

Farmakoterapija astme

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i
kliničku farmakologiju



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE



Astma-definicija



- Hronična upalna bolest disajnih puteva koja se odlikuje inflamacijom i pojačanim odgovorom (preosjetljivošću) disajnih puteva na različite stimuluse
- Alergijska (atopijska) i nealergijska (intrinzička) astma
- U upalnom procesu učestvuju mastociti, granulociti, eozinofili i T limfociti.
- **Zavisno o učestalosti simptoma i njihovoj težini astma se dijeli na četiri stepena:**
 1. STEPEN : Povremena astma
 2. STEPEN : Blaga trajna astma
 3. STEPEN : Umjerena trajna astma
 4. STEPEN : Teška trajna astma



Astma-simptomi



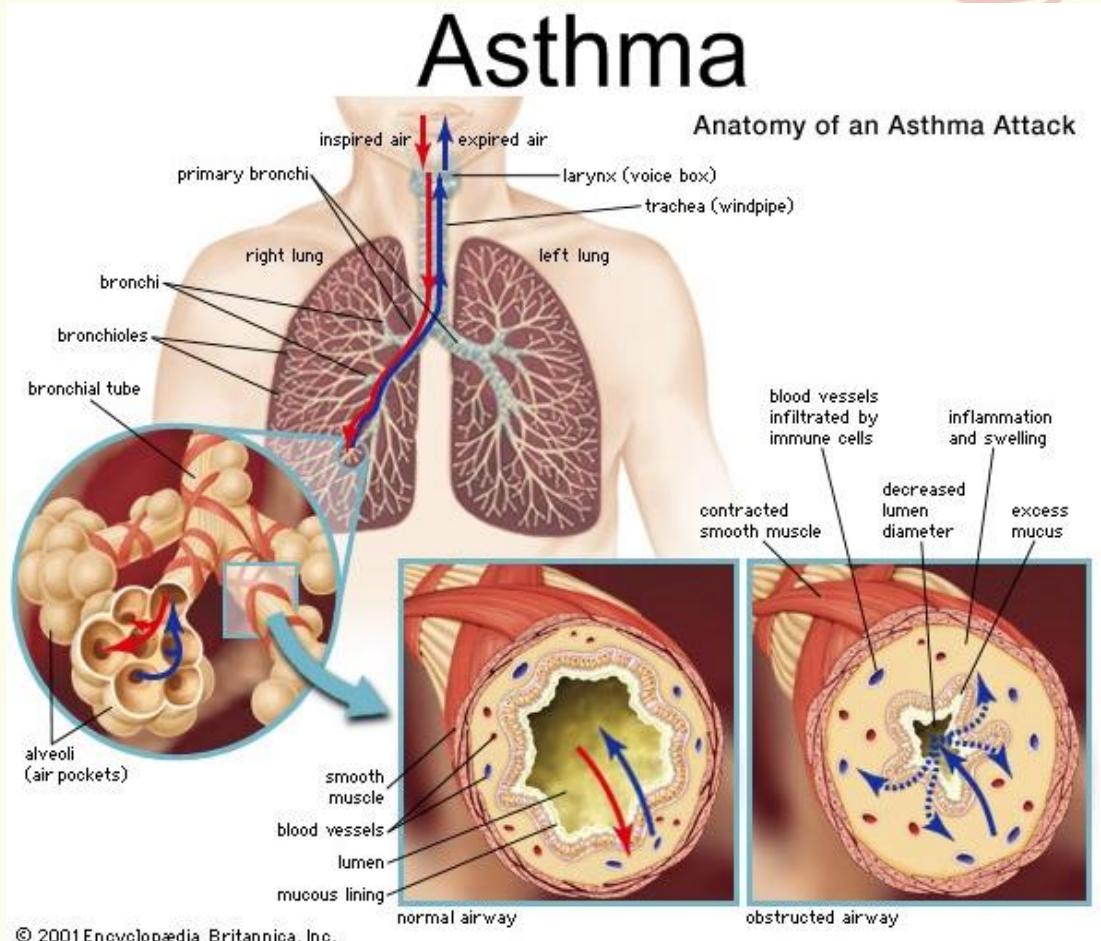
- Čujno disanje poput piskanja ili zviždanja (*wheezing*, uz produžen ekspirijum). Primjer zvuka wheezing-a:
<https://www.youtube.com/watch?v=T4qNgi4Vrvo>
- Osjećaj nedostatka zraka (dispnea), disanje „kao kroz slamku“
- Stezanje u plućima uz osjećaj naduvanosti pluća
- Napadi suhog kašlja (ili suho kašljucanje)
- Noćno ili ranojutarnje buđenje zbog osjećaja nedostatka zraka ili suhog kašlja



Astma-patofiziologija



- Eozinofili i druge inflamatorne ćelije održavaju hroničnu inflamaciju u disajnim putevima.
- Strukturne promjena-subepitelne fibroze, hipertrofije i hiperplazije bronhijalne glatke muskulature, angiogeneze, hiperplazije ćelija koje luče mukus.
- Irreverzibilno remodelovanja disajnih puteva, fiksna opstrukcije disajnih puteva, tj. trajnog smanjenja funkcije pluća.
- Terapijski ciljevi - inhibicija hronične inflamacije (primjenom glukokortikoida), a potom bronhdilatacija.



Pokretači astme



ALERGIJA

- Inhalacijski alergeni: životinjska dlaka, grinje iz kućne prašine, perje, peludi stabala, korova i trava, plijesni...
- Nutritivni alergeni: najčešći - mlijeko i mlijecni proizvodi, jaja, lješnjaci i orasi, pšenično brašno, riba, konzervansi, čokolada...

VIRUSNE INFEKCIJE

HEMIJSKI PODRAŽAJI (IRITANSI): duvanski dim, pare u kućanstvu, pare boja i lakova, zagađeni zrak, jaki mirisi (*profesionalna/eksposicionalna astma npr. kod radnika koji rade u proizvodnji deterdženata*)

LIJEKOVI: acetilsalicilna kiselina, drugi NSAIL, neselektivni β blokatori

PSIHIČKI PODRAŽAJI: jake emocije

BIOLOŠKI PODRAŽAJI: napor i tjelesno opterećenje, biometeorološke promjene



Izgled pacijenta sa astmom

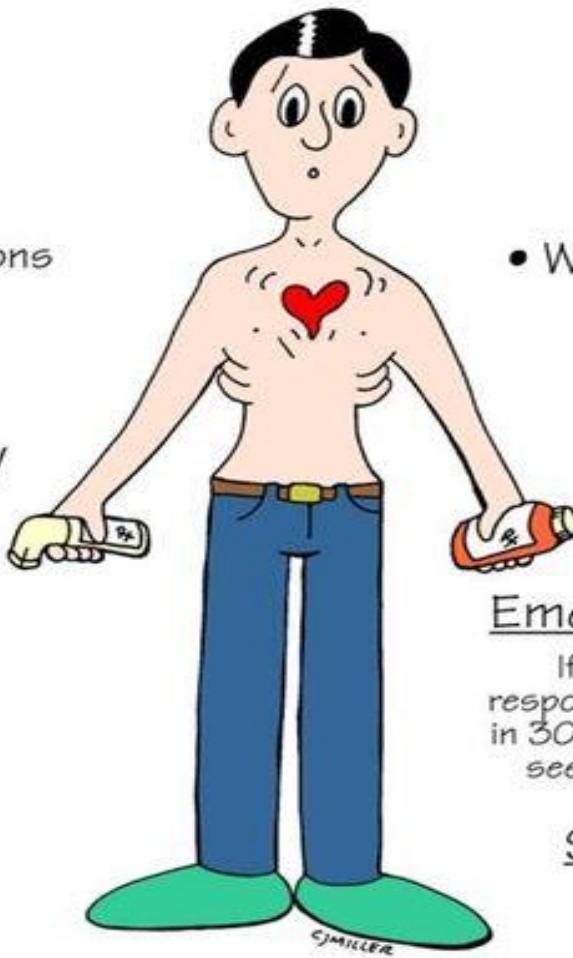


ASTHMA (Reactive Airway Disease)

- Triggers
 - Hypersensitivity
 - URI
 - Exercise
 - Air Pollutants
 - Respiratory Infections
 - GERD

- Familial Tendency

- Hypoxemia:
 - Tachycardia
 - ↑ Restlessness
 - Tachypnea



- Cough
- ↑ Mucus
- Shortness of Breath
- Wheezing & Prolonged Expiration
- ↑ CO₂ Retention
- Chest Tightness
- Retractions

Emergency:

If symptoms do not respond to usual treatment in 30 minutes, client should seek medical attention.

Status Asthmaticus Can be life threatening!

Astma-dijagnoza



- Klinička slika, lična i porodična anamneza, prisustvo varijabilne opstrukcije disajnih puteva
- **Spirometrija**, kojom se dokazuje prisustvo:

Opstrukcije disajnih puteva ($FEV_1/FVC < 0,7$ kod odraslih,
 $FEV_1/FVC < 0,9$ kod djece)

Reverzibilnost i varijabilnosti opstrukcije (ako se FEV_1 poveća za $>12\%$ nakon inhalacije bronhodilatatora i ako je diurnalno variranje vrijednosti $PEF > 10\%$ kod odraslih i $> 13\%$ kod djece)

- Kožni testovi na alergene
- Nivo IgE At u krvi



Astma-ciljevi liječenja



Global Initiative for Asthma (GINA) – smjernice za liječenje, 2019.

- Dugoročni ciljevi su postizanje dobre kontrole simptoma i minimiziranje rizika za smrtnost povezanu sa astmom, nastanak egzacerbacija, fiksne opstrukcije disajnih puteva i neželjenih dejstava terapije
- Lični ciljevi pacijenta vezani za astmu i tretman trebaju biti uzeti u obzir
- Uzeti u obzir liječenje čestih komorbiditeta (*rinosinuzitis, GERB, sleep apnea, gojaznost, depresija, anksioznost*) i djelovanje lijekova (NSAIL, β blokatori) koji mogu biti okidači napada i uticati na kvalitet života.



Lijekovi u liječenju astme



1. **inhalatori kortikosteroidi (IKS):** (glukokortikoidi - beklometazon, budesonid, flutikazon)
2. **β 2- agonisti** (SABA: salbutamol, terbutalin; LABA: salmeterol, formoterol, fenoterol)
3. **antagonisti leukotrijenskog receptora** (montelukast, zafirlukast)
4. **antiholinergici** (ipratropijum bromid, tiotropijum)
5. **metilksantini** (teofilin, aminofilin)
6. **stabilizatori mastocita** (hromoglikat natrijum, ketotifen)
7. **sistemski koritkosteroidi** (hidrokortizon, prednizolon)
8. **adrenalin** (za *status asthmaticus*)
9. **anti IgE lijekovi** (monoklonsko antitijelo - omalizumab)

* Mehanizam djelovanja antiastmatičnih lijekova, neželjene reakcije i interakcije obavezno pogledati u knjizi Farmakologija (autora Varagić-Milošević) i predavanja Farmakoterapija НОВР.



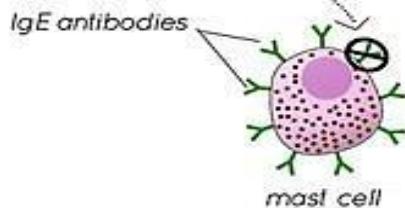
Farmakodinamika antiastmatskih lijekova

ANTIASTHMATIC DRUGS AND THEIR ACTIONS

ANTI-IGE MONOCLONAL ANTIBODIES

binds to circulating IgE antibodies, preventing them from binding to mast cells and basophils. May cause unusually delayed anaphylaxis

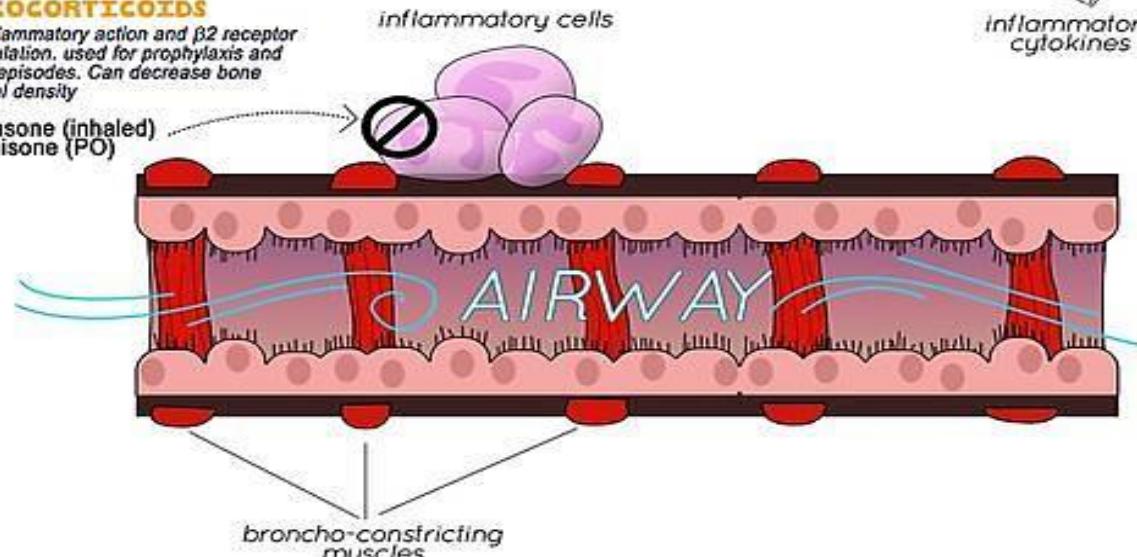
omalizumab (subQ)



GLUCOCORTICOIDS

antiinflammatory action and β_2 receptor upregulation, used for prophylaxis and acute episodes. Can decrease bone mineral density

fluticasone (inhaled)
prednisone (PO)



LEUKOTRIENE MODIFIERS

disrupt leukotriene formation, decreasing inflammation, mucosal secretion, edema, and sustained airway constriction. used for prophylaxis only. CYP450 metabolism

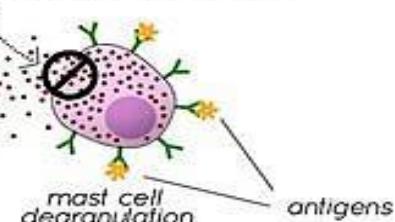
zafirlukast (PO)
montelukast (PO)



MAST CELL STABILIZERS

prevent mast cell degranulation, not for acute episodes, symptom relief after 4-6 weeks of administration

cromolyn sodium (inhaled)



BRONCHODILATORS

xanthine
theophylline
narrow therapeutic range

adrenergic
 β_2 agonists - bronchodilate
epinephrine (inhaled)
albuterol (inhaled or PO)
salmeterol (inhaled)
s/o: anxiety, nervousness,
hypertension

anticholinergic
PNS antagonist - prevents
bronchoconstriction
ipratropium (inhaled)



Liječenje astme (1)

Objedinjuje medikamentozne, higijensko-epidemiološke i edukativne mjere.

Lijekovi:

1. Protivupalni lijekovi (inhalatori koritkosteroidi, stabilizatori mastocita, anti-IgE lijekovi)
2. Bronhodilatatori (agonisti beta adrenergičkih receptora-SABA i LABA, metilksantini, antagonisti muskarinskih receptora, antagonisti cisteinil leukotrienskog receptora)
3. Kombinovani lijekovi - protivupalni i bronhodilatatori lijek.



Liječenje astme (2)



Put primjene lijekova za liječenje astme najčešće je inhalacija.

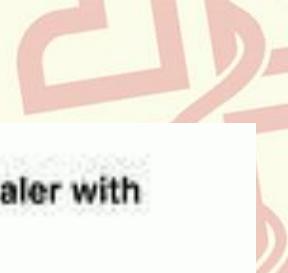
- INHALATORI/NEBULIZATORI - najprecizniji način primjene lijeka. Postoje kompresorski ili ultrazvučni inhalatori sa maskom ili usnim nastavkom.
- INHALERI - specijalni višedozni spremnici sa pumpom za doziranje lijeka

inhaleri aerosola/raspršivači fiksnih doza (*metered dose pressurised inhaler, MDI*): klasični-pumpica, BAI-Autohaler

inhaleri suhog praha/raspršivači praškastog lijeka (*dry powder inhaler, DPI*): Diskus®, Turbuhaler®, Novolizer®

- SPACERI ILI KOMORE - sprave za olakšanu primjenu inhalera: Babyhaler®, Volumatic®, Aerochamber®
- Pogledati pregled inhalera na predavanju za Farmakoterapiju HOBP.





How to Use a Metered-Dose Inhaler



1. Shake the medicine.



Or



2a. Hold the inhaler so that the mouthpiece is 1 and 1/2 to 2 inches (about 2 to 3 finger widths) in front of your open mouth. Breathe out normally. Press the inhaler down once so it releases a spray of medicine into your mouth while you breathe in slowly. Continue to breathe in as slowly and deeply as possible.



2b. If holding the inhaler in front of your mouth is too hard, breathe out all the way and then place the mouthpiece in your mouth and close your lips around it. Press the inhaler down once to release a spray of medicine into your mouth while you breathe in slowly.

3. Hold your breath for 10 seconds, or as long as is comfortable. Breathe out slowly.

© 2007 Respiratory and its affiliates. All rights reserved.



How to Use a Metered-Dose Inhaler with a Spacer



1. Shake the medicine.



2. Insert the mouthpiece of the inhaler into the rubber-sealed end of the spacer.



3. Breathe all of the air out of your lungs. Then put the spacer into your mouth between your teeth. Make a tight seal around the mouthpiece with your lips.



4. Press the metered-dose inhaler down once to release a spray of medicine. The medicine will be trapped in the spacer. Breathe in slowly and deeply.



5. Hold your breath for at least 5 to 10 seconds. Breathe out slowly.

© 2009 Respiratory and its affiliates. All rights reserved.



Stepeničasto liječenje astme

- Postepeno dodavanje lijekova u terapiji astme (*„stepping up“*), kao i prelazak sa višeg stepena na niži, ako je astma dobro kontrolisana više od 3 mjeseca (*„stepping down“*)
- U svakom stepenu, neophodno je obezbijediti **edukaciju pacijenta**, kontrolu faktora okoline i upravljanje komorbiditetima
- Provjeravati odgovor na terapiju svaka 2-3 mjeseca ili u skladu sa kliničkom hitnoćom
- **VAŽNO:** Izmjene u GINA (*Global Initiative for Asthma*) smjernicama 2019. godine-nakon 30 godina terapija astme se više ne započinje sa SABA, već sa **inhalatornim kortikosteroidima (glukokortikoidima)!**



Kategorije lijekova za liječenje astme



- **LIJEKOVI ZA KONTROLU BOLESTI:** koriste se da smanje inflamaciju disajnih puteva, kontrolišu simptome, i smanje rizik od egzacerbacija i smanjenja plućne funkcije. Kod pacijenata sa blagom astmom, ovo se može postići sa niskim dozama kombinacije IKS i formoterola, po potrebi, kad se pojave simptomi i prije vježbanja
- **LIJEKOVI ZA OLAKŠAVANJE SIMPTOMA:** obezbjeđuju se svim pacijentima za olakšavanje akutnih simptoma, uključujući simptome tokom pogoršanja astme ili egzacerbacija. Preporučeni su i kao kratkoročna prevencija bronhokonstrikcije izazvane vježbanjem. Smanjivanje, i idealno, ukidanje potrebe za lijekovima za olakšavanje simptoma, je i važan cilj, ali i mjeru uspjeha tretmana.
- **DODATNA TERAPIJA ZA PACIJENTE SA TEŠKOM ASTMOM:** trebaju biti razmotrene kod pacijenata sa perzistentnim simptomima i/ili egzacerbacijama uprkos optimiziranom tretmanu sa visokim dozama lijekova za kontrolu bolesti i tretmanom promjenljivih faktora rizika.



Liječenje astme (odrasli)-stepen 1



- Pacijenti koji imaju simptome manje od 2 puta mjesečno i koji su bez faktora rizika za egzacerbaciju
- Preporučena terapija za **kontrolu bolesti**: niska doza kombinacije IKS i formoterola, po potrebi
- Alternativna terapija za kontrolu bolesti: niska doza inhalatornih glukokortikoida kad god se primjenjuje SABA (*off label* upotreba)
- Preporučena terapija za **olakšavanje simptoma**: niska doza kombinacije IKS i formoterola, po potrebi (*off label* upotreba)
- Alternativna terapija za olakšavanje simptoma: SABA, po potrebi



Liječenje astme (odrasli)-stepen 2



- Preporučena terapija za **kontrolu bolesti**: dnevna niska doza IKS ili niska doza kombinacije IKS i formoterola, po potrebi
- Alternativna terapija za kontrolu bolesti: niska doza IKS kad god se primjenjuje SABA (*off label* upotreba) ili antagonisti leukotrienskog receptora
- Preporučena terapija za **olakšavanje simptoma**: niska doza kombinacije IKS i formoterola, po potrebi (*off label* upotreba)
- Alternativna terapija za olakšavanje simptoma: SABA, po potrebi



Liječenje astme (odrasli)-stepen 3



- Preporučena terapija za **kontrolu bolesti**: kombinacija niske doze IKS sa inhalatornim dugodjelujućim β_2 -agonistom (**LABA**)
- Alternativna terapija za kontrolu bolesti: srednja doza IKS ili kombinacija niske doze IKS sa antagonistima leukotrienskog receptora
- Preporučena terapija za **olakšavanje simptoma**: niska doza kombinacije IKS i formoterola, po potrebi
- Alternativna terapija za olakšavanje simptoma: SABA, po potrebi





Liječenje astme (odrasli)-stepen 4

- Preporučena terapija za kontrolu bolesti: srednja doza IKS u kombinaciji sa dugodjelujućim inhalatornim β_2 -agonistom (LABA)
- Alternativna terapija za kontrolu bolesti: visoka doza IKS uz dodatak tiotropijuma ili uz dodatak antagoniste leukotrienskog receptora
- Preporučena terapija za olakšavanje simptoma: niska doza kombinacije IKS i formoterola, po potrebi
- Alternativna terapija za olakšavanje simptoma: SABA, po potrebi



Liječenje astme (odrasli)-stepen 5



- Preporučena terapija **za kontrolu bolesti**: visoka doza IKS u kombinaciji sa dugodjelujućim inhalatornim β_2 -agonistom (LABA)
- Uputiti na ispitivanje fenotipa \pm dodatna terapija, npr. tiotropijum, anti-IgE treatman (omalizumab), anti IL5/5R tretman (mepolizumab, benralizumab), anti IL4R (dupilumab)
- Alternativna terapija za kontrolu bolesti: dodati oralni koritkosteroid (npr. pronizon), ali voditi računa o NRL
- Preporučena terapija **za olakšavanje simptoma**: niska doza kombinacije IKS i formoterola, po potrebi
- Alternativna terapija za olakšavanje simptoma: SABA, po potrebi



GINA 2019 - Stepwise treatment

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

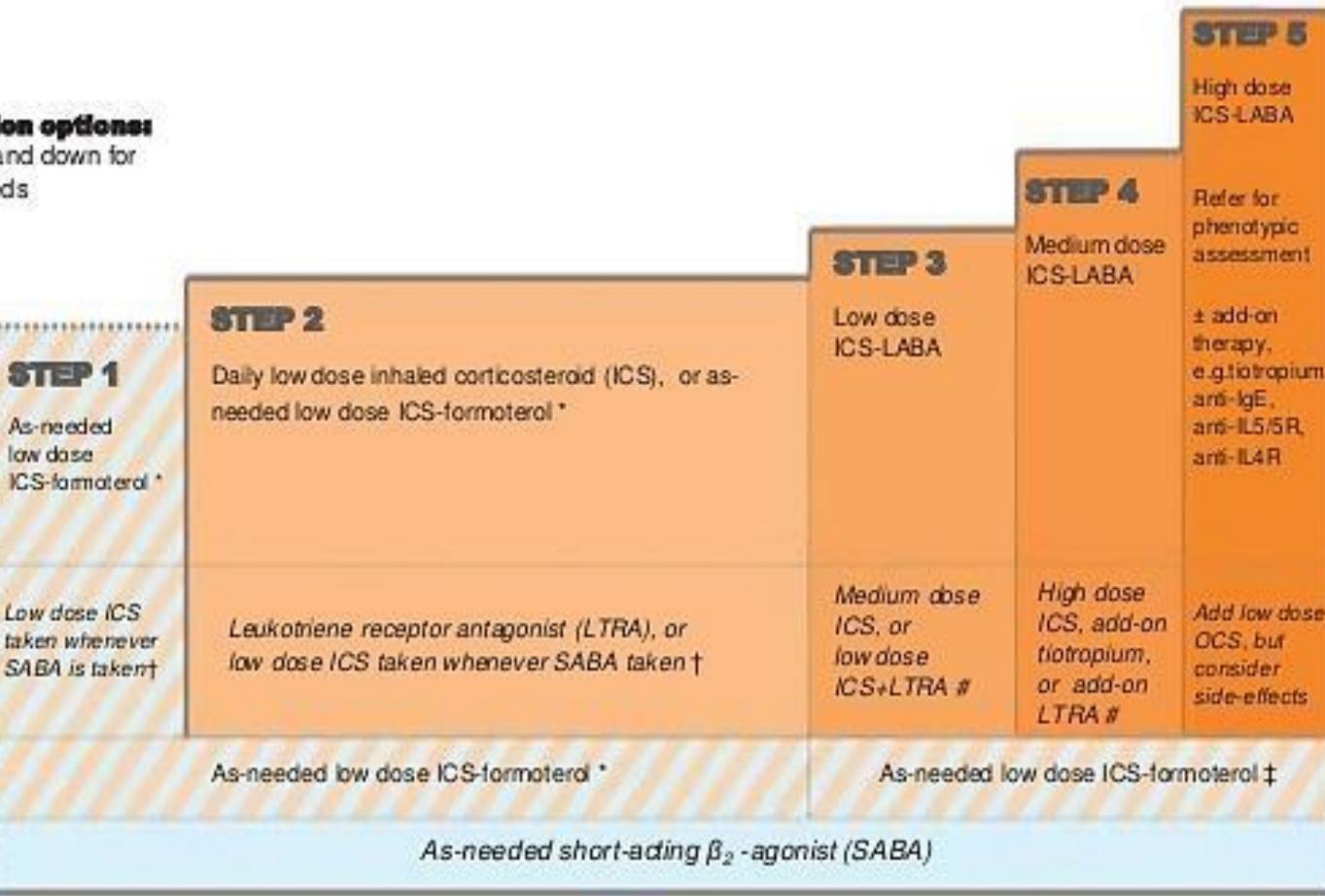
PREFERRED CONTROLLER

To prevent exacerbations and control symptoms

Other Controller option

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option



* Off-label; data only with flunisolide-formoterol bud-form

† Off-label; separate controller ICS and SABA inhaler



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
УДАРСТВО МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
МАДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE

‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or PDEV form maintenance and reliever therapy

Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV1 >70% predicted

Procjena kontrole astme



1. Procjena kontrole simptoma unazad 4 nedjelje (*vidjeti upitnik na sljedećem slajdu*)
2. Identifikacija promjenljivih faktora rizika za loš ishod (kod postavljanja dijagnoze i periodično, minimalno 1-2 puta godišnje):
 - komorbiditeti (gojaznost, rinitis, hronični rinosinuzitis, GERB, opstruktivna sleep apnea, depresija, anksioznost)
 - izloženost duvanskom dimu i/ili aerozagađenju,
 - veliki socio-ekonomski problemi,
 - nisu propisani IKS, loša adherencija, nepravilna tehnika inhalacije...
3. Mjerenje funkcije pluća prije tretmana, 3-6 mjeseci kasnije, a potom periodično (minimalno jednom godišnje)



SIMPTOMI ASTME	PROCJENA SIMPTOMA ASTME	Dobro kontrolisana	Djelimično kontrolisana	Nekontrolisana
U prethodne 4 nedjelje da li je pacijent imao:		Dobro kontrolisana	Djelimično kontrolisana	Nekontrolisana
Dnevne simptome češće od 2 puta nedjeljno (ili jednom nedjeljno kod djece mlađe od 5 godina)	Da <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/>			
Buđenje iz sna zbog astme	Da <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/>			
Koristio lijek za olakšanje simptoma češće od 2 puta nedjeljno (ili jednom nedjeljno kod djece mlađe od 5 godina)	Da <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/>	Nijedan pozitivan odgovor	1-2 pozitivna odgovora	3-4 pozitivna odgovora
Ograničenje fizičke aktivnosti zbog astme	Da <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/>			

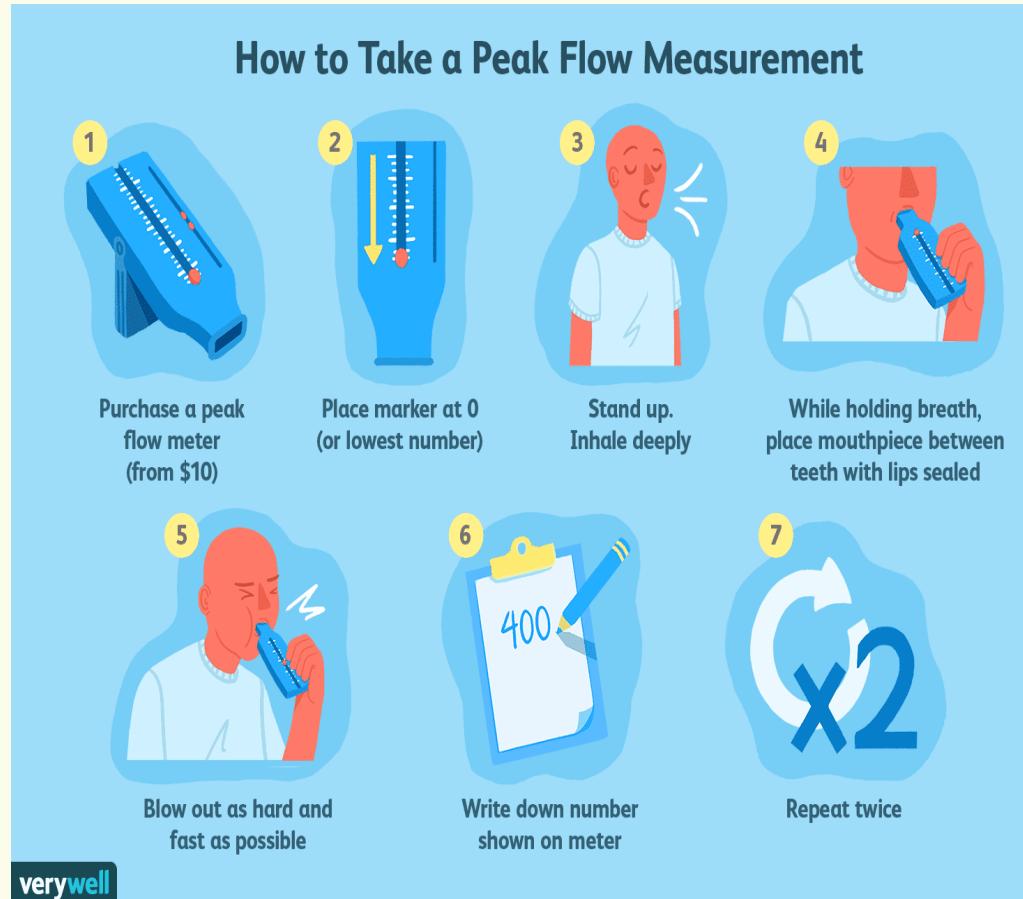
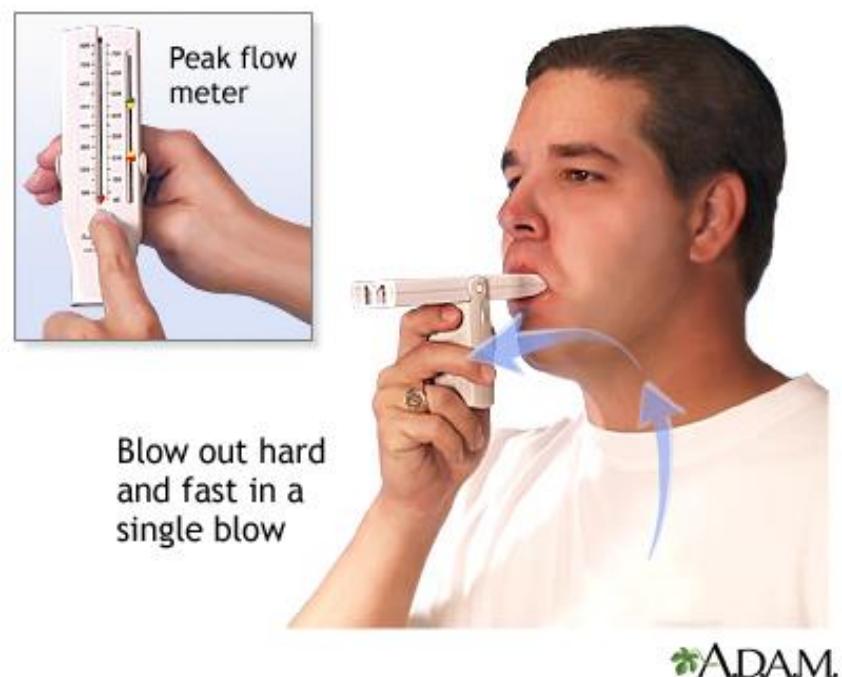


Samokontrola astme

- ISPRAVNO UZIMANJE LIJEKA
- MJERENJE VRŠNOG PROTOKA (PEF)- najčešće ujutro i navečer, te u pogoršanjima pomoću *peak flow* metra koja mjeri brzinu protoka vazduha kroz disajne puteve u izdisaju. Vrijednosti su definisane prema dobi, tjelesnoj visini i polu bolesnika.
- RAZUMIJEVANJE NAČINA DJELOVANJA POJEDINIХ LIJEKOVA I REDOVNA PROVJERA
- PREPOZNAVANJE I IZBJEGAVANJE UZROKA ASTME
- PISANI ASTMA AKCIONI PLAN



Upotreba peak flow metra



Astma kod djece



- Astma kod djece i odraslih ima iste osnovne mehanizme. Međutim, zbog procesa rasta i razvoja, učinak liječenja astme kod djece se razlikuje od onog kod odraslih.
- Kontrola bolesti se postiže primjenom niskih doza IKS (osnovni lijekovi).
- Liječenje počinje sa dozom koja odgovara trenutnoj procjeni težine bolesti, a u zavisnosti od postignutog stepena kontrole bolesti, doza sa smanjuje ili povećava.
- Brzodjelujući inhalatori β₂-agonisti (SABA) su najefikasnija simptomatska terapija za djecu- predstavljaju lijek izbora za akutne simptome astme.



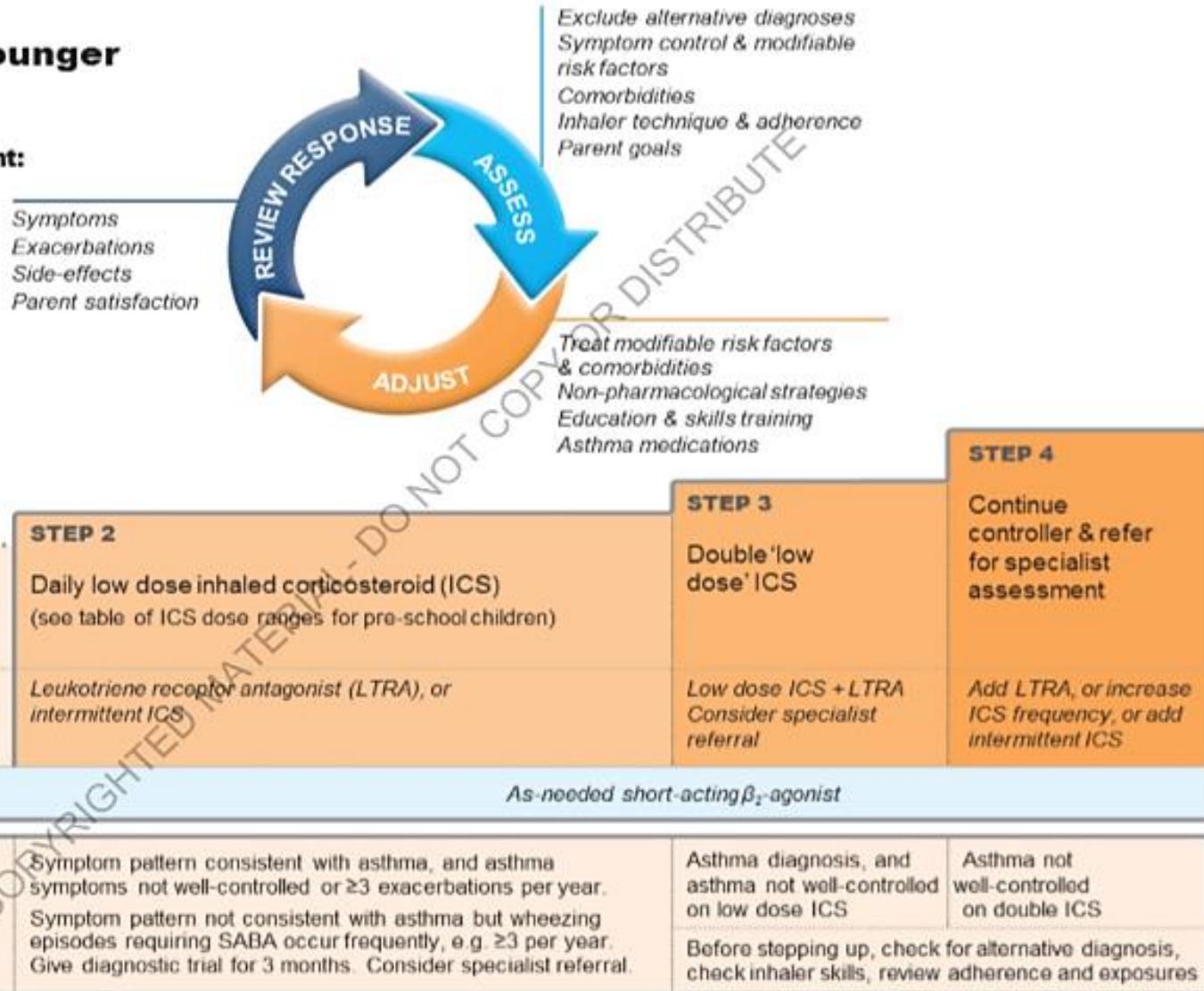
Stepeničasto liječenje astme-djeca<5 g.

Box 6-5

Children 5 years and younger

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response



Liječenje egzacerbacija astme



- Dodatno: Provjeriti adherenciju farmakoterapije astme (prečesto korištenje SABA, neadekvatna primjena IKS) i pogoršanje komorbiditeta.
- U liječenju egzacerbacije razmotriti povećanje doze ili frekvencije doziranja lijekova za kontrolu i lijekova za olakšavanje simptoma astme.
- Obično se povećava učestalost npr. lijekova za olakšavanje simptoma (npr. SABA, IKS+formoterol), a povećava doza lijekova za kontrolu simptoma.
- Dodati sistemske KS, maksimalno 5 do 7 dana (npr. prednizon 40 do 80 mg per os). Bezbjedno je naglo prekinuti sa primjenom nakon isteka 7 dana.
- Nakon otpusta, nastaviti sa korigovanom terapija (**najčešće povećana doza lijekova za kontrolu simptoma**) 1-2 sedmice ili do 3 mjeseca, uz redovne kontrole počevši od 2-7 dana nakon otpusta.



Liječenje egzacerbacija astme



Blago-umjereno pogoršanje

- Klinička slika (sjedeći položaj, povećan broj respiracija, govor u frazama, očuvan mentalni status). Puls 100-120/min, SO_2 90-95%, $\text{PEF} > 50\%$ predviđenog.

• Liječenje:

SABA (4-10 inhalacija, ponavljati 20 min ili na 1 h)

Sistemski KS – do 50 mg/dan

Oksigenoterapija (do SO_2 93-95%)

Česta kontrola SO_2 i PEV, dodavanje SABA po potrebi.

Ozbiljno pogoršanje

- Klinička slika (nijema pluća, promijenjen mentalni status, aktivacija pomoćnih respiratornih mišića). Puls $> 120/\text{min}$, $\text{SO}_2 < 90\%$, $\text{PEF} < 50\%$ predviđenog.

- Liječenje u hospitalnim uslovima
- SABA, okisgenoterapija
- Dodavanje ipratropijum bromida
- Primjena sistemskog KS



Kontinuirana opservacija kliničkog stanja



- Briga i zbrinjavanje osobe oboljele od astme a posebno djece, bilo da je riječ o novonastaloj situaciji ili egzacerbaciji astme je kompleksna, kao i njeno liječenje, te zahtijeva timski rad.
- Posmatranje pacijenta, razumijevanje pacijenta, postojećeg stanja i njegove bolesti
- Stalni nadzor, monitoring pacijenta zavisno od težine stanja u kojem se nalazi



Obavezne intervencije kod astme (1)



Kontrola vitalnih funkcija:

- disanje - brzina, ritam, dubina, prisutnost dispnee, tahipnee, hipoksije, korištenje pomoćne respiratorne muskulature
- puls - ritam, ferkvencija
- krvni pritisak- porast ili pad vrijednosti
- smjestiti pacijenta u odgovarajući položaj - olakšavanje ekspanzije pluća
- oksigenoterapija
- nadoknada fiziološke tečnosti (rehidracija)



Obavezne intervencije kod astme (2)



- Vlaženje zraka u prostoriji gdje pacijent boravi ili samo zraka koji udiše
- **Respiratorna fizikalna terapija - vježbe disanja, relaksacija**
- Redovna kontrola gasova u krvi
- Pojačana njega kože i sluznice
- Planiranje perioda aktivnosti i odmora
- Osigurati odmor pacijentu
- Primjena standardnih operativnih procedura kod primjene lijeka inhalacijom (inhalator, inhaler, komore)



Obavezne intervencije kod astme (3)

- **Praćenje kašlja** (intenzitet, pojava, učestalost, period u kojem se javlja, zavisnost o vanjskim faktorima, da li je praćen bolovima u grudnom košu, da li ometa aktivnost, da li izaziva mučninu i povraćanje?)
- Prevencija komplikacija i infekcija
- **Edukacija roditelja i djeteta** (zavisno od dobi) - za vrijeme hospitalizacije, te upućivanje na aktivno učestvovanje u astma školi za djecu i roditelje pod vođstvom stručnog tima (iskusnih edukatora), kako bi i nakon dijagnosticiranja astme mogli sami uspješno održati kontrolu nad bolešću.





Status asthmaticus

- Najteži oblik akutne kliničke slike astme-URGENTNO STANJE! Napad gušenja traje 12-24 h i rezistentan je na primjenu bronhospazmolitika.
- Pozitivna su najmanje tri od slijedećih simptoma:
 1. smanjen ili gotovo odsutan šum inspirijuma (*silent lungs*),
 2. inspiratorno uvlačenje toraksa i izrazito angažovanje pomoćne respiratorne muskulature,
 3. cijanoza i uz terapiju kiseonikom,
 4. poremećaj svijesti i smanjena reakcija na bol,
 5. smanjen tonus skeletnih mišića,
 6. tahikardija.





Status asthmaticus-terapija

- Adrenalin 0,5 ml s.c.
- SABA (salbutamol) 2-4 udaha putem pumpice ili inhalera u 20-minutnim intervalima
- Kiseonik (1-5 l/min) putem maske
- Aminofilin (5-6 mg/kg) u 5% glukozi i.v.
- Sistemski glukokortikoidi-metilprednizolon i.v. (kod egzacerbacije može i per os prednizon/prednizolon, ali 5-7 dana!)
- Nadoknada tečnosti





Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE

