

# Faze i dizajn kliničkih ispitivanja lijekova

Prof. Dr Lana Nežić

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju

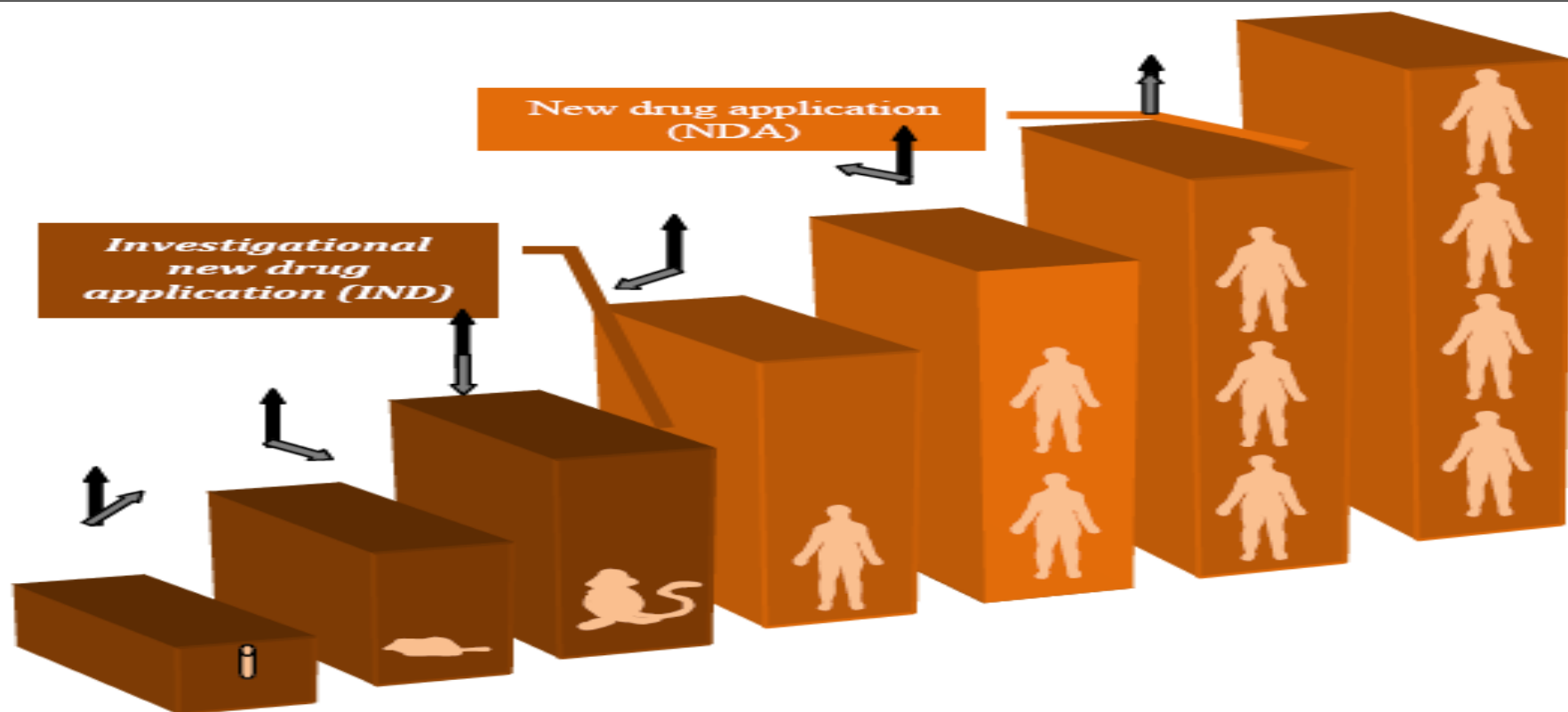


УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
FACULTY OF MEDICINE



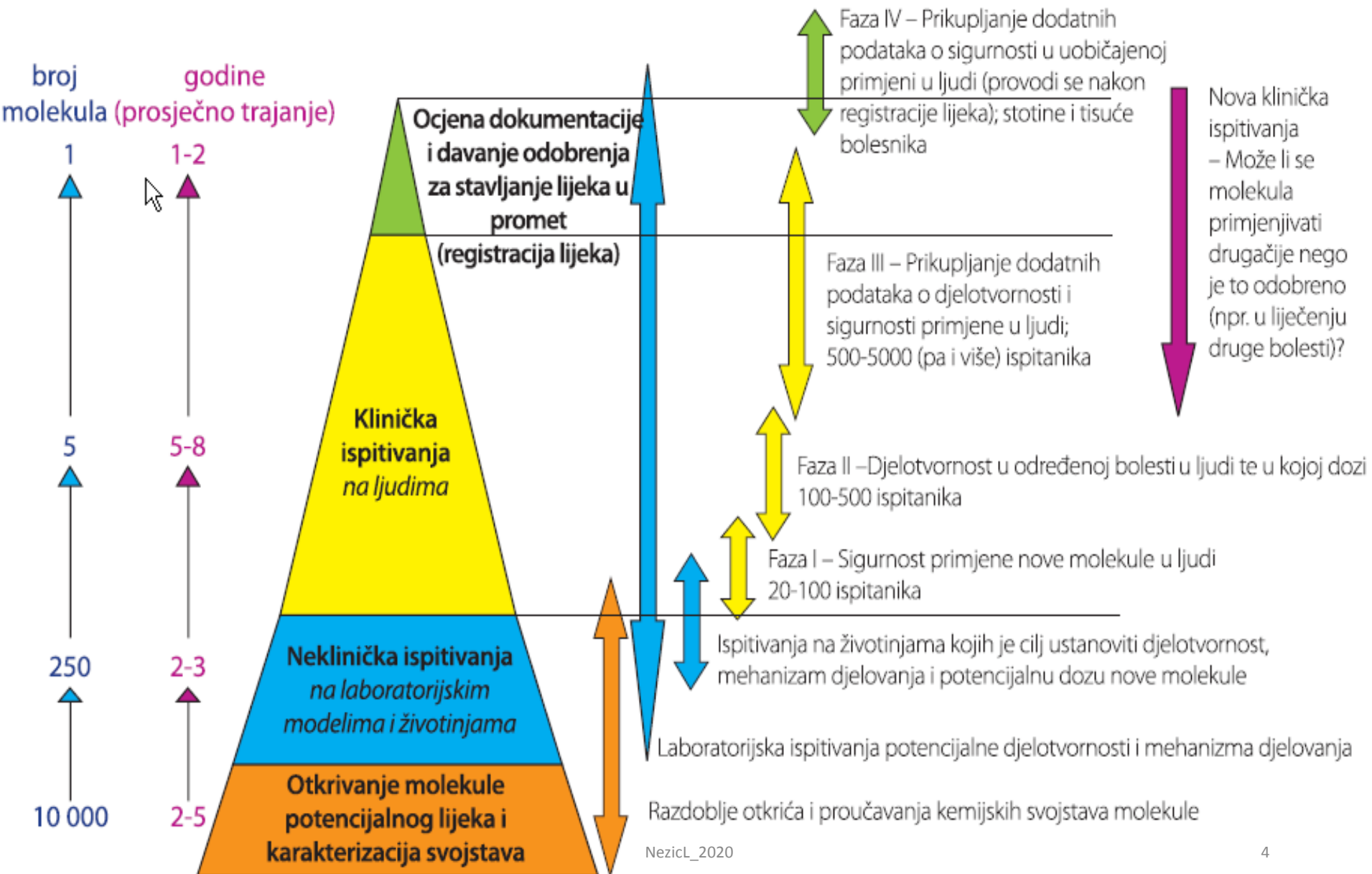
# Faze pretkliničih i kliničkih ispitivanja lijekova

Ispitivanje lijekova - od odabira novih molekula, ispitivanja na ćelijskim kulturama i animalnim modelima humanih bolesti do ispitivanja u populaciji ispitanika/pacijenata – višegodišnji i skup proces, koji ne garantuje da svaka molekula u ispitivanju postaje lijek i da se ispituje u kasnijim fazama u kliničkim uslovima.



Drug development at large: from discovery to clinical usage over an average of 12 years.

# OTKRIVANJE I RAZVOJ LIJEKOVA – OD NOVE MOLEKULE DO ODOBRENOG LIJEKA





# Pretklinička istraživanja (1)

## *Preclinical Testing*

- *Dijele se na: In silico* (odabir potencijalnih molekula metodom kompjuterske hemije), *In vitro* (npr. Ispitivanja u kulturi ćelija) i *In vivo* (animalne studije)
- Prethode kliničkim ispitivanjima, iako neka traju i preklapaju sa II fazom kliničkih ispitivanja.
- *In silico i In vitro* - imaju za cilj: otkrivanje molekule novog “lijeka” i ispitivanje farmakološkog profila “*drug screening*”, omogućavaju odabir molekule za dalja *in vivo* istraživanja ili dokazuju najranije terapijske efekte odabrane molekule.
- *In vivo* se provode na molekularnom, ćelijskom nivou, izolovanim organima i životinjama.
- Animalne studije omogućavaju ispitivanje novog molekula/lijeka na modelu humanih bolesti.
- Nakon pretkliničkih ispitivanja slijedi prijava patenta za molekulu potencijalog lijeka.



## Pretklinička istraživanja (2)

### *Preclinical Testing*

- Provode se na minimalno na 2 vrste životinja (glodari i ne-glodari)
- Obaveza je poštovanja etičkih principa u animalnim istraživanjima, odnosno **Princip 3R u istraživanju na životinjama (*Reduction, Replacement, Refinement*)**  
*3R - Smanjenje broj životinja, neinvazivne metode istraživanja i tretiranja životinja*
- U animalnim ispitivanjima se provode ispitivanja:

#### Farmakokinetike (FK)

apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija lijeka

indukcija/inhibicija enzima jetre

Određivanje FK parametra – maksimalne i min. Lijeka, AUC, terapijske i toksične doze.

FK ispitivanja služe za izračunavanje POČETNE DOZE ZA ISPITVANJE NA LJUDIMA i predviđanja

FK u kliničkim uslovima.

#### Farmakodinamike (FD)

Mehanizam djelovanja molekula/lijeka i nepoželjne FD reakcije u terapijskim dozama.





## Prekliničk istraživanja (3)

### *Preclinical Testing*

Preklinička ispitivanja sigurnosti molekule/lijeka obuhvata ju i ispitivanje:

- **Toksičnosti molekula/lijeka**

Akutna i hronična toksičnost

Ispitivanje hronicne toksičnosti traje od 6-12 mjeseci.

Ispitivanje *maksimalne podnošljive doze* -na osjetljivim životinjama

- **Genotoksičnost i**

Mutagenost (ispitivanja treba da se završe do ranih kliničkih faza )

Karcinogenost (ispitivanja treba da se završe do registracije lijeka)

- **Studija reproduktivne toksičnosti** (*DART-Development&Reproductive Toxicology*)

Fertilitet, teratogenost do multigeneracijskig efekta u odrasloj dobi!

Moraju biti gotove do uključivanje žena u rane faze kliničkih studija.

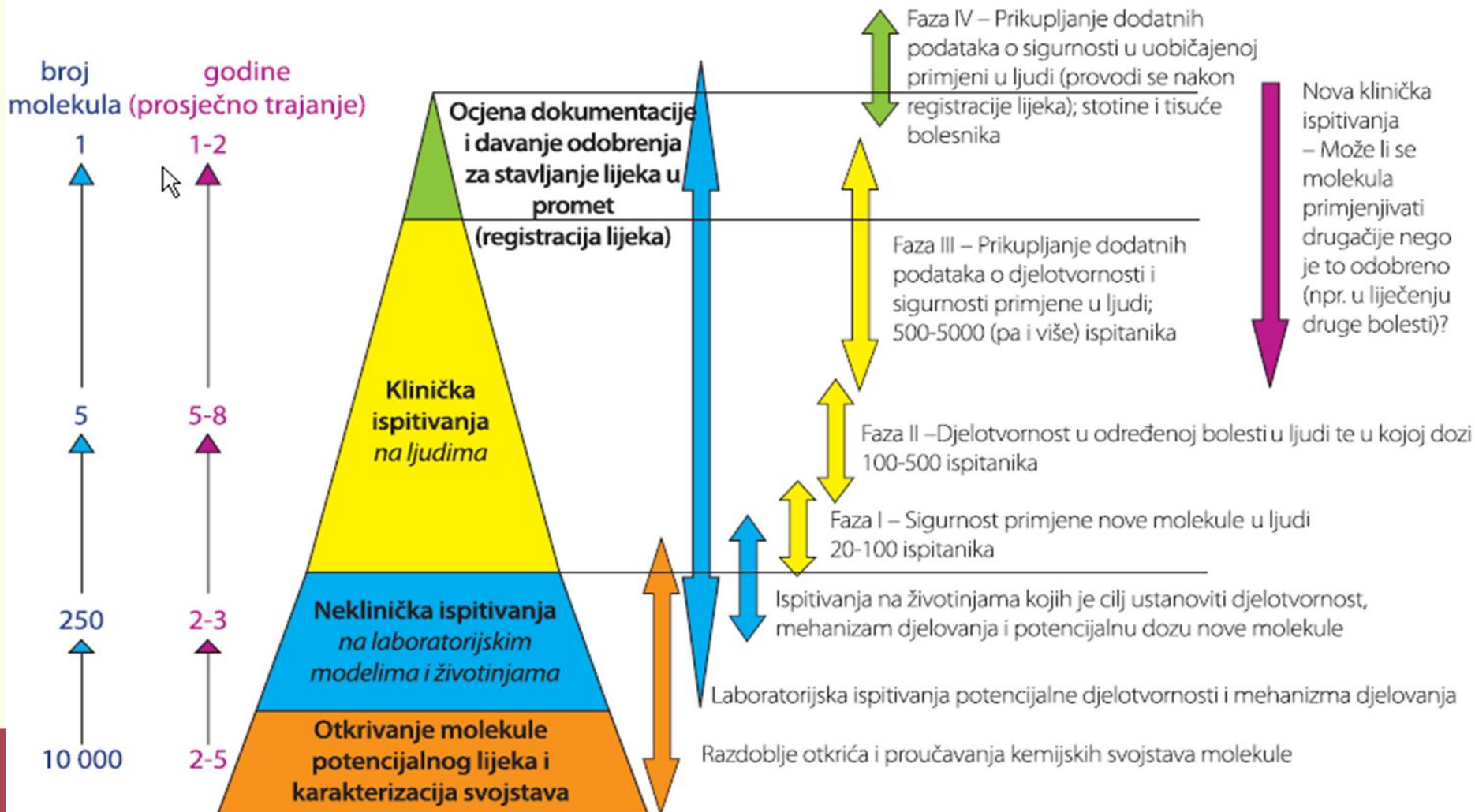
# Nakon završetka pretkliničkih ispitivanja molekula, potencijalnih lijekova:

- Zahtijeva se dozvola regulatornih tijela za ispitivanja na ljudima – klinička ispitivanja.
- Regulatorna tijela su u BiH – Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH, u EU – Evropska agencija za lijekove (EMA), u SAD – Administracija za hranu i lijekove (FDA).
- Dokumentacija kliničkog ispitivanja podrazumijeva plan studije, dokumentacija za pacijente, uputstva za istraživačke timove i detalje o ispitivanoj supstanci lijeku.



# Postoje 4 faze kliničkih ispitivanja lijekova. Ukupno trajanje razvoja lijeka od molekule do registracije i do 10 godina.

## OTKRIVANJE I RAZVOJ LIJEKOVA – OD NOVE MOLEKULE DO ODOBRENOG LIJEKA



# Faza I (1)



- **Prva ispitivanja na ljudima poslije pretkliničkih ispitivanja (First-into-man trials, First in human trials)**
- **Najrizičnija faza u ispitivanju novih lijekova**
- Uključuje mali broj ispitanika (50-do max 100), uglavnom zdravih dobrovoljca (muškarci, mlađi ili srednjovječni) – VOLONTERI.

**IZUZETAK, faza I se provodi na pacijentima ako:**

1. se predviđaju ozbiljne neželjene reakcije lijeka (citostatici)
2. se efekat lijeka ne može dokazati kod zdravih ispitanika



- U budućnost u fazi I će biti ispitanici zdrave žene ili starije osobe (≥65 godina)
- Faza I nema za cilj utvrđivanja terapijskog efekta, uglavnom FK parametri i podnošljivost.
- Iako se radi o zdravim ispitanicima, pri uključivanju u Fazu I se provodi detaljna provjera zdravstvenog stanja prije početka ispitivanja: medicinska istorija, klinički nalaz, laboratorijski nalazi, serologija na virusne bolesti, urin test na droge....
- Volonteri primaju novac za učešće u Fazi I (za utošeno vrijeme, izalaganje laboratorijskim procedurama), a pacijenti ne (smatra se da bi to bilo neetično).

# Faza I (2)

- **Dizajn Faze I** - najčešće su ispitivanja otvorenog dizajna (ispitanik i istraživač znaju koji lijek dobija ispitanik)
- **IZUZETAK:** Faza I mogu biti i slijepe studije (jednostruke ili dvostruko slijepe) kod ispitivanja podnošljivosti ispitivanog lijeka u odnosu na placebo.

## CILJEVI Faze I kliničkog ispitivanja

- Inicijalna sigurnost i podnošljivost ispitivanog lijeka
- Farmakokinetika (ADME , A-apsorpcija, D-distribucija, M-metabolizam, E-eliminacija lijeka)
- Farmakodinamika – ograničeno, jer se radi o zdravim dobrovoljcima, te je nemoguće odrediti terapijski djelovanje ispitivanog lijeka.
- Identifikacija toksičnosti (ispitivanje maksimalno podnošljivih doza), granice sigurnosti i određivanje raspona doza za sljedeće faze.
- U Fazi I se može ispitivati jedna doza lijeka ili rastuće doze u istoj grupi ispitanika.



## Faza I (3)

- Faza I je kliničko ispitivanja najvišeg rizika
- Primjer: u Fazi I je 2006. godine ispitivana supstanca, monoklonsko antitijelo (kod TGN1412) namijenjeno za liječenje reumatoidnog artritisa i nekih vrsta leukemija.
- **Ciljno mjesto djelovanja - CD28 limfociti.**
- U prekliničkim ispitivanjima (majmuni, glodari) doze i do 500x veće od onih u fazi I nisu uzrokovale ozbiljne neželjene reakcije.
- Međutim – kod Svih 6 dobrovoljaca u fazi I (London) je došlo do razvoja multiorganskih oštećenja sa trajnim posljedicama. Razlog je bio razvoj citokinske oluje umjesto očekivanog smanjenja intenziteta ćelijskog odgovora.
- Naknadna istraga - **nije bilo proceduralnih grešaka** u protokolu istraživanja. Međutim, neželjene reakcije su nastale zbog **neočekivane razlike na molekularnom nivou između čoveka i Rhesus majmuna** na ključnom koreceptoru CD28.





Faza I kliničkih ispitivanja se provodi u specijalizovanim zdravstvenim ustanovama – jedinice za klinička ispitivanja (*Clinical Trial Unit*), sa 24/7 angažovanim zdravstvenih radnika i stalnim monitoringom ispitanika.



 alamy stock photo

DFGEY6  
www.alamy.com

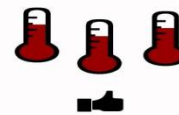


УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
FACULTY OF MEDICINE



## Faza II (1)

### PHASE 2A



BEST AND MOST EFFECTIVE DOSE

- Prva ispitivanja na pacijentima, ukupno 200-600 učesnika.
- Ispitanici su pacijenti bez značajnih komorbiditeta
- Dizajn: uglavnom su slijepe studije (jednostruko, placebo kontrolisane ili u odnosu na aktinvi/poznati lijek)
- **U ovoj fazi se ispituje se mogući terapijski efekat i utvrđuje dozni raspon (minimalna efikasna, optimalna i maksimalna podnošljiva doza), sigurnost, neželjene reakcije, nastavak FK ispitivanja, doza- efikasnost odnos i svakako terapijski potencijal.**
- Uključeni su bolnički i ambulantni pacijenti, a studije traju nekoliko mjeseci
- Provedi se više studija faze II prije početka III faze (u trajanju 1-3 godine ukupno).

## Faza II (2)



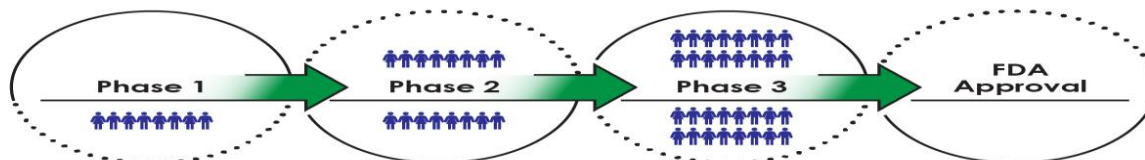
### Etička pitanja

- Zašto se uopšte provodi faza I (volonteri) - izbjeći izlaganje zdravih dobrovoljaca.
- U onkološkim studijama – planiranje faze II bez prethodne faze I za pacijente koji trebaju eksperimentalni lijek.
- Plaćanje volontera vs. pacijenata.
- Danas je moguća tzv. “*compassionate use*” (primjena eksperimentalnog lijeka iz milosrđa, primjena neodobrnog lijeka koji je fazi kliničkih ispitivanja) - ako ispitivani lijek pokazuje terapijsku efikasnost u fazi II može se razmotriti za primjenu kod pacijenata koji ne mogu da učestvuju u ispitivanju (ne zadovoljavaju kriterijume za ulazak u ispitivanje, jer npr. imaju teži ili neizlječiv stadijum bolesti), a mogli bi imati terapijsku korist.

To je samo opcija, uz odobrenje kompanije i države, a ne praksa!

# Faza III

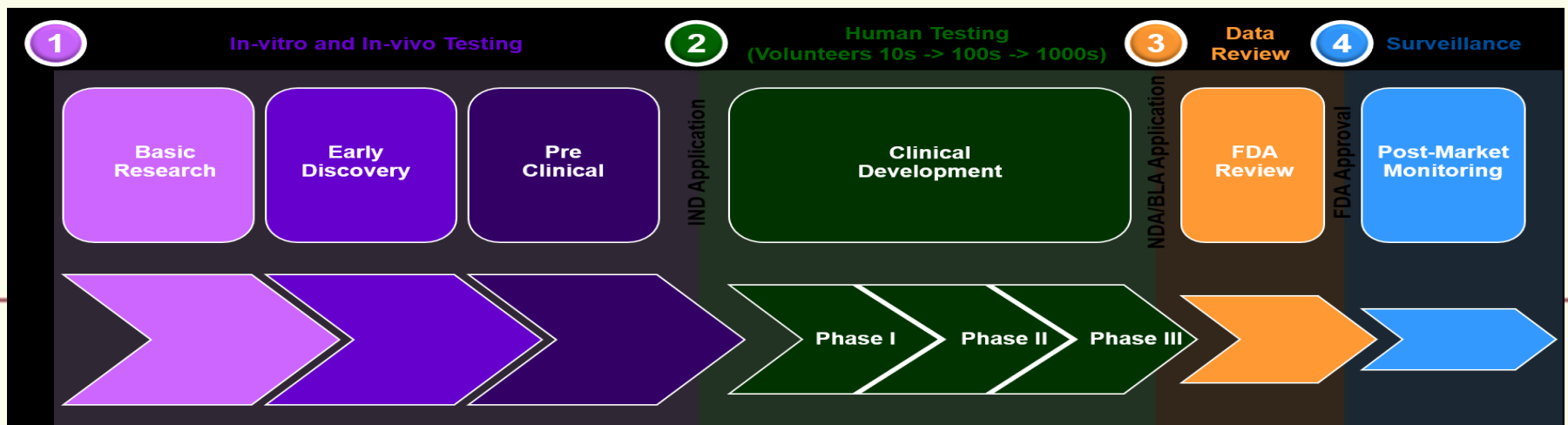
- Uključuje 500-3000 i više pacijenata/po studiji
- Provodi se multicentrično: 20-80 lokacija u svijetu/po studiji
- Predhode i podržavaju registraciju lijeka
- **Moraju dati odgovore o:**
  1. Terapijskoj efikasnosti lijeka u primarnoj indikaciji, dozi i režimu doziranja
  2. Neželjenim reakcijama, interakcije sa lijekovima i hranom
- **Dijele se na**
  - Illa –faza prije podnošenja zahtjeva za registraciju
  - IIIb-faza od podnošenja do odobrenja (djelovanje lijeka na QT interval, ispitivanje kod oštećenja jetre/bubrega)
- **Potrebne su 2 ključne studije faze III prije Zahtjeva za registraciju lijeka!**





# Zahtjev za registraciju lijeka

- Dokumentacija za registraciju lijeka - podaci koji dokazuju kvalitet, efikasnost i sigurnost lijeka za određenu indikaciju dokumentovane u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, fizičko-hemijskim analizama, podaci o proizvodnji, administrativni podaci - se podnosi regulatornim tijelima (EMA, FDA, Agencije za lijekove npr. U BiH ili Srbiji).
- Odobrenje za registraciju lijeka, nakon razmatranja dokumentacije, ima naziv *Marketing Authorisation* u EU i SAD.
- Po ubrzanom postupku se mogu registrovati onkološki ili lijekovi/vakcine protiv zaraznih bolesti.



# Faza IV

- Provodi se nakon što je lijek registrovan na tržištu - post-marketingška klinička ispitivanja.

U fazi IV se ispituje:

- dugotrajna sigurnost i efikasnost, interakcije koji nisu registrovani u III fazi
  - primjena lijeka u drugim populacijama (stariji, pacijenti na hemodijalizi...)
  - Proširuje se indikaciono područje ili ispituje novi oblik lijeka
  - Kvalitet života pacijenta (QoL studije) nakon primjene novog lijeka
  - Mogu biti farmakoekonomske studije
- 
- Često imaju za cilj promociju lijeka i često samo u marketinške svrhe, bez naučnog značaja.



# Druga klinička ispitivanja

- **Biološki lijekovi (*biologics ili biofarmaceutici*)**

(komponente krvi, faktori rasta, vakcine, hormoni, monoklonska antitijela) – isti proces kliničkih ispitivanja lijekova. Lijekovi slični biološkim (bisimilari) prolaze manje obimna klinička ispitivanja (vidjeti tematsku jedinicu Osnovni termini o biološkim lijekovima).

- **Medicinska sredstva**

(implanti, stentovi, sredstva za dijalizu, zavoji, pacemakeri)

Ispituju se značajno drugačije u odnosu na hemijske / biološke lijekove u pogledu strukture pojedinih faza (dizajn uređaja, testiranja.... dugo postmarketinško praćenje), dizajna (otvoreni dizajn uglavnom). ne uključuju zdrave ispitanike niti placebo, razlikuju se i prema invazivnosti sredstava u ispitivanju i/ili obima ispitanika u fazama (faze često spojene I/II).



# Dizajn kliničkih ispitivanja





# Podjela istraživanja s obzirom na nivo i svrhu

## Bazična (fundamentalna, eksperimentalna) istraživanja:

- Provode se na životinjama i kulturama ćelija
- Svrha - znanje i razumijevanje pojava u određenoj naučnoj oblasti
- nemaju za cilj direktnu primjenu u medicinskoj praksi.

## Primijenjena (aplikativna) istraživanja:

- imaju direktnu praktičnu vrijednost

**KLINIČKA ISPITIVANJA** - omogućavaju rezultate direktno primjenjiljve u otkrivanju (dijagnozi), prevenciji i liječenju bolesti.

# Podjela istraživanja prema načelu raspodjele ispitanika u grupe

## Opazajna (opservaciona) istraživanja

- istraživač ne odlučuje koji ispitanici će biti izloženi nekom uticaju/lijeku/intervenciji
- prikupljanje podataka o postojećem stanju.

## Vrste opservacionih ispitivanja

- presječna (*cross-sectional study*) – „snimak stanja u određenom vremenu“
- istraživanja parova (*case-control study*)
- kohortna (*cohort study*)

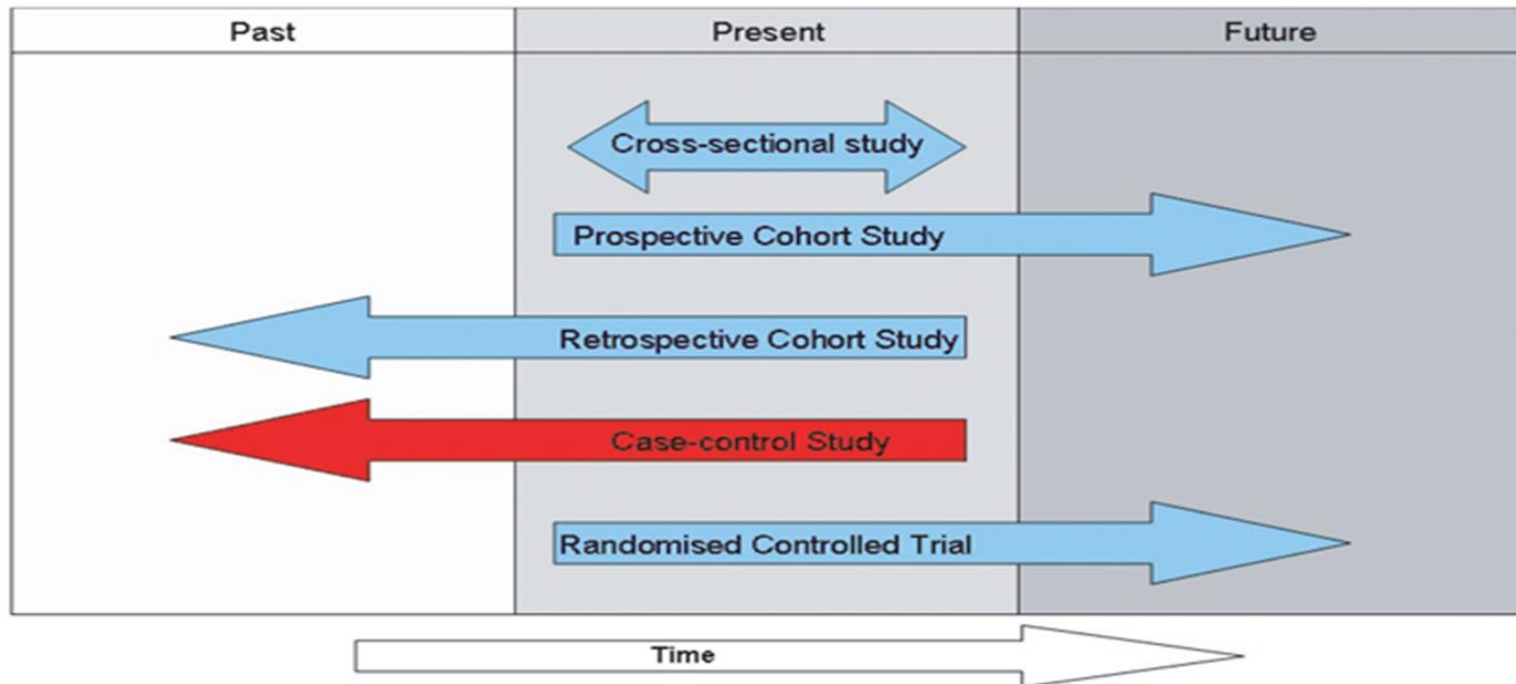
## Interventna (eksperimentalna)

- istraživač određuje (samostalno ili „na slijepo“) u koju grupu pripadaju ispitanici istraživač
- Idealni dizajn ispitivanja je – randomizovano, kontrolisana kliničko ispitivanje –*Randomised controlled trial*

# Vrste istraživanja u odnosu na vrijeme

**Retrospektivna** (prikupljanje i analiza podataka u proteklom vremenu)

**Prospektivna** (prikupljanje i analiza podataka u vremenu koje dolazi)



# Opservaciona (opažajna) ispitivanja (1)

## Studije presjeka (*Cross-sectional study*)

- Npr. upitnici za stanovništvo/pacijenate, epidemiološka ispitivanja i ispitivanje prevalencije/incidencije bolesti, propisivačke praksa.
- Predstavljaju “fotografisanje/analize postojećeg stanja” bez obzira na prošlost/budućnost.
- Provodi se u grupi pacijenata u kraćem periodu

## Istraživanja „parova“ (*Case-control study*)

- Ispitanici podijeljeni u grupe: oboljeli i bez bolesti (kontrolna grupa)
- RETROSPEKTIVNO se istražuju događaji/riziko faktori u medicinskoj istoriji ispitanika.
- Nedostatak ovih ispitivanja je slaba detekcija povezanosti uzroka i incidencije bolesti.

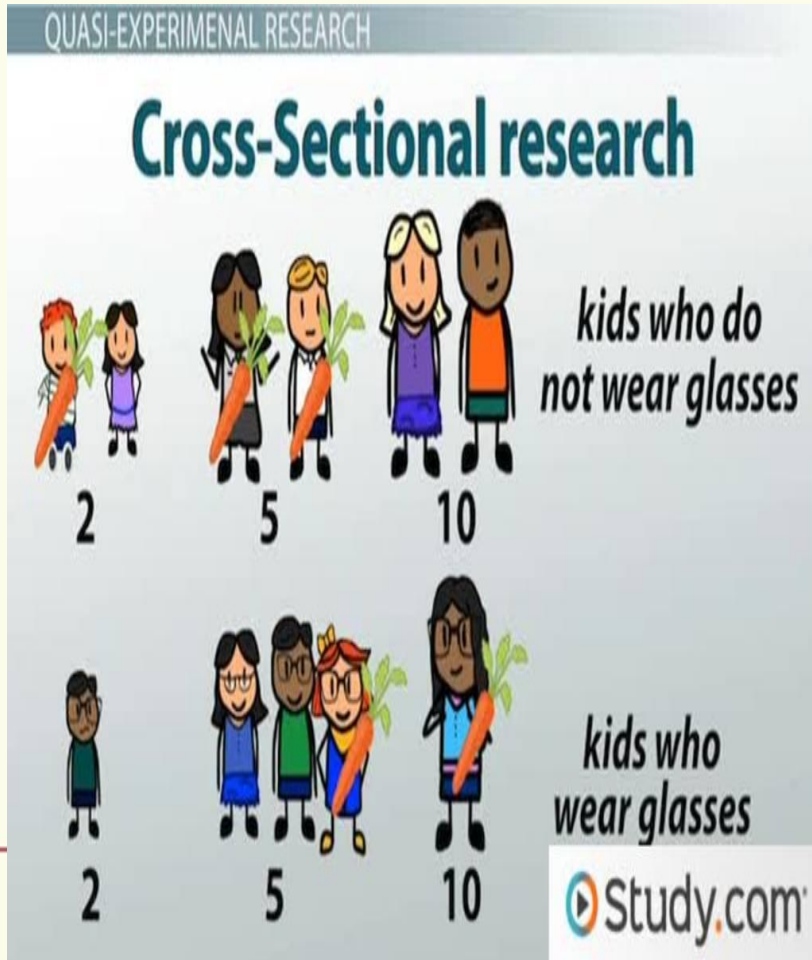
Primjer: analiza faktora *infekcije hirurške rane kod pacijenata podvrgnutih istoj operaciji (sa i bez infekcije).*



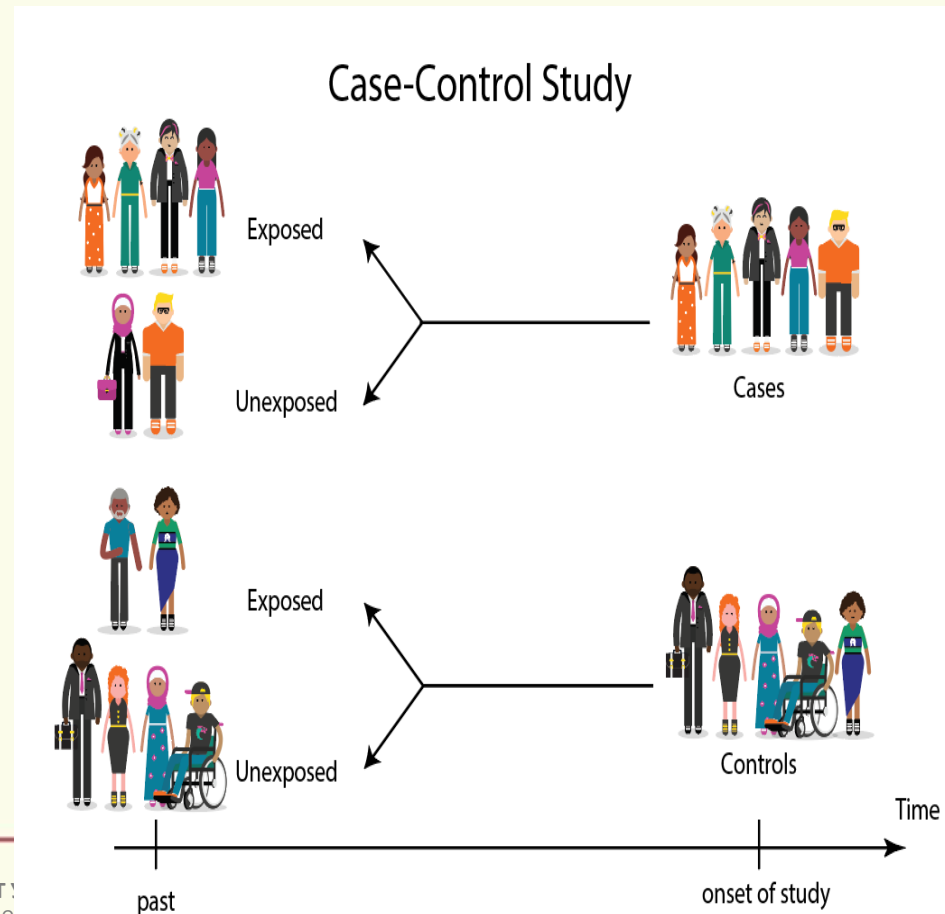
# Opsevaciona (opažajna) ispitivanja (2)

Studije presjeka  
(*Cross-sectional study*)

Istraživanja „parova“  
(*Case-control study*)



РЗИТЕТ  
IVERSITY O  
ИЦИНСК  
FACULTY OI





# Opservaciona (opažajna) ispitivanja (3)

## Kohortne studije (*Cohort studies*)

- Traju duži period i mogu biti prospektivne i retrospektivne.
- Ispitanicu: **grupa sa zajedničkom karakteristikom** (faktor rizika, izloženi) i **kontrolna grupa** (bez faktora rizika, neizložena).
- Ove studije proučavaju: vremenski slijed/uzročnost faktora i nastanka bolesti.
- Npr. *prognoza bolesti, efekat liječenja, farmakovigilansa, kvalitet života.*
  
- *Primjeri*
- **Framingamska studija** (trajala kr35 godina) – uticaj faktora rizika (hipertenzija, holesterol, alkoholizam, fizička aktivnost, pušenje) na pojavu ishemijske bolesti srca
- **Studije sa ljekarima u UK** – uticaj pušenja na pojavu karcinoma pluća između pušača i nepušača.
- **Studija incidence KVS bolesti kod medicinskih sestara** u odnosu na prisustvo gojaznosti ili ne (Slika na sljedećem slajdu).

# A Prospective Cohort Study

The Cohort

**117,000 Nurses**  
**without cancer**  
**or CVD**

After time has elapsed  
investigators use the  
prospectively collected  
data to answer many  
questions.

We need to understand  
determinants of heart  
disease in women.



Start  
of Study

Enroll & assess  
exposures at  
the beginning.

Obese

Lean

Compare  
incidence of  
heart attack

Follow-up

The study is planned & designed to answer questions in a specific area. Non-diseased subjects meeting eligibility criteria are enrolled. Detailed baseline information on lifestyle & exposures is collected from each & they are followed over time.

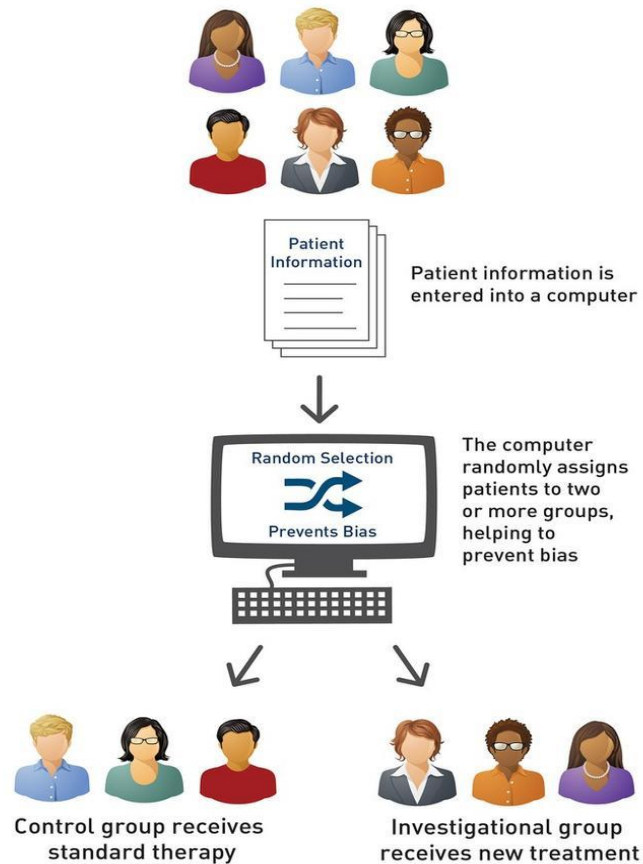
# Klinička ispitivanja – randomizovana i kontrolisana (1)

„Zlatni standard“ svih kliničkih istraživanja.

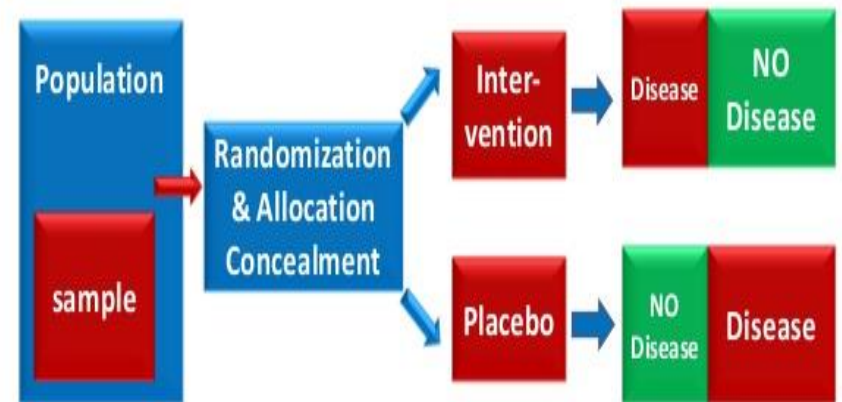
- Ispitanici imaju slične karaktersitike na početku ispitivanja.
- *Randomized control trial* (RCT) – čest naziv.
- RCT - najsigurnije dokazaju efikasnost i sigurnost lijeka/liječenja
- **Ključni faktori pouzdanosti u RCT su: randomizacija ispitanika, kontrolne grupe i maskiranje (blinding ) ispitivanih grupa.**
- **Randomizacija** – rasoređivanje ispitanika u ispitivane grupe slučajnim odabirom (*random*). Najčešće je 50% šansa za neku grupu.
- **Ispitivana grupa** – dobija eksperimentalnu intervenciju (terapija,dijeta...)
- **Kontrolna grupa** - prima **placebo ili standardnu aktivnu terapiju.**
- Klinička ispitivanja je jedino moguće provoditi **prospektivno.**

# Klinička ispitivanja – randomizovana i kontrolisana(2)

## CLINICAL TRIALS RANDOMIZATION



## RCT Study Design





# Primjer kliničkog ispitivanja-randomizovano i kontrolisano (RCT)



*Da li veće doze zračenja produžavaju preživljavanje oboljelih od astrocitoma mozga visokog histološkog gradusa?*

- Ispitanici: 474 bolesnika sa karcinomom visokog histološkog gradusa?
- **Randomizacija:** u 2 grupe
- **Intervencija:** postoperativna radioterapija
- **Ispitivana grupa** ukupna doza od 60 Gy  
**Kontrolna grupa** ukupna dozom od 40 Gy
- **Ishod:** vjerovatnoća ukupnog preživljavanja

- **Prospektivno istraživanje.**
- **Ispituje se efikasnost terapije .**
- **Eksperimentalno istraživanje .**
- **Ključan postupak: randomizacija!**
- **Interventna/eksperimentalna** (ispitivani radioterapijski postupak, odnosno veća doza radioterapije) i kontrolna (standardno liječenje)

# Dizajn kliničkih ispitivanja

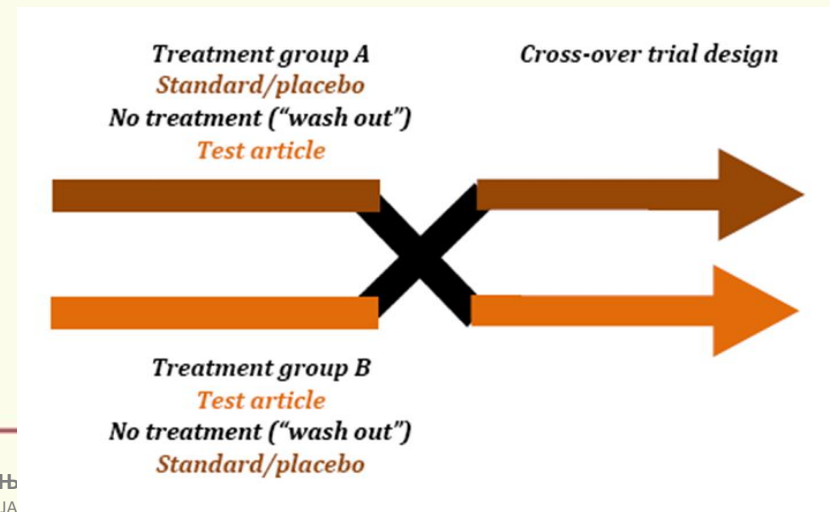
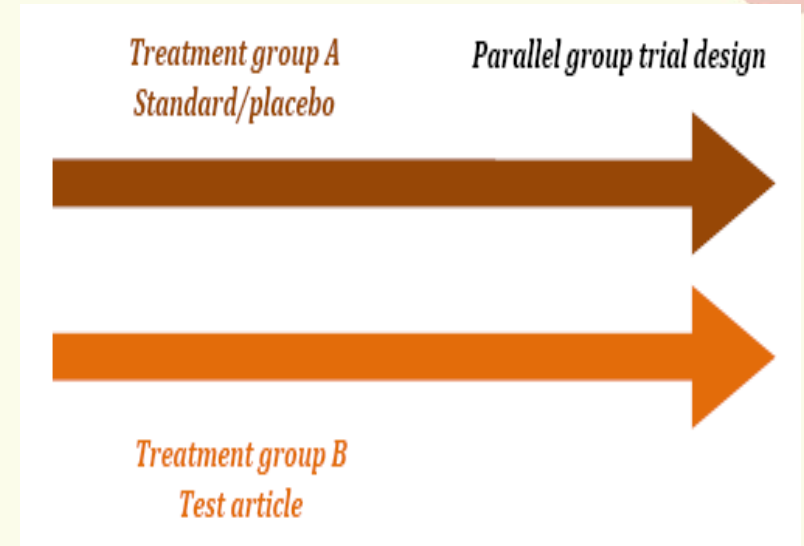
- Obaveznom randomizacijom se dobija 50% šansa za određen tretman.

## Najčešći dizajn **paralelni dizajn**:

- **Interventna (eksperimentalna) grupa:**  
dobija eksperimentalni lijek + standardno liječenje
- **Kontrolna grupa:**  
dobija placebo + standardno liječenje

## Mogući je i **cross – over dizajn**:

U dvije grupe, ispitanici dobijaju eksperimentalni lijek ili kontrolni (placebo + standardnu terapiju). Nakon toga slijedi privremen prekid “wash-out period”. Nastavak studije sa tretmanom iz druge grupe (*crossover*).





# Placebo u kliničkim ispitivanjima (1)

- *Placebo (lat.) - svidjeti se.*
- Placebo je **inertna supstanca, odnosno, postupak ili zahvat koji nema terapijsku efikasnost u toku primjene.**
- Placebo efekat je stvaran je i može se kvantifikovati (fizičke i mentalne promjene), a imaju ga tzv. ispitanici - placebo reaktori. Nije ga moguće izazvati kod svake osobe.
- Placebo „imitira“ lijek koji se ispituje - izgled, oblik, boja - isti kao ispitvani lijek

## U ispitivanjima, placebo omogućava:

- Objektivnu procjenu novog lijeka.
- Eliminaciju lažno pozitivnih/negativnih rezultata
- Razlikovanje farmakodinamskih od psihičkih efekata



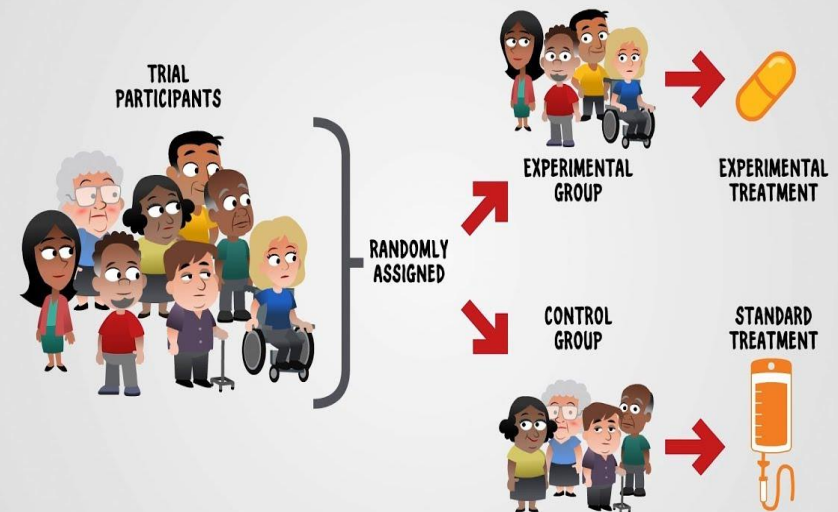


## Placebo u kliničkim ispitivanjima (2)

- **Primjena SAMO PLACEBA (bez standardne, dostupne terapije) je dozvoljena samo:**
  - Kada za ispitivanu bolest/stanje nema dokazanog efikasnog tretmana (danas rijetko)
  - Kad primjena placebo ne izaziva preveliki rizik, uprkos postojanju efikasnog tretmana (bolesti blagog kliničkog toka i sa mogućeg spontanog oporavka)
  - Primjenljiv u stanjima sa izraženom placebo indukcijom (psihosomatske bolesti).
- **Danas u kontrolnim grupama ispitanika placebo uglavnom dodaje standardnoj dostupnoj terapiji (add-on dizajn).**
- Ispitanici na placebo dobijaju svu suportivnu njegu kao i oni koji dobijaju test/aktivni ekspiremnitalni lijek.
- Primjenom placebo je omogućeno mjerenje apsolutnog efekta ispitivanog lijeka.

# Randomizacija u kliničkim ispitivanjima

- Ispitanici randomizacijom (slučajnim izborom) idu u neku od ispitivanih grupa:
  - **KONTROLNA** grupa dobija standardni tretman + placebo.
  - **ISPITIVANA/EKSPERIMENTALNA** grupa dobija novi /eksperimentalni lijek.
  - Svaki ispitanik ima jednaku vjerovatnost pripasti bilo kojoj podgrupi.
  - Važno je imati listu randomizacije sa podacima ispitanika i grupama!
  - Randomizacija se danas obavlja preko održanih informatičkih programa. Nekada su se koristile tabele slučajnih brojeva i sl.
- 
- **Važnost randomizacije:**  
smanjuje pristrasnost u izboru ispitanika i  
grupe ispitanika su slične/uporedive



# „Zaslijepljivanje“- *blinding*- u kliničkim ispitivanjima

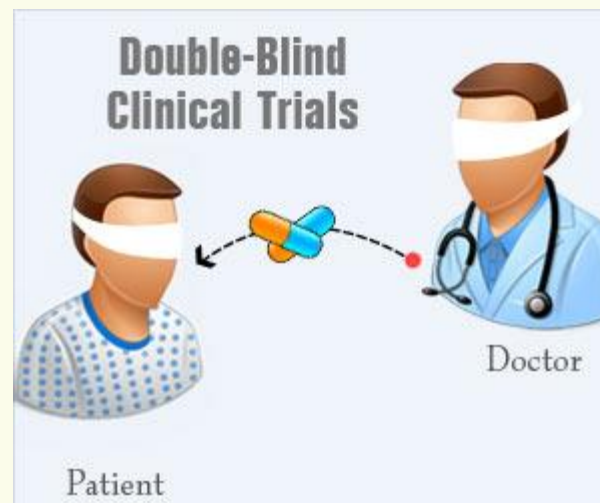
- Ispitaniku, istraživaču ili evaluatoru rezultata ispitivanja nije poznato da li je primijenjen **ispitivani lijek ili placebo**.

Postoje sljedeća „zaslijepljena“ ispitivanja:

- **Jednostruko slijepo** (*single blinded* - “slijep” je ili sam ispitani ili samo istraživač ili evaluator (rijetko)).
- **Dvostruko slijepa** (*double blinded* - “slijepi” su dvije od tri vrste učesnika, npr. i istraživač i ispitani)
- **Trostruko slijepa** (“slijepi” svi učesnici).

- **Zaslijepljivanje se postiže primjenom PLACEBA.**

- **Zaslijepljivanjem se sprječava pristranost (*bias*):** istraživača ili evaluatora u analizi rezultata ispitivanja ili ispitnika, u smislu sprječavanja preuveličavanja ili minimizacije terapijskog efekta ispitivanog lijeka.



# INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS DAY (ICTD)



ICTD celebrates the day in 1747 when naval surgeon James Lind began his study on sailors with scurvy, the world's first clinical trial.

**Celebrated  
internationally  
on May 20<sup>th</sup>  
every year**

ECRIN, a European organisation that supports multinational clinical trials, is proud to host an annual conference in honour of ICTD.

[www.eclin.org](http://www.eclin.org)



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



## Hvala na pažnji