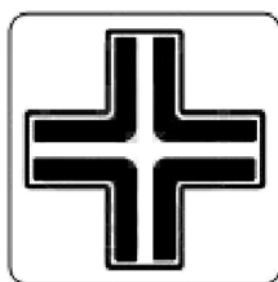


# ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

PRVI SIMPOZIJ:

ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU



TUZLA, DECEMBAR 2013.

# ZBORNİK RADOVA

**SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA**

PRVI SIMPOZIJ:

ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

Hotel „Tuzla“, Tuzla 07.12. - 08.12.2013.

**Tuzla, Bosna i Hercegovina, decembar 2013.**

# ZBORNİK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

PRVI SIMPOZIJ:

ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

Hotel „Tuzla“, Tuzla 07.12. - 08.12.2013.

**Komisija za edukaciju, validaciju i bodovanje stručnih predavanja:**

Miralem Smajić mr.ph.

Emilija Spaseska Aleksovska mr.ph.

Dario Mlinarić mr.ph.

**Organizacioni odbor/Upravni odbor:**

Dženita Mišić mr.ph.

Dr.sc. Midhat Jašić, van.prof.

Eldina Rizvić mr.ph.

Alma Jahić mr.ph.

Nihad Hadžibegić mr.ph.

Miralem Smajić mr.ph.

Alma Salkić mr.ph.

Almira Berbić mr.ph.

Fajza Šabanović mr.ph.

Dario Mlinarić mr.ph.

Lejla Ahmetović mr.ph.

Amer Osmanović mr.ph.

Lejla Berbić mr.ph.

Selma Imširagić – Zovko mr.ph.

Dragan Nikić dipl. iuris. (Sekretar Komore)

**IZDAVAČ:**

KOMORA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

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

**ZA IZDAVAČA:**

Aida Smajić mr.ph.

UREDNIK ZBORNIKA RADOVA

Miralem Smajić mr.ph.

**DIZAJN I IZGLED:**

Amer Osmanović mr.ph.

**ŠTAMPA:**

FAKOM

Tuzla

# SADRŽAJ

1. Predgovor .....	5
2. mr.ph. Tina Marković <b>Uloga farmaceuta u savremenom zdravstvu .....</b>	<b>7</b>
3. mr.ph. Almira Berbić, mr.ph. Samra Suljić <b>Uloga zdravstvenih radnika u uspostavljanju farmakovigilanciskog sistema .....</b>	<b>13</b>
4. mr.ph. Alma Salkić, mr.ph. Amra Butković <b>Značaj studija forsirane degradacije u ispitivanju stabilnosti lijeka .....</b>	<b>21</b>
5. dr.sci.Mirjana Đukić, red.prof. <b>Promena redoks homeostaze kod alkoholičara na terapiji Disulfiramom .....</b>	<b>29</b>
6. prof.dr.sc. Mensura Aščerić <b>Uloga kliničkog farmaceuta u liječenju bolesnika.....</b>	<b>37</b>
7. mr. ph. Lejla Ahmetović, mr.ph. Miralem Smajić, Dr.sc. Midhat Jahić, vanr.prof. <b>Primjena i efikasnot novijih generacija flourokinolona.....</b>	<b>42</b>
8. mr.ph. Dario Mlinarić, mr.ph. Ivora Mlinarić, mr.ph. Admira Dervišević <b>Uloga farmaceuta u prevenciji i terapiji benigne hiperplazije prostate.....</b>	<b>51</b>
9. prof.dr.sc. Mensura Aščerić, mr.ph Alma Jahić <b>Liječenje infekcije urinarnog trakta kod djece predškolske dobi.....</b>	<b>58</b>
10. mr.ph. Lejla Serdarević <b>Uloga farmaceuta u nefarmakološkom tretmanu tip 2 diabetes mellitusa .....</b>	<b>74</b>
11. mr.ph. Eldina Rizvić <b>Uticaj farmaceutskog marketinga na odnos pacijent-zdravstveni radnik.....</b>	<b>83</b>
12. mr.ph. Dario Mlinarić, .ph. Ivora Mlinarić, mr.ph. Admira Dervišević <b>Klinički signifikantne interakcije među lijekovima u svakodnevnoj praksi .....</b>	<b>91</b>

## **PREDGOVOR**

Poštovane kolegice i kolege,

Sa ponosom i zadovoljstvom Vam predstavljamo PRVI SIMPOZIJ MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA, sa međunarodnim sudjelovanjem, čija radna tema „Uloga farmaceuta u savremenom zdravstvu“ ima za cilj da definira koja su to područja u kojima savremeni farmaceut svojim znanjem i iskustvom može pomoći u unapređenju zdravstvene zaštite, omogućiti pacijentu pravilno informisanje o djelovanju lijekova i njihovim nuspojavama, kao i međusobnim interakcijama lijekova.

Cilj simpozija je također i redefiniranje uloge farmaceuta u savremenom zdravstvenom sistemu, njegovo aktivno uključivanje u proces liječenja koji ne uključuje samo prostu primjenu lijekova, nego često i savjet o pravilnoj ishrani, pravilnom konzumiranju dodataka prehrani koji su često van kontrole ljekara, a koji uključuju veoma važne preparate sa ljekovitim djelovanjem, koje može imati za posljedicu promjene hormonskog balansa, sedativni učinak, jačanje imunog sistema ili adaptogeno djelovanje.

Ovi preparati često mogu utjecati na efikasnost nekih lijekova, tako da je uloga farmaceuta u ovom području nezamjenjiva u smislu sprečavanja negativnih učinaka koji pri tom mogu nastati.

Nadamo se da će ovako važan događaj pomoći unapređivanju i poboljšanju statusa naše profesije, te pomoći boljem razumijevanju uloge farmaceuta u savremenom zdravstvu.

### UKRATKO O KOMORI:

- Komora magistara farmacije Tuzlanskog kantona osnovana je na Osnivačkoj skupštini 23.12.2012 godine u Tuzli iz ogranka Tuzla, Međukantonalne farmaceutske komore.
- U sudski registar pri Općinskom sudu u Tuzli upisana je dana 10.01.2013. godine, čime je ispoštovan član 221. Zakona o zdravstvenoj zaštiti FBiH («Službeni glasnik FBiH» broj:46/10) i Komora nastavlja svoj dugogodišnji kontinuitet postojanja sada u statusu pravne osobe.
- 02.02.2013. godine na Izornoj skupštini izabrano je rukovodstvo Komore. Za predsjednicu Komore izabrana je Aida Smajić mr.ph., a za predsjednicu Upravnog odbora mr.ph Dženita Mišić. Ostali članovi Upravnog odbora su:

## **PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU**

- Lejla Berbić, Fajza Šabanović, Miralem Smajić, Dario Mlinarić, Eldina Rizvić, Alma Jahić, Lejla Ahmetović, Almira Berbić, Alma Salkić, Amer Osmanović, Nihad Hadžibegić i Selma Imširagić-Zovko. Za članove Nadzornog odbora imenovani su: Samra Saleović, Melisa Arapčić, Faida Feriz-Babović.
- U narednom periodu rukovodstvo Komore vrijedno radi na donošenju neophodnih normativnih akata potrebnih za rad i u punom kapacitetu preuzima provođenje zakonskih obaveza i nadležnosti.
- Ostvaruje se saradnja sa svim kantonalnim komorama u Federaciji i drugim relevantnim institucijama u BiH.

U nadi da će te uživati u programu simpozija, srdačno Vas pozdravljamo,

**PREDSJEDNICA KOMORE MAGISTARA FARMACIJE TK**

**Aida Smajić, mr.ph.**

**PREDSJEDNICA UPRAVNOG ODBORA**

**Dženita Mišić, mr.ph.**

## ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

mr. ph. Tina Marković

### Sažetak

Uloga farmaceuta posljednjih dvadeset godina nije samo da služi interesima zdravstva kao dio tima zdravstvene zaštite, nego i interesima pacijenta na direktan ili indirektan način. Na direktan način davanjem savjeta ili informacija, a na indirektan edukacijom ostalih zdravstvenih radnika i promocijom zdravlja. Tradicionalna uloga farmaceuta u pripremi, distribuciji i izdavanju lijekova značajno se promijenila i pomjerila prema pružanju kvalitetne farmaceutske-terapijske usluge. Od farmaceuta, kao stručnjaka za lijek, očekuje se aktivnije učešće u praćenju propisivanja, izdavanju, primjeni lijekova i praćenju efikasnosti i bezbjednosti terapije, što podrazumjeva ravnopravne uloge farmaceuta i ljekara u postizanju krajnjeg cilja- liječenja bolesnika.

**Ključne riječi:** farmaceutska njega, savjetovanje, samonjega, palijativna njega, prevencija bolesti

Današnji zadaci farmaceuta se temelje na rezoluciji Svjetske zdravstvene organizacije „Uloga farmaceuta u promjenjenoj strategiji o lijekovima“, kojom se farmaceut obavezuje dapruža utemeljene i objektivne savjete o lijekovima i njihovoj upotrebi, propagira koncepciju farmaceutske njege

u cilju racionalne upotrebe lijekova te aktivno sudjeluje u prevenciji bolesti i očuvanju zdravlja.(1) Farmaceuti su profesionalci usmjereni prema zdravstvenim potrebama svojih pacijenata.

Napredovanjem nauke i tehnologije mijenja se i uloga farmaceuta, koja je do sada bila usmjerena na sam lijek, njegovu hemiju i izdavanje. Danas se od farmaceuta očekuje da primjeni svoje znanje i aktivno učestvuje u liječenju i edukaciji svojih pacijenata.

Farmaceut modernog doba treba pružati znanje u vezi:

- Farmaceutska njega
- Savjetovanja i informisanja o lijekovima
- Racionalnoj upotrebi lijekova
- Samonjezi i samomedikaciji
- Palijativne njege
- Farmakovigilance

### Farmaceutska njega

Filozofija farmaceutske njege se ogleda u praksi u kojoj je pacijent primarni korisnik farmaceutskih usluga. Farmaceutska njega je fokusirana na stavove, ponašanja, obaveze,

zabirnutost, funkciju, znanje, odgovornost i vještine farmaceuta u pružanju terapije s ciljem postizanja određenih terapijskih rezultata prema zdravlju pacijenta i njegovom kvalitetu života. Konceptija farmaceutske njege nije statična i jednoznačna, nego se razvija i ugrađuje u apotekarsku praksu pojedinih zemalja na različite načine. Osposobljavanje farmaceuta za

provođenje farmaceutske njege zahtjeva i nadopune u obrazovanju farmaceuta u slijedećim oblastima: farmakologiji i farmakoterapiji, farmaceutskoj informatici, komunikacijskim vještinama, medicinskoj i farmaceutskoj etici, farmakoekonomici, farmakoepidemiologiji (2).

Socioekonomski razlozi imaju najveću ulogu u pružanju farmaceutske njege, racionalnoj uporebi lijekova i razvoju farmaceutske njege. Starenjem stanovništva prevalenca hroničnih oboljenja je u porastu i opseg lijekova se proširuje. Dok je odgovarajući lijek neophodan

za očuvanje zdravlja, posljedice neodgovarajuće terapije su prilično velike i za pacijenta i

generalno za društvo. Osigurati racionalnu upotrebu lijekova porebno je omogućiti u svim zemljama u razvoju. Ovdje farmaceuti igraju ključni ulogu u zadovoljavanju potreba društva i

individua.(2) U našem zdravstvenom sistemu rad farmaceuta još nije prilagođen koncepciji farmaceutske njege, pri čemu se ne poštuju smjernice SZO. Da bi se olakšala provedba smjernica SZO te ostvario zacrtan razvoj zdravstva u Europi, 1992. godine osnovana je udruga nacionalnih farmaceutskih organizacija EuroPharm Forum, koja djeluje pri

regionalnom uredu za Europu u Kopenhagenu. U deklaraciji „Uloga farmaceuta u pružanju individualne njege pacijentima“ EuroPharm Forum 2010. godine navodi ulogu farmaceuta u pružanju njege pacijentu u kontekstu farmaceutske njege i shodno tome trebalo bi da je:

- dobrobit pacijenta farmaceutu mora biti na prvom mjestu
- farmaceut pacijentu svojim znanjem nudi upute o racionalnoj potrošnji lijekova
- farmaceut treba da pomoviše medicinu zasnovanu na dokazima
- farmaceut surađuje sa ostalim zdravstvenim radnicima u pružanju usluga pacijentu da bi se pružio što kvalitetniji tretman pacijentu uz što bolji ishod terapije
- farmaceuti doprinose promociji zdravlja i prevenciji bolesti uključujući i savjetovanje u načinu života (3)

### Savjetovanje i informisanje o lijekovima

Pružanje savjeta i informacija o lijekovima predstavlja temelj kliničke prakse farmaceuta i

predstavlja njegovu profesionalnu obavezu. Te informacije moraju biti tačne, potpune i

zasnovane na medicinskim činjenicama i dokazima. Da bi odgovorio tom zadatku, farmaceut stalno usavršava svoja stručna znanja u procesu kontinuirane edukacije.

Osnovna svrha savjetovanja i informiranja je:

- biti siguran da je pacijent razumio način upotrebe lijeka

- uočiti i prevenirati probleme koji bi mogli oštetiti zdravlje pacijenta

Navažnija stvar je komunicirati s pacijentom, na jasan i jednostavan način, ne koristiti profesionalne izraze koji bi mogli prouzrokovati zbunjenost kod pacijenta. Iako farmaceut zna



puno toga o lijeku, treba izdvojiti samo informacije koje su bitne za taj individualni slučaj.

Voditi dijalog s pacijentom, te mu postavljati otvorena pitanja na koje pacijent treba dati odgovore koji će nam potvrditi da je razumio naše upute o lijeku. Pacijent treba biti aktivno

uključen i imati osjećaj kontrole nad vlastitim liječenjem(4).

Dijalog bi trebao imati slijedeće rezultate:

- farmaceut je ubijeđen da je pacijent dobio pravi lijek

- farmaceut je ubijeđen da je pacijent razumio informaciju

Svaki pacijent ima potrebu za drugačijim informacijama, zato farmaceut treba znati prepoznati i najvažnije je „čuti“ pacijenta. Svrha savjetovanja i informiranja o lijeku jeste da onog momenta kad pacijent uzme lijek ima slijedeće informacije:

- Za što lijek služi?
- Na koji način se koristi lijek?
- Koliko dugo treba primjenjivati lijek?
- Kako i gdje čuvati lijek?
- Kao prepoznati nuspojave?

Da bi se zadatak informiranja pacijenta što uspješnije obavio, i svim slučajevima treba istovremeno koristiti usmena i sva dostupna pismena sredstva (brošure). Ova činjenica je vrlo važna jer pisana informacija, kada nije praćena usmenom informacijom, može prouzrokovati nesporazume i zabune, dok se bilo koja usmena informacija bez ikakve pisane informacije može lako zaboraviti.(5)

Najbolji ishod terapije lijekovima može se postići samo ako pacijent razumije terapiju i ako poštuje režim uzimanja lijeka. Osnovni uslov za postizanje ovog cilja jeste dobro informisan pacijent.

### **Racionalna upotreba lijekova**

Farmaceuti iz apoteka su sastavni dio tima primarne zdravstvene zaštite i imaju glavnu ulogu u podršci racionalnom

propisivanju lijekova i racionalnoj upotrebi lijekova. Uloga farmaceuta u racionalnoj potrošnji lijekova se ogleda u :

-Praćenje potrošnje lijekova.

-Sudjelovanje u farmakoepidemiološkim studijama i kliničkim ispitivanjima lijekova.

-Sudjelovanje u izradi farmakoekonomskih analiza.

-Direktan uticaj na smanjenje polipragmazije (OTC - lijekovi).

Farmaceut savjetuje pacijenta o njegovom izboru over-the-counter (OTC) proizvoda, a također treba biti u stanju motivirati pacijenta da potraži savjet liječnika.

*Polipragmazija* je neracionalno i nesvrhsishodno davanje višeterapijskih pripravaka za koje nema dokaza o korisnosti u liječenju. (5)

Racionalna upotreba lijekova sa stanovišta farmaceutske profesije, znači upotrebu pravog lijeka za pravu osobu, u pravoj dozi, na pravi način i u pravo vrijeme. Osim toga, racionalna upotreba lijekova podrazumjeva i obezbjeđivanje lijeka po razumnoj cijeni.

### **Samonjega i samomedikacija**

Uloga farmaceuta se mijenja, on više nije samo dobavljač lijekova i medicinskih sredstava, već i član tima za pružanje zdravstvene zaštite. Danas u društvu imamo novi trend prevencije zdravlja u obliku samoliječenja i samomedikacije.

Prema WHO *samonjega* je ono što ljudi čine za sebe kako bi bili zdravi i očuvali to zdravlje, spriječili oboljenja i suočili se s bolešću. Ovaj široki koncept obuhvata: higijenu, ishranu, način života, faktore sredine, socio-ekonomske faktore i samomedikaciju.

*Samomedikacija* je izbor i upotreba lijekova od strane pojedinca u cilju tretiranja samoustanovljene bolesti ili simptoma. Samomedikacija je jedan od elemenata samonjege. Odgovorna samomedikacija zahtjeva :

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

1. Da su lijekovi koji se koriste dokazano bezbjedni, kvalitetni i efikasni
2. Da su lijekovi koji se koriste preporučeni za stanja koja su samoustanovljiva i za neka hronična ili rekurentna stanja (nakon predhodno dobijene liječničke dijagnoze).

Ovakvi proizvodi trebaju biti dopunjeni informacijama, koje objašnjavaju: kako uzimati lijek, moguće sporedne efekte, kako treba nadgledati moguće efekte lijeka, moguće interakcije, mjere predostrožnosti i upozorenja, vrijeme upotrebe i kada treba zatražiti savjet profesionalca (1).

Farmaceutska njega dobija sve veći značaj što su izazovi samonjege veći. Veće učešće farmaceuta u samonjezi za njih podrazumjeva i veću odgovornost prema svojim kupcima i povećanu potrebu za opravdanjem svojih postupaka. Porast samonjege uzrokovalo je nekoliko faktora. A to su: socioekonomski faktori, načinživota, obezbjeđeni pristup lijekova, povećanasposobnost za liječenjem određenih bolestisamonjegom, veća dostupnost medicinskihproizvoda (1).

Farmaceut ima nekoliko uloga u samonjezi. Neke od njih su:

- Kao komunikator

Farmaceut treba inicirati dijalog s pacijentom kako bi dobio odgovarajuće podatke o istoriji bolesti. Da bi pravilno procjenio stanje pacijenta, farmaceut pacijentu mora posaviti ključna pitanja i prenijeti mu najbitnije informacije.

Farmaceut mora biti spreman i adekvatno osposobljen za obavljanje odgovarajućih provjera specifičnih stanja i oboljenja, ne narušavajući pri tome autoritet propisivača. Farmaceut mora obezbjeđiti adekvatne informacije o lijeku (1).

- Kao snabdjevač kvalitetnim lijekovima

Farmaceut se mora pobrinuti da proizvodi koje kupuje dolaze iz respektabilnih izvora i dobrog su kvaliteta (1).

- Kao trener i supervizor

Da bi se obezbjedila savremena i kvalitetna usluga, farmaceut se mora ohrabriti da učestvuje u kontinuiranom razvoju profesije, kao npr. u kontinuiranoj edukaciji. Farmaceut često pomaže nefarmaceutsko osoblje i zato se on mora pobrinuti da usluge koje pruža pomenuto pomoćno osoblje zadovoljavaju uspostavljene standarde u praksi (1).

- Kao saradnik

Farmaceuti moraju razviti kvalitetne saradničke odnose sa: ostalim zdravstvenim profesionalcima, nacionalnim profesionalnim asocijacijama, farmaceutskom industrijom, vladama (kantonalnim, federalnim), pacijentima i širom javnošću. Ova praksa će stvoriti mogućnosti za bolje iskorištavanje raspoloživih sredstava i ekspertize, za ramjenu informacija i iskustva, sve u cilju poboljšanja samonjege i samomedikacije (1).

- Kao promoter zdravlja

Budući da je član zdravstvenog tima, farmaceut mora: učestvovati u procjeni zdravstvenog stanjakako bi identifikovao postojeće i potencijalne zdravstvene probleme jedne zajednice; učestvovati u kampanjama za promociju zdravljačiji je cilj podizanje nivoa zdravstvene svijesti isprečavanje oboljenja; pružati savjetepojedincima i pravim informacijama impomoćida naprave prave zdravstvene izbore. Najvažnije je reći da farmaceuti daju savjete kako tretiratisimptome, ali ne uspostavljaju dijagnozu. Ako jepotrebno pacijenta treba upunititi odgovarajućemprofesionalcu (1).

Prednost samonjege jeste da aktivno učešćefarmaceuta u samonjezi šteti vrijeme ljekarima, te na taj način se postiže i otvara mogućnost da ljekari posvete veću pažnju pacijentima sa težimoboljenjima. Kod blažih tegoba samomedikacija se smatra boljim izborom nego odlazak kod ljekara. Naprimjer, kod glavobolje (80%), gljivičnih infekcija stopala (79%), žgaravice (62%), migrene (62%), prehlade (62%), kašlja (56%) ljudi primjenjujesamomedikaciju. Glavni faktori koji utiču napojedinca o kupnji nekog lijeka bez recepta jesupogodnost i trošak. Dobivanje potrebnihinformacija i savjeta o liječenju blažih simptomapomoću OTC lijekova bitni su za napredak odgovorne samomedikacije, a upravo tu najvećuulogu preuzimaju farmaceuti (4).

### **Uloga farmaceuta u prevenciji bolesti**

Uloga farmaceuta u prevenciji i kontroli bolesti jasno je prepoznata i sastavni je dio brojnihinicijativa pokrenutih od strane SZO, FIP i drugihmeđunarodnih institucija. Najvažnijimprioritetom se smatra prevencija rizika odkardiovaskularnih bolesti, malignih oboljenja, hroničnih respiratornih bolesti i dijabetesa. Brzi tempo života prilagođen današnjim potrebamačovjeka doprinosi prevalenciji i incidencijipredhodno spomenutih bolesti. Pod pojmomintervencije farmaceuta podrazumjevaju se sveaktivnosti farmaceuta koje mogu dovesti doodgovarajućih promjena u pogledu unapređenjaterapije i općenito javnog zdravstva.

### **Uloga farmaceuta u prevenciji i kontroli astme**

Astma je hronična bolest disajnih puteva kojukarakteriše upala disajnih puteva, povećanareakcije na razne stimulanse i opstrukcijadisajnih puteva koja se poništava spontano ilikao rezultat na odgovarajuću terapiju.

Farmaceuti mogu educirati pacijente pružanjempodatka o vrstama astme i svrsi lijekova zaastmu, zatim mogu pokazivati kako se koristitiinhalacijskim lijekovima. Pored toga, farmaceutimogu pacijente koji koriste OTC lijekove uputitiljekaru na adekvatnu medicinsku njegu.

Farmaceuti može biti osebujan izvor važnihinformacija za ostale članove zdravstvenezaštite. Farmaceut može kontrolirati i preveniratiastmu, tako što će:

1. Educirati bolesnika o lijekovima astmu.
2. Uputiti pacijenta o pravilnim tehnikama zaudisanje lijekova.
3. Pratiti korištenje lijekova za pomoć uidentifikaciji bolesnika koji loše upravlja astmom.
4. Ohrabriti bolesnika koji kupuje OTC da tražimedicinsku njegu.
5. Pomoći pacijentima iz bolnice da razumijusvoju plan upravljanja astmom (6).

### **Uloga farmaceuta u palijativnoj njezi**

Farmaceuti imaju ključnu ulogu u pružanje palijativne njege i farmaceuti bi trebali biti sastavni članovi interdisciplinarnih timova zapalijativnu njegu. Prema SZO palijativna njega je definirana kao aktivna njega prema pacijentima čija bolest ne odgovara na tretman (7). Zadatakpalijativne njege je postizanje što kvalitetenijegživota pacijenta i njegove porodice.

Farmaceutska njega se definiše kao direktnaobaveza pružanja lijekova vezanih za postizanjeodređenih ishoda koji poboljšavaju kvalitetživota pacijenta (8). Medicinska terapija je djelomično temeljkontrole simptoma u palijativnoj njezi. Visokokvalitetna palijativna njega zahtijeva itradicionalne i proširene farmaceutskeaktivnosti, uključujući razne kliničke, obrazovne, administrativne odgovornosti:

1. Procjena prikladnosti lijekova i osiguravanjeblagovremeno pružanje efikasnemedikamentozne terapije za kontrolu simptoma

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

2. Savjetovanje tima u vezi medikamentozne terapije
3. Osigurati da pacijenti razumiju i slijede upute vezane za lijekove
4. Pružanje efikasnih mehanizama za sastavljanje lijekova od nestandardnih oblika lijekova
5. Osiguravanje sigurnog i pravog odlaganje svih lijekova nakon smrti.
6. Uspostavljanje efektivne komunikacije salicenciranim agencijama (9).

### Farmakovigilanca

Farmaceutska uloga je na prvom mjestu izvještavanje centara farmakovigilance o neželjenim reakcijama koje nastaju nakon što pacijent upotrijebi lijekove, propisane ili ne od strane ljekara. Farmaceut će obavijestiti pacijenta o mogućim nuspojavama, interakcijama, kontraindikacijama i mjerama koje treba poduzeti (10).

### Literatura:

1. Resolution WHA 47.12 Role of the Pharmacist in Support of the WHO Revised Drug Strategy, 47th World Health Assembly, Geneva, May 1994.
2. The Role of the Pharmacist in the Health Care System, WHO Second Meeting, Tokyo, Japan, 31 August - 3 September 1993.
3. The Role of the Pharmacist in Individual Patient Care, The EuroPharm Forum declaration, 2010.
4. The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication, WHO/DAP/98.13, Geneva, 1998.
5. Profesionalni ciljevi dobre apotekarske prakse, Vogošća, 1999.
6. The Role of The Pharmacist in Improving Asthma Care *Nih Publication, No. 95-3280, July 1995.*
7. Lipman AG. Pain management in the home care and hospice patient. *J Pharm Pract.* 1990;3:1-11
8. Lipman AG. Pain management in the home care and hospice patient. *J Pharm Pract.* 1990;3:1-11)
9. American Society of Health-System

Pharmacists. ASHP statement on the pharmacist's role in hospice and palliative care. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002; 59:1770-3.

10. Appendix to Resolution AP (97) 2 on the development of the function of pharmacists and the adaptation of their initial training (adopted by the committee of ministers on 30 September 1997 at the 602nd meeting of the ministers' deputies) provisional version

## ULOGA ZDRAVSTVENIH RADNIKA U USPOSTAVLJANJU FARMAKOVIGILANCIJSKOG SISTEMA

mr. ph. Almira Berbić, mr. ph. Samra Suljić

### Sažetak

Farmakovigilanca u Bosni i Hercegovini bitno se razlikuje od farmakovigilance kako u Evropskoj Uniji, tako i u regionu. Razlike su prisutne već na nivou definisanja osnovnih pojmova, rokova prijave neželjenih reakcija na lijek, te dužnosti različitih strana uključenih u sprovođenje farmakovigilancijskog sistema. Poredeći podatke Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine o prijavljenim neželjenim reakcijama na lijek sa podacima regulatornih tijela regiona i Evropske Agencije za lijekove, dolazimo do zaključka da svijest zdravstvenih radnika o važnosti prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka nije na visokom nivou. Cilj ovog rada je približiti pojam farmakovigilancije zdravstvenim radnicima, ukazati na važnost uspostavljanja funkcionalnog farmakovigilancijskog sistema i upoznati sa osnovnim principima funkcionisanja farmakovigilance na nivou Evropske Unije.

**Ključne riječi:** farmakovigilanca, neželjena reakcija na lijek

### Summary

Pharmacovigilance in Bosnia and Herzegovina is somewhat different from pharmacovigilance of the European Union, as well as from the region. The differences are present at the level of defining the basic concepts, application deadlines for adverse drug reactions, and duties of the various parties involved in the implementation of the pharmacovigilance system. Comparing the data of the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Bosnia and Herzegovina on reported adverse drug reaction data to regulatory authorities in the region and the European Medicines Agency, we come to the conclusion that the awareness of health professionals about the importance of reporting suspected side effects of the drug is not at a high level. The aim of this paper is to introduce the concept of pharmacovigilance to health workers, point out the importance of establishing a functioning pharmacovigilance system and getting familiar with the basic principles of operation of pharmacovigilance in the European Union.

**Keywords:** pharmacovigilance, adverse drug reactions

### Uvod

Farmakovigilanca podrazumijeva aktivnosti usmjerene na prikupljanje i praćenje neželjenih djelovanja lijekova i medicinskih sredstava koji se primjenjuju u humanoj medicini, uključujući obradu i procjenu dobivenih podataka u cilju zaštite zdravlja. (1)

Oblast farmakovigilance u Bosni i Hercegovini regulisana je sljedećim aktima:

1. Zakon o lijekovima i medicinskim sredstvima ("Službeni glasnik Bosne i Hercegovine", broj 58/08)
2. Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lijekove ("Službeni glasnik Bosne i Hercegovine", broj 58/12)
3. Vodič za otkrivanje i prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova

Za razumijevanje uloge farmakovigilancijskog sistema, neophodno je prvo definisati osnovne pojmove: neželjena reakcija na lijek i neželjeni događaj.

Neželjena reakcija na lijek (nuspojava) je svaka štetna i nenamjerno izazvana reakcija koja se može pojaviti pri terapijskoj dozi lijeka.(2)

Neželjeni događaj je svaki štetan i neželjen znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima), vremenski povezana sa primjenom lijeka, a koji uzročno-posljedično ne mora biti povezan sa primjenom lijeka.(1)

### Historija

Farmakovigilanca je relativno mlada naučna disciplina čiji početak se veže za jednu od najvećih katastrofa u historiji čovječanstva izazvanoj lijekovima "Talidomidsku katastrofu".

Talidomid se u ranim 60-tim godinama propisivao trudnicama za uspavljivanje i smanjenje mučnine. Njegova primjena rezultirala je sa 10 000-15 000 slučajeva teške deformacije udova (fokomelije) kod

djece čije su majke uzimale ovaj lijek.(1) Kao odgovor na "Talidomidsku katastrofu" 1968 godine Svjetska Zdravstvena Organizacija (WHO) uvodi program za međunarodno praćenje nuspojava na lijekove. Na kraju 2010 godine 134 zemlje bile su dio farmakovigilancijskog programa WHO.(3)

### Praćenje bezbjednosti registrovanih lijekova

Lijek se smatra bezbjednim ukoliko njegova očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik od štetnih reakcija koji je u vezi sa njegovom primjenom. Svaki lijek može da izazove neželjenu reakciju. Međutim, važno je istaći da kod većine pacijenata primena lijeka prolazi bez ispoljavanja ozbiljnih neželjenih reakcija. Prije nego što se lijek stavi u promet (premarketinški period), sprovode se obimna istraživanja: pretklinička ispitivanja na životinjama i klinička ispitivanja na ljudima. Programi kliničkih ispitivanja prate stroga pravila i dizajnirani su kako bi se demonstrirao pozitivan odnos koristi i rizika terapijske primjene lijeka u specifičnoj indikaciji i populaciji pacijanata. Lijek se registruje ukoliko su dokazani njegov kvalitet, efikasnost i bezbjednost, što uključuje da je pokazan pozitivan odnos koristi i rizika u trenutku registracije. Tokom pretkliničkih i kliničkih ispitivanja lijekova ne mogu se predvidjeti sve neželjene reakcije koje se mogu pojaviti nakon što lijek dođe u promet. Razlozi su sljedeći:

1. Ispitivanja na životinjama ne mogu u potpunosti predvidjeti sigurnost primjene lijeka kod ljudi,
2. Ispitanici koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima su odabrani, uslovi za primjenu su drugačiji nego u uobičajenoj kliničkoj praksi (npr. definirana prehrana, definirana fizička aktivnost, ispitanici ne uzimaju istovremeno druge lijekove,

nemaju druge bolesti), trajanje i broj ispitanika su ograničeni.

3. Do stavljanja lijeka na tržište zbog ograničenog broja bolesnika koji su lijek uzimali tokom ispitivanja mogle su biti uočene jedino češće neželjene reakcije.

4. Podaci o rijetkim neželjenim dejstvima, toksičnim učincima, dugotrajnoj upotrebi lijeka, upotrebi lijeka u posebnim skupinama bolesnika (poput djece, starijih osoba, trudnica, bubrežnih ili jetrenih bolesnika) ili o međusobnim interakcijama lijekova nepotpuni su ili nisu uopće dostupni (4).

Iz navedenih razloga znanje o bezbjednosnom profilu lijeka je ograničeno i mora se proširiti. Zato je od velikog značaja praćenje bezbjednosti svih lijekova od trenutka njihovog stavljanja u promet – poznato kao farmakovigilanca.

Ciljevi farmakovigilance su:

- procjena odnosa rizika i koristi lijeka u terapiji kroz njegov životni ciklus;
- priprema signala sumnje na neželjeno djelovanje i formiranje hipoteze;
- analiza signala i svega onog što ga čini i okružuje, posebno potvrda ili odbijanje hipoteze, procjena veličine rizika, potencijalno izložene populacije;
- kruženje informacija među zdravstvenim radnicima i pacijentima na pogodan način i moguće regulatorne mjere;
- posljedična evaluacija preduzetih mjera.

#### **Izvori informacija za učinkovitu farmakovigilancu**

- Spontano prijavljivanje nuspojava
- Kliničke i epidemiološke studije
- Medicinska literatura
- Informacije od farmaceutske industrije
- Informacije od drugih regulatornih tijela svijeta
- Registri (mortalitet, morbiditet, trudnoce i sl.)(5)

Proizvođači lijekova, zdravstvene ustanove i zdravstveni radnici (osobe sa završenim

medicinskim, farmaceutskim ili stomatološkim fakultetom, zdravstveni tehničari) obavezni su Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine prijaviti svaku sumnju na nepoželjno djelovanje lijeka. Obavezno je prijavljivanje neželjenih djelovanja za lijekove, cjepiva, medicinska sredstva i kozmetička sredstva koja sadrže toksične sastojke (komponente žive i slično).(2)

Nuspojavu na lijek mogu prijaviti i pacijenti, što je posebno vrijedno jer pacijenti prijavljuju obično prije zdravstveni radnici.

Na web stranici Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, dati su obrasci prijave neželjene reakcije na lijek za zdravstvene radnike i nosioce dozvole za stavljanje lijeka u promet. Isti obrazac nalazi se i u Registru lijekova Bosne i Hercegovine. Popunjeni obrazac poslati Agenciji za lijekove i medicinska sredstva BiH na jedan od sledećih načina:

- Poštom, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH, Veljka Mladenovića bb Banja Luka
- Telefaksom na broj: 051/450/301
- Elektronskom poštom na email adresu: [ndl@alms.gov.ba](mailto:ndl@alms.gov.ba)

Da bi prijava neželjene reakcije na lijek bila valjana, potrebno je da zadovolji minimalno četiri elementa:

- Pacijent koga je moguće identificirati
- Neželjena reakcija na lijek
- Prijavitelj koga je moguće identificirati
- Lijek pod sumnjom

Šta sve treba prijaviti?

- Prijaviti svaku sumnju na neželjeno dejstvo (ne morate biti 100% sigurni da je reakcija izazvana lijekom)
- Prijaviti sve nuspojave; i one koje su već opisane i one koje nisu ozbiljne
- Prijaviti opaženo povećanje u broju neželjenih reakcija na određeni lijek
- Prijaviti sve sumnje na neželjena dejstva kojasa nastala kao posljedica interakcije

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

lijeka s drugim lijekom, hranom ili dodacima prehrani (uključujući biljne proizvode, vitamine, minerale i sl.)

- Prijaviti saznanja o područjima od posebnog interesa kao što su zloupotreba lijekova, ovisnost o lijeku, upotreba lijekova u trudnoći i za vrijeme dojenja
- Prijaviti nuspojave povezane s predoziranje i medikacijskim pogreškama
- Prijaviti nedjelotvornost lijeka ili neispravnost u kvalitetu lijeka.(7)

Informacije iz navedenih izvora se detaljno pregledaju i analiziraju i mogu ukazati na novu neželjenu reakciju, koja do tada nije bila poznata za određeni lijek, zatim da se neke od neželjenih reakcija pojavljuju češće nego što se dotadašnjim ispitivanjima pokazalo, da se kod određene populacije pacijenata češće ispoljavaju neželjenereakcije, otkrivaju se interakcije, mogućemedicinske greške, pogrešna upotreba, zloupotreba itd.

Da bi se odredili dalji postupci potrebno je nuspojave klasificirati prema:

- Ozbiljnosti (ozbiljne nuspojave i ostale)
- Očekivanosti (očekivane ili neočekivane)
- Povezanosti (sigurna, vjerovatna, moguća, nije vjerovatna)

Ozbiljna neželjena reakcija je štetna inenamjerno izazvana reakcija na lijek koja ima zaposljedicu smrt, neposrednu životnu ugroženost, trajno ili teško oštećenje, odnosno invalidnost, bolničko liječenje ili prođuzetak postojećeg bolničkog liječenja, kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju, drugomedicinski značajno stanje.

Očekivane neželjene reakcije su one reakcije čijaje priroda, težina i ishod u skladu sa navodima uodobrenom sažetku opisa karakteristika lijeka.

Povezanost između lijeka i neželjene reakcije nalijek može biti sigurna (neželjena reakcija jenestala nakon prekida terapije, ponovno se javilanakon ponovnog uzimanja lijeka), vjerojatna

(neželjena reakcija je nestala nakon prekidauzimanja lijeka), moguća (više lijekova koji bimogli izazvati neželjenu reakciju, neželjenareakcija još u toku) te nije vjerojatna (nemalogične vremenske povezanosti, ali mala sumnjada je lijek izazvao navedene simptome ipakpostoji). (4)

Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiHnakon procjene prikupljenih podataka odlučuje odaljim aktivnostima u procesu kvalitetnog obezbjeđenja zdravlja stanovništva/pacijenata. Ukoliko je to potrebno preduzimaju seodgovarajuće regulatorne mjere:

I stepen upozorenja:

- korekcija uputsva za upotrebu lijeka,
- korekcija predloženih indikacija,
- korekcija neželjenih djelovanja lijeka.

II stepen upozorenja:

- povlačenje lijeka sa tržišta(6)

### Rok za prijavu nuspojave

Za sve ozbiljne i neočekivane nuspojave, rok zaprijavu je jedan dan.

Za ozbiljne nuspojave, rok za prijavu je 15 dana.

### Regulatorni okvir farmakovigilance u EU

Regulativa Evropske Unije, neželjenu reakciju nalijek definiše kao svaku štetnu i neželjenureakciju na lijek, uključujući neželjena dejstvakoja nastaju:

- Primjenom lijeka u skladu sa odobrenimuslovima upotrebe
- Primjenom lijekova izvan odobrenihuslova (predoziranje, „off-label“ primjena, kriva primjena, medikacijskepogreške)
- Profesionalnom izloženošću(profesionalna ili neprofesionalnadjelatnost) (8)



Farmakovigilanca je u EU uređena sljedećim aktima:

- Uredba 726/2004 EC Procedure zadobijanje dozvole za promet i praćenje medicinskih proizvoda za humanu i veterinarsku upotrebu, osnivanje Evropske Agencije za Lijekove; dopunjena uredbom 1235/2010
- Uredba 2001/83 EC Zajednički kodeks postupanja sa medicinskim proizvodima za humanu upotrebu; dopunjena uredbama 2004/27/EC i uredbom 2010/84/EU
- Implementacijska regulativa (EU) 520/2012
- GVP Vodič

GVP- Dobra vigilancijska praksa predstavlja skup mjera čiji je cilj unaprijediti provođenje farmakovigilance u EU. Načela postavljena u ovom Vodiču primjenljiva su za farmakovigilantne sisteme nosilaca odobrenja za prometovanje lijekova i regulatornih tijela.

GVP je opširan dokument koji je publiciran u određenim vremenskim intervalima, a sam proces je još uvijek u toku. Sastoji se iz šest modula, koji obrađuju tematiku različitih aspekata uspostavljanja i funkcionisanja farmakovigilantnog sistema.

Sadržaj GVP:

- Modul I: Farmakovigilantni sistemi i njihovi sistemi kvalitete
- Modul II: PSMF (Opis farmakovigilantnog sistema kompanije)
- Modul III: Farmakovigilantne inspekcije
- Modul IV: Farmakovigilantne provjere (auditi)
- Modul V: Sistemi upravljanja rizicima
- Modul VI: Postupanje sa nuspojavama i prijavljivanje nuspojava lijekova**
- Modul VII: PSUR (periodični izvještaji o sigurnosti lijeka)
- Modul VIII: Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet (PASS)
- Modul IX: Postupanje sa signalom

### **Modul X: Dodatno praćenje**

Modul XI: Učešće javnosti u farmakovigilanci

Modul XII: Kontinuirana farmakovigilanca, procjena omjera koristi-štete, regulatorne akcije planiranje javne komunikacije

Modul XIII: Upravljanje incidentima

Modul XIV: Internacionalna kooperativnost

Modul XV: Komuniciranje sigurnosih podataka

Modul XVI: Mjere smanjivanja rizika: određivanje alata i indikatora efektivnosti.(9)

### **Modul VI: Postupanje sa nuspojavama i prijavljivanje nuspojava lijekova**

Sve nuspojave za koje se sumnja da su povezane sa bilo kojom aktivnom supstancom u sastavu gotovog lijeka registrovanog u EU moraju se obraditi u skladu sa zakonskim odredbama. U cilju prikupljanja što više podataka oneželenim dejstvima lijekova, definicija oneželenog dejstva proširena je tako da obuhvata primjenu lijeka i mimo odobrenih uslova upotrebe, kao i profesionalnu izloženost aktivnoj supstanci. Prijavljivanje nuspojava ostvaruje se spontanim i poticanim prijavama.

#### **Spontano prijavljivanje**

Pojam spontanog prijavljivanja podrazumjeva prijavljivanje neželjenih reakcija na lijekove koje su se ispoljile u toku liječenja pacijentalijekovima koji se nalaze u prometu. Spontanoprijavljivanje vrše zdravstvene ustanove ili zdravstveni radnici.

Prema definiciji spontanog prijavljivanja, u BiH je ono deklarirano kao dobrovoljno za zdravstvene radnike i obavezno za nosioce dozvole, dok se u EU smatra obaveznim za obje strane. Spontanoprijavljivanje vrši se na obrascu za prijavitelja (CIOMS).

#### **Poticano prijavljivanje**

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

Poticane prijave su prijave koje proizlaze iz organiziranih sistema prikupljanja podataka kojauključuju:

- Klinička ispitivanja i neintervencijske studije
- Registre
- Programe postregistracijske primjene na ime pacijenta
- Programe pomoći pacijentima i liječenjabolesti
- Istraživanja pacijenata i pružateljzdravstvenih usluga
- Humanitarnu primjenu
- Prikupljanje podataka o djelotvornosti i suradljivosti pacijenata.

Modul VI GVP pored ostalog postavlja zahtjeve za elektronsko prikupljanje i prijavu sumnji nanuspojave u EU, kao i rokove za izvještavanje.

### **Elektronsko prijavljivanje sigurnosnih izvještajao pojedinačnom slučaju (ICSR)**

Prijavljivanje neželjenih reakcija na lijek u obrascu ICSR obavezno je za sve nosioceodobrenja za stavljanje lijeka u promet u EU, sponzore kliničkih ispitivanja, regulatorne agencije zemalja članica i Evropsku Agenciju zalijekove. Elektronsko prijavljivanje nameće se zbog mogućnosti brze razmjene ICSR izvještaja između svih strana uključenih u farmakovigilantnisistem, ranog otkrivanja mogućih sigurnosnih signala povezanih sa primjenom lijekova nate melju prijava u cijelom svijetu, mogućnostikontinuiranog praćenja lijekova u prometu i onih koji se primjenjuju u kliničkim studijama, kao imogućnost donošenja odluka u aspektu upravljanja rizicima na osnovu širokog profilapoznavanja neželjenih dejstava lijeka. Elektronsko prijavljivanje zakonski je obavezno.

Uspostavlja se EudraVigilance baza podataka. EudraVigilance je europski sistem za obradu i upravljanje podacima o

neželjenih dejstvimalijekova registrovanih na području EuropskeEkonomске Zajednice. Za korištenje ove baze podataka potrebno je završiti obuku koja je u organizaciji EMA.

Podaci koji se prijavljuju u ovu bazu kodirani supomoću MedDRA sistema (Medical Dictionary for Regulatory Activities). MedDRA predstavlja međunarodno priznatu medicinsku terminologiju razvijenu pod pokroviteljstvom ICH. Omogućava dosljednost i tačnost podataka koji se unose u EudraVigilance bazu podataka.(10)

### **Modul X: Dodatno praćenje**

U aprilu 2013. godine EMA je prvi put objavila listu lijekova pod dodatnim praćenjem na osnovu PRAC preporuka. Dodatno praćenje obavezno je za:

- Nove aktivne supstance koje su odobrene u EU nakon 1. januara 2011.
- Biološke lijekove, uključujući i bioslične lijekove (cjepiva i lijekovi iz ljudske krvi odobreni nakon 1. januara 2011.)
- Lijekove za koje je nosilac dozvole obavezan provesti ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (PASS), tj. osigurati više podataka o dugoročnoj primjeni lijeka ilio rijetkim neželjenim dejstvima
- Lijekove koji su dobili uslovno odobrenje za stavljanje u promet.

Lijekovi pod dodatnim praćenjem u sažetku opisa karakteristika lijeka i uputstvu za pacijente imaju istaknut simbol okrenutog istostraničnog crnog trokuta i oznaku „Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem“.

Oznaka ne znači da lijek nije siguran, nego služikao mjera poticanja prijavljivanja dodatnih informacija od svih strana koje dolaze u kontakta navedenom kategorijom lijekova. Praćenje obično traje pet godina ili dok ga PRAC ne odluči ukloniti sa navedenog popisa.(11)

## **PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)- Povjerenstvo za ocjenu rizika napodručju farmakovigilance**

PRAC je tijelo pri EMA zaduženo za procjenu sigurnosnog profila lijeka prije izdavanja odobrenja i potpuno praćenje lijeka nakon registracije. PRAC daje preporuke o sigurnosti humanih lijekova CHMP (Povjerenstvo za medicinske proizvode za humanu upotrebu) i CMDh (Koordinirajuća grupa za zajedničko priznavanje i decentralizovane procedure za humane lijekove). Rezultati stručnih procjena PRAC-a dostavljaju se CHMP i CMDh radi donošenja odluke. Odluke ovih tijela mogu rezultovati povlačenjem lijeka iz prometa, promjenama u uslovima primjene, proširenjem liste neželjenih efekata, uvođenjem novih ograničenja vezano za primjenu lijeka i sl. Svinosioci odobrenja za prometovanje u EU dužni su pridržavati se odluka donesenih na ovaj način. (12)

### **Zaključak**

Proces kontinuiranog praćenja bezbjednosti i efikasnosti lijekova sa kojim se susreću zdravstveni radnici u svojoj kliničkoj praksi, jedan je od uslova za bolju zdravstvenu zaštitu stanovništva. Broj neželjenih djelovanja lijekova i smrtnih ishoda koji su posljedica istih, moguće je reducirati ranim otkrivanjem problema vezanih za bezbjednost primjene, kao i boljom selekcijom i racionalnim propisivanjem lijekova od strane zdravstvenih radnika. (5)

Zdravstveni radnici moraju razviti svijest o veličini problema koji praćenje sigurnost lijeka predstavlja, budući je sudjelovanje u tom procesu njihova moralna, profesionalna, ali i zakonska obveza. Izvještaji o broju prijavljenih neželjenih reakcija na lijekove u BiH nije javno dostupan. Prema nezvaničnim

saznanjima broj prijava odstrane zdravstvenih radnika je veoma mali, što govori o nedovoljnoj osviještenosti zdravstvenih radnika i lošoj organizaciji farmakovigilantnog sistema na nivou države. Zemlje okruženja sa ovim problemom suočavale su se ranije, te su poduzete mjere stimulacije zdravstvenih radnika na prijavu neželjenih reakcija na lijekove (bodovanje), što se pokazalo učinkovitim, te i nakon prestanka sastimulativnim mjerama, trend prijavljivanja senastavio.

### **Literatura**

1. Vodič za otkrivanje i prijavljivanje (prijavljivanje neželjenih djelovanja lijekova) - Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH 2010 godine
2. Pravilnik o načinu prikupljanja i praćenja neželjenih djelovanja lijekova i medicinskih sredstava
3. World Health Organisation- Pharmacovigilance Module 4- [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/PV\\_fast-](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/PV_fast-)
4. Hrvatska Agencija za lijekove i medicinske proizvode - Farmakovigilanca - Kako pratimo sigurnost lijekova [http://www.almp.hr/?ln=hr&w=farmakovigilancija&d=sigurnost\\_lijekova](http://www.almp.hr/?ln=hr&w=farmakovigilancija&d=sigurnost_lijekova)
5. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije - Farmakovigilanca - Kako pratimo sigurnost lekova <http://www.alims.gov.rs/latin/farmakovigilanca/kako-pratimo-bezbednost/>
6. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine - Farmakovigilansa i materijal za sigurnost <http://www.almbih.gov.ba/farmakovigilansa/>
7. Brošura: Sigurna primjena lijekova - Kako očitati i prijaviti nuspojavu - Uloga i važnost zdravstvenih radnika <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=publicacije&id=1>
8. WHO Technical Report No 498 (1972)
9. European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/ema/index.j>

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

[sp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)

10. European Medicines Agency  
Guideline on good  
pharmacovigilance practices: Module VI –  
Management and reporting of adverse  
reactions to medicinal products

11. European Medicines Agency  
Guideline on good pharmacovigilance practices:  
Module X – Additional monitoring

12. PRAC

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18)

## ZNAČAJ STUDIJA FORSIRANE DEGRADACIJE U ISPITIVANJU DEGRADACIJE LIJEKA

mr. ph. Alma Sakić, mr. ph. Amra Butković

### Sažetak

Svrha ispitivanja stabilnosti jeste dobijanje dokaza o tome kako se kvalitet aktivne supstance ili ljekovitog farmaceutskog oblika mijenja u toku vremena pod uticajem faktora sredine, kao što su temperatura, vlažnost i svjetlost i utvrđivanje perioda retestiranja aktivne supstance, odnosno roka trajanja lijeka i davanje preporuka za način njegovog čuvanja.

U procesu ispitivanja stabilnosti lijeka velikoznačaj imaju i studije forsirane degradacije. Provođenjem studija forsirane degradacije pri ispitivanju stabilnosti lijeka ili ljekovite supstance prikupljaju se saznanja o stabilnosti i mehanizmima degradacije. Ove studije mogu pomoći u odabiru i razvoju metode koja će se primjenjivati u toku ispitivanja stabilnosti lijeka i praćenja stabilnosti u predloženom roku trajanja lijeka.

ICH i FDA smjernice propisuju opšta pravila za izvođenje studija forsirane degradacije. Različite farmaceutske kompanije imaju različite pristupe za izvođenje ovih studija. U radu je dat pregled regulatornih smjernica za izvođenje studija forsirane degradacije, prikazani pristupi stres testiranju u farmaceutskim kompanijama i date preporuke za stres testiranje ljekovitih supstancii gotovih proizvoda.

**Ključne riječi:** stabilnost lijeka, studije forsirane degradacije, degradacija

### Uvod

Stabilnost nekog lijeka predstavlja sposobnost

zadržavanja njegovog identiteta, sadržaja, kvaliteta i čistoće u predloženom roku trajanja. Spoljašnji faktori (temperatura, vlažnost, svjetlost) dovode do fizičko-hemijskih i mikrobioloških promjena lijeka. Na stabilnost lijeka mogu uticati i drugi faktori kao što su: komponente pakovnog materijala, izmjene u procesu proizvodnje, promjene veličine serije, promjena mjesta proizvodnje, novi dobavljači ekscipijenasa.

Kao posljedica takvih uticaja javlja se smanjena terapijska efikasnost i pojava toksičnih efekata. Pacijenti koji uzimaju lijek za tretman određene bolesti očekuju da je taj proizvod efikasan i siguran. Farmaceutske regulatorne agencije zahtevaju da lijek tokom vremena dok je komercijalno dostupan zadržava svoj identitet, kvalitet, čistoću i aktivnost. Shodno tome, regulatorne agencije zahtjevaju podatke o stabilnosti koji podržavaju predloženi rok upotrebe lijeka u momentu predavanja zahtjeva za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Studije stabilnosti se provode pri uslovima:

- normalnog (dugotrajnog) starenja (temperatura 25°C i vlažnost 60%)
- intermedijernog starenja (temperatura 30°C i vlažnost 65%)
- ubrzanog starenja (temperatura 40°C i vlažnost 75%)

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

Plan stabilnosti je serija vremenskih intervala i uslova u/pod kojima se na ispitivanom uzorku izvode svi ili neki od testova stabilnosti.

Kombinacija rezultata dobijenih u različitim vremenskim intervalima i pod različitim uslovima ispitivanja čine profil

stabilnosti. Podaci iz tog profila se koriste za definisanje uslova čuvanja kao i roka upotrebe proizvoda. Uobičajeni ICH plan stabilnosti dat je u tabeli 1.

**Tabela 1. Plan stabilnosti preporučeni u ICH smjernici**

Studija	Klimatska zona	Uslovi ispitivanja	Vremenski intervali (mjeseci)
Dugotrajna	I	21 °C/45 % RH	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60
	II	25 °C/60 % RH	
	III	30 °C/35 % RH	
	IV	30 °C/70 % RH	
Intermedijarna		30 °C/60 % RH	0, 6, 9 <sup>a</sup> , 12 <sup>a</sup>
Ubrzana		40 °C/75 % RH	0, 3, 6

<sup>a</sup> Ispitivanja u 9. i 12. mjesecu se izvode samo uslučajno da se ne zadovolje specifikacijski zahtjev pod uslovima 40 °C/75 % RH ili se vrijednost određivanja sadržaja razlikuje od inicijalne za više od 5 %.

Osnovni uslovi studija stabilnosti za proizvod koji će se čuvati na kontrolisanoj sobnoj temperaturi, su 25°C/60%RH za klimatsku zonu II. Međutim, program stabilnosti može zahtijevati i uslove klimatskih zona III i IV, ukoliko se planira da se proizvod nađe na tržištu u zemljama tih klimatskih zona.

Prilikom apliciranja za dobivanje dozvole zastavljanje lijeka u promet proizvođač je dužan priložiti rezultate studija stabilnosti (dugotrajne i ubrzane studije stabilnosti) za najmanje 3 serije lijeka. Ubrzane studije stabilnosti treba da sadrže informacije za najmanje 6 mjeseci čuvanja, dok dugotrajne studije stabilnosti treba da sadrže podatke za najmanje 12 mjeseci čuvanja lijeka. Ispitivanja se nastavljaju tokom predloženog roka trajanja lijeka (1).

Pored ubrzanih, intermedijernih i dugotrajnih studija stabilnosti ICH smjernice predlažu izvođenje studija forsirane degradacije.

### Studije forsirane degradacije

Studije forsirane degradacije ili stres studije su studije koje se provode pri testiranju stabilnosti lijekovitih supstanci i proizvoda pod uslovima koji prelaze uslove korištene u ubrzanim studijama stabilnosti (40° C/75% RH). Supstanca ili proizvod se izlaže različitim stres uslovima i prati njihova degradacija.

Prema ICH smjernicama studije forsirane degradacije treba da obuhvate sljedeće reakcije:

1. hidrolizu (kisela ili bazna)
2. fotolizu / fotodegradacija

3. oksidaciju  
4. temperaturu / toplotna degradacija  
pri ekstremnim uslovima i to:

**1. Uticaj jake baze** - supstanca se testira nabaznu hidrolizu na sobnoj temperaturi poduticajem 0,1M do 5M rastvora NaOH.

**2. Uticaj jake kiseline** – supstanca se testira nakiselu hidrolizu na sobnoj temperaturi (0, 1M do 5M rastvor HCl).

**3. Oksidacioni stres** - uticaj H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na sobnoj temperaturi/povišenoj temperaturi (3%, - 30% rastvor H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

**4. Termička degradacija** – postepeno povećavanje temperatura po 10 °C u odnosu na temperaturu ubrzanih studija stabilnosti (50 °C, 60 °C)

**5. Fotostabilnost** - uticaj sunčeve svjetlosti

Stres testiranja se provode prilikom razvojapredformulacije kako bi pomogla selekcijukomponenti i ekscipijenasa za dalji razvojformulacije, da olakša odabir soli ili optimizacijuformulacije. Stres testiranje daje informacije omogućim degradacionim mehanizmima ipotencijalnim degradacionim produktimaljekovite supstance ili proizvoda. Te informacijedalje mogu biti korištene pri razvoju proizvodnog procesa i za selekciju odgovarajućeg pakovnogmaterijala. Takođe može pomoći pri pripremi referentnih supstanci za identifikaciju degradacionih produkata. Ove studije mogu pomoći u odabiru i razvoju metode koja će se primjenjivati u toku ispitivanja stabilnosti lijeka ipračenja stabilnosti u predloženom roku trajanja lijeka. U skadu sa različitim regulatornim vodičima, rezultati stres testiranja mogu biti uključeni u registracionu dokumentaciju koja se predaje regulatornim organima(2).

ICH i FDA smjernice propisuju zahtjeve i uslove za provođenje studija forsirane degradacije.

### Pregled regulatornih smjernica

Forsirana degradacija ili stres testiranje ljekovitih supstanci i ljekovitih proizvoda se spominje unekoliko regulatornih smjernica (3-12). Pregled tih smernica je prikazan u tabeli 2.

**Tabela 2. Pregled vodiča za stres testiranje**

ICH Q1A (R2)	Testiranje stabilnosti novih ljekovitih supstanci i proizvoda
ICH Q1B	Testiranje fotostabilnosti novih ljekovitih supstanci i proizvoda
ICH Q2B	Validacija analitičkih procedura: Metodologija
ICH Q3A (R)	Nečistoće u novim ljekovitim supstancama
ICH Q3B (R)	Nečistoće u novim ljekovitim proizvodima
FDA Vodič	Dokumentacija za stabilnost lijekova za humanu upotrebu i bioloških lijekova
FDA Vodič	Validacija hromatografskih metoda
FDA Vodič	Testiranje stabilnosti ljekovitih supstanci i proizvoda
FDA Vodič	Analitičke metode i validacija metoda
FDA Vodič	IND studije faze 2 i 3, Vodič za industriju

Sažetak ovih smjernica je objavljen 2002 godine(13).

ICH smjernice Q1A (R2) definišu stres testiranje za ljekovite supstance i ljekovite proizvode. Za ljekovite supstance, ovi testovi su rađeni kako bi se ispitala sama stabilnost ljekovite supstance. Stres testiranja za ljekovite proizvode se provode kako bi se procijenio uticaj različitih uslova na stabilnost lijeka. Takve studije uključuju itestiranja fotostabilnosti (ICH Q1B) i specifičnatestiranja za određene proizvode (npr. inhalatori, kreme, emulzije, i hladni vodenitekući proizvodi).

Sve ove regulatorne smjernice daju opšteinformacije o strategiji stres testiranja. Eksperimentalni uslovi za provođenje stres

testova opisani su na općenit način i nisu dotedaljne informacije o provođenju stres studija. Neke smjernice naglašavaju da

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

eksperimentalni uslovi stres testiranja zavise od prirode ljekovite supstance i proizvoda (3, 10).

Dostupni vodiči također ne navode koliko dugo i koliko drastičnim stres uslovima je potrebno izlagati supstancu ili proizvod. Uočeno je, međutim, da tokom testiranja otpornosti na stres mogu biti otkriveni neki degradacioni proizvodi koji se ne formiraju tokom ubrzanih ili dugotrajnih studija stabilnosti. Zato se ti degradacioni proizvodi ne moraju uvijek ispitivati (3, 10). S obzirom da dostupne regulatorne smjernice daju samo opšte propise za sprovođenje stres testiranja, omogućeno je istraživaču da testove provodi prema svom nahođenju. Eksperimentalni uslovi trebaju biti realni i trebaju voditi do "korisnih degradacija." Dakle, stres testovi bi trebali stvoriti reprezentativne uzorke za procjenu stabilnosti ljekovite supstance i proizvoda, te pružiti informacije o mogućim putevima degradacije. Takođe treba da omoguće i razvoj analitičke metode koja će biti pogodna za testiranje analitičkih parametara kroz čitav period ispitivanja stabilnosti lijeka.

Analitičke metode za studije stabilnosti treba da detektuju i kvantifikuju razgradne proizvode koji nastaju degradacijom aktivne supstance, kao i interakcijom između aktivne supstance i ekspozicije nje i /ili komponenata pakovanja. Analitičke metode treba da omoguće razdvajanje ovih nečistoća od sintetskih nečistoća. Iz ovih razloga mnoge farmaceutske kompanije stres testiranja provode po standardnim operativnim procedurama ili po internim vodičima.

### **Pristupi stres testiranja u farmaceutskim kompanijama**

Različite farmaceutske kompanije imaju i različite pristupe pri testiranju supstanci i proizvoda u stres uslovima. Glavna rasprava se vodi oko toga koliko dugo izlagati neku supstancu stres uslovima, jer nije poželjno dobiti degradacione proizvode

koji se neće pojaviti pri uslovima normalnog skladištenja i u roku trajanja lijeka.

Ova činjenica je potvrđena u studiji u kojoj su objavljene informacije o dizajnu, uslovima, procedurama i organizaciji sprovođenja stres testiranja iz 20 farmaceutskih kompanija (14).

Autori su zaključili da farmaceutske kompanije primjenjuju značajno različite pristupe. Mnogi istraživači su razvili metode za testiranje stabilnosti, koje uključuju primjenu različitih stres uslova, kako bi se pratili degradirani uzorci. Bakshi i Singh su evaluirali ove studije i zaključili da većina podliježe ICH i FDA zahtjevima (15). Istraživači sa Utrech Univerziteta u Holandiji kao i predstavnici nekoliko farmaceutskih kompanija su formirali IPG grupu (Impurity Profiling Group) koja je za otprilike tri godine, ispitala pitanja od značaja za stres testiranje spojeva male molekulske mase. Glavni fokus ove grupe je bio stvoriti reprezentativne degradacione uzorke za razvoj analitičke metode za ispitivanje ljekovite supstance i gotovog proizvoda (2). Članice IPG imaju razvijene vrlo različite pristupe za stres testiranje. Neke kompanije imaju standardne operativne procedure u kojima su uslovi za stres testiranje opisani u detalje. Druge kompanije provode testiranja u zavisnosti od slučaja do slučaja, koja zavise od hemijske supstance koje se ocjenjuju ili farmaceutskog oblika koji treba razviti. Njihova istraživanja ukazuju na to da kompanije primjenjuju uslove koji su u mnogim slučajevima drastični, a uzrok su nepotrebnih degradacija.

Tipični uslovi koji se primjenjuju za stres testiranja u otopini uključuju različite pH vrijednosti (1-12), visoke temperature (>70°C), ekstremnu izloženost svjetlu, ili prisutnost oksidacijskih ili redukcionih proizvoda. Za testiranje otpornosti na stres u čvrstom stanju, primjenjuju se uslovi: visoka temperatura (>70°C) i relativna vlažnost (RH) (>70%). Može se desiti da stres uslov koji je blag za jednu komponentu, dovede do masivne



degradacijedruge komponente. Na temelju stepenadegradacije, može se pretpostaviti koju jekoličinu stres reagensa dovoljno dodati i koji proizvodi degradacije se mogu očekivati. Najvjerojatniji uzrok za visok postotak nevažnedegradacije može biti značajna razlika utermodinamici primijenjenog stres uslova, štodovodi do drugačijih degradacionih puteva uodnosu na one uočene testiranjem stabilnosti u roku trajanja lijeka. Rezultati koji se dobiju primjenom ekstremnih stres uslova i u kratkom vremenskom periodu mogu voditi do pogrešnih zaključaka i zato takve rezultate treba tumačiti sa oprezom (2).

Zaključak IPG grupe je da treba koristiti blage uslove kako bi se predvidjeli degradacioni produkti u dugoročnom testiranju stabilnosti. Stres testiranja treba provoditi tako da se izazove 5-15% degradacije aktivne supstance i testiranje treba prekinuti kada se postigne ovaj nivo degradacije.

Degradacija ispod 5 % se ne uzima u razmatranje zbog toga što nastaju jako male količine degradacionih proizvoda pri stres uslovima, pa se smatra da pri preporučenim uslovima čuvanja isti ne bi nastali. S druge strane, degradacija supstance (preparata) preko 15 % je beskorisna, jer se ovim procentom degradacije ne može pouzdano i potpuno definisati degradacioni profil u skladu sa očekivanim degradacionim proizvodima pri preporučenim uslovima čuvanja. Postavlja se pitanje koliko dugo treba provoditi stres testiranje ako ciljana degradacija nije postignuta. IPG grupa predlaže maksimalno 14 dana za stres testiranje u otopini (maksimum 24 sata za

oksidativno testiranje) kako bi se dobili pogodni uzorci za razvoj analitičke metode. Ova grupa takođe predlaže 3 mjeseca testiranja za supstance i proizvode u čvrstom stanju.

### Priprema uzoraka za izvođenje stres studija

Ispitivanja stabilnosti pri uslovima forsirane degradacije se provode sa čvrstom supstancom i supstancom u otopini.

Supstanca u otopini se testira na otpornost prema hidrolizi i oksidaciji. Supstance u čvrstom stanju se ispituju na otpornost prema foto i termičkoj degradaciji. Opšti protokol za stres testiranje lijekovite supstance i proizvoda je predstavljen u tabeli 3 (13).

**Tabela 3. Opšti protokol za studije forsirane degradacije za farmaceutske supstance i farmaceutske oblike**

Stres uslov	Farmaceutska supstanca		Farmaceutski oblik	
	Čvrsta	Otopina/Suspencija	Čvrste dozirne forme	Tečni oblici
Kiselina/Baza		+		x
Oksidacija	x	+	+	+
Fotostabilnost	+	x	+	+
Termička degradacija	+		+	+
Termička degradacija/Vlaga	+		+	

+ - preporučeno; x - neobavezno, preporučeno za neke supstanc

Stabilnost supstance nakon rastvaranja ispituje se miješanjem određene zapremine rastvora uzorka sa određenom zapreminom stres reagensa. Za ispitivanje stabilnosti supstance bez rastvaranja, praškasta supstanca se u tankom sloju npr. u Petrijevoj šolji stavi u sušnicu ili podizvor zračenja predviđeno vrijeme. Po isteku tog vremena, prašak se iskoristi za pripremanje

rastvora postupkom sličnim kao i za ispitivanje stabilnosti supstance nakon rastvaranja. Za ispitivanje svakog stres uslova potrebno je pripremiti kontrolne uzorke. Prvi kontrolni uzorak je rastvor supstance **bez stres agensa**. Drugi je tzv. **zero time** uzorak koji sadrži rastvor supstance sa dodatim stres agensom, a analizira se odmah pošto je napravljen. Treći je tzv. slijepa proba (**blanko uzorak**) koji sadrži samo stres agens koji je stajao u uslovima u kojima je stajao i odgovarajući

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

testuzorak sa supstancom i četvrti je **uzoraksupstance izložen stres uslovima.**

### Program za testiranje ljekovitih proizvoda isupstanci u čvrstom stanju

Uslovi za stres testiranje ljekovitih proizvoda isupstanci u čvrstom stanju su predstavljeni utabeli 4.

Ovi uslovi se smatraju dovoljnim za izlaganječvrstog uzorka povećanoj temperaturi, vlažnosti ioksidaciji (pri čuvanju u otvorenom pakovanju).Ukoliko se koristi veća temperatura nego što jepredloženo u tabeli 5 (npr.70-90°C) moguće jebrže razviti analitički metod ili doći do podatakaoptimalnoj formulaciji lijeka, ali se mogu dobiti neke nepotrebne degradacije koje nisu poželjnei koje se ne bi pojavile pri normalnim ili ubrzanimuslovima skladištenja.Kraći period skladištenja bi trebalo izbjegavati dabi se održala realna termodinamika. Duži period

skladištenje se ne preporučuje, i treba ga uzeti uobzir ako nema razgradnje nakon tri mjeseca.Članovi IPG grupe smatraju da je izlaganjeljekovitog proizvoda kiselo-baznoj hidrolizimanje značajno, ukoliko se posjeduju informacijeo degradaciji ljekovite supstance u uslovimakisele i bazne hidrolize (2).

**Tabela 5. Uslovi čuvanja za stres testiranje ljekovitog proizvoda i supstance u čvrstom stanju.**

Uslovi čuvanja	Period testiranja*
40°C, 75% relativne vlažnosti; u otvorenom pakovanju**	3 mjeseca
50-60°C, sobna vlažnost; u otvorenom pakovanju	3 mjeseca
Fotostabilnost; u skladu sa ICH	U skladu sa ICH

\*3 mjeseca ili 5-15% degradacije, kad god sepostigne

\*\* Za ljekovite supstance-tanki sloj supstance sestavi u Petri šolju. Preporučuje se da stojiotvoreno ako je moguće

**Tabela 6: Uslovi za stres testiranje ljekovitesupstance u otopini**

Uslovi čuvanja	Period testiranja*
pH ±2, sobna temperatura	2 sedmice
pH ±7, sobna temperatura	2 sedmice
pH 10-12, sobna temperatura	2 sedmice
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 0,1-2% u neutralnom pH, sobna temperatura	24 sata

\*Preporučeno vrijeme izlaganja ili vrijeme kadase postigne 5-15% degradacije, kad god sepostigne

U posebnim slučajevima, testiranje ljekovitesupstance na povišenoj temperaturi u otopinimože biti interesantno (npr. da se predvidistabilnost otopine za vrijeme autoklaviranja).Čvrsti uzorak za stres testiranje u otopini jepotrebno rastvoriti. Ponekad je potrebno dodatii neke aditive kako bi se povećala topivost (npr.kosolventi ili ciklodekstrini). U tom slučajupotreban je oprez, jer neki aditivi nisu inertni.Ciklodekstrini, na primjer, mogu zaštititipotencijalno reaktivne grupe u molekularnojstrukturi, dok kosolventi mogu uticati namehanizme degradacije, pa čak i izazvatidegradaciju (npr. formiranje produkata reakcijekao što su metil ili etil esteri). Stres testiranjesuspenzija se ne preporučuje zbog toga štodegradaciju mogu uzrokovati prisutne čestice, agrupe osjetljive na degradaciju mogu bitizaštićene, ako se koristi suspenzija. Testiranjesuspenzije ponekad može biti opravdano,naročito ako je formulacija u obliku suspenzije.Potrebno je postići degradaciju od 5-15%ispitivane supstance. Ako se taj nivo razgradnjene postigne, uzorci mogu biti izloženi duževremena stres agensu ili se temperatura možepovećati zavisno od slučaja do slučaja.Eksperimente treba izvesti u

laboratoriji, bezzaštita od dnevne svjetlosti. Testiranje uzorakana fotostabilnost, što se izvodi u komorama, može dovesti do značajnih degradacija i može seprocjeniti fotoosjetljivost. Ako se degradacijadesi na uzorku koji je izložen dnevnom svjetlu, onda se mogu kontrolni uzoci čuvati na tamnommjestu kako bi se razjasnilo da li degradacijuuuzrokuje svjetlost ili drugi mehanizmi.

### Zaključak

Provođenje studija forsirane degradacije je odvelike važnosti za:

- razvoj formulacije lijeka
- razvoj i validaciju analitičke metode za testiranje stabilnosti u dugotrajnim i ubrzanim studijama stabilnosti
- odabir pakovanja i uslova čuvanja lijeka
- predviđanje mogućih degradacionih proizvoda supstance

Značaj studija forsirane degradacije ogleda se utome da je u znatno kratkom vremenu (pr. 2sedmice), moguće predvidjeti degradacionemehanizme, u odnosu na vrijeme provođenja ubrzanih i dugotrajnih studija stabilnosti (6-12mjeseci).

Optimalni degradacioni model dobiven tokom stres testiranja bi trebao da pokaže samo one degradacione produkte koji bi se mogli uočiti nakon dugotrajnih studija stabilnosti pri normalnim uslovima skladištenja i koji bi se mogli pojaviti ako supstanca ili proizvod nisu pravilno čuvani i upakovani. Stres testiranja trebaju uzrokovati 5-15% degradacije glavne komponente. Regulatorne smjernice daju opšta pravila ismjernice za testiranje stabilnosti pri stresuslovima.

Neke smjernice naglašavaju da eksperimentalni uslovi stres testiranja zavise od prirode ljekovite supstance i proizvoda. Pristup za provođenje stres studija je različit u različitim farmaceutskim

kompanijama. Dostupni vodiči također ne navode u kojoj semjeri stres testovi moraju provoditi, to jest, koliko dugo supstancu izložiti stresuslovima. Protokol za provođenje studija forsirane degradacije zavisi od vrste aktivne supstance i formulacije lijeka, jer je hemizam svake supstance različit.

### Literatura:

1. Yoshioka S, Stella V. Stability of Drugs and Dosage Forms, Springer, New York, 2001.
2. Silke Klick, Pim G, Joop W. at all. Toward a Generic Approach for Stress Testing of Drug Substances and Products. Pharm. Technol. (2005) 48-66
3. International Conference on Harmonization, "ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products," Step 5 (2003)
4. International Conference on Harmonization, "ICH Q1B: Photostability Testing of New Drug Substances and Products," Step 5 (1996)
5. International Conference on Harmonization, "ICH Q2B: Validation of Analytical Procedures: Terms and Definitions," Step 5 (1996)
6. International Conference on Harmonization, "ICH Q3A-(R): Impurities in New Drug Substances," Step 5 (2002).
7. International Conference on Harmonization, "ICH Q3B-(R): Impurities in New Drug Products," Step 5 (2003).
8. Guidance for Industry: Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics (FDA, Rockville, MD, 1987)

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

9. Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Methods (FDA, Rockville, MD, 1994).

10. Guidance for Industry (Draft): Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (FDA, Rockville, MD, 1998).

11. Draft Guidance for Industry on Analytical Procedures and Methods Validation: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation (FDA, Rockville, MD, 2000)

12. Guidance for Industry (Draft): CM Content and Format, INDs for Phase 2 and 3 Studies of Drugs, Including Specified Therapeutic Biotechnology Derived Products (FDA, Rockville, MD, 1999)

13. D.W. Reynolds et al., "Available Guidance and Best Practices for Conducting Forced Degradation Studies," *Pharm. Technol.* (2002) **26** (2), 48–56

14. K.M. Alsante, L. Martin, S.W. Baertschi, "A Stress Testing Benchmarking Study," *Pharm. Technol.* (2003) **27** (2), 60–72. M. Bakshi and S. Singh, "Development of Validated Stability-Indicating Assay Methods: Critical Review," *J. Pharm. Biomed. Anal.* (2002) **28**, 1011–1040

## PRIMENA REDOKS HOMEOSTAZE KOD ALKOHOLIČARA NA TERAPIJI DISULFIRAMOM

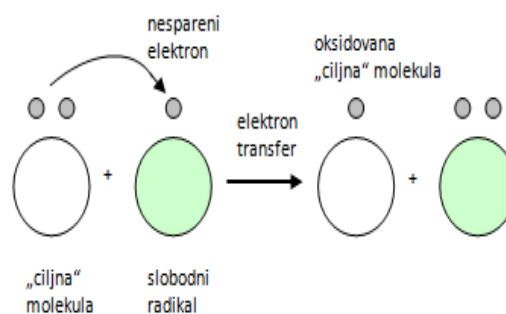
*dr.sci.Mirjana Đukić, red.prof., mr.ph. Aida Smajić, mr.ph. Ana Đurić*

*Ključne riječi: slobodni radikali, lipidna peroksidacija, metali, disulfiram, alkoholizam*

### Reaktivne hemijske vrste i slobodni radikali

Slobodni radikali su medijatori brojnih patologija (*diabetes mellitus*, HIV infekcija, autoimunih, neurodegenerativnih, koronarnih, malignih, plućnih, inflamatornih i mnogih drugih bolesti) ideo su kompleksnog patofiziološkog mehanizma oštećenja, a u pojedinim bolestima njihovo učeće je potencirano (1,2). Jednom pokrenut lanac reakcija SR ima osobinu prostornog i vremenskog širenja uz pojačavanje efekta. Ova propagacija se ogleda u nastanku sekundarnih SR koji nastavljaju da šire kaskadu lančanih reakcija. U reakciji sa biomolekulama SR remete ćelijsku morfologiju, funkciju, jonsku homeostazu i enzimsku aktivnost (3). Međutim, SR se u organizmu stalno stvaraju i pri niskim koncentracijama imaju fiziološku funkciju, naime, uključeni su u metabolizam prostaglandina, regulaciju ćelijske signalizacije (stimulišu stvaranje cikličnog guanozin monofosfata (cGMP), ćelijskog sekundarnog glasnika), aktivaciju ćelijskih receptora, utiču na eritropoezu, imaju bitnu ulogu u kontroli ventilacije, itd. U ćelijama imunog sistema (monociti, makrofagi, eozinofili) reaktivne kiseonične vrste (ROS, eng. *reactive oxygen species*) služe kao agensi za uništavanje virusa i bakterija (4-6). Programirana ćelijska smrt (apoptoza) najčešće indukovana oksidativnim stresom (OS), takođe ima

značaja u homeostazirastu i razvoju tkiva i korisna je (npr. u embriogenezi) (7,8). Usled težnje da spare nesparen(e) elektron(e) u poslednjoj orbitali, SR ponašaju se kao snažni elektrofil, odnosno jaki oksidacioni agensi.



**Slika 1.** Mehanizam reakcije slobodnih radikala

U reakciji sa supstratom (jedinjenja sa kojim reaguju, biomolekul ili neko drugo jedinjenje) odnosno donorom elektrona, SR se redukuju (dobijaju elektron) i gube karakter SR, a supstrat se oksidiše (gubi elektron) i postaje SR druge generacije tzv. sekundarni SR (Slika 1) i otpočinje lanac radikalnih reakcija.

Termin reaktivne vrste (eng. *reactive species*, RS) se u literaturi sve više koristi umesto termina SR. Obzirom da su ovim pojmom obuhvaćene sve klase jedinjenja elektrofilnog karaktera visoke reaktivnosti, tj. oksidacioni agensi koji posreduju u oksidativnom/nitrozativnom oštećenju biomolekula i time nastanku oksidativnog/nitrozativnog stresa,

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

primerenije je koristiti naziv reaktivne vrste.

Po hemijskoj strukturi RS mogu biti molekule (npr. vodonik peroksid,  $H_2O_2$ ), joni (npr. peroksinitrit anjon,  $ONOO^-$ ), kao

i sami SR. Svakako, SR predstavljaju najznačajniju klasu RS.

Tabela 1. Reaktivne vrste

	<u>Radikali</u>	<u>Neradikali</u>
<b>ROS</b>	$O_2^{\bullet -}$ superoksil anjon radikal	$H_2O_2$ vodonik peroksid
	$HO^{\bullet}$ hidroksil radikal	$HOCl$ hipohlorna kiselina
	$ROO^{\bullet}$ peroksil radikal	$O_3$ ozon
	$RO^{\bullet}$ alkoksil radikal	$^1O_2$ singlet kiseonik
	$HOO^{\bullet}$ hidroperoksil radikal	
<b>RNS</b>	$NO^{\bullet}$ nitroksil radikal	$NO_2^-$ azotdioksid anjon
	$NO_2^{\bullet}$ azot dioksid radikal	$N_2O_3$ azot trioksid
		$NO_2^+$ nitronijum (nitril) jon
		$ONOO^-$ peroksinitrit anjon
		$ROONO$ alkil peroksinitrit
		$NO^-$ (singlet) nitroksil anjon
		$NO^+$ nitrozil katjon
	$NO_2Cl$ nitril hlorid	
<b>RCS</b>	$R^{\bullet}$ alkil radikal	
	$RO^{\bullet}$ alkoksil radikal	
	$ROO^{\bullet}$ peroksil radikal	
<b>RSS</b>	$RS^{\bullet}$ tiil radikal	
	$GS^{\bullet}$ glutatiil radikal	
	$GSSG^{\bullet -}$ diglutatiil anjon radikal	

Inicijalno stvoreni primarni SR (u endogenim uslovima ili pod dejstvom ksenobiotika) kao što su  $O_2$  ili  $HO^{\bullet}$ , započinju lančane reakcije radikalskog tipa sa različitim klasama biomolekula. U reakciji sa lipidima [abstrakcija protona sa metilenske grupe i adicija  $O_2$  nadvogubnu vezu polinezasićenih masnih kiselina (PNMK), brzinom  $>10^7 M^{-1}s^{-1}$ ] posreduju generisanje sekundarnih SR, u ovom slučaju RCS ( $R^{\bullet}$ ,  $RO^{\bullet}$ ,  $ROO^{\bullet}$ ).

U reakciji sa glutationom (GSH), endogeni antioksidant, ili nekim drugim proteinima koji imaju tiolnu grupu, SR posreduju u stvaranju RSS.

U reakciji sa azot oksidom ROS doprinose stvaranju RNS (najznačajnija je produkcija

peroksinitritnog anjona  $ONOO^{\bullet}$ , u reakciji  $O_2$  sa radikalom azot oksida, nitroksil,  $NO^{\bullet}$ ).

Od RNS, najpotentniji su intermedijeri metabolizma azotoksida (NO), azot trioksid ( $N_2O_3$ ) i  $ONOO^-$ .

### Lipidna peroksidacija

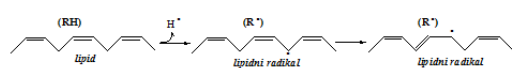
Lipidna peroksidacija predstavlja oksidativno oštećenje lipida kako kod ljudi, tako i u biljnom i životinjskom svetu. Kada je u pitanju hrana, oksidativno oštećenje lipida je poznato kao „užeglost“. Usled visoke zastupljenosti lipida, membrane ćelija i subćelijskih organela predstavljaju mesto gde otpočinje oksidativno oštećenje lipida, tj. lipidna peroksidacija (LPO). Lipidno oštećenje

ćelijske membrane ima zposledicu smanjenje fluidnosti, povećanupropustljivost za jedno i dvovalentne jone, inaktivaciju membranskih enzima, gubitakintegriteta membrane, dok ruptura lizozomskihmembrana oslobađa hidrolitičke enzime, štosvukupno dovodi do vitalnih ćelijskih poremećajai na kraju do smrti ćelije. Plazma membrana predstavljačnokristalizirajući mozaični model lipida i proteina, pri čemu su proteini diskontinuiranouronjeni u lipidni dvosloj. U proseku sadrži oko60% proteina, 40% lipida i oko 1% ugljenihhidrata. Od lipida najzastupljeniji su fosfolipidi, holesterol i glikolipidi, a masne kiseline (PNMK) dužine bočnog lanca (14-24 C atoma) su sadvogubim vezama u *cis* položaju [9].

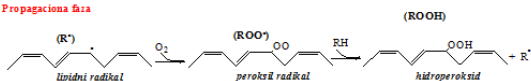
Sastav membranskih lipida i promenjeni fluiditetutiču na aktivnost pojedinih membranskih enzima, dok je za održavanje permaebilnostimembrane važan odnos holesterola i fofolipida[10].

Fosfolipidi grade dvostruki sloj u ćelijskojmembrani. Polarni krajevi fosfolipida susolvatizovani vodom i okrenuti ka intraodnosnoekstracelularnom prostoru, augljovodonični ostaci MK („reповi”) grade nepolarni sloj, unutrašnji sloj ćelijskemembrane. Masne kiseline predstavljaju metunapada slobodnih radikala (SR). Podložne sukako autooksidaciji tako i fotooksidaciji. Nezavisno od načina indukcije, LPO se odvijakroz tri faze: inicijalnu, propagacionu i terminalnu fazu (Slika 2).

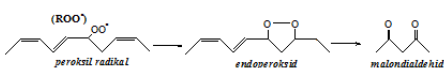
**Inicijalna faza**



**Propagaciona faza**



**Terminalna faza**



Slika 2. Lipidna peroksidacija

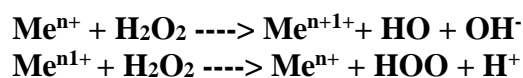
**Biotransformacija ksenobiotika**

Tokom metabolizma (biotransformacije) brojnih endogenih kao i egzogenih jedinjenja u endoplazmatičnom retikulumu, posredstvom sistema mešovutih oksidaza, stvaraju se SR. Od lekova, to su sledeće farmakološke grupe: antibiotici (aminoglikozidni, tetraciklini i cefalosporini), analgoantipiretici (paracetamol, aspirin), organski nitrati u terapiji anginepektoris, antiepileptici, antituberkulotikizoniazid, antikarcenogeni (cisplatin, bleomicin, adriamicin) i anestetici (halotan) (11).

Alkoholizam je takođe praćen povećanom produkcijom O<sub>2</sub> (12).

**Metali sa promenljivom valencom**

U reakciji H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sa metalima (Me) koji imaju promenljivu valencu, u tzv. *Fenton* reakciji, nastaje jedan od najpotentnijih radikala HO • (13).



Pored toga što metali sa promenljivom valencom kao što su gvožđe (Fe), bakar (Cu), mangan (Mn) idr. mogu biti vezani za proteine • transportne i depo proteine, kao što su (apo)feritin za Fe i liceruloplazmin za Cu • ili su u slobodnoj formi (nevezani za proteine) oni se najčešće nalaze u aktivnom centru metaloproteinskih enzima, Cu u citosolnoj superoksidnoj dizmutazi (CuZn-SOD), Mn u mitohondrijalnoj superoksidnoj dizmutazi (Mn-SOD), Fe ili Fe/S u aktivnom centru brojnih enzima • . Značajna uloga Fe je u hemuhemoglobina. Toksičnost brojnih metala, kao što su kadmijum, arsen, nikel i dr. pripisana je produkciji SR inastanku OS (14). Toksični metali sa promenljivom



## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

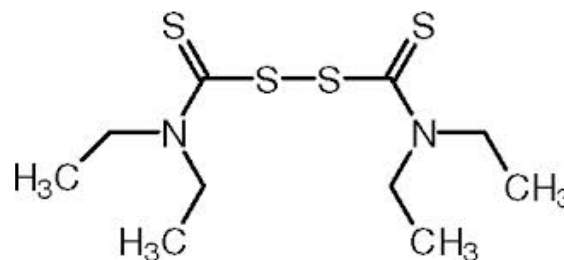
valencom (npr. arsen) po unosu uorganizam direktno dovode do stvaranja SR, dokoni koji imaju stabilnu valencu (npr. kadmijum) indirektno dovode do nastanka OS. Interreagujusa esencijalnim metalima (Cu, Fe, Se i dr), narazličitim nivoima, oni mogu da indirektno usled suprimiranja antioksidativne odbrane doprinesunastanku OS (15).

Vitamin C povećava bioraspoloživost Fe (oslobađa Fe iz depoa (apoferitin), kao i štopovećava njegovu resorpciju izgastrointestinalnog trakta) i time ga činidostupnim da u *Fenton* reakciji, sa  $H_2O_2$  (koga uoksidativnom stresu ima u povišenojkoncentraciji) produkuje  $HO \cdot$ . Tako je toksičnost $H_2O_2$  u prisustvu Fe povećana 10 do 1000 puta.

### ODABRANI REZULATATI NAŠIH ISTRAŽIVANJA

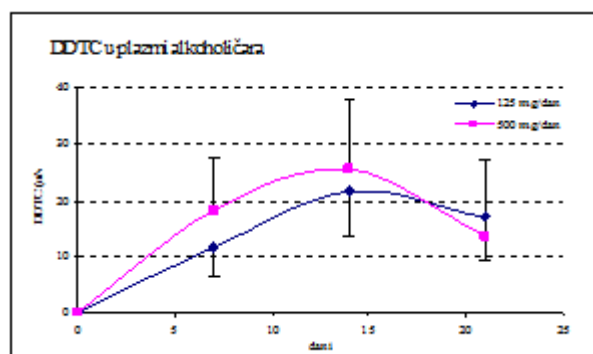
U kliničkoj studiji rađenoj na hospitalizovanimalkoholičarima koji su bili na terapijidisulfiramom (DSF), lekom koji se koristi uaverzivnoj terapiji alkoholizma, pratili smosadržaj metabolita DSF u plazmi i parametre OS[O<sub>2</sub>] i malondialdehid (MDA) • u hemolizatu krvi[16-18].

Cilj istraživanja bio je da ispitamo uticajalkoholizma, *per se*, i DSF/metabolita na redoksstatus u krvi ovih pacijenata. Po dospeću ucirkulaciju (posle 4 minuta) DSF metaboliše nadve molekule dietilditiokarbamatna kiseline(DDCA), koja je veoma reaktivna. Pored ovog, drugi metabolit koji je prisutan u značajnijojkoncentraciji je Cu-dietilditiokarbamat, Cu(DDC)<sub>2</sub>, a za inhibitorno dejstvo na enzimaldehidnu dehidrogenahzu (ALDH) smatra seodgovornim metil derivat ove kiseline, metildietilditiokarbamat.



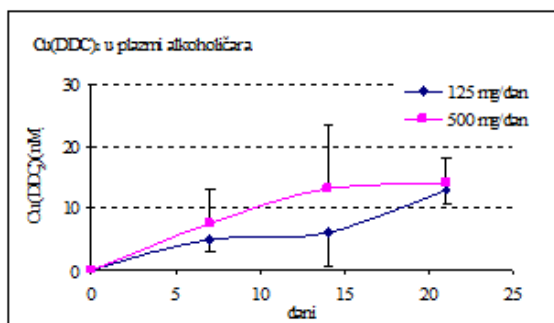
Slika 3. Disulfiram

Na osnovu rezultata ispitivanja raspodele DSFmetabolita između plazme i krvnih elemenatautvrđeno je da su ~81 % prisutni u plazmi te sutokom eksperimenta mereni u plazmi. MetabolitDDCA 2 do 4 puta zastupljeniji od Cu(DDC)<sub>2</sub>, tj.prema ovome sledi da je 25-50 % DDCAučestvovalo u heliranju ovog važnog metala, kojije kofaktor brojnih enzima, a između ostalognalazi se i u aktivnom centru enzima SOD [16-18]. U eksperimentu je učestvovalo 10hospitalizovanih alkoholičara koji su bilipodeljeni u dve grupe (n= 5) prema režimu dvonedeljnog doziranja DSF, 125 mg/dan i 500mg/dan. Treće nedelje pacijenti nisu uzimali DSF terapiju. Merenja su vršena svakih 7 dana (0,7,14i 21 dana).



Grafik 1. Sadržaj dietilditiokarbamatne kiseline u plazmi alkoholičara na dvonedeljnoj terapiji disulfiramom

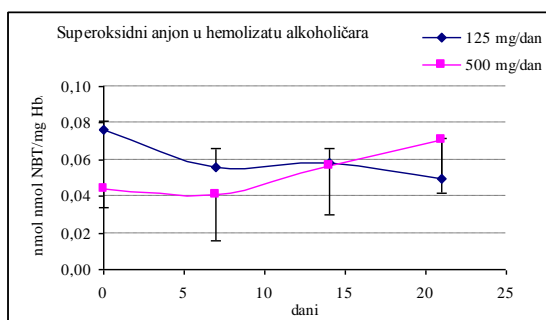




**Grafik 2.** Sadržaj Cu-detilditiokarbamata u plazmi alkoholičara na dvonedeljnoj terapiji disulfiramom

Deo prezentovanih rezultata se odnosi na sadržaj metabolita DSF u plazmi i markera OS:  $O_2^{\bullet-}$  i MDA, terminalni produkt lipidne peroksidacije (LP), u hemolizatu. Porast sadržaja DDCA tokom terapije je uočen za obe primenjene doze i sadržaji se statistički ne razlikuju u okviru iste vremenske odrednice (Grafici 1 i 2).

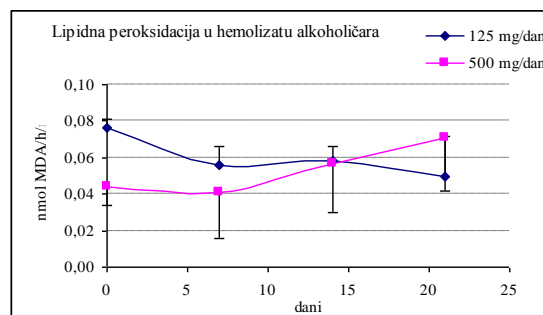
Sadržaj  $O_2^{\bullet-}$  kao i LP opada s vremenom pri primeni niže doze DSF, za razliku od veće (Grafici 3 i 4) [19].



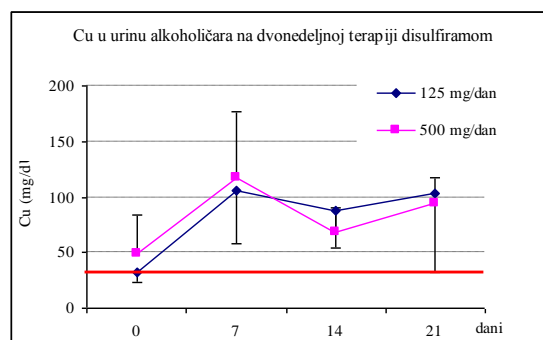
**Grafik 3.** Sadržaj superoksidnog anjon radikala u hemolizatu alkoholičara na dvonedeljnoj terapiji disulfiramom

Veće doze DSF doprinose porastu OS, što ukazuje na kompleksnost uključenih alternativnih nedovoljno proučenih mehanizama. Poznato je da DSF inhibira enzim aldehidnu dehidrogenazu (ALDH), na čemu se i bazira averzivna terapija alkoholizma primenom DSF, a obzirom da ALDH učestvuje u metabolizmu dopamina (kateholamina koji je podložan autooksidaciji, kada se stvara  $O_2^{\bullet-}$ ), jasno

je da će DSF indirektno ometajući metabolizam dopamina uticati na sadržaj  $O_2^{\bullet-}$  [20-22].

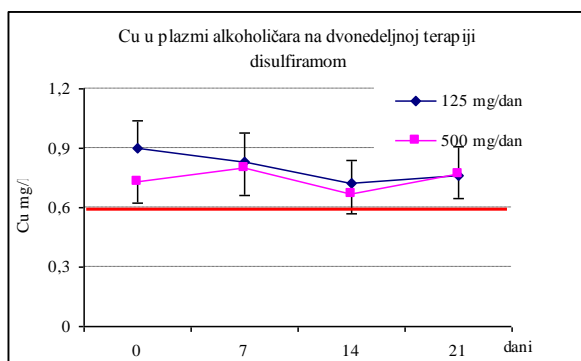


**Grafik 4.** Lipidna peroksidacija u hemolizatu alkoholičara na dvonedeljnoj terapiji disulfiramom



**Grafik 3.** Sadržaj Cu u urinu alkoholičara na dvonedeljnoj terapiji disulfiramom \*crvenom bojom označena je normalna vrednost sadržaja Cu u urinu

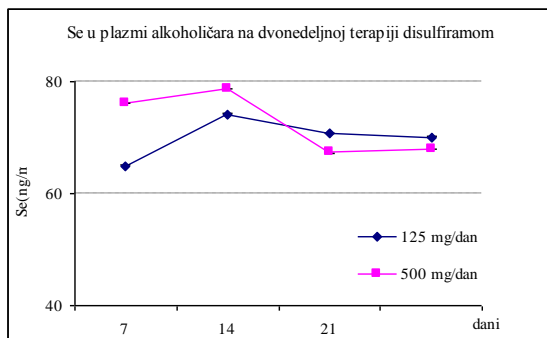
Sadržaj Cu u plazmi i urinu je povećan u odnosu na normalne vrednosti što može ukazati na njegovu mobilizaciju iz depoa pod dejstvom DSF i na helatna svojstva DSF. Povećane vrednosti Cu u korelaciji su i sa povećanom aktivnošću SOD (Grafik 3 i 4) [23].



**Grafik 4.** Sadržaj Cu u plazmi alkoholičara na dvonedeljnoj terapiji disulfiramom

\*crvenom bojom označena je normalna vrednost sadržaja Cu u urinu

Sniženje sadržaja Se iz plazme potvrđuje da tretman DSF umanjuje njegov sadržaj i tako indirektno utiče na glutacion redoks ciklus, smanjujući aktivnost glutacion (GR) i drugih enzima (Grafik 5) [24].



**Grafik 5.** Sadržaj Se u plazmi alkoholičara na dvonedeljnoj terapiji disulfiramom

Dobijeni rezultati su pokazali da različiti režimi doziranja DSF imaju efekte na porast OS, koji se prvenstveno vidi iz aktivnosti antioksidativnih enzima, dok primenjena doza DSF nema statistički značajno različit efekat na ispitivane metale.

Prezentovani rezultati potvrđuju značaj merenja parametara OS u praćenju terapije

bolesti i postavljanja pravilnog doznog režima uzimanja leka, kako bi ostvareni terapijski efekat bio što veći, a neželjena dejstva svedena na minimum. **Rezultati ove studije su u primenjeni u Klinici za porodičnu terapiju alkoholizma u Beogradu, od strane primarijusa dr. med. Branka Gačića, osnivača ove klinike.**

## ZAKLJUČAK

Slobodni radikali, odnosno RS, ponašaju se kao oksidansi u organizmu. U slučaju njihovog prekomernog stvaranja ili neadekvatnog uklanjanja dolazi do oksidativnog oštećenja svih klasa biomolekula, sveukupnog poremećaja, tj. razvoja OS. Mesto i obim stvaranja SR u ćeliji, determinišu stepen oksidativnog oštećenja. Za razliku od OS koga iniciraju ROS, NS je posledica delovanja RNS.

Slobodni radikali se u organizmu stalno stvaraju i pri niskim koncentracijama imaju fiziološku funkciju, dok pri visokim koncentracijama ispoljavaju štetne efekte po zdravlje. Potvrđeno je da su medijatori oštećenja ćelijske funkcije i morfologije i da učestvuju u patogenezi brojnih bolesti (*diabetes mellitus*, *HIV* infekcija, autoimunih, neurodegenerativnih, koronarnih, malignih, plućnih, inflamatornih i mnogih drugih bolesti), a da je u pojedinim bolestima njihovo učešće potencirano. Akumulacija oksidativno oštećenih biomolekula u ćelijama smatra se jednim od odgovornih procesa u starenju.

Praćenje parametara OS u kliničko-dijagnostičke svrhe može biti od velike koristi za postavljanje pravilnog tretmana bolesti.

## LITERATURA

1. Jovičić A, Jovanović M, Djordjević D, Dinčić E. Changes of oxidative and antioxidative activity in multiple sclerosis

- patients. *J Neurol Sci* 1997; (Suppl)150: S50.
2. Jovičić A, Marković (Jovanović) M, Djordjević D, Magdić B, Dinčić E. Oxidative and antioxidative activity in the patients with disseminated demyelinating disease of central nervous system. *Vojnosanit.Pregl* 1997; 54(3): 193-202.
  3. Halliwell B, Gutteridge MCJ. Free radicals in biology and medicine. Clarendon Press, Oxford 1985.
  4. Fatima B. Serinkan, Yulia Y. Turina, Mirjana Djukic, Alan Schroit, Valerian E. Kagan VIT E inhibits anti-Fas induced phosphatidylserine oxidation but does not affect its externalization during apoptosis in Jurkat T cells and their phagocytosis by J774A.1 macrophages. *Antioxidants & redox signaling*. 2004; 6(2): 227-235.
  5. Turina Y Y, Zhao Q, Tyrin A V, Djukic M, Kagan E V: Enhancement of transbilyer diffusion on phosphatidylserine by its oxidation products: mechanism of phosphatidylserine externalization during apoptosis. 43rd Annual Meeting Baltimore, Maryland. *An Official Journal of the Society of Toxicology*. 2004; 78 (S-1); 399.
  6. Turina Y Yulia, Tyrin A Vladimir, Zhao Quin, Djukic Mirjana, Peter J. Quinn, Bruce R. Pitt, Kagan E Valerian. Oxidation of phosphatidylserine: a mechanism for plasma membrane phospholipid scrambling during apoptosis? *BBRC* 2004; 324: 971-976.
  7. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-777.
  8. Das DK, Maulik N. Conversion of death signal into survival signal by redox signaling. *Biochemistry*. 2004; 69: 10-17.
  9. Giulivi C, Romero FJ, Cadenas E. The interaction of Trolox C, a water-soluble vitamin E analog, with ferrylmyoglobin: Reduction of the oxoferryl moiety. *Arch Biochem Biophys* 1992; 299(2): 302-312.
  10. Floyd RA. Measurement of oxidative stress *in vivo*. In: The oxygen Paradox. Davies KJA and Ursini F, eds. Padova: Cleup University Press 1995: 89-103.
  11. Mirjana Đukić. Prooksidativno delovanje ksenobiotika. U: Biohemijski markeri oksidativnog stresa u eksperimentalnoj i kliničkoj medicini. Urednici: Prof.dr. Vida Đorđević i prof.dr. Dušica Pavlović. Izdavač: Medicinski fakultet u Nišu 2006; 114-118.
  12. CW Park and S Riggio. Disulfiram-ethanol induced delirium. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35(1); 32-35.
  13. Halliwell B, Gutteridge MCJ. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Molec Aspects Med* 1985; 8:89-193.
  14. Djukic-Cosic D, Ninkovic M, Malicevic Z, Bulat-Plamenac Z, Matović V. Effect of supplemental magnesium in the kidney levels of cadmium, zinc, and copper of mice exposed to toxic levels of cadmium. *Biological TraceElement Research* 2006; 114(1-3): 281-292.
  15. Đukić-Ćosić D, Ćurčić Jovanović M, Plamenac Bulat Z, Ninković M, Maličević Ž, Matović V. Relation between lipid peroxidation and iron concentration in mouse liver after acute and subacute cadmium

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

- intoxication. *J Trace Elem Med Biol* 2008; 22(1): 66-72.
16. Đukić M, Miljković B, Nedeljković M, Pokrajac M, Antonijević B. Concentrations of two disulfiram metabolites: diethyldithiocarbamic acid and copper bis (diethyldithiocarbamate) in plasma samples of alcoholics after oral single dose of disulfiram. International Congress of Toxicology - ICT VIII; 1998 5-9 July; Paris; *Toxicology Letters*; 1998; 95(1): 76.
  17. Djukić M, Nedeljković M, Djukić M, Pokrajac M, Timotijević I. Distribution of disulfiram metabolites between human plasma and blood cells. In: Kovatsis AV, Tsoukali-Papadopoulou H, editors. Aspects on Forensic Toxicology. Thessaloniki: Tecnika Studio, 1995; 27-31.
  18. Đukić M, Miljković B, Pokrajac M, Nedeljković M, Antonijević B. Pharmacokinetic parameters of disulfiram metabolite copper – bis (diethyl dithiocarbamate) in plasma of alcoholics after oral administration of the drug. Proceedings of VIIth Congress of toxicologists of Yugoslavia with international participations; 1998; Igalo; *Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab*; 6(3): 375-376.
  19. Djukić M, Jovanović M, Nedeljković M. Production of superoxide anion in alcoholics treated with disulfiram. XVI World congress of neurology, Buenos Aires, Argentina, September 14-19, 1997. *Journal of the neurological sciences*; (150 Suppl): S 266
  20. Đukić M, Jovanović M, Nedeljković M, Antonijević B. Dopamine content in platelets and urine, and HVA content in urine of alcoholics. I Congress of Psychophysiology; 1998 14-19 September; Taormina, Sicily, Italy; *Int J Psychophysiol*. 1998; 30(1-2); 259.
  21. Djukić M, Jovanović MD, Nedeljković M, Antonijević B. Influence of disulfiram treatment on dopamine contents in platelets of alcoholics. IFCC WorldLab; 1999 6-11 June; Firenze, Italy; *Clin Chem Lab Med*; 37(1): 307.
  22. Djukić M, Jovanović MD, Ninković M, Nedeljković M, Antonijević B. Content of epinephrine, norepinephrine, dopamine and serotonin in platelets of alcoholics. IFCC WorldLab; 1999 6-11 June; Firenze, Italy.
  23. Djukić M, Nedeljković M, Kosanović M, Radošević P, Milić B: Effects of alcoholism and disulfiram treatment on Cu and Zn plasma contents in alcoholics. *Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab* 1998; 6(3): 373-374.
  24. Kosanović M, Djukić M, Nedeljković M, Radošević P, Milić B. Se distribution between plasma and erythrocytes in alcoholics during disulfiram treatment. *Biology and Medicine* 1996; 3-5: 72.

## ULOGA FARMACEUTA U LIJEČENJU BOLESNIKA

*Dr.sc. Mensura Aščerić, red.prof.*

Ključne riječi: zdravstveni sistem, farmaceutska njega, racionalna terapija

### Sažetak

Briga o zdravlju i dobrobit pacijenta zajednička je zadaća svih karika unutar zdravstvenog sistema: ljekara, farmaceuta, farmaceutske industrije, osiguravajućih društava i samih pacijenata. Promjene u okruženju, napredak u nauci, nova tehnološka dostignuća i nova saznanja u medicini i farmaceutskoj industriji, sve bolja obaviještenost pacijenata, donose niz izazova za farmaceute u cijelom svijetu. Zdravstveni sistem mora omogućiti farmaceutu da efikasno djeluje unutar samog sistema te se na taj način utvrđuje uloga farmaceuta u individualnoj brizi o bolesnicima u okviru farmaceutske njege. Sama farmaceutska njega podrazumijeva da bolesnici dobivaju kvalitetne zdravstvene usluge od farmaceuta, s ciljem poboljšanja ishoda liječenja prema individualnim potrebama. Da bi liječenje bilo efikasno, lijek mora biti ispravno propisan, pravilno izdat i pravilno korišten od strane bolesnika. Doziranje mora biti precizno, ne smije dovoditi pacijenta u nedoumicu. Farmaceut je najvažniji savjetnik u vezi terapije lijekovima koji se mogu dobiti bez ljekarskog recepta. Dužnost i obaveza farmaceuta je da pacijentu da informaciju o sastavu i djelovanju lijeka, mjerama opreza i kontraindikacijama, načinu primjene i doziranju. Uloga farmaceuta ne smije se svesti samo na izdavača lijekova, jer je

uloga farmaceuta uz ljekara zajednička, da u zdravstvenom timu podigne nivo medikacije. Pisane informacije nikada

nemaju značaj kao informacije date usmeno od strane farmaceuta. Farmaceuti i ljekari moraju neprekidno raditi na evaluiranju starih i novih lijekova što je zajednički zadatak i osnova racionalne farmakoterapije. Smatra se da su farmaceuti još uvijek nedovoljno iskorišten resurs. Razvoj i uvođenje novih usluga farmaceutima će omogućiti da još više doprinose rješavanju ključnih javnozdravstvenih problema kao što su saradnja bolesnika u primjeni terapije i liječenju hroničnih bolesti.

### Uvod

Briga o zdravlju i dobrobit pacijenta zajednička je zadaća svih karika unutar zdravstvenog sistema – ljekara, farmaceuta, farmaceutske industrije, osiguravajućih društava i samih pacijenata. Promjene u okruženju, napredak u nauci, nova tehnološka dostignuća i nova saznanja u medicini i farmaceutskoj industriji, sve bolja obaviještenost pacijenata, donose niz izazova za farmaceute u cijelom svijetu.

Svakodnevna farmaceutska praksa uključuje različite aktivnosti. Veći dio radnog vremena farmaceuti provode u

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

savjetovanju pacijenata. Pisani trag postoji o tome koliko su, kome i kojih lijekova izdali, ali o ostalim aktivnostima koje doprinose boljem ishodu liječenja pacijenata, javnom zdravstvu, edukaciji pacijenata najčešće ne postoji pisani trag.

Portfolio magistara farmacije sadrži upravo dokumente o navedenim radnjama. U njemu se dokumentiraju medicinske intervencije, kao što su uočene nuspojave, interakcije lijekova, medikacijske greške, pohranjuju nelegalni i/ili neispravni recepti, korekcije režima terapije, pisane upute za pacijenta. U nekim slučajevima farmaceut može dokumentirati novootkrivene slučajeve hipertenzije, dijabetesa ili pacijente koji uprkos propisanoj terapiji nemaju očekivani ishod liječenja. To je moguće samo u slučajevima kada je u apoteci moguće provoditi povremena kontrolna mjerenja krvnog tlaka, šećera u krvi ili tjelesne težine.

Mogu se dokumentirati provedeni programi mentorisanja, kao što su program pripravničkog staža, završni radovi studenata ili posebni projekti u kojima se magistar farmacije dodatno stručno angažira.

Portfolio magistra farmacije može sadržavati potvrde o edukacijama, stručnom usavršavanju i drugim stečenim vještinama i znanjima, kao i sudjelovanje na kongresima, savjetovanjima, kao i publikacije objavljene u stručnim časopisima i održanim predavanjima.

Na taj način dobivamo pravu sliku o razvijenim stručnim kompetencijama farmaceuta. Na temelju ovih dokumenata moguće je evaluirati doprinos farmaceuta u farmaceutskoj njezi i javnom zdravstvu te

pratiti ishod liječenja za pojedinog pacijenta.

U mnogim zemljama portfolio magistra farmacije daje se na uvid stručnim institucijama koje nadziru i evaluiraju stručni rad farmaceuta i obnavljaju licencu za samostalni rad.

### Uloga farmaceuta u individualnoj brizi o bolesnicima

Bolesnici moraju dobiti najbolje moguće rezultate od upotrebe lijekova. Farmaceutska briga podrazumijeva da bolesnici dobivaju kvalitetne zdravstvene usluge od farmaceuta, s ciljem poboljšanja ishoda liječenja prema individualnim potrebama. Da bi liječenje bilo efikasno, lijek mora biti ispravno propisan, pravilno izdat i pravilno korišten od starne bolesnika. Doziranje mora biti precizno, ne smije dovoditi pacijenta u nedoumicu. Nekad se pravilnim uputstvom o uzimanju lijeka mogu izbjeći neki neželjeni efekti (uzimanje lijeka sa hranom, ili sa mnogo tečnosti lijekovi koji iritiraju sluznicu GI trakta; ili uzimanje lijeka prije spavanja za one lijekove koji izazivaju sedaciju ili djeluju hipnotski).

Zdravstveni sistem mora omogućiti farmaceutu da efikasno djeluje unutar samog sistema te se na taj način utvrđuje uloga farmaceuta u individualnoj brizi o bolesnicima u okviru farmaceutske njege. Kod korištenja lijekova potrebno je osigurati najbolju efikasnost uz što je moguće manje popratnih neželjenih i štetnih efekata.

Treba voditi računa da neki lijekovi lako ulaze u interakcije sa drugim lijekovima, vitaminima, hranom, a osobito treba biti oprezan kod izdavanja lijekova u trudnoći, periodu dojenja, ako bolesnik boluje od

nekih hroničnih bolesti ili ima oštećenja organa, kože ili sluznica iz bilo kojeg razloga. Posebnu važnost ima i tjelesna masa bolesnika, dob, spol, prehrambene i životne navike, kao i alergije ili metaboličke nepravilnosti. Sve to može biti uzrok farmakoterapijskog neuspjeha, kao i neprihvatanje terapije od strane pacijenta, nepravilno liječenje, samoliječenje, informiranje o lijekovima i reklamiranje lijekova. Poseban problem može predstavljati uticaj farmaceutske industrije, proizvođača lijeka kako na ljekara i farmaceuta, tako i na bolesnika.

### Informacije o medikaciji

Pacijentu mora biti jasna svrha medikacije. To podrazumijeva: naziv lijeka, način primjene i doziranje, dužina trajanja medikacije, opis neželjenih efekata koji se mogu javiti, koju hranu, lijekove ili aktivnosti bolesnik treba izbjegavati tokom liječenja, kao i način čuvanja lijeka.

### Uputstva za lijekove

Pored pisanih informacija koje se nalaze u uputstvu za lijek, potrebno je bolesniku dati usmeno informacije o lijeku. Važno je istaknuti da su uputstva često pisana nejasno ili suviše stručno (još uvijek nije jasno da li su ova uputstva namijenjena ljekarima ili pacijentima). Uputstva moraju biti napisana tako da ih može razumjeti prosječan bolesnik.

Pisane informacije namijenjene pacijentima moraju biti:

- Pisane jasno i potpuno razumljivo u što kraćoj formi
- Kratke, jasne, jednostavne rečenice
- Koristiti što običnije riječi razumljive bolesnik
- Pri nabranju svaku važnu činjenicu pisati u redu jedne pod druge
- Brojeve pisati ciframa
- Važne rečenice štampati boldiranim slovima

-

### Samoliječenje

Postoji trend porasta u potrošnji preparata koji se mogu dobiti bez recepta. Razlozi za to su brojni:

- Propaganda proizvođača
- Sredstva javnog informiranja
- Relativno niska cijena
- Nadriječari i travari

U samomedikaciji se ne koriste isključivo lijekovi koji se mogu dobiti bez recepta. Samoinicijativno uzimanje lijekova, naročito pored već dobivene terapije od strane ljekara, može dovesti do neželjenih efekata, koji ne samo da neće dovesti do izlječenja, već će pogoršati stanje.

Uloga farmaceuta u ovakvim slučajevima je neprocjenljiva – informacija može biti od presudne važnosti za pacijenta u odluci da li i kako da uzme lijek.

Farmaceut je najvažniji savjetnik u vezi terapije lijekovima koji se mogu dobiti bez ljekarskog recepta. Dužnost i obaveza farmaceuta je da pacijentu da informaciju o sastavu i djelovanju lijeka, mjerama opreza i kontraindikacijama, načinu primjene i doziranju.

Veoma važan savjet pacijentu je da ne smije uzeti lijekove koji se mogu dobiti bez recepta, a da o tome ne obavijesti ljekara.

### Nepravilno liječenje

Važno pitanje je da li je ljekar jedino nadležan da samostalno odredi vrstu lijekova, količinu, način upotrebe i da li bi u svemu tome trebao učestvovati i farmaceut?

Drugi aspekt nepravilnog liječenja su propusti u radu farmaceuta kao što je nepravilno pročitano ime lijeka, sastav ili doziranje. Stoga je farmaceut u posebno odgovornoj situaciji, treba da ispravi greške bilo u saradnji sa ljekarom ili samostalno i u tome je njegova neprocjenljiva uloga.



## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

Treći aspekt je u domenu bolesnik koji se ne pridržava savjeta o primjeni lijeka. Čak se 30 – 50% lijekova se ne koristi onako kako je propisano.

### **Informiranost o lijekovima i reklamiranje lijekova**

Najveći udio pri izboru lijeka ima uticaj propagandnog materijala farmaceutske industrije. Međutim, podatke treba tražiti iz naučne i stručne literature, znanja stečena u dodiplomskoj i postdiplomskoj edukaciji. Važan je uticaj klinika i poznatih kliničara kao i vlastita iskustva. Industrija lijekova vrši određeni pritisak na propisivače lijekova bilo direktnim kontaktima, davanjem lijekova u ispitivanje na klinikama i ambulancama, organiziranjem simpozijuma, predavanja ili učešćem na raznim stručnim manifestacijama.

### **Kompetencije farmaceuta**

Razvoj stručnih kompetencija u farmaciji jedan je od osnovnih preuvjeta za pružanje farmaceutske usluge i preuzimanje odgovornosti za ishod liječenja pacijenta. U farmaceutskoj praksi postoje velike razlike između pojedinih zemalja, a istovremeno unutar mnogih zemalja postoje neusklađenosti, propusti i nekonzistentnosti u pružanju farmaceutske usluge.

Posljednjih nekoliko godina, ulaganjem u vlastito znanje iz područja medicine i farmacije, razvijaju se programi za evaluaciju i razvijanje kompetencija u farmaciji i edukacijski modeli koji utiču na rast stručnih kompetencija. Između ostalog treba spomenuti upotrebu smjernica, strukturirani razgovor s pacijentom, upotrebu stručne literature iz područja medicine temeljene na dokazima u praksi.

Kamo ide farmaceutska struka, u kojem će se pravcu mijenjati uloga farmaceuta, koje

će se nove usluge pružati apotekama, kako pacijenti vide farmaceute, kakvo obrazovanje trebaju magistri farmacije, zašto cjeloživotno učenje te koja je uloga osiguravatelja i nacionalnih regulatornih tijela u unaprjeđenju struke, samo su neka od važnih pitanja koja trebaju odgovor. Farmaceutska struka susreće se sa velikim promjenama poput stalnog pritiska na smanjenje budžeta za zdravstvo, potreba za inovativnim načinima poslovanja u apotekama, sve starijeg stanovništva kojem je potrebna šira zdravstvena djelatnost te sve educiranijih pacijenata koji raspolažu s velikim brojem stručnih informacija.

### **Zaključak**

- Dobrobit pacijenta je prioritet farmaceuta.
- Farmaceuti stručnošću i vještinama pomažu pacijentima postići sigurnu i racionalnu primjenu lijekova.
- Farmaceuti sarađuju s drugim zdravstvenim radnicima da bi osigurali najbolju praksu i optimizirali ishode liječenja.

Farmaceuti pridonose promociju zdravlja i sprječavanju bolesti te daju savjete o načinu života.

Uloga farmaceuta ne smije se svesti samo na izdavača lijekova, jer je uloga farmaceuta uz ljekara zajednička, da u zdravstvenom timu podigne nivo medikacije. Pisane informacije nikada nemaju značaj kao informacije date usmeno od strane farmaceuta. Farmaceuti i ljekari moraju neprekidno raditi na evaluiranju starih i novih lijekova što je zajednički zadatak i osnova racionalne farmakoterapije.

Smatra se da su farmaceuti još uvijek nedovoljno iskorišten resurs. Razvoj i uvođenje novih usluga farmaceutima će omogućiti da još više doprinose rješavanju ključnih javnozdravstvenih problema kao



što su saradnja bolesnika u primjeni terapije i liječenju hroničnih bolesti.

Apoteka kao zdravstvena ustanova ima specifičan položaj koji iziskuje vještine i alate modernog menadžmenta kako bi se osnovna misija apotekarstva ostvarila, apoteka uspješno poslovala. Iako apoteka postaje sve više tržišno orijentirana i posluje u uvjetima stroge zakonske regulative, etička načela zdravstvenih radnika i zahtjevi dobre apotekarske prakse stavljaju dobrobit pacijenata - korisnika ispred profita.

### Literatura:

1. McQuay HJ, Moore RA. An evidence-based resource for drugs. Oxford: Oxford University Press, 1998.
2. Tramèr MR, Moore RA, Reynolds DJM, McQuay HJ, Hawkey CJ, Cullen DJ, Greenwood DC, Wilson JV, Logan RF. Prescribing of drugs in general practice: determinants and consequences. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:293-8.
3. Collins SL, Moore A, McQuay H.J., Wiffen PJ. Oral ibuprofen and diclofenac in postoperative pain: a quantitative systematic review. *European Journal of Pain*. 1998; 2:285-291.
4. Gould TH, Crosby DL, Harmer M, Lloyd SM, Lunn JN, Rees GAD et al. Policy for controlling pain after surgery: effect of sequential changes in management. *British Medical Journal* 1992; 305:1187-1193.
5. Porter J, Jick H. Addiction rate in patients treated with narcotics. *New England Journal of Medicine* 1980; 302:123.
6. Szeto HH, Inturrisi CE, Houde R, Saal S, Cheigh J, Reidenberg M. Accumulation of norperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure. *Annals of Internal Medicine* 1977; 86:738-741.
7. Nagle CJ, McQuay HJ. Opiate receptors; their role in effect and side-effect. *Current Anaesthesia & Critical Care* 1990; 1:247-252.
8. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274:29-34.
9. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, Dear KB, Angelillo IF, Mosteller F. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* 1993; 5:182-93.
10. B. Vrhovac i sur. Farmakoterapijski priručnik; MN, V.izdanje, Zagreb 2007.

**PRIMJENA I EFIKASNOST NOVIJIH GENERACIJA FLUOROKINOLONA**

*Dr.sc. Midhat Jašić, van.prof., mr.ph. Lejla Ahmetović, mr. ph. Miralem Smajić*

**1. UVOD**

U novije vrijeme zagovara se racionalna terapija infekcija. Rezistencija bakterija na antibiotike je široko rasprostranjen problem u svijetu odovoran za povećanje morbiditeta, mortaliteta i bolničkih troškova. Najčešći uzročnik pneumonije, *S.pneumoniae*, rezistentan je na  $\beta$ -laktamske antibiotike, makrolide, doksiciklin, a u novije vrijeme i na fluorokinolone, odnosno prisutna je pojava multirezistencije, što je zabrinjavajuće. Antimikrobna terapija pneumonija može biti empirijska (inicijalna) ili prema izolovanom uzročniku infekcije i dokazanoj osjetljivosti na lijekove. U prvom redu treba voditi računa o tome da se nikada ne uvodi antibiotik korišćen posljednje dvije sedmice, i da je kombinacija lijekova bolja od monoterapije kada je u pitanju tretman pneumonije. Također, rezistencija se razvija i kod *Helicobacter pylori* na antibiotike koji se primjenjuju u trojnoj terapiji.

Evropsko respiratorno društvo (ERS) formirano 2005. godine daje određene smjernice kada je u pitanju ambulantno i hospitalno liječenje pneumonije. Prema ovim smjernicama izbor terapije kod ambulantnog liječenja lake pneumonije jeste amoksiciklin ili tetraciklin, dok se kao alternativa u terapiju uvode amoksicilin i klavulanska kiselina ili makrolid ili moksifloksacin ili moksifloksacin. Kada su u pitanju smjernice za hospitalno liječenje umjereno teške pneumonije, smjernice upućuju da je lijek izbora penicilin G i/ili makrolidi, a kao alternativa se koriste novije generacije fluorokinolona kao što je moksifloksacin. U liječenju teške

pneumonije bez rizika za *P.aeruginosa* infekciju, lijek izbora su cefalosporini III generacije i makrolidi u kombinaciji, odnosno cefalosporini III generacije i kinoloni u kombinaciji (moksifloksacin), a kod infekcija sa rizikom za *P.aeruginosa* infekciju lijekovi izbora su antipseudomonasni cefalosporini i ciprofloksacin u kombinaciji. Smjernice su uvedene s ciljem racionalizacije primjene fluorokinolona u terapiji pneumonije, jer je njihova primjena u porastu, a u skladu sa tim i bakterijska rezistencija na fluorokinolone. Također, nove smjernice pokazuju da upotreba novijih generacija fluorokinolona daje odlične rezultate u terapiji *Helicobacter pylori*. U novijim studijama se posebno izučava utjecaj novijih fluorokinolona u terapiji pneumonija, respiratornih infekcija, sinuzitisa i u trojnoj terapiji.

**2. FLUOROKINOLONI,  
PODJELA, INDIKACIJE**

Prema antibakterijskoj aktivnosti kinoloni su klasifikovani u 4 generacije :

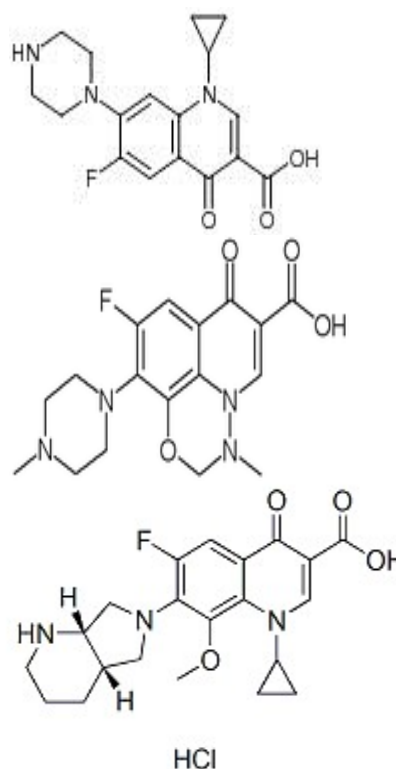
I generacija uključuje pipemidinsku kiselinu, II generacija ciprofloksacin, norfloksacin i ofloksacin, III generacija levofloksacin i IV generacija moksifloksacin. Lijekovi prve generacije se danas rijetko primjenjuju, a nalidiksinska kiselina je svrstana u grupu karcinogena. Neki kinoloni iz ostalih generacija su takođe usljed svoje toksičnostipovučeni sa tržišta. Treća generacija je za razliku od prve dvije djelotvorna protiv streptokoka, dok četvrta generacija djeluje i na DNA- girazu i

topoizomerazu tipa IV što smanjuje

Fluorokinoloni se često primjenjuju u tretmanu genitourinarnih infekcija. Njihova primjena se preporučuje samo ukoliko drugi antibiotici nisu pokazali učinkovitost. Izuzetno, u slučaju ozbiljnog akutnog pijelonefritisa ili bakterijskog prostatitisa kod pacijenata za koje je neizbježna hospitalizacija, fluorokinoloni su primarni izbor u terapiji. Fluorokinoloni nikako ne bi trebali biti olako propisivani. Fluorokinoloni se ne bi trebali

Fluorokinoloni se često primjenjuju u tretmanu genitourinarnih infekcija. Njihova primjena se preporučuje samo ukoliko drugi antibiotici nisu pokazali učinkovitost. Izuzetno, u slučaju ozbiljnog akutnog pijelonefritisa ili bakterijskog prostatitisa kod pacijenata za koje je neizbježna hospitalizacija, fluorokinoloni su primarni izbor u terapiji. Fluorokinoloni nikako ne bi trebali biti olako propisivani. Fluorokinoloni se ne bi trebali primjenjivati u tretmanu akutnog sinuzitisa, moguća je njihova primjena u nekim slučajevima bronhitisa, iako treba imati na umu da je samo 5-10% slučajeva bronhitisa uzrokovano bakterijskim infekcijama, a danas se sve više primjenjuju u slučaju pneumonije, usljed čega je u porastu bakterijska rezistencija na fluorokinolone. Nije još u potpunosti razjašnjeno da li su fluorokinoloni efikasniji u tretmanu respiratornih bolesti u odnosu na druge grupe antibiotika.

Fluorokinoloni se često primjenjuju u tretmanu akutnog sinuzitisa, moguća je njihova primjena u nekim slučajevima bronhitisa, iako treba imati na umu da je samo 5-10% slučajeva bronhitisa uzrokovano bakterijskim infekcijama, a danas se sve više primjenjuju u slučaju pneumonije, usljed čega je u porastu bakterijska rezistencija na fluorokinolone. Nije još u potpunosti razjašnjeno da li su fluorokinoloni efikasniji u tretmanu respiratornih bolesti u odnosu na druge grupe antibiotika.



**Slika 1.** Strukture ciprofloksacina, levofloksacina i moksifloksacina, redom.

Osnovna farmakofora ili aktivna struktura fluorokinolona jeste kinolinski prsten, koji je različito supstituiran. Različite supstitucije su omogućile razvoj brojnih fluorokinolinskih lijekova koji su prisutni na tržištu. Kinoloni i fluorokinoloni su grupa hemoterapeutika, koji interferiraju i onemogućavaju DNA replikaciju i na taj način eradiciraju bakterije. Drugi antibiotici koji se danas primjenjuju u terapiji, ne stupaju u interakcije sa eukariotskim ribozomalnim partikulama

(tetraciklini, linkomicin, eritromicin i hloramfenikol), te stoga ne pokazuju toksičnost za eukariote, nasuprot fluorokinolonima, odnosno pokazuju selektivnu toksičnost. Kinoloni inhibiraju DNA girazu i topoizomerazu II, ometajući replikaciju i transkripciju. Većina komponenti koje pokazuju aktivnost prema eukariotskom enzimu tipa II, sadrže aromatske supstituente na položaju C-7. Kinoloni dopijevaju unutar ćelija kroz pore, te se često primjenjuju kod infekcija sa intracelularnim patogenima, kao što su *Legionella pneumophila* i *Mycoplasma pneumoniae*. Kod gram-negativnih bakterija uglavnom je target DNA giraza, dok je kod gram-pozitivnih target topoizomeraza tipa IV. Vjeruje se da eukariotske ćelije ne sadrže DNA girazu ili topoizomerazu tipa IV. Međutim, još uvijek je sporno da li kinoloni imaju neželjenih efekata na DNA zdravih ćelija.

### 3. REZISTENCIJA

Rezistencija na kinolone se može brzo razviti čak i za vrijeme terapije. Mnogobrojni patogeni uključujući *S.aureus*, enterokoke i *S.pyogenes* pokazuju rezistenciju širom svijeta, koja je u porastu dobrim dijelom i zbog široke primjene kinolona u veterinarskoj praksi. Preporuka je da se fluorokinoloni čuvaju u rezervi za pacijente sa ozbiljnim i životno opasnim infekcijama, koji trebaju biti hospitalizirani. Neracionalna primjena ovih antibiotika posebno u tretmanu upale srednjeg uha kod djece, dovela je do razvoja sojeva bakterija koji pokazuju zabrinjavajuću rezistenciju. Pojavi rezistencije je doprinjela i sve češća primjena fluorokinolonskih antibiotika u stanicama hitne pomoći u SAD-u, gdje je sve više potisnuta primjena sigurnijih alternativa kao što su makrolidni antibiotici. Najčešća greška koja se ponavlja jeste propisivanje fluorokinolona u tretmanu akutnih respiratornih bolesti, koje su uglavnom virusnog porijekla. Poznata su tri mehanizma razvoja

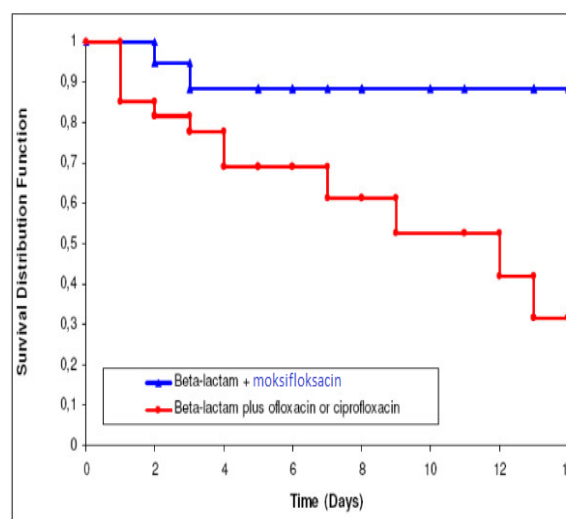
rezistencije. Neke vrste efluksnih pumpi mogu dovesti do smanjenja intracelularne koncentracije kinolona. Takođe kod gram-negativnih bakterija, geni plazmida mogu producirati proteine koji se vežu za DNA-girazu, pružajući joj zaštitu od djelovanja kinolona. I naposljetku, mutacije unutar ključnih mjesta DNA-giraze ili topoizomeraze IV mogu smanjiti njihov afinitet vezivanja sa kinolonima, smanjujući efikasnost antibiotika.

### 4. POREĐENJE DJELOVANJA FLUOROKINOLONA

Moksifloksacin je fluorokinolon koji ima široki spektar djelovanja protiv bakterijskih uzročnika nekoliko različitih pneumonija iz opće populacije. Djelotvornost i podnošljivost moksifloksacina, u dozi od 500 mg jednom dnevno tijekom 7 dana u bolesnika s izvanbolničkom pneumonijom, su dobro uspostavljeni. Nadalje, visoke doze (750 mg), kraća terapija (5 dana), jednom dnevno moksifloksacina, odobrena je za upotrebu u SAD-u u liječenju pneumonija, akutnog bakterijskog sinusitisa, akutnog pijelonefritisa i komplicirane infekcije mokraćnog sustava. Moksifloksacin se može koristiti kao monoterapija kod bolesnika sa izvanbolničkom pneumonijom, međutim, terapiju kombinacije moksifloksacina s anti-pseudomonalnim beta-laktamskim antibioticima (ili aminoglikozidima), treba uzeti u obzir ako je *Pseudomonas aeruginosa* patogen koji je uzročnik respiratornih infekcija. Visina doze, i režim kraćeg terapijskog perioda moksifloksacina, kao i povećavanje njegove koncentracije, ovise o antibakterijskoj aktivnosti, što smanjuje potencijal za otpornost na lijek i ima bolji odgovor pacijenta. Oralno primijenjen moksifloksacin brzo se apsorbira i bioekvivalentan je sa intravenskom primjenom, pa se pacijenti mogu prebacivati sa jednog oblika terapije na drugi, što rezultira mogućnošću više opcija

primjenjivanja lijeka. Nadalje, moksifloksacin se uglavnom dobro podnosi, dobro prodire u tkiva pa se odgovarajuća koncentracija lijeka može održati na mjestu infekcije. U rađenoj studiji, gdje je praćeno više stotina bolesnika sa teškom pneumonijom, glavni nalaz retrospektivnih analiza predstavljao je da noviji fluorokinoloni (moksifloksacin) plus  $\beta$ -laktamski antibiotici daju bolje rezultate u odnosu na ofloksacin ili ciprofloksacin plus  $\beta$ -laktamski u teškim pneumonijama. Empirijski režim tretiranja teških pneumonija duži vremenski period treba da pokrije tri najčešća uzročnika teških pneumonija (*S. pneumoniae*, *S. aureus* i *H. influenzae*), atipičnim bakterijama, a najvažnije Enterobacteriaceae vrsta. Moksifloksacin je fluorokinolon koji djeluje na većinu ovih patogena, posebice *S. pneumoniae* sa ili bez smanjene osjetljivosti na peniciline. Njegova klinička djelotvornost je dobro dokumentirana u različitim kliničkim ispitivanjima u Europi i SAD-u. Neke studije pokazuju efikasnost moksifloksacina kada se koristiti kao monoterapija u teškim pneumonijama, u odnosu na ceftriakson ili cefotaksim, eritromicin plus ofloksacin. Ipak, stručnjaci i dalje predlažu, za tretman teških pneumonija, empirijski antibiotski režim na temelju  $\beta$ -laktamskih antibiotika u kombinaciji sa makrolidima ili fluorokinolima. Od fluorokinolona za respiratorne infekcije sa poboljšanom aktivnošću protiv *S. pneumoniae*, moksifloksacin, moxifloksacin ili gemifloksacin, su postali dostupni, i oni zamjenjuju druge generacije fluorokinolona (ofloksacin ili ciprofloksacin). Ova generacija fluorokinolona je napravila pomak do čijeg se saznanja došlo provođenjem različitih kliničkih studija različitih kinolona u kombinaciji s  $\beta$ -laktamskim antibioticima u teškim pneumonijama. Rezultati pokazuju da, kada su u pitanju teške pneumonije čiji je uzročnik

*S. pneumoniae*, kombinacija moksifloksacina sa  $\beta$ -laktamskim antibiotikom daje odgovor sa nižim mortalitetom od kombinacija ofloksacin ili ciprofloksacin sa nekim  $\beta$ -laktamom. Ovo bi se moglo objasniti sinergističkim djelovanjem  $\beta$ -laktama i moksifloksacina protiv *S. pneumoniae*. Isto tako, sinergizam između kombinacija cefotaksima i ofloksacina je rijetko uočen. Nedavne kliničke studije pokazuju da kombinacija terapija može poboljšati prognozu pneumokokne pneumonije.



**Slika 2. Učinak moksifloksacina kod teških pneumonija**

## 5. INTERAKCIJE

Teofilin, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi i kortikosteroidi povećavaju toksičnost fluorokinolona. Kationi kao što su aluminijum ili magnezijum koji su u sastavu antacida, ili preparati koji sadrže kalcijum, željezo i cink, dovode do smanjenja absorpcije fluorokinolona nakon oralne primjene.

Treba voditi računa o interakcijama fluorokinolona sa antacidima, sukralfatom, probenecidom, cimetidinom, varfarinom, antiviralnim agensima, fenitoinom, ciklosporinom, rifampicinom, pirazinamidom i cikloserinom. Mnogi

fluorokinoloni, naročito ciprofloksacin, inhibiraju citohrom P450 izoformu enzima CYP1A2. Navedena inhibicija uzrokuje povećanje nivoa antidepresivnih lijekova, kao što su amitriptilin, imipramin, klozapin, olanzapin, zatim lokalnog anestetika ropivakaina, teofilina i agonista serotoninских receptora zolmitriptana.

### 6. KONTRAINDIKACIJE

Primjena kinolona je kontraindicirana kod pacijenata sa epilepsijom, produženim QT intervalom, postojećim lezijama u CNS-u, ili kod pacijenata koji su doživjeli moždani udar. Njihova primjena je kontraindicirana i kod djece, zbog mogućeg oštećenja mišićno skeletnog sistema, osim u slučaju teških infekcija kada se drugi antibiotici ne mogu primjeniti. Kinolonski antibiotici se ne bi trebali uvoditi u terapiju pacijentima koji su ovisni o benzodiazepinima, budući da stupaju u kompetitivnu za iste receptore, usljed čega se može javiti „ withdrawal „ efekt. Fluorokinoloni se smatraju visoko rizičnim antibioticima za razvoj infekcija sa *Clostridium difficile*. CNS je važno ciljno mjesto neželjenih dejstava fluorokinolona, budući da je nakon njihove primjene zabilježena pojava tremora, konfuzije, anksioznosti, insomnije, agitacije i različitih oblika psihoze. Neželjeni efekti na CNS najčešće su se javljali usljed primjene moksifloksacina.

### 7. NEŽELJENI EFEKTI

Kinoloni su grupa bicikličnih molekula, čije funkcionalne grupe imaju potentnu bakterioidalnu aktivnost, inhibiraju širok spektar gram-negativnih i gram-pozitivnih DNA giraza i topoizomeraza. Stoga su veoma korisni u antibakterijskoj terapiji. Fluorokinoloni, derivati nalidiksične kiseline, antibiotici su širokoga spektra djelovanja. Njihove nuspojave i interakcije ovisne su o kemijskoj strukturi pojedinoga lijeka, a nerijetko i o predispozicijskim faktorima u bolesnika – uznapredovaloj dobi, skrivenim ili prijašnjim nervnim bolestima,

metaboličkim poremećajima i alergijama. Između pojedinih fluorokinolona nuspojave se minimalno razlikuju. Jednako su prisutne kod oba spola, a prema težini mogu biti blage, umjerene i ozbiljne. Nuspojave koje se mogu pojaviti već nakon kratkotrajna uzimanja lijeka uobičajeno prestaju sniženjem doze ili prekidom terapije tijekom 24 do 48 sati. Zahvaćaju sljedeće sisteme: nervni, probavni, mokraćni, kožni, kardiovaskularni, imunosni te sistem za kretanje. Rijetko, fluorokinoloni mogu nauditi spermatogenezi. Primjena fluorokinolona se ne preporučuje tijekom trudnoće zbog mogućega teratogenog djelovanja. Produljenje QT intervala je stanje karakterizirano abnormalnošću električne aktivnosti srca što predstavlja rizik za razvoj ventrikularnih aritmija, koje su ozbiljno i za život opasno stanje. Produljenje QT intervala je poznata nuspojava fluorokinolona, ali je uočeno da se potencijal fluorokinolona da uzrokuju produljenje QT intervala razlikuje unutar skupine. Zbog toga je Radna grupa za farmakovigilanciju Europske agencije za lijekove (PhVWP) provela pregled i procjenu dostupnih podataka o fluorokinolonima i njihovom potencijalu da uzrokuju produljenje QT intervala. Na temelju rezultata ovog pregleda lijekovi iz skupine fluorokinolona podijeljeni su u tri kategorije ovisno o procjenjenom riziku produljenja QT intervala:

1. Fluorokinoloni s potencijalnim rizikom, kao što je levofloksacin;
2. Fluorokinoloni s niskim potencijalnim rizikom, kao što su norfloksacin i levofloksacin;
3. Fluorokinoloni s vrlo niskim rizikom ili fluorokinoloni za koje nema dovoljno podataka za procjenu ovog rizika, kao pefloksacin. Ciprofloksacin nije bio uključen u ovaj pregled.

Također je ustanovljeno da fluorokinoloni, osobito oni iz prve gore navedene skupine imaju potencijal da uzrokuju po život opasan oblik ventrikularne

tahikardije koji se naziva torsades de pointes. Ovom riziku osobito su podložni bolesnici sa stanjima koja pogoduju produljenju QT intervala, kao što su hipokalijemija, hipomagnezemija i bradikardija te bolesnici s urođenim ili stečenim produljenjem QT intervala. Od 1992. godine do danas u Hrvatskoj su od nuspojava koje se odnose na poremećaje srčanog ritma prijavljene nuspojave na moksifloksacin (jedan slučaj fibrilacije atriya koja se javila uz pulmonalnu emboliju i zatajenje srca, dva slučaja palpitacija te po jedan slučaj tahikardije uz fibrilaciju atriya, povećanja srčane frekvencije praćenog palpitacijama, bradikardije i sinusne bradikardije), na ciprofloksacin (jedan slučaj fibrilacije ventrikula sa zastojem srca, po jedan slučaj ventrikularne tahikardije i palpitacija) i norfloksacin (dva slučaja tahikardije i jedan slučaj aritmije). U navedenom razdoblju u Hrvatskoj nije prijavljena nijedna nuspojava koja se odnosi na poremećaje srčanog ritma na moksifloksacin i pefloksacin.

## 8. APSOLUTNE INDIKACIJE

Zbog prepoznatog rizika uzrokovanja produljenja QT intervala za moksifloksacin, liječnike propisivače se podsjeća da se moksifloksacin u sljedećim indikacijama smije propisivati samo ako se ne može primijeniti antibiotik koji se uobičajeno koristi ili kada je liječenje uobičajenim antibiotikom bilo bezuspješno: akutni bakterijski sinusitis, akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa, pneumonija iz opće populacije (osim u teškim slučajevima) i blaga do umjereno teška upalna bolest zdjelice.

## 9. POSTRADIJACIJSKI DERMATITIS

Post-radijacijski dermatitis predstavlja akutnu inflamacijsku toksičnost i vrlo je rijedak fenomen. Tačnije zabilježena su dva slučaja pojave dermatitisa nakon

kombinovane primjene kinolona i radijacione terapije. Studija bilježi da je karcinom dojke I stepena kod 56-godišnje bjelkinje tretiran zračenjem. 7 mjeseci po završetku terapije, za tretman infekcije gornjeg respiratornog trakta, primjenjen je moksifloksacin. 8. dana od početka primjene moksifloksacina kod pacijentice je zabilježena pojava eritema i papulovezikula. Ustanovljeno je da je uzrok pojave dermatitisa primjena moksifloksacina, budući da nije moguća fotosenzitivnost jer se radi o području kože koje je pokriveno odjećom, niti su primjenjeni drugi lijekovi proteklih 6 mjeseci. Moksifloksacin je isključen iz terapije i započeta je topikalna primjena kortikosteroida, usljed čega se dermatitis povukao nakon 10 dana. Terapija je nastavljena oralnom primjenom klindamicina.

Moksifloksacin je najčešće primjenjivan fluorokinolon u svijetu. Iako su fluorokinoloni iz prethodnih generacija pokazivali fotosenzitivnost, noviji agensi koji nemaju 1,8 – naftiridinske derivate ne pokazuju fotosenzitivnost.

## 10. ALERGIJE NA KINOLONE

Hipersenzitivne reakcije na kinolone su rijetke, a zabilježene su unakrsne reakcije unutar fluorokinolonske grupe lijekova. Ipak, senzitivizacija nakon primjene jednog kinolona ne znači da će doći do senzitivizacije nakon primjene drugog lijeka iz ove grupe. Sprovedena je studija između odjela Santiago Apostol bolnice i San Pedro bolnice u Španiji, kako bi se izvršila procjena reaktivnosti između moksifloksacina i drugih kinolona, a čiji je cilj pronalazak sigurne alternative za tretman infekcija kod pacijenata alergičnih na moksifloksacin. Analiza je izvršena na 12 pacijenata alergičnih na kinolone ( 7 žena i 5 muškaraca starosne dobi između 19 i 83 godine). Nakon oralne primjene zabilježena je pojava anafilaksije u 4 slučaja, a urtikarije i angioedema u 8. Hipersenzitivna reakcija na ciprofloksacin

javila se kod 5 pacijenata, moksifloksacin kod 4 pacijenta, na moksifloksacin i moksifloksacin kod 1 pacijenta, na moksifloksacin kod 1 pacijenta i na norfloksacin kod 1 pacijenta.

### **11. RASPRAVA (PREDNOSTI NOVIJIH GENERACIJA FLUOROKINOLONA)**

Moksifloksacin ima poboljšanu učinkovitost bez povećanja nuspojava što moksifloksacin vrlo korisnim i povoljnim antibiotikom. Povoljni farmakokinetički profil omogućuje vrlo učinkovito, jednodnevno oralno doziranje, uz prilagođavanje doze što čini moksifloksacin izuzetno atraktivnim terapijskim izborom u vrijeme povećanja cijena lijekova. Postala je jasna upotreba fluorokinolona u pneumonijama iz opće populacije (jedno od područja koje se najčešće istražuje), jer je usljed stalnih promjena u rezistencijama, kao i prepoznavanje uloge atipičnih bakterija u pneumonijama, dokazano da fluorokinoloni imaju vrlo značajnu ulogu u infekcijama ovog tipa. Moksifloksacin je 86% biodostupan i brzo prodire u tkiva, gdje postiže visok nivo. U plazmi djeluju baktericidno za veliku većinu zajednice stetnih patogena, posebno *Streptococcus pneumoniae*. Drugim, vrlo povoljnim farmakokinetičkim efektom predstavlja to da se moksifloksacin 80-85% izlučuje preko bubrega, gotovo bez metabolita, sa vremenom poluraspada od šest do sedam sati. Jednodnevno doziranje, liječnik može odrediti dva do tri sata nakon primjene antibiotika. Moksifloksacin posjeduje potencijal za bakterijemije i smanjuje rizik od širenja na druge organe, posebno meningitisa. To predstavlja dobru osobinu, kao i to da je razina moksifloksacina u centralnom nervnom sistemu i drugim organskim sustemima, veća nego kod drugih fluorokinolona, kao što je ciprofloksacin. Pretpostavljalo se da fluorokinoloni nemaju toliki značaj u terapiji pneumonija. Međutim, to se

promijenilo, uz povećanje svijesti o atipičnim bakterijama, povećanoj rezistenciji na antibiotike, te sve veći broj bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom. Svi ovi faktori doveli su do preispitivanja uloge kinolona u terapiji pneumonija, gdje bi svakako moksifloksacin trebao imati važnu ulogu. Moksifloksacin ima veoma širok spektar djelovanja, odličnu bioraspodivnost, niske toksičnosti, minimalni rizik od interakcije sa drugim lijekovima i vrlo važno, manje problema sa rezistencijom. Učestalost mutacije čini se manjom na moksifloksacin nego za druge fluorokinolone. Kao i kinoloni u cjelini, moksifloksacin inhibira DNA girazu, ali za razliku od mnogih drugih kinolona, moksifloksacin koristi dva odvojena mehanizme kako bi se izbjega razvoj rezistencije. Još jedna važna prednost moksifloksacina je da nema značajnijih interakcije sa lijekovima, kao što su teofilin (za razliku od drugih fluorokinolona, ciprofloksacin posebno). Kod moksifloksacina jedna tableta može zamijeniti cijeli intravenski tretman. Oralna i intravenska primjena su, u suštini, identične i jedina razlika je vrijeme za koje se dostiže najveća koncentracija u krvi. Lakše je i povoljnije da pacijenti budu tretirani oralnim oblikom moksifloksacina osim ako je pacijent u stanju šoka, nesvjestan ili nekooperativan. Dakle, čak i vrlo bolestan pacijent koji treba biti u bolnici, još na intenzivnoj njezi, može biti liječen oralnim moksifloksacinom. Jedina bitna kontraindikacija je davanje moksifloksacina sa antacidima, jer formiraju helate, ali se formiranje helata može izbjeći ako se razdvoje terapije na dva sata.

Kombiniranjem lijekova iz dvije različite klase trebalo bi da postigne vrlo širok spektar aktivnosti kod bolesnih pacijenata, kao i da smanji otpornost na lijek. Iako trenutne smjernice za empirijsko liječenje pneumonija bolničkih pacijenata sugeriraju



kombinaciju druge ili treće generacije cefalosporina i makrolida, dokazalo se da puno bolje koristi daje ako se moksifloksacin upotrijebi umjesto eritromicina, osobito zbog toga što se rezistencija na eritromicin dalje razvija. Imunokomprimiranost bolesnika gotovo potpuno određuje baktericidnu aktivnosti lijeka, jer su kod tih bolesnika smanjen imunitet, što se odnosi na bolesti kao što su alkoholizam ili HIV infekcije. Logičan terapijski izbor u ovom okruženju je baktericidni lijek koji je u osnovi ima jednaku minimalnu inhibitornu koncentraciju i minimalnu koncentraciju koja djeluje baktericidno. *S. pneumoniae* je glavni patogena u ovoj populaciji bolesnika, i pretpostavlja se da je kod HIV pacijenata učestalost od 1% godišnje, što je pet do deset puta veće od uobičajene incidence. Moksifloksacin je jednostavan za korištenje u HIV bolesnika, jer nije utvrđeno da ima bilo kakve značajne interakcije lijekova koji se uobičajeno koriste kod antivirusnih lijekova kod bolesnika.

Novije smjernice evropskih i susjednih zemalja opisuju primjenu novijih generacija fluorokinolona u trojnoj terapiji *Helicobacter pylori*. Naime, zbog povećane rezistencije uobičajenih antibiotika koji se koriste u trojnoj terapiji odlične rezultate u eradikaciji *Helicobacter pylori* su pokazali moksifloksacin i tinidazol, u kombinaciji sa inhibitorom protonske pumpe.

Studija na moksifloksacin koja je ispitivala efikasnost i tolerabilnost moksifloksacina, za tretman bakterijskih respiratornih infekcija, akutne pogoršanja hronične opstruktivne bolesti, pneumonia i akutnog sinuzitisa, je provedena kod 84 lekara, gdje je uključeno 440 pacijenata. Rezultati ispitivanja su da je postotak izlječenja 96,8%. Poboljšanje pacijentima je u prosjeku bilo 3,2 dana nakon primjene, a potpuno izlječenje nakon 6,4 dana. Očekivani neželjeni efekti su zabilježeni kod 40 pacijenata, ako što je nauzeja, dijareja. Ozbiljni neželjeni efekti kao što su fototoksičnost, hepatotoksičnost,

kardiotoksičnost, nisu zabilježeni. Komplijanca i tolerabilnost na moksifloksacin tokom tretmana su ocijenjeni kao odlični. Ljekari su izjavili da će im moksifloksacin biti prva linija propisivanja za navedene indikacije.

## 12. LITERATURA

1. Krop LC. Ofloksacin: why the increased popularity? *J Pharm Technol* 1996; 12: 88- 95.
2. Davis R, Bryson HM. Moksifloksacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 677- 700.
3. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al. 1993. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418- 26.
4. Bassetti M., Righi E., Rosso R. et al. Efficacy of the combination of levofloksacin plus ceftazidime in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Int. J. Antimicrob. Agents* 28(6):582-585, 2006
5. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1618- 24.
6. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996; 275: 134- 41.
7. Gentry L, Lipsky B, Farber MO, Tucker B, Rodriguez-Gomez G. Oral ofloksacin therapy for lower respiratory tract infection. *South Med J* 1992; 85: 14- 7.

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

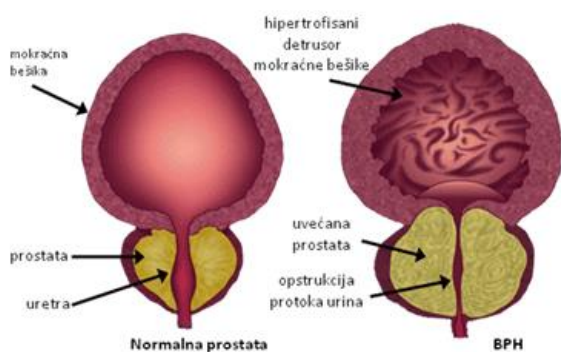
8. Gentry L, Rodriguez-Gomez G, Kohler R, Khan F, Rytel M. Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 31- 5.
9. Kauppinen MT, Lahde S, Syrjala H. Clinical picture of community-acquired pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. *Thorax* 1996; 51: 185- 9.
10. Lieberman D, Porath A, Schlaeffer F, Boldur I. *Legionella* species community-acquired pneumonia. a review of 56 hospitalized adult patients. *Chest* 1996; 109: 1243- 9.
11. Hofmann J, Martin C, Farley M, Baughman W, Facklam R, Elliott J, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995; 333: 481- 6.
12. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 845- 51.
13. Liu HH. Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin. *Drug Saf.* 2010;33:353
14. Zhang G, Zou J, Liu F, Bao Z, Dong F, Huang Y, Yin S. The efficacy of moxifloxacin-based triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Braz J Med Biol Res.* 2013 Jul;46(7):607-13. doi: 10.1590/1414-431X20132817. Epub 2013 Jul 16.
15. Kuzman I, Kincl-Brodnjak V, Ermakora S, Kovacević D, Kuzman T. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of respiratory tract infections: the Croatian post-marketing study. *Lijec Vjesn.* 2005 Mar-Apr;127(3-4):77-81. Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb.

## ULOGA FARMACEUTA U PREVENCIJI I TERAPIJI BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

*mr.ph. Dario Mlinarić, mr.ph. Ivora Mlinarić, mr.ph. Admir Dervišević*

### UVOD

Benigna hiperplazija prostate (BHP) jedna je od najčešćih dijagnosticiranih stanja u odraslih muškaraca i karakterizirana je porastom broja epitelnih i stromalnih stanica u periuretralnom području prostate. BHP ili benigno povećanje prostate, ili adenom prostate uzrokuje različite stupnjeve opstrukcije otežava ili gotovo potpuno onemogućava pražnjenje mokraćnog mjehura.



*Adaptirano prema Kirby RS et al. Benign Prostatic Hyperplasia. Health Press, Oxford, 1999*

Rizična skupina su odrasli muškarci iznad 45g. života kod kojih se javljaju simptomi donjeg urinarnog trakta (LUTS). Preko 35% muškaraca udobi od 50-60g. boluje od BHP, od 60-70g. Preko 60% a skoro preko 80% oboljelih bilježi se u dobi iznad 75g. života. Starija dob i testikularni androgeni igraju centralnu ulogu u BHP, tako da učestalost bolesti raste s godinama života. Dobna povezanost povećanja prostate muškaraca s BHP može biti uzrokovana povećanom staničnom proliferacijom u kombinaciji s manjom razinom apoptoza. [1,2]

Liječnje benigne hiperplazije prostate sastoji se u ublažavanju smetnji donjeg dijela urinarnog trakta, i to osobito izlaznog dijela mokraćnog mjehura, time i u poboljšanju pražnjenja mokraćnog mjehura, zatim, ublažavanju nestabilnosti detruzora, uklanjanju bubrežne insuficijencije i u prevenciji budućih epizoda makroskopske hematurije, infekcije urinarnog trakta i urinarne retencije. Naglasak je na prevenciji razvoja i/ili progresije benigne hiperplazije prostate. Konzervativno liječenje benigne hiperplazije prostate uključuje biljne ekstrakte, alfa-antiadrenergike i inhibitore 5-alfa-reduktaze. Klinička ispitivanja nas navode na pretpostavku da je kombinovana terapija učinkovitija od monoterapije. [2]

**Ključne riječi:** BHP, PSA, 5- $\alpha$ -reduktaza,  $\alpha$ -blokatori, biljni ekstrakti,

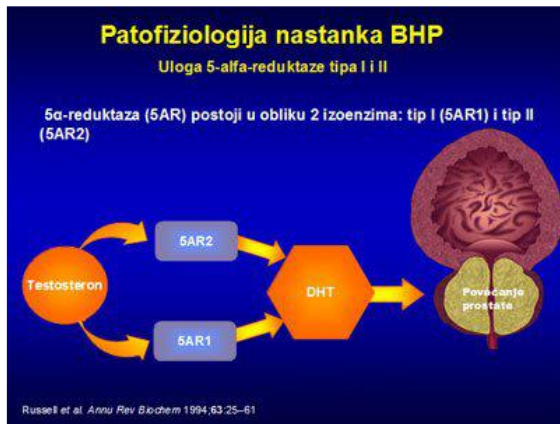
BHP- benigna hiperplazija prostate  
 PSA- prostata specifični antigen  
 5- $\alpha$ -reduktaza, tip I i tip II – enzimi koji kataliziraju reakciju pretvorbe testosterona u dihidrotestosteron  
 $\alpha$ -blokatori – lijekovi koji smanjuju dinamički element opstruktivnih smetnji povećane prostate

### ETIOLOGIJA, PATOFIZIOLOGIJA I SIMPTOMATOLOGIJA BOLESTI

Etiologija je nepoznata, ali smatra se da uzokmogu biti hormonske promjene povezane sa starenjem. Dolazi do pojave mnogobrojnih fibroadenomatoznih čvorova u periuretralnom dijelu prostate, koji prije nastaju u periuretralnim žlijezdama nego u fibromuskularnom dijelu prostate. Etiologija je usko povezana s dobi,

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

prostata specifičnim antigenom (PSA) i prostatičnim volumenom (PV). Noćna mokrenja i nizak urinarni protok neki su od prvih pokazatelja bolesti.



Simptomi se dijele na opstruktivne i iritativne. Kod težih simptoma, npr. kada je prisutna hematurija ili urinarna infekcija zahtijeva sedaljnji urološki nadzor.

### Opstruktivni simptomi:

- Odgođen početak mokrenja
- Slab i spor mlaz urina
- Otežano mokrenje
- Produženo mokrenje
- Isprekidano mokrenje
- Kapanje mokraće nakon mokrenja
- Zadržavanje mokraće nakon mokrenja
- Osjećaj neipražnjenosti mokraćnog

Mjehura

### Iritativni simptomi:

- Poticaj na mokrenje – urgencija
- Učestalo mokrenje danju - polakisurija
- Učestalo mokrenje noću - nokturija
- Nemogućnost zadržavanja mokraće - urgencija, inkontinencija
- Nepotpuno pražnjenje mjehura uzrokuje niz komplikacija

Kod dijagnostike važno je uzeti u obzir povijest bolesti, simptom score i fizikalni pregled. Prostata specifični antigen (PSA) je umjerenopovišen u 40-50% bolesnika s BHP, ovisno o prostatičnom volumenu i stepenu opstrukcije.

PSA je bitan kod evaluacije rizika od akutne urinarne retencije (AUR) i operacije. Cilj liječenja je olakšati simptome i poboljšati kvalitetu života bolesnika kao i prevenirati komplikacije vezane uz BHP. Smanjenje volumena povećane prostate i relaksacija mišića jedan je od glavnih ciljeva liječenja. Promatranje, praćenje ili tzv. «watchful waiting (ww)» preporuča se kod blagih oblika bolesti ili kod pojave umjerenih do težih simptoma koji ne utječu toliko na kvalitetu života. [1,2]

## MEDICINSKA TERAPIJA

### a) 5 alfa reduktaza inhibitori (5ARI)

Dutasterid – je nova generacija 5ARI-a koja inhibira oba izoenzima tipa I i II, dok se kod finasterida postiže inhibicija samo tipa II. Terapija se provodi najmanje 6 mjeseci i koristi kod umjerenih do teških simptoma BHP. 5ARI dovode do smanjenja volumena prostate do 30% i preveniraju progresiju BHP. Poboljšavaju mokrenje tijekom nekoliko mjeseci naročito kod bolesnika s velikom prostatom. Dutasterid je druga generacija inhibitora 5 – alfa reduktaze izoenzima tip I i II. Roehrborn i sur. pratili učinkovitost i sigurnost dutasterida (0,5 mg jedanput na dan) u tri velike dvostruko-slijede placebo kontrolirane multicentrične studije, u kojima je bilo uključeno 4325 muškaraca starijih od 50 godina s volumenom prostate većim od 30 cm<sup>3</sup>. Nakon 2-godišnjeg praćenja, dihidrotestosteron je reduciran za prosječno 90,2%, uz smanjenje volumena prostate za 25,7%. Rizik od akutne urinarne retencije smanjen je za 57% i kirurške intervencije za 48%. Nuspojave dutasterida su blago povišenja incidencija impotencije, smanjen libido, ejakulatorni poremećaj i ginekomastija.

**Finasterid** je selektivni inhibitor dominantnog prostatičnog enzima 5-alfa-

reduktaze tipa 2 (5-alfaR2). Godine 1997. odobren je kao prva oralna farmakološka terapija u liječenju muškaraca sandrogenom alopecijom. U trajanju od najmanje 6 mjeseci ima kliničke i hormonske učinke u ženama s idiopatskim hirzutizmom ili policističnim ovarijalnim sindromom. Nekoliko je studija pokazalo da dugotrajna konzervativna terapija finasteridom može djelovati na tijek BHP-a, što smanjenjem incidencije akutne urinarne retencije i kirurškog zahvata. [2,3]

### b) Alfa blokatori

U svijetu najčešće korišteni alfa blokatori za liječenje BHP su alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin. Iako brzo dovode do otpuštanja simptoma učinak na smanjenje volumena prostate im izostaje. Osim što alfa antiadrenergičari dovode do relaksacije mišićnog tonusa, utječu i na fenotipsku ekspresiju kontraktilnih proteina u glatkim stanicama prostate. Do 1998. godine u SAD-u su terazosin i doxazosin činili približno 75% lijekova propisanih na recept za BHP. Terazosin i doxazosin su također odobreni u liječenju hipertenzije, a približno 30% muškaraca koji se liječe zbog BHP-a ima istodobno i hipertenziju. Poluživot doxazosina je duži nego terazosina (22 naprema 12 sati). Posljednjih godina se u SAD-u i u Zapadnoj Europi najviše od alfa antiadrenergičara koristi tamsulosin. Kliničke studije upućuju na to da su terazosin (10 mg) i doxazosin (8 mg) učinkovitiji od uroselektivnih alfa-1-blokatora tamsulosina (0,4 mg) i alfuzosina (10 mg), ali je incidencija vrtoglavice i astenije viša kod terazosina i doxazosina. Nadalje, učinkovitost terazosina i doxazosina ovisna je o dozi, s najvećim poboljšanjem simptomskog skora kod 10 mg terazosina i 8 mg doxazosina, i oni su u tim dozama ekvivalentni s obzirom na učinak.

c) **Kombinacijska terapija 5ARI-a i alfablokatora**, rezultira znatno boljom učinkom nego upotreba monokomponentnog lijeka. [1,2,4,5]

## FITOTERAPIJA

### Serenoa repens, Arecaceae, sabal palma

Prirodno stanište te patuljaste palme je Sjeverna Amerika, ali je kao ljekovita biljka najviše u upotrebi u Europi, posebice u Njemačkoj gdje je već dugi niz godina lijek izbora kod benigne hiperplazije prostate, I i II stepana. Sigurno je najupotrebljavanija biljka za uklanjanje tegoba kod povećane prostate (dizurija, polakisurija, nokturija, retencija urina), ali i za njen smanjenje, jer djeluje inhibitorno na enzim 5-alfa-reduktazu. Ima protuupalno i inhibitorno djelovanje na androgene receptore. U sebi sadrži: beta-sitosterol, stigmasterol, slobodne masne kiseline, flavonide, triterpene, polisaharide i alkanole. Ekstrakt *Serenoa repens* ima antiinflamatorno (protuupalno), antiedematozno (smanjenje otokline) i spazmolitičko djelovanje (opuštajuće, relaksirajuće) na tkivo prostate. Antiinflamatorni i antiedematozni učinak posljedica je inhibicije ciklooksigenaze i lipooksigenaze. Blokirajući alfa-1-adrenergične receptore koji se nalaze u tkivu prostate, prostatičnoj uretri i vratu mokraćnog mjehura, ekstrakt *Serenoa repens* relaksira glatke mišićne sfinktere, bez promjena kontrakcijske snage i tonusa mišića mokraćnog mjehura (detruzora). Ovim spazmolitički učinak rezultira povećanim protokom mokraće i smanjenjem statnog, rezidualnog urina. Primjenom ekstrakta *Serenoa repens* smanjuju se simptomi benigne hiperplazije prostate, opstruktivni i iritativni. Primjenom preparata ekstrakta *Serenoa repens* ne narušava seksualna funkcija, nema pada pritiska i vrtoglavica opisanih kao nuspojave drugih lijekovanih preparata

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

( finasterid, blokatorialfa-1- adrenergičnih receptora). Također primjena biljnih preparata ne dovodi dopromjena PSA vrijednosti, čije je praćenje nepoželjno u ranom otkrivanju raka prostate. Još su američki indijanci koristili ovu biljku kod sličnih tegoba. Današnja istraživanja pokazuju da materije iz ove biljke reguliraju lučenje hormona koji podstiču rast prostate, a pomaže i kod hronične upale prostate.

Uzimanje: ekstrakt palme serenoa - 160 mg dvaputa na dan između obroka. Ekstrakt treba da bude standardizovan da sadrži 85% - 95% masnih kiselina i sterola. [6,7,8]

### ***Urtica dioica*, Urticaceae, kopriva**

Upotreba koprive datira od antičkih vremena. Koriste se list i korijen, ali su različitog sastava, pa i djelotvornosti. Listovi sadrže kafenu kiselinu i njene estere, flavonoide (kemferol, izoramnetin, kvercetin), značajne količine minerala (kalcij, željezo, sumpor, natrij, kalij, mangan, fosfor) i vitamine (vitamin C i karoten). Koriste se kao blagi diuretik. Korijen koprive sadrži lektine (UDA - *urtica dioica aglutinin*), beta-sitosterol, skopoletin, fenilpropane, lignane i derivate, ceramide, hidroksi masne kiseline. Korijen se koristi za liječenje benigne hiperplazije prostate I - III stupnja (po Alkeni i Vahlensiecku) kod poremećaja u mokrenju. Široko je rasprostranjena. Raste oko kuća, pored puteva, na đubristima, staništima bogatim nitrata. Ima značajnu ulogu i u kulinarstvu i u fitoterapiji. Iako je najšire poznata upotreba listakoprive, u terapiji benigne hiperplazije prostate upotrebljava se korijen koprive, koji je oficinalno Njemačkoj farmakopeji (DAB 10). U naučnim studijama je pokazano da imunomodulirajuće djelovanje. Prisutni lektini izazivaju nespecifičnu aglutinaciju eritrocita, stimulišu proliferaciju limfocita, inhibiraju sintezu prostaglandina i indukuju sintezu interferona. Također, inhibiraju transformaciju testosterona u estradiol u

prostatu, povećavaju protok urina i smanjuju iritaciju i osećaj neprijatnosti u stadijumu I i II benigne hiperplazije prostate.

Ekstrakt korijena koprive kao i frakcija polisaharida su u *in vitro* studijama pokazali antiinflamatorno djelovanje ali za sada u literaturi nema mnogo podataka o kliničkim studijama sa ekstraktom koprive.

Nekoliko studija se bavilo ispitivanjem aktivnosti preparata koji sadrže ekstrakte korijena koprive i terestera palme, u većini studija je pokazana dobra efikasnost i podnošljivost. Uzimanje: 250 mg ekstrakta korijena koprive dvaputa na dan, standardizovanog da sadrži najmanje 1% biljnog silicijum-dioksida. Kod benigne hiperplazije prostate u prehranu jedobro uvesti bučine košpice i bučino ulje (*Cucurbitae semen*). 160 mg ulja tri puta dnevno – bučino ulje koje je u studiji uzimano u kombinaciji s ekstraktom sabal palme, znatno je smanjilo simptome benigne hiperplazije prostate. Znanstvenici smatraju da cink, masne kiseline ili biljni steroli koji se nalaze u bučnom ulju djeluju olakšavajuće na simptome benigne hiperplazije prostate. Bundeve (*Cucurbita pepo L.*) pripada porodici *Cucurbitaceae*. Porjeklom je iz tropske Amerike ali se širom svijeta gaji. U terapijske svrhe se koristi sjeme bundeve (*Cucurbitae semen*) koje je oficinalno po Njemačkoj farmakopeji (DAB 10).

Sjeme je bogato steroidima, steroidnim glikozidima i 5 i 8 sterolima. Sadrži i vitamin E, mikroelementi (Se, Mn, Zn, Cu), masno ulje (35-40%), pektine (30%), proteine (25-30%). Pokazano je da sjeme bundeve olakšava simptome benignog adenoma prostate, prije svega vezanih za mokrenje, ali ne utiče na smanjenje adenoma. [2,8]

### ***Pygeum africanum*, *Prunus Africana*, Rosaceae, afrička šljiva**

Afrička šljiva raste u Africi i na Madagaskaru u tropskim šumama. Pripada porodici Rosaceae i raste kao veliko zimzeleno drvo. Lokalno stanovništvo

tradicionalno koristi koru Afričkešljive u obliku praha ili čaja u tretmanu benignogpovećanja prostate kao i za potenciju. Ljekovitidio biljke je kora. Svojstva su potvrđena velikimbrojem naučnih istraživanja i ispitivanja.Kora drveta afričke šljive, *Pygeum africanum*,sadrži snažne sastojke koji potpomažu zdravljetkiva prostate i mjehura. Ekstrakti pygeuma su sedokazali učinkovitima protiv DPP-a u brojnimotvorenim i placebo kontroliranim istraživanjimatijekom 1990-ih godina, te je pygeum danasprepoznat u Europi kao standardna terapijskaopcija. Pygeum i beta-sitosterol u dozama od 50do 100 mg dvaput dnevno poboljšavajusimptome donjeg mokraćnog trakta i značajnopovećavaju protok mokraćnog toka, istovremenosmanjujući rezidualni volumen mokraće umjehuru koji inače može dovesti do infekcijamokraćnog trakta.Štetni učinci povezani sa pygeumom su rijetki i blagi, iako su zabilježene neke želučanoprobavnesmetnje.[9,10,11,12,13,14,15]

*Epilobium parviflorum* (Schreb.) Wither(Vrbovica, nocurak) i *E. angustifolium* L. (sin.*Chamaenerion angustifolium* (L.)Scop.),(vrbovica) pripadaju familiji *Oenotheraceae*. Prvinaseljava vlažna, zapuštena mjesta od nizijskogdo planinskog pojasa dok se druga vrsta javlja nakrševinama, požarištima, u prorjeđenimšumama. U terapiji se koriste nadzemni djelovi(*Epilobii herba*) a kod vrste *E. Angustifolium*često i list (*Epilobii folium*). Obje vrste su bogateflavonoidima i to derivatima kemferola,kvercetina i miricitina, sadrže i b-sitosterol injegove estre, galnu i elagnu kiselinu kao injihove derivate. U naučnim studijama je pokazano antiinflamatorno delovanje prekoinhibicije oslobađanja prostaglandina (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>).

Polen (126 mg dnevno) – u dvostruko slijepojstudiji dokazano je da uzimanje

polena smanjuesimptome otežanog mokrenja kod benignehiperplazije prostate. Aminokiseline – u provedenoj studiji saaminokiselinama glicinom, alaninom i glutaminskom kiselinom u dozi od 760 mg

dnevno kroz tri sedmice, a potom 380 mgdnevno kroz tri mjeseca 50% muškaraca prijaviloje značajno poboljšanje simptoma.

Laneno ulje – primjećeno je olakšavanjesimptoma uzimanjem lanenog ulja. Ulje sjemenalana sadrži esencijalne masne kiseline kojepomažu kod uvećane prostate i kod zapaljenjaprostate. Uzima se jedna supena kašika dnevno.

Cink – dokazano je da cink smanjuje veličinuprostate u nekoliko studija. Ako uzimate 30 mgcinka dnevno ili više doze od toga, preporučljivoje dodati 2-3 mg bakra kako bi se spriječio deficitbakra.[8]

## HIRURŠKO LIJEČENJE

Apsolutna indikacija za hirurško liječenje benigne

hiperplazije prostate predstavljaju:

- Recidivne infekcije urinarnog trakta
- Recidivne hematurije
- Refrakterna urinarna retencija
- Bubrežna insuficijencija
- Kamenac u bubrežnom mjehuru [2]

## PREVENCIJA

Mjere samopomoći mogu biti korisne priminimalnom stepnju opstrukcije. Uključuju vrućekupke, izbjegavanje alkohola ili prekomjernoguzimanja tekućine (posebno noću), mokrenje pri prvom porivu, redovnu spolnu aktivnosti iliejakulaciju. Učestalost mokrenja noću smanjitćete tako što nećete piti nekoliko sati prije negošto pođete na spavanje. Simptomi urinarneinkontinencije mogu se smanjitiraspoređivanjem unošenja tekućine tijekomdana. Izbjegavajte uzimanje velikih količina tekućine odjednom, već radije pijte manjetijekom obroka. Nemojte kupovati lijekove za

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

prehladu i sinuse koji ne idu na recept, a kojisadržavaju sredstva za otčepljenje nosa zato štoti lijekovi mogu pogoršati simptome benigne hiperplazije prostate.

### ZAKLJUČAK

- Praćenje se preporučuje u onih bolesnika s benignom hiperplazijom prostate i blagim simptomima donjegdijela urinarnog trakta koji imaju neznan učinak na kvalitetu života.

- Medicinska terapija bilo 5 alfa reduktazainhibitorima (5ARI), alfa blokatori ili kombinovana terapija zahtjeva praćenje savjetovanje pacijenata kako od strane doktora također od strane farmaceutakoji može upozoriti pacijenta na sve poprate stvari. Liječenje blokatorima alfaadrenergičkih receptora ima značajan brzopoboljšanje simptoma za 20–50% i poboljšanje mlaza mokraće za 20–30%. Ako nema poboljšanja simptoma tokom prvih dva mjeseca primjene, liječenje blokatorima alfaadrenergičkih receptora treba prekinuti. Nema razlike u učinkovitosti pojedinih blokatora alfaadrenergičkih receptora, već je razlika samo u neželjenim nus pojavama (glavobolja, vrtoglavica, posturalna hipotenzija, općaslabost, pospanost, nazalna kongestija i retrogradna ejakulacija). Dugotrajno liječenje finasteridom i do šest godina ima dugoročno povoljan učinak s minimalnim neželjenim nus pojavama (poremećaj ejakulacije, impotencija i smanjen libido). Liječenje finasteridom ne otežava utvrđivanje karcinoma prostate, ali je potrebno udvostručiti izmjerenu vrijednost serumskog PSA radi pouzdane procjene realne vrijednosti serumskog PSA.

- Fitoterapija daje ohrabljive rezultate kroz provedene studije. Prema preporukama Europskog urološkog društva biljni preparati, fitoterapija mogu se primijeniti kao inicijalna terapija u liječenju benignog uvećanja prostate sa blagim i

umjerenim simptomima. Prije početka terapije, bilokonvencijalne ili fitoterapije, neophodno je isključiti mogućnost opstrukcije urinarnih puteva ili maligniteta. Fitoterapija ima najviše uspeha u prvim fazama oboljenja kada su prvenstveno prisutni nadražujući simptomi.

### REFERENCE

1. Benigna hiperplazija prostate <http://www.glaxosmithcline.hr> (pristup vršen 20.11.2013.)
2. Altarac, S., (2005) Konzervativno liječenje benigne hiperplazije prostate, *Lijec Vjesnik* 2005;127:316-323
3. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. ARIA3001, ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434–41.
4. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; 1997.
5. Boyle P, Napalkov P. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia and observations on concomitant hypertension. *Scand J Urol Nephrol* 1995;168:7–12
6. Lowe FC, Ku JC. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology* 1996;48:12–20.
7. Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, Mencia-Huerta JM, Braquet P. Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor – induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur Urol* 1998; 33:340–7.



8. Lekovito bilje u terapiji benigne hiperplazije prostate  
<http://www.farmaceuti.com> (pristup vršen 19.11.2013.)
9. Wang D, Li Y, Hou G, et al. Pygeum africanum:effect on oxidative stress in early diabetesinducedbladder. Int Urol Nephrol. 2009 Jul 16.
10. Breza J, Dzurny O, Borowka A, et al. Efficacyand acceptability of tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatichyperplasia (BPH): a multicentre trial in centralEurope. Curr Med Res Opin. 1998;14(3):127-39.
11. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric,placebo-controlled, double-blind clinical trial ofbeta-sitosterol (phytosterol) for the treatment ofbenign prostatic hyperplasia. German BPH-PhytoStudy group. Br J Urol. 1997 Sep;80(3):427-32.
12. Barlet A, Albrecht J, Aubert A, et al. Efficacyof Pygeum africanum extract in the medicaltherapy of urination disorders due to benignprostatic hyperplasia: evaluation of objectiveand subjective parameters. A placebo-controlleddouble-blind multicenter study. Wien KlinWochenschr. 1990 Nov 23;102(22):667-73.
13. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, SengeT. Randomised, placebo-controlled, double-blindclinical trial of beta-sitosterol in patients withbenign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterolStudy Group. Lancet. 1995 Jun17;345(8964):1529-32.
14. Berges RR, Kassen A, Senge T. Treatment ofsymptomatic benign prostatic hyperplasia withbeta-sitosterol: an 18-month follow-up. BJU Int.2000 May ;85(7):842-6.
15. Chatelain C, Autet W, Brackman F. Comparison of once and twice daily dosageforms of Pygeum africanum extract in patientswith benign prostatic hyperplasia: a randomized,double-blind study, with long-term open labelextension. Urology. 1999 Sep;54(3):473-8

## **LIJEČENJE INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA KOD DJECE PREDŠKOLSKE DOBI**

Jahić A<sup>1</sup>, Aščerić M<sup>2</sup>,

Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli<sup>1</sup>

Zavod za farmakologiju i toksikologiju, Medicinaki fakultet, Unioverzitet u Tuzli<sup>2</sup>

**Ključne riječi:** Infekcija urinarnog trakta, djeca, liječenje

### **SAŽETAK**

U ovom radu smo ispitali koji su to najčešći uzročnici infekcija urinarnog trakta kod djece predškolske dobi, zatim smo ispitali osjetljivost najčešćeg uzročnika infekcija urinarnog trakta na antibiotike na osnovu rezultata antibiograma. Također smo ispitali koja se inicijalna terapija najčešće primjenjuje, te koji oralni antibiotici se najčešće koriste u terapiji infekcije urinarnog trakta kod djece predškolske dobi. Ovom studijom smo obuhvatili 30 pacijenata predškolske dobi koji su bili hospitalizovani na klinici za dječije bolesti, odjel nefrologija, UKC Tuzla, kod kojih je došlo do infekcije urinarnog trakta u periodu od aprila 2009. godine do aprila 2010. godine. Medicinska dokumentacija ovih pacijenata je retrospektivno analizirana. U ovom radu došli smo do slijedećih zaključaka: u 91,67% slučajeva izolovana je E.coli. 63,64% E. coli je rezistentno na amoksicilin, 40,91% je rezistentno na amoksicilin/klavulansku kiselinu, 45,45% je rezistentno na sulfametoksazol/trimetoprim, dok je 9,09% rezistentno na gentamicin. Na cefalosporine E. coli je osjetljiva u svim

slučajevima, ali kod cefaleksina je jedna bakterija umjereno osjetljiva. Kao inicijalna terapija na klinici se najčešće koristi cefotaksim, zatim kombinacija antibiotika cefotaksim i gentamicin, zatim kombinacija ceftriakson i gentamicin, a rijede se koriste penicilinski antibiotici i gentamicin. Od oralnih antibiotika pri liječenju infekcije urinarnog trakta najviše se koristi cefiksime i cefuroksime.

### **Uvod**

Infekcija urinarnog trakta (IUT) je termin koji označava umnožavanje bakterija u bilo kojem dijelu urinarnog traktu, a dokazuje se prisustvom uzročnika u urinu. Javlja se kod 1.5% do 2% djece do 5 godina života. Kod školske djece prevalencija infekcije urinarnog trakta je 4.5% za djevojčice i 0.5% za dječake.

Klinička zapažanja potvrđena eksperimentalnim radovima potvrdila su da rana dijagnoza prve IUT, pravovremeno započeto liječenje i dijagnostička obrada bez odgađanja mogu spriječiti ili ublažiti oštećenje bubrega. (2)

Uzročnici IUT pretežno su gram-negativne bakterije. U više od 80% slučajeva izolovana je Escherichia coli.

Na drugom mjestu po učestalosti su *Klebsiella species* i *Proteus mirabilis*, a zatim slijede *Enterobacter species* i *Pseudomonas aeruginosa* koji se izoluje u manje od 2% djece sa IUT (4,5,6,8). Gram-pozitivne kokoidne bakterije kao što su *Enterococcus species* i *Streptococcus* grupe B rijetko se izoluju, osim kod novorođenčadi (6).

Osjetljivost uzročnika urinarnih infekcija na antibiotike se promijenila tokom zadnje decenije : rezistencija *E. coli* jeste 40% do 50% na amoksicilin, 10% do 15% na trimetoprim, dok je na cefaleksin, norfloksacin, ciprofloksacin i nitrofurantoin manja od 10% (7)

Cilj liječenja je eliminisati akutnu infekciju, prevenirati urosepsu i spriječiti oštećenje bubrega (2). Pri sumnji na IUT, antibiotsko liječenje se mora započeti odmah nakon uzimanja urinokulture. Inicijalnu terapiju treba bazirati na poznavanju rezistencije najčešćih uzročnika, a kasnije se liječenje po potrebi koriguje prema nalazu urinokulture i antibiogramu (6,2).

### **Klasifikacija infekcija urinarnog trakta**

Na osnovu klinički simptoma infekcija urinarnog trakta može teći sa ili bez simptoma. Simptomatska bakteriurija može zahvatiti svaki dio urinarnog trakta, te se klinički različito manifestira u odnosu na dob djeteta. Kada zahvati bubreg i njegov kanalni sistem govori se o pijelonefritisu. Cistitis predstavlja infekciju mokraćnog mjehura, a uretritis predstavlja infekciju uretre (2,9).

Kada se infekcija javi u urinarnom traktu bez funkcionalnih i morfoloških anomalija naziva se primarnom ili nekomplikovanom, dok se ona sa prisutnim anomalijama, kamencem, poremećenom funkcijom bubrega, označava sekundarnom, odnosno komplikovanom (2,3).

Klinički je naročito važno razlikovanje prve od ponovljene IUT. Prva infekcija je najčešće osjetljiva na većinu antibiotskih lijekova (10,11). Ponovljena može predstavljati relaps ili reinfekciju, što je u praksi veoma značajno. Relaps predstavlja ponovljenu infekciju uzrokovanu istim mikroorganizmom koji je uzrokovao početnu infekciju. Reinfekcija je ponovljena infekcija uzrokovana različitim mikroorganizmom, pa je dakle nova infekcija (7). Neiskorištena ili perzistentna bakteriurija je posljedica neuspješnog liječenja, a znak je razvoja rezistencije na primijenjeni antibiotik, postojanja staze mokraće zbog opstrukcije ili hronične bubrežne insuficijencije koja onemogućava da se postigne dovoljna koncentracija antibiotika u urinu (10,11).

### **Uzročnici infekcija urinarnog trakta**

Uzročnici IUT pretežno su gram-negativne bakterije. U više od 80% slučajeva izolovana je *Escherichia coli*. Na drugom mjestu po učestalosti su *Klebsiella species* i *Proteus mirabilis*, a zatim slijede *Enterobacter species* i *Pseudomonas aeruginosa* koji se izoluju u manje od 2% djece sa IUT (3,4,5,8). Gram-pozitivni *Enterococcus species* i *Streptococcus* grupe B rijetko se izoluju osim kod novorođenčadi, te *Staphylococcus aureus* u adolescentnih

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

djevojčica (2). U zavisnosti od toga koja je infekcija po redu, učestalost pojedinih uzročnika je promjenjiva. U više od 80% slučajeva prvi urinarni infekt uzrokovan je *E. coli*, najčešće u čistoj kulturi. Kod ponovljenih i komplikovanih infekcija predominacija *E. coli* opada, procent čistih kultura opada skoro na 20%, a obično se nalazi više uzročnika. U većini slučajeva ponovljenih infekcija su reinfekcije koje izaziva ili novi uzročnik ili novi serotip istog uzročnika. U određenom uzrastu djeteta pojavljuje se infekcija sa određenim bakterijama. Tako se *Klebsiella* javlja u novorođenačkoj dobi. *Proteus mirabilis* se javlja subprepućijalno kod dječaka (1). Prema nekim izvještajima, u dječaka starijih od jedne godine *Proteus mirabilis* je čest kao i *E. coli* (2). Kod operacija i dijagnostičkih i terapijskih intervencija urinarnog trakta dešavaju se nosokomijalne infekcije, posebno česte u neonatalnim hirurškim odjeljenjima i neonatalnim intenzivnim njegama. Najčešći izolovani uzročnici su: *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* (1).

### Patogeneza

Infekcija urinarnog trakta može nastati ascendentnim i hematogenim putem.

Najčešći uzročnici IUT su bakterije iz crijevne flore, koje koloniziraju perineum i vanjsko ušće uretre i ascendentno ulaze u uretru, mokraćni mjehur, a ponekad i u gornje dijelove urinarnog trakta. U necirkumciziranih dječaka, patogeni dolaze iz bakterijske flore ispod prepucijuma (11).

Hematogeni put infekcije najčešći je u novorođenačkom dobu. Uslijed nezrelosti zida crijeva u vrijeme kolonizacije bakterija i slabe otpornosti novorođenčeta relativno je česta sepsa uzrokovana sa *E. coli*. U dojenačkom uzrastu infekcija može biti hematogena, ali i ascendentna s periuretralnog područja. Hematogene IUT su moguće i u starije djece u sistemskim bakterijskim infekcijama.

Urinarni trakt ima normalni odbrambeni mehanizam koji ga štiti od infekcija. Da bi se namnožile u mokraćnoj bešici, bakterije moraju savladati antibakterijski odbrambeni mehanizam urina, mokraćne bešike, bubrega i prirodno izbacivanje uriniranjem.

Periuretralna regija je normalno kolonizirana anaerobnim i aerobnim bakterijama, i kod zdrave djece je zaštita od patogenih mikroorganizama. Prva stepenica da nastane urinarna infekcija je poremećaj ove flore i naseljavanje patogenih gram-negativnih bakterija. Takav poremećaj mogu uzrokovati i antibiotici i ostvariti prostor za slobodan prolaz patogenim bakterijama (1).

Urin je nepovoljan medij za rast bakterija zbog niskog pH, visoke koncentracije ureje, prisutnosti organskih kiselina i visoke osmolarnosti. Sluznica mokraćne bešike posjeduje baktericidna svojstva i stvara imunoglobulin A koji smanjuje adheziju bakterija na uroepitelu (9).

Najvažnija zaštita protiv IUT je normalna urodinamika, a njen poremećaj dovodi do zastoja mokraće i stvaranja rezidualnog urina u kojem se bakterije neometano množe. Djeca sa i preko 5 ml

rezidualnog urina u 75% slučajeva imaju rekurentnu infekciju u poređenju sa 17% djece kod kojih je rezidualnog urina manje od 5 ml. Kod male djece kod koje zaostaje rezidualni urin, visok je procent urinarne infekcije. Do poremećaja urodinamike dovode opstrukcije urotrakta, u prvom redu vezikouretralni refluks, a zatim funkcionalni poremećaji urodinamike donjeg dijela urinarnog trakta (1,10).

Bakterije koje uz pomoć fimbrija i adhezina adheziraju i reaguju sa uroepitelom koloniziraju urinarni trakt i tek nakon toga se jave simptomi infekcije. Kakav će biti tok infekcije i koje će se posljedice javiti zavisi kako od otpornosti domaćina tako i od osobina uzročnika. Virulentni tipovi bakterija koloniziraju urinarni trakt i pored normalnog izmokravanja i normalne otpornosti na infekciju. Svojim toksičnim dejstvom na receptore sluznice usporavaju peristaltiku izvodnih kanala i prave pogodnu sredinu za napredovanje bakterija prema gornjim dijelovima urinarnog trakta i parenhima bubrega (1,2). Činioci koji pogoduju nastanku urinarnih infekcija su: najmlađa dob, spol, otpornost domaćina, cirkumcizija, crijevni paraziti, opstipacija i jatrogeni uzroci (kateterizacija, antibiotici, hemoterapija) (3,

### **Liječenje infekcije urinarnog trakta**

Cilj liječenja je eliminisati akutnu infekciju, prevenirati urosepsu i spriječiti oštećenje bubrega (2). Kod sve dojenčadi i djece do dvije godine sa nejasnim simptomima, povišenom temperaturom, u kojih se fizikalnim pregledom ne nađe izvor infekcije, antibiotsko liječenje se mora započeti odmah bez čekanja na

rezultate urinokulture (1,2,3). Inicijalnu terapiju treba bazirati na poznavanju lokalne rezistencije najčešćih uzročnika, a kasnije se liječenje po potrebi koriguje prema nalazu urinokulture i antibiogramu. Najčešće se daju antibiotici koji djeluju na gram-negativne bakterije, jer su one najčešći uzročnici IUT. (1,2).

Ukupno trajanje terapije nije jasno definisano. Ako je dijete ozbiljno bolesno preporučuje se parenteralno liječenje u trajanju od najmanje tri dana. Ako nakon ove terapije stanje bolesnika omogućava, može se nastaviti peroralna primjena (7,9,12). Liječenje akutne febrilne uroinfekcije traje ukupno deset do četrnaest dana (2,3,4). Većina nekomplikovanih urinarnih infekcija se eliminiše za sedam do deset dana. Neki autori preporučuju da liječenje djece sa znacima pijelonefritisa traje četrnaest dana (2). U slučajevima bez povišene temperature, sa znacima cistitisa liječenje može trajati pet dana. Neki autori predlažu da liječenje traje najmanje sedam dana posebno kod djece mlađe od pet godina (3,11).

Pri liječenju nekomplikovanih urinarnih infekcija, djeca predškolske dobi mogu se tretirati oralnim antibioticima kao ambulantni pacijenti. Međutim ako je dijete ozbiljno bolesno preporučuje se parenteralno liječenje. Antibiotici koji se inicijalno daju parenteralno su cefalosporini druge i treće generacije (2,3,4,9), aminoglikozidi (2,3,4,9), ampicilin (2,3,9) i amoksicilin/klavulanska kiselina (3,4). U neonatalnoj dobi inicijalna terapija se sastoji od kombinacije jednog aminoglikozida (gentamicina ili

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

amikacina) i ampicilina ili cefalosporina treće generacije (2).

Najčešće korišteni lijekovi za peroralnu primjenu su cefalosporini, trimetoprim/sulfametoksazol (2,3,4,9), amoksicilin (2), amoksicilin/klavulanska kiselina (3,9) i nitrofurantoin. U neonatalnoj dobi najčešće korišteni lijekovi za peroralnu primjenu su cefaleksin i cefaklor (2). Nitrofurantoin i nalidiksičnu kiselinu nije prikladno davati u febrilnoj urinarnoj infekciji (2,3).

### Liječenje nekomplikovane infekcije urinarnog trakta

Znaci nekomplikovane urinarne infekcije su povišena temperatura, ali je dijete dobrog općeg stanja, te blaži oblik dehidracije (1).

Djeca predškolskog uzrasta sa normalnim urinarnim traktom koja nisu u stanju sepse mogu se tretirati oralnim antibioticima kao i ambulantni pacijenti. Urinokulture se moraju uzeti prije započinjanja terapije, kao i test osjetljivosti na antibiotike. Početna terapija može uključivati primjenu nekog od antibiotika širokog spektra. Pogodni antibiotici sa dobrom aktivnošću protiv E. coli i ostalih gram-negativnih bakterija su cefalosporini, amoksicilin/klavulanska kiselina, trimetoprim/sulfametoksazol i nitrofurantoin (2). Cefalosporinski antibiotici koji se primjenjuju kod liječenja nekomplikovanih urinarnih infekcija su:

Cefaleksin pripada prvoj generaciji cefalosporina. On se primjenjuje oralno

25 mg/kg/dan u podijeljenim dozama za djecu predškolskog uzrasta (1,13).

Cefadroksil također pripada prvoj generaciji cefalosporina. On se primjenjuje oralno 30 mg/kg/danu podjeljeno u dvije doze (13).

Cefuroksim je širokospektralni cefalosporin druge generacije. Pri liječenju nekomplikovanih urinarnih infekcija primjenjuje se oralno 30 mg/kg/dan podjeljeno u dvije doze (1,13).

Ceftibuten je cefalosporin treće generacije. Primjenjuje se oralno 9 mg/kg/dan u jednoj dozi (13).

Cefiksime je također cefalosporin treće generacije. Primjenjuje se oralno 8 mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze (13).

Drugi antibiotici koji se primjenjuju kod liječenja nekomplikovanih urinarnih infekcija su:

Amoksicilin/klavulanska kiselina je polusintetski beta – laktamski antibiotik širokog spektra djelovanja. Primjenjuje se oralno u liječenju nekomplikovanih urinarnih infekcija 25-50 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze (1,13)

Trimetoprim/sulfametoksazol je antibiotik širokog spektra. Pri liječenju nekomplikovanih urinarnih infekcija primjenjuje se oralno 6-10 mg/kg/dan u dvije doze (1,13).

Nitrofurantoin se primjenjuje oralno 5-7 mg/kg/dan podijeljen u tri do četiri doze (15,13).

Kliničko poboljšanje je obično evidentno u roku od 24 do 48 sati, a ponovna urinokultura se uzima nakon 48 sati od

započinjanja tretmana. Trajanje antibiotske terapije zavisi od težine infekcije, starosti djeteta i uzročnika. U pravilu, terapija traje sedam do 10 dana,

a kod novorođenčadi i djece kod kojih je infekcija imala karakter sepse, preporučuje se duže trajanje terapije – dvije sedmice (1,2).

Tabela I. Oralni antibiotici koji se koriste za liječenje nekomplikovanih urinarnih infekcija

Antibiotik	Doza	Nuspojave	Kontraindikacije
Cefaleksin	25mg/kg/dan u podijeljenim dozama	Dijareja, mučnina povraćanje, alergijske reakcije	Preosjetljivost nacefalosporine, porfirija
Cefadroksil	30mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze	Simptomi pseudomembranoznog kolitisa, proljev, alergijske reakcije	Preosjetljivost na cefalosporine
Cefuroksim	30mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze	Dujareja, mučnina, povraćanje, alergijske reakcije	Preosjetljivost na cefalosporine, porfirija
Ceftibuten	9mg/kg/dan u jednoj dozi	Dijareja, mučnina, povraćanje, alergijske reakcije	Preosjetljivost na cefalosporine
Cefiksim	8mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze	Dijareja, mučnina, povraćanje, alergijske reakcije	Preosjetljivost na cefalosporine
Amoksicilin/klavulanska kiselina	25-50mg/kg/dan, podijeljeno u tri doze	povraćanje, dijareja, kožni osip, urtikarija	preosjetljivost na peniciline, infektivna mononukleoza
Trimetoprim/sulfametoksazol	6-10mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze	Nauzeja, povraćanje, medikamentna groznica	preosjetljivost, porfirija, megaloblastna anemija
Nitrofurantoin	5-7mg/kg/dan, podijeljeno u tri do četiri doze	Nauzeja, povraćanje	preosjetljivost, bubrežna insuficijencija, novorođenčad

### Liječenje komplikovane infekcije urinarnog trakta

Znaci komplikovane infekcije su loše opće stanje, visoka temperatura, povraćanje, blaža ili jača dehidracija, sporije poboljšanje, opstrukcija, odgađanje liječenja, broj ponovljenih akata pijelonefritisa, te rezistencija bakterija.

Ako su u pitanju komplikovane urinarne infekcije neophodno je dijete hospitalizirati, te odmah započeti inicijalnu terapiju bez čekanja na rezultate urinokulture. Inicijalna terapija primjenjuje se parenteralno (1,2). Najveći broj gram-negativnih bakterija je senzitivan na cefalosporine druge i treće generacije, te se oni najčešće i primjenjuju u terapiji (1,2):

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

Cefuroksim je cefalosporin druge generacije. Primjenjuje se u slijedećoj dozi – 30 do 100 mg/kg/dan u tri do

četiri doze intravenski ili intramuskularno. Terapija traje deset dana (1,13).

Tabela II. Antibiotici koji se inicijalno koriste za liječenje komplikovanih infekcije urinarnog trakta

Antibiotik	Doza	Način primjene	Dužina trajanja terapije
Cefuroksim	30-100mg/kg/dan, podijeljeno u tri do četiri doze	i.v., i.m.	10 dana
Ceftriakson	75mg/kg, na 12 sati	i.v, i.m	10 dana
Cefotaksim	150mg/kg na 6 do 8 sati	i.v., i.m.	10 dana
Ceftazidim	150mg/kg na 6 do 8 sati	i.v., i.m.	10 dana
Amoksisilin/klavulanska kiselina	30mg/kg na 6 do 8 sati	i.v.	10 dana
Gentamicin	7mg/kg na 8 ili 12 sati	i.v., i.m.	10 dana

Ceftriakson je cefalosporin treće generacije. Primjenjuje se u slijedećoj dozi – 75 mg/kg na 12 sata intravenski ili intramuskularno. Terapija traje deset dana (1,13).

Cefotaksim je cefalosporin treće generacije. Primjenjuje se u slijedećoj dozi – 150 mg/kg na 6 do 8 sati intravenski ili intramuskularno. Terapija traje deset dana (1,13).

Ceftazidim je cefalosporin treće generacije. Primjenjuje u slijedećoj dozi – 150 mg/kg na 6 do 8 sati intravenski ili intramuskularno. Terapija traje deset dana (1,13).

Amoksisilin/klavulanska kiselina se također primjenjuje kao inicijalna terapija u liječenju komplikovanih urinarnih infekcija. Primjenjuje se u slijedećoj dozi – 30 mg/kg svakih 8 sati, a kod težih infekcija svakih 6 sati intravenski (1,13).

U slučaju reakcije preosjetljivosti na cefalosporine može se dati gentamicin. On spada u grupu aminoglikozidnih antibiotika sa šorokim spektrom djelovanja. Međutim prilikom njegove primjene treba biti posebno oprezan s obzirom da može prouzrokovati vestibularno i slušno oštećenje, te da je nefrotoksičan (1,2,13). Gentamicin se primjenjuje u slijedećoj dozi - 2 mg/kg



na 8 sati deset dana intravenski ili intramuskularno, i potrebno je pratiti nivo lijeka i funkciju bubrega (1,13).

Unutar 48 sati potrebno je saznati nalaze urinokulture. Ukoliko je izolovana bakterija senzitivna na dati antibiotik terapija se nastavlja parenteralnim putem.

Nakon parenteralne terapije nastavlja se oralna puna doza još deset dana da se prevenira reinfekcija. Nakon toga se nastavlja preventivna doza dok se ne završi obrada pacijenta (1). Za dijete do navršena dva mjeseca u terapiji na usta najčešće se koriste cefalosporini. Kod starijeg djeteta, nakon parenteralne terapije primjenjuju se nitrofurantoin 5 do 7 mg/kg podijeljeno u tri ili četiri doze, ili trimetoprim/sulfametoksazol u dozi od 20 do 40 mg/kg. Nitrofurantoin ne treba davati kao inicijalnu terapiju kod akutnog pielonefritisa jer slabo prolazi u tkivo (1).

### **Provođenje profilaktičke terapije**

Male doze za dugotrajnu profilaksu indicirane su kod djece kod koje postoji rizik da dođe do ožiljavanja parenhima. Kod djece sa strukturnim anomalijama, posebno veziko-ureteralnim refluksom (VUR), optimalni pristup podrazumjeva kontinuirano korištenje antibakterijske profilakse nakon uspješno postignute sterilnosti urina. U ovakvim slučajevima profilaksa se može sprovoditi godinama (1,2). Djeca koja imaju normalnu anatomiju urinarnog trakta i recidivirajuće simptome, ponovljene infekcije urinarnog trakta se najbolje liječe manjim dozama antibakterijskih lijekova za profilaksu nakon uobičajnog liječenja

antibioticima, da bi se uklonila postojeća infekcija. Kod recidivirajućih infekcija indicirana je profilaktička terapija u trajanju od dva do šest mjeseci (1,2).

Za profilaksu je najbolje koristiti jednu noćnu dozu. Lijek se daje u jednoj četvrtini do polovine uobičajene terapijske doze. Najčešće korišteni preparati su nitrofurantoin 1 do 2 mg/kg u jednoj dozi, te trimetoprim/sulfametoksazol u dozi 0.5 mg/kg, koji se sporije izlučuje. Koriste se i cefalosporini i to: cefaleksin 2 do 3 mg/kg podjeljeno u dvije doze, cefadroksil 3 do 5 mg/kg podjeljeno u dvije doze, i ciprofloksacin ako je uzročnik *Pseudomonas aeruginosa* 1 mg/kg u jednoj dozi (3,4). Kod novorođenčadi se primjenjuje cefaleksin u dozi 12.5 mg/kg jednom dnevno (1,2,3,4). Veliko je pitanje da li provoditi profilaksu kod recidiva cistitisa. Trajanje profilakse kod ove djece treba da bude odluka liječnika, ali na prvom mjestu mora biti siguran da dijete redovno prazni crijeva, i da nema disfunkcije crijeva (1).

### **Procjena uspjeha terapije**

Uspješno liječenje je kada nestane bakteriurija nakon 24 sata, a može se provjeriti i treći do peti dan od početka terapije. Kada se terapija završi, obavezne su kontrole urinokultura: u prvoj sedmici, svaki mjesec dana tokom naredna tri mjeseca, svaka tri mjeseca narednih šest mjeseci, a dalje dva puta godišnje. Praćenje kontrolnih urinokultura se vrši obično tokom jedne do dvije godine, čak i ako dijete nema tegobe (2). Ukoliko se infekcija ne

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

ponovi unutar šest mjeseci, i ako dijete nema VUR ( stepen veći od II ), dalje praćenje se može prekinuti (1).

### Ciljevi rada

1. Ispitati najčešće uzročnike urinarnih infekcija kod djece predškolske dobi.
2. Evaluacija osjetljivosti najčešćeg uzročnika urinarnih infekcija na antibiotike kod djece predškolske dobi.
3. Evaluacija inicijalne terapije koja se primjenjuje za liječenje infekcije urinarnog trakta kod djece predškolske dobi.

### Ispitanici i metode

Ovom studijom smo obuhvatili pacijente predškolskog uzrasta koji su bili hospitalizirani na klinici za dječije bolesti, odjel nefrologija, Univerzitetski klinički centar Tuzla, kod kojih je došlo do infekcije urinarnog trakta u periodu od aprila 2009 godine do aprila 2010 godine. Medicinska dokumentacija ovih pacijenata je retrospektivno analizirana.

U istraživanje je uključeno trideset pacijenata, izabranih metodom slučajnog izbora, uzrasta dvije do šest godina. Iz medicinske dokumentacije korišteni su slijedeći podaci: izolirani uzročnik urinarne infekcije, antibiogram, terapija koja je bila uključena za vrijeme boravka u bolnici, te terapija po izlasku iz bolnice.

Izolacija uzročnika urinarnih infekcija izvršena je standardnim mikrobiološkim

metodama iz urina bolesnika. Osjetljivost izoliranih uzročnika urinarnih infekcija na antibiotike pratili smo na osnovu rezultata antibiograma.

### Rezultati

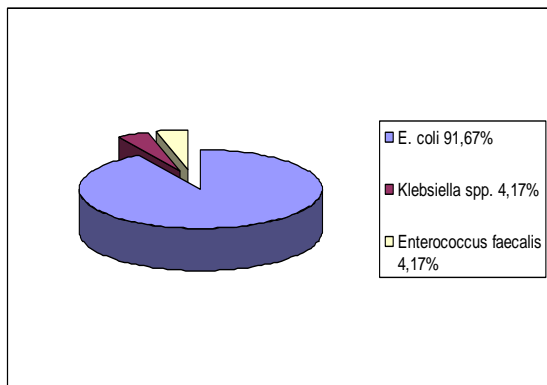
Od ukupnog broja ispitanika 29 su bile djevojčice, a samo je jedan bio dječak. Od ukupno 29 djevojčica bilo je 6 djevojčica (20.69%) uzrasta od dvije godine, 7 djevojčica (24.14%) uzrasta od tri godine, jedna djevojčica (3.45%) uzrasta od četiri godine, 5 djevojčica (17.24%) uzrasta od pet godina, te 10 djevojčica (34.48%) uzrasta od šest godina.

Rezultati ukazuju na to da češće oboljevaju djevojčice (96.67%) od dječaka (3.33%). Razlog zbog kojeg češće oboljevaju djevojčice od dječaka je taj što je kod djevojčica kraća uretra, a put infekcije je obično uzlazni, sa vanjskih genitalija.

Od ukupnog broja ispitanika 24 pacijenta je liječeno na osnovu rezultata antibiograma, a 6 pacijenata je liječeno empirijski. Naime, kod ovih šest pacijenata urin je bio sterilan, znači uzročnik nije bio izolovan. Ovim pacijentima je dijagnosticiran infectio tractus urinarii suspecta, tj sumnja na infekciju urinarnog trakta.

Od 30 pacijenata koliki je naš uzorak, kod njih 24 izolovan je uzročnik urinarnih infekcija. Kod 22 pacijenta je izolovana E. coli (91.67%), kod 1 pacijenta je izolovana Klebsiella spp. (4.17%)., i kod jednog je izolovan Enterococcus faecalis (4.17%)

(slika 1).



Slika 1. Zastupljenost uzročnika infekcija urinarnog trakta kod djece predškolske dobi

Iz Slike 2 vidimo da je najčešći uzročnik urinarnih infekcija E. coli. Evaluirali smo osjetljivost E. coli na antibiotike koji su se koristili za liječenje urinarnih infekcija. U cilju ispitivanja osjetljivosti E. coli na antibiotike obradili smo 22 antibiograma.

Došli smo do slijedećih podataka: na amoksicilin je bilo 8/22 bakterija osjetljivo (36.36%), dok je 14/22 bilo rezistentno (63.64%); na amoksiklav je 11/22 bakterija bilo osjetljivo (50%), 2/22 bakterije su bile umjereno osjetljive (9.09%), dok je 9/22 bilo rezistentnih (40.91%); na ceftazidim, cefepim, cefalotim, cefotaksim, cefuroksim, cefiksim su sve bakterije bile osjetljive; na cefaleksin su 21/22 bakterija bile osjetljive (95.45%), dok je jedna bila umjereno osjetljiva; na meropenem su sve bakterije bile osjetljive; na amikacin su također sve bakterije bile osjetljiv; na gentamicin je bilo 20/22 bakterija osjetljivo (90.90%), dok su 2/22

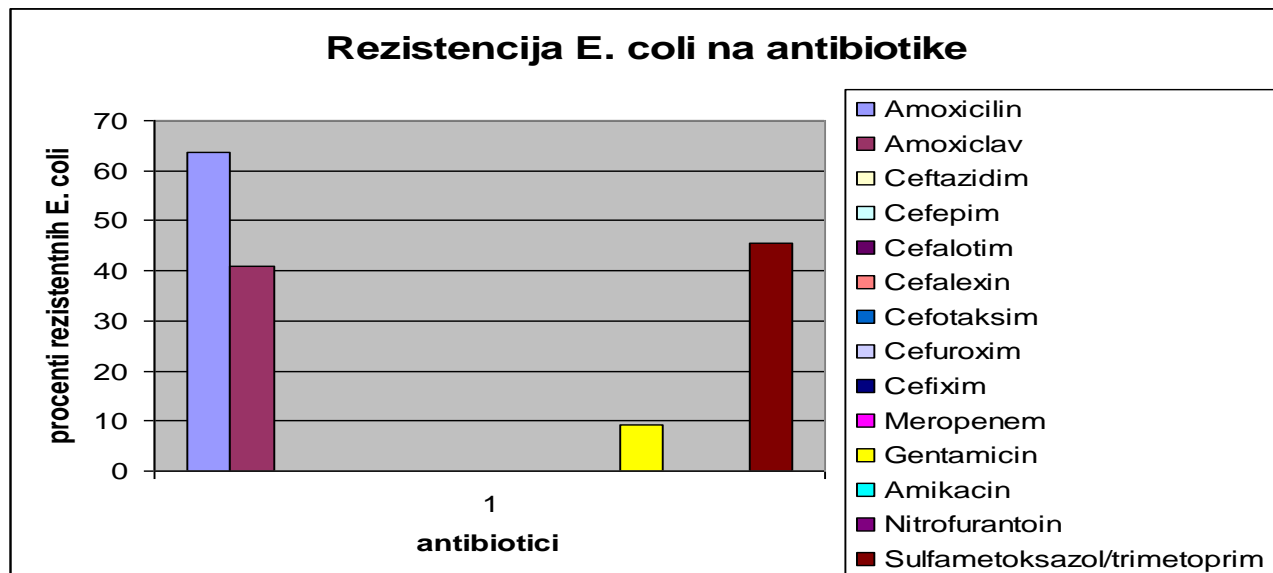
bakterije bile rezistentne (9.09%); na nitrofurantoin su sve bakterije bile osjetljive; na trimetoprim/sulfometoksazol 12/22 bakterija je bilo osjetljivo (54.54%), dok je 10/22 bilo rezistentno (45.45%).

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

Tabela III. Procenat osjetljivih, umjereno osjetljivih i rezistentnih sojeva E. coli na antibiotike.

Antibiotici	Osjetljivo (S) %	Intermedijerno (I) %	Rezistentno (R) %	Ukupno %
Amoxicilin	36.36	-	63.64	100
Amoxiclav	50	9.09	40.91	100
Ceftazidim	100	-	-	100
Cefepim	100	-	-	100
Cefalotim	100	-	-	100
Cefalexin	95.45	4.54	-	100
Cefotaksim	100	-	-	100
Cefuroxim	100	-	-	100
Cefixim	100	-	-	100
Meropenem	100	-	-	100
Gentamicin	90.90	-	9.09	100
Amikacin	100	-	-	100
Nitrofurantoin	100	-	-	100
Trimetoprim/sulfametoksazol	54.54	-	45.45	100
Ukupno				

U slijedećem dijagramu (slika 2.) prikazali smo procenat rezistentnih sojeva E. coli na antibiotike



Slika 2. Procenat rezistentnih sojeva E. coli na antibiotike

U tabeli IV. Prikazano je koji su parenteralni antibiotici korišteni kao inicijalna terapija, te kojim peroralnim antibioticima je nastavljeno liječenje.

Tabela IV. Prikaz terapije koja je korištena za liječenje infekcije urinarnog trakta

Redni broj	Inicijalna terapija parenteralnim antibioticima	Peroralni antibiotici kojima je nastavljena terapija	Profilaktička terapija
1	Cefotaksim	Cefiksim	-
2	Cefotaksim	Cefiksim	-
3	Cefotaksim,Gentamicin	Cefiksim	-
4	Cefotaksim	Cefiksim	-
5	Cefotaksim , Gentamicin	Cefuroksim	-
6	Cefotaksim , Gentamicin	Cefuroksim	Nitrofurantoin
7	Cefotaksim , Gentamicin	Cefuroksim	-
8	Cefotaksim	Cefiksim	-
9	Gentamicin	-	-
10	Cefotaksim	Cefiksim	-
11	Cefotaksim	Cefiksim	Nitrofurantoin
12	Cefotaksim, Gentamicin	Cefiksim	Nitrofurantoin
13	Cefotaksim	Cefiksim	Nitrofurantoin
14	Cefotaksim	Cefiksim	Nitrofurantoin
15	Ceftriakson , Gentamicin	Cefiksim	-
16	Cefotaksim	Cefuroksim	-
17	Ceftriakson , Gentamicin	Cefiksim	-
18	Cefotaksim	Cefiksim	-
19	Cefotaksim	Cefuroksim	-

Kao što je prikazano u tabeli IV., od ukupno 24 pacijenta koji su primljeni u bolnicu, njih 19 je započelo liječenje parenteralnim antibioticima, dok kod 5 pacijenata je započeto liječenje peroralnim antibioticima.

Od ukupno 19 pacijenta kod kojih je započeto liječenje parenteralnim antibioticima, kod njih 11 je uključen cefotaksim kao inicijalna terapija, kod 5 pacijenata je uključena kombinacija antibiotika i to cefotaksim i gentamicin, kod 2 pacijenta kao inicijalna terapija je uključena kombinacija antibiotika ceftriakson i gentamicin, dok je kod jednog je terapija započeta sa gentamicinom. Od ukupno 5 pacijenata kod kojih je započeto liječenje peroralnim antibioticima, kod njih dvoje je uključen cefiksim, kod jednog

nitrofurantoin, kod jednog amoksicilin, i kod jednog sulfametoksazol/trimetoprim.

U slijedećem dijagramu (slika 3.) prikazali smo procentualnu zastupljenost parenteralnih antibiotika koji se u praksi najčešće primjenjuju kao inicijalna terapija pri liječenju infekcija urinarnog trakta kod djece predškolske dobi.

Slika 3. Procentualna zastupljenost parenteralnih antibiotika koji se u praksi najčešće primjenjuju kao inicijalna terapija pri liječenju IUT kod djece predškolske dobi.

Inicijalna terapija nije promjenjena nakon rezultata antibiograma kod 23 pacijenta, međutim kod jednog pacijenta

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

koji je kao inicijalnu terapiju primao sulfametoksazol/trimetoprim, nakon dva dana terapija je promjenjena. Umjesto sulfametoksazol/trimetoprima-a uključen mu je nitrofurantoin.

Nakon parenteralne terapije kod njih 18 nastavljeno je liječenje peroralnim antibioticima, pri čemu je kod njih 13 uključen cefiksim, dok je kod njih 5 uključen cefuroksim.

Kod jednog pacijenta kod kojeg je liječenje započeto gentamicinom, istim je lijekom završeno liječenje.

Od 24 pacijenata njih 7 su uzimali antibiotike u cilju profilakse. U svim slučajevima u cilju profilakse uključen je nitrofurantoin u večernjoj dozi.

### Diskusija

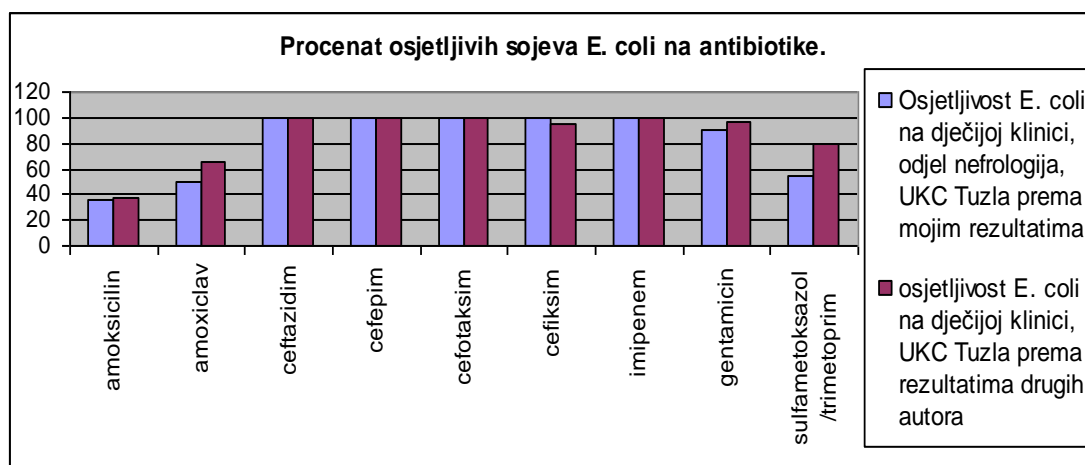
Od 30 pacijenata koji su bili uključeni u istraživanje njih 29 su bile djevojčice, a samo je jedan bio dječak. Iz ovog možemo zaključiti da više oboljevaju djevojčice od dječaka, a razlog toga je vjerovatno to što je mokraćna cijev kod djevojčica kraća od mokraćne cijevi dječaka. Ovo omogućava mikroorganizmima brz odlazak u mjehur. Također, otvor ženske mokraćne cijevi je u blizini otvora vagine i debelog crijeva, pa je izložen većem broju mikroorganizama. Prema literaturnim podacima kod predškolske djece prevalenca bakteriurije je 4.5% za djevojčice, i 0.5% za dječake (7).

Jedan od ciljeva rada je ispitivanje najčešćih uzročnika infekcija urinarnog trakta. Od 30 pacijenata kod njih 24 je izolovan uzročnik, i to u 22 pacijenta

(91.67%) izolovana je *E. coli*, kod jednog je izolovana *Klebsiella* spp. (4.17%), i kod jednog *Enterococcus faecalis* (4.17%). Iz ovih podataka vidimo da je najčešći uzročnik infekcija urinarnog trakta *E. coli*, što se slaže sa literaturnim podacima. Naime prema literaturnim podacima u više od 80% slučajeva izolovana je *E. coli*, na drugom mjestu po učestalosti su *Klebsiella* spp., i *Proteus mirabilis*, a zatim slijede *Enterobacter* spp., i *Pseudomonas aeruginosa* koji se izoluju u manje od 2% djece sa infekcijom urinarnog trakta. *Enterococcus* spp. i *Streptococcus* grupe B rijetko se izoluju, osim kod novorođenčadi (1).

Također, u radu smo ispitali osjetljivost izolovanih uzročnika urinarnih infekcija na antibiotike. Kako je najčešći uzročnik urinarnih infekcija *E. coli*., evaluirali smo njenu osjetljivost na antibiotike koji se mogu koristiti za liječenje urinarnih infekcija. U cilju ispitivanja osjetljivosti *E. coli* na antibiotike obradili smo 22 antibiograma. Došli smo do slijedećih podataka: 36.36% *E. coli* je osjetljivo na amoksicilin, 50% *E. coli* je osjetljivo na amoksiklav, 100% *E. coli* je osjetljivo na ceftazidim, cefepim, cefalotim, cefitaksim, cefuroksim, cefiksim, meropenem, amikacin i nitrofurantoin, 95.45% *E. coli* je osjetljivo na cefaleksin, 90.90% *E. coli* je osjetljivo na gentamicin, a 54.54% *E. coli* je osjetljivo na sulfametoksazol/trimetoprim.

U slijedećem dijagramu (slika 6) sam uporedila svoje rezultate sa rezultatima autora Nurkić M. i sar. koji su ispitali osjetljivost *E. coli* na antibiotike na klinici za dječije bolesti 2006g.



Iz dijagrama se vidi da se moji rezultati slažu sa rezultatima koji su dobili autori koji su ispitivali osjetljivost E. coli na antibiotike izolovane na klinici za dječije bolesti UKC Tuzla. Naime, u oba slučaja osjetljivost E. coli je najmanja na amoksicilin i prema mojim rezultatima iznosi 36.36%, dok prema spomenutom autoru iznosi 38%. Također mala je osjetljivost izolata na amoksiklav, s tim da je procenat osjetljivih sojeva prema mojim rezultatim 50%, dok je kod spomenutih autora 62%. Procenat osjetljivosti izolata na sulfametoksazol/trimetoprim prema mojim rezultatima je 54.54%, dok je prema rezultatima spomenutih autora procenat osjetljivih sojeva 80%. Prema mojim rezultatima, a i prema rezultatima spomenutih autora izolati su u potpunosti osjetljivi na ceftazidim, cefepim, cefotaksim i imipenem. Na cefiksime su bakterije prema mojim rezultatima u potpunosti osjetljive, dok je procenat osjetljivih bakterija prema spomenutim autorima 96%. Na gentamicin je 90.90% osjetljivih bakterija prema mojim

rezultatima, dok je prema rezultatima navedenih autora procenat osjetljivih sojeva 98%.

U radu smo ispitali koja se inicijalna terapija u praksi najčešće primjenila. Ako razmotrimo rezultate rada vidjet ćemo da se od parenteralnih antibiotika najčešće primjenio cefotaksim i to u 57.89% slučajeva, zatim kombinacija antibiotika cefotaksim i gentamicin u 26.3% slučajeva, zatim kombinacija antibiotika ceftriakson i gentamicin u 10.53% slučajeva, te gentamicin u 5.26% slučajeva.

### Zaključci

1. Infekcije urinarnog trakta kod djece predškolske dobi su češće kod djevojčica u odnosu na dječake.
2. U više od 80% slučajeva uzročnik infekcija urinarnog trakta je E. coli.
3. Na amoksicilin je osjetljivo 36.36% E. coli; na amoksiklav je osjetljivo 50% E.

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

coli; na ceftazidim, cefepim, cefalotim, cefitaksim, cefuroksim, cefiksim, meropenem, amikacin i nitrofurantoin je 100% E. coli osjetljivo; na cefaleksim je 95.45% E. coli osjetljivo; na gentamicin je 90.90% E. coli osjetljivo; na sulfametoksazol/trimetoprim je 54.54% E. coli osjetljivo.

4. Pri sumnji na infekciju urinarnog trakta, antibakterijsko liječenje se mora započeti odmah nakon uzimanja urinokulture.

5. Od parenteralnih antibiotika, kao inicijalna terapija najčešće se primjenjuje cefotaksim, zatim kombinacija antibiotika cefotaksim i gentamicin, zatim kombinacija antibiotika ceftriakson i gentamicin, te gentamicin.

6. Od peroralnih antibiotika koji su uključeni u cilju nastavka terapije najčešće se koriste cefiksim i cefuroksim.

7. U cilju profilakse IUT kod djece predškolske dobi najčešće se koristi nitrofurantoin u jednoj noćnoj dozi.

### LITERATURA

1. Čemerlić-Zečević E. i sar. Dječija nefrologija u praksi. Sarajevo: Jež 2004.-199-219.

2. Zulić S., Tvica J. Infekcija urinarnog trakta u djece. Pedijatrija danas 2007; 3(2): 164-176.

3. Šubat-Dežulović M, Flašman-Raspor S, Šaina G, Balić M, Smokvina A, Grbac T i sar. Urinarna infekcija u djece:

postupci za dijagnozu, liječenje, slikovnu obradu. U: Grgurić J (urednik). Dijagnostički i terapijski postupci u pedijatriji. Šesti simpozij preventivne pedijatrije, Skrad. Hrvatsko društvo za preventivnu i socijalnu pedijatriju. Klinika za dječije bolesti Zagreb. GlaxoSmithKline Croatia. 2005;23-30

4. UTI Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence based clinical practice guideline for medical management of first time acute urinary tract infection in children 12 years of age or less, Guideline 7, pages 1-20, Apr, 2005. Available from: <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/dep-div/health-policy/ev-based/uto.htm>.

5. Dudić S. Infekcije urinarnog trakta. U: Ilić S., urednik. Protokol u neonatologiji. Beograd: institut za neonatologiju;2003.199-201.

6. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary tract Infection. Practice parameter: The diagnosis, Treatment and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. Pediatrics. 1999;103:843-52.

7. Walker R, Edwards C, (2005). Klinička farmacija i terapija. New York, 503-511.

8. Jodal U, Hansson S. Urinary tract infection. In: Holliday MA, Barrat TM, Anver ED, editors. Pediatric Nephrology 3 th edition, chapter 48. Baltimore: Williams and Watkins;1994. 950-960.

9. Kenda R. Liječenje infekcija mokraćnog sistema u djece-novosti i



stari problemi. Paediatr Croat. 2002; 48 (supl 1): 87-94.

10. Batinić D. Infekcije mokraćnog sustava. U: Zergollern Lj, Reiner-Banovac Ž, Barišić I, Richter D, Voltava-Raić A, urednici. Pedijatrija 2. Zagreb: Naprijed; 1994. 1136-1148.

11. Nikolić V, Ognjatović M, Bogdanović R. Infekcija urinarnog trakta. U: Marjanović B, urednik. Problemi u pedijatriji. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1995.

Zavod za mikrobiologiju, Poliklinika za laboratorijsku dijagnostiku, Univerzitetsko klinički centar Tuzla. 2006. Dostupno na <http://www.umbih.org/publica>

15. Varagić V, Milošević M (2008) Farmakologija. Beograd, 559-582.

16. Mulabegović N. i sar. Registar lijekova s osnovama farmakoterapije 10. Sarajevo: Federalno ministarstvo zdravstva: Udruženje farmakologa Federacije BiH, 2008. 362-411.

**ULOGA FARMACEUTA U NEFARMAKOLOŠKOM TRETMANU TIP 2 DIABETES MELLITUSA**

Lejla Serdarević, PZU "Apoteka Avicena" Visoko, ogranak Kakanj

**SAŽETAK**

Tip 2 diabetes mellitus je hronično metaboličko oboljenje karakterisano povećanom koncentracijom glukoze u krvi. Kako se prevalenca nastanka ovog oboljenja iz godine u godinu povećava, pored konvencionalnog farmakološkog tretmana, potrebno je savjetovati pacijente i o alternativnim načinima regulacije glikemije, kao što su povećana fizička aktivnost, smanjenje tjelesne težine, izbalansirana ishrana i upotreba herbalnih i vitaminsko mineralnih dodataka. Cilj ovog rada je da se sumiraju rezultati studija koje su ispitivale efekte nefarmakološkog tretmana na koncentraciju glukoze u krvi, te da se na osnovu istih izvedu odgovarajući zaključci i preporuke. Pretraživanjem internet baza podataka, odabrane su studije objavljene u periodu od 2003. do 2013. godine, te se iz rezultata istih zaključilo da je za dobru kontrolu glikemije neophodno održavati optimalnu tjelesnu težinu, provoditi program tjelovježbe, te prilagoditi ishranu i unos biljnih i vitaminsko-mineralnih dodataka.

**Ključne riječi:** tip 2 diabetes mellitus, alternativni tretman, ishrana, fizička aktivnost, biljni dodaci, vitamini i minerali

**UVOD**

Tip 2 diabetes mellitus (DM) je hronično, metaboličko oboljenje karakterisano povećanom koncentracijom glukoze u krvi (hiperglikemija) i poremećajem u metabolizmu glukoze, koji nastaje kao rezultat smanjenje sekrecije inzulina ili inzulinske rezistencije, ili oboje. Danas se ovo oboljenje smatra globalnim zdravstvenim problemom i jednim od vodećih uzroka mortaliteta i

morbiditeta. Incidenca razvoja ovog oboljenja u svijetu je stalno u porastu, te se procjenjuje da će broj oboljelih sa 171 miliona u 2001. godini povećati na 366 miliona do 2030. godine (3).

Za nastanak ovog oboljenja odgovorni su brojni faktori. Pored genetskih faktora, značajnu ulogu u nastanku tip 2 DM imaju i moderan, savremeni način života, smanjena fizička aktivnost, stres, gojaznost i neizbalansirana ishrana. U prosjeku, tip 2 DM se javlja nakon 30-e godine života i ako se na vrijeme ne dijagnosticira, postoji opasnost od razvoja komplikacija dijabetesa koje nastaju zbog povećanog osmotskog tlaka glukoze u krvi i poremećaja staničnog metabolizma. Simptomi nastanka tip 2 DM (žeđ, pojačano mokrenje, gubitak tjelesne težine, umor, sklonost svrbežu i infekcijama kože) nisu uočljivi samim pacijentima, tako da se procjenjuje da 20 – 30% osoba već u trenutku dijagnosticiranja oboljenja ima razvijene komplikacije dijabetesa. Komplikacije mogu biti mikrovaskularne (retinopatija, neuropatija i nefropatija) i makrovaskularne (ishemijska bolest srca, periferna vaskularna bolest i cerebrovaskularna bolest). Javljaju se i druge komplikacije kao što su poremećaj svijesti, poremećaj srčanog ritma, edemi, problemi sa urinarnim, spolnim i probavnim sistemom, te sklonost infekcijama. Neliječeni tip 2 DM uzrokuje oštećenje svih organskih sistema, a najteže su posljedice odumiranje čula, sljepoća, ulceracije (dijabetičko stopalo) i znatno skraćenje životnog vijeka.

Posmatrajući sa farmakoekonomskog aspekta, može se reći

da je tip 2 DM veoma skupo oboljenje. Oko 10-15% ukupnih zdravstvenih troškova u razvijenim zemljama se troši na tretman tip 2 DM, odnosno njegovih komplikacija. Kako bi se izbjegle kasne komplikacije i smanjili troškovi liječenja, neophodno je posegnuti za primarnom prevencijom i ranim tretmanom oboljenja (5).

Osim klasičnog farmakološkog tretmana tip 2 DM, pacijenti se mogu podvrgnuti i nefarmakološkom tretmanu, koji podrazumijeva povećanje tjelesne aktivnosti, balansiranu ishranu, smanjenje tjelesne težine i upotrebu različitih biljnih vrsta, vitamina, elemenata u tragovima i dodataka ishrani u kontroli glikemije.

## CILJ RADA

Cilj ovog rada je da se utvrdi da li i u kojoj mjeri alternativni, nefarmakološki pristup tretmanu tip 2 DM može pomoći u održavanju optimalne koncentracije glukoze u krvi i u sprečavanju nastanka komplikacija tip 2 DM, te da se na osnovu istih izvedu adekvatni zaključci i formulišu preporuke koje će nama, magistrima farmacije, biti od koristi u radu sa pacijentima oboljelim od tip 2 DM.

## MATERIJAL I METODE

U radu su analizirani rezultati studija objavljenih u periodu između 2003. do 2013. godine, koje su ispitivale efekte nefarmakološke terapije (herbalni i dijetetski dodaci) i promjene stila života, u pogledu fizičke aktivnosti i režima ishrane, na kontrolu glikemije kod pacijenata oboljelih od tip 2 DM.

## REZULTATI

### Fizička aktivnost

Fizička aktivnost se može definisati kao dio ukupnih planiranih i ponovljenih pokreta skeletnih mišića, koji se obavljaju

uz korištenje energije. Korisni efekti fizičke aktivnosti kod pacijenata sa tipom 2 DM su bili poznati još od davnina, kada je Aristotel uočio da se simptomi tip 2 DM značajno poboljšavaju nakon vježbanja. Danas su korisni efekti fizičke aktivnosti u potpunosti dokumentovani, tako da bi se vježbanje trebalo sistematski uvesti u terapiju pacijentima oboljelim od tip 2 DM (3).

Fizička aktivnost ima značajnu ulogu u regulaciji koncentracije glukoze u krvi, u poboljšanju djelovanja inzulina, u metabolizmu proteina i lipida, prevenciji nastanka komplikacija dijabetesa, u poboljšanju elastičnosti i jačine mišića, ima pozitivne efekte na kardiovaskularni (KV) sistem i povećava kvalitet života pacijenata. Na osnovu literaturnih podataka je zabilježeno da umjerena fizička aktivnost od 30 minuta dnevno dovodi do smanjenja rizika ne samo od tip 2 DM, već i od razvoja drugih hroničnih oboljenja kao što su koronarna arterijska bolest, moždani udar i rak debelog crijeva (3).

U mnogim evropskim zemljama, režim izvođenja vježbi propisuju ljekari. Ove vježbe uključuju vježbe otpornosti, vježbe izdržljivosti, aerobne vježbe i vibracijske vježbe. Prije započinjanja programa vježbi, pacijenti sa tipom 2 DM moraju biti podvrgnuti detaljnoj medicinskoj evaluaciji sa odgovarajućim dijagnostičkim studijama. Medicinska ispitivanja uključuju starosnu dob, dužinu trajanja bolesti, familijarno prisustvo bolesti, te ispitivanja organskih sistema koji mogu biti pogođeni dijabetesom kao što su srce i krvni sudovi, oči, stopala, nervni sistem i bubrezi (5).

Osnovni principi efikasnog programa vježbanja su intenzitet, dužina trajanja i učestalost vježbi. Intenzitet vježbi bi trebao biti dovoljan da izazive promjene u KV i respiratornom sistemu, i određen je fizičkom kondicijom ili srčanom frekvencijom svakog pacijenta. Dužina

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

trajanja vježbi bi u početku trebala biti 30 minuta, započinjući sa vježbama zagrijavanja 5-10 minuta, i uvijek završavajući sa vježbama za odmor. Ove vježbe se preporučuju tri puta sedmično. Obično se dugotrajne vježbe i vježbe slabog intenziteta smatraju odgovarajućim i sigurnim za dijabetičare (3).

Kontinuirano provođenje režima vježbanja smanjuje koncentraciju glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), koncentraciju LDL – holesterola, tjelesnu težinu i masne naslage u području bedara. Nakon 12 sedmica vježbanja 3 puta sedmično zapaženo je smanjenje koncentracije glukoze u oralnom testu tolerancije na glukozu sa 11mg/100ml plazme na 6mg/100ml plazme. Svi ovi dokazi upućuju na značaj odgovarajućeg režima vježbi u prevenciji i terapiji tip 2 DM (9).

### Promjena režima ishrane i smanjenje tjelesne težine

Poznato je da su gojaznost i sedentarni način života jedni od glavnih faktora rizika za razvoj tip 2 DM. Pokazalo se da je „zapadnjački“ način ishrane sa malo vlakana i velikom količinom zasićenih i trans masti, rafiniranih ugljikohidrata, zaslađenih napitaka, natrija i crvenog mesa, povećava rizik od nastanka dijabetesa.

Kako bi se održala optimalna koncentracija glukoze u krvi, veoma je važno zdravo se hraniti. Zdrava prehrana podrazumijeva odgovarajući unos i podjednak značaj apsorpcije vitamina, minerala i energije iz hrane u obliku ugljikohidrata, proteina i masti, te uzimanje obroka u pravo vrijeme i u odgovarajućoj količini. Jako je korisno jesti manje, u češćim obrocima, nego dva do tri veća obroka kako se većina ljudi hrani. Studije konstantno navode da ishrana bogata voćem, povrćem, cjelovitim žitaricama, mahunarkama i siromašna crvenim mesom i rafiniranim žitaricama štiti od razvoja tip 2 DM. Veoma je važno istaknuti da plan prehrane kod oboljelih od tip 2 DM treba biti strogo individualan i usklađen sa tipom poremećaja, potrebama organizma, navikama i sklonostima, ali i sa tipom eventualne medikamentozne terapije, pri čemu se mora voditi računa o unosu energije, rasporedu obroka i sastavu makronutrijenata (4).

Ukupni dnevni unos energije se određuje na osnovu stepena uhranjenosti i tjelesnoj aktivnosti. Stepenu uhranjenosti se najbolje može procijeniti na osnovu vrijednosti indeksa tjelesne mase (ITM). ITM se računa prema formuli:

$$\text{ITM} = \frac{\text{tjelesna masa (kg)}}{\text{visina (m)}^2}$$

U tabeli 1 su prikazane vrijednosti ITM-a.

**Tabela 1.** Vrijednosti ITM (1)

ITM	ŽENE	MUŠKARCI
Prenizak ITM - neuhranjenost	<19,1	<20,7
Idealan ITM- normalna uhranjenost	19,1 – 25,8	20,7 – 26,4
Povišen ITM – povišena tjelesna težina	25,9 – 27,3	26,5 – 27,8
Visok ITM – prekomjerna tjelesna težina	27,4 – 32,3	27,9 – 31,1
Previsok ITM – rizična debljina	32,4 - 45	31,2 - 45
Izrazito visok ITM – veoma rizična debljina koju treba liječiti	>45	

Na osnovu stvarne i standardne tjelesne mase mogu se izračunati i dnevne energetske potrebe (DEP). 1 kcal = 4,2 kJ predstavlja dnevnu potrebu za osnovnim sastojcima hrane. Prije svega, potrebno je odrediti stepen uhranjenosti pacijenta, a zatim standardnu tjelesnu masu tj. onu koju bi idealno trebali imati, pomnožiti sa odgovarajućim brojem kJ i to:

Za gojazne osobe = standardna masa x 75 kJ (18 kcal) = DEP u kJ

Za osobe normalne tjelesne mase = tjelesna masa x 105 kJ (25 kcal) = DEP u kJ

Za mršave osobe = tjelesna masa x 126 kJ (30 kcal) = DEP u kJ (1)

Već smo prethodno naveli da ukupan dnevni unos energije zavisi i od fizičke aktivnosti. U tabeli 2 su prikazane prosječne dnevne energetske potrebe kod osoba sa umjerenom aktivnošću, dok tabela 3 prikazuje energetske potrebe u zavisnosti od stepena fizičke aktivnosti (1).

**Tabela 2.** Prosječne dnevne potrebe hrane za umjereno aktivne osobe u kalorijama

Godine starosti	ŽENE	MUŠKARCI
	Kalorije dnevno	
11 – 14	2 400	2 800
15 – 22	2 100	3 000
23 – 50	2 000	2 700
> 51	1 800	2 400

**Tabela 3.** Energetske potrebe u zavisnosti od fizičke aktivnosti

Stepen fizičke aktivnosti	Energetske potrebe (kcal/kg/dnevno)
Niska fizička aktivnost	30 – 35
Srednja fizička aktivnost	35 – 40
Teška aktivnost	40 - 50

Za sve bolesnike je važno postići i održavati tjelesnu težinu u normalnim granicama jer debljina stvara dodatnu neosjetljivost na inzulin i time otežava regulaciju glikemije i povećava rizik od razvoja makrovaskularnih komplikacija. Evidentan je podatak da je gubitak 5 – 10% tjelesne težine dovoljan za postizanje zdravstvene koristi (1).

Uobičajeno preporučena ishrana za dijabetičare treba da sadrži oko 40% ugljikohidrata od ukupnog unosa kalorija i to u obliku složenih ugljikohidrata i onih sa niskim glikemijskim indeksom (GI). Procenat od oko 30% ukupnog unosa kalorija otpada na lipide; zasićeni lipidi <10% ukupnog unosa kalorija ili <7% kod osoba sa LDL-holesterolom većim od

100mg/dl. Na polinezasićene lipide treba da otpada do 10% ukupnih kalorija i na mononezasićene masti oko 15 – 20% ukupnih kalorija. Na proteine otpada oko 30% ukupnog unosa kalorija. Ne preporučuje se povećan unos životinjskih proteina sa visoko zasićenim lipidima jer su udruženi sa povećanim kardiovaskularnim rizikom. Istraživanja su pokazala da obroci sa manjim sadržajem proteina povećavaju glad. Proteini iz nemasnog mesa u kombinaciji sa zdravim lipidima mogu smanjiti apetit i pomoći u smanjenju kalorijskog unosa. Kod pacijenata oboljelih od bubrežnih oboljenja (albuminurija, proteinurija) potrebno je modificirati unos proteina ali ne i smanjiti do nivoa koji bi ugrozio zdravlje pacijenta ili povećao rizik od malnutricije (1).

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

Također su dopuštene i umjerene količine alkohola (manje od 15g za žene i manje od 30g za muškarce) kao dodatak obroku uz uslov normotrigliceridemije. Ta količina alkohola smanjuje kardiovaskularni rizik te postoji naznaka da smanjuje glikemiju na tašte kod oboljelih od tip 2 DM. Obzirom da je hipertenzija najznačajniji komorbiditet tipa 2 DM i veliki rizik za razvoj komplikacija dijabetesa, potrebno je savjetovati pacijente o ograničenoj

upotrebi soli. Za ove bolesnike preporučljivo je da ne uzimaju više od 6g soli (4). Uticaj ishrane i promjene stila života su ispitivale brojne studije. U tabeli 4 su prikazani rezultati nekih studija koje su pratile efekte promjene životnog stila (smanjenje tjelesne težine, adekvatna ishrana i povećana fizička aktivnost) na kontrolu glikemije kod pacijenata sa poremećajem tolerancije na glukozu (5).

**Tabela 4.** Rezultati studija o efektima promjene stila života na kontrolu glikemije

Naziv studije	Broj pacijenata	Dužina trajanja studije	Efekti tretmana
Diabetes Prevention Study (DPS)	522 pacijenta sa poremećajem tolerancije na glukozu	3,2 godine	Incidenca od razvoja tip 2 DM smanjena za 58%
US Diabetes Prevention Program (DPP)	3 234 pacijenta sa poremećajem tolerancije na glukozu	2,8 godina	Relativni rizik od razvoja oboljenja smanjen za 58%
Indian Diabetes Prevention Prigram	531 pacijenta sa poremećajem tolerancije na glukozu	30 mjeseci	Relativni rizik od razvoja oboljenja smanjen za 28,2%
Japanes Trial	458 pacijenta sa poremećajem tolerancije na glukozu	4 godine	Relativni rizik od razvoja oboljenja smanjen za 67%
Chinese Prevention Study	577 pacijenta sa poremećajem tolerancije na glukozu	6 godina	Relativni rizik od razvoja oboljenja smanjen za 41 – 46%

### c) Biljni i dijetetski dodaci

Biljni derivati sa hipoglikemičkim svojstvima su se koristili u narodnoj medicini i tradicionalnim lječničkim sistemima širom svijeta. Mnogi savremeni lijekovi koji se danas koriste u konvencionalnoj medicini su također prirodni biljni derivati. Tako je metformin dobiven iz cvijetnice Galega officinalis, koja se koristila kao tradicionalni lijek za dijabetes. Danas je također porastao interes i za ispitivanjem efekata upotrebe

vitaminskih i mineralnih dodataka u primarnoj i sekundarnoj prevenciji tip 2 DM. Međutim, još uvijek se malo zna o efikasnosti i sigurnosti biljnih, vitaminskih i drugih dodataka u tretmanu tip 2 DM. Da bi se uvidjeli korisni i štetni efekti biljnih i dijetetskih dodataka, u tabelama 5 i 6 su predstavljeni rezultati studija koje su ispitivale efekte različitih biljnih i dijetetskih dodataka u kontroli glikemije kod pacijenata oboljelih od tip 2 DM (6).

Tabela 5. Prikaz efekata određenih biljnih vrsta na koncentraciju glukoze u krvi (6)

<b>Naziv biljne vrste</b>	<b>Biljna porodica</b>	<b>Tip ispitanika</b>	<b>Efekti tretmana</b>	<b>Neželjeni efekti</b>
Allium sativum	Liliaceae	Pacijenti sa tip 2 DM	- sam nema značajnih efekata u kontroli glikemije - u kombinaciji sa dijetom i/ili derivatima silfoniluree dovodi do postizanja bolje metaboličke kontrole	Nisu prijavljeni
Aloe vera	Liliaceae	Pacijenti sa tip 2 DM	- smanjenje koncentracije glukoze u krvi	Nema štetnih efekata na funkciju jetre I bubrega
Panax Gingseng	Aralicaceae	Pacijenti sa tip 2 DM	- smanjenje koncentracije glukoze u krvi, nivoa HbA1c I smanjenje postprandijalne glukoze	Nisu evidentirani
Momordica charantia	Cucurbitaceae	Pacijenti sa tip 2 DM	- smanjenje koncentracije glukoze u krvi - smanjenje postprandijalne glukoze	Nisu prijavljeni
Gymnema sylvestre	Asclepiadaceae	Pacijenti sa tipom 2 DM	-smanjenje koncentracije glukoze u krvi, - smanjenje nivoa HbA1c, nisu prijavljeni -smanjuje upotrebu konvencionalnih lijekova, - smanjuje glikozuriju - povećava sekreciju inzulina	Nisu prijavljeni
Trigonella foenum	Solanaceae	Pacijenti sa tipom 2 DM	-smanjenje koncentracije glukoze, postprandijalne glukoze I glikozurije	Nisu prijavljeni
Cinnamomum cassia	Lauraceae	Pacijenti sa tip 2 DM	-smanjenje koncentracije glukoze, triglicerida, LDL-holesterola I ukupnog holesterola	Nisu evidentirani

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

Tabela 6. Efekti vitaminsko-mineralnih dodataka na koncentraciju glukoze u krvi (6)

Ispitivani suplement	Ispitivana populacija	Efekat tretmana	Neželjeni efekti
Alfa-lipoinna kiselina	Pacijenti sa tipom 2 DM	-povećanje utilizacije glukoze, -poboljšanje inzulinske senzitivnosti -nema promjena u koncentraciji glukoze	Nisu zapaženi
L-karnitin	Pacijenti sa tipom 2 DM	-povećanje utilizacije glukoze I inzulinske senzitivnosti	Nisu prijavljeni
Hrom pikolinat	Pacijenti sa tipom 2 DM	-smanjenje HbA1c, -smanjenje koncentracije glukoze u krvi, -smanjenje postprandijalne glukoze, -povećanje inzulinske senzitivnosti	Nisu prijavljeni
Magnezij	Pacijenti sa tipom 2 DM	-nema promjena u koncentraciji glukoze, nivou HbA1c, postprandijalnoj glukozi, -poboljšava inzulinsku senzitivnost	Nisu zapaženi
Vanadij	Pacijenti sa tipom 2 DM	-smanjuje koncentraciju glukoze, HbA1c I povećava inzulinsku senzitivnost	Dijareja, nauzeja I drugi gastrointestinalni poremećaji, dok nema štetnih efekata na funkcije jetre I bubrega
Vitamin E	Pacijenti sa tipom 2 DM	-smanjuje HbA1c, koncentraciju glukoze I postprandijalnu glukozu	Nisu evidentirani

### ZAKLJUČAK

Interes za proučavanjem efekata nefarmakološkog tretmana tip 2 DM je u posljednjih nekoliko godina u intenzivnom porastu, obzirom da smo uočili da tjelovježba, smanjenje tjelesne težine, adekvatna ishrana i upotreba biljnih i vitaminskih suplemenata mogu u velikoj mjeri dovesti do bolje regulacije glikemije

i smanjenja rizika od nastanka opasnih komplikacija dijabetesa.

Fizička aktivnost je veoma bitna komponenta nefarmakološkog tretmana tip 2 DM. Vježbanje 3 puta sedmično po 30 minuta može znatno doprinjeti smanjenju tjelesne težine, koja je jedan od najznačajnijih uzroka nastanka tip 2 DM. Smanjenje tjelesne težine za 5-10%



smanjuje rizik od smrti za 30-40%, smanjuje mogućnost od oboljevanja od dijabetesa za 50%, smanjuje krvni tlak za 10 mmHg, nivo ukupnog holesterola za 10% i triglicerida za 30%.

Plan ishrane za dijabetičare treba biti pažljivo planiran i izbalansiran. U svijetu najčešće korištene smjernice za pravilnu ishranu su one koje je donijelo Američko dijabetičko udruženje (ADA). ADA je 2006. godine donijela nove ciljeve, principe, pravila i smjernice za uravnoteženu ishranu te ih sumirala u nekoliko tačaka:

1. poboljšati metaboličku kontrolu redukcijom tjelesne težine i održavanjem postignutog gubitka u težini.
2. poboljšati hiperglikemiju natašte i postprandijalno i time prevenirati ili smanjiti komplikacije dijabetesa.
3. poboljšati hipertrigliceridemiju natašte i postprandijalno, kao glavni poremećaj lipida u ciljnoj populaciji.
4. poboljšati lipidni profil uključujući povećanje HDL-holesterola i smanjenje LDL-holesterola.
5. poboljšati inzulinsku senzitivnost kao glavnog prekursora tip 2 DM.
6. poboljšati distribuciju masti u tijelu i smanjiti visceralno masno tkivo.
7. reducirati kardiovaskularni rizik kroz poboljšanje endotelijalne funkcije i endotelijalnih markera.
8. reducirati inflamatorne citokine, markere inflamacije i povećane koagulacije.
9. poboljšati krvni pritisak kao pomažućeg faktora rizika za kardiovaskularne i bubrežne komplikacije
10. pojačati termogenezu i održati odgovarajuću tjelesnu težinu
11. osigurati balansiran odnos ugljikohidrata, proteina i lipida u ishrani.
12. poboljšati opšte zdravlje kroz povećanu fizičku aktivnost.
13. prevenirati i tretirati hronične komplikacije dijabetesa (1).

Herbalni i vitaminsko-mineralni dodaci se u posljednje vrijeme koriste u terapiji kontrole glukoze u krvi, ali njihova efikasnost i sigurnost još uvijek treba biti detaljnije istražena (2). ADA nema posebne preporuke za upotrebu herbalnih i vitaminsko-mineralnih dodataka kod pacijenata sa tip 2 DM, već je kao odgovor na povećanu upotrebu komplementarnih i alternativnih lijekova 2001. godine izdala saopštenje pod nazivom "Nedokazane terapije" koje podstiču razgovor između davaoca zdravstvenih usluga sa pacijentima o alternativnim terapijama, kako bi se evaluirala efikasnost i štetnost takvog oblika liječenja po pacijente (6).

Važnost savjetovanja osoba oboljelih od tip 2 DM je velika jer je većina te populacije starije životne dobi ili ima već neku drugu bolest. Magistri farmacije, kao davaoci primarnih zdravstvenih usluga bi trebali preuzeti aktivnu ulogu u savjetovanju oboljelih od tip 2 DM, kako u pogledu upotrebe propisanih lijekova, tako i u pogledu davanja savjeta o važnosti efekata tjelovježbe, pravilne ishrane i herbalnih i vitaminsko-mineralnih dodataka.

## LITERATURA

1. Ašimi Z.V., Stević E. Pravilna ishrana – zdrav i dug život, Sarajevo, Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo i Udruženje dijabetičara kantona Sarajevo, 2009.
2. Kumar V., Tripathi M.K. Et al. Different non-pharmacological approaches for management of type 2 diabetes. *Journal of Diabetology* 2013;1:6
3. Polikandrioti M., Dokoutsidou H. The role of exercise and nutrition in type 2 diabetes mellitus management. *Health Science Journal* 2009. vol 3 (4): 216-221
4. Renar Pavlić Ivana. Prehrana osobe sa šećernom bolešću. *Medicus* 2008. Vol 17, No1: 105-111
5. Toumilehto Jaakko. Nonpharmacologic Therapy and Exercise in the Prevention of

## **PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU**

Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009. Vol 32(2): 189-193

6. Yeh Y.G., Eisenberg D.M., et al. Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes. *Diabetes Care* 2003. Vol 26, No 4: 1227-1294.

# UTJECAJ MARKETINGA U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI NA ODNOS PACIJENT-ZDRAVSTVENI RADNIK

Eldina Rizvić

*Farmaceutski fakultet Tuzla, PZU Ibn Sina*

## 1. UVOD

Farmaceutski proizvod predstavlja najznačajniji element marketing programa, a time i nastupa poslovnog subjekta koji ga plasira na tržištu. Radi se o instrumentu preko kojeg dolazi do direktnog preklapanja interesa proizvođača, s jedne strane, i potrošača odnosno korisnika, s druge strane.

Farmaceutske kompanije su uveliko počele da promovišu svoje lijekove javnosti jos od 1990-tih. Procjenjuje se da se na promociju farmaceutske industrije godišnje potroši više desetina milijardi dolara. Rezultat marketinga bio je povećano prepisivanje a samim tim i povećana prodaja lijekova, a uveliko je utjecalo na percepciju javnosti o lijekovima kao i na odnos između pacijenta i zdravstvenih radnika.

Istraživanje sprovedeno od strane Kongresa SAD u 2002 godini pokazalo je da 8 miliona Amerikanaca zatraži i dobije lijekove koji se reklamiraju svake godine (Heinrich, 2002). Drugim riječima, bilo koji vid reklamiranja lijekova dovodi direktno do zahtjeva pacijenta za lijekom što rezultira povećanim prepisivanjem i korištenjem.

### 2. RAZVOJ FARMACEUTSKOG TRŽIŠTA

U proteklih 40-ak godina tržište lijekova se temeljito promijenilo, a farmaceutske kompanije prolaze jedno od težih razdoblja u svojoj povijesti. Sredinom sedamdesetih godina prošlog stoljeća tržište lijekova vrijedilo je oko 30 milijardi dolara, vodeća grupa lijekova bili su antibiotici s udjelom oko 5 milijardi, te kardiovaskularni lijekovi – 4 milijarde. Najveće tržište bilo je američko (6,5 milijardi), Japana (3,3 milijarde), Njemačke (3 milijarde), Francuske (2, 5 milijardi). Vodeće farmaceutske kompanije bile su Roche, Merck, Sandoz, Lilly i Wyeth, svaka sa udjelom 1-2%. Najprodavaniji lijek bio je Valium (300 milijuna dolara).

Dvadesetak godina kasnije farmaceutsko tržište povećalo se 8–9 puta, pa je njegova vrijednost dostigla 250 milijardi dolara. Najtraženiji su postali kardiovaskularni lijekovi čija je prodaja iznosila kao cijelo tržište dvadeset godina ranije – 30 milijardi. Američko tržište sa vrijednosti 70 milijardi dolara i dalje je bilo najveće, a povezivanje Glaxa i Wellcome omogućilo je da Glaxo Wellcome postane najveća farmaceutska kompanija u svijetu. Dvadesetak lijekova ostvarilo je prodaju veću od jedne milijarde dolara (Zantac, Voltaren, Prozac itd.). U navedenom periodu nastao je novi trend – spajanje kompanija i zajednički nastup na tržištu, kao novi način širenja na tržištu. Najbolji primjer je suradnja Glaxo-Roche u marketingu lijeka Zantaca, čime je Glaxo nadoknadio odsutnost na američkom tržištu i postao druga najveća kuća na glavnom tržištu lijekova u svijetu.

Prezentirani pokazatelji potvrđuju tvrdnje da je farmaceutsko tržište jedno od najunosnijih na svijetu. U novije vrijeme se smatra da je unosnije i od naftnog tržišta.

Smatra se da u svijetu postoji oko 160 farmaceutskih kompanija i oko 50.000 različitih lijekova i ljekovitih supstanci. Najveći broj proizvođača lijekova su generički proizvođači dok se dvadesetak njih bavi proizvodnjom novih inovativnih lijekova. Na globalnom nivou 10 najvećih farmaceutskih kompanija pokriva 55% svjetskog tržišta. Najveća farmaceutska kompanija na svijetu je američki Pfizer koji je 2009 godine ostvario prodaju od 45,5 milijardi dolara, odnosno 2,9 posto više nego godinu prije.

Najveće kompanije u svijetu danas imaju više od 70.000 saradnika na terenu, a 42 % razlika u finansijskom uspjehu kompanija može se objasniti superiornošću njihovih prodajnih i marketinških snaga. Prema tome prodajne snage su najskuplji, ali i najvažniji dio upravljanja marketingom u farmaceutskoj industriji, jer su one u najbližem i najčešćem direktnom kontaktu sa središtem svakoga marketinškoga kruga – pacijentom odnosno potrošačem. Pošto se pacijent nalazi u središtu svih aktivnosti, najvažnije je prepoznati njihove želje i podsticati ih. Ono što je najjeftinije jeste uložiti napore u stvaranje lojalnog klijenta na svojoj strani, a sa druge strane je najskuplje izgubiti ga i vratiti nakon što se razočarao u lijek kompanije. Prema tome, u marketingu farmaceutskih proizvoda mora se voditi računa o brojnim „kupcima“ - farmaceutima, ljekarima, pacijentima, zdravstvenim vlastima i osiguranjima, veledrogerijama, medijima, udruženjima ljekara i pacijenata. Svaki ima svoje potrebe, pa je zadatak marketinga da te potrebe prepozna i prevede specifičnosti svog lijeka u prednosti koje zadovoljavaju pojedinačne potrebe svake ciljane skupine. Ulaganje u edukaciju stručnih saradnika radi podizanja kvalitete komunikacijskih vještina, pregovaranja i rada s najvažnijim kupcima sastavni je dio rada svakog boljeg tima u farmaceutskim kompanijama. Na osnovu navedenog moguće je zaključiti da kvalitetna ponuda i oštra konkurencija u farmaceutskoj industriji zahtijevaju primjenu strateškog marketinga i vrhunski

osposobljene prodajne snage. Prema tome, ključna konkurentska prednost na farmaceutskom tržištu temelji se na

primjeni koncepta ciljnog marketinga i kvaliteti njenih prodajnih snaga.

Firma	Država	Prihodi u 2008.	Prihodi u 2009.
PFIZER	SAD	48,3milijardi \$	50,0 milijardi \$
ROCHE	Švicarska	44,12 milijardi \$	49,1 milijarda \$
GLAXOSMITHKLINE	Engleska	35,2 milijarde \$	45,8 milijardi \$
NOVARTIS	Švicarska	41,4 milijarda \$	44,3 milijardi \$
SANOFI-AVENTIS	Francuska	40,1 milijarda \$	44,1 milijarda \$
JOHNSON&JOHNSON	SAD	34,4 milijardi \$	39,5 milijardi \$
ASTRA ZENECA	Engleska	31,6 milijardi \$	32,8 milijardi \$
ABBOTT LABORATORIES	SAD	29,5 milijardi \$	30,8 milijardi \$
MERCK & Co.	SAD	23,9 milijardi \$	27,4 milijarde \$
BAYER HEALTHCARE	NJEMAČKA	21,6 milijardi \$	23,0 milijarde \$

Tabela 1: Vodeće farmaceutske kuće u svijetu

Podaci su preuzeti iz godišnjih izvještaja kompanija za 2008. i 2009. godinu

### 3. DTCA MARKETING

Oglašavanje lijekova koji se propisuju na recept direktno do konzumenta (DTCA) putem televizije, radija, magazina, novina i bilborda je jedino legalno u dvije zemlje: Novom Zelandu i Americi. U zemljama u kojima nije dozvoljeno oglašavanje lijekova koji se izdaju na recept postoje druge forme direktne i indirektno promocije lijekova javnosti, koji uključuju: farmaceutski predstavnike, direktno slanje medicinskog materijala na adrese zdravstvenih radnika, medicinski časopisi, monografije, kampanje o podizanju svijesti različitih bolesti (osteoporoza, dijabetes, karcinom dojke). Reklame koje se snimaju za farmaceutsku industriju su dobro prmišljene, profinjene i multimedijalno izvanredno napravljene. Kampanje za

marketing upućene javnosti su postale realnost u mnogim zemljama uprkos njihovom upitnom legalnom statusu.

Internet, e-mailing i web oglašavanje donjeli su mogućnost brze komunikacije sa ciljanim skupinama (Lasser, 2002.). Najnoviji procesi evolucije marketinga oslanjaju se na Internet, što je rezultiralo snažnim i ubrzanim razvojem online marketinga. Integrisanje novih informacionih tehnologija u procesu komunikacije sa okruženjem mnogi su shvatili kao način da zadrže liderstvo na tržištu farmaceutskih proizvoda.

### 4. MARKETING U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI NA PODRUČJU BIH

U bolje razvijenim zemljama sa jasnim zakonima o lijekovima koji se propisuju na recept, osobe koje se informišu putem javnih medija o ovim vrstama lijekova ne mogu kupiti lijek direktno; prvo moraju dobiti recept od strane ljekara. Prisutno siromaštvo u slabo razvijenim zemljama dodatno negativno narušava zdravlje a time i živote značajnog djela svjetske populacije, gdje nefunkcionalna konstrukcija države kao što je Bosna i Hercegovina sa neusklađenim propisima i izraženim odsustvom njihove harmonizacije u sferi poslovanja ima uticaja i na aspekt kao što su lijekovi koji se izdaju samo na recept, gdje pacijenti imaju slobodu kupiti lijek bez konsultacije sa ljekarom (Klopić, 2011). Međutim prema važećim zakonskim propisima u našoj zemlji magistri mogu prodavati samo OTC lijekove, dok se lijekovi koji idu isključivo na ljekarski recept ne smiju izdavati bez njega. Koji lijekovi najviše „izlaze“ iz pojedinih apoteka zavisi od blizine ordinacija, ali i sa stanovišta kulturne pripadnosti i učenja pacijenata.

Procjenjuje se da u količina novca koja se troši na lijekove i medicinska pomagala u našoj zemlji iznosi oko 250 miliona eura.

Brza i jednostavna internet potraga će pokazati stotine, ako ne i hiljade stranica koji prodaju lijekove online. Tu se plasiraju informacije o razlicitim bolestima, oboljenjima i lijekovima određene kompanije. Možda to predstavlja jednostavno i jeftino rjesenje, ali ali pacijenti se izlazu ozbiljnom riziku za narušavanje vlastitog zdravlja.

Krajnje kupce, odnosno pacijente ili korisnike farmaceutskih proizvoda možemo podijeliti u dvije kategorije: gradsko i ruralno stanovništvo, odnosno na

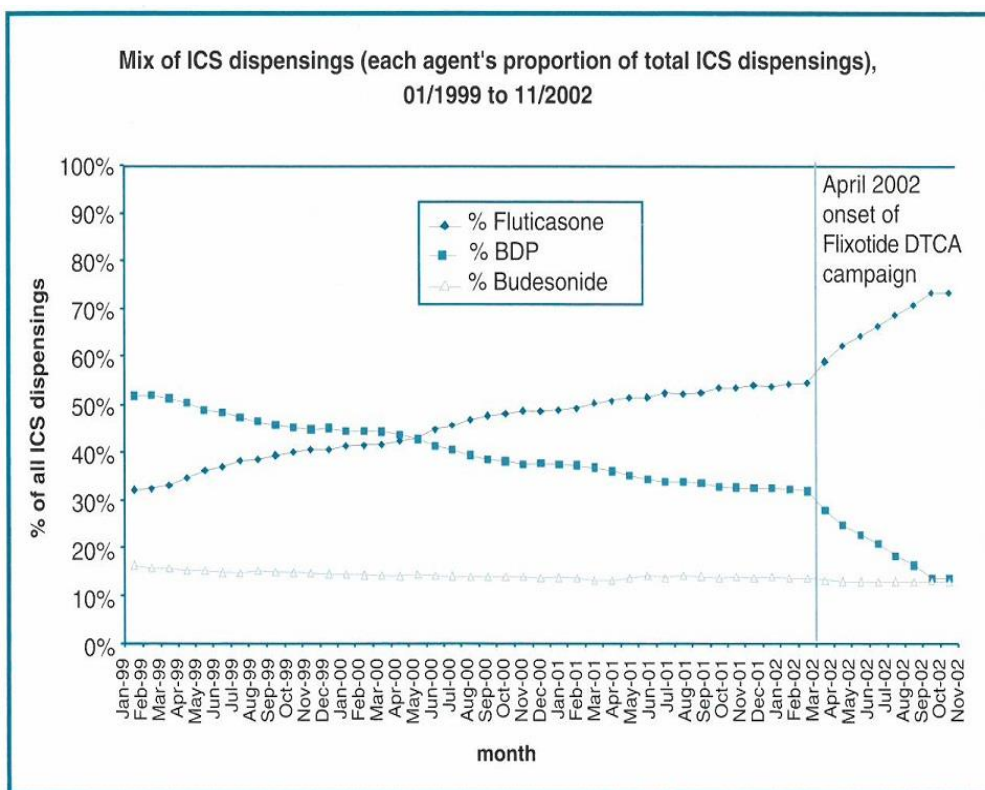
educirane i nedovoljno educirane kupce. Stanovništvo se ekonomski polariziralo na manji dio bogatih i veći dio onih koji jedva da imaju novca za podmirivanje osnovnih ljudskih potreba. Najveći broj kupaca u apotekama, kao i posjetilaca ljekarskih ordinacija, su penzioneri i ljudi koji imaju preko 50 godina. Ova kategorija stanovništva je uglavnom siromašna i oni idu na to da im taj pregled i lijek koji preporuči ljekar u potpunosti pomogne. Prema tome, pojedinačni kupci rjeđe obavljaju kupovine i one su usmjerene na zadovoljenje trenutne potrebe. Oni vjeruju organizovanim kupcima da je ono što im nude ili daju najbolje za njih. Na osnovu toga formiraju svoje ponašanje koje može rezultirati dugoročnim vezivanjem za pojedinog ljekara ili apoteku.

### 5. UTJECAJ MARKETINGA NA PONAŠANJE PACIJENTA

Da li pacijenti zahtjevaju izreklamirane lijekove od ljekara i da li ljekari propisuju takve lijekove?

**Slika 1** prikazuje stope propisivanja dvije vrste astma inhalera prije i poslije DTCA kampanje jednog od inhalera, Flixotide (fluticasone). Grafik pokazuje da mnogi pacijenti kojima je propisivan beclamethasone su presli na fluticasone. Za vrijeme ove kampanje, Flixotide inhaler je bio skuplji od beclametasona. U ekvivalentnim dozama nije efektivniji, ali je potentniji po mikrogramu što može biti problem prilikom promjene terapije, posebno kod djece. Ovaj prelaz u terapiji rezultirao je troskom od blizu 3 miliona \$ više nego da se nastavila koristiti stara terapija.

Slika 1: DTCA vodi supstituciji skupljeg steroidnog inhalera



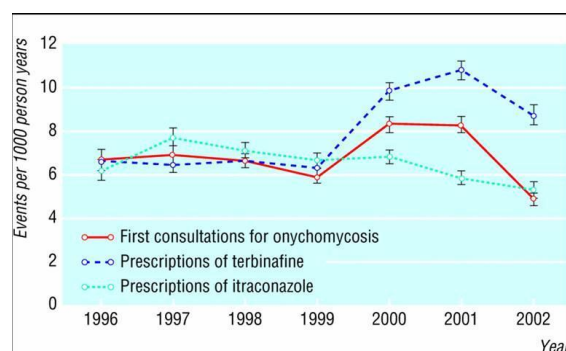
ICS = inhaled corticosteroids, BDP = beclamethasone dipropionate

(Izvor: PHARMAC; Toop, 2003)

U mnogim zemljama, kompanije oglašavaju se na način da pobudjuju svijest pacijentima za određenu bolest da se obrate ljekarima za novi tretman.

U Holandiji, Novartis, proizvođač antimikotika Lamisil (terbinafine) je vodio televizijsku promociju o gljivicama na noktima u 2000 i 2001. godini. Komercijalni naziv lijeka nije spominjan, ali su u reklami strogo preporučivali da se pacijenti obrate ljekaru ili farmaceutu za tretman gljivica na noktima. Rezultati oglašavanja su prikazani na grafikonu, propisivanje lijeka se udvostrucilo tokom perioda oglašavanja.

konsultacije i na propisivanje lijeka za onihomikozu



(Izvor: 't Jong, GW et al., 2004)

Slika 2: Analiza efekta kampanje o pobudjivanju svijesti pacijenata na

Medjutim postoje dva problema. Ovo je skup tretman sa limitiranom dugoročnom efektivnošću. U velikim randomizirano kontrolisanim studijama, samo 25% pacijenata su kompletno izlječeni u toku 18 mjeseci (Warshaw, 2005). Takodje postoji rijedak ali ozbiljan rizik od pojave intoksikacije jetre (t Jong, 2004).

## 6. KOLIKO DOBRO MARKETING INFORMIŠE JAVNOST O LIJEKU?

Izreklamirani lijekovi so pretežno novi, skupi tretmani za dugoročnu primjenu medju velikom populacijom. Jeftiniji, generički nepatentirani lijekovi se rijetko ili nikako reklamiraju javnosti. Kada se radi o lijekovima, novo ne znaci i bolje. Kompanije su u 2004.godini potrošile više od 800 miliona \$ reklamirajući 5 lijekova na području SAD (tabela 2). Nijedan nije bio revolucionaran u otkriću. Na primjer Nexium (esomeprazole)- lijek sa najvećim marketing budžetom u 2004- je naprosto jedan od enantiomera ili izomera racemične smjese omeprazola, lijeka koji je jeftiniji na tržištu.

Tabela 2: Top pet lijekova na području SAD po marketing potrošnji od januara do novembra 2004.

Medicine	Indication	Spending (\$millions)
(Nexium (esomeprazole)	Ulcer/reflux	\$226.0
Crestor (rosuvastatin)	Lipid lowering	\$193.2
Cialis (tadalafil)	Impotence	\$152.6
Levitra (vardenafil)	Impotence	\$142.0
Zelnorm (tegaserod)	Irritable bowel syndrome	\$121.0
<b>Total - top 5</b>		<b>\$835.8</b>

(Izvor: Arnold, 2005)

## 7. EDUKACIJA ILI MARKETING?

Koliko dobro marketing informiše javnost o prednostima, rizicima i nus pojavama lijeka? U 2000., američki naučnici su objavili analizu vise od 300 oglašavanja lijekova u časopisima u deset godina obraćajući pažnju na prisustvo i odsustvo ključnih informacija neophodnih za odgovarajući tretman bolesti (Bell, 2000). Našli su da ime i indikacije lijeka su uvijek naznačene ali druge neophodne informacije su nedostajale:

- 90% propusteno navesti vjerovatnost uspješnosti liječenja;
- 80% nisu spomenute druge korisne aktivnosti, kao dijeta ili vježba
- 70% nisu spomenuti uzroci rizikofaktora za tretirano stanje
- 70% nije spomenuto nijedan drugi moguci tretman
- 60% izostavljena je informacija kako lijek djeluje

Kada pacijenti prate farmaceutske oglašavanje na televiziji svaki dan, slušaju poruku koja se ponavlja-konsultujte se sa ljekarom ili farmaceutom. Reklama se ponavlja iz dana u dan. Iako pojedinac ne smatra da postoji lijek za svaku bolest, praćenjem reklama svakim danom mjenja individualno percepciju u razumjevanju lijekova.

U svakvim slučajevima, farmaceuti se nalaze u nezavidnom položaju, jer apoteka/farmaceut predstavlja direktan kontakt pacijenta sa farmaceutskom industrijom i njenim proizvodom. To je najdostupnija zdravstvena ustanova građanima i društvu koja predstavlja prvi nivo zdravstvene zaštite stanovništva. Svi zdravstveni profesionalci se suočavaju sa dilemom kako se postaviti prema pacijentu koji zahtjeva izreklamirani lijek. Zahtjev pacijenta je najčešće baziran na netačnim uvjerenjima o djelovanju lijeka ili neodgovarajuće terapije za



sopstveno stanje organizma. Pacijenti takodje mogu insistirati, što stvara tenziju i nerazumjevanje sa obje strane. Zbog toga je neophodno da zdravstveni profesionalci/farmaceuti razviju odgovarajući odgovor.

## 8. KAKO TREBAJU ZDRAVSTVENI PROFESIONALCI ODGOVORITI NA ZAHTJEV PACIJENTA ZA IZREKLAMIRANIM LIJEKOM?

Pacijenti mogu zahtjevati lijek koji se reklamira i kada nemaju zdravstveni problem koji se odnosi na stanje za koje se lijek reklamira. Fokusiranjem na pacijenta i problem sa kojim se suočava je dobar način započinjanja razgovora sa pacijentom koji zahtjeva izreklamirani lijek. Neophodno je naglasiti paralelnu terapiju i napraviti komparaciju između lijeka koji se reklamira sa drugim u istom rangu, kao i na mogućnost izostanka terapije.

Prijedlozi kako odgovoriti na zahtjev pacijenta:

- Pomjeriti diskusiju od izreklamiranog lijeka na pacijenta i njegove simptome
- Utvrditi dijagnozu pacijenta i da li je potreban lijek za navedeno stanje
- Objasniti raspon između tretiranja stanja sa lijekovima i bez lijekova
- Ako je tretman potreban, objasniti preporuke za navedeno stanje, ako nije, objasniti zašto nije potrebno
- Objasniti ulogu farmaceutskog oglašavanja

- Uputiti na pouzdane izvore informacija

## ZAKLJUČAK

Marketing farmaceutskih supstanci direktno za konzumente interferira u odnos između pacijenta i zdravstvenih profesionalaca. Odnos pacijent-farmaceut ili pacijent-ljekar stavlja u poziciju „konzument-dobavljač“ odnosa, kako bi se nabavio traženi brend. Ovakvo stanje može da dovede do nepoželjnog odnosa između zdravstvenih profesionalaca i pacijenta. U mnogim zemljama postoji jak pritisak od strane farmaceutske i marketinške industrije da se javnost upozna sa DTCA lijekova koji se propisuju na recept. Što se tiče perspektive zdravstva, ne vidi se opravdan razlog za marketingom lijekova koji nude magično rješenje u formi zaštićenog naziva lijeka određene kompanije.

Osoba koja se suočava sa odgovarajućim zdravstvenim problemom mora da zna koje opcije za tretiranje postoje i kada je potreban stvarni tretman odgovarajućeg stanja. Ovakva vrsta informacije se ne servira od strane marketing industrije čiji je primarni cilj da proda produkt.

Čak i kada je marketing određenih farmaceutski supstanci ilegalan, uvijek postoji način da se lijek promoviše zaobilazeci granice zakona, kao što su reklamne poruke koje mogu pretjerivati u potenciranju rizika nastanka bolesti (Moynihan, 2000).

Izazov je da se održi globalno razumjevanje kada je zdravstveni tretman potreban ili ne, i koji vid liječenja je najpogodniji za navedeno stanje organizma.

## LITERATURA

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

Arnold, M. (2005). Changing channels. *Medical Marketing and Media*, 40(4), 34-39.

Bell, R.A., Wilkes, M.S. and Kravitz, R.L. The educational value of consumer-targeted prescription drug print advertising, 2000. *Journal of Family Practice*, 49(12), 1092-1098.

Heinrich, J. *US Prescription Drugs. FDA Oversight of direct-to-consumer advertising has limitations. Report to Congressional Requesters, 2002.* US General Accounting Office. GAO-03-177. October.

't Jong, G.W., Stricker, B.H.C. and Sturkenboom, M.C.J.M. Marketing in the lay media and prescriptions of terbinafine in primary care: Dutch cohort study, 2004. *British Medical Journal*, 328, 931.

Klopić A. Strategija marketinga farmaceutskih proizvoda, Ekonomski fakultet u Tuzli, 2011.

Lasser, K.E., Allen, P.D., Woolhandler, S.J., Himmelstein, D.U., Wolfe, S.M. and Bor, D.H. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications, 2002. *Journal of the American Medical Association*, 287, 2215-2220.

Moynihan, R., Heath, I. and Henry, D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease-mongering, 2002. *British Medical Journal*, 324, 886-891.

Toop, L., Richards, D., Dowell, T. et al. (February, 2003). Direct-to-consumer advertising of prescription drugs in New Zealand: For health or for profit. Report to the Minister of Health supporting the case for a ban on DTCA. Christchurch: University of Otago. Topol, E.J. (2004). Failing the public health – rofecoxib, *Merck and the FDA. New England Journal of Medicine*, 351, 1707-1709.

Warshaw, E., Fett, D.D., Bloomfield, H., Grill, J.P/, Nelson, D.B., Quintero, V., Carver, S.M., Zielke, G.R. and Lederle, F.A. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: A randomized, double-blind, controlled trial, 2005. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(4), 578-584.

### **Klinički signifikantne interakcije među lijekovima u svakodnevnoj praksi**

Mr. Ph. Dario Mlinarić (JZU Gradske apoteke Tuzla)

Mr. Ph. Ivora Mlinarić (JZU Gradske apoteke Tuzla)

Mr. Ph. Admir Dervišević (JZU Gradske apoteke Tuzla)

### **1. UVOD**

Jedan od osnovnih uvjeta provođenja racionalne farmakoterapije je poznavanje nuspojava i interakcija lijekova. Danas se u liječenju internističkih, ali i drugih bolesti, često istovremeno

primjenjuje više lijekova, posebice ukoliko se radi o liječenju kroničnih i malignih bolesti, što dovodi do njihovih interakcija. Interakcije mogu biti pozitivne, kao što je pojačavanje antihipertenzivnog učinka kombinacije dvaju ili više antihipertenziva, ali i negativne, kao što je povišenje koncentracije lijeka u plazmi u područje

toksičnih granica, snižavanje koncentracije lijeka u plazmi i/ili smanjenje učinka na mjestu djelovanja, što vodi u terapijsku nedjelotvornost [1].

Interakcije lijekova mogu otežati liječenje jer mogu povećati (toksično) ili smanjiti djelovanje lijeka. Interakcije dovode do promjene koncentracije lijeka na mjestu djelovanja ili do promjenena mjestu djelovanja bez promjene u koncentraciji lijeka. O interakcijama se diferencijalno dijagnostički mora voditi računa uvijek kada dolazi do neuobičajenog odgovora na liječenje tijekom davanja više od jednog lijeka istovremeno. Potrebno je znati i da interakcije nisu uvijek neželjene. Naprotiv, u nekim situacijama one su potrebne i nužne.

Samo istraživanje interakcija zasniva se na :

1. slučajna prepoznavanja od strane ljekara
2. prospektivne ili retrospektivne epidemiološke studije u širokim populacijama bolesnika
3. kontrolisana farmakokinetička ispitivanja u manjim grupama bolesnika ili dobrovoljaca (predviđanje interakcija na osnovu poznavanja pojedinačne kinetike lijekova, *in vitro* ili eksperimentalna ispitivanja)

Određivanje kliničkog značaja interakcija zasniva se na:

1. mogućnoj štetnoj posljedici za bolesnika,
2. učestalosti i predvidivosti pojave,
3. stepenu i kvalitetu dokumentovanosti.

## 2. PODJELA INTERAKCIJA LIJEKOVA

Interakcije se mogu podijeliti na

1. *farmakokinetske* (apsorpcija, distribucija, metabolizam, eliminacija) i
2. *farmakodinamske* (na razini izravnog djelovanja lijeka na ciljne organe, tkiva ili stanične receptore nedjelotvornost [1].

Za vrijeme razvoja određenog lijeka, nije moguće predvidjeti sve njegove moguće kombinacije s drugim lijekovima u kliničkoj primjeni. Nedavno je farmakogenetika povezala interakcije lijeka s genotipovima enzima CYP. Izvjesno je i da genski polimorfizam transporterata također modulira domete i klinički značaj interakcija lijekova. Stoga se jasno ističe važnost integriranja farmakogenetike u predviđanju interakcija i osiguranju sigurne istovremene primjene više lijekova [2].

### 2.1. Farmakokinetske interakcije

Sva četiri glavna procesa koji određuju farmakokinetiku: resorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje, mogu biti promjenjeni pod dejstvom lijekova. Resorpcija iz gastrointestinalnog trakta usporena je poslije primjene lijekova koji inhibiraju pražnjenje želuca (npr. opijati), a ubrzana je poslije primjene lijekova koji ubrzavaju pražnjenje želuca (npr. metoklopramid). Kalcij kao i željezo stvara nerastvorljive komplekse sa tetraciklinima i otežava njihovu resorpciju. Dodavanje adrenalina rastvorima lokalnih anestetika usljed nastale vazokonstrikcije usporava

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

resorpciju anestetika pa je time i njegovo dejstvo produženo.

Jedan lijek može promjeniti distribuciju drugog, paralelno primjenjenog lijeka, ali su takve interakcije rijetko klinički značajne.

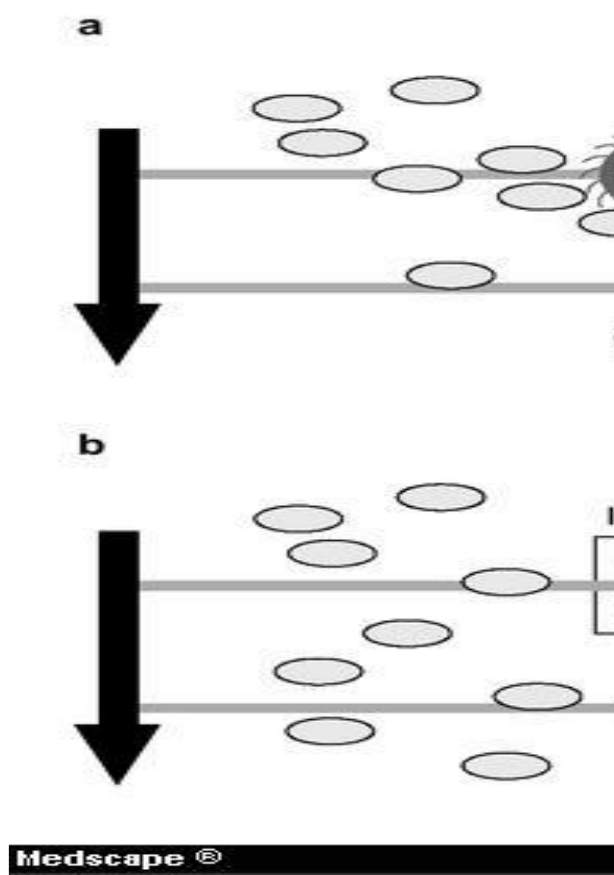
Lijekovi koji inhibiraju i koji indukuju enzime koji učestvuju u metabolizmu lijekova mogu imati štetne, kao i poželjne posljedice.

Više od 200 lijekova izaziva indukciju enzima te smanjuje farmakološku aktivnost čitavog niza drugih lijekova. Inhibiciju enzima, posebno sistema citohroma P450, usporava metabolizam i prema tome potencira dejstvo drugih lijekova koji se metabolišu uz pomoć inhibiranih enzima.

Među važne farmakokinetičke interakcije koje dovode do smanjene koncentracije lijeka na mjestu ciljnog djelovanja ubrajamo i indukciju enzima citokroma P450 (CYP). Ekspresija nekih gena odgovornih za metabolizam i eliminaciju lijekova iz organizma, posebno stvaranje enzima CYP3A, može biti inducirana lijekovima kao što su rifampin, karbamazepin, fenitoin, Gospina trava, ili pak pušenjem – nikotinom, odnosno kroničnom ingestijom alkohola (etanola). Uzimanjem ovih inducibilnih tvari snizuje se koncentracija pojedinih lijekova 2 do 3 sedmice nakon početka njihovog uzimanja jer tada dolazi do pojačane ekspresije gena. Kolika će biti indukcija citokroma ovisi i o individualnim karakteristikama bolesnika (farmakogenomika).

Inhibicija citokroma P450 je vrlo važan čimbenik za nastanak interakcija i nuspojava lijekova. Interakcije lijekova predstavljaju trajan izazov kliničarima u borbi s bolesti i njezinim liječenjem. I dok su prije trideset godina u procjeni sigurne primjene lijeka enzimi CYP predstavljali glavno područje interesa, posljednje

desetljeće intenziviralo je istraživanja u području transportnih proteina. Od prvih spoznaja o P-glikoproteinu i njegovoj ulozi u interakcijama lijekova, znanstvena istraživanja transportera rezultiraju stalno rastućom listom novih transportera smještenih u crijevima, jetri, bubrezima, krvno-moždanoj brani i placenti, a kojiznačajno utiču na bioraspoloživost lijeka. Svi ti transporteri imaju mnoge zajedničke supstrate i inhibitore. Također je važno istaknuti mrežu ispreplićućih transportera i enzima koji također dijele zajedničke supstrate i inhibitore, a njihova uzajamna aktivnost rezultira vrlo učinkovitim uklanjanjem ksenobiotika. Isprepletena aktivnost transportera i enzima CYP igra ključnu ulogu u dispoziciji lijekova. Zbog njihovog složenog uzajamnog međudjelovanja i zbog nepostojanja specifičnih inhibitora za pojedine transportere i enzime CYP, teško je odrediti njihovu pojedinačnu ulogu u interakcijama lijekova.



## 2.2. Farmakodinamske interakcije

Njihovi mehanizmi su brojni. Naprimjer  $\beta$ -adrenergički antagonisti poništavaju dejstvo  $\beta$ -adrenergičkih agonista, kao što su salbutamol ili terbutalin. Mnogi diuretici smanjuju koncentraciju kalijuma u plazmi pa potenciraju neka dejstva i precipitiraju toksičnost kardiotoničnih glikozida, kao i toksičnost antiaritmika III grupe koji produžuju akcioni potencijal srca.

Rizik od krvarenja izazvanih varfarinom, posebno krvarenja iz želuca, pojačan je poslije primjene lijekova koji takođe

izazivaju krvarenje drugim mehanizmima (npr. aspirin) [2,3].

## 3. INTERAKCIJE HRANE I LIJEKOVA

Već dugo je poznato da pojedini lijekovi koče, dok drugi pospješuju i pojačavaju iskoristivost i razgradnju hrane. Isto je tako poznato da pojedine vrste hrane mogu umanjiti ili pojačati efektivnost djelovanja pojedinih vrsta lijekova. Hrana dakle može utjecati na apsorpciju, metabolizam i ekskreciju lijeka, a jednako tako lijek može utjecati na digestiju, metabolizam, apsorpciju i ekskreciju hranjivih sastojaka.

Međusobne interakcije hrane i lijekova razlikuju se od osobe do osobe. Jedni od glavnih čimbenika koji se tiču takovih razlika su starosno doba osobe, zdravstveno stanje, spol, veličina tijela, prehrambeni status pojedinca, i sl. Znanstvena istraživanja vezana uz proučavanje interakcija hrane i lijekova ukazuju da se one najviše očituju u vrlo mladih ili u starijih osoba. Također i u vrlo pothranjenih i u vrlo gojaznih osoba te u osoba koje boluju od raznih hroničnih bolesti.

U velikoj većini lijekovi, bilo da je riječ o tabletama, tekućinama, otopinama ili u nekom drugom obliku putuju do cilja jednakim putem kao i hrana. Iz usta, preko ždrijela i jednjaka dolaze u želudac gdje na njih djeluje hloridna kiselina i od nje aktiviran enzim - pepsin. U toj fazi dolazi do razgradnje većine lijekova.

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

Nakon što prođu kroz želudac, lijekovi, tj. njihovi dijelovi bivaju apsorbirani u krvotok i to većinom kroz sluznicu tankog crijeva. Putem krvotoka dijelovi lijekova stižu do jetre gdje se u konačnici odvija razgradnja mnogih vrsta lijekova. Jetra nadalje spojeve koji nastaju razgradnjom nekog lijeka i dijelove hrane upućuje u razne dijelove tijela tj. u stanice koje ih trebaju. Upravo zbog navedenog puta kroz koje prolaze pojedine vrste lijekova i hrane može doći do većeg ili manjeg utjecaja jednog na drugo. Jednostavnije rečeno, u pojedinim dijelovima takvog putovanja može doći do svojevrsnog međusobnog natjecanja za mjesto između pojedinih tvari iz lijekova i iz hrane. Takvo natjecanje se može očitovati u pozitivnom, ali i negativnom smislu.

Nemoguće je nabrojati sve namirnice koje imaju bilo negativan bilo pozitivan utjecaj na djelovanje lijekova. S obzirom da se većina interakcija odnosi samo na pojedine nutritivne ili energetske tvari iz namirnica, poznavanje bar približnog sastava namirnica u tu svrhu može biti od velike koristi. Ovisno o tome o kojem je lijeku riječ i koji efekt se njime želi postići, potrebno je odabrati onakvu vrstu prehrane kojom ćemo takvo djelovanje što manje omesti, ili mu čak dapače i pomoći. U svezi s prethodno navedenim, potrebno je istaknuti da:

- **masna hrana** usporava pražnjenje želuca mnogo jače nego li proteinska ili ugljikohidratna hrana. Stoga će u slučaju konzumiranja masnije hrane lijek biti duže izložen djelovanju pepsina i kloridne kiseline nego kad bi taj isti lijek bio uzet između dva obroka. Lijekovi (npr. antibiotici) koji su

osjetljiviji na djelovanje kloridne kiseline u tom primjeru mogu biti puno prije razgrađeni nego stignu u tanko crijevo kako bi se apsorbirali, pa se stoga njihovo djelovanje time može značajno umanjiti. Nasuprot tome, postoje lijekovi kojima ovakav tretman pogoduje (npr. grizeofulvin) pa se djelotvornost lijekova time pospješuje.

- **biljna vlakna**, a posebice pektin, usporavaju apsorpciju većine lijekova. To posebice vrijedi za digoksin (jedan od lijekova za srčane bolesnike) i acetaminofen (popularan protiv raznih vrsta bolova).
- **hrana bogata proteinima** može imati, slično kao i masna hrana, pozitivan ili negativan učinak, ovisno o vrsti lijeka. Neki lijekovi, ako se uzmu s hranom bogatom proteinima, se mnogo bolje apsorbiraju (npr. propranolol, tzv. srčani beta-blokator), a neki puno slabije (npr. metildopi i levodopi).
- **kuhano ili pečeno povrće**, npr. luk može povećati fibrinolitični učinak pojedinih lijekova (npr. varfarin), dok tamnozeleno povrće, zbog toga što je bogato vitaminom K, koči hipoprotrombinemijski učinak oralnih antikoagulansa, lijekova koji sprječavaju zgrušavanje krvi (varfarin, pelentan, heparin i sl.).
- **mlijeko i mliječni proizvodi** svojim sadržajem kalcija mogu kočiti apsorpciju tetraciklinskih antibiotika. Pojedine vrste sireva (npr. camambert, cheddar, parmezan itd.) mogu kočiti djelovanje antidepresivnih lijekova, što je posebice izraženo u slučaju lijekova baziranih na djelovanju

monoaminooksidaza. Takovo ometanje prvenstveno je izazvano djelovanjem aminokiseline tiramin, koje osim u pojedinim vrstama sireva možemo pronaći i u namirnica kao što su: fermentirani mliječni proizvodi, haringa, bakalar, feferoni, jetra pilića, duže stojeća pića (npr. vino) itd.

- **kofeinski napitci** (kafa, čaj, coca-cola i sl.) mogu, u kombinaciji s neuroleptičnim lijekovima (flufenazin, haloperidol, droperidol i dr.) spriječiti njihovu apsorpciju i terapijsko djelovanje. Djelovanje kofeinskih napitaka i namirnica ujedno se negativno odražava ako se konzumiraju lijekovi na bazi teofilina, pripravka za liječenje astme. Rezultat spomenute kombinacije biti će povećanje količine metilksantinskih spojeva u tijelu, a kao posljedica toksično djelovanje ksantinskih spojeva.
- **alkohol** se ne preporuča niti u jednoj kombinaciji s lijekovima. No, posebni naglasak po pitanju istodobnog ne uzimanja alkohola i lijeka stavlja se u slučaju bolesnika koji troše lijekove metronidazol i grizeofulvin, a osobito lijekove za liječenje dijabetesa, npr. klorpropamid, glibenklamid, glikvidon i tolbutamid. Uzet istodobno sa spomenutim lijekovima alkohol još više snizuje šećer u krvi i dovodi do opasne hipoglikemije, koja, može uzrokovati strašne po zdravlje negativne posljedice, pa čak i smrt.
- **agrumi** i sokovi agruma mogu zbog visokog sadržaja kalcija (posebice grejp) dolaziti u interakciju lijekovima koji

blokiraju kalcijeve kanale (nifedipine, procardia, verapamiol i sl.), lijekovima koji kontroliraju razinu kolesterola, estrogenom, oralnim kontraceptivima i mnogim lijekovima koji se koriste u slučaju alergijskih reakcija (npr. hismanal). Sok naranče ne bih se smio konzumirati zajedno s antacidima zbog sadržaja aluminija, jer može pospješiti apsorpciju tog po organizam često toksičnog elementa. Na koncentraciju mnogih oralno datih lekova može da utiče konzumiranje grejpfruta ili soka od grejpfruta, što može da ima mnogobrojna štetna dejstva. Samo jedna čaša soka može da izazove interakciju sa različitim lijekovima čak i tokom perioda od samo nekoliko dana. Taj efekat se može izazvati supresijom citohroma P450 izoenzima citohroma P3A4 u zidu creva. Latinski naziv grejpfruta, rajski citrus, je sasvim suprotan efektima koje može da izazove konzumiranje grejpfruta i nekih lijekova u isto vreme. Neophodno je izbegavanje konzumiranja grejpfruta sa lekovima čija farmakinetika može da izmjeni aktivne principe koji se nalaze u tom voću. Obojeni grejpfrut sadrži manje furanokumarina, ali nema razlike u indukciji i intenzitetu farmakokintenske interakcije sa lijekovima što se tiče boje. Drugo citrusno voće (pomorandža, limun) nema takvo dejstvo, ali neko drugo voće (nar, stela, banpej, hasaku, takaoka-buntan i kinkan) ima inhibotorno dejstvo na aktivnost citohroma P450 izoenzima).

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

- **hrana** općenito može povećati apsorpciju nekih lijekova, npr. propranolola i klorotiazida, a povećava iskoristivost nitrofurantoina. Hrana može smanjiti i apsorpciju acetilsalicilne kiseline, ali i mnogih drugih lijekova (npr. eritromicina, penicilina G i V, tetraciklinskih antibiotika, cefaleksina itd.). Također, hrana općenito usporava apsorpciju cimetidina, što je u ovom slučaju pozitivno, jer lijek na taj način duže djeluje.

Hrana koju konzumiramo dakle može na više načina utjecati na djelotvornost lijekova. Prije svega ona može pojačati učinak lijeka, može kočiti tj. usporiti učinak lijeka, može utjecati na dozu lijeka, može utjecati na nuspojave lijeka i to tako da ih pojačava, uzrokuje ili pak sprječava i slično.

### ***3.1. Uticaj lijekova na prehranu i prehrambeni status***

Lijekovi imaju puno veći i značajniji utjecaj na prehranu i prehrambeni status osoba nego li što hrana utječe na djelotvornost lijekova. Posljednje se posebice tiče vitaminskog i mineralnog statusa osoba koje konzumiraju lijekove u većim količinama. Gotovo svaki lijek više ili manje utječe na metabolizam pojedinih nutritivnih tvari. No ipak, za pojedine lijekove ovakve reakcije su karakterističnije, od većeg su značaja za organizam, a i najbolje su znanstveno proučene. Stoga ćemo se u daljnjem dijelu teksta više posvetiti upravo takvim lijekovima. Od lijekova koji imaju

značajniji uticaj na prehrambeni status osoba potrebno je prije svega izdvojiti:

- **acetilsalicilnu kiselinu** ne bi se trebalo uzimati na prazan želudac, jer osim što može uzrokovati potencijalno opasno krvarenje želučane sluznice, mučninu i povraćanje, izaziva i pojačanu ekskreciju vitamina C. Stoga je uz ovakve lijekove preporučljivo uzimanje i vitamina C, ili pak uzimanje lijekova na bazi acetilsalicilne kiseline s dodatkom vitamina C. U većim dozama ovakvi lijekovi mogu uzrokovati i pojačanu ekskreciju kalija i željeza pa je u tom slučaju potrebno konzumirati hranu bogatiju na spomenutim tvarima.
- **kolestiramin** (antihiperlipemik) i slični lijekovi (npr. psilium) izazivaju malapsorpciju lipida (ulja i masti), opstipaciju, žgaravicu, mučninu, povraćanje, bol u želucu, malapsorpciju vitamina topivih u mastima, kalija i sl. Stoga se preporuča ovakve lijekove uzimati s mlijekom, vodom, ili voćnim sokom. Hrana pri uzimanju ovakvih lijekova trebala bi obilovati biljnim vlaknima i kao što je spomenuto s dostatnim količinama tekućine, a ovisno o potrebi, preporučuje se i uzimanje vitamina topivih u mastima u obliku dodataka prehrani.
- **fenobarbital** (hipnotik, antikonvulziv) može izazvati mučninu i povraćanje, a indukcijom mikrosomalnih enzima može uzrokovati smanjeno stvaranje vitamina D u organizmu, što može s vremenom dovesti do rahitisa,



osteomalacije i osteoporoze. Ovakvi lijekovi ujedno mogu smanjiti razinu vitamina B skupine, a posebice folacina i piridoksina, ali i minerala i to posebice kalcija i magnezija. S obzirom na navedeno, ovaj lijek se preporučuje uzimati s dosta tekućine. Hrana bi u vrijeme uzimanja ovakvih lijekova trebala biti bogatija na vitaminu D, folacinu i kalciju.

- **triamteren** (diuretik) može izazvati mučnine, povraćanje, dijareju, i bolove u trbuhu. Preporučljivo je ovaj i slične lijekove uzimati s hranom ili odmah nakon jela, a najbolje poslije zajutarka. Hrana u ovom slučaju ne bi trebala obilovati solju (no ne u potpunosti) i kalijem.
- **antacidi** (lijekovi za smanjenje želučane kiseline) na sebe vežu fosfor, a i izazivaju opstipaciju, mučninu, povraćanje, malapsorpciju vitamina A, gubitak apetita i destrukciju tiamina. Ove lijekove često uzimaju starije osobe jer omogućuju neutralizaciju solne kiseline želuca. U svezi s ovakvim vrstama lijekova (ako se često uzimaju) potrebno je obratiti pažnju da prehrana bude bogatija na spomenutim nutritivnim tvarima, a kako bi se izbjegao njihov negativan učinak preporuča se uzimanje lijeka između obroka.
- **kortikosteroidi** mogu izazvati mučninu ili povraćanje, koče apsorpciju kalcija, izazivaju pojačani katabolizam proteina, povišuju razinu lipida u krvi, stimuliraju apetit pa mogu uzrokovati povećanje tjelesne mase itd. Kako bi se želučana sluznica zaštitila od potencijalne iritacije

izazvane kortikosteroidima, treba ih uzimati zajedno s jelom ili neposredno nakon obroka. Osobe koje konzumiraju ovakve lijekove trebali bi uzimati hranu bogatiju proteinima, kalcijem i vitaminom D. Osim navedenog kortikosteroidi mogu uzrokovati veće nakupljanje tekućine u organizmu pa i to može utjecati na povećanje tjelesne mase. Jednostavan način da se izbjegne takva nuspojava je smanjivanje unosa soli u organizam, ali i uz liječničku kontrolu.

- **kontracepcijska sredstva** često interferiraju s metabolizmom folne kiseline i piridoksina (vitamina B6) pa se ženama koje uzimaju ovakva sredstva preporučuje češće uzimanje namirnica bogatih na ovim vitaminima.

## REFERENCE

1. Macolić Šarinić V. Nuspojave lijekova i interakcije. U: Božidar Vrhovac ur.. *Interna medicina*. IV izdanje. Zagreb : Naklada Ljevak, 2008, str. 207-12.
2. Yoo HD, Lee YB. Interplay of pharmacogenetic variations in ABCB1 transporters and cytochrome P450 enzymes. *Arch Pharm Res*. 2011;34(11):1817-28.
3. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. *Farmakologija*, V izdanje. Beograd: Data status, 2005, str 718-722.

## PRVI SIMPOZIJ: ULOGA FARMACEUTA U SAVREMENOM ZDRAVSTVU

4. Gregurić V. Interakcije hrane i lijekova. [www.plivazdravlje.hr](http://www.plivazdravlje.hr) (pristupljeno 20.11.2013.)
5. Lukačević K. Interakcije i nuspojave lijekova i dodataka prehrani. Farmaceutski glasnik 60, 9/2004
6. Određivanje mogućih interakcija kod primjene lijekova. [www.ljekarnabuhac.hr/.../interakcija\\_lijekovi.html](http://www.ljekarnabuhac.hr/.../interakcija_lijekovi.html) (pristupljeno 19.11.2013)
7. Interakcije hrane i lekova. [www.supa.pharmacy.bg.ac.rs](http://www.supa.pharmacy.bg.ac.rs) (pristupljeno 19.11.2013)
8. Lexi- Interact. [www.interakcije.com](http://www.interakcije.com) (pristupljeno 20.11.2013.)