

SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
Istraživanje i razvoj lijekova

Karla Pavlović

Nuspojave lijekova ATK skupine: D10 prijavljene Agenciji za lijekove i
medicinske proizvode

Diplomski rad

Rijeka, 2019. godine

SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
Istraživanje i razvoj lijekova

Karla Pavlović

Nuspojave lijekova ATK skupine: D10 prijavljene Agenciji za lijekove i
medicinske proizvode

Diplomski rad

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

Rijeka, 2019. godine

UNIVERSITY OF RIJEKA
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY
Graduate programme
Drug research and development

Karla Pavlovic

Adverse drug reactions of medicinal product belonging to ATC: D10 group
reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices

Graduate thesis

Rijeka, 2019.

Zahvala

Ovim putem želim izraziti veliku zahvalnost prof. dr. sc. Siniši Tomiću, mentoru mog diplomskog rada i profesoru koji mi je tijekom studija prenio iznimnu količinu potrebnog znanja i nesebično pružio priliku za stjecanjem praktičnog iskustva, kao i dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce za svu pomoć, trud i vrijeme uloženo prilikom izrade mog rada. Hvala vam na ukazanom povjerenju i prilici da svoj diplomski rad pišem pod mentorstvom tako stručnih i izuzetnih osoba poput vas. Veliko hvala i Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) za ustupljene podatke koji su bili temelj ovoga rada.

Hvala i svim profesorima Odjela za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci koji su mi tijekom akademskog obrazovanja prenosili svoje znanje i iskustvo te pružili podršku u realizaciji mojih ideja i ambicija. Uvjerili ste me koliko je učenje lijepo, a znanje moć koju mi nitko ne može oduzeti.

Posebno hvala mojoj obitelji na pruženoj ljubavi, razumijevanju i potpori, kao i svim mojim prijateljima, svima vama koji ste sve ove godine bili uz mene, bili moja podrška i vjerovali u ostvarenje mojih ciljeva. Izuzetno sam sretna i zahvalna što ste bili dio mog odrastanja i obrazovanja.

Diplomski rad obranjen je dana: 13.9.2019.

Pred povjerenstvom:

1. izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić
2. izv. prof. dr. sc. Antonija Jurak Begonja
3. doc. dr. sc. Karlo Wittine

Rad ima 56 stranica, 7 slika, 15 tablica i 37 literaturnih navoda.

SAŽETAK

Akne su upalno kožno oboljenje koje najviše pogađa osobe u adolescentskoj i pubertetskoj dobi, s mogućnošću nastavka bolesti u odrasloj dobi. Akne nastaju uslijed promjena u pilosebacealnoj jedinici. Iako su potrebna dodatna istraživanja o nastanku akni, mnogi ih znanstvenici dovode u vezu s genetičkom podlogom, prehranom, stresom, hormonskom neravnotežom te tipom kože pojedinca. Medicinsko liječenje akni ovisi o tipu akni. Ovaj rad donosi pregled svih nuspojava lijekova za liječenje akni (ATK D10) koje je Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) zaprimila u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2018. godine. Analizirana je 141 prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine D10, a rezultati su analizirani prema dobi i spolu pacijenta, prijavitelju, ozbiljnosti, ishodu, pripadnosti nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) te djelatnoj tvari. Udio broja prijava nuspojava lijekova skupine D10 u ukupnom broju prijava nuspojava lijekova bio je 3,1%. Ukupno je analizirano 369 nuspojava lijekova od kojih se najveći broj odnosio na pacijente ženskog spola (64,5%) i dobnu skupinu od 18 do 44 godine (39,7%). Najviše nuspojava prijavljeno je od strane ljekarnika (43,3%) i nisu bile ozbiljne. Najčešće nuspojave lijekova skupine ATK D10 prijavljene su za azitromicin (23,1%), metilprednizolon (21,4%), klindamicin (13,3%), deksametazon (9,8%) te doksiciklin (8,7%), a najveći broj nuspojava rezultirao je oporavkom bez posljedica na pacijenta (35,2%). Podaci su uspoređeni s europskom i svjetskom bazom nuspojava lijekova te je vidljiva podudarnost u većini podataka.

Ključne riječi: akne, nuspojave lijekova za liječenje akni, HALMED, farmakovigilancija

SUMMARY

Acne is an inflammatory skin disease that mostly affects people in adolescence and puberty, with possibility of continuing the disease into adulthood. Acne is caused by changes in the pilosebaceous unit. Although more researches are needed on the onset of acne, many scientists have linked it to the genetic background, diet, stress, hormonal imbalance and skin type of an individual. The medical treatment for acne depends on the type of acne. This paper provides an overview of all side effects of medicinal product belonging to ATC: D10 group reported to the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) from January 1, 2018 to January 31, 2018. In total, 141 suspected adverse drug reactions from ATC:D10 group were analyzed and the results are divided by patient's age and gender, reporter qualification, seriousness criteria, outcome, affiliation of adverse reactions according to the Medical Dictionary of Regulatory Affairs (MedDRA) organic system classification and active substance. The proportion of reports of adverse drug reactions of D10 group in the total number of reports of adverse drug reactions was 3.1%. In total, 369 adverse drug reactions were analyzed and most of them are related to female patients (64.5%) and the 18-44 patient age group (39.7%). Most adverse reactions were reported by pharmacists (43.3%) and were not serious. The most common side effects for drugs from ATK: D10 group were reported for azithromycin (23.1%), methylprednisolone (21.4%), clindamycin (13.3%), dexamethasone (9.8%), and doxycycline (8.7%), and the highest number of side effects resulted in patient-free recovery (35.2%). The data are compared with the European and world-wide database of side effects of medicines, and there is a clear coincidence in most of the data.

Keywords: acne, adverse drug reactions of medicinal product for acne treatment, HALMED, pharmacovigilance

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Akne	1
1.1.1. Patogeneza nastanka akni	2
1.2. Ključni faktori u biranju terapije za liječenje akni	4
1.2.1. Klinički tipovi akni i njihov značaj	5
1.2.2. Dermatološka oštećenja uzrokovana aknama	6
1.2.3. Utjecaj tipova kože na nastanak akni	7
1.2.4. Postupalna hiperpigmentacija (PIH) kao posljedica akni	7
1.2.5. Akne tijekom menstrualnog ciklusa i trudnoće	8
1.2.6. Uloga prehrane u razvoju akni	8
1.2.7. Psihosocijalni utjecaj akni na pacijente	9
1.3. ATK sustav klasifikacije lijekova	9
1.3.1. ATK sustav klasifikacije lijekova za liječenje akni	10
1.4. Terapijski principi medicinskih tretmana akni	11
1.4.1. Upotreba lijekova prema kliničkom tipu akni	13
1.5. Farmakovigilancija	14
1.5.1. Nuspojave lijekova za liječenje akni	15
2. SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	17
3. MATERIJALI I METODE	18
4. REZULTATI	20
4.1. Receptni status lijekova za liječenje akni (ATK D10)	20
4.2. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) s obzirom na dob pacijenta	21
4.3. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) s obzirom na spol pacijenta	21
4.4. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema prijavitelju	22
4.5. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema ozbiljnosti	23
4.6. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema ishodu ..	25
4.7. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema aktivnoj supstanci lijeka	25
4.7.1. Nuspojave azitromicina prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)	26

4.7.2.	Nuspojave metilprednizolona prema klasifikaciji organskih sustava (SOC).....	27
4.7.3.	Nuspojave klindamicina prema klasifikaciji organskih sustava (SOC).....	28
4.7.4.	Nuspojave deksametazona prema klasifikaciji organskih sustava (SOC).....	29
4.7.5.	Nuspojave doksiciklina prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) 30	
4.8.	Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)	31
4.8.1.	Nuspojave lijekova skupine ATK D10 prema SOC <i>Poremećaji probavnog sustava</i>	32
4.8.2.	Nuspojave lijekova skupine ATK D10 prema SOC <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	34
4.8.3.	Nuspojave lijekova skupine ATK D10 prema SOC <i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	35
4.8.4.	Nuspojave lijekova skupine ATK D10 prema SOC <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	36
4.8.5.	Nuspojave lijekova skupine ATK D10 prema SOC <i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	37
5.	RASPRAVA.....	38
6.	ZAKLJUČAK.....	45
7.	LITERATURA.....	46

1. UVOD

1.1. Akne

Akne (lat. *Acne vulgaris*), poznate i pod nazivom *bubuljice* ili *prištići*, predstavljaju upalno oboljenje kože koje se u populaciji najčešće pojavljuje u adolescentskoj i pubertetskoj dobi, s mogućnošću prolongacije u odrasloj dobi. Izraz akne potječe iz netočno preuzetog grčkog izraza *ἀκμή* (akme – osip kože). Istraživanja pokazuju kako akne zahvaćaju više od 85% adolescentske i pubertetske populacije, čineći ih najčešćim dermatološkim poremećajem u ovom razdoblju života. Glavnim razlogom za nastanak akni smatra se upalno oboljenje kože koje nastaje uslijed promjena u pilosebacealnoj jedinici. Pilosebacealna jedinica se sastoji od folikula dlake, žlijezde lojnice i malih mišića oko folikula dlake, stoga se akne često nazivaju i folikularnom bolešću (1).

Iako akne ne uzrokuju narušavanje cjelokupnog zdravlja organizma pojedinca, one nisu trivijalna bolest. Akne kod pacijenata mogu ostaviti različite kožne ožiljke kao posljedicu oboljenja, a značajne su i emocionalne posljedice na zdravlje pojedinca koje često rezultiraju psihološkim problemima (2). S obzirom da akne obično nastaju tijekom adolescencije i puberteta, velik je broj znanstvenih istraživanja usmjeren na evaluaciju kvalitete života mladih u ovom periodu života. Brojni znanstvenici u svojim radovima ukazuju da djevojčice i dječaci s aknama pokazuju znatno više depresivnih simptoma, nižu stopu samopoštovanja, osjećaj beskorisnosti, manjeg ponosa i nižeg zadovoljstva tijelom u usporedbi s onima koji nemaju akne. Osjećaj nižeg samopoštovanja, depresije i anksioznosti samo su neki od popratnih obilježja oboljenja od akni (3).

Potražnja za učinkovitim terapijama za liječenje akni u današnje je vrijeme u značajnom porastu. Medicinske terapije i terapijski principi koji se koriste za liječenje akni sve su razvijeniji i zastupljeniji pa su dostupne brojne proceduralne terapije za akne: oralne izotretinoinske terapije za teške akne,

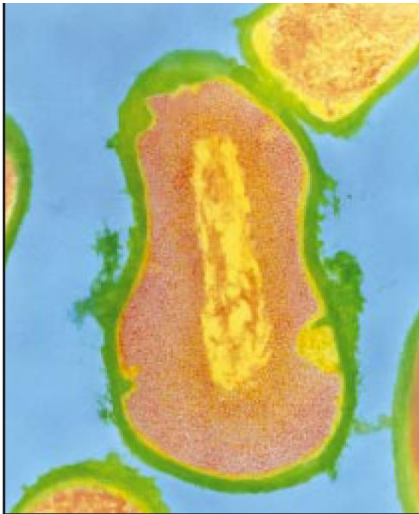
hormonske terapije za žene s aknama i interventni postupci za sprječavanje razvoja ožiljaka od akni, kao i antibiotske terapije.

Aknama je više pogođena populacija zapadnjačkih i industrijski razvijenih zemalja, što ukazuje na mogućnost genetske predispozicije za nastanak akni. Povijest oboljenja u obitelji također doprinosi nastanku akni kod potomaka. Prema mišljenju znanstvenika, genetički faktori nisu jedini koji igraju ulogu u nastanku akni, već se tu radi o nizu različitih čimbenika koji pogoduju nastanku akni, poput "zapadnjačke prehrane" koja doprinosi prekomjernoj stimulaciji nekih metaboličkih čimbenika, poput mTORC1, kinaze osjetljive na nutrijente i čimbenike rasta (4).

1.1.1. Patogeneza nastanka akni

Akne su složene etiologije, a njihov nastanak uključuje abnormalnu keratinizaciju, hormonsku funkciju, rast bakterija i imunološku preosjetljivost pacijenata (3). Bolest je ograničena na pilosebacealni folikul dlake jer su lojne žlijezde u tim područjima pretjerano aktivne, a upravo se one smatraju glavnim krivcem nastanka akni. U pubertetu dolazi do povećane količine nastanka muškog spolnog hormona testosterona koji uvjetuje rast lojnica. U folikularnoj jedinici dolazi do prekomjerne proizvodnje sebuma, masne supstance koju luče lojne žlijezde, a koja se normalno izlučuje kroz folikul dlake. Zbog prekomjernog rada lojne žlijezde, kanal lojne žlijezde biva postupno začepljen i sebum ostaje zarobljen unutar kože, pri čemu dolazi do hiperproliferacije folikularnog epidermisa, upale i prekomjernog umnažanja *Propionibacterium acne*, bakterije koja je u normalnim koncentracijama nepatogeni stanovnik ljudske kože. *P. acne* potiče proizvodnju i nakupljanje neutrofilnih kemoatraktanata uslijed čega se aktivira komplement te dolazi do upalne reakcije u kontaktu s imunološkim sustavom (2).

Slika 1. Prikaz *Propionibacterium acnes* (2)



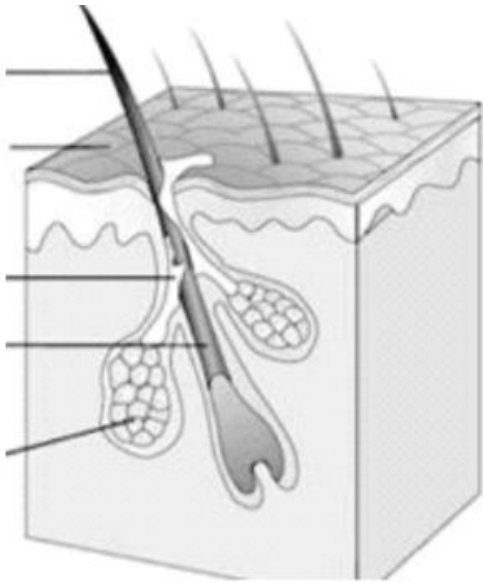
Osim opisanoga, moguća je i pojava poremećaja u površinskim podslojevima kože, uslijed kojih odumrle stanice u podsloju kože izazivaju ljuštenje kože. Prekomjerno ljuštenje kože za posljedicu stvara mikrokomadiće kože koji mogu uzrokovati začepljenje kanala lojne žlijezde i onemogućiti oslobađanje loja.

Osim navedenog, jedan od glavnih čimbenika koji doprinose nastanku akni jesu stres, hormonske promjene, brojne štetne kemijske supstance u zraku, bakterije u porama kože koje mogu izazvati alergijske reakcije, anabolički steroidi, preparati s halogenim elementima, ali i prehrana.

Patogeneza akni je promjenjiva pa ona varira od malenih komedona (bjelkasta masa koja se skuplja u folikulima), preko pustula (uzdignute promjene na koži koje sadrže gnoj) i papula (izdignute opipljive promjene čiji je promjer obično <10 mm) do nodulocističnih akni (duboke, upaljene i najteže liječene akne) s jakim upalnim obilježjima kože i postupalnim hiperpigmentacijama (1).

Najčešći dijelovi tijela pogođeni s razvojem akni su gornji dijelovi tijela poput lica, vrata, ramena, leđa, prsa i nadlaktica.

Slika 2. Shema pilosebacealne jedinice (5)



1.2. Ključni faktori u biranju terapije za liječenje akni

Kada se govori o biranju adekvatne terapije za liječenje akni, procjena treba biti sveobuhvatna te se odgovarajuća terapija treba temeljiti na detaljnoj analizi pacijenta. U obzir treba uzeti: klinički tip i težinu akni, tip kože, prisutnost ožiljaka od akni, prisutnost poslije upalne hiperpigmentacije, povijest menstrualnog ciklusa i povijest znakova hiperandrogenizma kod žena, trenutni režim njege kože i povijest liječenja akni, povijest kozmetičkih proizvoda i lijekova koji potiču nastanak akni te psihološki utjecaj akni na pacijenta (6).

Iako je brojna literatura o aknama i njihovom liječenju dostupna, još uvijek nedostaju standardizirane metode za procjenu ozbiljnosti i težine akni, kao i metode za mjerenje ishoda liječenja. Sve je to godinama otežavalo zdravstvenim radnicima sustavno tumačenje i primjenu dostupne literature na pacijentima (7). Međutim, posljednjih godina literatura utemeljena na znanstvenim dokazima na području akni u znatnom je porastu te su razvijene smjernice za primjenu literature u svakodnevnom liječenju pacijenata (7). Zdravstvenim radnicima, posebno dermatolozima, pedijatrima i liječnicima opće prakse koji su uključeni u liječenje akni, u

današnje je vrijeme omogućen odabir optimalne terapije na temelju literaturnih radova.

1.2.1. Klinički tipovi akni i njihov značaj

Akne su polimorfne, upalne kožne bolest koje najčešće pogađaju lice (99%), leđa (60%) i grudi (15%) (8). Klinička slika akni obuhvaća širok spektar simptoma poput blagih komedonalnih akni s ili bez upalnih lezija na koži, do agresivne dominantne bolesti s obilježjima jake upale, čvorovima i povezanim sistemskim simptomima. Razlikuju se sljedeći tipovi akni:

- Komedonalne akne
- Papulopustularne akne
- Nodularne/ konglobatne akne
- Ostali tipovi akni

Komedonalne akne klinički gledano predstavljaju neupaljene lezije koje se razvijaju iz mikrokomedona, tvorbe u čijoj pori živi *P. acne* i koristi sebum za rast. Mikrokomedoni su vidljivi pri ranom histološkom pregledu u razvoju akni. Neupaljene lezije obuhvaćaju obojene otvorene komedone (eng. *blackheads*) i bijele zatvorene komedone (eng. *whiteheads*). Komedoni se na licu mogu pojaviti u djetinjstvu te upućuju na lošu prognozu pri oboljenju od akni (8).

Papulopustularne akne su okarakterizirane površinskim crvenim mrljama i prištićima, odnosno kombinacijom upaljenih i neupaljenih lezija. Upaljene lezije mogu biti površinske ili duboke, a nastaju iz mikrokomedona ili neupaljenih klinički vidljivih lezija. Upaljene lezije se mogu razviti u pustule ili nodule (8).

Nodularne akne mogu biti okarakterizirane malim, čvrstim čvorićima čije su upaljene lezije promjera manjeg od 5 mm, ali i velikim čvorićima čije su upaljene lezije promjera većeg od 1 cm. Noduli se mogu širiti i rezultirati bolnim lezijama i uništenjem tkiva. Konglobatne akne su rijetke i predstavljaju ozbiljan oblik akni koji uglavnom pogađa trup i gornje udove

muške populacije, bez sistemskih simptoma. Sastoje se od višestruko grupiranih komedona usred upaljenih papula te gnojnih čvorića, često rezultirajući ožiljcima na koži. Ova se vrsta akni pojavljuje u drugom do trećem desetljeću života (8).

Ostali tipovi akni obuhvaćaju teške ili neobične komplikacije akni i drugih bolesti poput *acne fulminans*, gram-negativni folikulitis, *rosacea fulminans*, vaskulitis i dr. Za ove tipove akni još uvijek nisu u potpunosti utemeljene smjernice za liječenje (8).

1.2.2. Dermatološka oštećenja uzrokovana aknama

Akne kao posljedicu mogu ostaviti ožiljke različitog stupnja ozbiljnosti na koži, utječući time i na samu kvalitetu života pacijenata. Zdravstvenim djelatnicima danas su dostupne definirane skale (metode) za ocjenjivanje ozbiljnosti ožiljaka od akni. Međutim, potrebna su značajnija ulaganja u definiranje ovog područja kako bi se razvile dobro validirane, preciznije metode koje se mogu upotrebljavati u kliničkoj praksi i istraživanjima.

Neke od dostupnih metoda za definiranje ozbiljnosti ožiljaka od akni su brojanje lezija, subjektivna samoprocjena, Skala ocjene ožiljaka od akni (ASRS), kvalitativni i kvantitativni sustavi ocjenjivanja na temelju procjenitelja, Echelle d'Evaluation Clinique des Cicatrices d'acne (ECCA), Globalna skala za ozbiljnost ožiljaka od akni (SCAR-S) te snimanje (9).

Unatoč različitim dostupnim metodama, većina trenutno dostupnih metoda ne uzima u obzir boju ožiljaka, dubinu ožiljaka ili promjenu na koži tijekom vremena. Procjena hipopigmentacije i hiperpigmentacije lezija, njihove dubine te praćenje učinka tretmana s vremenom ključni su pristup za definiranje preciznijih, standardiziranih metoda za procjenu ozbiljnosti ožiljaka od akni (9). Na ovaj način razvile bi se objektivnije i pouzdanije metode procjene ožiljaka, sve u svrhu boljeg praćenja učinkovitosti liječenja. Mogućnosti za pacijente koji žele maknuti ožiljke uključuju manje

kirurške zahvate, lasersku terapiju, kemijske pilinge, injekcije filera u meka tkiva i druge intervencije.

1.2.3. Utjecaj tipova kože na nastanak akni

Postoji više tipova kože poput normalne, suhe, masne i mješovite kože. Svaki tip kože ima svoja obilježja koja umanjuju ili povećavaju mogućnost razvoja akni. Najpogodniji tip kože kod ljudi je normalna koža, kod koje se akne gotovo ne razvijaju zbog uravnoteženog omjera vlage i sebuma. Kod masne kože je prisutna hiperprodukcija sebuma te je to najpogodniji tip kože za razvoj akni (10). Mješovita i suha koža mogu biti izložene iritacijama i nastanku akni u nešto manjem postotku. Izbor odgovarajućeg lijeka za akne ovisi o tipu kože pacijenta (suho u odnosu na masnu). Gelovi imaju učinak sušenja te su pogodni za pacijente s masnom kožom, dok kreme i losioni obično vlaže kožu.

1.2.4. Postupalna hiperpigmentacija (PIH) kao posljedica akni

Glavnim razlogom za stvaranje hiperpigmentacije smatra se povećana proizvodnja melanina pod utjecajem unutarnjih ili vanjskih čimbenika. Melanociti, stanice koje su zadužene za proizvodnju melanina u tijelu, pri pojavi akni, ozljeda i osipa, ispuštaju povećanu količinu pigmentnih zrnaca zvanih melanosomi. Melanosomi u sebi sadrže sintetizirani melanin koji daje boju koži te tirozinaze, pigmentne enzime zadužene za proizvodnju melanina. Prilikom ispuštanja pigmentnih zrnaca dolazi do njihovog tamnjenja i promjene boje prethodno ozlijeđene kože (11).

Postupalna hiperpigmentacija (PIH) uobičajena je posljedica u bolesnika s aknama. Zanimljivo je kako PIH može pogoditi sve tipove kože, ali češća je u ljudi s tamnijim *tenom*. Hiperpigmentacija nastaje kao posljedica upale ili ozljede kože, a danas su dostupne razne terapije za tretiranje PIH u pacijenata. PIH se kod pacijenata najčešće pojavljuje na licu (11).

1.2.5. Akne tijekom menstrualnog ciklusa i trudnoće

Mnoge žene prije pojave menstruacije uočavaju pogoršanje simptoma od akni. S obzirom da veliku ulogu u nastanku akni imaju hormoni i hormonske promjene, znanstvenici su zaključili kako hormonske promjene tijekom menstrualnog ciklusa igraju ključnu ulogu. Od prvog do četrnaestog dana ciklusa, estrogen (hormon zaslužan za sekundarna spolna obilježja) je dominantan u odnosu na progesteron (hormon koji pomaže pripremiti tijelo na začecje i trudnoću). Cijela se situacija mijenja od četrnaestog do dvadeset i osmog dana ciklusa kada progesteron postaje dominantan u odnosu na estrogen te potiče lučenje sebuma. Pri kraju ciklusa koncentracija estrogena i progesterona pada, a koncentracija testosterona raste. Testosteron potiče još snažnije lučenje sebuma, a kao rezultat svega nastaju akne otprilike sedam dana prije menstruacije (12).

Pojava akni često se bilježi i tijekom trudnoće, posebno u prvom tromjesečju koje je razdoblje velikih hormonskih promjena u tijelu, u kojima veliku dominaciju u tijelu preuzimaju androgeni (muški hormoni).

1.2.6. Uloga prehrane u razvoju akni

Za znanost uloga prehrane u razvoju akni predstavlja "dvosjekli mač". I dok mnogi smatraju kako prehrana igra ulogu u nastanku akni, neki znanstvenici smatraju kako se prehrana ne može staviti u neposrednu vezu s aknama.

Zanimljivo je kako su stanovnici industrijski razvijenijih zemalja svijeta pogođeni aknama u većem postotku od nerazvijenih zemalja. "Zapadnjačka prehrana" također je bitan čimbenik u razvoju akni, a obiluje hiperglikemijskim ugljikohidratima, kravljim mlijekom i zasićenim masnim kiselinama. Do danas je utvrđeno kako hrana s visokom razinom glikemijskog indeksa i mlijeko pomažu nastanku akni zbog sposobnosti poticanja androgena u tijelu. Hrana visokog glikemijskog indeksa potiče proizvodnju inzulina koji potiče djelovanje androgena i proizvodnju sebuma

(13). mTORC1, kinaza osjetljiva na nutrijente i čimbenike rasta, hiperaktivirana je pri konzumaciji hrane visokog glikemijskog indeksa, a rezultira jačom stimulacijom androgena i proizvodnje sebuma u tijelu (4). Smatra se i kako su omega-3 i omega-6 masne kiseline, dijetalna vlakna, antioksidansi i cink bitni u prehrani koja smanjuje mogućnost nastanka akni (13).

1.2.7. Psihosocijalni utjecaj akni na pacijente

Iako akne ne ugrožavaju opće zdravstveno stanje pacijenata, na njih se uglavnom gleda "samo" kao kozmetički problem. Adolescenti, populacija koja je najviše pogođena razvojem akni, u ovom periodu života doživljava izrazite socijalne i fizičke promjene koje utječu na njihovo psihološko stanje. Kada se govori o aknama, u obzir se treba uzeti ne samo kliničku sliku bolesti, već i psihosocijalni status pacijenta. Emocionalni stres i psihološki problemi česte su popratne pojave uz akne, koje otežavaju sam proces liječenja. Akne mogu na različite načine utjecati na kvalitetu života, a njihov utjecaj nekada dovodi i do otežanog zapošljavanja u budućnosti. Adolescenti s aknama često imaju niže samopouzdanje od svojih kolega, razvijaju anksioznost i bijes, bivaju depresivni i nezadovoljni samima sobom (3). Osim toga, dječaci pogođeni aknama u ovom periodu života teže grade vlastiti stav, dok djevojčice pogođene aknama imaju visoku stopu nezadovoljstva samima sobom (3). Pri biranju odgovarajuće dermatološke terapije i liječenja pacijenata s izraženim psihosocijalnim problemima, interdisciplinarni pristup liječenju treba uzeti u obzir kao moguću najučinkovitiju metodu liječenja.

1.3. ATK sustav klasifikacije lijekova

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) izradila je sustav anatomsko-terapijsko-kemijske (ATK) klasifikacije lijekova koji se iz godine u godinu obnavlja. Prema ATK-u, lijekovi su podijeljeni u četrnaest razreda prema anatomskim skupinama na koje grupa lijekova djeluje. ATK sustav dijeli sve

kategorije lijekova na pet nivoa: anatomsku glavnu grupu na koju lijek djeluje, terapijsku grupu kojoj pripada lijek, farmakološko-terapijsku podgrupu, farmakološko-kemijsku podgrupu i kemijsku supstancu.

Slika 3. Klasifikacija prema anatomsko- terapijsko- kemijsko (ATK) klasifikaciji, Razina 1 (14)

ATK klasifikacija

- A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari
- B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe
- C Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje
- D Lijekovi s djelovanjem na kožu
- G Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni
- H Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem(izuzev spolnih hormona)
- J Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)
- L Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori
- M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav
- N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav
- P Lijekovi za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima
- R Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa
- S Lijekovi s djelovanjem na osjetila
- U DERMATICI
- V Različito

1.3.1. ATK sustav klasifikacije lijekova za liječenje akni

Prema ATK klasifikacijskom sustavu, lijekovi za liječenje akni pripadaju D glavnoj anatomske skupini lijekova s djelovanjem na kožu. D anatomska skupina lijekova s djelovanjem na kožu dijeli se na još jedanaest terapijskih skupina, od kojih D10 skupina predstavlja lijekove za liječenje akni. D10 terapijska skupina dijeli se na D10A (pripravci za lokalnu primjenu) i D10B (pripravci za sustavnu primjenu) (15). Pripravci za lokalnu primjenu (D10A) dijele se na: kortikosteroide (D10AA), retinoide za topikalnu primjenu

(D10AD), perokside (D10AE), antimikrobne lijekove za liječenje akni (D10AF) te ostale lijekove za topičku primjenu pri liječenju akni (D10AX). Pripravci za sustavnu primjenu (D10B) dijele se na: retinoide (D10BA) te ostale lijekove za sistemsku primjenu pri liječenju akni (D10BX).

1.4. Terapijski principi medicinskih tretmana akni

Medicinske terapije za akne ciljaju na jedan ili više čimbenika od četiri ključna koji potiču razvoj akni: folikularna hiperproliferacija i abnormalna deskvamacija, povećana proizvodnja sebuma, proliferacija *Cutibacterium* (ranije *Propionibacterium*) *acnes* i upala. Ovisno o čimbenicima, preporučaju se medicinski tretmani: (16)

1. Kada se govori o folikularnoj hiperproliferaciji i abnormalnoj deskvamaciji, u obzir pri liječenju dolaze topički retinoidi, oralni retinoidi, azelaična kiselina, salicilatna kiselina te hormonske terapije.
2. Kod povećane proizvodnje sebuma u obzir pri liječenju dolaze oralni izotretinoin te hormonske terapije.
3. Kod proliferacije *C. acnes* u obzir pri liječenju dolaze benzoilperoksid, topički i oralni antibiotici te azelaična kiselina.
4. Kod upale pri liječenju se bira oralni izotretinoin, oralni tetraciklini, topički retinoidi te azelaična kiselina.

Topički retinoidi korisni su za liječenje upaljenih i neupaljenih akni te bi trebali biti uključeni u početno liječenje većine pacijenata. Prvi aktualni retinoid za liječenje akni, topički tretinoin, još uvijek se u velikoj mjeri koristi. Adapalen i tazaroten su drugi učinkoviti retinoidi, kao i izotretinoin. Topički retinoidi su derivati vitamina A koji djeluju vezanjem na dvije obitelji nuklearnih receptora unutar keratinocita: receptore retinoične kiseline (RAR) i retinoidne X receptore (RXR). Topički retinoidi djelotvorni su u liječenju komedonalnih akni zbog njihove sposobnosti da normaliziraju folikularnu hiperkeratozu i spriječe stvaranje mikrokomedona (17). Djelotvornost topičkih retinoida za upalne akne može biti posljedica

kombinacije intrinzičnih protuupalnih svojstava ove skupine lijekova i njihove sposobnosti da spriječe stvaranje mikrokomedona. Topički retinoidi mogu se koristiti kao monoterapija kod osoba s komedonalnim aknama (18).

Antimikrobne terapije poput benzoilperoksida ili topičkih antibiotika igraju ulogu kod pacijenata s upalnom komponentom. Antimikrobna sredstva smanjuju broj proupalnih *C. acnesa* koje koloniziraju kožu. Pacijenti s umjerenim do teško upaljenim aknama često zahtijevaju agresivniji tretman oralnim antibioticima (16). Najčešće su korišteni antibiotici u tetraciklinskoj klasi s istaknutim antibakterijskim i protuupalnim svojstvima. Tetraciklini se ne preporučuju djeci mlađoj od devet godina (19).

Eritromicin i klindamicin najčešće su korišteni antibiotici za liječenje akni, a koriste se i doksiciklin, minociklin, trimetoprim-sulfametoksazol te azitromicin. Osim njih, dostupni su i lokalni preparati sulfacetamida i dapsona. Svi aktualni antibiotici mogu povremeno izazvati iritaciju kože. Oralne antibiotike treba propisati u najkraćem mogućem vremenskom razdoblju kako bi se ograničila pojava otpornosti na antibiotike. Uporaba benzoilperoksida s topičkim ili oralnim antibioticima smanjuje pojavu bakterija otpornih na antibiotike. Stoga se preporuča uporaba benzoilperoksida u bolesnika koji primaju antibiotsku terapiju (6). Kombinirana terapija s lokalnim antimikrobnim lijekom i retinoidom za lokalnu primjenu djeluje učinkovitije od bilo kojeg pojedinačnog agensa, a dodavanje antimikrobnog sredstva preporučuje se kada se retinoidi koriste za liječenje bolesnika s upalnim aknama (17). Tretinoin i benzoil peroksid ne smiju se primjenjivati istovremeno na kožu zbog oksidirajućeg učinka benzoilperoksida na tretinoin. Adapalen i tazaroten su stabilni u prisutnosti benzoil peroksida.

Hormonska terapija se može koristiti kod žena s umjerenim do teškim aknama, čak i u odsutnosti hiperandrogenog stanja. Treba napomenuti da

je oralna hormonska terapija alternativa oralnoj antibiotskoj terapiji u postmenopauzi žena s umjerenim do teškim aknama.

Kod liječenja akni koriste se i druga sredstva koja nisu receptna, uključujući salicilatnu kiselinu, sumpor, alfa hidroksi kiselinu i ulje čajevca.

Zdravstveni djelatnici pacijentima trebaju dati realna očekivanja u pogledu vremenskih rokova za poboljšanje liječenja akni. Poboljšanje akni ovisi o prevenciji i razrješavanju papula akni, pustula i nodula. Često je potrebno najmanje dva do tri mjeseca dosljednog pridržavanja terapijskog režima prije nego li se zaključi je li liječenje neučinkovito.

1.4.1. Upotreba lijekova prema kliničkom tipu akni

Pri liječenju komedonalnih akni upotrebljavaju se topički retinoidi. Alternative uključuju azelaičnu kiselinu i salicilatnu kiselinu (6).

Pri liječenju blagih papulopustularnih i mješovitih (komedonalna i papulopustularna) akni upotrebljavaju se antimikrobno sredstvo (npr. samo benzoil peroksid ili benzoil peroksid +/- topički antibiotik) i topički retinoid. Osim navedenoga, terapija može biti i benzoil peroksid i topički antibiotik (za pacijente koji ne podnose retinoid ili koji zahtijevaju pojednostavljeni režim liječenja). Kod umjerenih papulopustularnih i mješanih akni upotrebljavaju se topički retinoid, oralni antibiotik i topički benzoil peroksid (6).

Kod teških, nodularnih akni upotrebljavaju se topički retinoid, oralni antibiotik i topički benzoil peroksid, ili oralna izotretinoinska monoterapija (6).

Kod pacijenata s postinflamatornom hiperpigmentacijom kao posljedicom akni može se koristiti lokalni retinoid, ali i hidrokinon, azelaična kiselina ili kemijski piling.

1.5. Farmakovigilancija

Farmakovigilancija je skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova (20). Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. To uključuje nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka unutar odobrenih uvjeta, nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka izvan odobrenih uvjeta (uključujući predoziranje, primjenu izvan odobrene indikacije ("off-label"), pogrešnu primjenu, zlorabu i medikacijske greške te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti (20). Kod nuspojava postoji neisključena, uzročno-posljedična veza između lijeka ili medicinskog proizvoda i neke štetne pojave. Putem obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu dostupnog na stranici Agencije, pacijenti i ostali mogu prijaviti sumnju na nuspojavu. Sumnju na nuspojavu lijeka moguće je, osim putem obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu, prijaviti i putem on-line prijave i mobilne aplikacije. Izvori informacija u farmakovigilanciji su spontane prijave nuspojava, kliničke i epidemiološke studije, podaci farmaceutske industrije i drugih regulatornih tijela svijeta i registra (20). Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) od 2003. godine kada je utemeljena, obrađuje spontane prijave nuspojava u Republici Hrvatskoj. Spontana prijava je svaka prijava nuspojave dobivena nepoticano komunikacijom prijavitelja s nadležnim tijelom, nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili drugom organizacijom u kojoj se opisuje nuspojava kod pacijenta koji prima jedan ili više lijekova i koja ne proizlazi iz ispitivanja ili bilo kojeg drugog oblika organiziranog prikupljanja podataka (20). Spontanu prijavu nuspojave zakonski mora prijaviti zdravstveni radnik koji je u doticaju s lijekom i korisnikom, u pisanom obliku. Nuspojavu mogu prijaviti i pacijenti. Od godine svojega osnutka, HALMED je usmjeren na cilj promicanja javnog zdravlja putem regulacije lijekova i medicinskih proizvoda.

Nacionalna baza nuspojava (VigiBase) pod Uppsala Monitoring Centre (UMC) sadrži detaljne podatke o zaprimljenim prijavama sumnji na

nuspojave lijekova te nije dostupna javnosti, ali je dostupna HALMED-u. EudraVigilance predstavlja središnju bazu nuspojava Europske Unije u koju ulaze sve obrađene prijave nuspojava, a važan je izvor signala u farmakovigilanciji. Podaci dostupni u bazi EudraVigilance svakodnevno su praćeni od strane Europske agencije za lijekove (EMA) i nacionalnih regulatornih tijela država članica EU. Nuspojave u bazama VigiFlow te EudraVigilance navedene su prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA).

1.5.1. Nuspojave lijekova za liječenje akni

Za brojne lijekove prijavljene su nuspojave pa tako i za lijekove za liječenje akni. Neke od najčešćih nuspojava ove skupine lijekova su crvenilo kože, nadraženost i osjećaj zatezanja uz vidljivo luskanje, kao i bockanje te peckanje kože. Nuspojave nekih lijekova ove skupine su iznimna suhoća kože i usana ili područja nosa koja dovodi do luskanja, zatezanja, pa čak i krvarenja iz nosa. Osim toga, moguće su i fotosenzitivne nuspojave.

Retinoidi predstavljaju skupinu lijekova za koje su vezane najgore nuspojave, a to su teratogenost i neuropsihijatrijski poremećaji. Retinoidi predstavljaju opasnost za konzumaciju kod žena koje planiraju trudnoću, kao i kod onih koje su u trudnoći. Oralni i topički retinoidi mogu imati štetne učinke na nerođeno dijete. Iz navedenih razloga, u suradnji s Europskom (EMA) i Hrvatskom agencijom za lijekove i medicinske proizvode te nositeljima odobrenja za lijekove iz skupine retinoida, upućeno je pismo zdravstvenim radnicima o riziku teratogenosti i mogućem razvoju neuropsihijatrijskih poremećaja prilikom primjene lijekova iz skupine retinoida (21). Ocjenjivanjem lijekova iz skupine retinoida, Europska agencija za lijekove potvrdila je potrebu za promjenom postojećih mjera za sprječavanje trudnoće, kao i uvrštavanjem rizika od neuropsihijatrijskih poremećaja u informacije o lijeku, odnosno sažetak svojstava lijekova iz skupine retinoida. Za topičke retinoide zabilježene su i nuspojave poput iritacije, suhoće i ljuštenja kože (22). Topički retinoidi nisu pravi

fotosenzibilizirajući lijekovi, ali pacijenti koji su koristili ove lijekove opisali su simptome povećane osjetljivosti na sunce.

Također, benzoilperoksid može dovesti do povećane iritacije kože u obliku eritema, skaliranja, kseroze, peckanja ili stezanja (23). Postoje rijetki slučajevi ozbiljnih i potencijalno opasnih reakcija preosjetljivosti na proizvode protiv akni bez recepta koji sadrže benzoilperoksid ili salicilatnu kiselinu.

Sistemske antibiotici mogu izazvati nuspojave kao što je vaginalna kandidijaza ili gastrointestinalni stres, a jedan od glavnih problema jest rezistencija na antibiotike kod bolesnika s aknama (24). Antibiotici u tetraciklinskoj klasi mogu uzrokovati gastrointestinalne tegobe, a rijetko ezofagitis, ulceracije jednjaka ili idiopatsku intrakranijalnu hipertenziju. Može se pojaviti i fotosenzitivnost, s doksiciklinom kao najboljim fotosenzibilizirajućim lijekom. Minociklin je najmanje fotosenzibilizirajući lijek, ali može uzrokovati vrtoglavicu, diskoloraciju kože, serumsku bolest i sindrom nalik lupusu (25).

2. SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Svrha istraživanja diplomskog rada je analizirati prijave sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni koji su prema ATK sustavu klasifikacije lijekova dodijeljeni oznakom D10 (ATK D10). U obzir su uzete sve nuspojave lijekova za liječenje akni prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2018. godine.

Ciljevi diplomskog istraživanja su:

1. Analizirati nuspojave s obzirom na:
 - dob pacijenta
 - spol pacijenta
2. Analizirati nuspojave prema prijavitelju
3. Odrediti nuspojave prema:
 - ozbiljnosti
 - kriteriju ozbiljnosti
 - ishodu
4. Analizirati nuspojave prema djelatnoj tvari
5. Analizirati nuspojave prema prijavljenoj reakciji
6. Odrediti pripadnost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA)
7. Odrediti udio nuspojava lijekova za liječenje akni u ukupnom broju prijavljenih nuspojava HALMED-u u 2018. godini

3. MATERIJALI I METODE

Odsjek za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) svakodnevno dobiva i obrađuje sumnje na nuspojave lijekova prijavljene od strane pacijenata, korisnika lijekova, medicinskih radnika ili drugih osoba.

U ovom radu napravila se analiza prijavljenih sumnji nuspojava lijekova za liječenje akni. Analizirane su sve sumnje na nuspojave lijekova za liječenje akni prijavljene Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode u vremenskom periodu od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2018. godine. Prema anatomsko-terapijsko-kemijskom (ATK) sustavu klasifikacije lijekova, lijekove za liječenje akni svrstavamo u ATK D10 skupinu lijekova. Sve zaprimljene prijave te svi dobiveni podaci o sumnjama na nuspojave bili su anonimni, odnosno nisu sadržavali nikakve osobne podatke korisnika lijeka. Svi dobiveni podaci obrađeni su koristeći računalni program za obradu podataka, Microsoft Excel.

Microsoft Excel jedan je od najpoznatijih programa kompanije Microsoft, a svrha mu je tablično računanje. Program dolazi kao sastavni dio Microsoft Office-a. Iako su kroz godine bile dostupne različite inačice ovog programa, posljednja inačica Microsoft Excela je Excel 2016, koji je sastavni dio paketa Microsoft Office 2016. Svrha ovog programa uglavnom je rješavanje problema matematičkog tipa pomoću tablica i polja koje je moguće povezivati različitim formulama. Uz to, može se koristiti za izradu jednostavnijih baza podataka.

U ovom radu prijave sumnji nuspojava lijekova za liječenje akni analizirane su prema spolu pacijenta, dobi pacijenta, ozbiljnosti, kriteriju ozbiljnosti, ishodu, prijavitelju, aktivnoj supstanci lijeka, klasifikaciji organskih sustava te prijavljenoj reakciji prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (MedDRA). Također, odredio se udio nuspojava lijekova za liječenje akni u ukupnom broju prijavljenih nuspojava HALMED-u u 2018. godini.

Spol pacijenta može biti nepoznat ili poznat (muški ili ženski), dok se dob pacijenta izražava u mjesecima ili godinama, ovisno o starosti.

Prema ozbiljnosti nuspojave lijekova za liječenje akni dijele se na ozbiljne i one koje nisu ozbiljne. Ozbiljnom nuspojavom smatra se svaka štetna nuspojava ili štetni događaj koji uključuje smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenjem već postojećeg bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođena anomalija ili mana od rođenja te ostala medicinski značajna stanja (26). Na svojim internetskim stranicama Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode svakodnevno ažurira ozbiljne nuspojave uvrštene na popis "Important medical events" (IME).

Koristeći standardnu metodu Svjetske zdravstvene organizacije za procjenu uzročno-posljedične povezanosti (WHO-UMC) dobiveni su rezultati procjene međusobne povezanosti pojavljene nuspojave i primijenjenog lijeka.

Ishod nuspojave može biti oporavak bez posljedice, oporavak s posljedicom, oporavak u tijeku, nuspojava u tijeku, smrt ili nepoznat ishod, a definiran je sukladno ICH smjernici E2B (R2). Ukoliko se radi o smrtnom ishodu, mogućnost povezanosti s nuspojavom mora postojati. Prema ICH smjernici slučajji u kojima se radi o "nuspojava je uzrokovala smrt" ili "nuspojava je znatno doprinjela smrtnom ishodu", uvršteni su u istu kategoriju (27).

Sukladno Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (MedDRA), klasificirani su organski sustavi (System Organ Class, SOC) unutar kojih se svaka nuspojava može označiti pripadajućom. Na službenoj internetskoj stranici HALMED-a dostupne su kategorije unutar same klasifikacije. MedDRA ima 27 organskih sustava (SOC) (28). Pri izradi Sažetka opisa svojstava lijeka, kao i Upute o lijeku i Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka, potrebno je koristiti klasifikaciju nuspojave prema organskim sustavima MedDRA-e.

4. REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2018. godine Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila je ukupno 4563 prijava sumnji na nuspojave lijekova, od čega se 141 prijava sumnji na nuspojave odnosi na lijekove za liječenje akni (ATK D10). Prijave sumnji na nuspojave lijekova skupine D10 zauzimaju 3,1% u ukupnom broju zaprimljenih prijava na nuspojave lijekova. U tablici 1 su prikazani podaci o prijavama sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni u 2018. godini, izraženi u brojevima i postotcima.

Tablica 1. Broj i postotni udio prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) u ukupnom broju zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2018. godini.

Godina	Broj prijava (D10)	Ukupan broj prijava	Udio (%) prijava (D10) u ukupnom broju prijava
2018.	141	4563	3,10%

U 141 prijavi sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) u 2018. godini prijavljeno je ukupno 369 nuspojava.

4.1. Receptni status lijekova za liječenje akni (ATK D10)

U ukupno zaprimljenoj 141 prijavi sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni u kojoj je barem jedan lijek bio suspektan te pripadao skupini lijekova D10, zabilježeno je ukupno 293 lijekova. Od 293 zabilježena lijeka, 173 lijeka (173/293, 59%) je pripadalo lijekovima za liječenje akni. Svi zabilježeni lijekovi skupine D10 imaju receptni status lijeka. Ostali zabilježeni lijekovi bili su uglavnom analgetici, antihistaminici, diuretici, anksiolitici i dodatci prehrani.

4.2. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) s obzirom na dob pacijenta

U tablici 2 prikazan je broj prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) s obzirom na dob pacijenta. Najveći broj prijava nuspojava lijekova skupine D10 zabilježen je kod pacijenata u rasponu od 18 – 44 godina (56/141, 39,7%), zatim za pacijente u rasponu od 45 do 64 godina (25/141, 17,7%) te za pacijente u rasponu od 65 do 74 godina (12/141, 8,5%). Za pacijente čija je dob bila nepoznata, dakle koji taj podatak nisu prijavili, postotni udio iznosio je 16,3% (23/141). Najmanji broj prijava odnosio se na pacijente u starosti od 28 dana do 23 mjeseca (4/141, 2,8%).

Tablica 2 . Broj prijava i postotni udio sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) s obzirom na dob pacijenta u 2018. godini

Dob pacijenta	Broj prijava	Udio (%) prijava
28 dana-23 mjeseca	4	2,8
2-11 god.	7	5,0
12-17 god	5	3,5
18-44 god	56	39,7
45-64 god	25	17,7
65-74 god.	12	8,5
≥75 god.	9	6,4
nepoznato	23	16,3
Ukupno	141	100

4.3. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) s obzirom na spol pacijenta

U tablici 3 prikazan je broj prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) s obzirom na spol pacijenta. Najveći broj zaprimljenih prijava nuspojava lijekova skupine D10 pripada ženskom spolu (91/141, 64,5%), dok muškom spolu pripada 31,9% prijava (45/141). Dio ispitanika čiji je spol ostao nepoznat čini 3,5% (5/141).

Tablica 3. Broj prijava i postotni udio sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) s obzirom na spol pacijenta u 2018. godini

Spol pacijenta	Broj prijava	Udio (%) prijava
Ženski	91	64,5
Muški	45	31,9
Nepoznato	5	3,5
Ukupno	141	100

4.4. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema prijavitelju

Od ukupno 141 prijave na sumnju nuspojava lijekova skupine D10 u 2018. godini, 61 prijava zabilježena je od strane ljekarnika (61/141, 43,3%), 32 prijave od strane liječnika (32/141, 22%) te 24 prijave od strane pacijenta ili nezdravstvenog radnika (24/141, 17,0%). Ukupno 20 prijava zabilježeno je od strane drugih zdravstvenih radnika (20/141, 14,9%) te 2 prijave od liječnika i drugog zdravstvenog radnika (2/141, 1,4%). Najmanje nuspojava zabilježeno je od strane ljekarnika, pacijenta ili nezdravstvenog djelatnika (1/141, 0,7%), a u jednoj je prijavi prijavitelj nepoznat.

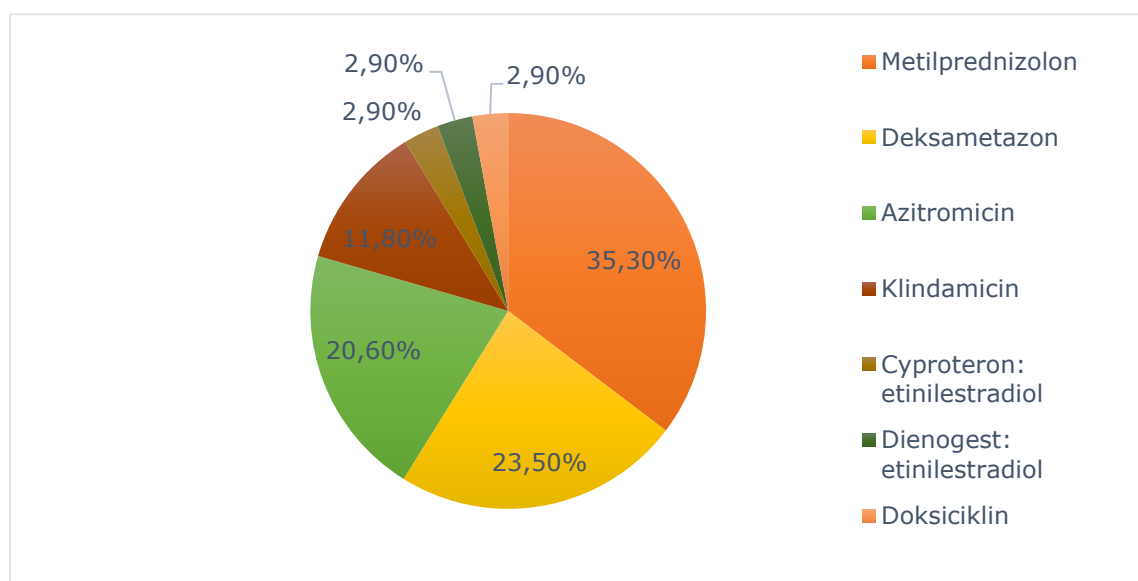
Tablica 4. Broj prijava i postotni udio sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) s obzirom na vrstu prijavitelja u 2018. godini

Vrsta prijavitelja	Broj prijava	Udio (%) prijava
Pacijent /nezdravstveni djelatnik	24	17,0
Ostali zdravstveni djelatnici	20	14,9
Ljekarnik	61	43,3
Ljekarnik, pacijent/ nezdravstveni djelatnik	1	0,7
Liječnik	32	22,0
Liječnik, drugi zdravstveni djelatnik	2	1,4
Nepoznato	1	0,7
Ukupno	141	100

4.5. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema ozbiljnosti

Od ukupno zaprimljene 141 sumnje na nuspojave lijekova za liječenje akni, njih 34 ocijenjeno je kao ozbiljne (34/141, 24,1%), dok 107 zaprimljenih prijava sumnji na nuspojavu nisu ocijenjene ozbiljnima (107/141, 75,9%). Od 34 nuspojave lijekova skupine D10 koje su ocijenjene ozbiljnima, najviše nuspojava prijavljeno je za metilprednizolon (12/34, 35.3%), zatim deksametazon (8/34, 23.5%), azitromicin (7/34, 20,6%) te klindamicin (4/34, 11,8%). Po jedna nuspojava ocijenjena ozbiljnom prijavljena je za ciproteron (etinilestradiol) (1/34, 2,9%), dienogest (etinilestradiol) (1/34, 2,9%) te doksiciklin (1/34, 2,9%). Rezultati su prikazani grafički (slika 4). Svi lijekovi skupine D10 čije su nuspojave ocijenjene ozbiljnima imaju status receptnog lijeka.

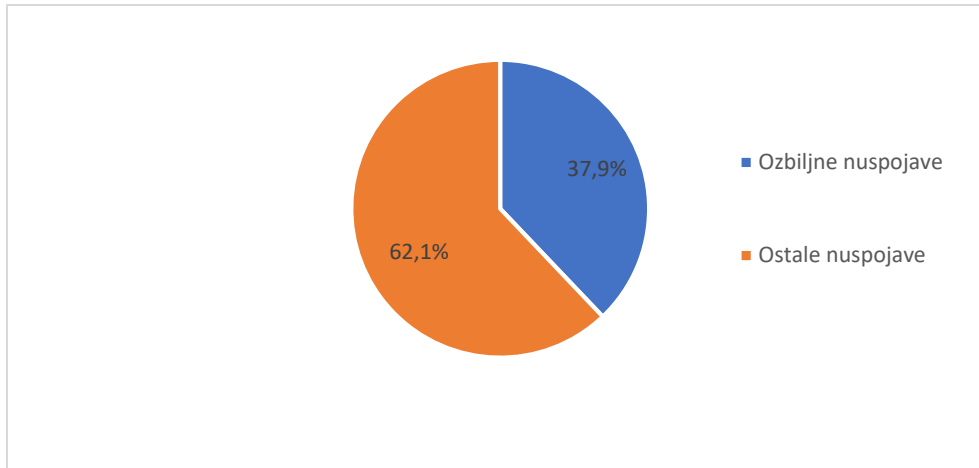
Slika 4. Grafički prikaz raspodjele lijekova za liječenje akni (ATK D10) ocijenjenih ozbiljnom nuspojavom



Od ukupno 369 zabilježenih nuspojava u 141 prijavi sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni u 2018.godini., ozbiljnom nuspojavom je ocijenjeno 140 nuspojava (140/369, 37,9%), dok je 229 nuspojava

pripadalo ostalim nuspojavama (229/369, 62,1%). Rezultati su prikazani grafički (slika 5).

Slika 5. Grafički prikaz raspodjele nuspojava lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema ozbiljnosti



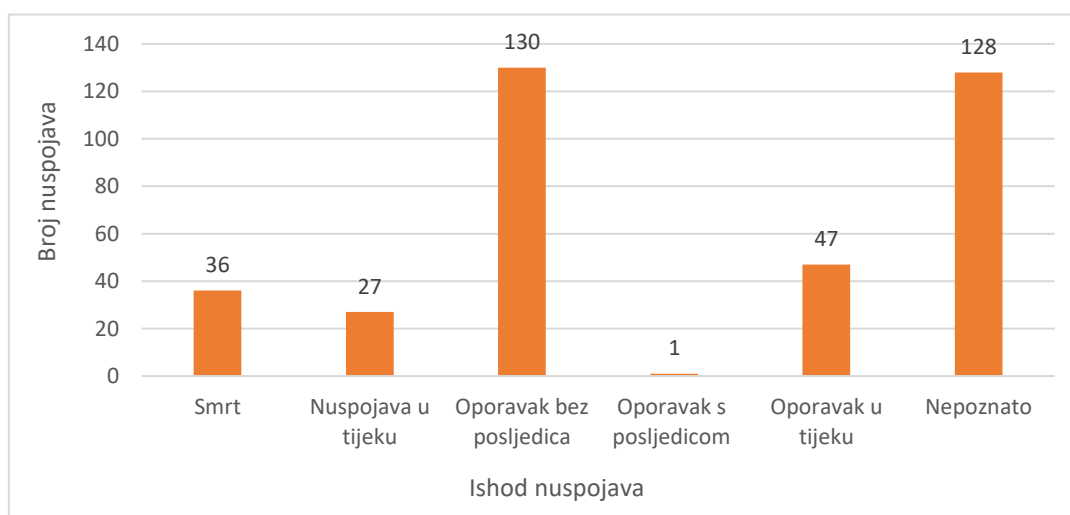
Od ukupno 140 nuspojava lijekova skupine D10 koje su ocijenjene ozbiljnima, prema kriteriju ozbiljnosti njih 27 je izazvalo produženu hospitalizaciju (27/140, 19,3%), životno ugrožavajuća je ocijenjena 21 nuspojava (21/140, 15%), smrt je uzrokovalo 39 nuspojava (39/140, 27,9%) te je 53 nuspojave ocijenjeno kao ostalo (53/140, 37,9%).

Analizom ozbiljnih nuspojava skupine D10 prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (MedDRA), najveći broj ozbiljnih nuspojava zabilježen je za SOC *Poremećaje probavnog sustava* (19/140, 13,6%), SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije* (15/140, 10,7%), SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (13/140, 9,3%), SOC *Poremećaji imunološkog sustava* (13/140, 9,3%) te za SOC *Infekcije i infestacije* (10/140, 7,1%) i SOC *Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje* (10/140, 7,1%). Od ozbiljnih nuspojava najviše ih se odnosi na izloženost fetusa tijekom trudnoće (6/140, 4,3%), nedonošče (5/140, 3,6%), dojenče s niskom porođajnom težinom (2/140, 1, 4%) te osip (2/140, 1, 4%).

4.6. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema ishodu

Od ukupno 369 nuspojava koje su zabilježene u 141 prijavi sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10), smrću je rezultiralo 36 nuspojava (36/369, 9,8%), oporavkom bez posljedica rezultiralo je 130 nuspojava (130/369, 35,2%), oporavkom s posljedicom rezultirala je 1 nuspojava (1/369, 0,3%), oporavkom u tijeku rezultiralo je 47 nuspojava (47/369, 12,7%), a kategorijom nuspojava u tijeku rezultiralo je 27 nuspojava (27/369, 7,3%). Nepoznat ishod zabilježen je za 128 nuspojava (128/369, 34,7%). Rezultati su prikazani i grafički (slika 6).

Slika 6. Grafički prikaz nuspojava lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema ishodu u 2018. godini

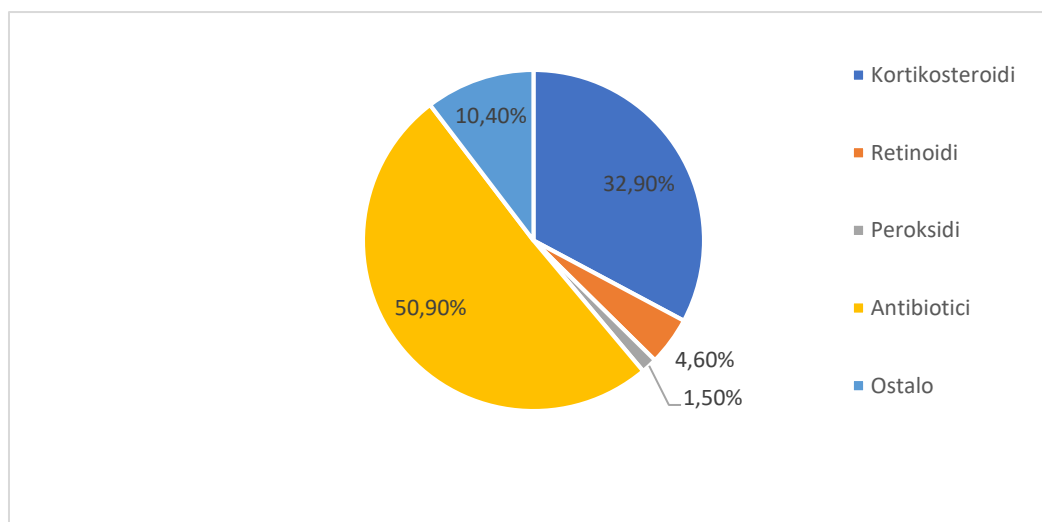


4.7. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema aktivnoj supstanci lijeka

Pri analizi aktivne supstance lijeka, najveći broj prijavi sumnji na nuspojave lijekova skupine D10 odnosio se na antibiotike za liječenje akni te kortikosteroide za liječenje akni: azitromicin (40/173, 23,1%), metilprednizolon (37/173, 21,4%), klindamicin (23/173, 13,3%), deksametazon (17/173, 9,8%) te doksiciklin (15/173, 8,7%). Uz navedene aktivne supstance lijeka, prijavljene su nuspojave i za sljedeće aktivne

supstance za liječenje akni, u manjem postotku: klormadinone; etinilestradiol (4,6%), izotretinoin (2,9%), dapson (2,3%), benzoil peroksid (1,2%), adapalen (1,2%) i dr. Slika 7 prikazuje dobivene rezultate prema grupama lijekova.

Slika 7. Grafički prikaz nuspojava lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema grupama lijekova



4.7.1. Nuspojave azitromicina prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Od svih prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni prijavljenih HALMED-u u 2018. godini., najviše se prijava sumnji odnosilo na azitromicin. Analizom nuspojava azitromicina prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) prema MedDRA-i, najviše nuspojava zabilježeno je za SOC *Poremećaji probavnog sustava* (26/83, 31,3%), zatim za SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (9/83, 10,8%) dok je za SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*, SOC *Poremećaji imunološkog sustava* te SOC *poremećaji živčanog sustava* zabilježeno 7 nuspojava za svaku od skupina (7/83, 8,4%). Tablica 5 donosi prikaz svih SOC-eva za koje su zabilježene nuspojave azitromicina. Za SOC *Poremećaji probavnog sustava* za azitromicin, najviše se nuspojava odnosilo na mučninu (9/26, 34,6%), proljev (7/26, 26,9%) te bol u trbuhu (5/26, 19,2%).

Tablica 5. Prikaz broja i postotnog udjela nuspojava azitromicima prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava	Udio(%) nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	26	31,3%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	9	10,80%
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	7	8,40%
Poremećaji imunološkog sustava	7	8,40%
Poremećaji živčanog sustava	7	8,40%
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	6	7,20%
Srčani poremećaj	3	3,60%
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	3	3,60%
Poremećaji oka	3	3,60%
Pretrage	3	3,60%
Poremećaji metabolizma i prehrane	2	2,40%
Krvožilni poremećaji	1	1,20%
Psijatrijski poremećaji	1	1,20%
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	1	1,20%
Infekcije i infestacije	1	1,20%
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	1	1,20%
Poremećaji uha i labirinta	1	1,20%
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	1	1,20%

4.7.2. Nuspojave metilprednizolona prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Analizom nuspojava metilprednizolona prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) prema MedDRA-i, najviše nuspojava zabilježeno je za SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (14/88, 15,9%), zatim za SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije* (13/88, 14,8%) te za SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (9/88, 10,2%). Od SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* najviše se nuspojava odnosilo na kožni edem (2/14, 14,3%). Tablica 6 donosi prikaz svih SOC-eva za koje je zabilježena nuspojava metilprednizolona.

Tablica 6. Prikaz broja i postotnog udjela nuspojava metilprednizolona prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Organski sustav prema MedDra-i (SOC)	Broj nuspojava	Udio(%) nuspojava
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	14	16,00%
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	13	14,80%
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	9	10,20%
Poremećaji jetre i žuči	8	9,10%
Infekcije i infestacije	8	9,10%
Poremećaji probavnog sustava	7	8,00%
Pretrage	6	6,80%
Poremećaji imunološkog sustava	5	5,70%
Poremećaji oka	3	3,40%
Krvožilni poremećaji	3	3,40%
Poremećaji živčanog sustava	3	3,40%
Poremećaji krvi i limfnog sustava	2	2,30%
Poremećaji metabolizma i prehrane	2	2,30%
Srčani poremećaji	1	1,10%
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	1	1,10%
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	1	1,10%
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	1	1,10%
Psihijatrijski poremećaji	1	1,10%

4.7.3. Nuspojave klindamicina prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Analizom nuspojava klindamicina prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) prema MedDRA-i, najviše nuspojava zabilježeno je za SOC *Poremećaji probavnog sustava* (27/60, 45%), dok je za SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*, SOC *Poremećaji imunološkog sustava* te SOC *Srčani poremećaji* zabilježeno 7 nuspojava za svaku od skupina (7/60, 11,7%) te SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (4/60, 6,7%). Za SOC *Poremećaji probavnog sustava* najviše se nuspojava odnosilo na bol u trbuhu te mučninu i proljev (za svaku od skupina 4/27, 14,8%). Tablica 7 donosi prikaz svih SOC-eva za koje je zabilježena nuspojava klindamicina.

Tablica 7. Prikaz broja i postotnog udjela nuspojava klindamicina prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava	Udio(%) nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	27	45%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	6	10%
Poremećaji imunološkog sustava	6	10%
Srčani poremećaji	6	10%
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	4	6,60%
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	2	3,30%
Krvožilni poremećaji	2	3,30%
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	2	3,30%
Poremećaji metabolizma i prehrane	1	1,60%
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	1	1,60%
Poremećaji živčanog sustava	1	1,60%
Psihijatrijski poremećaji	1	1,60%
Pretrage	1	1,60%

4.7.4. Nuspojave deksametazona prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Analizom nuspojava deksametazona prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) prema MedDRA-i, najviše nuspojava zabilježeno je za SOC *Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje* (14/49, 28,6%), zatim SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije* (10/49, 20,4%) te SOC *Poremećaji probavnog sustava* (7/49, 14,3%). Od SOC *Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje* najviše nuspojava se odnosilo na nedonošče (5/14, 35,7%), prijevremeni porođaj (3/14, 21,4%) te novorođenče s niskom porođajnom težinom (3/14, 21,4%). Tablica 8 donosi prikaz svih SOC-eva za koje je zabilježena nuspojava deksametazona.

Tablica 8. Prikaz broja i postotnog udjela nuspojava deksametazona prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava	Udio(%) nuspojava
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	14	28,60%
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	10	20,40%
Poremećaji probavnog sustava	7	14,30%
Poremećaji krvi i limfnog sustava	4	8,20%
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	2	4,10%
Poremećaji živčanog sustava	2	4,10%
Poremećaji imunološkog sustava	2	4,10%
Infekcije i infestacije	2	4,10%
Srčani poremećaji	2	4,10%
Poremećaji oka	1	2%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	1	2%
Pretrage	1	2%
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	1	2%

4.7.5. Nuspojave doksiciklina prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Analizom nuspojava doksiciklina prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) prema MedDRA-i, najviše nuspojava zabilježeno je za SOC *Poremećaji probavnog sustava* (19/40, 47,5%), zatim SOC *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki* (5/40, 12,5%) te SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (4/40, 10,0%). Za SOC *Poremećaji probavnog sustava* najviše nuspojava odnosi se na mučninu (5/19, 26,3%) i povraćanje (2/19, 10,5%). Tablica 9 donosi prikaz svih SOC-eva za koje je zabilježena nuspojava doksiciklina.

Tablica 9. Prikaz broja i postotnog udjela nuspojava doksiciklina prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava	Udio(%) nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	19	47,50%
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	5	12,50%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	4	10,00%
Srčani poremećaji	2	5,00%
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	2	5,00%
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	2	5,00%
Krvožilni poremećaji	1	2,50%
Poremećaji imunološkog sustava	1	2,50%
Pretrage	1	2,50%
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	1	2,50%
Poremećaji metabolizma i prehrane	1	2,50%
Poremećaji krvi i limfnog sustava	1	2,50%

4.8. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Analizom svih nuspojava lijekova za liječenje akni (ATK D10) koje su u 2018. godini. bile prijavljene HALMED-u, prema klasifikaciji organskih sustava najveći broj nuspojava pripada SOC *Poremećaji probavnog sustava* (90/369, 24,4%), zatim SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (48/369, 13,0%), SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije* (37/369, 10%), SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (28/369, 7,6%) te SOC *Poremećaji imunološkog sustava* (24/369, 6,5%). Tablica 10 prikazuje nuspojave svih lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA-e.

Tablica 10. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) MedDRA-e u 2018. godini.

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava	Udio(%) nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	90	24,40%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	48	13,00%
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	37	10,00%
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	28	7,60%
Poremećaji imunološkog sustava	24	6,50%
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	16	4,30%
Poremećaji živčanog sustava	15	4,10%
Pretrage	12	3,30%
Srčani poremećaji	12	3,30%
Infekcije i infestacije	11	3,00%
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	11	3,00%
Poremećaji krvi i limfnog sustava	10	2,70%
Poremećaji metabolizma i prehrane	9	2,40%
Poremećaji oka	9	2,40%
Poremećaji jetre i žuči	8	2,20%
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	8	2,20%
Krvožilni poremećaji	7	1,90%
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	5	1,40%
Psihijatrijski poremećaji	4	1,10%
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	2	0,50%
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	1	0,30%
Poremećaji uha i labirinta	1	0,30%
Endokrini poremećaj	1	0,30%

4.8.1. Nuspojave lijekova skupine ATK D10 prema SOC

Poremećaji probavnog sustava

U skupini SOC *Poremećaji probavnog sustava*, najviše prijavljenih nuspojava za lijekove skupine D10 odnosi se na mučninu (20/90, 22,2%), zatim proljev (12/90, 13,3%) te bol u trbuhu i bol u gornjem dijelu trbuha (7/90, 7,8% prijava za obje nuspojave). U tablici 11 su prikazane sve nuspojave zabilježene za lijekove skupine D10 koje pripadaju SOC *Poremećaji probavnog sustava*.

Tablica 11. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) koje pripadaju skupini SOC *Poremećaji probavnog sustava* prema MedDRA-i

SOC: Poremećaji probavnog sustava	Broj nuspojava)	Udio (%) nuspojava
Mučnina	20	22,20%
Bol u trbuhu	7	7,80%
Bol u gornjem dijelu trbuha	7	7,80%
Edem jezika	1	1,10%
Meka stolica	1	1,10%
Eruktacija	1	1,10%
Proljev	12	13,30%
Stomatitis	1	1,10%
Distenzija u trbuhu	1	1,10%
Perforacija crijeva	1	1,10%
Nekrotizirajući kolitis	1	1,10%
Pneumatoza intestinalis	1	1,10%
Pneumoperitoneum	1	1,10%
Disfagija	2	2,20%
Povraćanje	3	3,30%
Orofaringealna bol	1	1,10%
Bol u gornjem dijelu	1	1,10%
Bezbojna stolica	2	2,20%
Analni svrbež	1	1,10%
Proktalgija	1	1,10%
Nelagodnost u usnoj šupljini	1	1,10%
Bol u jednjaku	2	2,20%
Gastroezofagealni refluks	1	1,10%
Hematom abdominalne stijenke	1	1,10%
Nelagodnost usta	1	1,10%
Nadraženost grla	1	1,10%
Nadutost	1	1,10%
Abdominalna nelagoda	2	2,20%
Dispepsija	3	3,30%
Otečeni jezik	1	1,10%
Gastritis	1	1,10%
Ezofagitis	1	1,10%
Ileus	1	1,10%
Štucanje	1	1,10%
Ulceracija usta	1	1,10%
Gastrointestinalna krvarenja	1	1,10%
Hezofagitis	1	1,10%
Gingivalni eritem	1	1,10%
Suha usta	1	1,10%
Suhe usne	1	1,10%

4.8.2. Nuspojave lijekova skupine ATK D10 prema SOC

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

U skupini SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*, najviše prijavljenih nuspojava odnosi se na osip (11/48, 22,9%), zatim eritem i suhu kožu (6/48, 12,5% za obje nuspojave). U tablici 12 su prikazane sve nuspojave zabilježene za lijekove skupine D10 koje pripadaju SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*.

Tablica 12. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) koje pripadaju skupini SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* prema MedDRA-i

SOC: Poremećaji kože i potkovnog tkiva	Broj nuspojave)	Udio (%) nuspojava
Osip	11	22,90%
Eritem	6	12,50%
Bulozni dermatitis	2	4,20%
Morbiljni oblik osipa	1	2,10%
Piling kože	2	4,20%
Akne	2	4,20%
Edem kože	2	4,20%
Nikolsky znak	2	4,20%
Pruritus	1	2,10%
Poremećaj kože	1	2,10%
Lezija kože	1	2,10%
Alopecija	2	4,20%
Eritem mjesta primjene	2	4,20%
Pruritus mjesta primjene	2	4,20%
Atrofija kože	1	2,10%
Fisure kože	1	2,10%
Mjehurići na mjestu primjene	1	2,10%
Suha koža	6	12,50%
Poremećaj kože	1	2,10%
Osip na mjestu primjene	1	2,10%

4.8.3. Nuspojave lijekova skupine ATK D10 prema SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*

U skupini SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*, najveći broj nuspojava odnosi se na izlaganje fetusa tijekom trudnoće (7/37, 18,9%), zatim izlaganje majke tijekom trudnoće (4/37, 10,8%) te kontraindicirani lijek i pogrešna doza (3/37, 8,10% za obje nuspojave). U tablici 13 su prikazane sve nuspojave zabilježene za lijekove skupine D10 koje pripadaju SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*.

Tablica 13. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) koje pripadaju skupini SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije* prema MedDRA-i

SOC: Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Broj nuspojava)	Udio (%) nuspojava
Predoziranje	1	2,70%
Pogreška pri odabiru proizvoda	1	2,70%
Pogrešna doza	3	8,10%
Pogreška u administraciji proizvoda	1	2,70%
Slučajno predoziranje	1	2,70%
Asfiksija	1	2,70%
Izlaganje fetusa tijekom trudnoće	7	18,90%
Izlaganje majke tijekom trudnoće	4	10,80%
Izlaganje tijekom trudnoće	2	5,40%
Namjerno predoziranje	1	2,70%
Slučajna izloženost proizvoda djetetu	2	5,40%
Post-proceduralna groznica	1	2,70%
Lijek nedjelotvoran za neodobrenu indikaciju	2	5,40%
Kontuzindikcija	1	2,70%
Kontraindicirani lijek	3	8,10%
Blister	1	2,70%
Toksična epidermalna nekroliza	1	2,70%
Slučajna izloženost proizvoda djetetu	1	2,70%
Nadraživanje na mjestu primjene	1	2,70%
Edem na mjestu primjene	1	2,70%
Izostavljanje doze lijeka	1	2,70%

4.8.4. Nuspojave lijekova skupine ATK D10 prema SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

U skupini SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*, najveći broj nuspojava odnosi se na nema neželjenih događaja (5/28, 17,9%), zatim pireksiju (3/28, 10,7%) te hiperhidrozu (3/28, 10,7%). U tablici 14 su prikazane sve nuspojave zabilježene za lijekove skupine D10 koje pripadaju SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*.

Tablica 14 . Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) koje pripadaju skupini SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* prema MedDRA-i

SOC: Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Broj nuspojava)	Udio (%) nuspojava
Nema neželjenih događaja	5	17,90%
Astenija	1	3,60%
Osjećaj vrućine	1	3,60%
Malazija	1	3,60%
Hladan znoj	1	3,60%
Bol u gastrointestinalnom traktu	1	3,60%
Hiperhidroza	3	10,70%
Bol	1	3,60%
Terapijski odgovor smanjen	1	3,60%
Pireksija	3	10,70%
Osjećaj prehlade	1	3,60%
Nedjelotvornost lijeka	1	3,60%
Smrt	1	3,60%
Interakcija lijekova	1	3,60%
Sindrom višestruko organskih disfunkcija	1	3,60%
Pogoršanje stanja	1	3,60%
Oteklina	1	3,60%
Razdražljivost	1	3,60%
Suhoća sluznice	1	3,60%
Periferno oticanje	1	3,60%

4.8.5. Nuspojave lijekova skupine ATK D10 prema SOC

Poremećaji imunološkog sustava

U skupini SOC *Poremećaji imunološkog sustava* najveći broj nuspojava odnosi se na urtikariju (6/24, 25%), zatim preosjetljivost na lijekove (4/24, 16,7%) te oticanje usana i angioedem (2/24, 8,3% za obje nuspojave). U tablici 15 su prikazane sve nuspojave zabilježene za lijekove skupine D10 koje pripadaju SOC *Poremećaji imunološkog sustava*.

Tablica 15. Nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10) koje pripadaju skupini SOC *Poremećaji imunološkog sustava* prema MedDRA-i

SOC: 1.1.1. Poremećaji imunološkog sustava	Broj nuspojava)	Udio (%) nuspojava
Preosjetljivost na lijekove	4	16,70%
Oticanje usana	2	8,30%
Urtikarija	6	25%
Edem lica	1	4,20%
Periorbitalni edem	1	4,20%
Angioedem	2	8,30%
Preosjetljivost	1	4,20%
Stevens-Johnsonov sindrom	1	4,20%
Oticanje usta	1	4,20%
Crohnova bolest	1	4,20%
Reakcija kože	1	4,20%
Oticanje lica	1	4,20%
Reumatoidni artritis	1	4,20%
Alergijski dermatitis	1	4,20%

5. RASPRAVA

Svake godine Agencija za lijekove i medicinske proizvode objavi izvješće o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj za proteklu kalendarsku godinu, a ono je dostupno na internetskim stranicama Agencije. Iz podataka toga izvješća mogu se usporediti podatci iz godine u godinu te donijeti i korisni zaključci na području zdravstva i sigurnosti uporabe lijekova.

Od ukupno 4563 prijava sumnji na nuspojave lijekova koje je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) zaprimila u razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2018. godine, 141 prijava odnosila se na sumnje nuspojava lijekova za liječenje akni koji prema anatomske terapijsko kemijskoj klasifikaciji spadaju u D10 skupinu (ATK D10). Dakle, u 2018. godini od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj, 3,1% prijava odnosi se na sumnje nuspojava lijekova za liječenje akni. Za usporedbu, u 2017. godini HALMED je zaprimio ukupno 3840 prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj, od čega se 41 prijava odnosila na sumnje nuspojava lijekove za liječenje akni. Dakle, u 2017. godini od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj, 1,1% odnosi se na lijekove za liječenje akni (29). Ovi podaci ukazuju na trend rasta prijava sumnji na nuspojave lijekova u posljednjih nekoliko godina, kako za ukupan broj prijava nuspojava, tako i za ukupan broj prijava nuspojava za liječenje akni. U 2018. godini broj prijava sumnji na nuspojave lijekova porastao je za 19% u odnosu na prethodnu, 2017. godinu. Dobar sustav prijavljivanja nuspojava omogućuje lakše uočavanje novih nuspojava i pravovremeno reagiranje. Dobrom trendu prijavljivanja nuspojava pridonosi i mogućnost lakšeg prijavljivanja nuspojava. Sumnju na nuspojavu lijeka u 2017. godini i 2018. godini bilo je moguće prijaviti slanjem ispunjenog obrasca HALMED-u poštom ili telefaksom, putem e-pošte, korištenjem on-line aplikacije dostupne na internetskim stranicama HALMED-a te putem aplikacije za mobilne uređaje (29). Također, Agencija je u suradnji s Hrvatskim

farmaceutskim društvom u 2017. godini provela četverodnevnu kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u sklopu Europskog tjedna svjesnosti o važnosti prijave sumnji na nuspojave. Kampanja čiji je glavni cilj bio usmjeren na poticanje prijavljivanja sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova rezultirala je pozitivnim ishodom, što se vidi u ukupnom broju prijave sumnji na nuspojave lijekova u 2018. godini.

U 2018. godini prema dobivenim rezultatima, najveći broj prijave sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni odnosio se na pacijente koji pripadaju dobnoj skupini od 18 do 44 godina. Iz izvješća Agencije o nuspojavama lijekova za 2017. godinu, najveći broj prijave sumnji na nuspojave lijekova odnosio se na pacijente koji pripadaju dobnoj skupini od 41-64 godina (29). Činjenica kako je najveći broj pacijenata sa nuspojavama lijekova za liječenje akni u dobnom rasponu od 18 do 44 godine ne iznenađuje, s obzirom da se akne najčešće pojavljuju kod adolescenata i mogu se nastaviti u kasnijim godinama života (i kod odraslih). Isto tako, akne se mogu pojavljivati i u trudnoći, a upravo je ova dobna granica (18 g. - 44 g.) ona u kojoj je najveći broj plodnih žena i mogućih trudnoća. Zbog nedostatka kvalitetnih i sigurnih smjernica za liječenje akni u trudnoći, upravljanje ovim stanjem mnogim zdravstvenim djelatnicima predstavlja izazov. Zanimljiva je činjenica kako oralni retinoidi predstavljaju opasnost za žene koje su trudne ili planiraju trudnoću zbog njihovog teratogenog svojstva, stoga su retinoidi u potpunosti kontraindicirani za takve pacijente. (30). Oralni retinoidi mogu imati štetne učinke na nerođeno dijete te se stoga ne smiju upotrebljavati za vrijeme trudnoće, kao i topički retinoidi koje ne smiju koristiti trudnice i žene koje planiraju trudnoću. Analizirane nuspojave izotretinoina prijavljene HALMED-u u 2018. godini nisu bile povezane s teratogenošću i neuropsihijatrijskim poremećajima, već su se odnosile na suhoću kože, eritem, suhoću ustiju, očiju i glavobolju.

U 2018. godini najveći broj prijave sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni odnosio se na ženski spol (64,5%). U izvješću Agencije iz 2017. godine, također se najveći broj prijave sumnji na nuspojave lijekova odnosio na

ženski spol (60%). Pregledom izvješća Agencije unazad 10 godina, vidljivo je kako se najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova odnosi na ženski spol (29). Postotni udio prijava na nuspojave koje se odnose na ženski spol raste iz godine u godinu, što je u skladu i s ukupnim brojem prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova.

U 2018. godini najčešći prijavitelji nuspojava lijekova za liječenje akni bili su ljekarnici (43,3%), dok su na drugom mjestu bili liječnici (22%). Prema podacima iz izvješća u 2017. godini najčešći prijavitelji nuspojava lijekova bili su liječnici (49,5%), dok su ljekarnici činili 30,5% ukupnog broja prijavitelja. Bitna je činjenica da broj prijava od strane pacijenata/ korisnika lijeka raste, što je izuzetno bitno za kvalitetu zdravstva i pacijenata, pa je tako u 2017. godini broj prijava od strane pacijenata/ korisnika lijeka porasao za 35,5% u odnosu na 2016. godinu, a taj se trend nastavlja i u 2018. godini (29).

Prema ozbiljnosti, u 2018. godini 24,1% prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni ocijenjeno je ozbiljnom. U 2017. godini od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave lijekova 35% nuspojava je ocijenjeno ozbiljnom (29). Broj prijava sa statusom "nisu ozbiljne" veći je u odnosu na ozbiljne nuspojave. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni koje su ocijenjene ozbiljnim zaprimljene su od strane liječnika. Od svih ozbiljnih nuspojava lijekova za liječenje akni u 2018. godini, 3 prijave sumnji na nuspojave rezultirale su smrću pacijenata. U sva tri slučaja smrti, pacijenti su koristili više lijekova istovremeno, a u svakom od slučaja kao suspektan lijek iz skupine ATK D10 zabilježeni su oni lijekovi za koje je i prijavljen i najveći broj nuspojava lijekova za liječenje akni: klindamicin, metilprednizolon te deksametazon. Bitno je za istaknuti da je najveći broj nuspojava rezultirao oporavkom bez posljedica (35,2%), dok je i vrlo visok postotak nepoznatog ishoda nuspojava lijekova skupine ATK D10 (34,7%).

Prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove organski sustavi klasificirani su u skupine (engl. *System Organ Class, SOC*). U 2018. godini najveći broj nuspojava lijekova za liječenje akni odnosio se na SOC *Poremećaji probavnog sustava* (24,4%), zatim SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (13%) te SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije* (10%). Prema izvješću iz 2017. godine, najveći broj nuspojava lijekova pripadao je SOC *Poremećaji probavnog sustava* (15,27%), zatim SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (14,43%) te SOC *Poremećaji živčanog sustava* (11,73%). Probavni sustav često je najviše pogođen organski sustav u tijelu jer se veliki broj lijekova ovdje apsorbira, razgrađuje i izlučuje, što često rezultira i poremećajima probavnog sustava pacijenata. S obzirom da su akne kožna bolest, nije iznenađujuće da su poremećaji kože i potkožnog tkiva jedan od najčešće pogođenih organskih sustava tijela. U medicinskoj literaturi često su zanemareni štetni utjecaji i sigurnost topičkih kortikosteroida pa se tako kao nuspojava kod pacijenata mogu razviti sistemske reakcije na lokalno primijenjene lijekove, a česti su i štetni kožni učinci koji nekada zahtijevaju produljeno liječenje, posebno u djece (31).

Najčešće prijavljivane nuspojave lijekova skupine ATKD D10 prema SOC *Poremećaji probavnog sustava* odnosio se na mučninu (22,2%), zatim proljev (13,3%) te bol u trbuhu (7,8%). U skupini SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* najčešće prijavljivane nuspojave lijekova bile su osip (22,9%) te eritem i suha koža (12,5% za obje nuspojave). U skupini SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije* najviše nuspojava odnosilo se na izlaganje fetusa tijekom trudnoće (18,9%), zatim izlaganje majke tijekom trudnoće (10,8%) te kontraindicirani lijek i pogrešna doza (8,10%). Prema izvješću Agencije iz 2017. godine, najčešće prijavljivane nuspojave lijekova bile su mučnina, proljev, glavobolja i crvenilo (29). Iako sve od navedenih, najčešće prijavljivanih nuspojava lijekova za liječenje akni u 2018. godini, kao i za nuspojave lijekova iz 2017. godine, ne pripadaju skupini ozbiljnih nuspojava, one su kod pacijenata vrlo česte, lako se

zamjećuju i često su prijavljivane od strane pacijenata jer ih mogu sami uočiti.

Najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni u 2018. godini odnosio se na antimikrobna sredstva (antibiotike) za liječenje akni te kortikosteroide. Ovo su ujedno i najčešće korišteni lijekovi za liječenje akni. Od antibiotika najveći broj nuspojava lijekova skupine ATK D10 odnosio se na azitromicin (23,1%), klindamicin (13,3%) te doksiciklin (8,7%), dok su od kortikosteroida najviše prijavljivani lijekovi bili metilprednizolon (21,4%) te deksametazon (9,8%). Općenito su tetraciklini i makrolidi najčešće korišteni antibiotici za liječenje akni, dok su tetraciklini druge generacije farmakokinetički napredniji nad tetraciklinima prve generacije, naročito po pitanju doziranja i vremena polu-života (32). Kod azitromicina najviše nuspojava zabilježeno je za organski sustav SOC *Poremećaji probavnog sustava* (31,3%). Azitromicin se godinama na tržištu pokazuje kao sigurna i djelotvorna alternativa u liječenju upalnih akni, s mogućim nuspojavama koje nisu ocijenjene ozbiljnima (33). I u obrađenim podacima iz 2018. godine o nuspojavama lijekova za liječenje akni, azitromicin je bio najčešće korišteni antibiotik za liječenje akni, ali i najveći broj pacijenata oporavljen je od prijavljenih nuspojava. I kod klindamicina i doksiciklina, najveći broj nuspojava pripada organskoj skupini SOC *Poremećaji probavnog sustava*. Antibiotici su općenito poznati kao lijekovi koji uništavaju i narušavaju crijevnu mikrofloru domaćina te kao takvi predstavljaju opasnosti za probavni sustav, ali i cjelokupno zdravlje organizma domaćina.

Iz HALMED-ovog Izvještaja o potrošnji lijekova u 2017. godini može se vidjeti kako su lijekovi za liječenje akni (ATK D10) u toj godini najmanje trošeni lijekovi u Republici Hrvatskoj s obzirom na broj definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (34), što nije iznenađujuće s obzirom da su svi lijekovi ove skupine receptni lijekovi koji nisu dostupni u slobodnoj prodaji. Da bi lijek za liječenje akni bio propisan na recept potrebno je savjetovanje s liječnikom opće prakse, odnosno dermatologom ili drugim

zdravstvenim djelatnikom koji može odrediti ciljanu, pravu i učinkovitu terapiju.

Osim analize nuspojava na nacionalnoj razini, istu je moguće činiti i na području Europske unije, ali i na svjetskoj razini. Na stranicama *EudraVigilance*, službenim stranicama središnje baze nuspojava lijekova u Europskoj uniji, moguće je pronaći pojedinačna izvješća za lijekove s odobrenjem stavljanja lijeka u promet i djelatne tvari. Pregledana su izvješća do lipnja 2019. gdje se mogu vidjeti statistički podaci za azitromicin, klindamicin, doksiciklin, metilprednizolon te deksametazon. Za ove lijekove je do svibnja 2019. godine primljeno ukupno 71413 nuspojava (35). Najviše prijava za sumnju na nuspojavu prijavljeno je za deksametazon. Najveći broj prijava sumnji za azitromicin, doksiciklin, klindamicin, metilprednizolon te deksametazon odnosi se na ženski spol, kao što je situacija i u Republici Hrvatskoj. Najveći broj prijava na području Europske unije za sumnje nuspojava gore navedenih lijekova skupine D10 odnosi se na dobnu skupinu od 18 do 64 godine, što je također podatak koji se uklapa u hrvatsku statistiku o nuspojavama lijekova za liječenje akni iz 2018. godine. Za potrebe uspoređivanja nuspojava lijekova na svjetskoj razini korišten je *VigiAcess* koji je baza nuspojava Svjetske zdravstvene organizacije, a pod vodstvom *Uppsala Monitoring Centre*-a (36). Uspoređujući izvješća o spomenutim lijekovima iz skupine D10 na globalnoj razini, podaci se podudaraju te je najveći broj nuspojava ovih lijekova prijavljen za ženski spol, i to u dobnoj granici od 18 do 64 godine. Uspoređujući izvješća na globalnoj razini, također se može uočiti progresivan trend rasta broja prijava sumnji na nuspojave lijekova iz godine u godinu. Iako je na europskoj i globalnoj razini somnolencija jedna od najučestalijih nuspojava, u obradi podataka za nuspojave lijekova za liječenje akni ova nuspojava nije zabilježena ni za jedan slučaj.

Akne kao najčešća kožna bolest današnjice uzrokovana promijenjenom razinom hormona, mogu ukazivati i na mnoge endokrine poremećaje u tijelu poput bolesti policističkih jajnika, Cushingovog sindroma te raznih tumora

(37). Iz tog razloga pristup liječenju akni mora biti dobro isplaniran te se u obzir pri odabiru najoptimalnije terapije za liječenje akni mora uzeti ukupna procjena pacijenta. Antibiotici kao jedni od najčešće korištenih lijekova za liječenje akni povezani su s formacijom rezistentnosti *P. ances* i drugih bakterija, ostavljajući kliničke posljedice na pacijentima (24). Liječnicima i dermatolozima sugerira se izbjegavanje antibiotika kao monoterapije pri liječenju akni u pacijenata, uz preporuku kombiniranog liječenja s topičkim lijekovima te ograničenim trajanjem uporabe oralnih antibiotika.

6. ZAKLJUČAK

Akne predstavljaju upalno oboljenje kože koje se u populaciji najčešće pojavljuje u adolescentskoj i pubertetskoj dobi, s mogućnošću prolongacije u odrasloj dobi. Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) je u razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2018. godine dostavljena 141 prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje akni (ATK D10). Od ukupno 4563 prijava sumnji na nuspojave koje je Agencija zaprimila u 2018. godini, 3,1% prijava odnosi se na lijekove za liječenje akni. Najveći broj prijava zaprimljen je za pacijente ženskog spola, a najčešći prijavitelji nuspojava lijekova za liječenje akni u 2018. godini bili su ljekarnici. Najveći broj nuspojava zaprimljen je za dobnu skupinu od 18 do 44 godine. Od ukupno 369 nuspojava koje su analizirane, najviše nuspojava odnosi se na SOC *Poremećaji probavnog sustava*, zatim SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* te SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su mučnina, proljev, osip te suha koža i eritem. Udio ozbiljnih nuspojava znatno je manji od udjela nuspojava koje nisu ocijenjene ozbiljnima, a najveći broj nuspojava rezultirao je oporavkom pacijenta. Najveći postotak nuspojava lijekova za liječenje akni prijavljen je za azitromicin, metilprednizolon, klindamicin, deksametazon te doksiciklin. Statistički gledano, podatci o nuspojavama lijekova za liječenje akni iz 2018. godine na nacionalnoj razini slični su podacima o nuspojavama lijekova skupine ATK D10 na europskoj i svjetskoj razini. Iako je kroz godine uočen trend rasta prijava sumnji na nuspojave lijekova, što je u interesu poboljšanja zdravstvenog sustava i stanja pacijenata u Republici Hrvatskoj, velik broj prijava ne sadržava sve potrebne podatke te su stoga nepotpune. Iz tog razloga potrebna je dodatna edukacija prijavitelja, s ciljem dobre analize podataka i donošenjem korisnih zaključaka. Agenciji je u cilju da populaciju upozna s važnošću prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova, stoga u svom radu provodi brojne kampanje o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova.

7. LITERATURA

1. James WD. Acne. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1463–72.
2. Webster GF. Acne vulgaris. *BMJ*. 2002 Aug 31;325(7362):475–9.
3. Dalgard F, Gieler U, Holm JØ, Bjertness E, Hauser S. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: Results from a population survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008 Nov;59(5):746–51.
4. Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clinics in Dermatology*. 2018 Jan;36(1):29–40.
5. NIH NI of A and M and SD. Normal Pilosebaceous Unit [Internet]. 2006 [cited 2019 Jun 13]. Available from: https://www.flickr.com/photos/niams_nih/23948403171/
6. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 May;74(5):945-973.e33.
7. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: A methodologic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002 Aug;47(2):231–40.
8. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne: Guidelines for the treatment of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012 Feb;26:1–29.
9. Acne Scars: How Do We Grade Them? - ProQuest [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: <https://search.proquest.com/openview/450ae6d8921578e9cde21530fa7b7641/1.pdf?pq-origsite=gscholar&cbl=28792>

10. Sakuma TH, Maibach HI. Oily Skin: An Overview. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012;25(5):227–35.
11. França K, Keri J. Psychosocial impact of acne and postinflammatory hyperpigmentation. *An Bras Dermatol.* 2017 Aug;92(4):505–9.
12. Bulbul Baskan E, Tilki Günay ışıl, Saricaoglu H. Efficacy of peeling during different periods of the menstrual cycle on acne. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 2017 Aug 18;19(6):373–5.
13. Romańska-Gocka K, Woźniak M, Kaczmarek-Skamira E, Zegarska B. The possible role of diet in the pathogenesis of adult female acne. *Adv Dermatol Allergol.* 2016;33(6):416–20.
14. d.o.o MJ. ATK klasifikacija - Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. [cited 2019 Jun 13]. Available from: <https://mediately.co/hr/atcs>
15. d.o.o MJ. Lijekovi s djelovanjem na kožu (D) — Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: <https://mediately.co/hr/atcs/D/lijekovi-s-djelovanjem-na-kozu>
16. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet.* 2012 Jan;379(9813):361–72.
17. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2003 Jul;49(1):S1–37.
18. Thielitz A, Gollnick H. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: Update on Efficacy and Safety. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2008;9(6):369–81.
19. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al. Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. *PEDIATRICS.* 2013 May 1;131(Supplement):S163–86.

20. Pojmovi - Što je farmakovigilancija? | Farmakovigilancija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2019 Jun 12]. Available from: /Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/
21. Izmijenjene mjere za sprječavanje trudnoće prilikom primjene lijekova iz skupine retinoida - Novosti | Novosti i edukacije .: HALMED [Internet]. [cited 2019 Jul 28]. Available from: <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2018/Izmijenjene-mjere-za-sprjecavanje-trudnoce-prilikom-primjene-lijekova-iz-skupine-retinoida/1929/>
22. Rathi SK. Acne vulgaris treatment : The Current Scenario. Indian Journal of Dermatology. 2011 Jan 1;56(1):7.
23. P Bowe W, Shalita A. Effective Over-the-Counter Acne Treatments. Vol. 27. 2008. 170 p.
24. Adler BL, Kornmehl H, Armstrong AW. Antibiotic Resistance in Acne Treatment. JAMA Dermatol. 2017 Aug 1;153(8):810.
25. Abel EA. Minocycline-induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. Journal of the American Academy of Dermatology. 1996 Sep;35(3):456.
26. Zakon o lijekovima [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html
27. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use in: Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: https://brill.com/abstract/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
28. Preporuke o načinu navođenja nuspojava prema učestalosti (CIOMS III) i klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima (MedDRA-i) -

- Novosti | Novosti i edukacije .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2019 Jun 12]. Available from: /Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27
29. Objavljeno Izvješće o nuspojavama u 2017. godini - Novosti | Novosti i edukacije .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2019 Jun 12]. Available from: /Novosti-i-edukacije/Novosti/2018/Objavljeno-Izvjesce-o-nuspojavama-u-2017-godini/2001
30. Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs DL, Helfrich YR. Treatment of Acne in Pregnancy. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2016 Mar 1;29(2):254–62.
31. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006 Jan;54(1):1–15.
32. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *JDDG*. 2006 Oct;4(10):828–41.
33. Bakheit AHH, Al-Hadiya BMH, Abd-Elgalil AA. Azithromycin. In: *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2019 Jun 12]. p. 1–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128001738000015>
34. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2019 Jun 12]. Available from: /Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/
35. Europska baza podataka s izvješćima o suspektnim nuspojavama - Pretraživanje [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: http://www.adrreports.eu/hr/search_subst.html

36. VigiAccess [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from:
<http://www.vigiaccess.org/>
37. Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and Systemic Disease. *Medical Clinics of North America*. 2009 Nov;93(6):1161–81.

