju suho grlo, kašalj, glavobolju, vrtoglavicu i drhtavicu, a rjeđe mučninu i povraćanje. U kasnijojfazi razvijenog pneumonitisa, 24 sata po ekspoziciji, slijedi karakteristično bolno stezanje u grudima i teška dispneja. Patološke promjene na plućima uključuju opsežne edeme, nakon kojih se javlja proliferativni intersticijski pneumonitis s rendgenološkim promjenama, te trajna plućna oštećenja u obliku perivaskularne i peribronhalne fibroze. Nakon niske ekspozicije, ustanovljeno je, da je oporavak potpun već za 8 - 14 dana, dok su kod težih slučajeva ostaju različiti stepeni trajnih oštećenja fibrozne prirode. Kod fatalnih slučajeva smrt je uzrokovana općim teškim oštećenjem pluća (8). Kao simptomi akutnog trovanja, nakon ingesije, navode se mučnina, povraćanje i abdominalni bol. Također, prilikom akutnog trovanja, velike promjene su uočene na testisima, koji se prvo smežuraju, zatim dolazi do zapaljenja i edema, te na kraju do jake hemoragije i nekroze. Također, uslijed oksidativnog stresa javlja se i oštećenje jetre (1,3,4).

**Hronično trovanje**

Efekti dugotrajne ekspozicije malim koncentracijama kadmijuma su hronična opstruktivna bolest pluća, emfizem, osteoporoza, osteomajacija, hronična oštećenja bubrežnih tubula, kancer pluća, bubrega i pankreasa, te poremećaj u imunološkom sistemu (1,5,6,7). Efekti na respiratorni sistem proporcionalni su vremenu i nivou ekspozicije, sa izraženim simptomima hroničnog bronhitisa, progresivne fibroze donjih disajnih puteva i oštećenjem alveola (1,2).

**Ekspozicioni testovi**

Kod izloženih osoba povećana je koncentracija kadmijuma u krvi, kosi i urinu.

Prilikom opšteg pregleda urina zapaža se proteinurija, glikozurija i aminoacidurija. Povećana koncentracija N-acetil-b-D-glukozaminidaze (NAG) ukazuje na nekrozu (2).

U cilju procijene veličine depoa kadmijuma u organizmu koristi se petodnevni test mobilizacije helatima (Ca Na2 EDTA).

Također, od pretraga se još radi i rendgen pluća i karlice (8).

**Liječenje**

Pri liječenju kako akutnog tako i hroničnog trovanja kadmijumom sprovodi se simptomatska terapija. Primjena helata npr. EDTA, koja se pokazala vrlo uspješnom kod trovanja nekim drugim teškim metalima, je diskutabilna jer povećava nefrotoksična dejstva kadmijuma (1,8).

**Zaključak**

* Kadmijum je onečiščivač okoiša sa izrazitim toksičnim djelovanjem na ljudski organizam.
* Značajan put unošenja kadmijuma u organizam je putem cigareta, dok nepušači uglavnom ovaj metal unose putem hrane i pića.
* Kada dospije u organizam, kadmijum se deponuje u organima, najviše u bubrezima, jetri i mišićima.
* Poluvrijeme eliminacije kadmijuma iz organizma je 10-30 godina.
* Prilikom akutne intoksikacije kadmijumom oštećuju se najviše pluća, jetra i testisi, dok hronično unošenje kadmijuma u organizam za posljedicu ima javljanje opstruktivne bolesti pluća, poremećaj metabolizma, poremećaj funkcije bubrega, demineralizaciju kostiju, te poremećaj u imunološkom sistemu.
* Na osnovu sprovedenih studija Internacionalna Agencija za istraživanje raka International Acency for Research on Cancer), je klasificirala kadmijum kao humani kancerogen (Grupa 1). Noviji podaci ukazuju da izloženost populacije kadmijumom, statistički povećava rizik od nastanka raka pluća, endometrijuma, mokraćnog mjehura i raka dojke, testisa, pankreasa, žučne kese i burega.
* Prilikom intoksikacije, ne postoji specifičan antidot, nego se sprovodi simptomatska terapija.

**Reference:**

1. Vukičević T., Toksični efekti kadmijuma, Acta Medica Medianae (2012), 51 (4): 65-70
2. <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/980.pdf>
3. 2. Friberg L, Kjellstrom T, Nordberg GF. Cadmium. In: Friberg L, Nordberg GF, Voula VB, eds. Handbook on the Toxicology of Metals. 2nd ed. Oxford: Elsevier; 1986: 130-84.
4. 3. Kasuya M, Teranishi H, Aoshima K, Katoh T, Horiguchi H, Morikawa Y, et al. Water pollution by cadmium and the onset of Itai-itai disease. Water Sci Technol 2000; 25:149-56.
5. International Agency for Research on Cancer. Berrylium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry. In: International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC Scientific Publications; 1993;58:119 – 237.
6. Misra United Kingdom, Gawd G, Pizzo SV. Induction of mitogenic signaling in the 1LN prostate cell line on exposure to submicromolar concentrations of cadmium. Cell The signal 2003; 15:1059-70.
7. Klaassen CD, Liu J, Choudhuri S. Metallothionein: An intracellular protein to protect against cadmium toxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39:267- 94.
8. http://www.medradanis.rs/docs/knjiga\_medicina\_rada.pdf
9. Sigel H., Sigel A., Metallothioneins and related chelators. Metal ions in life. Sciences 5. Cambridge, England: Royal Society of Chemistry ISBN 1-84755-899-2
10. Bernard A. Renal dysfunction induced by cadmium: Biomarkers of critical effects. Biometals 2004;17: 519-23.
11. Bernard A. Renal dysfunction induced by cadmium: Biomarkers of critical effects. Biometals 2004;17: 519-23.
12. Chen L, Jin T, Huang B, et al. Critical exposure level of cadmium for elevated urinary metallothionein-An occupational population study in China. 2006; 215:93-9.
13. Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. Biometals 2004; 17:493-8.
14. El-Sokkarya GH, Nafadyb AA, Shabasha EH. Melatonin administration ameliorates cadmium- induced oxidative stress and morphological changes in the liver of rat. Ecotoxicology and Environmental Safety 2010; 73:456–63.
15. Bannigan T, Bannigan J. Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo. Reprod Toxicol 2008; 25:304-15.

**Sažetak**

Kadmijum spada u grupu teških metala i onečiščivač je okoliša. Intoksikacija ljudi kadmi- jumom najčešće se dešava inhalacijom dima cigareta. Kod nepušača glavni izvor unošenja kadmijuma u organizam je putem hrane. Kadmijum apsorbovan u organizam izlučuje se veoma sporo, sa poluvremenom eliminacije 10-30 godina. Kadmijum je klasifikovan kao kancerogena supstanca od strane International Agency for Research on Cancer (IARC) i spada u I grupu karcinogena. On je primarno toksičan za bubrege, posebno toksično djeluje na ćelije proksimalnih tubula, gdje se i akumulira, što prouzrokuje mnoge renalne disfunkcije. Izloženost organizma kadmijumom povezano je sa nastankom osteoporoze, osteomalacije, oštečenjem jetre, plućnim bolestima, rakom pluća i rakom prostate.

# INTERAKCIJE LIJEKOVA KAO MEDIKACIJSKE GREŠKE

Marković Tina, mr. ph.

PZU apoteka „Biopharm“,Živinice

**UVOD**

Lijekovi su metabolički i farmakološki vrlo aktivni spojevi koji ulaze u hemijske i biološke reakcije sa drugim lijekovima, hranom, alkoholom, biljnim ekstraktima i utječu na naš cijeli organizam. Takvu pojavu nazivamo interakcijom lijekova.

Naravno, ne izazivaju interakcije samo lijekovi dobiveni na recept; običan aspirin koji se dobije bez ograničenja, ili čaj od gospine trave mogu izazvati ozbiljne probleme kada se koriste u kombinaciji s nekim drugim sredstvima. Vitamini i minerali o kojima razmišljamo kao posve bezazlenim sredstvima, a osobito čajevi i njihove smjese te razni drugi dodaci prehrani, mogu se vezati za neke lijekove izazivajući iznenadne reakcije organizma. Vrlo je teško utvrditi razliku između djelovanja lijeka s jedne i interakcije lijekova s druge strane. U pitanju je specifičan osjećaj da nešto s tijelom nije u redu, javljaju se neuobičajeni znakovi (teško disanje, slabost, povraćanje, potkožno krvarenje, začep ili proljev, kožni osip) što je dovoljno da se pomisli na interakciju. Ako se radi o mladim ljudima koji su negdje bili na zabavi, prva pomisao je upravo na interakciju alkohola i nekih lijekova.(1)

Efekt lijeka na pacijenta može biti drugačiji nego se očekivalo jer može doći do interakcije lijeka s drugim lijekom kojeg je pacijent konzumirao **(lijek-lijek interakcija)**, zatim vitamini i dijetetski suplmeneti **(lijek-hrana interakcija)** ili druga bolest koju pacijent ima **(lijek-bolest interakcija)**. Lijek-lijek interakcija je situacija kada supstanca utječe na aktivnost lijeka pri čmu usporava ili ubrzava efekte, ili prouzrokuje novi efekt koji sam ne stvara. Ovakvi neželjeni efekti se uglavnom javljaju zbog nedostatka znanja o aktivnim sastojcima koji su se nalaze u supstancama. U pogledu hrana-lijek interakcije otkriveno je da neka hrana i lijekovi mogu promjeniti sposobnost tijela da koristi neki lijek ili prouzrokovati ozbiljne neželjene efekte.(2)

Da bi lijek uradio svoj dio posla mora se uzimati po propisu kako bi se uvjerili da su sigurni i efikasni. Lijekovi bi trebali biti vrlo specifični u svojim efektima, imati predvidiv efekat za sve pacijente, ne bi trebali biti pogođeni istodobnom upotrebom hrane ili drugih lijekova,trebali bi biti ne toksični u bilo kojoj dozi te bi trebala jedna doza pružiti stalni lijek. Međutim ovaj idelani lijek je jos u fazi otkrivanja.(2)

**Ključne riječi:** lijek, interakcija, neželjeni efekti

**Interakcije lijekova kao medikacijske greške**

Interakcijom lijekova nazivamo promjenu očekivanog efekta jednog lijeka (pojačavanje ili smanjenje) određenog lijeka zbog istodobne i/ ili prethodne primjene drugog lijeka, tj. zbog uzajamnog djelovanja dva ili više terapijskih agenasa tokom istovremene prisutnosti u organizmu. Interakcija je uzajamno djelovanje 2 ili više lijekova (hrane i lijekova, supstanci i lijekova itd.) tokom istovremene prisutnosti u organizmu.Interakcije lijekova s drugim lijekovima mogu promjeniti farmkokinetiku ili farmakodinamiku lijeka. Farmakodinamičke interakcije mogu biti aditivne, singerističke ili antagonističke *.*Interkacije lijekova predstvaljaju vrlo važan izvor grešaka u lijeku.(1)

Interakcije mogu biti:

• Korisne i poželjne – Interakciju često koristimo u terapiji (liječenje TBC, složenih infekcija, hipertenzije, bronhijalne astme, npr. vitamin C povećava resorpciju željeza) i tada govorimo o očekivanoj interakciji. Takva se terapija naziva politerapijom.

• Štetne i nepoželjne npr. alkohol pojačava efekat hipnotika i sredstava za spavanje.(1)

 Posljedice interakcija lijekova su

• Povećanje ili smanjenje terapijskog učinka

• Usporavanje ili ubrzavanje terapijskog učinka

• Povećanje intenziteta i učestalosti ili nastanak nove nuspojave Ukratko može se reći kako mogućnost interakcija raste s povećanjem broja istovremeno uzetih lijekova, dolazi do neželjenih uzajamnih djelovanja i smanjuje vjerovatnost terapijskog uspjeha.(1)

 Smatra se da kod istodobnog uzimanje već tri lijeka skoro sigurno dolazi do određenih interakcije među tim lijekovima. Ali kada govorimo o interakcijama obično mislimo na štetne i neželjene pojave koje mogu naškoditi bolesniku. Klinički značajne interakcije veoma su rijetke iako pri propisivanju lijekova treba misliti i na tu mogućnost. Lijek u tijelu djeluje u vrlo maloj količini. Neki lijekovi sadrže tek nekoliko hiljaditih dijelova grama aktivne tvari. A efekat lijeka je često zbir vrlo komplikovanih mehanizama u tijelu. Kada se u tako osjetljiv sistem unese još jedan lijek tada oni mogu uticati jedan na drugog. Često pri tome dolazi do nepoželjnih pojava koje mogu ugroziti izlječenje bolesti, a ponekad se mogu javiti i sasvim neočekivani efekti koji mogu ugroziti zdravlje.(1)Na gastrointestinalnu apsorpciju lijekova može utjecati istodobna primjena drugih sredstava.(3) Smanjenje brzine apsorpcije lijeka nije toliko klinički važno kao što je smanjenje same apsorpcije. Faktori kao što su nespecifično vezivanje, atipična kinetika, slaba efektorska topljivost i različitim omjerima dodatnih proteina može mijenjati kinetičku ponašanje enzima i naknadno promjeniti ekstrapolaciju podataka in vitro na ljudske situacije. (4)

Interakcije lijekova kao najčešće medikacijske greške kod lijekova koji se propisuju i istovremeno primjenjuju su:

• ACE-inhibitori (učinak “štednje” kalija) + preparati nadoknade kalija ili + diuretici koji štede kalij = hiperkalemija,

• b-blokatori + oralni antidijabetici = hipoglikemija smanjuju razgradnju glikogena u jetri i porast glukoze u krvi + ometaju pojavljivanje upozoravajućih simptoma za hipoglikemiju – efekat na simpatikus (propranolol),

• Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi + ACE inhibitori – smanjuju se efekti ACE inhibitora,

• Acetilsalicilna kiselina i antacidi-povećava se pH urina, smanjuje tubularna resorpcija salicilata te povećava izlučivanje,

• Glibenklamid + nesteroidni anti inflamatorni lijekov i= hipoglikemija,

• Omeprazol + digoksin ili diazepam = pojačava se efekat omeprazola,

• Varfarin + nesteroidni antireumatici ili omeprazol ili paracetamol ili pentoksifilin = Pojačavaju efekte varfarina,

• Furosemid + glikozidi digitalisa ili enalapril ili inzulini ili lizinopril ili nesteroidni antireumatici ili oralni antidijabetici = dokazane su interakcije furosemida sa ovim lijekovima,

• Fluoxetin + analgetici = mogu pojačati sedativno djelovanje fluoksetina. Interakcije nisu uvijek nepoželjne, ponekad su čak i korisne, pa se baš u tu svrhu neki lijekovi kombinuju jer kombinacija djeluje bolje nego kad se daje samo jedan lijek (npr. za liječenje povišenog krvnog pritiska kombinacija diuretika sa ACE-inhibitorom, ili kombinacija više lijekova za liječenje tuberkuloze).(1)

Tabela 1. Grupe lijekova koje najčešće izazivaju klinički značajne interakcije:

|  |  |
| --- | --- |
| lijekovi sa uskom terapijskom širinom | varfarin, digoksin, teofilin, ciklosporin, antiepileptici |
| lijekovi kod kojih je bitna kontrola doze | antidijabetici, antihipertenzivi  |
| inhibitori enzima | cimetidin, ketokonazol, ciprofloksacin, eritromicin |
| induktori enzima | fenitoin, barbiturati, rifampicin, karbamazepin |

Faktori koji određuju efekat lijeka su :

• Primijenjena doza

• Način primjene, trajanje liječenja

• Drugi efekti (toksičnost, podnošljivost)

• Farmakokinetska i biološka raspoloživost

• Trajanje učinka

• Privikavanje na djelovanje lijeka (tolerancija)

• Razvoj ovisnosti o lijeku Pacijent

• Spol, dob;

• Veličina, težina, visina;

• Trudnoća;

• Stanje uhranjenosti;

• Druge bolesti;

• Druga istovremena terapija;

• Hrana;

• Psihički profil bolesnika.(3)

**Interakcije hrane i lijekova**

U praksi, najčešće pitanje koje nam pacijenti postavljaju je pitanje kad uzeti lijek : prije, za vrijeme  ili nakon obroka. Odgovor na ova pitanja je uglavnom poznat. Pitanje uz koju vrstu hrane treba koristiti lijek ili koju vrstu hrane treba  izbjegavati, vrlo je rijetko.  Poznato  je da pojedini lijekovi umanjuju, dok drugi pospješuju i pojačavaju iskoristivost i razgradnju hrane. S druge strane, pojedine vrste hrane mogu umanjiti ili pojačati efektivnost djelovanja pojedinih vrsta lijekova. To podrazumijeva da hrana  može uticati na apsorpciju, distibuciju, metabolizam i ekskreciju lijeka. Istovremeno  lijek može uticati na digestiju, metabolizam, apsorpciju i ekskreciju hranjivih sastojaka. U slučaju politerapije i polipragmaziije vjerovatnoća ovih događaja se usložnjava, pogotovu što i sa hranom se unose brojne biološki aktivne komponente koje se metaboliraju slično lijekovima.(5)

Kod  uzimanja određenih lijekova treba obratiti pažnju na odabir  hrane  jer ona može djelovati na pojedine sastojke lijeka i stvoriti krisne ali i neželjene, pa čak i opasne posljedice. Zbog korisnog efekta ali i ozbiljnosti posljedica štetnog djelovanja, u postupku korištenja lijekova obavezno je čitati napisanu deklaraciju odnosno upustva za upotrebu koja dolaze  uz jedinično  pakovanje lijeka. Ukoliko postoje nejsanoće,  neophodne je tražiti dodatne informacije od liječnika ili farmaceuta.

Postoje neka opšta pravila  kod korištenja hrane i  lijekova kao što su :

* uzimanje lijekova  sa puno vode,
* ne miješanje  hrane  sa lijekovima,
* ne miješanje  lijekova sa  toplim pićima  i
* ne uzimanje  lijekove sa alkoholnim pićimima.(5)

Lijekovi i hrana nekad imaju antagonističke, a nakad sinergističke efekte međusobnih reakcija.(6)Antagonistički su u svakom slučaju nepovoljni, a poželjne interakcije  mogu biti u slučaju kad hrana pomaže resorpciju i bioraspolozivot lijeka. Neki sastojci iz hrane mogu pojačavati efekat lijeka i to aditivno ili sinergistički.

Postoji i pravilo  fastinga  ( fast eng. post ), a koje podrazumijeva ne unošenje  hrane sat prije i dva  sata poslije uzimanja lijekova, ako u upustvu za upotrebu nije drugačije navedeno. Isto tako ima lijekova koje je bolje uzeti zajedno s jelom jer budu brže ili sporije resorbirani, ovisno o svrsi.(5)

Interakcija hrane i lijekova  može biti    individualana  i   vrlo različita. Kod  utjecaja lijeka na hranu i hrane na lijek  važni su slijedeći faktori :hemijski sastav, doza  i ekspozicija nekog lijeka, kemijska  kompozicija  i struktura hrane koja se unosi  u organizam *kao i*starosna dob pojedinca, spol, tjelesna masa velicina tijela, nutricijski status, opće zdravstveno stanje,  status u odnosu na poroke pušenje , kafa , alkohol, droga  i sl.   Svi  faktori pojedinacno ili u kombinaciji,  mogu utjecati na djelovanje  lijekova  kao  i na iskoristivost hrane. U slučajevima antagonističgog efekta interakcija lijek-hrana najvise je izraženo   kod djece - beba  ili kod veoma starih osoba, zatim kod vrlo pothranjenih i u vrlo debelih osoba , a  isto  tako i kod osoba koje boluju od raznih kronicnih bolesti.(7)

Poznavanje mehanizama međusobnih reakcija hrane i lijekova  i posljedica koje pri tome mogu nastati  značajno je ne samo za liječnike i  farmacute nego i za nutricioniste i prehrambene tehnologe. U    ponudi je sve više  lijekova koji se nabavljaju  bez recepta , kao i    „food/medicine  suplemenata“, funkcionalne   i fortificrane  hrane koju koriste različite populacijske kategorije. Zbog toga je na  ovaj problem  potrbno usmjeriti veći stupanj stručne i znanstvene  aktivnosti.

Glavne nus pojave nekih dijeta(hrane) na lijekove uključuje promjene u apsorpciji masnoća, proteina i vlakana. Bioraspoloživot je vrlo važan farmakokinetički parametar koji je u koleraciji sa kliničkim efektima mnogih lijekova.Najvažnije interakcije su one povezane sa visokim rizikom od neuspjeha liječenja proizlazi iz značajno smanjene bioraspoloživosti u stanju sitosti. Takve interakcije su najčešće prouzrokovane kelatiranjem sa komponentama u hrani.Osim toga, fiziološki odgovor na unos hrane, posebno, lučenja želučane kiseline, može smanjiti ili povećati bioraspoloživost određenog lijeka.(1)

Interakcije hrane i lijekova su takođe zastupljene i neophodno je i o tome voditi računa. Upućivanje pacijenta u moguće interakcije sa hranom i prilagođavanje režima ishrane i uzimanja lijekova obezbjeđuje efektivnu terapiju i pacijentovu sigurnost, a rezultat je uspješno liječenje. Osim s alkoholom lijekove nije dobro uzimati ni s voćnim sokovima ni gaziranim pićima, jer usporavaju njihovo djelovanje, a s nekim 30 sokovima poput greipa mogu stupiti i u interakciju te izazvati nuspojave.

Mlijeko također nije pogodno, jer smanjuje djelovanja nekih lijekova koji s njegovim sastojcima tvore teško topljive spojeve. Piće sa kojim se uzima lijek ili hrana koja se neposredno prije ili za vrijeme uzimanja lijeka unijeti u organizam mogu značajno uticati na ukupnu koncentraciju lijeka i promijeniti bitno njegovo djelovanje. Tiramin (dolazi u siru, jetrica-naročito pileća, kvasac, soja sos, suhomesnati proizvodi) može izazvati hipertenzivnu krizu kod pacijenata koji uzimaju inhibitore monoamino-oksidaze. Godinama nas uče da treba uzimati tzv. zdravu hranu u koju spadaju i zobene pahuljice, a one mogu biti opasne za srčane bolesnike koji uzimaju glikozide digitalisa, jer dolazi do smanjene apsorpcije zbog visokog sadržaja mekinja (utiču i na apsorpciju antidepresiva).(1)

Među trenutno najpopularnije povrće sigurno spada brokola (ali i druge krstašice, keleraba, kelj, kupus) koji sadrži značajne količine vitamina K, pa može doći do značajne interakcije pri istovremenom uzimanju varfarina.(1)

Nutritivna vrijednost mlijeka, naročito za žene u peri i post menopauzi gotovo da je svima znana, ali sa mlijekom treba biti oprezan kod uzimanja nekih lijekova (antibiotici- tetraciklini, etidronat, bisakodil).(1)

Kafa je sigurno jedno od najpopularnijih pića i stimulansa koje svakako trebaju izbjegavati pacijenti koji uzimaju teofilin. Mnogi lijekovi za prehladu i kombinirani analgetici sadrže kofein u značajnim dozama.(1)

Meso koje je dimljeno značajno ubrzava eliminaciju teofilina (za 40%) zbog utjecaja na jetru i bržeg metabolizma. Nivo teofilina se značajno povisuje kod istovremenog konzumiranja jakih začina(chilli, tabasco).(1)

Koenzim Q-10 (CoQ10) je vrlo široko konzumira od strane ljudi kao dodatak prehrani zbog njegovog priznanja od strane javnosti kao važan nutrijent u podržava ljudsko zdravlje. To ometa crijevna istjecanja transporter P-glikoproteina (P-gp), a proizlazi kao rezultat interakcije hrane i lijekova.(8)

Interakcija prirodni produkta i lijekova je čest skriveni problem koji se javlja u kliničkoj praksi.Interakcije između prirodnih produkata i lijekova su bazirane na istim farmakokinetičim i farmakodinamičkim prncipima kao lijek-lijek interakcija. Dokazano je da nekoliko vrsta voća sadrži supstance koje utiječu na lijek-metabolički enzimi.(9)

**Antibiotici**

Antibiotici su široko rasprotranjeni u medicinskoj praksi. Mnogi od njih izazivaju ili su predmet interakcije koje mogu umanjiti njihove antiinfektivni učinak ili izazivaju toksične učinke. Unos hrane može utjecati na učinkovitost na antibiotika.(10) Izbjegavati istodobne primjene antibiotika s mliječnim proizvodima koji su bogati izvori dvovalentnim iona, kao što su kalcij i magnezij koji stvaraju kompleks s nekim antibioticima i na taj način sprečavaju njihovu apsorpciju.(11)

Brojne studije dokazuju da fluorokinolon formirajući slabo topivi kompleks s metalnim jonima hrane pokazuju smanjenu bioraspoloživost.(12) Kazein i kalcij prisutan u mlijeku smanjuje apsorpciju ciprofloksacina.(13) Utvrđeno je da se apsorpcija ciprofloksacina (500 mg) tableta može smanjiti ingestijom soka od grejpa.(14) Prema tome, kako bi se izbjegle terapijske greške i pojave naknadne rezistencije bakterija kao rezultat subterapijske razine lijeka u sistemskoj cirkulaciji, uzimanje soka s ciprofloksacinom treba izbjegavati.(14) Azitromicin apsorpcija se smanjuje kada se uzima s hranom, što je rezultiralo smanjenjem od 43% bioraspoloživosti.(15) Tetraciklin treba uzeti jedan sat prije ili dva sata nakon obroka, i ne uzimati s mlijekom, jer veže kalcij i željezo, stvarajući netopive kelate, što utječe na njegovu bioraspoloživost.(17,18) Rezultati su pokazali da čak i mala količina mlijeka koje sadrži vrlo male količine kalcija značajno umanjuju apsorpciju lijeka, tako da se prisutnost ovog metalnog jona mora se pažljivo kontrolirati kako bi se izbjeglo dostupnost tetraciklinu.(19)

Interakcije hrana-lijek može smanjiti bioraspoloživost lijekova uzetih nakon obroka (negativni učinci hrane). Međutim, gastrorezistentno obložene tablete koje počinju raspadati, kada dođu do regije tankog crijeva mogu smanjiti negativne učinke hrane.(20)

**Bronhodilatori**

Bronhodilatori poput teofilina, albuterola i epinefrin ulaze u različite interakcije s hranom. Utjecaj hrane na teofilin varira. Prisutnost velikog udjela masnoće u obroku može povećati količinu teofilina u tijelu, dok velike količine ugljikohidrata u obroku mogu smanjiti ga. Treba izbjegavati alkohol i lijekove koji sadrže teofilin, jer to može povećati rizik od nuspojava kao što su mučnina, povraćanje, glavobolja i razdražljivost. S obzirom da je teofilin derivat ksantina preporučuju se izbjegavati konzumirati velike količine hrane i pića koji sadrže kofein (čaj, kava, čokolada) jer i one sadrže ksantin. Prema tome, konzumiranje velike količine tih tvari, te uzimajući teofilin, povećava rizik od pojave toksičnosti lijeka.(15) Osim toga, bronhodilatora i kofein stimuliraju centralni nervni sistem.(16) Također bi trebali upozoriti pacijente da ne konzumiraju sok od grejpa prilikom uzimanja teofilina, jer tada može doći do povećavanja bioraspoloživost,(21)i praćenje razine teofilina u plazmi u bolesnika koji konzumiraju sok od grejpa mogao bi biti od pomoći u boljem upravljanju njegom bolesnika.

**Antihistaminici**

Antihistaminike kao što su feksofenadin, loratadin, cimetidin cetirizinski(22) najbolje je konzumirati na prazan želudac kako bi se povećala njihova učinkovitost. Cimetidin se daje uz hranu kako bi se pomoglo održavanje terapijske koncentracije u krvi. Frakcija cimetidina se apsorbira u prisustvu hrane. Dakle, terapijske razine se održavaju tokom cijelog inetarvala doziranja.(19,20) Istraživanje je provedeno na najnovijim molekule esomeprazola (inhibitor kiseline), iuočeno je da je smanjen bioraspoloživost kada se uzme u roku od 15 minuta prije jela.(23)

**Antituberkulotici**

Antituberkulozni lijekovi poput izoniazida ulaze u interakcije sa tiraminom i histaminom.(23) Inhibicija monoamin-oksidaze i histamina sa izoniazidom može uzrokovati značajne lijek hrana interakcije. Hrana uveliko smanjuje bioraspoloživost izoniazida.(25) Oleinska kiselina, triterpenoid nalazi se u velikim omjerima u hrani i ljekovitom bilju, ima antimikobakterijsko djelovanje protiv Mycobacterium tuberculosis kada se primjenjuje sa izoniazidom, što pokazuje sinergističko djelovanje. (26)

Obroci sa velikim udjelom masnoće smanjuju koncentraciju bakteriostatsko antituberkulozog lijeka cikloserina u serumu, a kao rezultat imamo u nepotpunu eradikaciju bakterije.(27)

**Antidijabetici**

Glimepirid i novu generaciju derivata sulfoniluree treba davati s doručkom ili sa prvim glavnim obrokom u danu. Na taj način se postiže apsolutna bioraspoloživost i a nedostatak hrane garantira vrlo reproduktvnu farmakokinetiku.(28) Trenutno otpuštajući glipizida treba uzeti 30 minuta prije obroka. Međutim, tablete s produženim otpuštanjem treba uzeti uz doručak.(29) Maksimalni učinak akaraboza, inhibitor alfa-glukozidaze postiže se kada se lijek uzima odmah na početku svakog obroka (napomena: pola sata prije ili poslije), jer inhibirajući enzim alfa-glucozidazu odgađa se apsorpcija ugljikohidrata.(30)

**Analgetici i antipiretici**

Analgetici i antipiretici se koristi za liječenje blage do umjerene boli i groznice. Brzo djelujući, paracetamol treba uzeti u prazan želudac jer hrana može usporiti njegovu apsorpciju u tijelu. Istovremena primjena paracetamola s pektinom, prolongira njegovu apsorpciju i djelovanje.(32) NSAIL kao ibuprofen, naproksen, ketoprofena i drugima može izazvati iritaciju želuca,pa bi se prema tome i oni bi trebali biti uzeti s hranom ili mlijeko. Izbjegavajte ili ograničiti korištenje alkohola. Zbog kroničnog alkohola može povećati rizik od oštećenja jetre i želuca.(33)

Makismalna koncentracija i opseg djeloavanja ibuprofena su značajno porasli nakon jednostrukih i višestrukih doza koka kole, što ukazuje na povećanu apsorpciju ibuprofena. Dnevna doza i učestalost uzimanja ibuprofen mora se smanjiti kada se primjenjuje s kolom.(34)

**Interakcije vitamina C kao najčešće korištenog vitamina**

*Paracetamol-*vioske doze vitamina C mogu smanjtiti izlučivanje ovog lijeka urinom, što bih uzrokovalo povećanje količine acetaminofena u krvi.(35)

*Antacidi a aluminijem*- aluminij se nalazi u večćini antacida. Viatmin C može povećati količine aluminija koje tijelo apsorbira, što bi dovelo do pogoršanja nuspojava ovog lijeka. Preporučuje se da se vitamin C uzima 2 sata prije ili 4 sata poslije zimanja antacida (36)

*Aspirin i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi* – ovi lijekovi mogu smanjiti količinu vitamina C u tijelu, jer uzrokuju njegovo pojačano izlučivanje urinom. Visoke koncentracije vitamina C mogu onemogućiti tijelo da razgradi aspirin (da bi ga riješio) te uzrokovati zadržavanje ovog lijeka u tijelu, povećavajući njegovu koncentraciju u krvi. Pri tome se povećavaju i nus pojave aspirina. Neka istraživanaj su pokazala da vitamin C može smanjiti želučane poteškoće koje ovi ljekovi mogu prouzrokovati.(37)

*Barbiturati*- barbiturati ako sto su fenobarbital, pentobarbital i sekonobarbital mogu smanjiti učinak vitamina C tako što uzrokuju njegovo izlučivanje iz organizma.(38)

*Blokatorikalcijumovihkanala*- Uzimanje blokatora kalcijumovih kanala, kao što su nikardipin i nefedipin, zajedno s vitaminom C smanje apsorpciju vitamina C u stanice.(39)

***Inhibitori proteaze* –**Vitamin C malo snižava razine inhibitora proteaze, lijekova koji se koriste u liječenju HIV i AIDS-a (npr. amprenavir, nelfinavir i ritonavir).Uzimanje velikih doza vitamina C može smanjiti vrijeme zadržavanja tih lijekova u organizmu te time i smanjiti učinkovitost ovih lijekova.(40)

*L****ijekovi koji se primjenjuju u kemoterapiji* –**Kao antioksidans, vitamin C može ometati učinke nekih lijekova koji se koriste u kemoterapiji. Međutim, neka istraživanja pokazuju da vitamin C može čak pospješiti učinak kemoterapije. Ako idete na kemoterapiju, ne uzimajte vitamin C, bez savjetovanja s Vašim onkologom.(41)

***Nitratni lijekovi za liječenje bolesti srca* –**Kombinacija vitamina C s nitroglicerinom, izosorbid dinitratom ili izosorbid mononitratom (vazodilatatori) sprječava razvoj tolerancije na te lijekove zbog koje ti lijekovi ne bi djelovali na pacijenta.(42)

***Oralni kontraceptivi i hormonska zamjenska terapija* –**Vitamin C može povećati razine estrogena. Točnije, vitamin C može smanjiti brzinu uklanjanja estrogena iz organizma te stoga uzimanje vitamina C s estrogenima može povećati djelovanje i nuspojave estrogena. S druge strane, oralni estrogeni smanjuju apsorpciju i učinak vitamina C u tijelu. (43)

***Varfarin* –**Neka istraživanja pokazuju da vitamin C ometa djelovanje varfarina (antikoagulansa). Smanjenje djelovanja varfarina povećava rizik od grušanja krvi i stvaranja ugrušaka. (44)

***Tetraciklini*–**Uzimanje vitamina C zajedno s tetraciklinima (antibiotici) može povećati razine antibiotika u krvi. Također, antibiotici mogu smanjiti učinak vitamina C u tijelu. (45)

**Interakcije vitamina C s hranjivim tvarima**

***Bakar*–**Visoke doze vitamina C(1500 mg na dan) mogu smanjiti koncentracije bakra u krvi mlađih muškaraca. Prepostavlja se je uzrok tomu pretvorba bakra askorbinskom kiselinom u oblik koji se ne apsorbira lako u crijevima. (46)

***Željezo* –**Kada se uzimaju istovremeno, vitamin C povećava apsorpciju željeza. (47)

***Vitamin B12* –**Dodaci prehrani s vitaminom C uništavaju vitamin B12 koji se dobiva hranom. A sastojci hrane, željezo i nitrati, poništavaju taj efekat.Ovaj negativan učinak vitamina C može se izbjeći ako se dodaci prehrani s vitaminom C uzimaju najmanje 2 sata nakon obroka. (48)

**Zaključak**

Uočavanje interakcija koje se mogu manifestirati upotrebom više lijekova odjednom iznimno je važno za ishod liječenja. Interakcije klinički mogu biti od velikog, srednjeg ili minornog značenja, što ovisi o dozi i vremenskom periodu trajanja terapije, o dobi, hroničnim bolestima i posebnim stanjima kao što su trudnoća i dojenje. Vrlo je važno uočiti interakcije između lijeka i pacijenta te lijeka i bolesti, jer upravo one mogu biti presudne za uspjeh terapije. Tu pripadaju: nesarađivanje pacijenta, pogrešno doziranje, odustajanje od terapije, hronične bolesti ili trenutna stanja koja pacijent nije nikome naglasio, metaboličke bolesti, alergije, rezistencija i slične situacije koje ometaju maksimalni učinak lijeka, a potenciraju nuspojave ili drugo štetno djelovanje.

**LITERATURA**

1. Dobra praksa propisivanje lijekova, Sarajevo, 2011
2. Frankel EH. (2003). Basic Concepts. In: Hand book of food-drug Interactions, McCabe 2.BJ, Frankel EH., Wolfe JJ (Eds.) pp. 2, CRC Press, Boca Raton, 2003. Interactions of food and dietary supplements with drug metabolising cytochrome P450 enzymes *Nekvindová J, Anzenbacher P.Ceska Slov Farm. 2007 Jul; 56(4):165-73)*
3. Hansten PD. (2004) Appendix II: important interactions and their mechanisms, In: Katzung BG. (2004). editor, 09th edn, (2004) Basic and clinical Pharmacology, McGraw hill, Boston pp 1110
4. Interaction of coenzyme Q10 with the intestinal drug transporter P-glycoprotein.
5. <http://hranomdozdravlja.com/?do=interakcija>
6. Sugimoto i sar., 2006; Zaidenstein i sar., 2001
7. Schmieden- Ren i sar., 1997; Lundahl i sar., 1998; Kane i Lipsky, 2000
8. Interaction of coenzyme Q10 with the intestinal drug transporter P-glycoprotein, *Itagaki S, Ochiai A, Kobayashi M, Sugawara M, Hirano T, Iseki K J Agric Food Chem. 2008 Aug 27; 56(16):6923-7*
9. Natural product and drugs interactions, its clinical implication in drug therapy management. *Joshi R, Medhi BSaudi Med J. 2008 Mar; 29(3):333-9*
10. [Fruit and berries--interactions with drugs].*Molden E, Spigset O Tidsskr Nor Laegeforen. 2007 Dec 13; 127(24):3218-20*
11. Hodel M, Genné D. Rev Med Suisse. Antibiotics: drug and food interactions. 2009 Oct 7;5(220):1979-84. [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19908637)]
12. McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ, eds. Hand book of food-drug Interactions (2003), CRC Press, Boca Raton, pp. 2.
13. Füredi P, Pápai K, Budai M, Ludányi K, Antal I, Klebovich I. In vivo effect of food on absorption of fluoroquinolones. Acta Pharm Hung 2009;79(2):81-87 [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19634639)]
14. Pápai K, Budai M, Ludányi K, Antal I, Klebovich I. In vitro food-drug interaction study: Which milk component has a decreasing effect on the bioavailability of ciprofloxacin? J Pharm Biomed Anal 2010. May;52(1):37-42 10.1016/j.jpba.2009.12.003[[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053516)] [[Cross Ref](http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2009.12.003)]
15. Størmer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in liquorice–evaluation of health hazard. Food Chem Toxicol 1993. Apr;31(4):303-312 10.1016/0278-6915(93)90080-I
16. [Http://www.nclnet.org](http://http/www.nclnet.org) Brochure (1989) Developed jointly by: American Pharmaceutical Association, Food and Drug Administration, Food Marketing Institute, National Consumers League. (Date of access, 6th August, 2008).
17. Akinleye MO, Coker HA, Chukwuani CM, Adeoye AW. Effect of Five Alive fruit juice on the dissolution and absorption profiles of ciprofloxacin. Nig Q J Hosp Med 2007. Jan-Mar;17(1):53-57 [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688173)]
18. Cardona Pera D. Drug-food interactions. Nutr Hosp 1999. May;14(Suppl 2):129S-140S [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10548035)]
19. Jung H, Peregrina AA, Rodriguez JM, Moreno-Esparza R. The influence of coffee with milk and tea with milk on the bioavailability of tetracycline. Biopharm Drug Dispos1997. Jul;18(5):459-463 10.1002/(SICI)1099-081X(199707)18:5<459::AID-BDD31>3.0.CO;2-G [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9210983)] [[Cross Ref](http://dx.doi.org/10.1002/%28SICI%291099-081X%28199707%2918%3A5%3C459%3A%3AAID-BDD31%3E3.0.CO%3B2-G)]
20. Tanno FK, Sakuma S, Masaoka Y, Kataoka M, Kozaki T, Kamaguchi R, et al. Site-specific drug delivery to the middle-to-lower region of the small intestine reduces food-drug interactions that are responsible for low drug absorption in the fed state. J Pharm Sci2008. Dec;97(12):5341-5353 10.1002/jps.21382 [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18386838)] [[Cross Ref](http://dx.doi.org/10.1002/jps.21382)]
21. Sharif SI, Ali BH. Effect of grapefruit juice on drug metabolism in rats. Food Chem Toxicol 1994 Dec;32(12):1169-1171. PubMed doi:10.1016/0278-6915(94)90134-1[[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7813990)]
22. Katzung BG. (2004).Drugs with important actions on smooth muscle.In: Basic & Clinical Pharmacology. Katzung BG (Ed.) McGraw Hill, Boston, 9th Edn Pp. 259-269<
23. Roe DA. (1991). Interactions of drugs with food and nutrients. In: Nutritional biochemistry and metabolism with clinical application, 2nd edition, Linder MC., Ed., Elsewier, New York, 1991, pp 559-571.
24. Roe DR. Nutrients and drug interactions. Nutr Rev 1994;42:141-154 .10.1111/j.1753-4887.1984.tb02303.x [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6374522)] [[Cross Ref](http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.1984.tb02303.x)]
25. Sostek MB, Chen Y, Andersson T. Effect of timing of dosing in relation to food intake on the pharmacokinetics of esomeprazole. Br J Clin Pharmacol 2007. Sep;64(3):386-390 10.1111/j.1365-2125.2007.02889.x
26. Gardner DM, Shulman KI, Walker SE, Tailor SA. The making of a user friendly MAOI diet. J Clin Psychiatry 1996. Mar;57(3):99-104 [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8617704)]
27. Self TH, Chrisman CR, Baciewicz AM, Bronze MS. Isoniazid drug and food interactions. Am J Med Sci 1999. May;317(5):304-311 10.1097/00000441-199905000-00007 [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334118)] [[Cross Ref](http://dx.doi.org/10.1097/00000441-199905000-00007)]
28. Ge F, Zeng F, Liu S, Guo N, Ye H, Song Y, et al. In vitro synergistic interactions of oleanolic acid in combination with isoniazid, rifampicin or ethambutol against Mycobacterium tuberculosis. J Med Microbiol 2010. May;59(Pt 5):567-572 10.1099/jmm.0.014837-0 [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075118)] [[Cross Ref](http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.014837-0)]
29. Zhu M, Nix DE, Adam RD, Childs JM, Peloquin CA. Pharmacokinetics of cycloserine under fasting conditions and with high-fat meal, orange juice, and antacids.Pharmacotherapy 2001. Aug;21(8):891-897 10.1592/phco.21.11.891.34524 [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11718495)][[Cross Ref](http://dx.doi.org/10.1592/phco.21.11.891.34524)]
30. Rosskamp R, Wernicke-Panten K, Draeger E. Clinical profile of the novel sulphonylurea glimepiride. Diabetes Res Clin Pract 1996. Jul;31(Suppl):S33-S42 10.1016/0168-8227(96)01228-4 [[PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8864639)] [[Cross Ref](http://dx.doi.org/10.1016/0168-8227%2896%2901228-4)]
31. 28-70. Nolte MS, Karam JH. (2004). Pancreatic hormones and antidiabetic drugs.pp.693-707. In:katzung.
32. Hyman Rapaport M. Translating the evidence on atypical depression into clinical practice. J Clin Psychiatry 2007;68(Suppl 3):31-36
33. Miller B, Carthan N. (2003) Non-prescription drug and nutrient interaction. In: Hand book of food-drug Interactions, McCabe BJ, Frankel EH., Wolfe JJ (Eds.), CRC Press, Boca Raton, pp 251-258.
34. Størmer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in liquorice–evaluation of health hazard. Food Chem Toxicol 1993. Apr;31(4):303-312 10.1016/0278-6915(93)90080-I
35. Kondal A, Garg SK. Influence of acidic beverage (Coca-Cola) on pharmacokinetics of ibuprofen in healthy rabbits. Indian J Exp Biol 2003. Nov;41(11):1322-1324
36. Mitra, A., Kulkarni, A.P., Ravikumar, V.C., Bourcier, D.R. (1991) Effect of ascorbic acid esters on hepatic glutathione levels in mice treated with a hepatotoxic dose of acetaminophen. J. Biochem. Toxicol. 6, 93-100.
37. Domingo, J.L., Gomez, M., Llobet, J.M., Richart, C. (1991) Effect of ascorbic acid on gastrointestinal aluminium absorption. Lancet. 338, 1467.
38. Loh, H.S., Wilson, C.W. (1975) The interactions of aspirin and ascorbic acid in normal men. J. Clin. Pharmacol. 15, 36-45.
39. Harris, J.R. (1996) Ascorbic acid: biochemistry and biomedical cell biology, Plenum Press, New York
40. Kuo, S.M., Lin, C.P., Morehouse, H.F. (2001) Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit ascorbic acid accumulation in human intestinal Caco-2 cells. Life Sci. 68, 1751-1760
41. Slain, D., Amsden, J.R., Khakoo, R.A. i sur. (2005) Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers. Pharmacotherapy. 25, 165-170.
42. Lamson, D.W., Brignall, M.S. (1999) Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. *Altern. Med. Rev*. **4**, 304-29.
43. Heaney, M.L., Gardner, J.R., Karasavvas, N. i sur. (2008) Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res*. **68**, 8031-8038.
44. Bassenge, E., Fink, N., Skatchkov, M., Fink, B. (1998) Dietary supplement with vitamin C prevents nitrate tolerance. *J. Clin. Invest.***102**, 67-71.
45. Back, D.J., Breckenridge, A.M., MacIver, M. i sur. (1981) Interaction of ethinyloestradiol with ascorbic acid in man. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* **282**, 1516.
46. Rivers, J.M. (1975) Oral contraceptives and ascorbic acid. *Am. J. Clin. Nutr*. **28**, 550-554.
47. Harris, J.E. (1995) Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *J. Am. Diet. Assoc.***95**, 580-584.
48. Mehra, B.K., Vakil, B.J. (1982) *Drug interactions*, Basic and Business Publications, Bombay.

**II | POSTERSKE PREZENTACIJE**

**DISULFIRAM KOD PARALELNE PRIMJENE SA KADMIJUMOM REDUCIRAOKSIDATIVNI STRES U JETRI PACOVA**

AIDA BEGIĆ1,2, MIRJANA ĐUKIĆ1, ANA ĐURIĆ1 , IVANA STEVANOVIĆ3, MILICA NINKOVIĆ3, IVAN STANOJEVIĆ3, DANILO VOJVODIĆ3

1Katedra za toksikologiju “Akademik Danilo Soldatović”, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija,

2Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Tuzla, Bosna i Hercegovina,

3Institut za medicinska istraživanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

aida.begic@outlook.com

**Sažetak**

U ovoj studiji smo ispitivali uticaj izlaganja kadmijumu (Cd) i disulfiramu (DSF) na jetru pacova, uz pokušaj oponašanja uslova u jetri alkoholičara kod kojih se primjenjuje averzivna terapija odvikavanja sa DSF, a koji su vrlo vjerovatno i pušači, stoga i visoko izloženi Cd.

 Uticaj Cd, sa ekotoksikološkog aspekta, izaziva zabrinutost usljed veoma štetnih efekata koje Cd uzrokuje, dugog biološkog poluživota (približno 20 godina), kao i činjenice da je svrstan u prvu grupu humanih karcinogena prema IARC klasifikaciji (IARC Group 1). Pušenje, koje se smatra opšteprihvaćenim društvenim običajem ili navikom, povećava izloženost Cd, dok je po pitanju zaštite zdravlja opšte populacije takođe važna činjenica da je primarni izvor izloženosti unos Cd kontaminirane hrane što se dešava usljed sposobnosti bioakumulacije Cd (vodeni organizmi i/ili povrće). Resorpcija Cd je praćena distribucijom najvećim dijelom u jetri, gdje se zadržava kao dio intracelularnog kompleksa sa metalotioneinom (Cd-MT). Oštećenje jetre nastaje usljed značajne akumulacije Cd u jetri usljed akutne ili hronične ekspozicije.

 U studiji su korišteni homogenati tkiva jetre pacova kojima je i.p. administriran Cd u periodu od 21 dan (subhronična ekspozicija), kako bismo ispitivali hepatotoksične efekte Cd. Budući da Cd neposredno nakon inhalacije duhanskog dima jako brzo dospijeva u cirkulaciju, odabran je intraperitonealni način administracije (i.p.) Cd kod pacova. Ovaj animalni model je dizajniran uzimajući u obzir da su alkoholičari najčešće i pušači, te da je za vrijeme terapije sa DSF pušenje učestalije. Od ranije je poznato da se DSF primjenjuje u tretmanu odvikavanja od alkohola i kokaina, te da je visoko reaktivna molekula sa jakim afinitetom za vezivanje metala i prema sulfhidrilnim grupama.

 Mužjaci Wistar pacova su nasumično podijeljeni u kontrolnu grupu (intaktna grupa, n = 6) i tri eksperimentalne grupe od kojih je svaka podijeljena u četiri podgrupe shodno vremenu izloženosti ispitivanim supstancama: a) Cd grupe (n=24) kojima je i.p. administrirano 1 mg CdCl2/kg/dan (Cd1, Cd3, Cd10 i Cd21) tokom 1, 3, 10 i 21 dan, kao što se postupilo i sa ostalim grupama po pitanju dužine ekspozicije; b) D grupe (n = 24) kojima je per os admnistrirano 178.5 mg DSF/kg/dan (D1, D3, D10 i D21) i c) grupe kojima je i.p. administrirano 1 mg CdCl2/kg/day tokom 43 dana, dok je per os administracija 178.5 mg DSF/kg/dan uvedena od 21. dana do 43. dana (posljednjih 21 dan pacovi su izloženi i Cd i DSF); grupe su označene kao Cd22+D1, Cd24+D3, Cd31+D10, Cd42+D21 (n = 6/podgrupa).Vremenski termini, tokom kojih su vršena mjerenja, su odabrani kao pokazatelji akutne i subhronične toksičnosti.

 U homogenatima tkiva jetre određeni su malondialdehid (MDA) kao značajan indikator lipidne peroksidacije i status glutationa (GSSG/GSH – odnos oksidovanog i redukovanog oblika glutationa) kao važnog neenzimskog dijela antioksidativnog sistema zaštite.

 Rezultati su pokazali vremenski ovisan i signifikantan porast odnosa GSSG/GSH i porast MDA u Cd grupama, čime je potvrđeno da Cd dovodi do nastanka oksidativnog stresa usljed pražnjenja rezervi redukovanog glutationa i/ili povećanja nivoa oksidovanog glutationa, kao i inducirajući lipidnu peroksidaciju. Unos DSF je rezultirao smanjenjem odnosa GSSG/GSH ali porastom MDA. Paralelno izlaganje Cd i DSF rezultiralo je smanjenjem odnosa GSSG/GSH i postepenim smanjenjem nivoa MDA.

 Nastanak oksidativnog stresa usljed izlaganja Cd je evidentan, dok je kod paralelne primjene Cd sa DSF reduciran oksidativni stres, iako nisu postignute kontrolne vrijednosti. Shodno rezultatima može se uzeti u obzir potencijalna hepatoprotektivna uloga DSF u terapiji alkoholičara koji su ujedno i pušači.

DISULFIRAMPOPRAVLJANARUŠEN STATUS BIOELEMENATAU TESTISIMA PACOVA SUBHRONIČNO IZLOŽENIH KADMIJUMU

Ana Djuric1, Mirjana Djukic1, Aida Begic1, Ana Pantelic2, Goran Zebic3, Ivana Stevanovic4, Milica Ninkovic4, Ivan Stanojevic4, Danilo Vojvodic4

1Katedra za toksikologiju “Akademik Danilo Soldatović”, Farmaceutski fakultet,Univerzitet u Beogradu, Srbija,

2Institut za primenjenu hemiju, Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija,

3 Institut za prehrambenu tehnologiju, Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Beogradu,

Srbija,

 4Institut za medicinska istraživanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

mirjana.djukic@pharmacy.bg.ac.rs

**Sažetak**

Brojni su podaci koji govore o promenama statusa i/ili metabolizma esencijalnih bioelemenata usled različih tipova izloženosti (profesionalana, ekološka, zloupotreba) zagađivačima, uključujući i teške metale.

Vođeni činjenicom da su alkoholočari-pušači i/ili pušači izloženi većem riziku po zdravlje usled povećanog unosa kadmijuma (Cd) naša pažnja je bila usmerena na odnos Cd i esencijalnih bioelemenata. Pored toga, alkoholičari-pušači, koji su na disulfiramskoj terapiji konzumiraju više cigareta dnevno kako bi ublažili žudnju za alkoholom koja nastaje usled prestanka unosa alkohola.

Cilj našeg istraživanja je bio proučavanje statusa esencijalnih bioelemenata kao što su bakar (Cu), cink (Zn), gvožđe (Fe) i magnezijum (Mg) u testisima pacova subhronično izloženih Cd i uticaj aplikovanja disulfirama (DSF) uz nastavak unosa Cd, kako bismo imitirali situaciju koja se javlja kod alkoholičara-pušača na disulfiramskoj terapiji. S toga smo pacovima Cd davali intraperitonealno (*i.p.)* kako bi odmah bio dostupan u krvotoku ( kod pušača Cd iz duvanskog dima brzo dospeva u krvotok) a DSF oralno.

Kako bismo utvrdili pojedinačne efekata Cd i DSF, kao i udruženu izloženost Cd i DSF organizovali smo eksperiment na sledeći način: mužjaci Wistar pacova su nasumično podeljeni na kontrolnu grupu (netretirana grupa, n=6) i tri eksperimentalne grupe, dalje podeljene na četiri podgrupe, prema vremenu izloženosti testiranim jedinjenjima. Grupe Cd i DSF su podeljene na: a) Cd grupe (n=24): pacovi izloženi *i.p*. 1 mg CdCl2/kg/dan (Cd1, Cd3, Cd10, Cd21; n = 6/podgrupi) 1, 3, 10 i 21 dan; b) D grupe (n=24): pacovi koji su oralno izloženi 178.5 mg DSF/kg/dan ( D1, D3, D10, D21; n = 6/podgupe) i c) grupa koja je izložena *i.p* 1 mg CdCl2/kg/danu 43 dana, dok je DSF aplikovan *per os* u dozi 178.5 mg DSF/kg/dan uveden nakon 21-og dana aplikacije Cd do 43-eg dana (tako sa su poslednjih 21 dan pacovi bili izloženi Cd i DSF); grupe su obeležene sa Cd22+D1, Cd24+D3, Cd31+D10, Cd42+D21; n = 6/podgrupi.

Koncentracije Fe, Mg, Cu i Zn su merene AAS-IP metodom u homogenatima tkiva testisa.

 Zabeležene su povećane koncentracije Cu i Fe u Cd grupi (Cu-za 110% i Fe-za 67%), dok je koncentracija Zn smanjena za 33%. Tretman disulfiramom je pokazao pozitivan efekat na narušenu homeostazu Cu i Zn, vraćajući koncentracije ovih bioelemenata na kontrolne vrednosti.

Neželjen uticaj Cd na status metala implicira da je kod pušača i drugih populacija izloženih ovom toksičnom metalu (kontaminirana hrana, voda, profesionalna izloženost itd.) povećan rizik od poremećaja funkcije testisa u odnosu na zdravu populaciju, kao i da poremećaj statusa metala ukazuje na promene oksidativnog statusa u testisima. Prema našim rezultatima disulfiram je pokazao pozitivan efekat na izmenjenu homeostazu pojedinih metala u testisima pacova prethodno izloženih kadmijumu.

**Impaired Bioelements Status Retrieval with Disulfiram in Testes of Rats Subchronically Exposed to Cadmium**

Ana Djuric1, Mirjana Djukic1, Aida Begic1, Ana Pantelic2, Goran Zebic3, Ivana Stevanovic4, Milica Ninkovic4, Ivan Stanojevic4, Danilo Vojvodic4

1Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

2Department for Applied Chemistry, Faculty of Chemistry

3Department for Food Technology, Faculty of Agriculture

4Institute for Medical Research, Military Medical Academy, Crnotravska 17, 11000 Belgrade, Serbia

mirjana.djukic@pharmacy.bg.ac.rs

**Abstract**

Altered status and/or metabolism of essential bioelements under the addictive/professional/environmental exposure of living organisms to pollutants including toxic metals have been well documented.

Leading by the fact that alcoholic smokers and/or smokers are at higher health risk because of increased exposure to cadmium (Cd) our attention was focused on its interfering relationship with essential metals. Additionally, alcoholic smokers on aversive therapy with disulfiram (DSF) consume more cigarettes daily alleviating craving for alcohol due to withdrawn consumption of alcohol.

We performed animal study to investigate status of essential bioelements such are copper (Cu), zinc (Zn), iron (Fe) and magnesium (Mg) in testes of rats subchronically exposed to Cd and the influence of the lately introduced DSF accompanied by continuation of Cd administration, trying to imitate life occuring scenario of alcoholic smokers on DSF therapy. Thus, we administered intraperiotenally (i.p.) Cd with the goal to have it immediately in the blood stream (in smokers, inhaled Cd from cigarette smoke reaches instantly the blood stream) and DSF was given orally to rats.

In order to discriminate the individual effects of Cd and DSF and of co-exposure to Cd and DSF we organized experiment as follows: the *Wistar* rats was divided randomly into control group (intact group, n = 6) and three experimental groups subdivided into four subgroups each, according to the time of the exposure to the tested compounds (Cd group and DSF group of rats were exposed: a) Cd - groups (n = 24): exposed *i.p*. to 1 mg CdCl2/kg/day (Cd1, Cd3, Cd10, Cd21; n = 6/subgroup) for 1, 3, 10 and 21 days, respectively as it was the case with the D- groups (n = 24): orally exposed to 178.5 mg DSF/kg/day ( D1, D3, D10, D21; n = 6/subgroup); and c) group exposed *i.p* to 1 mg CdCl2/kg/day for 43 days, whereas *per os*administration of 178.5 mg DSF/kg/day was introduced from 21st day of Cd administration until the 43rd day (thus, last 21 days rats were co-exposed to Cd and DSF); groups were labeled as Cd22+D1, Cd24+D3, Cd31+D10, Cd42+D21; n = 6/subgroup.

Concentrations of Fe, Mg, Cu and Zn were measured by AAS-IP method in homogenates of testes tissue

Contents of Cu and Fe were increased in Cd group (Cu-for 110% and Fe-for 67%), whilst concentration of Zn was decreased for 33%. Disulfiram treatment showed beneficial effect on Cu and Zn contents, bringing the concentrations of these bioelements back to control values.

Adverse effect of Cd intake on the status of metals implicates that smokers and other populations that are exposed to Cd (contaminated food, water, occupational exposure, etc.) might be at higher risk of impaired testicular function compared to healthy population, as the changes in the content of metals indicate the changes of oxidative status. According to our results DSF showed positive effect on already altered homeostasis of certain metals in testes of rats previously exposed to Cd.

# III | IZVODI IZ NAUČNO – ISTRAŽIVAČKIH RADOVA

# KLINIČKO - TOKSIKOLOŠKE ANALIZE

Mirjana Đukić

Katedra za toksikologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu,

Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

mirjana.djukic@pharmacy.bg.ac.rs

Osnovne postavke kliničko-toksikoloških analiza odnose se na hitnost izrade analize i pouzdanost dobijenih rezultata u cilju što efiksnijeg zbrinjavanja trovanog lica. Urgentnost tretmana akutno otrovanih lica podrazumeva sinhronizovanu i dobro organizovanu saradnju klinike i laboratorije.

Na bazi kliničke slike trovane osobe, lekar kliničar-toksikolog izdaje nalog toksikološkoj laboratoriji da se obave analize na otrove/predozirane lekove za koje postoji sumnja da suprouzrokovali rovanje. Uzorkovanje i slanje uzorka toksikološkoj laboratoriji se obavlja na samom prijemu pacijenta, kako se ne bi gubilo na vremenu.

Poznavajući toksikokinetske i toksikodinamske krakteristike jedinjenja na koje se sumnja i čije prisustvo direktno ili indirektno treba potvrdtiti, laboratorijski tim na čelu s farmaceutom-specijalistom toksikologije, postavlja adekvatne analitičke metode na bazi podnetog naloga lekara kliničara-toksikologa i raspoloživih analitičkih/tehničkih laboratorijskih mogućnosti, kako bi se što brže dobio zahtevani odgovor. S toga, urgentnosti radi, za početak je dovoljno potrvrditi prisustvo određenog otrova u uzorku (kvalitativna analiza) i javiti lekaru kliničaru-toksikologu, da pored odmah uspostavljene simptomatske terapije otpočne sa primenom specifične terapije, ako je uopšte ima za dato trovanje. Nakon ove faze rada, toksikolozi-analitičari nastavljaju sa verifikuacijom prethodno dobijenih rezultata i kvantifikovanjem sadržaja ispitivanog analita (otrova/metabolita ili da mere neke druge bio-markere) primenom sofisticiranih analitičkih tehnika.

Da bi se rad toksikološke laboratorije obavljao efikasno, sa što manje grešaka, uspostavjeni su pirncipi dobre laboratorijske prakse (standardnim operativnim procedurama, SOP), koji obuhvataju sve segmente laboratorijskog rada (od pirmanja naloga za izradu analiza, do izdvanja toksikološkog izveštaja na bazi dobijenih rezultata), stručnosti kadra, održavanja laboratorijske opreme, nabavke reagenasa, administrativnog zavođenja i arhiviranja podataka (rezultata), kao i biološkog materijala za potrebe supra-analiza.

Pouzdanost dobijenih rezultata toksikološke analize u kliničkoj ili sudskoj (forenzičnoj) praksi zavisi od pravilnog sprovođenja svih faza rada od momenta uzorkovanja pa do čitanja i tumačenja rezultata urađene anlize. Svaka faza ovog procesa podleže principima dobre laboratorijske prakse kojom se garantuje pouzdanost i validnost dobijenih rezultata.

Važni koraci tokom toksikološke analize su:

* izbor i količina adekvatnog biološkog uzorka zavisi od vremena koje je proteklo od poslednje upotrebe ispitivane supstance, učestalosti zloupotrebe, doze, puta administracije i toksikokinetike, a sa druge strane od stepena invazivnosti uzorkovanja. Treba se opredeliti za alternativni uzorak koji pruža pravu/dovoljnu informaciju.
* Sakupljanje i dostava uzoraka se treba sprovesti u skladu sa propisima: kolektovati ih u ambalažu propisanog kvaliteta za ovu svrhu; onemogućiti manipulacije i falsifikovanje uzoraka tokom sakupljanja uzorka i transportovanja do laboratorije (propisno zatvoreni). U nekim zemljama se uzorkovanje obavlja u prisustvu ovlašćeog lica tokom istražnog postupka kod krivičnih prestupa usled zloupotrebe droga,
* stabilnost uzoraka treba da se očuva do momenta analiziranja: skladištenje na propisanoj temperaturi (termolabilne supstance), zaštićeno od svetlosti (fotodegradibilne supstance), uzorcima se dodaju odgovarajući konzervansi (sprečavaju bio- i hemijsku- degradaciju),
* priprema uzorka za analizu je od krucijalnog značaja za uspešnu toksikološku analizu. Postupak izolovanja ispitivane supstance iz uzorka za analizu treba da bude u što većem procentu, u što čistijem obliku i po mogućstvu bez prisustva interferirajućih supstanci. Poželjno je da priprema uzorka bude jednostavna i brza. Postupci za pripremu uzorka za analizu su različiti i zavise od vrste jedinjenja koje treba da se ispita i biološkog matriksa. U slučaju supstanci zloupotrebe vrši se ekstrakcija analita (čvrsto-tečna, tečno-tečna) iz uzorka.
* Brojne analitičke tehnike se koriste za kvalitativnu i kvantitativnu analizu sredstava zloupotrebe. Za preliminarna ispitivanja, tzv. „skrining“ analize supstanci zloupotrebe najčešće se koriste jednostavne i brze metode kao što su imunohemijske metode (test trake), kolor testovi i tankoslojna hromatografija koja može poslužiti i za kvantitativnu analizu. Skrining metode se rade direktno sa uzorcima (bez prethodne pripreme), kao i sa pripremljenim ekstraktima.
* Za kvantitativno merenje ispitivanih supstanci zloupotrebe najčešće se koriste hromatografske tehnike kao što su tečna i gasna hromatografija uz različite principe detekcije (UV, fluorescentna, masena spektroskopija, itd.). Ove tehnike se koriste za potvrdu (konfirmaciju) rezultata dobijenih preliminarnim testovima i za kvantitavinu analizu (veoma su osetljive, specifične, precizne, ponovljive i pouzdane).
* Obrada dobijenih rezultata i tumačenje podrazumeva veoma obazrivo i precizno analiziranje dobijenih rezultata u odgovarajućem uzozku/uzorcima.
* Finalni zvanični dokument o urađenoj toksikološkoj analizi je toksikološki izveštaj, potpisan od strane odgovornog lica i overen od strane ustanove u kojoj je analiza urađena.
* Dodatne informacije o trovanom licu (simptomi trovanja, pol, starost, zdravstveno stanje), supstanci na koju se sumnja i načinu trovanja mogu biti od velike pomoći za toksikološku analizu i značajno ubrzavaju njen tok.

*Ključne reči: Kliničko-toksikološke analize, uzorci, kvalitative analize, kvantitativne analize*

# IMUNSKE OSNOVE BIOLOŠKE TERAPIJE

Danilo Vojvodić1, Ivan Stanojević1, Mirjana Đukić2

1Institut za medicinska istraživanja, MF VMA, Beograd, Srbija

2Farmaceutski Fakultet, BU, Beograd, Srbija

Biološka terapija predstavlja upotrebu živih organizama, substanci dobijenih od živih organizama, ili laboratorijski stvorenih substanci identičnih produktima živih organizama, koji se koriste u lečenju bolesti. Većina različitih bioloških terapija deluje na određene komponente ili procese imunskog sistema domaćina. Stoga, krajnji efekat biološke terapije jest i promena odgovarajućih funkcija imunskog sistema. Najbrojnije studije kao i najimpresivniji efekti su pokušaji primene biološke terapije usmerene protiv različitih tipova malignih tumora, sa ciljem stimulacije komponenti imunskog sistema koje mogu da unište ili ograniče rast ćelija karcinoma, koje se zato često nazivaju „imunoterapijama“. Principi imunoterapija su različiti bar koliko i mehanizmi imunskog odgovora na koje se isti primenjuju.

Cilj imunoterapije može direktno biti tumorska ćelija, ili tretman i uklanjanje nuzefekata nastalih drugom, konvencionalnom terapijom kancera. Takođe, biološka terapija ne mora biti usmerena samo protiv malignih ćelija direktno, već i protiv specifičnih molekula koji su kritični za tumorski rast i progresiju.

Važan modalitet imunološke terapije predstavlja korišćenje monoklonskih antitela (MoAt) u terapiji malignih oboljenja. Ova MoAt imaju različite mehanizme delovanja. Neka antitela direktno se vezuju za membranske strukture malignih ćelija, pokrećući njihovo uništenje komponentama imunskog sistema. Na taj način deluje anti CD20 MoAt (Rituximab) koje se koristi u lečenju bolesnika sa ne-Hodgkin limfomom, kao i anti CD52 MoAt (Alemtuzumab), važno u lečenju bolesnika sa hroničnom limfatičnom leukemijom. Druga grupa MoAt stimuliše odgovor citotoksičnih limfocita, vezivanjem za specifične inhibitorne receptore na njihovoj površini. Anti CTLA4 MoAt (ipilimumab) koristi se za stimulaciju anti tumorksog odgovora u bolesnika sa kasnim fazama melanoma. Treća grupa MoAt ometa funkcije molekula koji su ključni u tumorskom rastu, progresiji i metastaziranju. Moat usmereno protiv vaskularnog endotelijalnog faktora - VEGF (bevacizumab), onemogućava i ograničava rast patoloških krvnih sudova u slodnim tumorima. MoAt specifična za receptor epidermalnog faktora rasta (panitumumab) i HER2 (andrastuzumab) sprečavaju prenos signala rasta u malignim ćelijama. Posebna kategorija terapeutskih MoAt su imunokonjugati, koji predstavljaju kompleks MoAt i citotoksične substance. Citotoksične substance su različite prirode, od toksina, hemoterapijskih agenasa (ado-trastuzumab, emtansine) do radionuklida (90Y-ibritumomab tiuxetan, yttrium-90).

Korišćenje medijatora kojima komuniciraju imunske ćelije takođe predstavlja veliki potencijal imunoterapije. Primena interferona alfa ne samo da stimuliše funkcije NK i dendritičnih ćelija, već je i direktno citotoksična za određene vrste tumorskih ćelija, melanoma, Kaposi sarkoma i hematoloških maligniteta. Interleukin 2 koji specifično stimuliše T limfocite koristi se u terapiji karcinoma bubrega.

Hematopoetski faktori rasta (eritropoetin, G-CSF, GM-CSF) najčešće se koriste za stimulaciju rasta pojedinih loza ćelija, kao korekcija pratećih nuzefakata terapije malignih oboljenja. Poseban vid imunoterapije predstavlja imunoterapija ćelijama, modifikovanim na različite načine. Limfociti koji infiltrišu tumorsko tkivo (TIL), predstavljaju heterogenu populaciju ćelija, među kojima se nalaze i oni koji specifično prepoznaju antigene na tumorksim ćelijama. Izolacija upravo tih citotoksičnih tumor specifičnih TIL, njihova in vitro propagacija i stimulacija, omogućava stvaranje velikog broja efektorskih T limfocita, koje po ponovnom vraćanju pacijentu imaju veliki potencijal selektivnog uništavanja tumorskog tkiva.

Danas postoji zaista veliki broj i vrsta različitih bioloških terapija. Izbor najoptimalnije imunoterapije pre svega zavisi od preciznog definisanja problema. U slučaju imunoterapije kancera, to je precizno određivanje tipa malignih ćelija, njihovog potencijala za rast i razvoj, određivanja stepena raširenosti, bioloških karakteristika, kao i poznavanja karakteristika postojećeg specifičnog anti tumorskog imunskog odgovora.

# IV | STUDENTSKE POSTER PREZENTACIJE

# POVEZANOST PSILOCIBINA I LSD-a SA DEPRESIJOM I SUICIDNIM TENDENCIJAMA

*Alma Mudrov1\*, Aiša Me*ša1 , *Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli1, +38761 518 619,**anddie@live.com*

Dosadašnje studije su pokazale da je malo vjerovatno da psihodelične droge LSD (Claviceps purpurea) i psilocibin (Psilocybe cubensis) izazivaju značajna oštećenja mozga i drugih organa ili da su uzrok poremećaja mentalnog zdravlja. S obzirom na to, naučnici su se okrenuli ka proučavanju dobrobiti koje bi mogla doprinijeti primjena navedenih supstanci.

Istraživanje je izvršeno u cilju uspostavljanja korelacije između konzumacije psilocibinskih gljiva i LSD-a sa depresijom i suicidalnim tendencijama. Primjenjena metoda tokom istraživanja je anketiranje otvorenog i zatvorenog tipa ispitanika sa područja Tuzlanskog i Sarajevskog kantona, Bosne i Hercegovine. Formiran je uzorak od 200 ispitanika, muškog i ženskog pola, starosne dobi od 19 do 35 godina. Nakon anketiranja, 49 ispitanika je potvrdilo konzumaciju navedenih droga u prosjeku svakih nekoliko mjeseci (grupa 1). Upoređivanjem sa 49 nasumično odabranih ispitanika, koji nisu konzumirali navedene droge (grupa 2), došlo se do rezultata da je 46,1 % ispitanika iz grupe 1 ponekad depresivno, a 7,6 % ispitanika iz iste grupe ponekad ima suicidalne misli. U grupi 2, 86,4 % ispitanika je ponekad depresivno, a 46,1 % ispitanika ponekad ima suicidalne misli. Pored toga i u pitanjima otvorenog tipa ispitanici iz prve grupe su pokazali da se osjećaju sretnije i zadovoljnije kvalitetom svog života.

Dakle, znatno manji broj ispitanika koji koriste psilocibin i/ili LSD se osjeća depresivno i znatno manji broj ima suicidne tendencije. To pokazuje da ove supstance, iako ispoljavaju neke štetne efekte, mogu imati pozitivan uticaj na mentalno zdravlje.

# BEVACIZUMAD - BIOHEMIJSKI ASPEKT SINTEZE LIJEKA

*Kristina Duspara, Farmaceutski fakultet, Univerzitetska br.8, BiH 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina*

**Uvod:** Bevacizumabje lijek koji inhibira rast metastaznih promjena na crijevima, plućima, bubrezima i mozgu. Efikasnost djelovanja je potvrđena također i u kombinaciji sa hemoterapijom, gdje se obično koristi uz 5-fluorouracil, leucovorin i oxaliplatin ili irinotecan (potrebni citrati također).

**Cilj rada:** Istražiti način sinteze bevacizumab-a kao i potencijalni mehanizam djelovanja na konkretnom primjeru patološke promjene u ljudskom organizmu.

**Materijali/metode:** Povezivanje problematike načina sinteze bevacizumab-a kao i potencijalnog mehanizma djelovanja na osnovu ranijih istraživanja te novijih zaključaka uzimajući u obzir sveobuhvatnu tehniku sinteze istoga.

**Rezultati:** Lijek pripada grupi humaniziranih monoklonskih antitijela te je proizvod jedinstvenog klona ili linije plazma ćelija kompleksne i tačno definisane strukture. Komplementarni determinirajući regioni varijabilnog područja antitijela glodara (obično miša) su ugrađeni u varijabilno područje čovječijeg antitijela. Regioni su odgovorni za sposobnost antitijela da se vežu za svoj target antigen. Mišija antitijela se dobijaju kontrolisanom hibridoma tehnikom. U proizvodnji antitijela primarnu ulogu imaju stimulisani B limfociti tj. plazma ćelije koje su bogate mRNK. Nakon ugradnje u vektor za kloniranje i transformacije u ćelije E.coli moguće je dobiti rekombinantnu molekulu. Odabirom miša sa adekvatnim titrom antitijela u krvi, te tretiranjem pomoću HAT medija uz niz koraka omogućen je nastanak ćelija fuzije. Produkti fuzije slezena/tumor su hibridoma ćelije koje mogu beskonačno rasti i imaju veliku sposobnost preživljavanja. Tehnika reoblikovanja i furniranja ima važnu ulogu u definisanju konačne strukture lijeka..

**Zaključak:** Zloćudni tumori su najteži oblici oboljenja koji zahtijevaju posebnu brigu, kurativu i njegu radi ublažavanja simptoma i/ili smanjenja invazivnosti oboljenja. Bevacizumab je posebno indiciran lijek za liječenje uznapredovalih stadija kancera. Signalni protein kojeg inhibira je dio sistema za obnovu snadbdijevanja kisikom tkiva u hipoksiji te tim sprječava proliferaciju zloćudnih ćelija. Korist je mnogo veća prilikom aplikacije ovoga lijeka u odnosu na kontraindikacije koje može prouzrokovati, te je stoga opravdana primjena.

**Reference:**

Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer : Biochemistry, 5th edition, 2002.

Michael Lieberman, Allan D. Marks: Marks′ Basic Medical Biochemistry, 3rd edition, 2009.

Janeway C.: Immunobiology, 5th edition, 2001.

Hadžiselimović R., Pojskić N. : Uvod u humanu imunogenetiku. Institut za genetičko inženjerstvo i biotehnologiju, Sarajevo 2005.

**Ključne riječi:** bevacizumab, humanizirano monoklonsko antitijelo, zloćudni tumor, vaskularni endotelni faktor rasta, angiogeneza, hipoksija.

**FARMAKOTERAPIJA ZASNOVANA NA DOKAZIMA**

*Šehović Ismira, Šabanović Dženisa, Selimbašić Azra*

*Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Bosna i Hercegovia*

**UVOD**

Farmakoterapija zasnovana na dokazima je ustvari dio koncepta „medicine zasnovane na dokazima“ koje je uključena u sistem mjera zdravstveme zaštite. Danas je to conditio sine qua non svakodnevnog rada magistra farmacije. Zahvaljujući dostupnosti izvora stručne literature liječenje pacijenta samo na osnovu ličnog iskustva ili iskustva tradicionalne medicine uz ne praćenje rezultaltata kliničnih studija nije stručno niti moralno prihvatljivo.

Istraživanja su pokazala da je samo 1% dokumentovanih kliničkih studija metodološki ispravno, te se samo njihovi rezultati mogu u potpunosti preporučiti za upotrebu u praksi. Upravo iz ovog razloga je neophodno dobro poznavanje te primjena kriterijuma za procjenu kvaliteta metodologije objavljenih studija. Klinička studija je kvalitetna i njeni rezultati se mogu smatrati naučno utemeljenim ukoliko je:1. radomizirana, 2. dvostruko slijepa, 3.da je u ispitivanje uključen dovoljan broj ispitanika 4. da suupotrebljeni odgovarajući parametri za mjerenje efekata 5. dužina studije prilagođena očekivanim efektima 6. da je primjenjena pogodna statistička metoda Podaci iz više kvalitetnih kliničkih studija obrađenih u formi meta-analize ili sistematskog preglednog rada pružaju najbolji dokaz o nekom terapijskom modalitetu. Naapouzdanija baza podataka koja sadrži sistematske pregledne članke o farmakoterapiji kliničkih stanja je Kohranova data podataka ( Cochrane Database of Systematic Reviews). Osim toga postoji i DynaMed, baza podataka namjenjena praktičnom radu zdravstvenih profesionalaca , gdje se dnevno vrši ažuriranje podataka o kliničkim problemima, farmakoterapiji sa pouzdanim preporučenim farmakoterapijskim modalitetima.

**ZAKLJUČAK**

Farmakoterapija zasnovana na dokazima, se bazira na dobroj procjeni kvaliteta i pouzdanosti literaturnih podataka, o datom terapijskom modalitetu, osim toga podrazumjeva pažljivu i promišljenu upotrebu najboljih dokaza iz medicinske literature u donošenju odluke o liječenju konkretnog pacijenta primjenom lijekova.