



**Srpsko lekarsko društvo
Serbian Medical Society**

**Sekcija za kliničku farmakologiju „dr Srđan Đani Marković“
Section of Clinical Pharmacology „dr Srđan Đani Marković“**

*Organizuju nacionalni simpozijum
Organize the National Symposium*

XVII NEDELJA BOLNIČKE KLINIČKE FARMAKOLOGIJE

XVII WEEK OF THE HOSPITAL CLINICAL PHARMACOLOGY

**27. - 28. decembar 2025.
December 27th - 28th, 2025**

**ZBORNİK SAŽETAKA
BOOK OF ABSTRACTS**
Beograd, 27. - 28. decembar 2025.

Izdavač

Sekcija za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva „dr Srđan Đani Marković“, Džordža Vašingtona 19, Beograd, 2025

Za izdavača

Prof. dr Boris Milijašević

Glavni i odgovorni urednik

Prim. dr Dragana A. Kastratović - Maca

Urednici:

Prof. dr Boris Milijašević

Dr Srđan Z. Marković - Đani

Grafičko-tehničko uređenje

Prof. dr Boris Milijašević

Štampa

Sekcija za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva „dr Srđan Đani Marković“, Džordža Vašingtona 19, Beograd, 2025.

Tiraž

150 primeraka

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

615.03(048)(0.034.2)
615.2(048)(0.034.2)

НЕДЕЉА болничке клиничке фармакологије (17 ;
2025 ; Београд)

Zbornik sažetaka [Elektronski izvor] = Book of abstracts / XVII Nedelja bolničke kliničke farmakologije, [Beograd], 27. - 28. decembar 2025. = XVII Week of the Hospital Clinical Pharmacology, December 27th - 28th, 2025 ; [glavni i odgovorni urednik Dragana A. Kastratović - Maca] ; [organizator] Srpsko lekarsko društvo, Sekcija za kliničku farmakologiju "dr Srđan Đani Marković" = [organized by] Serbian Medical Society, Section of Clinical Pharmacology "dr Srđan Đani Marković".

- Beograd : Sekcija za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva "dr Srđan Đani Marković", 2025 (Beograd : Sekcija za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva "dr Srđan Đani Marković"). - 1 elektronski optički disk (CD-ROM) ; 12 cm

Sistemske zahteve: Nisu navedeni. - Nasl. sa naslovne strane dokumenta. - Uporedo srp. i engl. tekst. - Tiraž 150.

ISBN 978-86-6061-196-5

a) Клиничка фармакологија -- Апстракти
b) Фармакотерапија -- Апстракти

COBISS.SR-ID 183815433

Skup je akreditovan Odlukom Zdravstvenog saveta Srbije pod evidencionim brojem A-1-2030/25 kao nacionalni simpozijum za lekare, stomatologe, farmaceute, biohemičare, medicinske sestre, zdravstvene tehničare.
Broj bodova: predavači 8, usmena prezentacija 7, poster prezentacija 5, pasivno učešće 4.

Organizacioni i naučni odbor Organization and Scientific Board

Akademik **Milan Nedeljković**, Predsednik SLD, Beograd, Srbija
Prim. dr **Dragana Maca Kastratović**, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija
Prof. dr **Slobodan Janković**, Klinički Centar Kragujevac, Medicinaki fakultet Kragujevac, Kragujevac, Srbija
Prof. dr **Radmila Veličković-Radovanović**, Klinički Centar Niš, Medicinski fakultet Niš, Niš, Srbija
Prof. dr **Viktorija Dragojević-Simić**, VMA Beograd, Beograd, Srbija
Prof. dr **Momir Mikov**, Medicinski fakultet Novi Sad, Novi Sad, Srbija
Prof. dr **Ivana Timotijević**, Medicinski fakultet Beograd, Beograd, Srbija
Prof. dr **Ana Sabo**, Medicinski fakultet Novi Sad, Novi Sad, Srbija
Prof. dr **Boris Milijašević**, Medicinski fakultet Novi Sad, Novi Sad, Srbija
Dr **Srđan Z. Marković**, Klinički centar Srbije, Beograd, Beograd, Srbija
Prof. dr **Aleksandar Rašković**, Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija
Dr **Branka Terzić**, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija
Prim. dr **Mira Vuković**, Zdravstveni Centar Valjevo, Valjevo, Srbija
Prof. dr **Olga Horvat**, Medicinski fakultet Novi Sad, Novi Sad, Srbija
Prof. dr **Dragan Milovanović**, Klinički Centar Kragujevac, Medicinaki fakultet Kragujevac, Kragujevac, Srbija

Nacionalni simpozijum XVII Nedelja bolničke kliničke farmakologije finansijski su pomogli:



Official National Symposium languages: Serbian and English equal.
Zvanični jezici na nacionalnom simpozijumu: srpski i engleski ravnopravno.

PROGRAM

PROGRAMME

XVII NEDELJA BOLNIČKE KLINIČKE FARMAKOLOGIJE

XVII WEEK OF THE HOSPITAL CLINICAL PHARMACOLOGY

SUBOTA, 27. decembar 2025. / SATURDAY, 27th December 2025

- 10:00-10:30** **Sedamnaest godina rada Sekcije za kliničku farmakologiju „dr Srđan Đani Marković” Srpskog lekarskog društva**
Seventeen years of activity of the Section for Clinical Pharmacology „dr Srdjan Djani Marković” of the Serbian Medical Society
Dragana Maca A. Kastratović, Srdjan Djani Z. Marković, Slobodan M. Janković, Boris Ž. Milijašević, Radmila M. Veličković-Radovanović, Momir M. Mikov, Mira H. Vuković, Viktorija M. Dragojević-Simić, Branka M. Terzić, Biljana P. Radojević, Zoran M. Todorović, Aleksandar L. Rašković, Ivana Miličević, Snežana Panić, Olga J. Horvat, Dejana T. Ružić-Zečević, Ivana P. Timotijević-Marković
- 10:30-11:00** **Terapija metaboličke alkaloze**
Treatment of metabolic alkalosis
Slobodan M. Janković
- 11:00-11:30** **Potrošnja antibakterijskih lekova u Republici Srbiji 2013 - 2022. godine**
Consumption of Antibacterial Drugs in the Republic of Serbia in the Period from 2013. to 2022
Boris Ž. Milijašević, Marija S. Džambić, Radmila N. Popović, Zdenko S. Tomić, Dane A. Krtinić, Nemanja B. Todorović, Mladena N. Lalić-Popović
- 11:30-12:00** **Veštačka inteligencija - nova etapa u psihofarmakoterapiji**
Artificial intelligence - a new stage in psychopharmacotherapy
Ivana P. Timotijević, Mirjana M. Todorović, Katarina B. Crnić
- 12:00-12:30** **Novine u antibiotskoj terapiji**
New antimicrobial drugs
Radmila M. Veličković-Radovanović
- 12:30-13:00** **Antidepresivni efekti psilocibina - klinicke studije**
Antidepressant effects of psilocybin-clinical studies
Žana B. Stanković
- 13:00-13:30** **Inovativne lipozomske formulacije ekstrakta lista masline: komparativna analiza fizičko-hemijskih karakteristika, antioksidativnog efekta i stabilnosti**
Innovative Liposomal Formulations of Olive Leaf Extract: A Comparative Analysis of Physicochemical Properties, Antioxidant Activity and Stability
Aleksandar L. Rašković, Jovan M. Baljak, Luka Đ Vidović, Aleksandra A. Jovanović, Andrea M. Pirković, Dragana P. Dekanski
- 13:30-14:00** **Insomnija i medikamentozni tretman**
Insomnia and drug treatment
Mirjana M. Todorović, Katarina B. Crnić, Ivana P. Timotijević

-
- 14:00-14:30 **Lekovi u krvi donora krvi u transfuziji**
Drugs in the blood of blood donors in transfusion
Ljubinka I. Nikolić, Ljiljana M. Zdelar Stojanović, Dragana N. Bakić Oršit, Marija G. Matić, Dušanka M. Rajković, Aleksandra R. Vasiljević, Ana D. Petrović, Dragana A. Kastratović
- 14:30-15:00 **Primena lekova van odobrenih indikacija: analiza po gestacionim kategorijama u neonatalnoj intenzivnoj nezi**
Use of Medicines Outside Approved Indications: A Gestational Age-Based Analysis in Neonatal Intensive Care
Nikola B. Martić, Jovana D. Jančić, Milica M. Paut Kusturica, Nemanja B. Martić, Marko Z. Krstić, Slobodan D. Spasojević
- 15:00-15:30 **Značaj primene klasičnih farmakokinetičkih analiza za razvoj visoko varijabilnih lekova**
The importance of the application of classic pharmacokinetic analyzes for the development of highly variable drugs
Viktorija M. Dragojević Simić, Milijana N. Miljković
- 15:30-16:00 **Kognitivne promene kod hronične zloupotrebe marihuane - terapijske opcije**
Cognitive changes in chronic marijuana abuse - therapeutic options
Katarina B. Crnić, Mirjana M. Todorović, Ivana P. Timotijević
- 16:00-16:30 **Značaj pravilnog perioperativnog doziranja antifibrinolitika i antikoagulantne terapije tokom artroplastike kuka i kolena**
Importance of proper perioperative dosing of antifibrinolytics and anticoagulant therapy during hip and knee arthroplasty
Mira H. Vuković
- 16:30-17:00 **Koncentraciono zavisna redoks modulacija mikroglialnih ćelija delovanjem kurarea: ravnoteža između toksičnosti i ćelijske adaptacije**
Concentration-dependent redox modulation of microglial cells by curare: balance between toxicity and cellular adaptation
Ivona D. Ivanović, Đura J. Nakarada, Milena M. Milošević, Dragana A. Kastratović, Miloš D. Mojović
- 17:00-17:30 **Etička prevencija kod velikih naučnih pomaka**
Ethical prevention in the case of major scientific breakthroughs
Miloš M. Mojović, Đura J. Nakarada, Srdjan Z. Marković, Dragana A. Kastratović

NEDELJA, 28. decembar 2025. / SUNDAY, 28th December 2025

- 10:00-10:30 **Stavovi pacijenata o uticaju inhalera na životnu sredinu kod opstruktivnih plućnih bolesti**
Patients' Perspectives on the Environmental Impact of Inhalers in Obstructive Pulmonary Disease
Olga J. Sič, Miroslav P. Ilić, Vesna M. Mijatović Jovin, Zorana R. Kovačević, Dušan V. Prodanović
- 10:30-11:00 **Kolon kao terapijska meta - formulacione strategije i biofarmaceutski izazovi**
The colon as a therapeutic target: formulation strategies and biopharmaceutical challenges
Nemanja B. Todorović, Dušica P. Bosiljčić, Aleksandra D. Čoškov, Boris Ž. Milijašević, Mladena N. Lalić-Popović
- 11:00-11:30 **Digitalizacija u donošenju odluka o antimikrobnoj hemioterapiji**
Digitization in decision-making about antimicrobial chemotherapy
Zoran M. Todorović

-
- 11:30-12:00 **Rezistencija na klopidogrel kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom**
Clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome
Nemanja K. Rančić, Milena S. Pandrc, Nenad G. Ratković
- 12:00-12:30 **Fiziološki zasnovano farmakokinetičko modelovanje kao alat u razvoju lekova i optimizaciji farmakoterapije**
Physiologically based pharmacokinetic modeling as a tool in drug development and pharmacotherapy optimization
Mladena N. Lalić-Popović, Dušica P. Bosiljčić, Aleksandra D. Čoškov, Boris Ž. Milijašević, Nemanja B. Todorović
- 12:30-13:00 **Napredak u terapiji melanoma - novi pristup i buduće perspektive**
Progress in melanoma therapy with novel approaches and future perspectives
Aleksandra M. Kovačević, Milijana N. Miljković, Bojana M. Cikota Aleksić, Viktorija M. Dragojević Simić
- 13:00-13:30 **Neželjene reakcije inhibitora imunskih kontrolnih tačaka i ciljane terapije u lečenju melanoma**
Melanoma treatment-related adverse reactions of immune checkpoint inhibitors and targeted therapy
Milijana N. Miljković, Bojana M. Cikota Aleksić, Aleksandra M. Kovačević, Lidija O. Kandolf, Branko D. Dujović, Tatjana B. Radević, Viktorija M. Dragojević Simić
- 13:30-14:00 **Farmakomikrobiomski aspekti interakcija između crevne mikrobiote i antidijabetičke terapije kod metaboličkog sindroma**
Pharmacomicrobiomic Aspects of Interactions Between the Gut Microbiota and Antidiabetic Therapy in Metabolic Syndrome
David Z. Strilić, Bojan G. Stanimirov, Nebojša M. Pavlović, Tijana M. Stanivuković, Maja P. Đanić
- 14:00-14:30 **Diskusija i zaključci**
Discussion and Conclusions
Dragana A. Maca Kastratović, Slobodan M. Janković, Aleksandar L. Rašković, Boris Ž. Milijašević, Viktorija M. Dragojević Simić, Radmila M. Veličković Radovanović

POSTERI

POSTER SESSION

- Poster 1 **Cikorinska kiselina kao ključni nosilac biološke aktivnosti cikorije (*Cichorium intybus L.*)**
Cicoric acid as a key driver of the biological activity of chicory (*Cichorium intybus L.*)
Jelena Z. Milidragović, Branislava D. Teofilović, Nebojša P. Stilinović, Nevena N. Grujić-Letić, Emilia I. Gligorić, Ana D. Tomas Petrović
- Poster 2 **Primena 3D štampe u formulaciji čvrstih farmaceutskih preparata za peroralnu primenu sa modifikovanim oslobađanjem**
Application of 3D printing in the formulation of solid pharmaceutical dosage forms for oral use with modified-release
Aleksandra D. Čoškov, Nemanja B. Todorović, Dušica P. Bosiljčić, Milana M. Vuković, Jelena M. Čanji Panić, Nataša P. Milošević, Mladena N. Lalić-Popović
- Poster 3 **Savremeni pristupi u primeni 3D štampe za karakterizaciju polučvrstih farmaceutskih formulacija**
Advances in the Use of 3D Printing for Semisolid Pharmaceutical Formulation Characterization
Dušica P. Bosiljčić, Nemanja B. Todorović, Aleksandra D. Čoškov, Milana M. Vuković, Jelena M. Čanji Panić, Nataša P. Milošević, Mladena N. Lalić-Popović
- Poster 4 **Kompleksometrijsko titrimetrijsko određivanje cinka u dijetetskim suplementima primenom EDTA**
Complexometric Titrimetric Determination of Zinc in Dietary Supplements Using EDTA
Milana M. Vuković, Nemanja B. Todorović, Dušica P. Bosiljčić, Aleksandra D. Čoškov, Jelena M. Čanji Panić, Nataša P. Milošević, Mladena N. Lalić-Popović
- Poster 5 **Prediktivna vrednost odnosa neutrofila i limfocita u ranom prepoznavanju visokorizičnih pacijenata sa akutnim pankreatitisom**
Predictive Value of the Neutrophil - to - Lymphocyte Ratio in the Early Identification of High-Risk Patients with Acute Pancreatitis
Tatjana Đ. Vukelić, Anastasija A. Vuković, Bojana B. Ljubičić, Ivana J. Đuran, Ana Z. Lazarević
- Poster 6 **Hitna regastroskopiya u akutnom krvarenju iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta: iskustva jednog centra**
Urgent Regastroscopy in Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Insights From a High Volume Single Center Experience
Anđela S. Zečević, Bojana B. Ljubičić, Ivana J. Đuran, Ana Z. Lazarević
- Poster 7 **Javno zdravstveno preventivni značaj vitamina D**
Preventive importance of vitamin D public health
Marko M. Koprivica, Ana R. Miljković, Momir M. Mikov
- Poster 8 **Pregled terapije neonatalne sepse u Univerzitetskom Kliničkom centru Niš tokom 2025. godine**
Overview of neonatal sepsis therapy at the University Clinical Center Niš during 2025
Hristina S. Trajković, Dragana S. Stokanović, Gorana G. Nedin-Ranković, Dane A. Krtinić, Hristina M. Jovanović



**Sekcija za kliničku farmakologiju „dr Srđan Đani Marković”
Srpsko lekarsko društvo**

ZBORNİK SAŽETAKA

BOOK OF ABSTRACTS



HOSPITAL PHARMACOLOGY
International Multidisciplinary Journal

Sedamnaest godina rada Sekcije za kliničku farmakologiju „dr Srđan Đani Marković” Srpskog lekarskog društva

Dragana Maca A. Kastratović^{1a}, Srdjan Z. Marković^{1a}, Slobodan M. Janković^{1b}, Boris Ž. Milijašević^{1c}, Radmila M. Veličković-Radovanović^{1d}, Momir M. Mikov^{1c}, Mira H. Vuković^{1e}, Branka M. Terzić^{1a}, Viktorija M. Dragojević-Simić^{1a}, Biljana P. Radojević^{1a}, Zoran M. Todorović^{1a}, Aleksandar L. Rašković^{1c}, Ivana Miličević^{1f}, Snežana Panić^{1g}, Olga J. Sić^{1c}, Dejana T. Ružić-Zečević^{1b}, Ivana P. Timotijević-Marković^{1a}

¹ Sekcija za Kliničku farmakologiju „dr Srđan Đani Marković” Srpskog lekarskog društva:

^aBeograd, ^bKragujevac, ^cNovi Sad, ^dNiš, ^eValjevo, ^fUžice, ^gKruševac

Sekcija za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva (SKFSLD) osnovana je 19. Februara 2009, sa ciljem da implementira i unapredi bolničku primenu znanja kliničke farmakologije u sve medicinske oblasti. Na predlog Predsedništva i Naučnog odbora SKFSLD uz jednoglasnu podršku Predsedništva SLD ustanovljena je godišnja nagrada za primenjenu bolničku farmakologiju „dr Srđan Đani Marković”. Nagrada je jednoglasnom odlukom Predsedništva i Naučnog odbora SKFSLD dodeljena za 2020 Dr Srdjanu Djaniju Markoviću - našem Sekretaru, istraživaču lekaru, ECRIN correspondentu i monitoru, idejnom ocu i članu Uređivačkog odbora stručno - naučnog časopisa Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal. Za 2021 godinu godišnja nagrada za primenjenu bolničku farmakologiju „dr Srđan Đani Marković” je jednoglasnom odlukom Predsedništva i Naučnog odbora SKFSLD dodeljena prof prim dr Slobodanu Jankoviću - našem Predsedniku naučnog odbora SKFSLD, članu Uređivačkog stručno - naučnog časopisa Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal, osnivač i rukovodilac bolničke kliničke farmakologije kliničkog centra Kragujevac, rukovodiocu i istraživaču u više od 100 međunarodnih i nacionalnih naučnih projekata, autoru više od 600 naučnih radova i visokog ranga citiranosti, mentoru velikog broja doktorskih disertacija. Za 2022 godinu nagrada za primenjenu bolničku farmakologiju „dr Srđan Đani Marković” je jednoglasnom odlukom Predsedništva i Naučnog odbora SKFSLD dodeljena prof dr Borisu Milijaševiću - našem sekretaru Sekcije, izvršnom uredniku stručno-naučnog časopisa Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal, rukovodiocu i istraživaču u projektima farmakoeonomije i farmakogenetike, kolegi koji postojano doprinosi razvoju bolničke kliničke farmakologije kroz izuzetan pedagoški rad sa studentima. Za 2023 nagrada za primenjenu bolničku farmakologiju „dr Srdjan Djaniju Marković” jednoglasnom odlukom Predsedništva i Naučnog odbora naše sekcije dodeljena je Prim dr Miri Vuković, članu Uredjivačkog odbora naučnog časopisa Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal , koja je svojim radom u Zdravstvenom centru Valjevo kao lekar, naučnik I menadžer ostvarila zapažene rezultate. Za 2024 nagrada za primenjenu bolničku farmakologiju „dr Srđan Đani Marković” se dodeljuje Prof dr Radmili Veličković Radovanović, članu Uredjivačkog odbora Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal, članu AMNSLD, rukovodiocu i istraživaču u oblasti farmakoterapije bubrega, od osnivanja SKF „Dr Srdjan Djaniju Marković” pa nadalje.

Tokom ovih 15 godina članovi SKF „Dr Srdjan Đani Marković” radili su veoma vredno kroz:

1. Kontinuiranu medicinsku edukaciju. Kursevi su akreditvani kao Prva kategorija kod Zdravstvenog saveta Srbije, sto je slušaocima donelo maksimalan broj poena u Lekarskoj komori Srbije za licencu za rad. Kursevi su namenjeni lekarima, farmaceutima, ekolozima, biohemičarima, tehničarima.
2. Simpozijume Nedelja Bolničke kliničke farmakologije I-XVII. Tema Simpozijuma je Integracija nauke i prakse, učesnici izlažu svoje radove kroz usmene prezentacije, postere, okrugle stolove, komercijalna predavanja, 2020-25 on line. Svake godine učestvuje oko 100 lekara svih medicinskih specijalnosti, farmaceuta, biohemičara. Gosti predavači bile su kolege iz Francuske, USA, Nemačke, Grčke, Bugarske, Austrije.
3. Predavanja po pozivu u saradnji sa Akademijom medicinskih nauka, održali su: Prof Dr David T.

W. Wong (USA), Primarius Dragana Maca Kastratović, Prof Dr Edoardo Spina (Italy), Prof Dr Jacques Demotes Mainard (France), Prof Pharm Christine Kubiak (France), Emil Miltchev Gatchev (Bulgaria), Vangelis G. Manolopoulos (Greece), Markus Zeitlinger (Austria), itd. Tokom 2022 nije bilo predavanja po pozivu iz inostranstva. Predavači po pozivu iz Republike Srbije su redovni učesnici Simpozijuma NBKF.

4. Naučno-stručni časopis pokrenuli smo 2014 na predlog Dr Srdjana Djanija Markovića, kao online, open access, free full text Hospital Pharmacology International Multidisciplinary Journal, dostupan na <http://www.hophonline.org>.

5. Uspesi. Tokom ovih 10 godina svi lekari SKFSLD postizali su značajne uspehe na radnim mestima, kroz doktorske disertacije, akademske/profesionalne pozicije. Profesori Momir Mikov, Radmila Veličković-Radivojević, Ivana Timotijević-Marković, Mihajlo Jakovljević, Miloš Stojiljković primljeni su u AMNSLD. Profesor Primarijus Slobodan Jankovic postao je član Akademije medicinskih nauka BIH. Nagradu za izuzetna ostvarenja u bolničkoj farmakologiji dobili su Dr Srdjan Djani Marković za 2020, Prof Prim dr Slobodan Janković za 2021 godinu, Prof dr Boris Milijašević za 2022, Prim dr Mira Vuković za 2023, Prof dr Rada Veličković Radovanović za 2025.

6. The Pharmacology International, časopis IUPHAR-a, više puta je objavljivao tekstove o radu SKFSLD.

7. Ostvarenje razvoja kliničke farmakologije i dalje će ići kroz KME, podršku mlađim lekarima da uče kliničku farmakologiju i primene znanja u bolnicama. Podstičemo kolege da svoje stručno-naučne rezultate publikuju u stručno-naučnom časopisu Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal. Starije kolege razvijaće i nadalje nacionalnu i međunarodnu saradnju u oblasti primenjene nauke, sa naglaskom na uključivanje mlađih kolega u multidisciplinarne timove.

Seventeen years of activity of the Section for Clinical Pharmacology „dr Srdjan Djani Marković” of the Serbian Medical Society

Dragana Maca A. Kastratović^{1a}, Srdjan Z. Marković^{1a}, Slobodan M. Janković^{1b}, Boris Ž. Milijašević^{1c}, Radmila M. Veličković-Radovanović^{1d}, Momir M. Mikov^{1c}, Mira H. Vuković^{1e}, Branka M. Terzić^{1a}, Viktorija M. Dragojević-Simić^{1a}, Biljana P. Radojević^{1a}, Zoran M. Todorović^{1a}, Aleksandar L. Rašković^{1c}, Ivana Miličević^{1f}, Snežana Panić^{1g}, Olga J. Horvat^{1c}, Dejana T. Ružić-Zečević^{1b}, Ivana P. Timotijević-Marković^{1a}

¹ Section for Clinical Pharmacology „dr Srđan Đani Marković” of the Serbian Medical Society: ^aBelgrade, ^bKragujevac, ^cNovi Sad, ^dNiš, ^eValjevo, ^fUžice, ^gKruševac

The Section for Clinical Pharmacology of the Serbian Medical Association (SKFSLD) was established on February 19, 2009, with the aim of implementing and improving the hospital application of knowledge of clinical pharmacology in all medical fields. Upon the proposal of the Presidency and the Scientific Committee of the SKFSLD, with the unanimous support of the Presidency of the Serbian Medical Association, the annual award for applied hospital pharmacology „dr Srdjan Djani Marković” was established. The award was given by a unanimous decision of the Presidency and the Scientific Committee of SCPSMS for 2020 to Dr Srdjan Djani Markovic - our Secretary, researcher, doctor, ECRIN correspondent and monitor, the father of the launch and a member of the Editorial Board of the scientific journal Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal (www.hophonline.org). For the year 2021, the annual award „Dr Srdjan Djani Marković” was awarded by a unanimous decision of the Presidency and the Scientific Board of the SKFSLD to Prof. Dr. Slobodan Janković - unanimously awarded to Prof. Slobodan Janković, MD, PhD—our President of the Scientific Committee of SKFSLD, a member of the Editorial Board of the professional and scientific journal Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal, founder and head of hospital clinical pharmacology at the Clinical Center Kragujevac, leader and researcher in more than 100 international and national scientific projects, author of more than 600 scientific papers with a high citation ranking, and mentor to a large number of doctoral dissertations. For the year 2022, the award for Applied Hospital Pharmacology „Dr. Srđan Đani Marković” was awarded by a unanimous decision of the Presidency and the Scientific Board of SKFSLD to Prof. Borisu Milijašević MD, executive editor of the scientific journal Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal, manager and researcher in pharmacoeconomics and pharmacogenetics projects, a colleague who constantly contributes to the development of hospital clinical pharmacology through exceptional pedagogical work with students. For 2023, the award for applied hospital pharmacology „Dr. Srđan Đani Marković” was unanimously awarded by the Presidency and the Scientific Committee of our Section to Prim. Dr. Mira Vuković, a member of the Editorial Board of the scientific journal Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal, who has achieved notable results through her work at the Valjevo Health Center as a physician, scientist, and manager. For 2024, the award for applied hospital pharmacology „Dr. Srđan Đani Marković” is awarded to Prof. Radmila Veličković Radovanović, PhD, a member of the Editorial Board of Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal, a member of AMNSLD, and a leader and researcher in the field of renal pharmacotherapy, contributing continuously from the establishment of SKF „Dr. Srđan Đani Marković” onward.

Over the past 15 years, the members of Section for ClinicL Pharmacology have worked diligently through the following activities:

1. Continuous medical education. The courses were accredited as the first category with the Health Council of Serbia, which provided participants with the maximum nthe maximum number of points in the Medical Chambe of Serbia for a work license. The courses were intended for doctors, pharmacists, biochemists, technicians.

-
2. Symposia Week of Hospital Clinical Pharmacology I-XVI. The main topic of the Symposium is the integration of Science and Practice, participants present their works through oral presentations, posters, round tables, commercial lectures, 2020 on line. About 100 doctors of all medical specialties, pharmacists and biochemists participate every year. Guest lecturers were colleagues from France, USA, Germany, Greece, Bulgaria, Austria.
 3. Lectures by invitation in cooperation with the Academy of Medical Sciences, were held by: Prof. Dr. David TW Wong (USA), Primarius Dragana Maca Kastratović, Prof. Dr. Edoardo Spina (Italy), Prof. Dr. Jacques Demotes Mainard (France), Prof. Pharm Christine Kubiak (France), Emil Miltchev Gatchev (Bulgaria), Vangelis G. Manolopoulos (Greece), Markus Zeitlinger (Austria), etc. During 2022, there were no lectures by invitation from abroad. Lecturers invited from the Republic of Serbia are participants in the Symposium.
 4. Based on the idea of Dr Srdjan Djani Markovic the scientific-professional journal SCPSMS was launched in 2014, as an online, open access, free full text Hospital Pharmacology International Multidisciplinary Journal, available at <http://www.hophonline.org>.
 - 5 Over the past 10 years, all SKFSLD physicians have achieved significant professional success through doctoral dissertations and academic/professional appointments.. Professors Momir Mikov, Radmila Veličković Radivojević, Ivana Timotijević Marković, Mihajlo Jakovljević were admitted to the AMNSLD. Professor Primarius Slobodan Janković became a member of the Academy of Medical Sciences of BiH. The award for outstanding achievements in hospital pharmacology was awarded to „Dr Srdjan Djani Marković” for 2020, Prof. Prim. Dr Slobodan Janković for 2021, Prof Dr Boris Milijašević for 2022, Prim Dr Mira Vuković for 2023.
 6. The Pharmacology International, a journal of IUPHAR, has repeatedly published articles on the work of SCP „Dr Srdjan Djani Marković” Serbian Medical Society.
 7. Future development of of clinical pharmacology will continue through KME, supporting junior doctors to learn clinical pharmacology and applying knowledge in hospitals. We encourage colleagues to publish their professional-scientific results in the professional-scientific journal Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal. Senior colleagues will continue to develop national and international cooperation in the field of applied science, with an emphasis on the inclusion of younger colleagues in multidisciplinary teams.

Lečenje metaboličke alkaloze

Slobodan M. Janković

Služba kliničke farmakologije Univerzitetski klinički centar Kragujevac i Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Kragujevac, Srbija

Metabolička alkalozna je široko rasprostranjen poremećaj kiselo-bazne ravnoteže, posebno među hospitalizovanim pacijentima, koji karakteriše povišen serumski bikarbonat (HCO_3^- >26 mmol/L) i povećan arterijski pH (>7,43). Teška metabolička alkalozna (pH \geq 7,55) kod kritično bolesnih pacijenata povezana je sa značajno povećanom stopom smrtnosti.

Patogeneza uključuje ili gubitak fiksne kiseline kroz gastrointestinalni trakt ili bubrege, ili neto akumulaciju bikarbonata u ekstracelularnoj tečnosti. Klinički tok obuhvata tri faze: stvaranje (početni gubitak H^+ i hlorida), održavanje (perzistentna alkalozna uprkos prestanku gubitka aktivne kiseline zbog oštećenog bubrežnog izlučivanja HCO_3^-) i korekciju (postigne se kada se koriguju deficiti zapremine i elektrolita i leči osnovni uzrok). Metabolička alkalozna proizvodi značajne fiziološke posledice, uključujući respiratornu depresiju, hipoksiju tkiva pogoršanu pomeranjem krive disocijacije kiseonika i hemoglobina ulevo, vazokonstrikciju, smanjenu perfuziju tkiva i potencijalnu srčanu ishemiju i aritmije.

Lečenje se fokusira na korekciju faktora održavanja i eliminisanje uzročnih faktora. Primarne intervencije uključuju primenu izotoničnog fiziološkog rastvora radi obnavljanja zapremine ekstracelularne tečnosti i nadoknade hlorida, suplementaciju kalijuma radi korekcije hipokalemije i nadoknadu magnezijuma kada je u pitanju deficit. Dodatne strategije uključuju prekid uzimanja diuretika i nazogastrične sukcije, kao i upotrebu diuretika koji štede kalijum u kombinaciji sa diureticima Henleove petlje u nižim dozama kako bi se minimizirala alkalozna. Acetazolamid (250-500 mg svakih 12-24 sata) se koristi kod pacijenata koji ne mogu da tolerišu dodatnu primenu natrijum hlorida. Za tešku metaboličku alkaloznu koja zahteva hitnu korekciju, može se primeniti intravenska infuzija kiselih rastvora kao što su amonijum hlorid ili hlorovodonična kiselina. U slučajevima viška mineralokortikoida, lečenje je usmereno na osnovni uzrok ili koristi blokadu mineralokortikoidnih receptora diureticima koji štede kalijum, kao što je spironolakton, ili blokatorima natrijumovih kanala kao što su amilorid i triamteren u specifičnim stanjima, kao što je Lidlov sindrom.

Treatment of metabolic alkalosis

Slobodan M. Janković

Clinical Pharmacology Department University Clinical Center Kragujevac and Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia

Metabolic alkalosis is a widespread acid-base disorder, particularly among hospitalized patients, characterized by elevated serum bicarbonate ($\text{HCO}_3^- > 26 \text{ mmol/L}$) and increased arterial pH (> 7.43). Severe metabolic alkalosis ($\text{pH} \geq 7.55$) in critically ill patients is associated with significantly increased mortality rates. The pathogenesis involves either loss of fixed acid through the gastrointestinal tract or kidneys, or net accumulation of bicarbonate in extracellular fluid.

The clinical course encompasses three phases: generation (initial loss of H^+ and chloride), maintenance (persistent alkalosis despite cessation of active acid loss due to impaired renal HCO_3^- excretion), and correction (achieved when volume and electrolyte deficits are corrected and the underlying cause is treated). Metabolic alkalosis produces significant physiological consequences, including respiratory depression, tissue hypoxia exacerbated by leftward shift of the oxygen-hemoglobin dissociation curve, vasoconstriction, reduced tissue perfusion, and potential cardiac ischemia and arrhythmias.

Treatment focuses on correcting maintaining factors and eliminating causative factors. Primary interventions include isotonic saline administration to restore extracellular fluid volume and replace chloride, potassium supplementation to correct hypokalemia, and magnesium replacement when deficient. Additional strategies include discontinuing diuretics and nasogastric suction, and using potassium-sparing diuretics combined with lower-dose loop diuretics to minimize alkalosis. Acetazolamide (250-500mg every 12-24 hours) is utilized in patients who cannot tolerate additional sodium chloride administration. For severe metabolic alkalosis requiring urgent correction, intravenous infusion of acidic solutions such as ammonium chloride or hydrochloric acid may be administered. In cases of mineralocorticoid excess, treatment targets the underlying cause or employs mineralocorticoid receptor blockade with potassium-sparing diuretics such as spironolactone, or sodium channel blockers such as amiloride and triamterene in specific conditions, such as Liddle syndrome.

Potrošnja antibakterijskih lekova u Republici Srbiji 2013 - 2022. godine

*Boris Ž. Milijašević¹, Marija S. Džambić¹, Radmila N. Popović², Zdenko S. Tomić¹,
Dane A. Krtinić^{3,4}, Nemanja B. Todorović⁵, Mladena N. Lalić-Popović⁵*

¹ Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju, Klinički centar Vojvodine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Serbia

³ Katedra za farmakologiju sa toksikologijom, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

⁴ Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Niš, Srbija

⁵ Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Uvod: Antibiotici su se u prošlosti smatrali organskim jedinjenjima koja proizvode jedan mikroorganizam, a koja su toksična za druge mikroorganizme, dok danas razlikujemo antimikrobna sredstva proizvedena sintetičkim putem delimično (polusintetički) ili potpuno (sintetički). Predstavljaju jednu od najznačajnijih grupa lekova. Veliki problem pri upotrebi antibiotika predstavlja rezistencija koju bakterije razvijaju na sam lek. Suzbijanje rezistencije može se postići racionalnijom upotrebom antibiotika.

Cilj rada: Analiza potrošnje antibiotika u periodu od 2013. do 2022. godine na teritoriji Republike Srbije, kao i ispitivanje povezanosti cene preparata i njihove potrošnje u ispitivanom periodu.

Materijal i metode: Podaci o potrošnji i ceni antibiotika za peroralnu i parenteralnu upotrebu u Republici Srbiji za period od 2013. do 2022. godine preuzeti su sa zvaničnog sajta Agencije za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije (ALIMS).

Rezultati: Najveću potrošnju i upotrebu u ispitivanom periodu imali su amoksicilin i Panklav (kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline). Jedino odstupanje vidi se 2020. godine, kada je najveću upotrebu i potrošnju imao lek azitromicin. Beta-laktamski antibiotici, zajedno sa makrolidima jedni su od najčešće prepisivanih antibiotika, što je očekivano s obzirom na niske cene ovih antibiotika u odnosu na druge.

Zaključak: Azitromicin 2020. godine postaje lek koji se najviše koristi zbog pandemije korona virusa. Republika Srbija susreće se sa problemom bakterijske rezistencije kao i većina država sveta, međutim dodatno opterećenje stvara farmakoterapeutuska praksa koja je tek u razvoju.

Ključne reči: potrošnja lekova, bakterijska rezistencija, antibiotici

Consumption of Antibacterial Drugs in the Republic of Serbia in the Period from 2013. to 2022

Boris Ž. Milijašević¹, Marija S. Džambić¹, Radmila N. Popović², Zdenko S. Tomić¹, Dane A. Krtinić^{3,4}, Nemanja B. Todorović⁵, Mladena N. Lalić-Popović⁵

¹ Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Republic of Serbia

² Clinic for anesthesia and intensive care, Clinical Center of Vojvodina, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

³ Department for Pharmacology with Toxicology, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

⁴ Clinic for oncology, University Clinical Center Niš, Niš, Serbia

⁵ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Introduction: In the past, antibiotics were considered organic compounds produced by one microorganism that are toxic to other microorganisms. Today, we distinguish antimicrobial agents that are produced partially (semi-synthetically) or entirely (synthetically). They represent one of the most important groups of medications. A major issue in the use of antibiotics is the resistance that bacteria develop to the drug itself. Resistance can be reduced through more rational use of antibiotics.

The aim: Analysis of the consumption of antibiotics in the Republic of Serbia in the period from 2013 to 2022, as well as to examine the correlation between the price of the drugs and their consumption during the observed period.

Materials and methods: Data on the consumption and prices of antibiotics for peroral and parenteral use in the Republic of Serbia for the period from 2013 to 2022 were obtained from the official website of the Agency for Medicines and Medical Devices of the Republic of Serbia (ALIMS).

Results: Amoxicillin and Panklav (a combination of amoxicillin and clavulanic acid) had the highest consumption and usage during the observed period. The only deviation was in 2020, when azithromycin had the highest consumption and use. Beta-lactam antibiotics, along with macrolides, are among the most commonly prescribed antibiotics, which is expected given their lower prices compared to other antibiotics.

Conclusion: In 2020, azithromycin became the most used antibiotic due to the coronavirus pandemic. The Republic of Serbia is facing the problem of bacterial resistance, like most countries in the world; however, an additional burden is the pharmacotherapeutic practice, which is still in development.

Keywords: drug consumption, bacterial resistance, antibiotics

Veštačka inteligencija - nova etapa u psihofarmakoterapiji

Ivana P. Timotijević-Marković¹, Mirjana M. Todorović², Katarina B. Crnić³

¹ Opšta bolnica Euromedik, Beograd, Srbija

² Specijalistička psihijatrijska ordinacija „Ramah”, Beograd, Srbija

³ Specijalna bolnica za bolesti zavisnosti, Beograd, Srbija

Psihofarmakoterapija kao deo celokupnosti psihijatrije i srodnih disciplina ima ubrzan i snažan razvoj u svim farmakološkim aspektima. Nova saznanja u bazičnim, biološkim i biohemijskim istraživanjima o etiopatogenezi psihičkih bolesti i poremećaja u značajnoj meri je unapredila lečenje i kvalitet života psihijatrijskih bolesnika.

Značajan pomak i nova saznanja se mogu povezati sa aktuelnošću Veštačke inteligencije (VI). Višestruke su prednosti angažovanja VI u psihijatrijskoj rutini, dijagnostici, terapiji, praćenju ali i povezivanju kliničkih oblika sa biološkim korelatima i adekvatnim izborom farmakoterapije prema mehanizmima delovanja psihofarmaka i odgovarajućim strukturama CNS.

Opšta mesta u primeni Veštačke inteligencije su:

1. Pomoć u postavljanju dijagnoze; Uspostavljanje algoritмова u Dg i Th; Personalizovani planovi lečenja (genetika, socijalni i psihološki faktori); Terapijska eklektičnost sa izborom najsavremenijih i najadekvatnijih psihofarmaka, psihoterapijski i socioterapijski metoda.
2. Veštačka inteligencija (VI) se bazira na osnovnim alatima - mašinskom učenju i formiranju specifičnih algoritмова. Mašinsko učenje simulira procese ljudske inteligencije dok algoritmi predstavljaju slaganje podataka, rezultata naučni ispitivanja, profesionalnih iskustava u uputstva i predloge za Dg i Th.
3. U ovoj fazi razvoja psihijatrijske struke i terapije velike su mogućnosti usavršavanja svih modaliteta ali je neophodna kontinuirana edukacija, poznavanje različitih oblika realnog i patološkog ponašanja, psihopatologije i terapije, uz opreznost, profesionalnost, etičnost i profesionalnost.

Artificial intelligence - a new stage in psychopharmacotherapy

Ivana P. Timotijević-Marković¹, Mirjana M. Todorović², Katarina B. Crnić³

¹ General Hospital Euromedik, Belgrade, Serbia

² Specialised private practice „Ramah”, Belgrade, Serbia

³ Special hospital for addictions, Belgrade, Serbia

Psychopharmacotherapy as a part of the entirety of psychiatry and related disciplines has an accelerated and strong development in all pharmacological aspects. New findings in basic, biological and biochemical research on the etiopathogenesis of mental illnesses and disorders have significantly improved the treatment and quality of life of psychiatric patients.

A significant shift and new knowledge can be associated with the actuality of Artificial Intelligence (AI). There are many advantages of engaging AI in psychiatric routine, diagnosis, therapy, monitoring, but also connecting clinical forms with biological correlates and adequate selection of pharmacotherapy according to the mechanisms of action of psychopharmaceuticals and corresponding structures of the CNS.

General places in the application of Artificial Intelligence are:

1. Assistance in establishing a diagnosis; Establishment of algorithms in Dg and Th; Personalized treatment plans (genetics, social and psychological factors); Therapeutic eclecticism with a selection of the most modern and adequate psychopharmaceuticals, psychotherapeutic and sociotherapeutic methods.
2. Artificial intelligence (AI) is based on basic tools - machine learning and the formation of specific algorithms. Machine learning simulates the processes of human intelligence while algorithms represent the arrangement of data, results of scientific research, professional experiences into instructions and suggestions for Dg and Th.
3. At this stage of the development of the psychiatric profession and therapy, there are great opportunities to improve all modalities, but continuous education, knowledge of different forms of real and pathological behavior, psychopathology and therapy, with caution, professionalism, ethics and professionalism are necessary.

Novine u antimikrobnoj terapiji

Radmila M. Veličković-Radovanović

Klinika za nefrologiju „prof. dr Spira Strahinjić” UKC Niš, Niš, Srbija
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija

Bakterijske infekcije uzrokovane rezistentnim mikroorganizmima uzrokuju oko 5 miliona smrtnih slučajeva širom sveta. Kontrinuirano globalno širenje antimikrobne rezistencije (AMR) stvorilo je hitnu potrebu za novim antibioticima. Nažalost, otkriće i razvoj antibiotika nisu pratili brzu evoluciju AMR kod bakterijskih patogena. Problem AMR je posebno zabrinjavajući za *Acinetobacter baumannii* (ABC) i *Klebsiela* zbog ograničenog broja terapijskih opcija. Postoji esencijalna potreba za novim antibioticima kako bi se pravazišla rastuća antimikrobna otpornost, posebno u lečenju gram-negativnih patogena. Nije neuobičajeno da se u hospitalnim uslovima identifikuju multirezistentni (MDR, rezistencija na najmanje 3 klase antimikrobnih lekova), ekstenzivno rezistentne na lekove (XDR, MDR plus rezistencija na karbapeneme) i rezistencija na sve antibiotike (XDR plus rezistencija na polimiksine). Sulbactam-durlabactam (SUL-DUR) je jedinstveni kombinovani antibiotik, b-laktamski/ne-b-laktamski DBO inhibitor b laktamaze, koji predstavlja novi pristup prevazilaženju rezistencije na beta laktame kod ABC. Plazomicin, eravaciklin, cefiderokol, ceftazidim/avibaktam ceftolozan/tazobaktam, meropenem/vaboractam su primeri novih antibiotika sa pretežnim dejstvom protiv gram-negativnih bakterija koje su odobrile Američka agencija za hranu i lekove i Evropska medicinska agencija. Temocilin je beta-laktamski antibiotik efikasan protiv gram-negativnih bakterija, registrovan samo u Belgiji i Ujedinjenom Kraljevstvu. Istraživači su 2025. godine otkrili Lariocidin, novi laso-peptidni antibiotik efikasan protiv multirezistentnih bakterija poput CRAB-a, sa novim mehanizmom koji cilja sintezu proteina. Veštačka inteligencija je takođe dizajnirala dva nova potencijalna antibiotika za gonoreju i MRSA, koja su prošla eksperimentalna istraživanja.

New antimicrobial drugs

Radmila M. Veličković-Radovanović

Clinic of nephrology „prof. dr Spira Strahinjić” UKC Niš, Niš, Serbia
Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

Resistant bacterial infections caused an estimated 5 million deaths worldwide in 2019. The continued global spread of antimicrobial resistance (AMR) has created an urgent need for novel antibiotics. Unfortunately, antibiotic discovery and development have not kept pace with the rapid evolution of AMR in bacterial pathogens. The problem of AMR is particularly concerning in *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella* due to the limited number of therapeutic options against it. There is a crucial need for novel antibiotics to stem the tide of antimicrobial resistance, particularly against difficult to treat gram-negative pathogens. Among hospitalized patients, it is not uncommon to find multidrug-resistant (MDR; resistance to at least 3 classes of antimicrobials), extensively drug-resistant (XDR; MDR plus resistance to carbapenems), and pan-drug-resistant (XDR plus resistance to polymyxins). SUL-DUR is a unique β -lactam/ non- β -lactam DBO β -lactamase inhibitor combination antibiotic that offers a novel approach to overcoming β -lactam resistance in ABC. Plazomicin, eravacycline, cefiderocol, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, meropenem/vaboractam are examples of new antibiotics with predominant activity against Gram-negative bacteria that have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medical Agency (EMA). Temiacillin, a beta-lactam antibiotic effective against Gram-negative bacteria that is only licenced in Belgium and the United Kingdom, is also worth mentioning alongside these novel medicines. In 2025, researchers discovered Lariocidin, a new lasso-peptide antibiotic effective against multi-resistant bacteria like CRAB, with a novel mechanism targeting protein synthesis. Artificial intelligence also designed two new potential antibiotics for gonorrhoea and MRSA, showing promise in lab and animal tests.

Antidepresivni efekti psilocibina-kliničke studije

Žana B. Stanković

Bel Medic, Beograd, Srbija

Psilocibin (PS) je glavna psihoaktivna supstanca u rodu pečuraka *Psilocybe*.

Aktivni metabolit PS, psilocin, ima psihotropne efekte. Nedavna istraživanja su pokazala da PS može da pomogne u lečenju rezistentnih depresija, Velikog depresivnog poremećaja (VDP) kao i anksioznosti, post-traumatskog stresnog poremećaja i odvikavanja od upotrebe alkohola i pušenja.

PS je selektivni agonist serotoninskih 5HT receptora, posebno 5HT1A, 5HT1B, 5HT2A, 5HT2B and 5HT2C. Psilocin se takođe vezuje za dopaminske (DA)-3 receptore, što može pomoći u lečenju bolesti zavisnosti. Dokazi sugerišu da PS indukuje neuroplastične promene u mozgu.

Sintetska formulacija psilocibina je u kliničkim studijama primenjena u dozi od 1mg do 25 mg/70kg u uslovima stroge medicinske supervizije i psihološke podrške (psiholog ili psihoterapeut prisutan sve vreme). Pozitivni ishodi su se pojavili brzo, već 1 nedelje nakon tretmana, a klinička poboljšanja su trajala najmanje 3 meseca nakon tretmana

Najčešće opservirani neželjeni efekti nakon psilocibina su bili tahikardija i povećanje krvnog pritiska. Oni su bili prolazni, zavisni od doze i nije bilo potrebe za medicinskom intervencijom. Upotreba PS može biti praćena pojavom mučnine, povraćanja, slabosti mišićam nedostatka koordinacije, kao i napada panike, pojave halucinacija i epizoda sličnih psihozi.

Ozbiljan neželjeni efekat je bio produženje QT interval. Rizik od valvulopatije povezan je sa farmakodinamikom PS (snažna agonistička aktivnost na 5HT2BR). Njegova hronična upotreba u mikrodozi zahteva ehokardiografsko praćenje.

PS nije bezbedan za pacijente sa dijagnozom shizofrenije, shizoafektivnog poremećaja i graničnog poremećaja ličnosti.

Ps nije bezbedan za jetru, jer mikrodoze korišćene tokom dugih perioda kod osoba sa zdravom jetrom mogu potencijalno izazvati ili pogoršati bolest jetre.

Psilocin, snažan parcijalni agonista serotoninskog receptora 5HT2AR, ima antiinflamatorni efekat. Taj efekat na upalu jetre još nije proučavan.

U period 208-219, Američka Uprava za hranu i lekove (Food and Drug Administration-FDA) je dodelila PS status “ terapije u proboju” , kako bi se olakšala dalja istraživanja PS u mogućem lečenju depresivnih poremećaja.

Psilocibin je potencijalna alternativa terapiji antidepresivima, selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) pri čemu nedavne studije pokazuju da je psilocibin u kombinaciji sa psihoterapijom vrlo obećavajući tretman za VDP, kao i za depresiju rezistentnu na lečenje (sporedni i prolazni neželjeni efekti, kraće vreme lečenja i nizak procenjeni rizik).

Dalja istraživanja su neophodna zbog optimizacije odnosa između efikasnosti i podnošljivosti, dužine trajanja antidepresivnog efekta, kao i kombinovane primene sa antidepresivima koji se koriste u standardnoj terapiji.

Antidepressant effects of psilocybin-clinical studies

Žana B. Stanković

Bel Medic, Belgrade, Serbia

Psilocybin (PS) is the main psychoactive compound in the mushroom genus *Psilocybe*.

Active metabolite of PS psilocin has psychotropic effects. Last studies have shown that PS could help in treating resistant depression, Major depressive disorder (MDD) as well as anxiety, post-traumatic stress disorder, withdrawal from the use of alcohol and smoking.

PS is selective agonist of the serotonin 5H receptors, specially 5HT1A, 5HT1B, 5HT2A, 5HT2B and 5HT2C. Psilocin also bound to dopamine (DA)-3 receptors which may aid in treating addiction disorders. Psilocin belongs to a group of tryptamine/indolamine hallucinogens that are related to serotonin. Evidence suggests that they induce neuroplastic changes in the brain.

The synthetic formulation of psilocybin has been applied in clinical studies in doses from 1mg to 25mg /70kg under conditions of strict medical supervision and psychological support (a psychologist or psychotherapist present at all times). Positive outcomes occurred quickly, from 1week post treatment and clinical improvements reported to last at least 3 months after treatment.

The most commonly observed unwanted effects following psilocybin were tachycardia and increasing of blood pressure. They were transient, dose dependent and there was no need for medical intervention. The use of PC can be accompanied by the appearance of nausea, vomiting, muscle weakness, lack of coordination as well as panic attacks, occurrence of hallucinations and psychotic-like episodes.

A more serious unwanted effect was prolongation of the QT interval. The risk of the valvulopathy is associated with pharmacodynamics of PS (strong agonism at the 5HT2BR). Its chronic use in the microdose form requires echocardiographic monitoring.

PS is not safe for patients diagnosed with schizophrenia, schizoaffective disorder and border line personality disorder.

PS is not safe for liver because microdose used for prolonged periods of time in individuals with healthy liver could potentially induce or exacerbate liver disease.

Psilocin, a potent partial agonist of the serotonin receptor 5HT2AR have antiinflammatory effect. That effect on liver inflammation has not yet been examined.

In 2018-19, the United States Food and Drug Administration (FDA) granted breakthrough therapy designation to facilitate further investigations for PS in the possible treatment of depressive disorders.

Psilocybin is a potential alternative treatment to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), with recent studies showing that psilocybin in conjunction with psychotherapy is a highly promising treatment for MDD, as well as treatment resistant depression (minor and transient unwanted effects, shorter treatment time and low assessed risk).

Further investigations are necessary to optimize the balance between efficacy and tolerability, the duration of the antidepressant effect, as well as the combined administration with antidepressants used in standard therapy.

Inovativne lipozomske formulacije ekstrakta lista masline: komparativna analiza fizičko-hemijskih karakteristika, antioksidativnog efekta i stabilnosti

Aleksandar L. Rašković¹, Jovan M. Baljak¹, Luka Đ Vidović¹, Aleksandra A. Jovanović²,
Andrea M. Pirković², Dragana P. Dekanski²

¹ Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Institut za primenu nuklearne energije INEP, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Uvod/cilj: List masline (*Olea europaea L.*), nusproizvod u proizvodnji maslinovog ulja, bogat je bioaktivnim fenolima, ali je njegova primena ograničena zbog loše rastvorljivosti i stabilnosti. Da bi se poboljšala njihova biodostupnost, ova studija predstavlja uporednu strategiju enkapsulacije korišćenjem tri lipozomalna sistema na bazi fosfolipida (AL, PG90 i PH90) napunjena etanolnim ekstraktom lista masline.

Metode: Lipozomi su okarakterisani fizičko-hemijskim parametrima, efikasnošću enkapsulacije (EE), antioksidativnom aktivnošću, morfologijom, kinetikom oslobađanja pod simuliranim fiziološkim uslovima i stabilnošću od 60 dana. Koliko nam je poznato, ovo je prvo direktno poređenje matrica AL, PG90 i PH90 za enkapsulaciju ekstrakta lista masline.

Rezultati: HPLC i GC-MS potvrdili su uspešnu enkapsulaciju, pri čemu je oleuropein pokazao najviši EE (do 76,18%). PH90 je favorizovao zadržavanje nepolarnih triterpena, dok su AL i PG90 preferencijalno enkapsulirali polarne flavonoidne glikozide. FT-IR analiza je potvrdila integraciju ekstrakta u fosfolipidne dvoslojeve. Antioksidativna aktivnost je ostala visoka u svim formulacijama sa ekstraktom, sa zanemarljivom aktivnošću u praznim lipozomima. Sistemi sa ekstraktom pokazali su smanjenu veličinu čestica, veći viskozitet i negativniju elektroforetsku mobilnost, poboljšavajući koloidnu stabilnost. PG90 lipozomi su pokazali najstabilniji profil mobilnosti tokom 60 dana. Transmisiona elektronska mikroskopija i analiza praćenja nanočestica otkrile su morfologiju vezikula i profile koncentracije zavisne od formulacije. Studije oslobađanja pokazale su značajno produženu difuziju polifenola iz PG90 lipozoma u poređenju sa slobodnim ekstraktom.

Zaključci: Sastav fosfolipida kritično upravlja selektivnošću enkapsulacije, stabilnošću i ponašanjem oslobađanja. Prilagođeni lipozomalni sistemi nude obećavajuću strategiju za poboljšanje stabilnosti i dostupnosti polifenola iz lista masline, podržavajući njihovu primenu u bioaktivnim platformama za isporuku.

Innovative Liposomal Formulations of Olive Leaf Extract: A Comparative Analysis of Physicochemical Properties, Antioxidant Activity and Stability

Aleksandar L. Rašković¹, Jovan M. Baljak¹, Luka Đ Vidović¹, Aleksandra A. Jovanović², Andrea M. Pirković², Dragana P. Dekanski²

¹ Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Republic of Serbia

² Institute for the Application of Nuclear Energy INEP, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Background/Objectives: Olive leaf (*Olea europaea* L.), a by-product of olive oil production, is rich in bioactive phenolics but limited in application due to poor solubility and stability. To improve their bioavailability, this study presents a comparative encapsulation strategy using three phospholipid-based liposomal systems (AL, PG90, and PH90) loaded with ethanolic olive leaf extract.

Methods: Liposomes were characterized by physicochemical parameters, encapsulation efficiency (EE), antioxidant activity, morphology, release kinetics under simulated physiological conditions, and 60-day stability. To the best of our knowledge, this is the first direct comparison of AL, PG90, and PH90 matrices for olive leaf extract encapsulation.

Results: HPLC and GC-MS confirmed successful encapsulation, with oleuropein showing the highest EE (up to 76.18%). PH90 favored retention of non-polar triterpenes, while AL and PG90 preferentially encapsulated polar flavonoid glycosides. FT-IR analysis verified extract integration into phospholipid bilayers. Antioxidant activity remained high in all loaded formulations, with negligible activity in empty liposomes. Extract-loaded systems exhibited reduced particle size, higher viscosity, and more negative electrophoretic mobility, enhancing colloidal stability. PG90 liposomes displayed the most stable mobility profile over 60 days. Transmission electron microscopy and nanoparticle tracking analysis revealed formulation-dependent vesicle morphology and concentration profiles. Release studies demonstrated significantly prolonged polyphenol diffusion from PG90 liposomes compared to the free extract.

Conclusions: Phospholipid composition critically governs encapsulation selectivity, stability, and release behavior. Tailored liposomal systems offer a promising strategy to enhance the stability and delivery of olive leaf polyphenols, supporting their application in bioactive delivery platforms..

Insomnija i medikamentozni tretman

Mirjana M. Todorović¹, Katarina B. Crnić², Ivana P. Timotijević-Marković³

¹ Specijalistička psihijatrijska ordinacija „Ramah”, Beograd, Srbija

² Specijalna bolnica za bolesti zavisnosti, Beograd, Srbija

³ Opšta bolnica Euromedik, Beograd, Srbija

Insomnija kao psihijatrijski poremećaj se definiše prema dijagnostičkim kriterijumima DSM-5 i ICD 10 i podrazumeva poremećaje zaspivanja, održavanja spavanja i rano jutarnje buđenje. Postoje brojne podele insomnija, osnovna je na primarne, sekundarne i ostale, a mogu biti akutne ili hronične. U dijagnostici se primenjuju kliničke i laboratorijske metode, a etiopatogeneza i simptomatologija usmeravaju vrste tretmana. Cilj svakog tretmana insomnije je harmonizacija ciklusa spavanja i budnog stanja. Kod sekundarnih insomnija je neophodno voditi računa i o tretmanu osnovnih poremećaja.

Medikamentozni tretman je izbor u lečenju sekundarnih insomnija, dok se kod primarnih insomnija kao prvi korak savetuju psihoterapijske i specifične mere. Upotreba hipnotika zahteva racionalni pristup i obzirnost, naročito u specifičnim kategorijama pacijenata, a shodno kliničko-dijagnostičkim odlikama same insomnije. Aktuelno odobrena medikacija u tretmanu insomnije su benzodiazepinski hipnotici, ne-benzodiazepinski hipnotici, DORAs, agonisti melatonina, i antagonisti H1 receptora. Najčešće korišćeni su ne-benzodiazepinski hipnotici-Z-drugs, sa delovanjem na GABA-A alpha-1 sub-unit, sa brojnim prednostima u poboljšanju spavanja. Izbor u okviru grupe se prilagođava simptomatologiji i različitoj brzini i dužini delovanja. Prednosti u odnosu na grupu benzodiazepinskih hipnotika su produžena efikasnost, niži potencijal za zavisnost i manji stepen rebound simptoma. Benzodiazepinski hipnotici deluju na GABA-A receptore, ističu se svojom efikasnošću u slučajevima neuspeha tretmana sa Z-drugs, sa ograničenjima u dužini primene i naglašenim oprezom zbog neželjenih efekata, naročito u populaciji starijih i visokog rizika za toleranciju i zavisnost. Noviji agensi odobreni za tretman insomnije su Dual Orexin Receptor Antagonists- DORAs, sa delovanjem na receptore orexina i bitnim prednostima, kao što su izostanak tolerancije i zavisnosti, rebound insonije, delovanja na respiraciju.

Ramelteon, sa delovanjem na melatonergičke MT1 i MT2 receptore, takođe je jedan od novijih agenasa odobrenih za tretman insomnije, preporučuje se za poremećaj uspavlivanja, takođe sa povoljnim farmakološkim profilom i izostankom adiktivnog potencijala, tolerancije i rebound insomnije.

Česta je i primena antidepressiva, koji pored osnovnog delovanja na monoaminske neurotransmitera imaju delovanje na histaminske receptore, ili primena antipsihotika novijih generacija, u manjim dozama, zbog anksiolitičkog i sedativnog efekta. Opšte preporuke za medikamentni tretman insomnije podrazumevaju upotrebu najnižih efektivnih doza, u kraćem vremenskom periodu, dok duža upotreba zahteva pažljiv izbor vrste leka i redovne ponovne procene, bezbednosne procene opšteg stanja, životnog doba, primene drugih medikamenata ili psihoaktivnih supstanci.

Insomnia and drug treatment

Mirjana M. Todorović¹, Katarina B. Crnić², Ivana P. Timotijević-Marković³

¹ Specialised private practice „Ramah”, Belgrade, Serbia

² Special hospital for addictions, Belgrade, Serbia

³ General Hospital Euromedik, Belgrade, Serbia

Insomnia as a psychiatric disorder is defined according to the diagnostic criteria of DSM-5 and ICD 10 and includes disorders of falling asleep, maintaining sleep and early morning awakening. There are numerous divisions of insomnia, the basic one being primary, secondary and others, and they can be acute or chronic. Clinical and laboratory methods are used in diagnosis, and etiopathogenesis and symptomatology direct the types of treatment. The aim of any treatment for insomnia is to harmonize the cycle of sleep and wakefulness. In the case of secondary insomnia, it is necessary to take care of the treatment of the underlying disorders.

Medicinal treatment is the choice in the treatment of secondary insomnia, while in the case of primary insomnia, psychotherapeutic and specific measures are recommended as the first step. The use of hypnotics requires a rational approach and caution, especially in specific categories of patients, and according to the clinical and diagnostic features of insomnia itself. Currently approved medication for the treatment of insomnia are benzodiazepine hypnotics, non-benzodiazepine hypnotics, DORAs, melatonin agonists, and H1 receptor antagonists. The most commonly used are non-benzodiazepine hypnotics-Z-drugs, with an action on the GABA-A alpha-1 subunit, with numerous advantages in improving sleep. The choice within the group is adapted to the symptomatology and the different speed and length of action. The advantages compared to the group of benzodiazepine hypnotics are prolonged effectiveness, lower potential for addiction and a lower degree of rebound symptoms. Benzodiazepine hypnotics act on GABA-A receptors, stand out for their effectiveness in cases of treatment failure with Z-drugs, with limitations in the length of administration and emphasized caution due to side effects, especially in the elderly population and high risk for tolerance and addiction. Newer agents approved for the treatment of insomnia are Dual Orexin Receptor Antagonists - DORAs, with an effect on orexin receptors and important advantages, such as absence of tolerance and addiction, rebound insomnia, effects on respiration.

Ramelteon, acting on melatonergic MT1 and MT2 receptors, is also one of the newer agents approved for the treatment of insomnia, recommended for sleep disorders, also with a favorable pharmacological profile and the absence of addictive potential, tolerance and rebound insomnia.

The use of antidepressants, which in addition to their basic effect on monoamine neurotransmitters have an effect on histamine receptors, or the use of newer generation antipsychotics, in smaller doses, due to their anxiolytic and sedative effect, is also common. General recommendations for drug treatment of insomnia include the use of the lowest effective doses, in a shorter period of time, while longer use requires careful selection of the type of drug and regular re-evaluation, safety assessment of the general condition, age, use of other drugs or psychoactive substances.

Lekovi u krvi donora krvi u transfuziji

Ljubinka I. Nikolić¹, Ljiljana M. Zdelar Stojanović¹, Dragana N. Bakić Oršit¹, Marija G. Matić¹, Dušanka M. Rajković¹, Aleksandra R. Vasiljević¹, Ana D. Petrović¹, Gordana M. Aleksić², Slobodan M. Janković³, Dragana A. Kastratović¹

¹ Universitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

² Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata, Beograd, Srbija

³ Univerziteti Klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

Transfuzijske ustanove suočavaju se sa sve većim izazovima u održavanju zaliha krvi zbog starenja stanovništva i rastuće potražnje za krvnim produktima. Starenjem populacije stari i populacija davaoca krvi. Stariji davaoci, u poprečenju sa mlađim davaocima bivaju češće odbijeni zbog niskog hemoglobina, bolesti ili upotrebe lekova. Cilj ovog rada je da se ukaže na lekove čija primena onemogućava dobrovoljnom davaocu da da krv u određenom vremenskom periodu kako bi se, s jedne strane očuvalo zdravlje donora i sa druge strane kako bi transfuzija bila sigurnija za primaoca krvi.

Tema. Prisustvo metabolita ili aktivne supstance određenih lekova u komponentama krvi je potencijalni izazivač neželjenih reakcija kod primaoca krvi. Lekovi mogu biti prisutni u komponentama koje sadrže plazmu. Lekovi koji potencijalno mogu biti oštećujući po zdravlje pacijenta primaoca transfuzije vezana je za farmakokinetiku leka i neželjena dejstva, i interakciju lekova. Cela krv se sve ređe daje. Primenjuju se komponente i pri tome eritrociti se resuspenduju u optimalnoj aditivnoj soluciji (OAS) od kojih je u upotrebi načesto SAGMANITOL, a lek prisutan u celoj krvi biva prisutan u plazmi u zavisnosti od svojih farmakokinetičkih karakteristika ($t/2$) i koncentracije kao i zadržavanja leka ili metabolita u skladištenoj krvnoj komponenti. Pažnju pri primeni treba fokusirati na komponente koje sadrže plazmu a to su zamrznuta sveža plazma (ZSP), krioprecipitat i koncentracije trombocita. Generalno, upotreba lekova treba da se podeli na grupe koje privremeno isključuju davaoce i grupe koje trajno isključuju davaoce. Tako se davaoc može isključiti samo 2 dana ako je davaoc koristio niskomolekularne heparine ili trajno ikao što je slučaj kod primene citostatika I imunosupresivnih lekova. Genetske vakcine su novi oblik lekova koji alarmantno ukazuje na bavezu praćenja udaljenih neželjenih efekata zbog prisustva spike proteina. U medicinski nejasnim situacijama stručni stav transfuzije je da se u skladu sa "patient blood management" (PBM) primeni autotransfuzija. Zaključak: Lekovi u transfuziji kao stručna tema moraju biti obuhvaćeni lokalnim vodičima i standardnim operativnim postupcima (SOP) ovlašćenih transfuzioloških ustanova i bolničkih banaka krvi. Trebalo bi da se uspostavi propis kojim se definišu lekovi koji su kontraindikacije za doniranje krvi. Po potrebi poželjno je da se koriste savremene analitičke metode za detekciju prisustva lekova i njihovih metabolite u doniranoj krvi. Pored opreza vezanog za prisustvo leka u krvi/komponentama, veliku pažnju treba posvetiti upotrebi lekova mRNK tehnologije jer o neželjenim reakcijama ove grupe lekova još uvek nema dovoljno podataka. Stručni stav transfuzije da se krv primeni prema indikacijama i kad god je moguće primeniti autolognu transfuziju, a farmakovigilanca i hemovigilanca treba da budu puna zakonska obaveza zdravstvenog osoblja.

Ključne reči: transfuzija, lekovi u krvi, autotransfuzija, mRNA tehnologija

ZAHVALNOST Želeli bismo da se zahvalimo dr Srđanu Z. Markoviću Đaniju na ideji i smernicama u vezi sa ovom profesionalnom dilemom u transfuziologiji i bolničkoj kliničkoj farmakologiji.

Drugs in the blood of blood donors in transfusion

Ljubinka I. Nikolić¹, Ljiljana M. Zdelar Stojanović¹, Dragana N. Bakić Oršit¹, Marija G. Matić¹, Dušanka M. Rajković¹, Aleksandra R. Vasiljević¹, Ana D. Petrović¹, Gordana M. Aleksić², Slobodan M. Janković³, Dragana A. Kastratović¹

¹ University Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

² Institute for Students Health of Belgrade, Serbia

³ University Clinical Center of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Transfusion facilities face increasing challenges in maintaining blood supplies due to an aging population and growing demand for blood products. As the population ages, so does the population of blood donors. Older donors, in comparison with younger donors, are more often rejected due to low hemoglobin, illness or medication use. The aim of this paper is to point out the drugs whose application prevents a voluntary donor from donating blood for a certain period of time in order, on the one hand, to preserve the health of the donor and on the other hand to make the transfusion safer for the blood recipient.

Topic. The presence of metabolites or active substances of certain drugs in blood components is a potential cause of adverse reactions in blood recipients. Drugs may be present in plasma-containing components. Drugs that can potentially be harmful to the health of the patient receiving the transfusion is related to the pharmacokinetics of the drug and its side effects, and drug interactions. Whole blood is given less and less. The components are applied and the erythrocytes are resuspended in the optimal additive solution (OAS), the most common of which is SAGMANITOL, and the drug present in the whole blood is present in the plasma depending on its pharmacokinetic characteristics ($t/2$) and concentration, as well as the retention of the drug or metabolites in the stored blood component. Attention during application should be focused on the components that contain plasma, namely frozen fresh plasma (FFP), cryoprecipitate and platelet concentrates. In general, drug use should be divided into groups that temporarily exclude donors and groups that permanently exclude donors. Thus, the donor can be excluded for only 2 days if the donor used low molecular weight heparins or was permanently infected, which is the case with the use of cytostatic and immunosuppressive drugs. Genetic vaccines are a new form of medicine that alarmingly indicates the possibility of monitoring distant side effects due to the presence of spike proteins. In medically unclear situations, the expert opinion on transfusion is to apply autotransfusion in accordance with “patient blood management” (PBM). Conclusion: Drugs in transfusion as a professional topic must be included in local guidelines and standard operating procedures (SOP) of authorized transfusion institutions and hospital blood banks. A regulation defining drugs that are contraindications for donating blood should be established. If necessary, it is preferable to use modern analytical methods to detect the presence of drugs and their metabolites in donated blood. In addition to the caution related to the presence of the drug in the blood/components, great attention should be paid to the use of mRNA technology drugs because there is still not enough data on the side effects of this group of drugs. The transfusion expert’s position is to apply blood according to indications and whenever possible to apply autologous transfusion, and pharmacovigilance and hemovigilance should be the full legal obligation of health personnel.

Key words: transfusion, drugs in blood, autotransfusion, mRNA technology

ACKNOWLEDGEMENT We would like to thank Dr Srdjan Z. Marković Djani for the idea and guidance regarding this professional dilemma in transfusionology and hospital clinical pharmacology.

Primena lekova van odobrenih indikacija: analiza po gestacionim kategorijama u neonatalnoj intenzivnoj nezi

Nikola B. Martić¹, Jovana D. Jančić², Milica M. Paut Kusturica¹, Nemanja B. Martić², Marko Z. Krstić³, Slobodan D. Spasojević^{2,4}

¹ Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

³ Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

⁴ Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Primena lekova van odobrenih indikacija predstavlja čestu kliničku praksu u neonatologiji, naročito u uslovima neonatalne intenzivne nege, gde je terapijski izbor ograničen nedostatkom registrovanih lekova za pojedine gestacione uzraste. Off-label upotreba obuhvata primenu lekova izvan odobrenih indikacija, doziranja, starosnih ograničenja i registrovanih puteva primene.

Cilj istraživanja bio je da se ispita obrazac i učestalost primene lekova van odobrenih indikacija kod novorođenčadi u neonatalnoj intenzivnoj nezi, sa posebnim osvrtom na razlike u primeni u odnosu na gestacione kategorije.

Sprovedena je retrospektivna analiza medicinske dokumentacije novorođenčadi hospitalizovane u periodu od januara do decembra 2023. godine na Odeljenju za neonatalnu intenzivnu negu i terapiju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu. Analizirani su demografski i perinatalni parametri, kliničke dijagnoze, trajanje hospitalizacije i primenjena farmakoterapija, a pacijenti su razvrstani prema gestacionoj starosti.

Rezultati su pokazali da je najveći broj hospitalizovanih novorođenčadi bio terminski rođen. U svim gestacionim kategorijama primenjivani su sistemski antiinfektivni lekovi, kao i lekovi za poremećaje digestivnog sistema, metabolizma i kardiovaskularne funkcije. Najčešće korišćeni lekovi bili su gentamicin, vitamin D₃, probiotski preparati, kofein, fentanil, dopamin, poraktant-α i flukonazol. Najveći broj različitih lekova po pacijentu registrovan je kod novorođenčadi gestacijske starosti između 24. i 27. nedelje.

Uočen je izražen disparitet u dostupnosti registrovanih lekova između gestacionih kategorija. Prevrmeno rođena novorođenčad imaju značajno manji broj lekova odobrenih za primenu, dok se kod terminski rođenih novorođenčadi češće primenjuju terapijski režimi koji odstupaju od preporučenih. Nalazi ukazuju na potrebu za daljim istraživanjima usmerenim na optimizaciju farmakoterapije u neonatalnoj populaciji, uzimajući u obzir specifičnosti pojedinih gestacionih grupa.

Use of Medicines Outside Approved Indications: A Gestational Age-Based Analysis in Neonatal Intensive Care

Nikola B. Martić¹, Jovana D. Jančić², Milica M. Paut Kusturica¹, Nemanja B. Martić², Marko Z. Krstić³, Slobodan D. Spasojević^{2,4}

¹ Department of Pharmacology, Toxicology, and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

³ Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁴ Institute for Children and Youth Health Care of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

The use of medicines outside approved indications is a common practice in neonatology, particularly in neonatal intensive care settings, where therapeutic options are limited by the lack of registered drugs for specific gestational age groups. Off-label use includes the administration of medicines beyond approved indications, dosages, age restrictions, and registered routes of administration.

The aim of this study was to evaluate the patterns and frequency of off-label medicine use in neonates admitted to a neonatal intensive care unit, with a particular focus on differences across gestational age categories.

A retrospective review of medical records was conducted for neonates hospitalized between January and December 2023 in the Neonatal Intensive Care Unit of the Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina, Novi Sad. Demographic and perinatal characteristics, clinical diagnoses, length of hospitalization, and prescribed pharmacotherapy were analyzed, and patients were stratified according to gestational age.

The majority of hospitalized neonates were born at term. Across all gestational age categories, systemic anti-infective agents as well as medicines for disorders of the gastrointestinal system, metabolism, and cardiovascular function were prescribed. The most frequently used medicines were gentamicin, vitamin D₃, probiotics, caffeine, fentanyl, dopamine, poractant alfa, and fluconazole. The highest number of different medicines per patient was observed in neonates with a gestational age of 24-27 weeks.

A marked disparity in the availability of approved medicines was identified among gestational age groups. Preterm neonates had a significantly smaller number of medicines approved for use, whereas in term neonates, therapeutic regimens more frequently deviated from approved recommendations. These findings highlight the need for further research aimed at optimizing pharmacotherapy in the neonatal population, taking into account the specific characteristics of individual gestational age groups.

Značaj primene klasičnih farmakokinetičkih analiza za razvoj visoko varijabilnih lekova

Viktorija M. Dragojević Simić, Milijana N. Miljković

Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija
Medicinski fakultet VMA Univerziteta Odbrane, Beograd, Srbija

Visoko varijabilni lekovi (VVL) se karakterišu kao lekovi čija varijabilnost brzine I stepena resorpcije od jedne do druge doze kod iste osobe (% CV) iznosi više od 30%, bilo zbog karakteristika samog leka, bilo zbog njegove formulacije. VVL obično imaju izrazit presistemski metabolizam, nisku biološku raspoloživost i visoku lipofilnost. Zbog toga to predstavlja problem i u regulatornom smislu, kada je potrebno dokazati biološku ekvivalentnost generičkih preparata VVL, ukoliko se uključi nedovoljan broj ispitanika u dvostruko ukrštenom dizajnu I statističkim limitom biološke ekvivalence od 80 do 120%. U kliničkom smislu ovi lekovi imaju potencijal da pokažu nepredvidljiv terapijski odgovor sa većim rizikom od pojave neželjenih reakcija na lekove, ali i postizanjem subterapijskih koncentracija u krvi pacijenta. Jedan od tipičnih predstavnika VVL je antimikotik itrakonazol. Pored neprostrane analize čija primena je obavezna kod ispitivanja biološke ekvivalentnosti generičkih preparata, naša ispitivanja su pokazala da je korišćenje klasičnih prostornih modela značajno za objašnjenje visoke varijabilnosti itrakonazola u ljudi. Ovo ih preporučuje za ispitivanje i drugih lekova sa ovim karakteristikama, počevši od ranih faza kliničkih ispitivanja.

The importance of the application of classic pharmacokinetic analyzes for the development of highly variable drugs

Viktorija M. Dragojević Simić, Milijana N. Miljković

Centre for Clinical Pharmacology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia
Medical Faculty of the Military Medical Academy, University of Defence in Belgrade, Belgrade, Serbia

Highly variable drugs (HVD) are characterized as drugs which variability of the rate and degree of absorption from one drug dose to another in the same person (%CV) is more than 30%, due to characteristics of the drug itself and/or its formulation. HVD have prominent presystemic metabolism, low bioavailability and high lipophilicity. Due to it, a regulatory problem exists when biological equivalence of generic HVD formulations should be tested if an insufficient number of subjects are included in a double-crossover design and statistical limit of bioequivalence accepted are between 80 to 120%. Moreover, in everyday clinical practice these drugs have the potential to show an unpredictable therapeutic response, with a higher risk of adverse drug reactions, as well as subtherapeutic concentrations in the patient's blood. One of the typical representatives of HVD is the antifungal agent itraconazole. In addition to model-independent analysis, mandatory for testing the bioequivalence of generic preparations, our study has shown that the use of classical one- and two-compartment models is significant for explaining the high variability of itraconazole in humans. This recommends model-dependent pharmacokinetic analyses for examination of other medicinal products with these characteristics, starting from the early phases of clinical trials.

Kognitivne promene kod hronične zlouotrebe marihuana - terapijske opcije

Katarina B. Crnić¹, Mirjana M. Todorović², Ivana P. Timotijević³

¹ Specijalna bolnica za bolesti zavisnosti, Beograd, Srbija

² Specijalistička psihijatrijska ordinacija „Ramah”, Beograd, Srbija

³ Opšta bolnica Euromedik, Beograd, Srbija

Upotreba kanabisa i proizvoda od kanabisa je u značajnom porastu na svetskom nivou, brojne države su legalizovale upotrebu tkz. medicinskog kanabisa, prosečan udeo THC u proizvodima od kanabisa je porastao sa 1-4% na 15-30% i više. Podstiče se uverenje javnosti o bezopasnosti kanabisa, odn. njegove korisnosti u lečenju određenih medicinskih stanja. Rizici upotrebe, posebno dugoročne, često ostaju u pozadini ili nedovoljno potkrepljeni istraživanjima. Poznata su istraživanja povezanosti zloupotrebe marihuane i početka shizofrenije u adolescenciji, a u poslednjih nekoliko godina su urađene studije, koje traže vezu hronične zloupotrebe marihuane i neurokognicije. Jedno od novijih istraživanja Novom Zelandu iz 2022.g. o hroničnoj upotrebi kanabisa i kognitivnim posledicama u srednjim godinama, govori o opadanju IQ, deficita pojedinih kognitivnih funkcija-pažnje, pamćenja, egzekutivnih funkcija, uz nalaze smanjenja volumena hipokampusu. Druga istraživanja su ukazala da je kod adolescenata hronična upotreba kanabisa visoko rizična za kognitivne poremećaje i to učenje, pamćenje, abstrakno zaključivanje, egzekutivne funkcije, dok od odraslih dovodi do poremećaja u donošenju odluka, povišenja impulsivnosti, poremećaja pažnje, koncentracije i memorije. Ispitivanja moždane aktivnosti kod hroničnih kanabis zavisnika su ukazala na smanjenje iste u dorzolateralnom i dorsomedijalnom frontalnom korteksu i prednjoj insuli, koji igraju važnu ulogu kontoli kognitivnih funkcija.

Tretman već nastalih kognitivnih deficita je kompleksan. Podrazumeva pre svega potpunu apstinenciju od upotrebe kanabisa u bilo kom obliku, što često zahteva tretman po principima lečenja zavisnosti. Medikamenti su često deo tog tretmana, pre svega zbog pridruženih simptoma anksioznosti, insomnije, depresije, što znači da su uključeni antidepresivi i antipsihotici novijih generacija, dok se hipnotici i anksiolitici izbegavaju sem u akutniom stanjima. Sam tretman kognitivnih promena je više usmeren na kognitivno biheviornalne tehnike i tehnike re- konekcije, dok je primena medikamenata ograničena ili nije zasnovana na dokazima potkrepljenim ozbiljnijim kliničkim istraživanjima.

Takozvani nootropici- poboljšivači kognitivnih funkcija su često biljni ili vitaminski kombinovanim preparati, dok se među lekovima pominju modafinil, metilfenidat, memantin, koji se inače koriste u tretmanu drugih psihijatrijskih poremećaja.

Među antidepresivima, koji imaju značajniji efekat na kognitivne simptome u depresivnom poremećaju se ističe vilazodon, sa dvostrukim delovanjem na ponovno preuzimanje serotonina i 5-HT-1 agonist, što predstavlja opciju i u tretmanu kognitivnih simptoma hronične zloupotrebe kanabisa sa pridruženom depresijom.

Takođe, u poslednjih nekoliko godina se vrše istraživanja novih agenasa, sa delovanjem na glutamate i njihov upliv na kognitivna oštećenja kod različitih psihijatrijskih poremećaja, ali za sada nema odobrenih lekova iz ove grupe.

Jasno je da je preventivno delovanje protiv dugotrajne i česte zloupotrebe kanabisa preventivno delovanje, jer razvijene kognitivne promene u bilo kojoj populaciji, adolescentnoj ili odrasloj su teško popravljive.

Cognitive changes in chronic marijuana abuse - therapeutic options

Katarina B. Crnić¹, Mirjana M. Todorović², Ivana P. Timotijević³

¹ Special hospital for addictions, Belgrade, Serbia

² Specialised private practice „Ramah”, Belgrade, Serbia

³ General Hospital Euromedik, Belgrade, Serbia

The use of cannabis and cannabis products is in a significant increase worldwide, numerous countries have legalized its use so-called medical cannabis, the average proportion of THC in cannabis products is increased from 1-4% to 15-30% and more. The belief of the public is encouraged safety of cannabis, or its usefulness in the treatment of certain medical condition. The risks of use, especially long-term, often remain in the background or insufficiently supported by research. Correlation studies are known marijuana abuse and the onset of schizophrenia in adolescence, and in the latter studies have been done for several years, which look for the connection of chronic abuse marijuana and neurocognition. One of the more recent research in New Zealand from 2022 on chronic cannabis use and cognitive consequences in middle school for years, talks about a decline in IQ, a deficit of certain cognitive functions - attention, memory, executive functions, with findings of hippocampal volume reduction. Other studies have shown that adolescent use is chronic high risk for cognitive disorders such as learning, memory, abstract reasoning, executive functions, while from adults it leads to decision-making disorders, increased impulsivity, attention disorders, concentration and memory. Studies of brain activity in chronic cannabis users of addicts indicated a decrease in the same in dorsolateral and dorsomedial frontal cortex and anterior insula, which play an important role in cognitive control function.

The treatment of cognitive deficits that have already occurred is complex. It means first of all complete abstinence from the use of cannabis in any form, which often requires treatment according to the principles of addiction treatment. Medications are often part of it treatment, primarily due to associated symptoms of anxiety, insomnia, depression, which means that antidepressants and antipsychotics of newer generations are included, while hypnotics and anxiolytics are avoided except in acute conditions. The treatment itself of cognitive change is more focused on cognitive behavioral techniques and techniques reconnection, while the application of medication is limited or not based on evidence supported by more serious clinical research.

So-called nootropics - improvers of cognitive functions are often herbal or vitamin combined preparations, while modafinil, methylphenidate, memantine, which are normally used in the treatment of other psychiatric disorders. Among antidepressants, which have a significant effect on cognitive symptoms in vilazodone stands out for depressive disorder, with a double action on reuptake of serotonin and 5-HT-1 agonist, which is an option in treatment of cognitive symptoms of chronic cannabis abuse with associated depression.

Also, in the last few years, research into new agents has been carried out, with acting on glutamates and their influence on cognitive impairment in different people psychiatric disorders, but there are currently no approved drugs from this group.

It is clear that preventive action is against long-term and frequent abuse cannabis preventive action, because developed cognitive changes in any population, adolescent or adult are difficult to fix.

Značaj pravilnog perioperativnog doziranja antifibrinolitika i antikoagulantne terapije tokom artroplastike kuka i kolena

Mira H. Vuković

Zdravstveni centar Valjevo, Valjevo, Srbija

Uvod: Anemija je najvažniji faktor rizika za razvoj postoperativnih komplikacija, prolongirane hospitalizacije i nastanka smrtnih ishoda nakon artroplastike kuka i kolena.

Cilj: Procena farmakoloških i nefarmakoloških faktori rizika za postoperativnu anemiju kod pacijenata kojima je urađena artroplastika kuka ili kolena.

Metod: Urađena je prospektivna epidemiološka studija preseka kod 197 odraslih pacijenata, muškaraca i žena, sa procenom učinaka preoperativnih i perioperativnih faktora rizika u pogledu pojave postoperativne anemije.

Rezultati: Protektivni faktori za nastanak postoperativne anemije kod pomenutih pacijenata bili su perioperativna primena traneksamične kiseline udruženo sa spasavanjem krvi i totalni gubitak ukupnog volumena eritrocita ≤ 463.2 mL, dok su faktori rizika bili preoperativna anemija, ukupni volumen eritrocita < 4.544 mL, kao i sačuvani volumen eritrocita kod pacijenata sa artroplastikom kolena koji imaju manju telesnu masu od $73 \text{ kg} \pm 6.8 \text{ kg}$.

Zaključak: Preoperativnu anemiju neophodno je lečiti pre planiranih artroplastika kuka ili kolena u skladu sa etiologijom anemije do postizanja hemoglobina od 130 g/L kod oba pola. Primena traneksamične kiseline u kombinaciji sa intraoperativnim spasavanjem krvi predstavlja zlatni standard u prevenciji intraoperativnog krvarenja i postoperativne anemije, dok restriktivno doziranje nadroparina u skladu sa australijskim preporukama značajno smanjuje krvarenje kod pacijenata sa telesnom masom manjom od 80 kg i artroplastikom kolena.

Importance of proper perioperative dosing of antifibrinolytics and anticoagulant therapy during hip and knee arthroplasty

Mira H. Vuković

Health Centre Valjevo, Valjevo, Serbia

Koncentraciono zavisna redoks modulacija mikroglialnih ćelija delovanjem kurarea: ravnoteža između toksičnosti i ćelijske adaptacije

Ivona D. Ivanović, Đura J. Nakarada, Milena M. Milošević, Dragana A. Kastratović, Miloš D. Mojović

Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kurare, prirodni alkaloid poreklom iz južnoameričkih biljnih vrsta, poznat je po svom neuromišićnom blokirajućem dejstvu koje ostvaruje inhibicijom nikotinskih acetilholinskih receptora (nAChR). Pored svoje klasične neurotoksične uloge, novija istraživanja ukazuju da kurare i srodna jedinjenja mogu modulirati i intracelularnu redoks ravnotežu. U ovom radu ispitivali smo dvojakno dejstvo kurarea - citotoksično i redoks-modulišuće - na kultivisane mikroglialne ćelije, koje predstavljaju rezidentne imune ćelije centralnog nervnog sistema. Mikroglialne kulture tretirane su različitim koncentracijama kurarea (0,1-100%) i analizirane MTT testom kao merom metaboličke aktivnosti. Rezultati su pokazali nelinearan, dozno-zavisan odgovor: visoke koncentracije kurarea ($\geq 50\%$) značajno su smanjile ćelijsku održivost, dok su niske koncentracije ($\leq 1\%$) zadržale normalnu metaboličku aktivnost, što ukazuje na moguće mehanizme redoks adaptacije. Ovi rezultati sugerišu da kurare, pored poznatih receptorskih efekata, može ispoljiti i koncentraciono specifične uticaje na ćelijsku oksidativnu homeostazu, što može biti značajno za razumevanje njegovih toksičnih i potencijalno terapijskih svojstava.

Concentration-dependent redox modulation of microglial cells by curare: balance between toxicity and cellular adaptation

Ivona D. Ivanović, Đura J. Nakarada, Milena M. Milošević, Dragana A. Kastratović, Miloš D. Mojović

Faculty of Physical Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Curare, a natural alkaloid obtained from South American plant species, is widely recognized for its neuromuscular blocking action via inhibition of nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). Beyond its classical neurotoxic role, emerging evidence suggests that curare and related compounds may also modulate intracellular redox balance. In this study, we explored the dual cytotoxic and redox-modulating effects of curare on cultured microglial cells, which serve as the resident immune sentinels of the central nervous system. Microglial cultures were treated with a graded series of curare concentrations (0.1-100%) and analyzed using the MTT assay as a measure of metabolic activity. The results revealed a non-linear, dose-dependent response: high curare doses ($\geq 50\%$) markedly reduced viability, whereas low concentrations ($\leq 1\%$) maintained normal metabolic activity, suggesting potential redox adaptation mechanisms. These findings imply that curare, in addition to its well-known receptor-blocking properties, may exert concentration-specific effects on cellular oxidative homeostasis, which could be relevant for understanding both its toxicological and therapeutic profiles.

Etička prevencija kod velikih naučnih pomaka

Miloš M. Mojović¹, Đura J. Nakarada¹, Srdjan Z. Marković^{1,2}, Dragana A. Kastratović²

¹ Centar za fizičku hemiju bioloških sistema, Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Nauka je sistematizovano znanje. Naučna otkrića mogu biti veća ili manje značajna. Briga o upotrebi naučnih otkrića, posebno onih koja pomeraju granice u nauci, kod istraživača naučnika dolazi tek nakon postignutih otkrića. Tada je već kasno. Savremene tehnologije povećavaju mogućnost da naučnici ostvare pomak u nauci, ali omogućavaju i praćenje naučnih timova od nenaučnika i kvazi naučnika. Kada se pojavi perspektivan tim i projekat, i ostvare rezultati, nastaje trka za otimanjem i zloupotrebom. Ljudskom napretku namenjena istraživanja i rezultati stignu u ruke moćnih - sve samo ne naučnika. I tada počinje crna nauka. Od Alreda Nobela, preko Marije i Pjera Kirija, vakcina, do mRNK tehnologije itd, namera je bila jedno, a desilo se drugo.

Može li se dobrobit nauke sačuvati? Od koga treba da se štiti nauka? Velika otkrića uvek stižu iz ruke dobrih moralnih ljudi. Kako sačuvati? Osiguranjem, koje mora da štiti intelektualnu svojinu svim raspoloživim sredstvima. Dobra naučna praksa je samo početak, a osiguranje je deo investicije koja je esencijalna u sprovođenju etičkih principa. Možda bi zlatna baza u nauci trebala da ima i obruč IT zaštite, ali i pouzdanih humanih resursa naučne zaštite. Rukovodiocima naučnih timova treba dozvoliti da slobodno kreiraju svoje timove, kako bi se izbegli klipovi u točkovima nauke koja radi za ljudsko blagostanje.

Ethical prevention in the case of major scientific breakthroughs

Miloš M. Mojović¹, Đura J. Nakarada¹, Srdjan Z. Marković^{1,2}, Dragana A. Kastratović²

¹ Center for Physical Chemistry of Biological Systems, Faculty of Physical Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

² Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Science is systematized knowledge. Scientific discoveries may be more or less significant. Concern about the use of scientific discoveries—especially those that push the boundaries of science—arises among researchers only after the discoveries have already been made. By then, it is too late. Modern technologies increase the possibility for scientists to achieve breakthroughs, but they also enable non-scientists and pseudo-scientists to monitor scientific teams. When a promising team and project appear and results are achieved, a race begins to seize and misuse them. Research and results intended for human progress end up in the hands of the powerful—everyone except scientists. And that is when dark science begins. From Alfred Nobel, through Marie and Pierre Curie, from vaccines to mRNA technology, it has often happened that original intention produces the opposite effect.

Can the benefits of science be preserved? From whom should science be protected? Great discoveries always come from well-intentioned, moral individuals. How can they be safeguarded? Through insurance that must protect intellectual property by all available means. Good scientific practice is only the beginning; insurance is part of the investment essential for upholding ethical principles. Perhaps the golden core of science should include both a ring of IT protection and reliable human resources dedicated to scientific security. Leaders of scientific teams should be allowed to freely create their own teams in order to avoid obstacles in the wheels of science that works for human well-being.

Stavovi pacijenata o uticaju inhalera na životnu sredinu kod opstruktivnih plućnih bolesti

Olga J. Sič¹, Miroslav P. Ilić¹, Vesna M. Mijatović Jovin¹, Zorana R. Kovačević², Dušan V. Prodanović¹

¹ Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Departman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Uvod: Inhaleri pod pritiskom sa dozatorom (Meter dose inhalers - MDI) koji koriste potisni gas tj. propelent za aerosolizaciju leka predstavljaju snažne gasove sa efektom staklene bašte i značajnim potencijalom globalnog zagrevanja (GWP). Stručne organizacije preporučuju prelazak na inhalere sa nižim GWP, kao što su inhaleri za suvi prašak (Dry powder inhalers - DPI).

Ciljevi: Ova studija je ispitivala stavove pacijenata sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) o uticaju inhalera na životnu sredinu, kao i faktore koji određuju njihove preferencije u izboru inhalera.

Metode: Strukturisani upitnik je podeljen odraslim pacijentima sa astmom i HOBP-om u Dispanzeru za plućne bolesti Vojvodine u Novom Sadu, Srbija, u periodu od 15. novembra 2023. do 20. januara 2024. godine.

Rezultati: U studiji je učestvovalo 104 pacijenata; 61,5% imalo je astmu, a 38,5% HOBP. Polovina je koristila samo pMDI, 26,1% koristilo je i pMDI i DPI, dok je 21,2% koristilo samo DPI. Većina pacijenata (88,5%) bila je zadovoljna jednostavnošću upotrebe inhalera. Najveće zadovoljstvo kontrolom simptoma zabeleženo je među pacijentima koji su koristili isključivo pMDI (92,3%), a najniže među onima koji su koristili oba tipa inhalera (79,2%). Iako je gotovo 80% pacijenata smatralo globalno zagrevanje važnim pitanjem, samo 17,3% bilo je svesno ekološkog opterećenja inhalera. Svesnost je bila značajno veća kod pacijenata sa astmom (23,4%) nego kod pacijenata sa HOBP-om (7,5%) ($p=0,037$). Kontrola simptoma je ocenjena kao najvažniji faktor u izboru inhalera (85,6%), dok je uticaj na životnu sredinu bio najmanje važan (45,2%). Spremnost pacijenata da pređu na ekološki prihvatljivije inhalere ostala je niska, bez značajne promene nakon pružanja informacija o uticaju inhalera na životnu sredinu (45,2% pre i 47,1% posle). Žene su bile spremnije da promene tip inhalera nego muškarci (82,8% vs. 58,7%, $p=0,007$). Takođe, razvedeni (85,0%) i udovci/udovice (100,0%) bili su spremniji na promenu u poređenju sa udatim/oženjenim (68,3%) i neoženjenim/neudatim pacijentima (41,7%) ($p=0,007$).

Zaključak: Iako većina pacijenata prepoznaje značaj globalnog zagrevanja, svest o ekološkom uticaju inhalera ostaje ograničena. Pružanje ciljane edukacije o ekološkom uticaju pMDI inhalera može doprineti većem prihvatanju inhalatora sa nižim GWP.

Patients' Perspectives on the Environmental Impact of Inhalers in Obstructive Pulmonary Disease

Olga J. Sič¹, Miroslav P. Ilić¹, Vesna M. Mijatović Jovin¹, Zorana R. Kovačević², Dušan V. Prodanović¹

¹ Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Medical faculty of Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Faculty of Agriculture, Department of Veterinary Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Background: Propellants in pressurised metered-dose inhalers (pMDIs) are strong greenhouse gases with significant global warming potential (GWP). Professional bodies recommend transitioning to inhalers with lower GWP, such as dry powder inhalers (DPIs).

Objectives: This study explored the attitudes of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients toward the environmental effects of inhalers, as well as the factors shaping their preferences in inhaler use.

Methods: A structured questionnaire was distributed to adult asthma and COPD patients treated at the Polyclinic Department of the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Serbia, between November 15, 2023, and January 20, 2024.

Results: A total of 104 patients participated; 61.5% had asthma and 38.5% had COPD. Half reported using only pMDIs, 26.1% used both pMDIs and DPIs, and 21.2% used only DPIs. The vast majority (88.5%) were satisfied with inhaler usability. Satisfaction with symptom control was highest among exclusive pMDI users (92.3%) and lowest among those combining inhaler types (79.2%). Although nearly four out of five patients viewed global warming as an important issue, just 17.3% were aware of the environmental burden of inhalers. Awareness was significantly greater in asthma patients (23.4%) than in COPD patients (7.5%) ($p=0.037$). Symptom relief was rated as the most decisive factor for inhaler choice (85.6%), while environmental considerations ranked lowest (45.2%). Patients' readiness to switch to more environmentally friendly inhalers remained modest, with little change after receiving information about inhalers' impact (45.2% before vs. 47.1% after). Female patients expressed greater willingness to switch than males (82.8% vs. 58.7%, $p=0.007$). Likewise, divorced (85.0%) and widowed (100.0%) patients were more likely to change compared with married (68.3%) and unmarried patients (41.7%) ($p=0.007$).

Conclusion: While most patients recognise the importance of global warming, awareness of inhalers' environmental footprint remains limited. Providing targeted education on the ecological effects of pMDIs may help encourage broader uptake of lower-GWP inhaler alternatives.

Kolon kao terapijska meta - formulacione strategije i biofarmaceutski izazovi

Nemanja B. Todorović¹, Dušica P. Bosiljčić², Aleksandra D. Čoškov¹, Boris Ž. Milijašević³, Mladena N. Lalić-Popović¹

¹ Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Galenska laboratorija Benu, Novi Sad, Srbija

³ Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Kolon je ključni organ u probavnom sistemu i predstavlja važnu terapijsku metu za brojne lokalne i sistemske bolesti, uključujući inflamatorne bolesti creva, kolorektalni karcinom i infekcije. Efikasna lokalna isporuka lekova u kolon može povećati terapijski učinak, smanjiti sistemske toksičnosti i poboljšati pacijentovu bezbednost. Međutim, postizanje ciljane koncentracije leka u kolon suočava se sa značajnim biofarmaceutskim izazovima, uključujući varijabilnost pH vrednosti, transit kroz gastrointestinalni trakt, enzimsko razlaganje i prisustvo mikrobne flore. Tradicionalne oralne formulacije često ne obezbeđuju preciznu i kontrolisanu isporuku u distalni deo creva. Da bi se prevazišli ovi izazovi, razvijaju se različite strategije, uključujući upotrebu pH-osekljivih polimera, mikroenkapsulaciju, sisteme sa kontrolisanim oslobađanjem i formulacije otpornog na digestivne enzime. Primena naprednih formulacionih tehnologija omogućava precizniju isporuku leka u kolon i poboljšava terapijski efekat. Ipak, i dalje je potreban opsežan istraživački rad kako bi se optimizovale strategije formulacije, razumela interakcija lek-mikrobiota i razvili inovativni sistemi koji obezbeđuju sigurnu i efikasnu terapiju za bolesti kolona.

Ovaj rad je podržao Pokrajinski sekretarijat za visoko obrazovanje i naučnoistraživačku delatnost, AP Vojvodina, Republika Srbija [broj projekta 003876138 2025 09418 003 000 000 001 04 002].

The colon as a therapeutic target: formulation strategies and biopharmaceutical challenges

Nemanja B. Todorović¹, Dušica P. Bosiljčić², Aleksandra D. Čoškov¹, Boris Ž. Milijašević³, Mladena N. Lalić-Popović¹

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Galenic laboratory Benu, Novi Sad, Serbia

³ Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

The colon is a key organ in the digestive system and represents an important therapeutic target for various local and systemic diseases, including inflammatory bowel disease, colorectal cancer, and infections. Effective local drug delivery to the colon can enhance therapeutic efficacy, reduce systemic toxicity, and improve patient safety. Achieving target drug concentrations in the colon faces significant biopharmaceutical challenges, such as variable pH, gastrointestinal transit, enzymatic degradation, and the presence of the microbiota. Conventional oral formulations often fail to provide precise and controlled delivery to the distal gut. To address these challenges, several strategies have been developed, including pH-sensitive polymers, microencapsulation, controlled-release systems, and enzyme-resistant formulations. The application of advanced formulation technologies enables more precise colon-targeted drug delivery and improved therapeutic outcomes. Nonetheless, extensive research is still required to optimize formulation strategies, understand drug-microbiota interactions, and develop innovative systems that ensure safe and effective therapy for colonic diseases.

This work was supported by Provincial Secretariat for Higher Education and Scientific Research, AP Vojvodina, Republic of Serbia [Grant number 003876138 2025 09418 003 000 000 001 04 002].

Digitalizacija u donošenju odluka o antimikrobnoj hemioterapiji

Zoran M. Todorović

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu i Kliničko bolnički centar „Bežanijska kosa”,
Beograd, Srbija

Otpornost na antimikrobne lekove raste, a broj novih antibiotika je mali. U uslovima brzog širenja ESKAPE patogena, posebno Gram-negativnih, neophodno je blagovremeno odabrati najbolji antibiotik i koristiti ga za dobrobit pacijenta, uz minimalni porast rezistencije, tokom optimalnog vremena i u optimalnoj dozi. Jedan od načina da se prevaziđe ovaj problem je pristup „Jedno zdravlje” koji je pokrenula SZO i uvođenje digitalne zdravstvene tehnologije (DZT). DZT uključuje alate i uređaje koji mogu da kreiraju i obrađuju podatke kako bi se zaštitilo i poboljšalo zdravlje i izlečile bolesti: zdravstvena informaciona tehnologija, prenosivi uređaji, mobilno zdravstvo, telemedicina i personalizovana medicina. Naravno, uvođenje novih metoda detekcije patogena sa njihovim faktorima rezistencije (PCR, RT-PCR, Next Generation Sequencing) kroz široku upotrebu brzih tehnika detekcije (kao što su Pneumopanel i Respiratorni Panel) značajno je poboljšalo dijagnozu zaraznih bolesti, odnosno sisteme nadzora. Tako se prisutni virusi i bakterije brzo detektuju, određuju faktori rezistencije i utvrđuje razlika između kolonizacije i infekcije kod određenog pacijenta. Margina za empirijsku hemoterapiju je sužena (prema smernicama), a odluka se donosi na osnovu procene svih dostupnih dokaza. Da bi se smanjile nenamerne greške (pristrasnost), izbegla pristrasnost u donošenju odluka (a da ne pominjemo pritisak farmaceutske industrije da koristi njihov lek) i obezbedila optimalna (racionalna) farmakoterapija, ključno je obezbediti pomoć veštačke inteligencije (AI) u antimikrobnoj hemoterapiji. Postoje brojne prednosti i mane u vezi sa uvođenjem DZT u antimikrobnu dijagnostiku i terapiju, ali treba naglasiti da je njihovo uvođenje imperativ, jer je iracionalno lečenje zaraznih bolesti prvorazredno etičko pitanje, pošto time smanjujemo mogućnosti naše dece i generacija koje dolaze da se uspešno bore protiv zaraznih bolesti.

Digitization in decision-making about antimicrobial chemotherapy

Zoran M. Todorović

Faculty of Medicine, University of Belgrade and University Clinical Hospital Center „Bežanijska Kosa”, Belgrade, Serbia

Resistance to antimicrobial drugs is increasing, and the number of new antibiotics is small. As ESCAPE pathogens spread rapidly, especially Gram-negative ones, it is necessary to promptly choose the most appropriate antibiotic and use it to benefit the patient, with minimal increase in resistance, at the optimal time and dose. One way to overcome this problem is the „One Health” approach initiated by the WHO, as well as the introduction of Digital Health Technology (DHT). DHT includes tools and devices that can create and process data to protect and improve health and cure disease: health information technology, portable devices, mobile health, telemedicine, and personalized medicine. The introduction of new methods for detecting pathogens and their resistance factors (PCR, RT-PCR, Next Generation Sequencing) and the widespread use of rapid detection techniques (such as Pneumonia Panel and Respiratory Panel) have significantly improved the diagnosis of infectious diseases and surveillance. Thus, the present viruses and bacteria are quickly detected, resistance factors are identified, and the distinction between colonization and infection in a particular patient is established. The margin for empiric chemotherapy is narrow (according to the guidelines), and the decision is made based on an assessment of all available evidence. To reduce inadvertent errors (bias), avoid bias in decision-making (not to mention pressure from the pharmaceutical industry to use their drug), and ensure optimal (rational) pharmacotherapy, it is crucial to provide artificial intelligence (AI) assistance in antimicrobial chemotherapy. There are numerous advantages and disadvantages associated with the introduction of DHT into antimicrobial diagnostics and therapy, but it should be emphasized that its introduction is imperative. The irrational treatment of infectious diseases is a first-rate ethical issue, since by doing so, we reduce the possibilities of our children and future generations successfully fighting against infectious diseases.

Rezistencija na klopidogrel kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom

Nemanja K. Rančić^{1,2}, Milena S. Pandrc^{2,3}, Nenad G. Ratković²

¹ Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu, Beograd, Srbija

³ Klinika za urgentnu internu medicine, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

Klopidogrel je prolek koji selektivno i ireverzibilno blokira vezivanje ADP molekula za receptor P2Y₁₂ na membrani trombocita i time dovodi do inhibicije agregacije trombocita. Da bi se aktivirao neophodna je transformacija u aktivni metabolit uz pomoć CYP2C19 enzima. Kod pacijenata koji sporo metabolišu lekove preko izoenzima CYP2C19 primena klopidogrela u preporučenim dozama dovodi do stvaranja manje aktivnog metabolita i ostvarivanja slabijeg efekta na funkciju trombocita. Kod akutnog koronarnog sindroma kada je potreban relativno brz efekat antitrombocite terapije klopidogrel bi trebao da ostvari maksimalan efekat već unutar dva sata. Kod ovakvih pacijenata ako se postavi dijagnoza da se radi o sporim metabolizerima leka potrebno je razmotriti upotrebu drugog leka iz grupe antitrombocitnih lekova (na primer, prasugrel, tikagrelol ili tiklopidin) ili povećati dozu klopidogrela.

Clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome

Nemanja K. Rančić^{1,2}, Milena S. Pandrc^{2,3}, Nenad G. Ratković²

¹ Center for Clinical Pharmacology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

² Faculty of Medicine, Military Medical Academy, University of Defense in Belgrade, Belgrade, Serbia

³ Clinic for Emergency Internal Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

Clopidogrel is a prodrug that selectively and irreversibly blocks the binding of ADP molecules to the P2Y₁₂ receptor on the platelet membrane, thereby inhibiting platelet aggregation. In order to activate it, it must be transformed into an active metabolite by the CYP2C19 enzyme. In patients who are slow metabolizers of drugs via the CYP2C19 isoenzyme, the use of clopidogrel at recommended doses leads to the formation of a less active metabolite and a weaker effect on platelet function. In acute coronary syndrome, when a relatively rapid effect of antiplatelet therapy is required, clopidogrel should achieve a maximum effect within two hours. In such patients, if a diagnosis is made that they are slow metabolizers of the drug, it is necessary to consider the use of another drug from the group of antiplatelet drugs (for example, prasugrel, ticagrelor or ticlopidine) or increase the dose of clopidogrel.

Fiziološki zasnovano farmakokinetičko modelovanje kao alat u razvoju lekova i optimizaciji farmakoterapije

Mladena N. Lalić-Popović¹, Dušica P. Bosiljčić², Aleksandra D. Čoškov¹, Boris Ž. Milijašević³, Nemanja B. Todorović¹

¹ Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Galenska laboratorija Benu, Novi Sad, Srbija

³ Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Fiziološki zasnovano farmakokinetičko modelovanje (PBPK) postalo je centralni kvantitativni okvir u savremenim istraživanjima lekova, omogućavajući detaljnu karakterizaciju apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije putem mehanističkih simulacija zasnovanih na biološkim parametrima. Uključivanjem anatomskih i fizioloških podataka, PBPK modeli pružaju realistične predikcije in vivo ponašanja leka i omogućavaju pouzdaniju translaciju pretkliničkih rezultata u klinička okruženja. Ovo predavanje po pozivu ističe najnovije trendove i primenu PBPK modelovanja u razvoju lekova, sa fokusom na njegov sve veći uticaj na dizajn formulacija, izbor doze i optimizaciju kliničkih studija. Napredak računarskih alata i dostupnost podataka dodatno su ojačali prediktivnu moć PBPK modela, podržavajući ekstrapolaciju između starosnih grupa, različitih patofizioloških stanja i alternativnih puteva primene. Njihov regulatorni značaj sve više raste, naročito u proceni rizika od interakcija lek-lek i donošenju odluka koje smanjuju potrebu za obimnim kliničkim ili životinjskim ispitivanjima. Kako se in silico metode razvijaju i bolje integrišu sa eksperimentalnim i kliničkim podacima, očekuje se da PBPK modelovanje ostane ključna platforma translacione farmakologije i važan alat tokom celog procesa razvoja lekova.

Istraživanje sprovedeno uz podršku Fonda za nauku Republike Srbije, #7010, Integration of Biological Responses and PBTK Modeling in Chemical Toxicity Assessment: A Case Study of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) - ToxIN

Physiologically based pharmacokinetic modeling as a tool in drug development and pharmacotherapy optimization

Mladena N. Lalić-Popović¹, Dušica P. Bosiljčić², Aleksandra D. Čoškov¹, Boris Ž. Milijašević³, Nemanja B. Todorović¹

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Galenic laboratory Benu, Novi Sad, Serbia

³ Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling has emerged as a central quantitative framework in modern drug research, allowing detailed characterization of absorption, distribution, metabolism, and elimination through mechanistic, biologically informed simulations. By incorporating anatomical and physiological parameters, PBPK models provide realistic predictions of in vivo drug behavior and enable more reliable translation of preclinical findings to humans. This invited lecture highlights recent developments and applications of PBPK modeling across drug development, with an emphasis on its growing impact on formulation design, dose selection, and clinical study optimization. Advances in computational tools and data availability have strengthened the predictive value of PBPK models, supporting extrapolation across age groups, disease states, and alternative administration routes. Their regulatory relevance continues to expand, particularly in the evaluation of drug-drug interaction risks and in decision-making processes aimed at minimizing the need for extensive clinical or animal testing. As in silico methodologies evolve and integrate more seamlessly with experimental and clinical data, PBPK modeling is expected to remain a key platform in translational pharmacology and a powerful support tool throughout the drug development lifecycle.

This research was supported by the Science Fund of the Republic of Serbia, #7010, Integration of Biological Responses and PBTK Modeling in Chemical Toxicity Assessment: A Case Study of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) - Toxin.

Napredak u terapiji melanoma - novi pristup i buduće perspektive

*Aleksandra M. Kovačević, Milijana N. Miljković, Bojana M. Cikota Aleksić,
Viktorija M. Dragojević Simić*

Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija
Medicinski fakultet VMA Univerziteta Odbrane, Beograd, Srbija

Melanom spada u najagresivnije maligne tumore uprkos značajnom napretku ostvarenom u dijagnostici i terapiji. Rani pristupi lečenju obuhvatali su hiruršku eksciziju i radioterapiju, a od sistemske terapije korišćeni su alkilirajući agensi i derivati platine i taksani u uznapredovalim stadijumima. Zbog neadekvatnog odgovora i visoke sistemske toksičnosti, hemioterapija se danas uglavnom primenjuje kao palijativni vid lečenja kod melanoma rezistentnog na savremene terapije. Savremena sistemska terapija obuhvata inhibitore imunskih kontrolnih tačaka (anti-CTLA-4 i anti-PD-1 antitela) i ciljanu terapiju inhibitorima BRAF/MEK, što predstavlja osnovu lečenja uznapredovale bolesti. Njihovu dugoročnu efikasnost ograničavaju terapijska rezistencija i imunski toksični efekti. Uporedo sa sistemskom terapijom, razvijaju se i nove, minimalno invazivne dijagnostičke strategije poput tečne biopsije, koja omogućava praćenje cirkulišućih tumorskih ćelija (CTC) i slobodne tumorske DNK (cfDNA) u realnom vremenu, kao biomarkera progresije bolesti, praćenje mutacija i odgovora na imunoterapiju. Nedavni razvoj CRISPR/Cas9 sistema omogućio je precizno uređivanje genoma isecanjem molekula DNK i umetanje, uklanjanje ili promenu gena, omogućavajući korigovanje onkogenih mutacija i modulaciju imunskih puteva. Tumorske vakcine u kombinaciji sa inhibitorima imunskih kontrolnih tačaka dodatno pojačavaju prezentovanje tumor specifičnih antigena antigen-prezentujućim ćelijama, daju kostimulacione signale, čime zaobilaze mehanizme izbegavanja imunskog odgovora tumorskih ćelija. Integrisanjem novih dijagnostičkih metoda i naprednih terapija ulazi se u novu eru personalizovanog lečenja melanoma.

Ovo istraživanje je podržano od Fonda za nauku Republike Srbije #Grant br 6795, naslov projekta - ReDiMEL

Progress in melanoma therapy with novel approaches and future perspectives

Aleksandra M. Kovačević, Milijana N. Miljković, Bojana M. Cikota Aleksić, Viktorija M. Dragojević Simić

Centre for Clinical Pharmacology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia
Medical Faculty of the Military Medical Academy, University of Defence in Belgrade, Belgrade, Serbia

Melanoma belongs to one of the most aggressive malignancies, despite major progress in diagnosis and therapy. Early treatments combined surgical excision and radiotherapy, along with alkylating agents, platinum, and taxane derivatives in later stages. Low response and high systemic toxicity of such chemotherapy led to its use mostly as a palliative or adjunctive treatment for advanced melanoma, unresponsive to newer agents. Current systemic treatments include immune checkpoint inhibitors (anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies) and BRAF/MEK-targeted therapies, which represent the mainstay of treatment for advanced disease. Still, long-term efficacy is limited by therapeutic resistance and immune-related toxicity. Alongside systemic therapy, new diagnostic strategies are developing, like minimally invasive liquid biopsy, which enables real-time detection of circulating tumor cells (CTCs) and cell-free tumor DNA (cfDNA) as biomarkers for disease progression, resistance mutations, and response to immunotherapy. Recent advances include CRISPR/Cas9-based gene editing, enabling correction of oncogenic mutations and modulation of immune pathways. Tumor vaccines (peptide, DNA/mRNA, dendritic cell, and neoantigen-based personalized vaccines) combined with immune-checkpoint inhibitors could further enhance antigen presentation and overcome immune evasion. Integration of new diagnostic methods and advanced systemic and genetic therapies promises a new era of precision melanoma treatment.

This research is supported by the Science Fund of the Republic of Serbia, Grant No. 6795, project title - ReDiMEL.

Neželjene reakcije inhibitora imunskih kontrolnih tačaka i ciljane terapije u lečenju melanoma

Milijana N. Miljković^{1,2}, Bojana M. Cikota Aleksić^{1,2}, Aleksandra M. Kovačević^{1,2}, Lidija O. Kandolf^{2,3}, Branko D. Dujović^{2,3}, Tatjana B. Radević^{2,3}, Viktorija M. Dragojević Simić^{1,2}

¹ Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet VMA Univerziteta Odbrane, Beograd, Srbija

³ Klinika za kožne i polne bolesti, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

Uvod: Inhibitori imunskih kontrolnih tačaka i ciljane terapije, koji se koriste u lečenju uznapredovalog melanoma, mogu dovesti do ispoljavanja neželjenih reakcija (NR) koje ponekad zahtevaju i prekid lečenja. Blagovremeno prepoznavanje i odgovarajuće lečenje ovih NR su ključni za optimizaciju terapijskih ishoda i očuvanje kvaliteta života kod pacijenata sa melanomom.

Pacijenti i metode: Sprovedena je retrospektivna analiza podataka koja je obuhvatila 95 pacijenata sa melanomom lečenih inhibitorima imunskih kontrolnih tačaka i/ili ciljanom terapijom od januara 2021. do oktobra 2024. godine. Sve NR su prijavljene Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije i procenjene po težini, očekivanosti i uzročnosti. Analiza podataka je izvršena korišćenjem deskriptivne statistike i hi-kvadrat testa.

Rezultati: Prijavljeno je ukupno 42 NR. Prosečna starost pacijenata je bila 60,95 godina. Od toga je 31 (73,81%) NR klasifikovana kao ozbiljna. Težina 28,57% NR je bila 1. stepena, 40,48% 2. stepena, 28,57% 3. stepena, a 2,38% 4. stepena. Najčešće NR su reakcije na koži (28,57%) i disfunkcija štitaste žlezde (16,66%), hepatitis (14,28%), kolitis (9,52%), febrilne reakcije (9,52%) i hiperglikemija (7,14%). Analiza je pokazala statistički značajnu povezanost između BRAF statusa i stepena težine neželjenih reakcija ($\chi^2 = 4,55$; $p = 0,03$).

Zaključci: Najčešće prijavljene NR su bile u vidu reakcija na koži, a većina prijavljenih reakcija je bila ozbiljnog karaktera. Utvrđena je značajna povezanost između BRAF-pozitivnih pacijenata i ozbiljnosti NR, što ukazuje na moguću ulogu genetskih faktora u individualnoj osetljivosti, što treba potvrditi budućim istraživanjima.

Ovo istraživanje je podržano od Fonda za nauku Republike Srbije #Grant br 6795, naslov projekta - ReDiMEL

Melanoma treatment-related adverse reactions of immune checkpoint inhibitors and targeted therapy

Milijana N. Miljković^{1,2}, Bojana M. Cikota Aleksić^{1,2}, Aleksandra M. Kovačević^{1,2}, Lidija O. Kandolf^{2,3}, Branko D. Dujović^{2,3}, Tatjana B. Radević^{2,3}, Viktorija M. Dragojević Simić^{1,2}

¹ Centre for Clinical Pharmacology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

² Medical Faculty of the Military Medical Academy, University of Defence in Belgrade, Belgrade, Serbia

³ Department of Dermatology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

Background: Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies may cause adverse reactions (ARs) that can require treatment interruption. Timely recognition and appropriate management of these ARs are essential for optimizing therapeutic outcomes and maintaining quality of life in patients with melanoma.

Patients and Methods: A retrospective study was conducted involving 95 patients with melanoma who were treated with immune checkpoint inhibitors and/or targeted therapies between January 2021 and October 2024. All reported ARs were submitted to the Agency for Medicines and Medical Devices of Serbia and evaluated for severity, expectedness, and causality. Data analysis was performed using descriptive statistics and the chi-square test.

Results: A total of 42 ARs associated with melanoma treatment were reported. The mean age of patients experiencing ARs was 60.95 years. Of the 42 ARs, 31 (73.81%) were classified as severe. 12 ARs (28.57%) were grade 1, 17 (40.48%) were grade 2, 12 (28.57%) were grade 3, and 1 (2.38%) was grade 4. The most commonly reported all-grade adverse events were skin reactions (28.57%) and thyroid dysfunction (16.66%), followed by hepatitis (14.28%), colitis (9.52%), febrile reactions (9.52%), and hyperglycemia (7.14%) among others. To assess the association between BRAF mutation status and the severity of adverse events, a chi-square test of independence was conducted, showing statistical significance ($\chi^2 = 4.55$; $p = 0.03$).

Conclusions: The most frequently reported ARs were cutaneous reactions, and most of them were classified as serious. A significant association was observed between BRAF-positive status and ARs severity, indicating a possible role of genetic factors in individual susceptibility, which should be confirmed by future research.

This research was supported by the Science Fund of the Republic of Serbia, #GRANT No 6795, Project title - ReDiMEL

Farmakomikrobiomski aspekti interakcija između crevne mikrobiote i antidijabetičke terapije kod metaboličkog sindroma

David Z. Strilić, Bojan G. Stanimirov, Nebojša M. Pavlović, Tijana M. Stanivuković, Maja P. Đanić

Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Crevna mikrobiota predstavlja dinamičan i metabolički aktivan sistem koji značajno utiče na farmakokinetiku i farmakodinamiku lekova, kao i na patogenezu metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tipa 2 (T2DM). Disbioza, smanjena produkcija kratkolančanih masnih kiselina (short-chain fatty acids, SCFA), povećana propustljivost crevne barijere i poremećaj u metabolizmu žučnih kiselina povezani su sa porastom insulinske rezistencije, hronične niskostepene inflamacije i glikemske disregulacije. Pokazano je da antidijabetički lekovi, kao što su metformin, GLP-1 agonisti, DPP-4 inhibitori, SGLT2 inhibitori i akarboza, ne deluju isključivo na nivou jetre, pankreasa ili bubrega, već i remodeliraju intestinalnu mikrobiotu u pravcu eubioze, povećavaju prisustvo *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* i drugih SCFA-producenata, unapređuju intestinalnu barijeru i aktiviraju FXR/TGR5-GLP-1 signalne puteve. Istovremeno, mikrobiota može modifikovati lekove biotransformacijom, razgraditi ih, aktivirati ili akumulirati, čime direktno utiče na njihovu efikasnost i neželjena dejstva. Ovi nalazi potvrđuju postojanje ose *mikrobiota-žučne kiseline-imunitet-lek*, koja predstavlja novi terapijski cilj u metaboličkim bolestima. Iz tog razloga, sve veći značaj dobijaju strategije zasnovane na probioticima, prebioticima, sinbioticima i transplantaciji fekalne mikrobiote. Stoga, integracija farmakomikrobiomike i individualnog sastava mikrobioma pacijenta predstavlja osnovu buduće personalizovane terapije metaboličkog sindroma i T2DM. Ovaj pregledni rad ima za cilj da sumira aktuelna saznanja o interakcijama crevne mikrobiote i antidijabetičkih lekova, kao i potencijal mikrobiote kao terapijskog cilja.

Pharmacomicrobiomic Aspects of Interactions Between the Gut Microbiota and Antidiabetic Therapy in Metabolic Syndrome

David Z. Strilić, Bojan G. Stanimirov, Nebojša M. Pavlović, Tijana M. Stanivuković, Maja P. Đanić

Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

The gut microbiota represents a dynamic and metabolically active system that significantly influences drug pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as the pathogenesis of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Dysbiosis, reduced production of short-chain fatty acids (SCFAs), increased intestinal barrier permeability, and disturbances in bile acid metabolism are associated with increased insulin resistance, chronic low-grade inflammation, and glycemic dysregulation. Evidence suggests that antidiabetic drugs such as metformin, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, and acarbose do not act exclusively at the level of the liver, pancreas, or kidneys, but also modulate the intestinal microbiota toward eubiosis. These effects include increased abundance of *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium*, and other SCFA-producing bacteria, improvement of intestinal barrier integrity, and activation of FXR and TGR5 mediated GLP-1 signaling pathways. At the same time, the gut microbiota is capable of modifying drugs through biotransformation, degradation, activation, or accumulation, thereby directly affecting their efficacy and adverse effects. These findings support the existence of a microbiota-bile acid-immunity-drug axis, which represents a novel therapeutic target in metabolic diseases. Consequently, strategies based on probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation are gaining increasing importance. Therefore, integration of pharmacomicrobiomics and the individual composition of the patient's microbiome represents a foundation for future personalized therapy of metabolic syndrome and T2DM. This review aims to summarize current knowledge on interactions between the gut microbiota and antidiabetic drugs, as well as the potential of the microbiota as a therapeutic target.

Cikorinska kiselina kao ključni nosilac biološke aktivnosti cikorije (*Cichorium intybus* L.)

Jelena Z. Milidragović¹, Branislava D. Teofilović¹, Nebojša P. Stilinović²,
Nevena N. Grujić-Letić¹, Emilia I. Gligorić¹, Ana D. Tomas Petrović²

¹ Katedra za farmaciju, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Cikorija (*Cichorium intybus* L.) je višegodišnja zeljasta biljka bogata bioaktivnim jedinjenjima, među kojima se cikorinska kiselina izdvaja kao dominantna fenolna kiselina prisutna u listovima i korenu biljke. Specifična hemijska struktura cikorinske kiseline, koja je derivat kafene i vinske kiseline, omogućava izraženu antioksidativnu aktivnost i modulaciju ključnih ćelijskih signalnih puteva. Zastupljenost ove kiseline u cikoriji i njena biološka efikasnost ukazuju na značajan farmakološki i nutritivni potencijal.

Antioksidativno delovanje cikorinske kiseline zasniva se na efikasnoj neutralizaciji reaktivnih vrsta kiseonika i sprečavanju oksidativnog oštećenja lipida, proteina i nukleinskih kiselina. Aktivacija Nrf2 signalnog puta dovodi do povećane ekspresije endogenih antioksidativnih enzima, uključujući superoksid dismutazu, katalazu i hem-oksigenazu, čime se smanjuje ćelijski oksidativni stres. Antiinflamatorni efekti ostvaruju se inhibicijom NF- κ B signalizacije, smanjenjem ekspresije proinflamatornih citokina i enzima ciklooksigenaze-2 i inducibilne NO-sintetaze, kao i regulacijom procesa ferroptoze.

Imunomodulatorno delovanje cikorinske kiseline ogleda se u modulaciji funkcije makrofaga i limfocita, regulaciji proliferacije T-ćelija i održavanju ravnoteže između Th1 i Th2 imunskog odgovora. Ove promene su praćene prilagođenom produkcijom citokina, čime se omogućava efikasan imunski odgovor uz ograničavanje preterane inflamacije i oštećenja tkiva.

Metabolički efekti cikorinske kiseline povezani su sa aktivacijom AMP-aktivirane proteinske kinaze, što doprinosi poboljšanju osetljivosti na insulin, regulaciji metabolizma glukoze i lipida i smanjenju akumulacije masti u jetri. U eksperimentalnim modelima zabeleženo je smanjenje vrednosti alanin- i aspartat-aminotransferaza, što ukazuje na hepatoprotektivno dejstvo. Antimikrobni potencijal obuhvata delovanje protiv bakterija, gljivica i virusa, dok su antitumorski efekti povezani sa indukcijom apoptoze, inhibicijom PI3K/Akt signalizacije i smanjenjem invazivnosti tumorskih ćelija.

Primena cikorinske kiseline razmatra se u okviru funkcionalne hrane, nutraceutika i farmaceutskih preparata, uz ograničenja vezana za stabilnost i biodostupnost, koja predstavljaju fokus savremenih tehnoloških pristupa u razvoju formulacija.

Ključne reči: cikorinska kiselina; cikorija; antioksidativno delovanje; imunomodulacija; metabolički efekti

Cicoric acid as a key driver of the biological activity of chicory (*Cichorium intybus* L.)

Jelena Z. Milidragović¹, Branislava D. Teofilović¹, Nebojša P. Stilinović²,
Nevena N. Grujić-Letić¹, Emilia I. Gligorić¹, Ana D. Tomas Petrović²

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Chicory (*Cichorium intybus* L.) is a perennial herbaceous plant rich in bioactive compounds, among which chicoric acid stands out as the dominant phenolic acid present in the leaves and roots. The specific chemical structure of chicoric acid, a derivative of caffeic and tartaric acids, enables pronounced antioxidant activity and modulation of key cellular signaling pathways. Its abundance in chicory and its biological efficacy indicate significant pharmacological and nutritional potential.

The antioxidant activity of chicoric acid is based on efficient neutralization of reactive oxygen species and prevention of oxidative damage to lipids, proteins, and nucleic acids. Activation of the Nrf2 signaling pathway leads to increased expression of endogenous antioxidant enzymes, including superoxide dismutase, catalase, and heme oxygenase, thereby reducing cellular oxidative stress. Anti-inflammatory effects are achieved through inhibition of NF-κB signaling, decreased expression of pro-inflammatory cytokines and the enzymes cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase, as well as regulation of ferroptosis.

The immunomodulatory activity of chicoric acid is reflected in modulation of macrophage and lymphocyte function, regulation of T-cell proliferation, and maintenance of the balance between Th1 and Th2 immune responses. These changes are accompanied by adjusted cytokine production, enabling an effective immune response while limiting excessive inflammation and tissue damage.

The metabolic effects of chicoric acid are associated with activation of AMP-activated protein kinase, contributing to improved insulin sensitivity, regulation of glucose and lipid metabolism, and reduced hepatic fat accumulation. Experimental models have shown decreased levels of alanine and aspartate aminotransferases, indicating hepatoprotective effects. Its antimicrobial potential includes activity against bacteria, fungi, and viruses, while antitumor effects are linked to induction of apoptosis, inhibition of PI3K/Akt signaling, and reduced invasiveness of tumor cells.

The application of chicoric acid is being considered within functional foods, nutraceuticals, and pharmaceutical formulations, with limitations related to stability and bioavailability representing a key focus of modern technological approaches in formulation development.

Keywords: chicoric acid; chicory; antioxidant activity; immunomodulation; metabolic effects

Primena 3D štampe u formulaciji čvrstih farmaceutskih preparata za peroralnu primenu sa modifikovanim oslobađanjem

Aleksandra D. Čoškov¹, Nemanja B. Todorović¹, Dušica P. Bosiljčić², Milana M. Vuković¹, Jelena M. Čanji Panić¹, Nataša P. Milošević¹, Mladena N. Lalić-Popović^{1,3}

¹ Katedra za farmaciju, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Apotekarska ustanova Benu, Galenska laboratorija, Novi Sad, Srbija

³ Centar za medicinsko-farmaceutska istraživanja (CEMPhIC), Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Iako je pristup „jedna veličina odgovara svima” uobičajen u farmaceutskoj industriji, naučni napredak i tehnologije poput 3D štampe sve više omogućavaju terapije prilagođene potrebama svakog pacijenta. Koristeći proces izrade sloj po sloj, 3D štampa omogućava kontrolu parametara važnih za modifikaciju profila oslobađanja leka. Cilj ovog istraživanja bio je da se istraži primena tehnologije 3D štampe za formulaciju peroralnih farmaceutskih preparata sa modifikovanim oslobađanjem i da se prikažu primeri iz naučne literature i kandidata odobrenih za klinička ispitivanja od strane Američke uprave za hranu i lekove (engl. United States Food and Drug Administration, FDA). Metodologija ovog rada zasnovana je na narativnom pregledu naučne literature putem pretrage, koristeći ključne reči „3D štampani modifikovani oblici”, „3D štampa” i slično. Pregledom literature utvrđeno je da postoje određeni parametri koji su zajednički za različite vrste tehnologija 3D štampe. To uključuje geometrijsku strukturu farmaceutskog oblika, poroznost, gustinu punjenja i izbor pomoćnih supstanci. Potencijal 3D štampe u proizvodnji čvrstih lekova sa modifikovanim oslobađanjem takođe je prepoznala FDA, a tri kandidata dobijena 3D štampom farmaceutske kompanije Triastek (T19, T20, T21) dobila su odobrenje za klinička ispitivanja. Kombinovanjem različitih parametara i različitih tehnologija 3D štampe, moguće je postići modifikovano oslobađanje čvrstih farmaceutskih lekova za oralnu primenu. Uspešan razvoj i odobrenja kliničkih ispitivanja 3D štampanih formulacija sa modifikovanim oslobađanjem ističu potencijal ove tehnologije za unapređenje personalizovanih terapija.

Ključne reči: aditivna tehnologija, produženo oslobađanje, odloženo oslobađanje, ponovljeno oslobađanje

Ovo istraživanje je podržano od strane Pokrajinskog sekretarijata za visoko obrazovanje i naučnoistraživačku delatnost, Projekat br. 003876072 2025 09418 003 000 000 001 04 004, „Integracija digitalizacije i 3D štampe uz podršku veštačke inteligencije u razvoju čvrstih i tečnih farmaceutskih oblika doziranja”.

Application of 3D printing in the formulation of solid pharmaceutical dosage forms for oral use with modified-release

Aleksandra D. Čoškov¹, Nemanja B. Todorović¹, Dušica P. Bosiljčić², Milana M. Vuković¹, Jelena M. Čanji Panić¹, Nataša P. Milošević¹, Mladena N. Lalić-Popović^{1,3}

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Pharmacy Institution Benu, Galenic Laboratory, Novi Sad, Serbia

³ Center for Medical and Pharmaceutical Investigations and Quality Control (CEMPHC), Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Although the „one size fits all” approach is common in the pharmaceutical industry, scientific advances and technologies like 3D printing are increasingly enabling therapies tailored to each patient’s needs. Utilizing the layer-by-layer fabrication process, 3D printing allows control of the parameters important for modification of the drug release profiles. This research aimed to explore 3D printing for developing modified-release dosage forms for oral use and to present examples from the scientific literature and investigational drugs approved by the United States Food and Drug Administration (FDA). The methodology of this paper was based on a narrative review of the scientific literature through a search using the keywords „3D printed modified-release”, „3D printing” and similar. Through literature review, it was found that there are certain parameters that are common to different types of 3D printing technologies. These include the geometric structure of the pharmaceutical form, porosity, infill density, and the choice of excipients. The potential of 3D printing in producing modified-release solid dosage forms, has also been recognized by the FDA, with three investigational 3D-printed candidates from Triastek pharmaceutical company (T19, T20, T21) granted approval for clinical trials. By combining different parameters and various 3D printing technologies, it is possible to achieve modified-release of solid pharmaceutical dosage forms for oral administration. The successful development and clinical trial approval of 3D-printed modified-release formulations highlight the potential of this technology to advance personalized therapies.

Key words: additive technology, prolonged release, delayed release, pulsatile release

This research was supported by the Provincial Secretariat for Higher Education and Scientific Research, Project No. 003876072 2025 09418 003 000 000 001 04 004, „Integration of Digitalization and 3D Printing with Artificial Intelligence Support in the Development of Solid and Liquid Pharmaceutical Dosage Forms”.

Savremeni pristupi u primeni 3D štampe za karakterizaciju polučvrstih farmaceutskih formulacija

Dušica P. Bosiljčić¹, Nemanja B. Todorović², Aleksandra D. Čoškov², Milana M. Vuković², Jelena M. Čanji Panić², Nataša P. Milošević², Mladena N. Lalić-Popović^{2,3}

¹ Apotekarska ustanova Benu, Galenska laboratorija, Novi Sad, Srbija

² Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

³ Centar za medicinsko-farmaceutska istraživanja (CEMPhIC), Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Karakterizacija polučvrstih farmaceutskih formulacija predstavlja ključnu komponentu u razvoju topikalnih lekova, naročito u proceni in vitro oslobađanja i permeacije aktivnih supstanci. Konvencionalni sistemi, pre svega vertikalne difuzione ćelije od stakla, široko su prihvaćeni, ali su često povezani sa visokom cenom, ograničenom fleksibilnošću i praktičnim ograničenjima u pogledu rukovanja i prilagođavanja eksperimentalnih postavki. U tom kontekstu, tehnologija trodimenzionalne (3D) štampe se nameće kao tehnologija koja pruža nove mogućnosti za dizajn i primenu eksperimentalnih alata u karakterizaciji polučvrstih formulacija. Ovaj rad predstavlja narativni pregled aktuelne literature koja se bavi primenom tehnologija 3D štampe u karakterizaciji polučvrstih farmaceutskih formulacija. Izbor studija zasnovan je na njihovoj metodološkoj relevantnosti, tehnološkom pristupu i primenljivosti na polučvrste farmaceutske oblike. Savremeni razvoj ekstruzionih tehnika 3D štampe, posebno tehnologije deponovanja istopljenog filameta (FDM), omogućio je izradu prilagođenih vertikalnih difuzionih ćelija i pratećih dodataka primenom termoplastičnih polimera, kao što su polilaktična kiselina (PLA) i polipropilen. Ovi materijali obezbeđuju odgovarajuću mehaničku čvrstoću, hemijsku stabilnost i reproduktivnost, uz istovremeno omogućavanje brze izrade prototipova i niskih troškova proizvodnje. Sve veća upotreba polimera na biološkoj osnovi, naročito PLA, dodatno usklađuje primenu 3D štampe sa trendovima održivosti u farmaceutskim istraživanjima. Objavljene studije ukazuju na to da pravilno dizajnirani 3D štampani difuzioni sistemi mogu ispuniti zahteve farmakopeja i pokazati uporedive performanse sa komercijalno dostupnim staklenim ćelijama u ispitivanjima in vitro oslobađanja i permeacije. Prilagodljivost 3D štampe omogućava modifikaciju geometrije ćelija, nosača membrane, difuzione površine i sistema termostatiranja, čime se omogućava kreiranje prilagođenih eksperimenata za različite polučvrste farmaceutske oblike. Primena tehnologije 3D štampe u karakterizaciji polučvrstih farmaceutskih formulacija predstavlja značajan metodološki napredak. Obezbeđivanjem prilagodljivih, isplativih i reproduktivnih alternativa, 3D štampa ima potencijal da unapredi in vitro strategije i ubrza razvoj topikalnih farmaceutskih proizvoda.

Ključne reči: aditivna tehnologija, FDM, PLA, Francove ćelije, vertikalne difuzne ćelije

Ovo istraživanje je podržano od strane Pokrajinskog sekretarijata za visoko obrazovanje i naučnoistraživačku delatnost, Projekat br. 003876072 2025 09418 003 000 000 001 04 004, „Integracija digitalizacije i 3D štampe uz podršku veštačke inteligencije u razvoju čvrstih i tečnih farmaceutskih oblika doziranja”.

Advances in the Use of 3D Printing for Semisolid Pharmaceutical Formulation Characterization

Dušica P. Bosiljčić¹, Nemanja B. Todorović², Aleksandra D. Čoškov², Milana M. Vuković², Jelena M. Čanji Panić², Nataša P. Milošević², Mladena N. Lalić-Popović^{2,3}

¹ Pharmacy Institution Benu, Galenic Laboratory, Novi Sad, Serbia

² Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

³ Center for Medical and Pharmaceutical Investigations and Quality Control (CEMPhIC), Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

The characterization of semisolid pharmaceutical formulations is a critical component of topical drug development, particularly in the evaluation of in vitro drug release and permeation. Conventional testing systems, most notably glass-based vertical diffusion cells, are widely accepted but are often associated with high cost, limited flexibility, and practical constraints related to handling and customization. In this context, three-dimensional (3D) printing has emerged as an enabling technology that offers new opportunities for the design and implementation of experimental tools for semisolid formulation characterization. This work presents a narrative review of the current literature addressing the application of 3D printing technologies in the characterization of semisolid pharmaceutical formulations. The selection of studies was based on their methodological relevance, technological approach, and applicability to semisolid dosage forms. Recent advances in extrusion-based 3D printing, especially fused deposition modeling (FDM), have enabled the fabrication of customized vertical diffusion cells and related accessories using thermoplastic polymers such as polylactic acid (PLA) and polypropylene. These materials provide adequate mechanical strength, chemical stability, and reproducibility while allowing rapid prototyping and low-cost production. The increasing use of bio-based polymers, particularly PLA, further supports the alignment of 3D printing with sustainability-oriented trends in pharmaceutical research. Published studies indicate that properly designed 3D-printed diffusion systems can meet pharmacopeial requirements and exhibit performance comparable to commercially available glass cells in in vitro release and permeation testing. The adaptability of 3D printing allows modification of cell geometry, membrane support, diffusion area, and thermostating concepts, enabling tailored experimental setups for different semisolid dosage forms. Overall, the application of 3D printing in the characterization of semisolid pharmaceutical formulations represents a significant methodological advancement. By providing customizable, cost-effective, and reproducible alternatives to conventional testing equipment, 3D printing has the potential to enhance in vitro evaluation strategies and accelerate the development of topical pharmaceutical products.

Key words: additive technology, FDM, PLA, Franz cells, vertical diffusion cells

This research was supported by the Provincial Secretariat for Higher Education and Scientific Research, Project No. 003876072 2025 09418 003 000 000 001 04 004, „Integration of Digitalization and 3D Printing with Artificial Intelligence Support in the Development of Solid and Liquid Pharmaceutical Dosage Forms”.

Kompleksometrijsko titrimetrijsko određivanje cinka u dijetetskim suplementima primenom EDTA

Milana M. Vuković¹, Nemanja B. Todorović¹, Dušica P. Bosiljčić², Aleksandra D. Čoškov¹, Jelena M. Čanji Panić¹, Nataša P. Milošević¹, Mladena N. Lalić-Popović^{1,3}

¹ Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Apotekarska ustanova Benu, Galenska laboratorija, Novi Sad, Srbija

³ Centar za medicinsko-farmaceutska istraživanja (CEMPhIC), Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Cink je esencijalni mikroelement koji se široko primenjuje u dijetetskim suplementima, zbog čega je pouzdano određivanje njegovog sadržaja od posebnog značaja u kontroli kvaliteta. Među dostupnim analitičkim tehnikama, kompleksometrijska titracija sa etilendiamintetrasirćetnom kiselinom (EDTA) predstavlja standardnu, robusnu i farmakopejski prihvaćenu metodu za kvantitativno određivanje cinka. Ova metoda se zasniva na stvaranju stabilnog 1:1 kompleksa između jona Zn^{2+} i EDTA, pri čemu je krajnja tačka titracije detektovana odgovarajućim metalohromnim indikatorom. U skladu sa 11. Evropskom farmakopejom, titracija se najčešće izvodi uz primenu ksilenoloranž kao indikatora u blago kiselim do neutralnim uslovima, gde promena boje omogućava precizno određivanje tačke ekvivalencije. Određivanje cinka može se uspešno sprovoditi i uz indikator eriohromcrno T u amonijačnom puferu pri pH 10. Izbor indikatora i pH uslova ima značajan uticaj na selektivnost i tačnost metode, naročito u prisustvu potencijalno interferirajućih metalnih jona. Zbog svoje jednostavne izvedbe, dobre ponovljivosti i niskih troškova, kompleksometrijska titracija sa EDTA ostaje metoda izbora za analizu cinka u farmaceutskoj industriji, kao i u regulatornoj kontroli kvaliteta. Iako se cink u analitičkom smislu kvantifikuje kao Zn^{2+} jon, raznovrsnost hemijskih oblika cinka prisutnih na tržištu dijetetskih suplemenata, poput cink-oksida, cink-pikolinata, cink-citrata i cink-glukonata, može značajno uticati na pripremu uzorka, selektivnost i ukupnu pouzdanost analitičke metode. Razlike u rastvorljivosti, stepenu disocijacije i mogućnosti formiranja kompleksa sa komponentama matrice zahtevaju prilagođavanje analitičkog postupka, naročito u fazi rastvaranja i podešavanja pH. Zbog toga su validacija ili verifikacija metode neophodne kako bi se obezbedila tačnost i ponovljivost rezultata. U tom kontekstu, kompleksometrijska titracija sa EDTA ostaje pouzdana metoda za određivanje cinka, ali isključivo pod uslovom da je adekvatno prilagođena i validirana za konkretan hemijski oblik cinka.

Ključne reči: cink, kompleksometrijska titracija, EDTA, dijetetski suplementi, Evropska farmakopeja; kontrola kvaliteta

Ovo istraživanje je podržano od strane Pokrajinskog sekretarijata za visoko obrazovanje i naučnoistraživačku delatnost, Projekat br. 003876072 2025 09418 003 000 000 001 04 004, „Integracija digitalizacije i 3D štampe uz podršku veštačke inteligencije u razvoju čvrstih i tečnih farmaceutskih oblika doziranja”.

Complexometric Titrimetric Determination of Zinc in Dietary Supplements Using EDTA

Milana M. Vuković¹, Nemanja B. Todorović¹, Dušica P. Bosiljčić², Aleksandra D. Čoškov¹, Jelena M. Čanji Panić¹, Nataša P. Milošević¹, Mladena N. Lalić-Popović^{1,3}

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Pharmacy Institution Benu, Galenic Laboratory, Novi Sad, Serbia

³ Centre for Medical and Pharmaceutical Investigations and Quality Control (CEMPhIC), Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Zinc is an essential trace element widely used in dietary supplements. Reliable determination of its content, therefore, is of particular importance for quality control. Among available analytical techniques, complexometric titration with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) represents a standard, robust, and pharmacopoeially accepted method for the quantitative determination of zinc. This method is based on the formation of a stable 1:1 complex between Zn^{2+} ions and EDTA, with the endpoint detected using an appropriate metallochromic indicator. According to the 11th European Pharmacopoeia, titration is most commonly performed using xylenol orange as an indicator under slightly acidic to neutral conditions, where the color change enables precise determination of the equivalence point. Zinc determination can also be successfully carried out using eriochrome black T as an indicator in an ammoniacal buffer at pH 10. The choice of indicator and pH conditions significantly affects the method's selectivity and accuracy, particularly in the presence of potentially interfering metal ions. Owing to its simple execution, high repeatability, and low cost, EDTA complexometric titration remains the method of choice for zinc analysis in the pharmaceutical industry and in regulatory quality control. Although zinc is quantified analytically as Zn^{2+} ions, the diversity of zinc chemical forms available in the dietary supplement market, such as zinc oxide, zinc picolinate, zinc citrate, and zinc gluconate, may significantly affect sample preparation, selectivity, and overall analytical reliability. Differences in solubility, degree of dissociation, and the potential for complex formation with matrix components require adjustment of the analytical procedure, particularly during the dissolution step and pH control. Therefore, method validation or verification is necessary to ensure accuracy and repeatability of the results. In this context, EDTA complexometric titration remains a reliable method for zinc determination, provided that it is appropriately adapted and validated for the specific zinc form.

Keywords: zinc, complexometric titration, EDTA, dietary supplements, European Pharmacopoeia, quality control

This research was supported by the Provincial Secretariat for Higher Education and Scientific Research, Project No. 003876072 2025 09418 003 000 000 001 04 004, „Integration of Digitalization and 3D Printing with Artificial Intelligence Support in the Development of Solid and Liquid Pharmaceutical Dosage Forms”.

Prediktivna vrednost odnosa neutrofila i limfocita u ranom prepoznavanju visokorizičnih pacijenata sa akutnim pankreatitisom

Tatjana Đ. Vukelić¹, Anastasija A. Vuković¹, Bojana B. Ljubičić^{1,2}, Ivana J. Đuran³, Ana Z. Lazarević^{1,2}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Odeljenje urgentne interne medicine, Urgentni centar, Univerzitetski Klinički Centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

³ Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Univerzitetski Klinički Centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Uvod: Akutni pankreatitis (AP) predstavlja akutno zapaljensko oboljenje pankreasa sa izrazito varijabilnim tokom – od blagih, samoograničavajućih formi do teških oblika praćenih sistemskim zapaljenskim odgovorom i multiorganskom disfunkcijom. Iako postoje brojni prognostički scoring sistemi, njihova klinička primena često je ograničena zbog kompleksnosti i nedovoljne primenljivosti u ranoj fazi bolesti. Zbog toga je neophodno identifikovati jednostavan, brzo dostupan i pouzdan biomarker koji može predvideti nepovoljan ishod.

Cilj: Ispitati povezanost odnosa neutrofila i limfocita (NLR) sa smrtnim ishodom kod pacijenata sa AP, kao i odrediti optimalnu cut-off vrednost NLR za predikciju smrtnosti.

Materijal i metode: Retrospektivna studija obuhvatila je 81 pacijenta lečena od AP u Kliničkom centru Vojvodine u periodu 2020-2023. Analizirani su demografski, klinički, laboratorijski parametri i komorbiditeti, uz statističku obradu pomoću IBM® SPSS® Statistics 20.0. Optimalna cut-off vrednost NLR utvrđena je korišćenjem ROC krive.

Rezultati: Na osnovu cut-off vrednosti NLR od 13,9, pacijenti su svrstani u dve grupe: grupu 1 (N=61; 75,3%) i grupu 2 (N=20; 24,7%). Više vrednosti NLR bile su značajno povezane sa većom učestalošću astme/HOBP, povišenim nivoima leukocita i neutrofila, nižim nivoima limfocita, težim kliničkim oblicima, većom učestalošću akutne bubrežne insuficijencije i povećanom potrebom za vazopresorima i mehaničkom ventilacijom ($p < 0.001$). Smrtnost je bila značajno viša u grupi sa $NLR \geq 13,9$ (61.11% prema 39.89%, $\chi^2 = 16.508$, $p < 0.001$).

Zaključak: Odnos neutrofila i limfocita pokazao se kao statistički značajan, lako dostupan i ekonomičan prediktor smrtnog ishoda kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom. Uključivanje NLR u rane protokole rizik stratifikacije može doprineti preciznijem procenjivanju prognoze i blagovremenoj kliničkoj odluci.

Ključne reči: akutni pankreatitis; odnos neutrofila i limfocita; prognoza; smrtni ishod.

Predictive Value of the Neutrophil - to - Lymphocyte Ratio in the Early Identification of High-Risk Patients with Acute Pancreatitis

Tatjana Đ. Vukelić¹, Anastasija A. Vuković¹, Bojana B. Ljubičić^{1,2}, Ivana J. Đuran³, Ana Z. Lazarević^{1,2}

¹ Medical faculty, University of Novi Sad, Novi Sad

² Department of emergency internal medicine, Emergency centre, University clinical centre of Vojvodina, Novi Sad

³ Clinic for nephrology and clinical immunology, University clinical centre of Vojvodina, Novi Sad

Introduction: Acute pancreatitis (AP) represents an acute inflammatory disorder of the pancreas with a highly variable clinical course, ranging from mild and self-limiting disease to severe forms characterized by systemic inflammatory response syndrome and multiorgan failure. Despite the availability of several prognostic scoring systems, their clinical utility is often constrained by complexity and limited applicability in the early disease phase. This highlights the need for simple, rapidly obtainable, and reliable biomarkers capable of predicting adverse outcomes.

Aim: To evaluate the association between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and mortality in patients with acute pancreatitis, and to determine an optimal NLR cut-off value for early mortality prediction.

Materials and Methods: This retrospective study included 81 patients treated for acute pancreatitis at the Clinical Center of Vojvodina between 2020 and 2023. Demographic, clinical, laboratory, and comorbidity data were analyzed using IBM® SPSS® Statistics 20.0. The optimal NLR cut-off value was established through receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: Based on the identified NLR cut-off of 13.9, patients were stratified into two groups: Group 1 (N=61; 75.3%) and Group 2 (N=20; 24.7%). Higher NLR values were significantly associated with a greater prevalence of asthma/COPD, increased leukocyte and neutrophil counts, reduced lymphocyte levels, more severe disease forms, higher rates of acute renal insufficiency, and increased need for vasopressors and mechanical ventilation (all $p < 0.001$). Mortality was markedly higher among patients with $NLR \geq 13.9$ (61.11% vs. 39.89%, $\chi^2=16.508$, $p < 0.001$).

Conclusion: The neutrophil-to-lymphocyte ratio demonstrated strong prognostic value as an accessible, cost-effective, and statistically significant predictor of mortality in acute pancreatitis. Incorporation of NLR into early risk stratification protocols may enhance clinical decision-making and improve outcome prediction.

Keywords: acute pancreatitis; neutrophil-to-lymphocyte ratio; prognosis; mortality prediction

Hitna regastroskopija u akutnom krvarenju iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta: iskustva jednog centra

Andela S. Zečević¹, Bojana B. Ljubičić^{1,2}, Ivana J. Đuran³, Ana Z. Lazarević^{1,2}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Odeljenje urgentne interne medicine, Urgentni centar, Univerzitetski Klinički Centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

³ Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Univerzitetski Klinički Centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Uvod: Akutno krvarenje iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta (UGI), koje potiče iz jednjaka, želuca ili duodenuma, predstavlja hitno medicinsko stanje koje zahteva brzu intervenciju. Ono se manifestuje hematemom i/ili melenom i često je praćeno hemodinamskom nestabilnošću. Brza endoskopska procena je od ključnog značaja, pri čemu ezofagogastroduodenoskopija (EGD) predstavlja "Zlatni standard" za postavljanje dijagnoze i lečenje.

Cilj: Cilj istraživanja bio je da se identifikuju tipovi lezija sa najvećim rizikom od ponovnog krvarenja, da se proceni terapijska efikasnost ponovljene endoskopije (regastroskopije) u postizanju trajne hemostaze, kao i da se utvrdi da li rekurentno krvarenje predstavlja nezavisan prediktor intrahospitalnog mortaliteta.

Materijal i metode: Istraživanje predstavlja retrospektivnu studiju koja je sprovedena u Urgentnom centru Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu (UC KCV). U istraživanju je učestvovalo 247 uzastopno pregledanih bolesnika (161 muškarac i 86 žena) prosečne starosti 70 godina koji su se javili u UC KCV sa tegobama u vidu hematemeze i melene. Demografski, klinički, laboratorijski i endoskopski podaci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije i analizirani deskriptivnim metodama.

Rezultati: Najveći broj bolesnika se u UC KCV javio sa kliničkom slikom hematemeze (89 pacijenata-36,03%), dok je jednak broj bolesnika bio sa kliničkom slikom melene (79- 31,98%) i istovremeno prisutnom hematemom i melenom (79- 31,98%). Inicijalna EGD urađena je kod 214 pacijenata, pri čemu je hronični gastritis bio najčešći endoskopski nalaz. Regastroskopija je indikovana kod 37 pacijenata, kod dvoje je, uprkos intervenciji, došlo do fatalnog ishoda.

Zaključak: Peptički ulkus ostaje vodeći uzrok lezija visokog rizika za rekurentno krvarenje kod akutnog krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta. Ponovljena endoskopija pokazala se kao efikasna strategija hemostaze sa povoljnim kliničkim ishodima u većini slučajeva. U okviru ove studije, rekurentno krvarenje se nije izdvojilo kao nezavisan prediktor mortaliteta, što naglašava ključnu ulogu pravovremene i adekvatno sprovedene endoskopske terapije.

Ključne reči: akutno krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta, endoskopska hemostaza, rekurentno krvarenje, ponovljena endoskopija, ezofagogastroduodenoskopija

Urgent Regastroscopy in Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Insights From a High Volume Single Center Experience

Andela S. Zečević¹, Bojana B. Ljubičić^{1,2}, Ivana J. Đuran³, Ana Z. Lazarević^{1,2}

¹ Medical faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Department of emergency internal medicine, Emergency centre, University clinical centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

³ Clinic for nephrology and clinical immunology, University clinical centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

Introduction: Acute upper gastrointestinal (UGI) bleeding, arising from esophageal, gastric, or duodenal sources, represents a time-critical medical emergency characterized by hematemesis and/or melena and frequently accompanied by hemodynamic compromise. Rapid endoscopic evaluation is essential, with esophagogastroduodenoscopy (EGD) established as the definitive diagnostic and therapeutic modality.

Aim: To delineate lesion types associated with a high propensity for rebleeding in acute UGI hemorrhage, to quantify the therapeutic efficacy of repeat endoscopy (regastroscopy) in achieving sustained hemostasis, and to determine whether rebleeding constitutes an independent predictor of in-hospital mortality.

Materials and Methods: A retrospective single-center analysis was conducted at the Emergency Center of the Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad. The study included 247 consecutively evaluated patients (161 male, 86 female; mean age 70 years) who presented with hematemesis and/or melena. Demographic, clinical, laboratory, and endoscopic variables were extracted from institutional medical records and analyzed descriptively.

Results: Hematemesis was documented as the predominant presenting manifestation (89 patients; 36.03%), whereas melena and combined hematemesis/melena occurred with equal frequency (79 patients; 31.98%, respectively). Initial EGD was performed in 214 patients, with chronic gastritis representing the most prevalent endoscopic finding. Regastroscopy was indicated in 37 cases; two patients experienced fatal outcomes despite intervention. Peptic ulcer disease was identified as the principal high-risk lesion for recurrent bleeding. Repeat endoscopic intervention yielded a high rate of hemostatic success, underscoring its therapeutic relevance. Rebleeding did not demonstrate a statistically significant association with mortality in this cohort.

Conclusion: Peptic ulcer disease remains the dominant etiology of high-risk rebleeding in acute UGI hemorrhage. Repeat endoscopy proved to be an effective hemostatic strategy with favorable clinical outcomes across the majority of cases. Within the confines of this study, rebleeding did not emerge as an independent predictor of mortality, highlighting the critical role of early and adequately executed endoscopic management.

Keywords: upper gastrointestinal hemorrhage, endoscopic hemostasis, rebleeding, repeat endoscopy, esophagogastroduodenoscopy

Javnozdravstveno preventivni značaj vitamina D

Marko M. Koprivica^{1,2}, Ana R. Miljković^{1,3}, Momir M. Mikov¹

¹ Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad, Srbija

³ Dom zdravlja Novi Sad, Novi Sad, Srbija

Vitamin D pripada grupi liposolubilnih bioloških važnih organskih jedinjenja. Vitamin D se deli u dve velike grupe jedinjenja- vitamin D2 i vitamin D3. Za ljude, ovo su najvažniji oblici vitamina D, a to su ergokalciferol (vitamin D2) i holekalciferol (vitamin D3). Ovi oblici nastaju u metaboličkim procesima koji su pokrenuti ultraljubičastim zračenjem. Vitamin D2 se stvara u telu nekih vrsta beskičmenjaka i gljivica, dok se vitamin D3 proizvodi u telu kičmenjaka. Preporuke endokrinologa su od 400 do 1000 (IU) dnevno za bebe do godinu dana, zatim od 600 do 1000 IU se preporučuje za decu uzrasta od 1 do 18 godina, dok se za sve odrasle ta doza kreće od 1000 do 2000 IU. Za starije od 75 godina preporuke dnevnog unosa su čak i do 4000IU. Preporučeni i poželjni nivo u krvi je 30µg/l, dok su nedostaci klasifikovani:

- hipovitaminoza vitamina D (20-29 µg/ l),
- blaga deficijencija vitamina D (10-19 µg/l),
- umerena deficijencija vitamina D (<9 µg /l)
- teška deficijencija vitamina D (<5 µg /l)

Vitamin D je preparat koji je registrovan i kao lek Vigantol. Svaka ćelija poseduje receptore za vitamin D i smatra se da utiče na brojne funkcije u organizmu; od metabolizma kostiju, imuniteta preveniciji hiperinsulinemije i depresije, do čak sprečavanja nastanka kardiovaskularnih i teških neuroloških bolesti kao što je multipla skleroza. Toksični efekti uzimanja ovog leka bez preporka stručnjaka se mogu javiti kod osoba koje uzimaju preko 40 000 IU na dan. Ali kortikosteroidi se koriste kao lekovi izbora za obaranje nivoa vitamina D u krvi. Najčešće upotrebljavljan je deksametazon.

Da ne bi došlo do posledica usled manjka i viška datog leka, najbezbednije je da stručnjak dozu prilagodi starosnoj dobi i stepenu manjka vitamina D u krvi.

Ključne reči: preventiva, vitamin D, deficijencija vitamina D.

Preventive importance of vitamin D public health

Marko M. Koprivica^{1,2}, Ana R. Miljković^{1,3}, Momir M. Mikov¹

¹ Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Institute of Public Health of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

³ Health Center of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Vitamin D belongs to the group of liposoluble, biologically significant organic compounds. It exists in two major forms: vitamin D₂ and vitamin D₃. The most relevant forms for humans are ergocalciferol, produced in fungi and certain invertebrates and cholecalciferol, produced in vertebrates. Both arise through metabolic processes initiated by ultraviolet radiation. According to endocrinology guidelines, the recommended daily intake is: from 400 to 1000 (IU) for infants up to one year, then from 600 to 1000 IU for children aged 1 to 18 years, for adults the dose ranges from 1000 to 2000 IU. For adults over 75, the recommended daily intake is even up to 4000IU. The optimal blood concentration is approximately 30 µg/L. Deficiency states are classified as follows:

- vitamin D hypovitaminosis (20-29 µg/l),
- mild deficiency (10-19 µg/l),
- moderate deficiency (<9 µg/l)
- severe deficiency (<5 µg/l)

Vitamin D is also available as a registered pharmaceutical preparation, for example Vigantol. Every cell in the human body has vitamin D receptors, which indicates its role in numerous physiological processes. It contributes to bone metabolism, immune regulation and prevention of hyperinsulinemia and depression, and it may play a role in reducing the risk of cardiovascular and severe neurological diseases such as multiple sclerosis. Toxic effects may occur if vitamin D is taken without professional supervision in doses exceeding 40,000 IU per day. In such cases, corticosteroids—most commonly dexamethasone—are used to lower serum vitamin D levels.

To avoid harmful consequences of both deficiency and excess, it is safest for a healthcare professional to adjust the supplementation dose according to age and the degree of vitamin D deficiency in the blood.

Key words: prevention, vitamin D, vitamin D deficiency.

Pregled terapije neonatalne sepse u Univerzitetском Kliničkom centru Niš tokom 2025. godine

Hristina S. Trajković¹, Dragana S. Stokanović¹, Gorana G. Nedin-Ranković¹, Dane A. Krtinić^{1,2}, Hristina M. Jovanović¹

¹ Katedra za farmakologiju sa toksikologijom, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

² Klinika za onkologiju, Univerzitetски klinički centar Niš, Niš, Srbija

Neonatalna sepsa predstavlja veliki terapijski izazov, usled specifičnosti populacije neonatusa. Naše istraživanje obuhvatilo je pacijenate primljene na Klinici za pedijatriju Univerzitetskog Kliničkog centra Niš sa dijagnozom sepse u periodu od januara do avgusta, 2025. godine. Istraživanje je obuhvatilo 20 pacijenata, od kojih je 15 bilo muškog pola (75%), a 5 ženskog (25%). Od 20 pacijenata, njih 6 (30%) je rođeno pre 32. gestacione nedelje, 8 (40%) između 33. i 36. gestacione nedelje i 6 (30%) je rođeno u terminu. Prosečna telesna težina novorođenčadi rođenih pre 32. gestacijske nedelje je iznosila 1760 ± 207 g, za novorođenčad rođenu između 32. i 36. gestacijske nedelje iznosila je 1943 ± 457 g, dok je za terminsku novorođenčad iznosila 3560 ± 425 g. Antibiotici korišćeni u terapiju rane neonatalne sepse su kombinacija Ampicilin i Amikacin (15%) i Ampicilin i Gentamicin (85%). U terapiji kasne neonatalne sepse najčešće propisivana kombinacija antibiotika je Meronem i Vankomicin. Pored antibiotika, u terapiji neonatalne sepse korišćeni su i vitamin K i antipiretici (25%), Peyona i fototerapija (20%), zatim Beviplex, sveža plazma, sistemski antimikotici i dr. Propisivana terapija odgovara smernicama u lečenju rane i kasne neonatalne sepse.

Overview of neonatal sepsis therapy at the University Clinical Center Nis during 2025

Hristina S. Trajković¹, Dragana S. Stokanović¹, Gorana G. Nedin-Ranković¹, Dane A. Krtinić^{1,2}, Hristina M. Jovanović¹

¹ Department for Pharmacology with Toxicology, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

² Clinic for oncology, University Clinical Center Niš, Niš, Serbia

Neonatal sepsis represents a great therapeutic challenge, due to the specificity of the neonate population. Our research included patients admitted to the Pediatric Clinic of the Niš University Clinical Center with a diagnosis of sepsis in the period from January to August, 2025. The research included 20 patients, 15 of whom were male (75%) and 5 female (25%). Of the 20 patients, 6 (30%) were born before the 32nd gestational week, 8 (40%) between the 33rd and 36th gestational weeks and 6 (30%) were born at term. The average body weight of newborns born before the 32nd gestational week was 1760 ± 207 g, for newborns born between the 32nd and 36th gestational week it was 1943 ± 457 g, while for term newborns it was 3560 ± 425 g. Antibiotics used in the treatment of early neonatal sepsis are the combination of Ampicillin and Amikacin (15%) and Ampicillin and Gentamicin (85%). In the treatment of late neonatal sepsis, the combination of antibiotics most often prescribed is Meronem and Vancomycin. In addition to antibiotics, vitamin K and antipyretics (25%), Peyona and phototherapy (20%), followed by Beviplex, fresh plasma, systemic antifungals and others were used in the treatment of neonatal sepsis. The prescribed therapy corresponds to the guidelines in the treatment of early and late neonatal sepsis.