Nuspojave lijekova ATK skupine R03 - Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova

Bašić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:193:986762

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Image not found or type unknown

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU

Diplomski sveučilišni studij

Biotehnologija u medicini

Ana Bašić

Nuspojave lijekova ATK skupine R03 – Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova

Diplomski rad

Rijeka, 2020. godine

SVEUČILIŠTE U RIJECI

ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU

Diplomski sveučilišni studij

Biotehnologija u medicini

Ana Bašić

Nuspojave lijekova ATK skupine R03 – Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova

Diplomski rad

Rijeka, 2020. godine

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

UNIVERSITY OF RIJEKA

DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY

Graduate programme

Biotechnology in medicine

Ana Bašić

Adverse drug reactions of medicinal products belonging to ATC R03 group – Drugs for obstructive airway diseases

Master’s thesis

Rijeka, 2020.

Zahvala

Ovim putem zahvalila bih se svom profesoru i mentoru dr. sc. Siniši Tomiću, koji mi je pružio priliku da svoj posljednji korak studiranja ostvarim pod mentorstvom tako stručne osobe, koja mi je ujedno i kroz studij prenijela izvanrednu količinu znanja, kako teorijskog, tako i praktičnog. Velika zahvala ide i glavnoj koordinatorici Nacionalnog centra i farmakoepidemiologije, mr. pharm Morani Pavičić, za pruženu pomoć i uloženo vrijeme tijekom izrade mog diplomskog rada. Također, zahvaljujem se i Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) za pružene podatke koji su bili temelj ovoga rada.

Posebno hvala mojoj obitelji na pruženom razumijevanju, potpori i ljubavi koje su mi pružali tokom mog studiranja te me naučili da u najtežim trenucima ne treba odustati, nego krenuti naprijed i svakoga dana biti još bolji. Naposlijetku, jedva veliko hvala mojim prijateljima i dečku koji su me bodrili i vjerovali u moj uspjeh.

Diplomski rad obranjen je dana: 19.06.2020.

Pred povjerenstvom:

1. izv. prof. dr. sc. Antonija Jurak Begonja

2. izv. prof. dr. sc. Karlo Wittine

3. izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

Rad ima 59 stranica, 18 slika, 12 tablica i 32 literaturna navoda.

SAŽETAK

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova koju karakteriziraju napadaji kašlja te otežano i čujno disanje. U upalnom procesu sudjeluju razne stanice, uključujući mastocite, eozinofile i T limfocite, a astma je idealan primjer interakcije gena i okoliša. Dijagnoza bolesti se provodi prateći već postojeće smjernice u kojima su opisani prepoznatljivi obrasci respiratornih simptoma. Prema funkciji, lijekovi za liječenje astme se dijele u kontrolne lijekove, lijekove za hitno ublažavanje simptoma i dodatnu terapiju za pacijente s teškom astmom, a prema načinu djelovanja na inhalacijske kortikosteroide, β2-agoniste, antagoniste leukotrienskih receptora, antikolinergike i makrolidne antibiotike. U ovom radu napravljena je analiza prijava sumnji na nuspojave antiastmatika za razdoblje 1.1.1993. – 15.3.2020., dobivenih od HALMED-a. Prema ATK klasifikaciji antiastmatici spadaju u skupinu R – Pripravci koji djeluju na respiratorni sustav, odnosno u podskupinu R03 – Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova. Ukupno je analizirano 1035 prijava, a analizirane su prema životnoj dobi i spolu pacijenata, prema djelatnoj tvari lijeka, klasifikaciji organskih sustava (SOC), najčešće prijavljenim nuspojavama (PT), ozbiljnosti i godinama. Najviše prijava sumnji na nuspojave zaprimljeno je za pacijente životne dobi između 45 do 64 godina (23.9%) i pacijente ženskog spola (50.8%). Najviše prijava sumnji na nuspojave zabilježeno je za lijekove s djelatnim tvarima salbutamol (11.8%), montelukast (11.7%) i deksametazon (10.6%), a najveći broj nuspojava zabilježen je za organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (25.4%). Najčešće prijavljena nuspojava je kašalj. Većina prijava nije ocijenjena ozbiljnima, a u 17 slučajeva došlo je do smrti pacijenta. Najviše slučajeva klasificirano je ozbiljnima prema kriteriju ostala medicinski značajna stanja. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljen je 2019. godine. Kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijekova o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave te posljedično, kontinuirano prijavljivanje sumnji na nuspojave pridonosi ocjeni sigurnosnog profila

lijekova čime se osigurava da se u prometu nalaze samo oni lijekovi čiji je omjer koristi i rizika primjene pozitivan.

Ključne riječi

Astma, HALMED, farmakovigilancija, GINA, nuspojave

SUMMARY

Asthma is a chronic inflammatory respiratory disease characterized by coughing episodes, difficult breathing, and wheezing. Various cells participate in the inflammatory process, including mastocytes, eosinophils and T lymphocytes, and asthma is an ideal example of gene-environment interaction. Diagnosis of the disease is carried out following pre-existing guidelines which describe recognizable patterns of respiratory symptoms. According to the function, drugs for the treatment of asthma are divided into control drugs, relievers and additional therapy for patients with severe asthma, and according to the mechanism of action on ICS, β2-agonists, leukotriene receptor antagonists, anticholinergics and macrolide antibiotics. This paper has analysed reports of suspected adverse drug reactions of antiasthmatics from 1.1.1993. to 15.3.2020., obtained from HALMED. According to the ATC classification, antiasthmatics belong to a group R – Respiratory system, i.e. in subgroup R03. A total of 1035 reports were analysed by age and gender of patients, by active substance, system organ class (SOC), most commonly reported adverse drug reactions (PT), seriousness and years. The highest number of adverse drug reaction reports was received for patients aged between 45 and 64 years (23.9%) and for female patients (50.8%). The highest number of adverse drug reaction reports was received for salbutamol (11.8%), montelukast (11.7%) and dexamethasone (10.6%), and the highest number of adverse drug reactions was reported for system organ class General disorders and application site reactions (25.4%). The most commonly reported adverse drug reaction is cough. Most of the adverse drug reaction reports were not assessed as serious, and in the 17 cases the outcome was the patient's death. Most of the cases are classified as serious according to the criteria "other medically important conditions". The highest number of adverse drug reaction reports was received in 2019. Continuing education of the healthcare professionals and the patients about the importance of adverse drug reaction reporting and consequently, continuing adverse drug reaction

reporting contributes to the evaluation of safety profile of the medicinal products, which ensures that only medicinal products with positive benefit-risk ratio are marketed.

Key words

Asthma, HALMED, pharmacovigilance, GINA, adverse drug reaction

SADRŽAJ

1. Uvod 1
1.1. Astma 1
1.1.1. Patofiziologija astme 1
1.1.2. Imuni odgovor 2
1.1.3. Genetika 3
1.1.4. Dijagnoza bolesti 4
1.1.5. Klasifikacija astme 7
1.2. Lijekovi za liječenje astme 8
1.2.1. Lijekovi za liječenje astme s obzirom na GINA klasifikaciju 10
1.2.2. Podjela lijekova prema načinu djelovanja 11
1.3. ATK klasifikacija 15
1.3.1. Lijekovi za liječenje astme prema ATK klasifikaciji 17
1.4. Farmakovigilancija 18
2. Cilj 21
3. Materijali i metode 22
4. Rezultati 25
4.1. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema životnoj dobi pacijenata 25
4.2. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema spolu pacijenata 26
4.3. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema djelatnoj tvari lijeka 27
4.4. Nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) 29
4.5. Najčešće prijavljene nuspojave (PT) lijekova ATK skupine R03 32

4.6. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema ozbiljnosti 33
4.7. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema godinama..... 35
4.8. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R i antiastmatika prema postotnom udjelu prema godinama (2005.-2018.) 38
5. Rasprava 41
6. Zaključak..... 48
7. Literatura 50
8. Životopis 55

1. Uvod

1.1. Astma

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova u kojoj sudjeluju različite stanice, uključujući mastocite, eozinofile i T limfocite. Upala uzrokuje teško disanje („piskanje"), nedostatak zraka, stezanje u prsima te kašalj koji je posebno izražen po noći i/ili ujutro. Opstrukcija dišnih putova može biti djelomično reverzibilna, ili spontano ili koristeći lijekove. Upala također uzrokuje povećan odgovor dišnih putova na različite endogene i egzogene podražaje. Takav pojačani odgovor na podražaje je praćen pojačanom iritabilnošću dišnih putova te povećanim izlučivanjem sluzi. Različita klinička ekspresija astme uključuje različite okolišne faktore koji uzajamno djeluju s dišnim putovima i uzrokuju akutnu ili kroničnu upalu te se astma smatra dobrim primjerom interakcije gena i okoliša. Osim toga, heterogenost astme također se očituje u različitom odgovoru na lijekove (1,2).

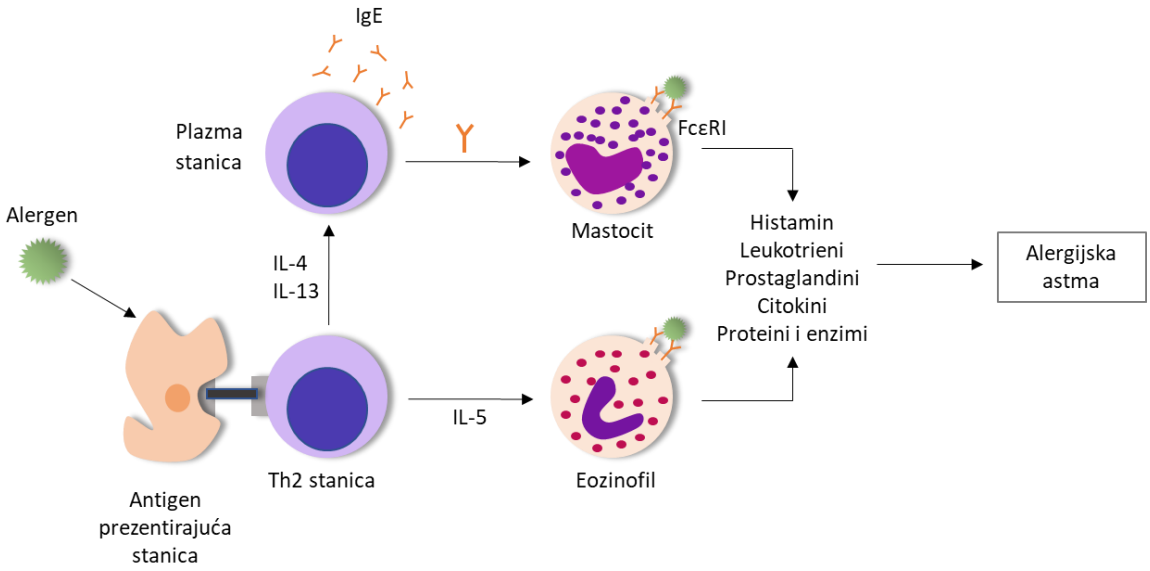
1.1.1. Patofiziologija astme

Glavna karakteristika astme je hiperreaktivnost bronha i povremene epizode opstrukcije dišnih putova, a kao glavni uzrok patoloških promjena navodi se kronična, neinfektivna upala dišnih putova. Najčešće patološke promjene uključuju zadebljale glatke mišiće dišnih putova, hiperplaziju žlijezda, ozljedu epitela, infiltraciju upalnih stanica u stijenke dišnih putova te subepitelnu fibrozu (3).

U astmi je upala dišnih putova višestanični proces koji uključuje eozinofile, neutrofile, $CD4^+$T limfocite i mastocite. Upalni odgovor u malim dišnim putovima događa se pretežno između glatkih mišićnih stanica i prileţećih alveola, dok se u velikim dišnim putovima upalni odgovor događa između epitelne bazalne membrane i glatkih mišića (3). Takav tip odgovora gdje se aktivira Th2-imunosni odgovor je zajednički kroničnom alergijskom upalnom odgovoru na različitim tkivnim mjestima te je prisutan i kod

astmatičara koji često imaju izražene i prateće bolesti: kronični rinitis, sinusitis, atopijski dermatitis i alergijske reakcije na hranu (2). Th2-imunosni odgovor karakteriziran je stvaranjem brojnih citokina, a najviše IL-5, IL-4, IL-9 i IL-13 (3).

1.1.2. Imuni odgovor



Slika 1. Shematski prikaz upalne kaskade u alergijskoj astmi

Inhalirani alergeni se unose u tijelo te ih nakon toga procesiraju dendritičke stanice. Dendritičke stanice su antigen prezentirajuće stanice koje migriraju u limfne žlijezde gdje prezentiraju peptidni fragment antigena Th2 limfocitima. T limfociti nakon senzitizacije migriraju natrag u dišne putove i proizvode interleukine te na taj način mogu regrutirati ostale pomoćne efektorske stanice (makrofage, bazofile i eozinofile) na mjesto upale. Stanice koje imaju važnu ulogu u kroničnoj astmi su mastociti. Oni su pod kontrolom IL-3, IL-4 i IL-9 koje proizvode T limfociti. Mastociti se aktiviraju putem visokoafinitetnog IgE receptora (FCεRI), a otpuštaju medijatore poput histamina, triptaze i ostalih proteaza, heparina, leukotriena i prostaglandina, koji djeluju kao kontraktilni agensi glatkih mišića te povećavaju mikrovaskularnu permeabilnost. Dok je Th2 odgovor bitan za

patogenezu blage do umjerene astme, kod teške i kronične astme važnu ulogu imaju i Th1 limfociti koji izlučuju TNF-α (engl. *tumor necrosis factor α*) i IFN-γ (*interferon γ*) (2).

Eozinofili se nalaze u povišenom broju u cirkulaciji i sputumu, većinom u odnosu na težinu astme. Eozinofili migriraju kroz endotel žila te se adheriraju na epitel dišnih putova i oslobađaju toksične produkte. Prisustvo eozinofila u dišnim putovima potpomaže opstrukciju, ozljedu i bronhijalnu hiperresponzivnost (4). $CD34^+$ stanice su prekursori eozinofila i nalaze se u koštanoj srži. Jedan od važnih faktora za ranu derivaciju eozinofila je IL-3, dok je IL-5 zaslužan za njihovo sazrijevanje i regrutiranje u dišne putove. Eozinofili sadrže granule s eozinofilnom peroksidazom, eozinofilnim kationskim proteinom i eikozanoidima (prostaciklin, cistenil leukotrieni) koje otpuštaju superokside, citokine i kemokine. Osim toga, eozinofili su važni u remodeliranju dišnih putova na način da otpuštaju čimbenike rasta, elastaze i metaloproteaze (1,2).

1.1.3. Genetika

Astma i atopija su kompleksni fenotipovi na koje utječu i genetički i okolišni čimbenici. U studijama asocijacije (GWAS; engl. Genom-wide association studies) pronađeno je preko 100 gena koji pridonose riziku pojave astme, ali je individualni učinak većine ovih gena na bolest jako malen. Identificirano je 25 gena koji su povezani s astmatskim ili atopijskim fenotipom u 6 ili više populacija, a 54 gena su povezani s astmom ili atopijom u 2 do 5 populacija. Grupa gena koja se pojavljuje u više od 10 studija su *IL4*, *IL13*, *ADRB2*, *TNF*, *HLA-DRB1*, *FCER1B*, *IL4RA*, *CD14*, *HLA-DQB1* i *ADAM33* (5).

ADAM33 gen spada u skupinu gena koji kodiraju proteine s proteolitičkom aktivnošću i koji se prvenstveno eksprimiraju u fibroblastima pluća i glatkom mišiću dišnih putova. *ADAM33* je jedan od rijetkih gena koji su identificirani kao zajednički rizični faktor bolesti kroz genetsko mapiranje

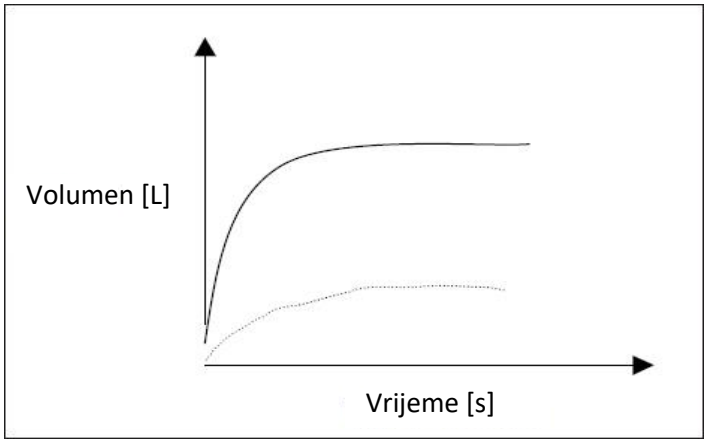
na razini populacije, uz *calpain-10* (rizični faktor za dijabetes tip 2) i *NOD2* (rizični faktor za Crohnovu bolest) (6).

Premda je pronađeno 25 gena koji se mogu povezati s astmom u 6 ili više uzoraka, niti jedan gen se ne može smatrati kao „astma gen" u svim populacijama, upravo zbog kompleksne etiologije astme, umjerenih učinaka tih gena na rizik i vrlo važne uloge gen-gen i geni-okoliš interakcija (5).

1.1.4. Dijagnoza bolesti

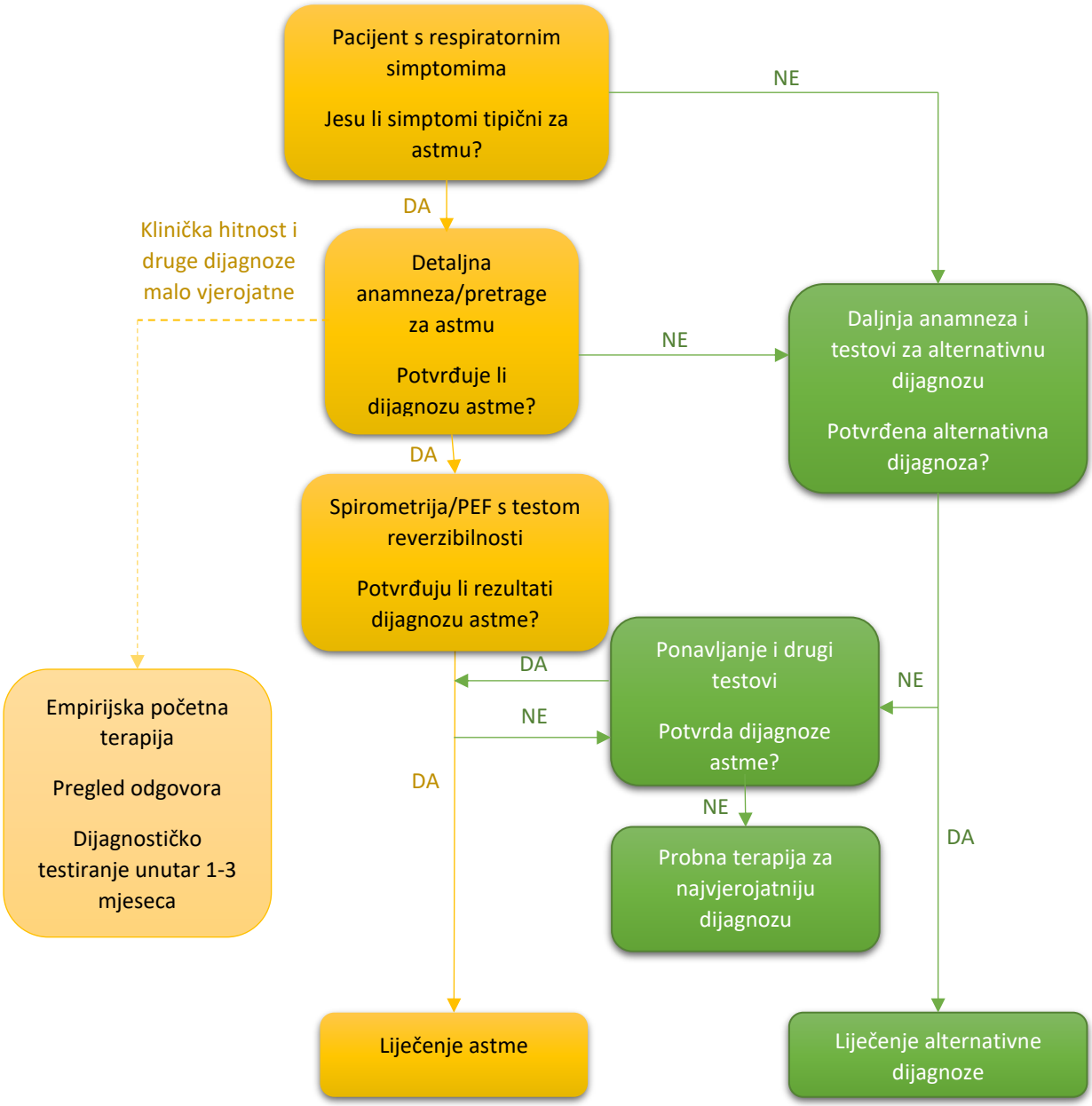
Kako bi se dijagnosticirala astma potrebno je prepoznati karakteristični obrazac respiratornih simptoma. Taj obrazac uključuje teško disanje („piskanje"), nedostatak zraka, kašalj i stezanje u prsima. Ukoliko pacijenti pokazuju više od jednog od ovih simptoma, a ti se simptomi pogoršavaju tijekom noći i/ili rano ujutro, variraju kroz vrijeme i mijenjaju intenzitet, izazvani su virusnim infekcijama (prehladama), vježbanjem, izlaganjem alergenima, promjenama vremena i smijanjem, onda je povećana vjerojatnost da pacijent ima astmu. S druge strane, ukoliko pacijenti imaju izolirani kašalj bez ostalih respiratornih simptoma, kronično stvaranje sputuma, nedostatak zraka koji je povezan s omaglicom, ošamućenošću ili parestezijom, bol u prsima i dispneju uzrokovanu tjelovježbom, onda vjerojatnost da pacijent ima astmu opada (7).

Testiranje funkcije pluća se provodi spirometrijom i PEF-om (vrhunac ekspiracijskog volumena; engl. *Peak Expiratory Flow*) (7).



Slika 2. Graf dobiven nakon spirometrije pluća. Puna linija predstavlja osobu s normalnom funkcijom pluća, a isprekidana osobu s opstruktivnom bolesti pluća (astma ili KOPB)

Spirometrija je najčešće korištena tehnika mjerenja funkcije pluća te se računa kao mjera volumena u vremenu. Pacijenti trebaju maksimalno udahnuti i onda naglo izdisati sav zrak što duže i brže mogu te se time dobije maksimalan volumen zraka izdahnut u prvoj sekundi FEV1 (engl. *Forced Expiratory Volume in the first second*), forsirani vitalni kapacitet FVC (engl. *forced vital capacity*) i omjer tih dvaju volumena (FEV1/FVC). Ako je FEV1/FVC manji od 70% (FEV1 smanjen u odnosu na FVC) onda se radi o opstruktivnom defektu (astma i kronična opstruktivna bolest pluća) (8). Mjerenje FEV1 spirometrijom je pouzdanije od PEF-a (7).



Slika 3. Dijagram koji prikazuje kako potvrditi astmu

Još neki od testova koji se mogu provoditi su testovi bronhoprovokacije za određivanje hiperresponzitivnosti dišnih putova, alergijski testovi i razina izdahnute frakcije dušikovog oksida (FeNO). Međutim, razina FeNO može biti povećana ne samo kod astme već i kod nekih drugih stanja (npr. eozinofilni bronhitis, atopija, alergijski rinitis, ekcem) (7).

1.1.5. Klasifikacija astme

Astma je heterogena bolest te se može podijeliti u određene fenotipove prema svojim demografskim, kliničkim i/ili patofiziološkim svojstvima. Astma se najčešće dijeli u dvije velike kategorije: alergijska astma i nealergijska astma. Alergijska astma je najlakše prepoznatljiv fenotip astme koji se najčešće javlja u djetinjstvu, a glavna karakteristika je atopija, prethodna anamneza i/ili obiteljska anamneza alergijskih bolesti poput ekcema, alergijskog rinitisa i alergija na lijekove i hranu te povišena razina IgE protutijela. Pacijenti s ovim tipom astme pokazuju dobar odgovor na liječenje inhalacijskim kortikosteroidima (ICS; engl. *inhaled corticosteroids*). Kod nealergijske astme nije prisutna atopija niti su dokazani specifični vanjski pokretači, a pacijenti imaju slabiji kratkotrajni odgovor na liječenje ICS (7,9).

Osim ove dvije kategorije, postoji još niz fenotipova od kojih se najčešće spominju astma u odrasloj dobi, astma s trajnim ograničenjem dišnih putova i astma povezana s prekomjernom tjelesnom težinom. Astma koja se pojavljuje prvi put u odrasloj dobi je najčešće nealergijska, češće se pojavljuje u žena i često zahtijeva veće doze ICS-a. Kod astme s trajnim ograničenjem dišnih putova pacijenti razvijaju trajno ili nepotpuno reverzibilno ograničenje dišnih putova, čemu je najvjerojatnije uzrok remodeliranje zida dišnih putova. Astmu koja je povezana s prekomjernom tjelesnom težinom karakteriziraju istaknuti respiratorni simptomi i blaga eozinofilna upala dišnih putova (7).

Globalna inicijativa za astmu (GINA; engl. *The Global Initiative for Asthma*) je organizacija koja surađuje sa zdravstvenim radnicima diljem svijeta kako bi smanjila prevalenciju, morbiditet i mortalitet astme. Zlatni standard za klasifikaciju težine astme je GINA klasifikacija koja je prikazana u Tablici 1. (10).

Tablica 1. Klasifikacija astme prema GINA-i

Stupanj astme	Dnevni simptomi	Noćni simptomi	FEV1
1. Stupanj Povremena astma	< 1 puta na tjedan Asimptomatska Normalni PEF** između napadaja	</= 2 puta mjesečno	>/= od 80% očekivanog
2. Stupanj Blaga trajna astma	> 1 puta na tjedan, ali < 1 puta na dan Napadaji mogu utjecati na aktivnost	> 2 puta mjesečno	>/= od 80% očekivanog
3. Stupanj Umjerena trajna astma	Dnevno Napadaji utječu na aktivnost	> 1 puta na tjedan	60% - 80% očekivanog
4. Stupanj Teška trajna astma	Kontinuirano Ograničena fizička aktivnost	Često	</= od 60% očekivanog

1.2. Lijekovi za liječenje astme

Lijekovi za dugotrajno liječenje astme mogu se podijeliti u tri glavne kategorije:

1. Kontrolni lijekovi
2. Lijekovi za hitno ublažavanje simptoma
3. Dodatna terapija za pacijente s teškom astmom

Kontrolni lijekovi se koriste za smanjenje upale dišnih putova, kontrolu simptoma te smanjenje budućih rizika poput pogoršanja plućne funkcije. Kod pacijenata s blažim oblikom astme se koristi ICS-formoterol, u trenutku kada se simptomi pojave i prije vježbanja. Lijekovi za hitno ublažavanje simptoma se daju svim pacijentima za ublažavanje napadaja astme te se preporučuje za kratkotrajnu prevenciju bronhijalne opstrukcije inducirane vježbanjem. Dodatna terapija za pacijente s teškom astmom se daje pacijentima koji imaju trajne simptome i/ili pogoršanja unatoč

optimiziranoj terapiji s visokim dozama kontrolnih lijekova, što većinom uključuje visoke doze ICS u kombinaciji s LABA-om (β2-agonisti dugog djelovanja; engl. *Long-Acting Beta-Agonists*).

Preporučene opcije za kontrolne lijekove kod odraslih i adolescenata navedene su u Tablici 2., a za djecu od 6 do 11 godina u Tablici 3. (7).

Tablica 2. Preporučene opcije za kontrolne lijekove kod odraslih i adolescenata

Simptomi	Preferencijalna početna terapija
Neučestali simptomi astme; npr. manje od dva puta mjesečno bez rizika za pogoršanjem	Po potrebi niske doze ICS-formoterola, ILI Uzimanje ICS-a uz SABA*-u
Simptomi astme ili potreba za lijekom za hitno ublažavanje simptoma dva ili više puta mjesečno	Niske doze ICS-a i SABA po potrebi, ILI Po potrebi niske doze ICS-formoterola, ILI LTRA** dnevno, ILI Uzimanje ICS-a uz SABA-u
Problematični simptomi astme većinu dana; buđenje zbog astme jednom ili više puta tjedno, posebice ako su prisutni čimbenici rizika	Niske doze ICS-LABA-e kao terapija održavanja i lijek za hitno ublažavanje simptoma s ICS-formoterolom, ILI Samo održavanje s ICS-LABA-om sa SABA-om po potrebi, ILI Srednje doze ICS-a sa SABA-om po potrebi
Teška nekontrolirana astma; akutno pogoršanje	Uobičajena kontrolna terapija s visokim dozama ICS-a, ILI Srednje doze ICS-LABA-e Moguća potreba za kratkotrajnim korištenjem oralnih kortikosteroida

*β2-agonisti kratkog djelovanja (engl. *Short-Acting Beta-Agonist*)

**antagonisti leukotrienskih receptora (engl. *Leukotriene receptor antagonists*)

Tablica 3. Preporučene opcije za kontrolne lijekove kod djece od 6 do 11 godina

Simptomi	Preferencijalna početna terapija
Neučestali simptomi astme; npr. manje od dva puta mjesečno bez rizika za pogoršanjem	SABA po potrebi, ILI ICS uz SABA-u
Simptomi astme ili potreba za lijekom za hitno ublažavanje simptoma dva ili više puta mjesečno	Niske doze ICS-a i SABA po potrebi, ILI LTRA dnevno, ILI ICS uz SABA-u
Problematični simptomi astme većinu dana; buđenje zbog astme jednom ili više puta tjedno, posebice ako su prisutni čimbenici rizika	Niske doze ICS-LABA-e i SABA po potrebi, ILI Srednje doze ICS-a i SABA po potrebi, ILI Niske doze ICS-a i LTRA dnevno, i SABA po potrebi
Teška nekontrolirana astma; akutno pogoršanje	Uobičajena kontrolna terapija sa srednjim dozama ICS-LABA-e i SABA po potrebi; moguća potreba za kratkotrajnim korištenjem oralnih kortikosteroida, ILI Visoke doze ICS-LABA-e, ILI dodatak tiotropija, ILI dodatak LTRA, i SABA po potrebi

1.2.1. Lijekovi za liječenje astme s obzirom na GINA klasifikaciju

Pri odabiru odgovarajućeg lijeka za astmu uzimaju se u obzir razni čimbenici, uključujući i fenotip i klasifikaciju astme. Simpatomimetici (lijekovi za stimulaciju središnjeg živčanog sustava) kratkog djelovanja, primjerice salbutamol, se mogu koristiti za liječenje povremene astme, tijekom pojave simptoma ili prije izlaganja pokretačima. Blaga trajna astma se liječi s ICS u srednje visokim dozama, ali se mogu koristiti i antagonisti leukotrijenskih receptora (LTRA), primjerice montelukast. Za liječenje umjerenje trajne astme koristi se kombinacija simpatomimetika dugog

djelovanja (LABA) i srednja doza ICS-a u jednom raspršćivaču. Teška trajna astma zahtijeva kombinaciju visokih doza LABA-e i ICS-a u jednom raspršivaču. U slučaju neodgovarajuće kontrole bolesti, osim što se dodaje sustavni kortikosteroid, bilo bi dobro uvesti i antikolinergike, teofilin s produljenim oslobađanjem ili LTRA-u (9).

Lijekovi za liječenje astme spadaju prema ATK klasifikaciji u terapijsku skupinu pripravaka za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova (R03). Prema HALMED-ovim podacima o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini, lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova bili su 6.-ta najčešće primjenjivana skupina lijekova, ako se potrošnja izražava u definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan), odnosno 7.-ma po redoslijedu skupina lijekova, ako se potrošnja izražava financijski, u kunama (11).

1.2.2. Podjela lijekova prema načinu djelovanja

ICS

Inhalacijski kortikosteroidi su temelj današnje terapije astme, ali ne pomažu svim pacijentima. Kod pacijenata koji imaju eozinofilni tip astme smanjuju broj pogoršanja, dok kod onih kod kojih su dominantni neutrofili u sputumu nemaju značajnu terapijsku važnost. Kod odraslih bolesnika uspješna je titracija doze ICS-a na osnovu broja eozinofila u induciranom sputumu. Kontrola bolesti ICS terapijom se pokazala kao neučinkovita za pušače te bolesnike čija je astma pogoršana induciranim virusom. Do rezistencije na kortikosteroide može doći zbog različitih razloga, od kojih su neki poremećaji u vezanju za DNK, poremećaj imunomodulacije regulacijskim T-limfocitima, citokinima, dimom cigareta, infekcijama, mutacije, sniženi broj receptora i njihova afiniteta i drugi mehanizmi (12).

β2-agonisti

Najučinkovitiji bronhodilatatori su β2-agonisti kratkog djelovanja te se stoga koriste za brzo smanjenje simptoma astme kod pacijenata koji imaju jasno izraženu bronhijalnu opstrukciju, a osobito su uspješni kod pacijenata s opstrukcijom koja je uzrokovana naporom. β2-agonisti kratkog i dugog djelovanja se ne koriste kao monoterapija zato što mogu prikriti pogoršanje upalnog procesa, koji je najvažnija karakteristika astme. Pacijenti koji posjeduju polimorfizam u genu za β2-adrenergički receptor u lokusu Arg16Gly (svaki šesti pacijent s astmom) mogu imati promijenjen učinak lijeka kod dugotrajne primjene β2-agonista brzog djelovanja. U in vitro istraživanjima se pokazalo da kortikosteroidi povećavaju ekspresiju β2-adrenergičkog receptora, što objašnjava zašto je bolja kontrola astme kod pacijenata koji uzimaju kombinaciju oba lijeka (12).

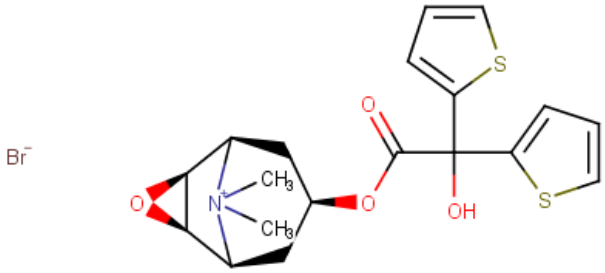
Antagonisti leukotrienskih receptora

Cisteinil leukotrieni su snažni agonisti glatkog mišićja respiratornog sustava i djeluju na ostala tkiva i stanice koji imaju receptore za te molekule (eozinofili, živčane krajeve, mukozne žlijezde, male krvne žile). Antagonisti leukotrienskih receptora se rijetko koriste kao monoterapija, većinom kod djece s blagom do umjerenom astmom, dok se češće koriste u kombinaciji s inhalacijskim steroidima. Najbolje ih je koristiti kao monoterapiju ukoliko se radi o fenotipu astme kod koje je bronhijalna opstrukcija inducirana lijekovima te su se pokazali kao dobar dodatan lijek za kontrolu tegoba kod pacijenata s astmom i alergijskim rinitisom. Osim u ovom slučaju, dobar su izbor kao dodatna terapija kod pacijenata koji su izloženi duhanskom dimu te kod onih s bronhijalnom opstrukcijom induciranom naporom. Učinak antagonista leukotrienskih receptora se pokazao slabijim nego kod kombinacije ICS-a i β2-agonista dugog djelovanja. U studiji PREVIA pokazalo se da je montelukast koristan za prevenciju bronhijalne

opstrukcije inducirane virusom u djece od 2 do 5 godina s povremenim simptomima astme (12).

Antikolinergici

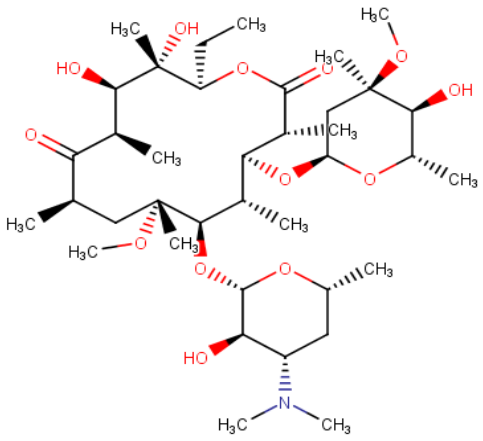
Najznačajniji predstavnik ove skupine je tiotropij bromid koji spada u antikolinergike dugog djelovanja te se koristi za liječenje teške astme s neeozinofilnim fenotipom. Taj lijek djeluje kod pacijenata s polimorfizmom u genu za β2-adrenergički receptor na lokusu Arg16Gly te se daje u kombinaciji s ICS-om i beta2-agonistom dugog djelovanja (12).



Slika 4. Tiotropij bromid

Makrolidni antibiotici

Makrolidni antibiotici se koriste u liječenju pacijenata s difuznim panbronhiolitisom, a posjeduju ne samo antimikrobna već i protupalna svojstva. Kod pacijenta koji imaju astmu koja je otporna na standardne lijekove i povećan broj neutrofila u sputumu, dodatak klaritromicina smanjuje nakupljanje neutrofila i poboljšava plućnu funkciju te snižava razinu IL-8. Davanje makrolidnih antibiotika kroz duže razdoblje sprječava kroničnu infekciju bakterijama *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae* koje inače mogu izazvati pogoršanje astme (12).

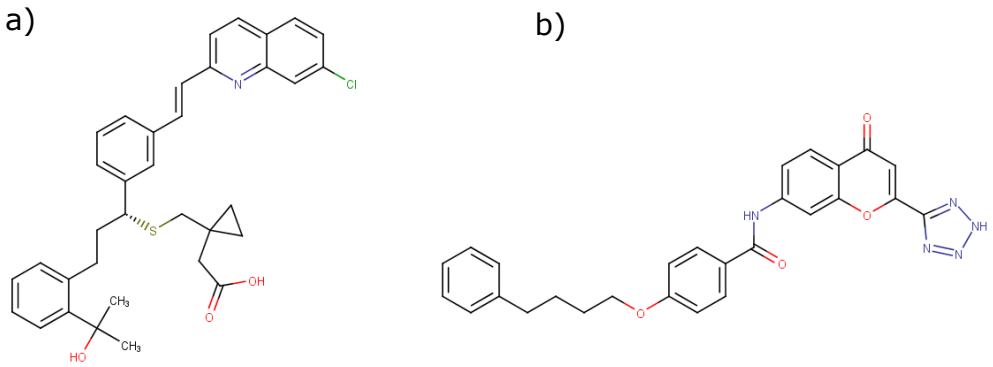


Slika 5. Klaritromicin

1.2.3. Lijekovi s obzirom na imuni odgovor domaćina

Th2 limfociti sa svojim CCR4 kemokinskim receptorom su stanice koje prevladavaju u alergijskom imunom odgovoru kod astme, te je pokazano da je težina astme povezana s povećanjem CCR4+ Th2 stanica. Upravo zbog toga bi za liječenje astme mogli biti jako učinkoviti inhibitori CCR4 receptora (primjerice monoklonsko protutijelo KM2760) koji bi inaktivirali ili uklonili CCR4+ Th2 stanice (2).

Mastociti proizvode različite citokine, uključujući i cisteinil leukotriene koji su u interakciji s receptorima eozinofila, makrofaga i bazofila gdje služe kao kemoatraktanti. Stoga, za liječenje astme se koriste antagonisti cisteinil leukotriena poput montelukasta i pranlukasta koji blokiraju akutne učinke leukotriena na dišne putove te imaju protupalno djelovanje. Aktivacija mastocita preko IgE receptora dovodi do oslobađanja citokina koji doprinose već prisutnom upalnom odgovoru kod astme te su djelomično zaslužni za kasni upalni odgovor induciran alergenom. Blokada IgE receptora, primjerice monoklonskim protutijelom omalizumabom, dovodi do slabljenja rane i kasne faze bronhokonstrikcije inducirane alergenom (2).



Slika 6. a)montelukast; b)pranlukast

Uporabom oralnih ili inhalacijskih kortikosteroida dolazi do smanjenja eozinofila u sputumu i tkivu te dolazi do poboljšanja kliničke slike, što dovodi do zaključka da su eozinofili temeljni u stvaranju disfunkcije dišnih putova kod astme te da su glavna meta takvih lijekova. U jednom istraživanju je pokazano da primjenom humaniziranog blokirajućeg IgG monoklonskog protutijela usmjerenog na IL-5 dolazi do smanjenja (>80%) eozinofila u sputumu i cirkulaciji. Iako se vjerovalo da kortikosteroidi ubrzavaju apoptozu eozinofila, pregledom tkiva astmatičara se pokazalo da ne dolazi do apoptoze eozinofila već oni prolaze kroz neobičan oblik citolize pri kojoj eozinofilne granule ostaju netaknute unutar zida dišnih putova iako su stanična membrana i citoplazma eozinofila uklonjene (2).

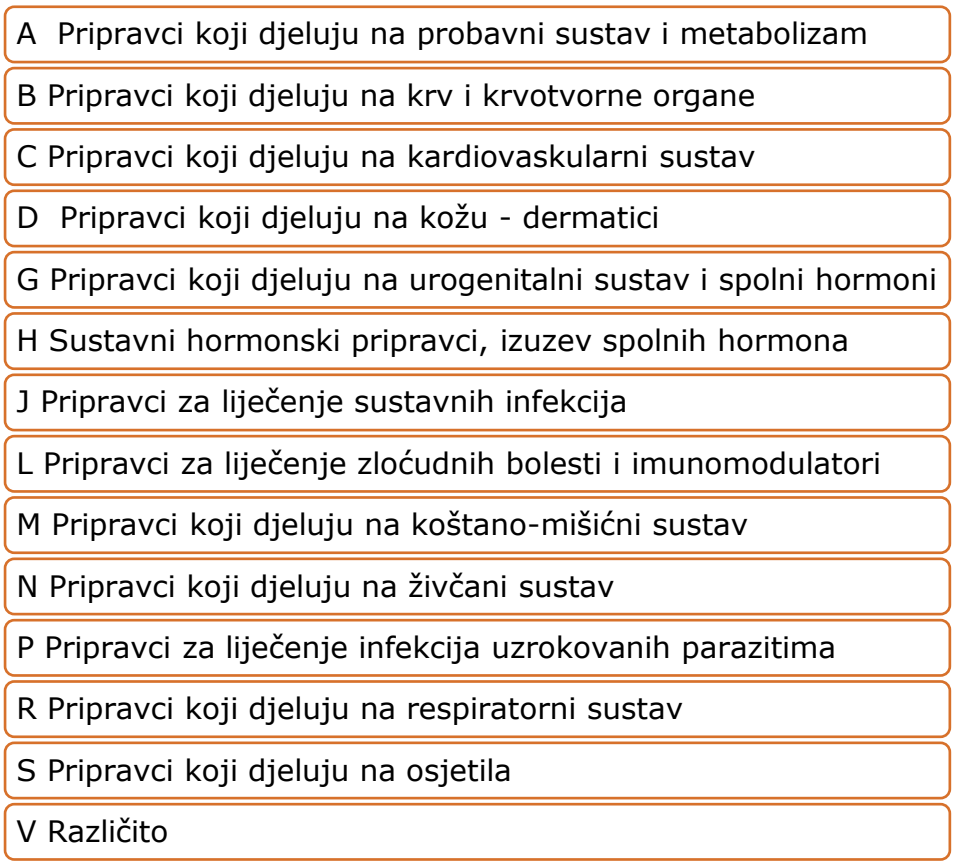
1.3. ATK klasifikacija

ATK klasifikacija označava anatomsko-terapijsko-kemijsku klasifikaciju lijekova i propisuje ju Svjetska zdravstvena organizacija (WHO). To je međunarodno prihvaćena klasifikacija lijekova koji se upotrebljavaju u području medicine. ATK klasifikacija dijeli lijekove u hijerarhijski ustrojene farmakoterapijske skupine, podjela se vrši prema organu ili sustavu na koje djelatna tvar lijeka djeluje i prema njegovom mehanizmu djelovanja,

kemijskim svojstvima lijeka i terapijskom učinku. Lijekovi su podijeljeni u pet osnovnih razina:

a) ATK 1. razina
b) ATK 2. razina
c) ATK 3. i 4. razina
d) ATK 5. razina (13)

Prva razina sadrži 14 glavnih anatomskih ili farmakoloških grupa koje su prikazane na Slici 4. (14).



Slika 7. Podjela lijekova prema ATK klasifikaciji – 1. razina

Na 2. ATK razini nalazi se farmakološka ili terapijska podgrupa, a na 3. i 4. razini kemijska, farmakološka ili terapijska podgrupa. ATK 5. razini pripada kemijska supstanca. Druga, treća i četvrta razina se koriste za identifikaciju farmakoloških podgrupa kada se smatra da je to prikladnije nego terapijska ili kemijska podgrupa (13).

1.3.1. Lijekovi za liječenje astme prema ATK klasifikaciji

Prema ATK klasifikaciji, antiastmatici spadaju u glavnu anatomsku skupinu R – Pripravci koji djeluju na respiratorni sustav. Ta skupina se dijeli na nekoliko podskupina, a antiastmatici spadaju u R03 skupinu - Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova. Ostale podskupine su:

R01 – Pripravci za liječenje bolesti nosa

R02 – Pripravci za liječenje bolesti grla

R05 – Pripravci za liječenje kašlja i prehlade

R06 – Antihistaminici za sustavnu primjenu

R07 – Ostali pripravci za respiratorni sistem (14).

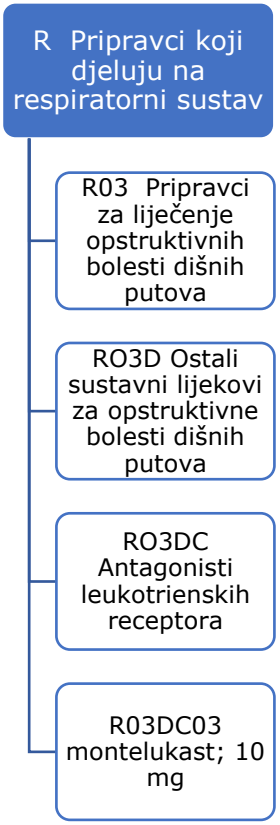
Skupina R03 se dijeli na još 3 manje podskupine:

R03A – Adrenergici, inhalacijski

R03B – Ostali inhalacijski lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova

R03D – Ostali sustavni lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova (14).

Primjer ATK klasifikacije prema razinama napravljen je za lijek montelukast i prikazan na Slici 5.



Slika 8. ATK klasifikacija prema razinama za lijek montelukast (15)

1.4. 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. Europska agencija za lijekove (EMA; engl. *European Medicines Agency*) koordinira sustav farmakovigilancije u Europskoj uniji (16,17). Farmakovigilancija je proces praćenja primjene lijekova u svakodnevnoj praksi u svrhu uočavanja ranije neprepoznatih nuspojava, ocjene rizika i koristi primjene lijekova, davanja informacija zdravstvenim djelatnicima i bolesnicima za sigurnu i učinkovitu primjenu lijekova te praćenja utjecaja poduzetih mjera i postupaka (18).

Prije nego lijek bude odobren za uporabu, dokazi o njegovoj sigurnosti i djelotvornosti ograničeni su na rezultate kliničkih istraživanja. Lijek je tada ispitan u relativno malog broja odabranih pacijenata kroz ograničeno vremensko razdoblje. Nakon odobrenja lijek se može koristiti u velikog

broja pacijenata, kroz duže vremensko razdoblje i s drugim lijekovima, pri čemu se mogu javiti određene očekivane ili neočekivane nuspojave (17). 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, zlouporabu i medikacijske pogreške) te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti lijeku. Neočekivana nuspojava je svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka, odnosno u uputi za ispitivača za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima (16). Prema Pravilniku o farmakovigilanciji, sumnja na moguću uzročno-posljedičnu povezanost između primjene lijeka i nuspojave dovoljan je razlog za prijavljivanje (19). Upravo zbog toga je važno pratiti sigurnost svih lijekova tijekom njihove uporabe. Zakon Europske unije zahtijeva da svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *Marketing Authorisation Holder)*, nacionalna nadležna tijela i EMA upravljaju farmakovigilancijskim sustavom. Farmakovigilancijskim sustavom EU upravlja se kroz suradnju između država članica EU, EMA-e i Europske komisije (17).

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC, engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) je odgovorno za ocjenu i praćenje sigurnosti primjene lijekova za ljude. Čine ga stručnjaci iz područja sigurnosti lijekova iz regulatornih tijela u državama članicama EU te znanstveni stručnjaci i predstavnici pacijenata i zdravstvenih djelatnika koje predlaže Europske komisija. EMA je također odgovorna za razvoj i održavanje EudraVigilance sustava, baze za upravljanje i analizu informacija o sumnjama na nuspojave lijekova koji su odobreni u EEA (*European Economic Area*). EMA objavljuje podatke iz EudraVigilance baze u Europskoj bazi podataka prijava sumnji na nuspojave lijekova (*European database of suspected adverse drug reaction reports*). Korisnici mogu vidjeti ukupan broj pojedinačnih prijava sumnji na nuspojave za svaki lijek

odobren centraliziranim postupkom. EMA blisko surađuje i s FDA (*United States Food and Drug Administration*) i WHO (*World Health Organization*) (17).

HALMED je Agencija za lijekove i medicinske proizvode u Republici Hrvatskoj. Ukoliko zadovolji sve uvjete pretkliničkih i kliničkih ispitivanja, lijek u promet stavlja nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Odgovorna osoba nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za farmakovigilanciju jest doktor medicine specijalist kliničke farmakologije ili doktor medicine, odnosno doktor dentalne medicine ili magistar farmacije sa dvije godine radnog iskustva na području farmakovigilancije ili dvije godine radnog iskustva u struci s odgovarajućim dokumentiranim obrazovanjem iz područja farmakovigilancije (16).

Spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave uključuje zdravstvene radnike i pacijente/korisnike lijekova. Prema Zakonu o lijekovima i Pravilniku o farmakovigilanciji, zdravstveni radnik koji dolazi u doticaj s pacijentom/korisnikom lijeka obvezan je o svim sumnjama na nuspojave lijekova koji se nalaze u prometu u Republici Hrvatskoj, a osobito o ozbiljnim i neočekivanim, pisano izvijestiti Agenciju, a u slučaju cjepiva i Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Osim zdravstvenih radnika, sumnju na nuspojavu obvezni su prijaviti i proizvođač lijeka, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nositelj odobrenja za paralelni uvoz, uvoznik i veleprodaja. Pacijenti/korisnici lijekova mogu izravno o svim sumnjama na nuspojave lijekova pisanim putem izvijestiti Agenciju. Sumnju na nuspojavu moguće je prijaviti elektroničkim putem (putem on-line prijave ili mobilne aplikacije) ili putem obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu. Pacijenti o svim sumnjama na nuspojave lijekova trebaju obavijestiti svog liječnika ili ljekarnika (20).

2. Cilj

Cilj istraživanja ovog diplomskog rada bila je analiza prijavi sumnji na nuspojave antiastmatika koji spadaju u R03 skupinu prema ATK klasifikaciji. Za analizu su korištene prijave sumnji na nuspojave zaprimljene u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine u Republici Hrvatskoj.

Glavni ciljevi rada:

1. Analiza prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema životnoj dobi i spolu pacijenata
2. Analiza prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema djelatnoj tvari lijeka
3. Podjela i analiza nuspojava lijekova ATK skupine R03 prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)
4. Analiza najčešće prijavljenih nuspojava (PT) lijekova ATK skupine R03
5. Analiza prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema ozbiljnosti
6. Analiza prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema godinama

Hipoteza: Korištenje ovakvog načina analize nuspojava omogućuje identifikaciju lijekova koji uzrokuju česte i ozbiljne nuspojave te čiji je omjer koristi i rizika negativan te se na taj način osigurava da se u prometu nalaze samo lijekovi s pozitivnim omjerom.

3. Materijali i metode

U ovom radu korišteni su podaci dobiveni od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Republike Hrvatske, iz Odjela za sigurnu primjenu lijekova i medicinskih proizvoda, Odsjeka za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju.

Dobiveni podaci odnose se na prijave sumnji na nuspojave antiastmatika u Republici Hrvatskoj za razdoblje od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine. Provedena je analiza svih prijavljenih sumnji na nuspojave antiastmatika u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine. Prema ATK klasifikaciji, antiastmatici spadaju u skupinu R - Pripravci koji djeluju na respiratorni sustav, odnosno u podskupinu R03 – Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova. Analizirani podaci ne sadrže osobne podatke pacijenata, ali sadrže podatke o spolu pacijenata, dobi pacijenata, dozi lijeka i načinu primjene lijeka. Svi podaci obrađeni su u programu Microsoft Office-a, Excelu.

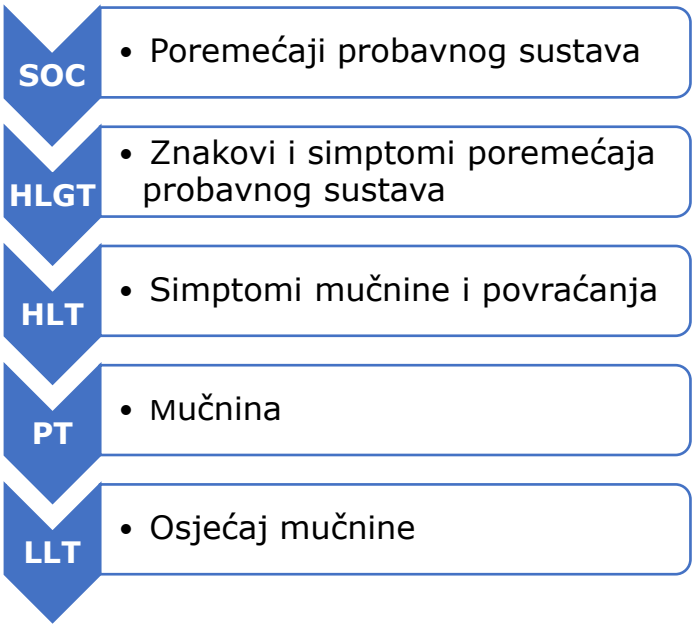
Excel je korišten kao statistički alat za obradu podataka, odnosno njihov tabelarni prikaz, a potom i grafički prikaz. Korištena je najnovija verzija programa – Microsoft Excel 2019. Excel je izvrstan alat za razvrstavanje velikog seta podataka i za razne matematičke izračune te samim time može se koristiti za kreiranje baza podataka.

Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 su podijeljene u različite skupine te analizirane prema određenim kriterijima. Prvi kriterij bila je dob pacijenata. Pacijenti su podijeljeni u devet kategorija ovisno o starosti:

1. *0 - 27 dana*
2. *28 dana – 23 mjeseca*
3. *2 - 11 godina*
4. *12 - 17 godina*
5. *18 - 44 godina*
6. *45 - 64 godina*
7. *65 - 74 godina*
8. *≥ 75 godina*
9. *Nepoznato*

Sljedeći kriterij je spol pacijenata, te su prema tome pacijenti podijeljeni u kategorije ženski ili muški spol te u kategoriju nepoznato, ukoliko nije bio poznat podatak o spolu. Analizom je dobiven popis deset najčešćih djelatnih tvari lijeka na koje su prijavljene sumnje na nuspojave te je sukladno tome kategoriziran broj slučajeva prema djelatnoj tvari. Nuspojave su podijeljene prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (MedDRA) u kategorije s obzirom na klasifikaciju organskih sustava (SOC; engl. *System Organ Class*).

Postoji pet razina MedDRA-ine hijerahije i kreću se od najspecifičnije ka općenitoj (Slika 6.). Na najspecifičnijoj razini, „*Lowest Level Terms*" (LLTs), nalazi se preko 70,000 pojmova koji reflektiraju način na koji se opažanje može prijaviti, odnosno zabilježiti, u praksi. Sljedeća razina su „*Preferred Terms*" (PTs) koji označavaju određene deskriptore za simptom, znak,



Slika 9. Razine MedDRA-ine hijerahije

dijagnozu bolesti, terapijsku indikaciju, pretrage, operativan ili medicinski postupak i medicinsku socijalnu ili obiteljsku karakteristiku. Svaki LLT je vezan za samo jedan PT. Svaki PT sadrži najmanje jedan LLT (identičan LLT i PT), kao i sinonime i jezične varijante (npr. kratice, različit poredak riječi).

Povezani PTs su grupirani u „*High Level Terms*" (HLTs) s obzirom na etiologiju, funkciju, anatomiju, fiziologiju ili patologiju. HLTs su zatim grupirani u „*High Level Group Terms*" (HLGTs), također prema gore navedenim kriterijima. Naposlijetku, HLGTs su grupirani u najvišu, ujedno i najopćenitiju razinu; klasifikaciju organskih sustava (SOCs). Grupiranje se vrši po etiologiji (npr. Infekcije i infestacije), po mjestu pojave (npr. Poremećaji probavnog sustava), ili po svrsi (npr. Operativni i medicinski postupci). Dodatno, postoji i SOC koji sadrži probleme vezane uz lijek/medicinski proizvod te SOC koji sadrži socijalne okolnosti (21).

Nakon podjele prema organskim sustavima, prijave sumnji na nuspojave su analizirane i broj nuspojava je kategoriziran prema deset najčešćih zabilježenih nuspojava (PTs).

Ozbiljnost nuspojava je vrlo važna stavka u farmakovigilanciji. Nuspojave mogu biti ozbiljne i ne-ozbiljne. U danoj analizi, dodana je i kategorija nepoznato, za nuspojave kod kojih ozbiljnost nuspojave nije evidentirana. Prema Pravilniku o farmakovigilanciji nuspojava iz članka 3. točke 59. Zakona o lijekovima smatra se ozbiljnom ako zadovoljava sljedeće kriterije:

1. *– dovela je do smrti osobe,*
2. *– dovela je do po život opasnog stanja,*
3. *– dovela je do potrebe bolničkog liječenja ili produljenja već postojećeg bolničkog liječenja,*
4. *– dovela je do trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti,*
5. *– dovela je do razvoja prirođene anomalije ili mane od rođenja,*
6. *– radi se o ostalim medicinski značajnim stanjima* (19).

Na kraju je napravljena analiza prijava sumnji na nuspojave prema godinama u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine.

4. Rezultati

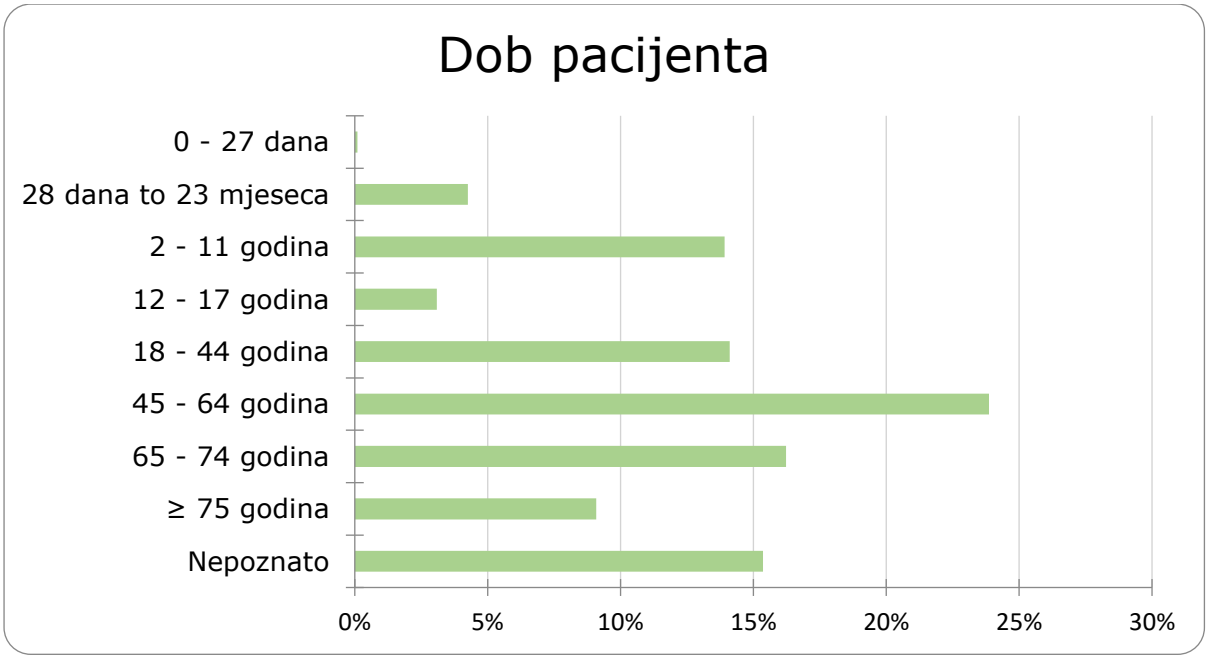
U Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine zabilježeno je ukupno 1035 prijava sumnji na nuspojave lijekova iz ATK skupine R03.

4.1. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema životnoj dobi pacijenata

Tablica 4. prikazuje broj prijavljenih slučajeva sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema životnoj dobi pacijenata. Na slici 7. podaci su prikazani grafički. Najviše slučajeva zabilježeno je u skupini pacijenata sa životnom dobi od 45 do 64 godine (247 slučajeva; 23.9 %), a zatim slijede skupine pacijenata sa životnom dobi od 65 do 74 godina (168; 16.2 %), od 18 do 44 godina (146; 14.1 %), od 2 do 11 godina (144; 13.9 %), ≥ 75 godina (94; 9.1 %), od 28 dana do 23 mjeseca (44; 4.3 %), od 12 do 17 godina (32; 3.1 %). Najmanje slučajeva zabilježeno je u skupini pacijenata životne dobi od 0 do 27 dana, odnosno samo je jedan slučaj prijavljen (0.1 %). U 159 (15.4 %) slučajeva podatak o životnoj dobi pacijenata nije bio poznat.

Tablica 4. Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema životnoj dobi pacijenata

DOB PACIJENTA	BROJ SLUČAJEVA	POSTOTNI UDIO
0 - 27 dana	1	0.1%
28 dana - 23 mjeseca	44	4.3%
2 - 11 godina	144	13.9%
12 – 17 godina	32	3.1%
18 - 44 godina	146	14.1%
45 - 64 godina	247	23.9%
65 - 74 godina	168	16.2%
≥ 75 godina	94	9.1%
Nepoznato	159	15.4%
Ukupno	1035	100%



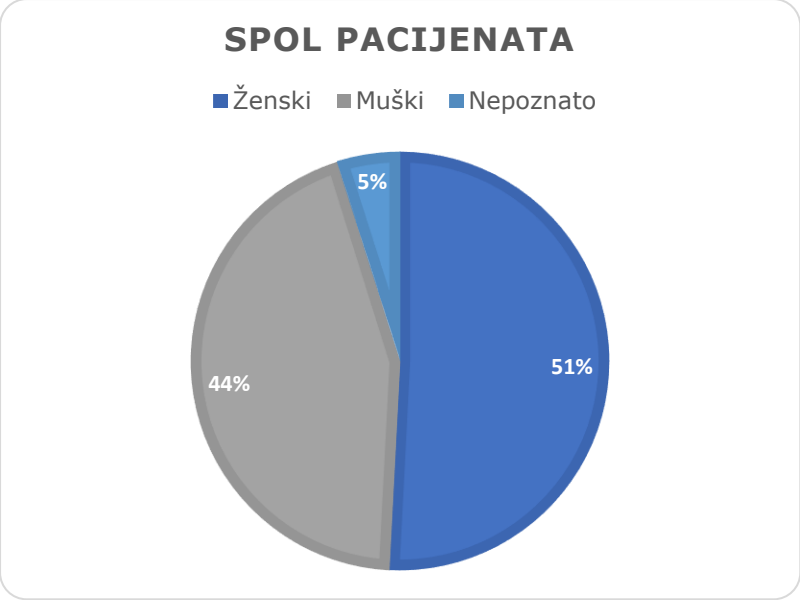
Slika 10. Grafički prikaz prijavljenih slučajeva sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema životnoj dobi pacijenata

4.2. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema spolu pacijenata

Tablica 5. prikazuje broj prijavljenih slučajeva sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema spolu pacijenata. Na slici 8. se nalazi grafički prikaz podataka. Veći broj prijava sumnji na nuspojave zabilježen je za pacijente ženskog spola (526; 50.8%), dok je za pacijente muškog spola zabilježeno 459 slučajeva, odnosno 44.3%. Kod 50 zaprimljenih slučajeva (4.8%) nije prijavljen spol pacijenta.

Tablica 5. Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema spolu pacijenata

SPOL	BROJ SLUČAJEVA	POSTOTNI UDIO
Ženski	526	50.8%
Muški	459	44.3%
Nepoznato	50	4.8%
Ukupno	**1035**	**100%**



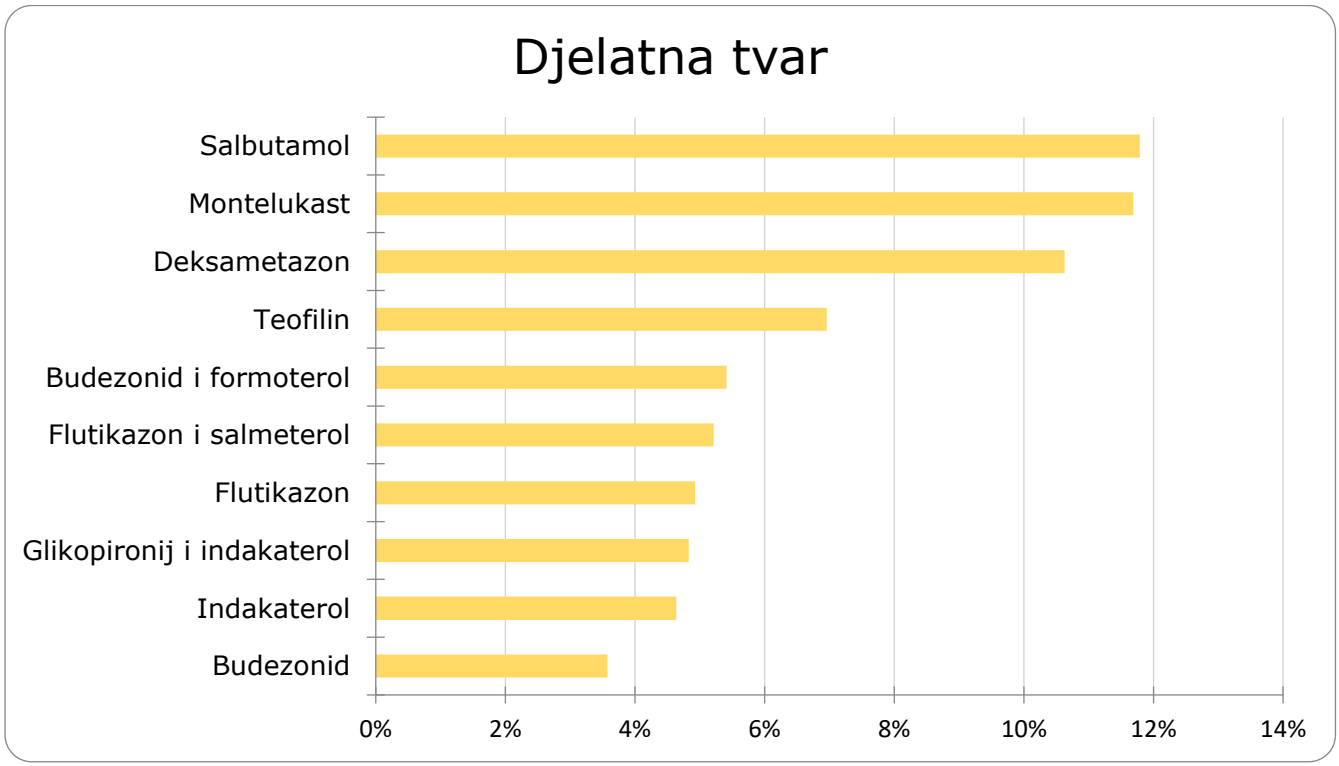
Slika 11. Grafički prikaz prijavljenih slučajeva sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema spolu pacijenata

4.3. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema djelatnoj tvari lijeka

U tablici 6. prikazane su djelatne tvari na koje su najčešće prijavljene sumnje na nuspojave lijekova iz ATK skupine R03. Na slici 9. podaci su prikazani grafički. Ukupno je zaprimljeno 1035 prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, od čega je 721 prijava (69.7%) zabilježena za lijekove s djelatnim tvarima navedenima u tablici 6. Najviše prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, 122 (11.8 %), zaprimljeno je za lijekove s djelatnom tvari salbutamol, a zatim slijede lijekovi s djelatnom tvari montelukast za koje je zabilježena 121 prijava, postotnog udjela 11.7%. Nakon lijekova s djelatnom tvari montelukast, najviše prijava zaprimljeno je za lijekove sa sljedećim djelatnim tvarima: deksametazon (110; 10.6%), teofilin (72; 7.0%), kombinacijom djelatnih tvari budezonid i formoterol (56; 5.4%), kombinacijom djelatnih tvari flutikazon i salmeterol (54; 5.2%), flutikazon (51; 4.9%), kombinacijom djelatnih tvari glikopironij i indakaterol (50; 4.8%), indakaterol (48; 4.6%) i budezonid (37; 3.6%).

Tablica 6. Djelatne tvari na koje su najčešće prijavljene sumnje na nuspojave lijekova iz ATK skupine R03

Djelatna tvar	Broj slučajeva	Postotni udio
Salbutamol	122	11.8%
Montelukast	121	11.7%
Deksametazon	110	10.6%
Teofilin	72	7.0%
Budezonid i formoterol	56	5.4%
Flutikazon i salmeterol	54	5.2%
Flutikazon	51	4.9%
Glikopironij i indakaterol	50	4.8%
Indakaterol	48	4.6%
Budezonid	37	3.6%
Ukupno	721	69.7%



Slika 12. Grafički prikaz djelatnih tvari na koje su najčešće prijavljene sumnje na nuspojave lijekova iz ATK skupine R03

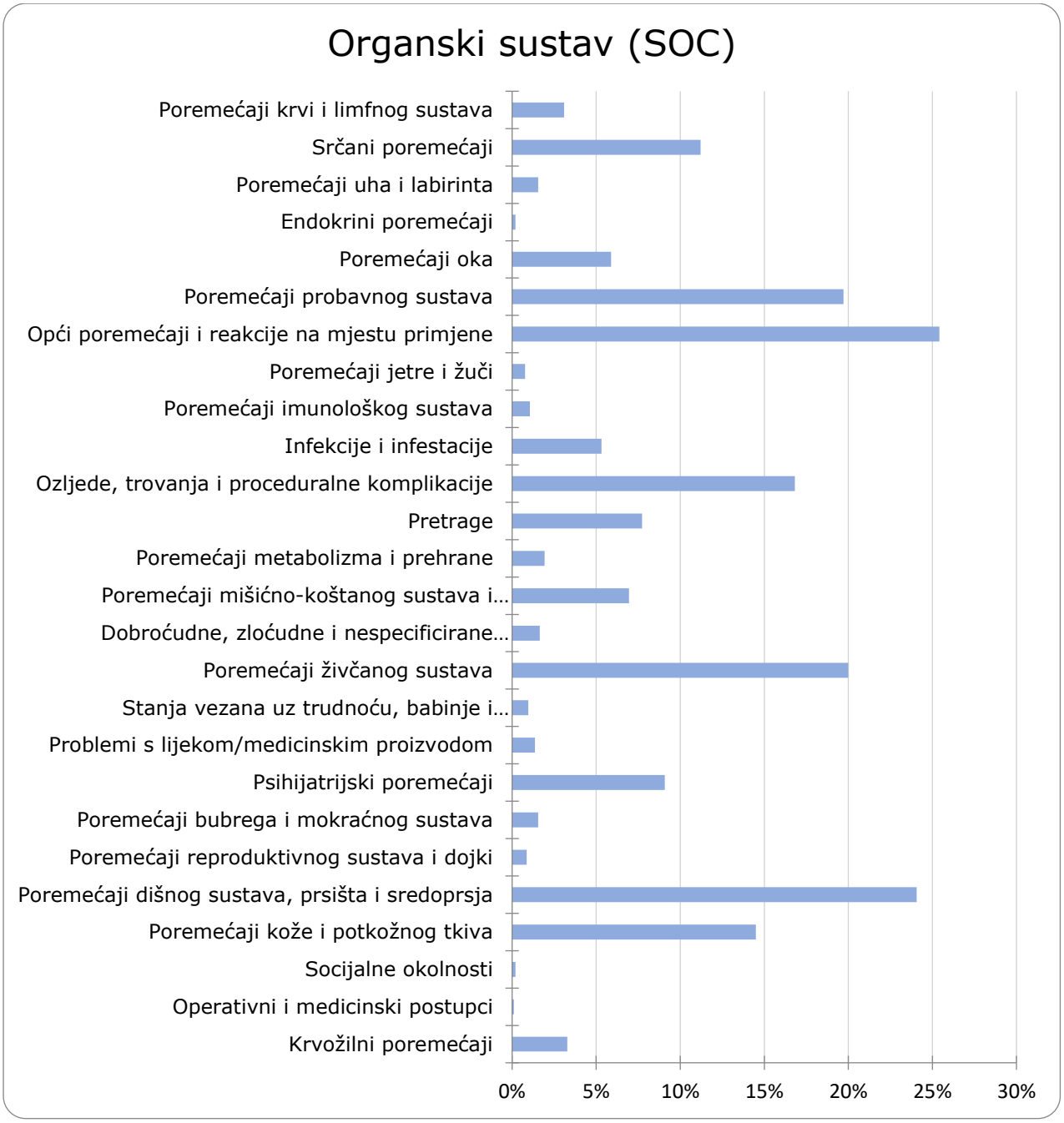
4.4. Nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

U tablici 7. prikazane su nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema klasifikaciji s obzirom na organske sustave (SOC klasifikacija). Na slici 10. podaci su prikazani grafički. Najviše nuspojava lijekova ATK skupine R03 zaprimljeno je za organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (263; 25.4%), a zatim za organske sustave Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (249; 24.1%), Poremećaji živčanog sustava (207; 20.0%), Poremećaji probavnog sustava (204; 19.7%), Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije (174; 16.8%), Poremećaji kože i potkožnog tkiva (150; 14.5%); Srčani poremećaji (116; 11.2%), Psihijatrijski poremećaji (94; 9.1%), Pretrage (80; 7.7%), Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (72; 7.0%), Poremećaji oka (61; 5.9%), Infekcije i infestacije (55; 5.3%), Poremećaji krvožilnog sustava (34; 3.3%), Poremećaji krvi i limfnog sustava (32; 3.1%), Poremećaji metabolizma i prehrane (20; 1.9%), Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) (17; 1.6%), Poremećaji uha i labirinta (16; 1.5%), Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava (16; 1.5%), Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom (14; 1.4%), Poremećaji imunološkog sustava (11; 1.1%), Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje (10; 1.0%), Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki (9; 0.9%), Poremećaji jetre i žuči (8; 0.8%) te Endokrini poremećaji i Socijalne okolnosti s po 2 prijavljene nuspojave (0.2%). Najmanje nuspojava lijekova ATK skupine R03 zabilježeno je za organski sustav Operativni i medicinski postupci, u čijoj je kategoriji zabilježena samo jedna nuspojava, odnosno 0.1 %.

Tablica 7. Nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema klasifikaciji s obzirom na organske sustave (SOC klasifikacija)

ORGANSKI SUSTAV (SOC)	BROJ NUSPOJAVA	POSTOTNI UDIO
Poremećaji krvi i limfnog sustava	32	3.1%
Srčani poremećaji	116	11.2%
Poremećaji uha i labirinta	16	1.5%
Endokrini poremećaji	2	0.2%
Poremećaji oka	61	5.9%
Poremećaji probavnog sustava	204	19.7%
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	263	25.4%
Poremećaji jetre i žuči	8	0.8%
Poremećaji imunološkog sustava	11	1.1%
Infekcije i infestacije	55	5.3%
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	174	16.8%
Pretrage	80	7.7%
Poremećaji metabolizma i prehrane	20	1.9%
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	72	7.0%
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	17	1.6%
Poremećaji živčanog sustava	207	20.0%
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	10	1.0%
Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	14	1.4%
Psihijatrijski poremećaji	94	9.1%
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	16	1.5%
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	9	0.9%
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	249	24.1%

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	150	14.5%
Socijalne okolnosti	2	0.2%
Operativni i medicinski postupci	1	0.1%
Krvožilni poremećaji	34	3.3%



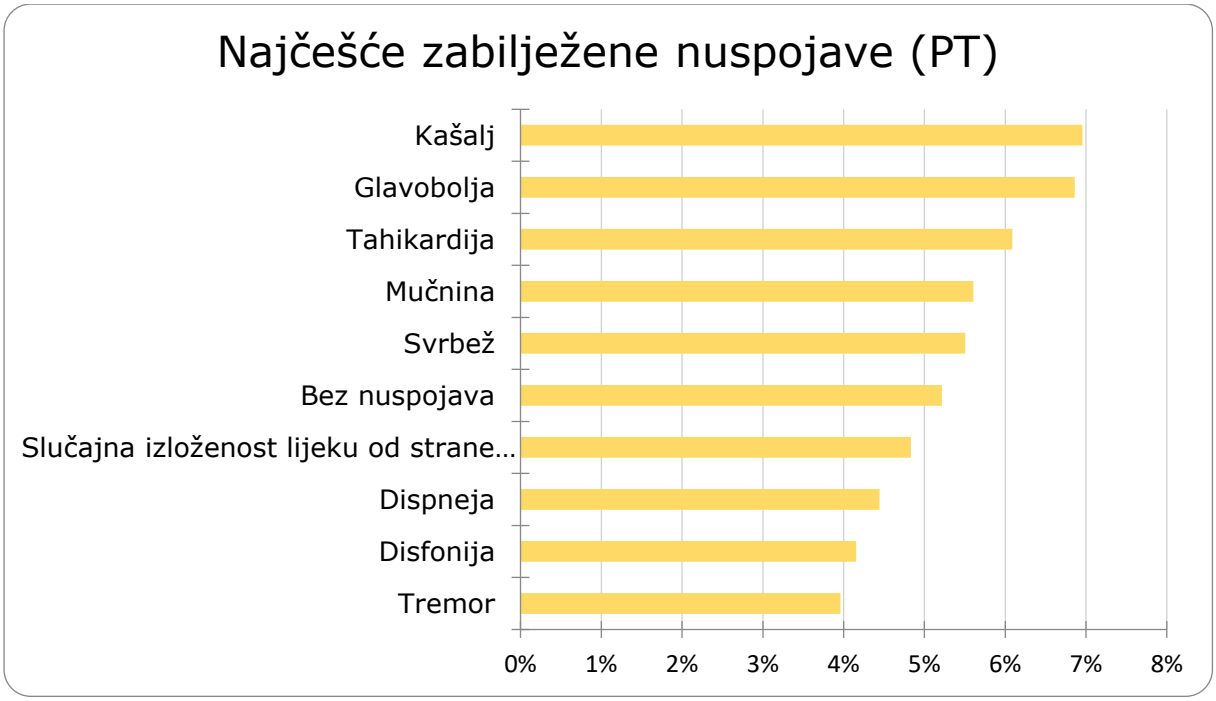
Slika 13. Grafički prikaz nuspojava lijekova ATK skupine R03 prema klasifikaciji s obzirom na organske sustave (SOC klasifikacija)

4.5. Najčešće prijavljene nuspojave (PT) lijekova ATK skupine R03

Tablica 8. prikazuje najčešće prijavljene nuspojave (PT) lijekova ATK skupine R03. Najčešće zabilježena nuspojava lijekova ATK skupine R03 je kašalj – zabilježene su 72 nuspojave (7.0%). Nakon toga slijede: glavobolja (71; 6.9%), tahikardija (63; 6.1%), mučnina (58; 5.6%), svrbež (57; 5.5%), slučajna izloženost lijeku od strane djeteta (50; 4.8%), dispneja (46; 4.4%), disfonija (43; 4.2%) i tremor (41, 4.0%). U 54 prijave (5.2%) nije zabilježena nuspojava lijeka. Na slici 11. podaci su prikazani grafički.

Tablica 8. Najčešće prijavljene nuspojave (PT) lijekova ATK skupine R03

NAJČEŠĆE ZABILJEŽENE NUSPOJAVE (PT)	BROJ NUSPOJAVA	POSTOTNI UDIO
Kašalj	72	7.0%
Glavobolja	71	6.9%
Tahikardija	63	6.1%
Mučnina	58	5.6%
Svrbež	57	5.5%
Bez nuspojava	54	5.2%
Slučajna izloženost lijeku od strane djeteta	50	4.8%
Dispneja	46	4.4%
Disfonija	43	4.2%
Tremor	41	4.0%



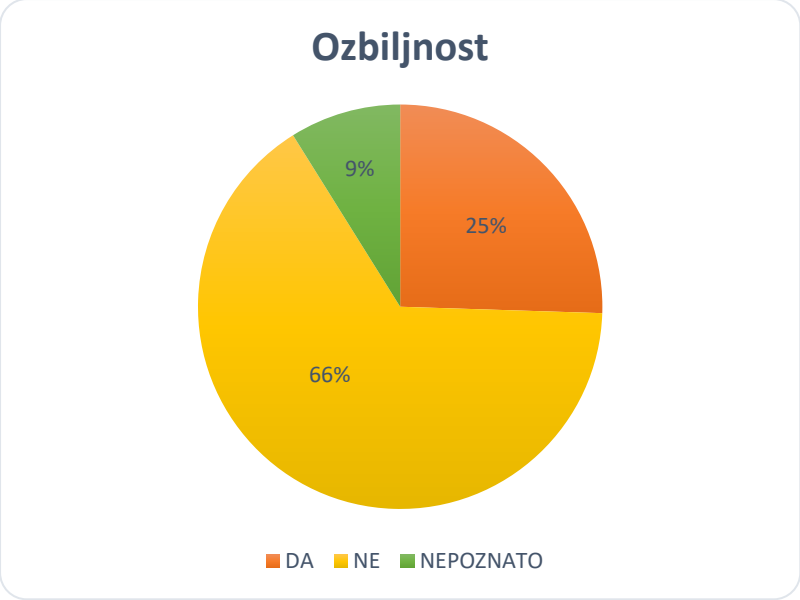
Slika 14. Grafički prikaz najčešće prijavljenih nuspojava (PT) lijekova ATK skupine R03

4.6. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema ozbiljnosti

Od ukupno 1035 prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, 264 prijave, odnosno 25.5 %, ispunjavalo je najmanje jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju kao ozbiljne, odnosno ocijenjene su ozbiljnima. 679 prijava, odnosno 65.6% nije ispunjavalo niti jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju kao ozbiljne, odnosno nisu ocijenjene ozbiljnima. Od 1035 prijava sumnji na nuspojave, za 92 slučaja (8.9%) nije poznat podatak o ozbiljnosti prijave. Rezultati su prikazani u tablici (Tablica 9.) i grafički (Slika 12.).

Tablica 9. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema ozbiljnosti

Ozbiljna prijava	***Broj slučajeva***	***Postotni udio***
DA	264	25.5%
NE	679	65.6%
NEPOZNATO	92	8.9%



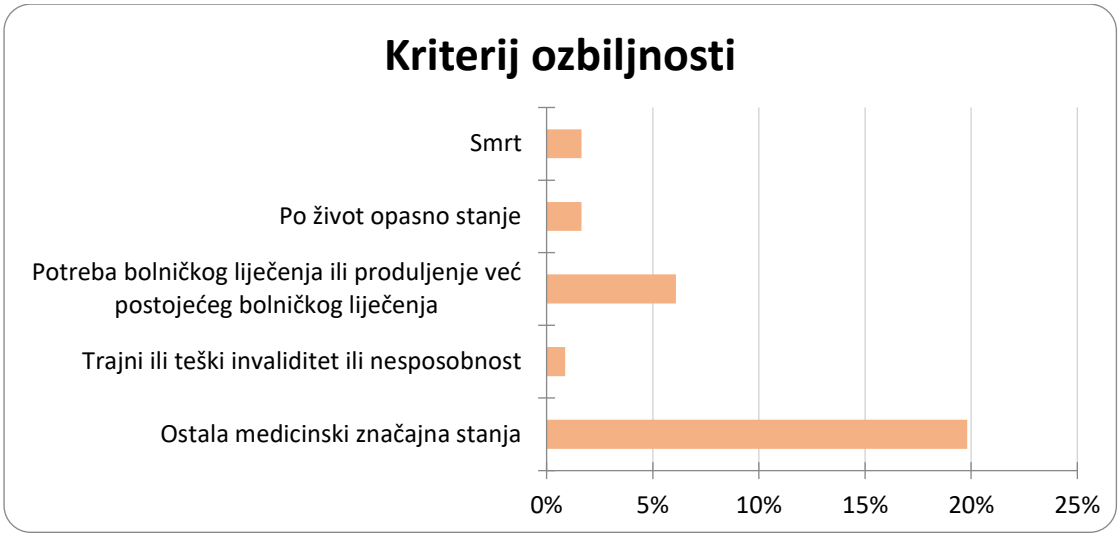
Slika 15. Grafički prikaz prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema ozbiljnosti

Ozbiljnost prijava sumnji na nuspojave ocjenjuje se prema kriterijima ozbiljnosti, prikazanim u Tablici 10. U 9 slučajeva (0.9%) došlo je do trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti. U 17 (1.6%) slučajeva nuspojave su klasificirane kao opasne po život te je u isto toliko slučajeva došlo do smrti pacijenta. Potreba za bolničkim liječenjem ili produljenjem već postojećeg bolničkog liječenja zabilježena je u 63 slučaja (6.1%). Najviše slučajeva klasificirano je ozbiljnima prema kriteriju ostala medicinski značajna stanja (205; 19.8%). Na Slici 13. podaci su prikazani grafički.

Tablica 10. Prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema kriterijima ozbiljnosti

KRITERIJ OZBILJNOSTI	BROJ SLUČAJEVA	POSTOTNI UDIO
Smrt	17	1.6%
Po život opasno stanje	17	1.6%
Potreba bolničkog liječenja ili produljenje već	63	6.1%

postojećeg bolničkog liječenja		
Trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost	9	0.9%
Ostala medicinski značajna stanja	205	19.8%



Slika 16. Grafički prikaz prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema kriterijima ozbiljnosti

4.7. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema godinama

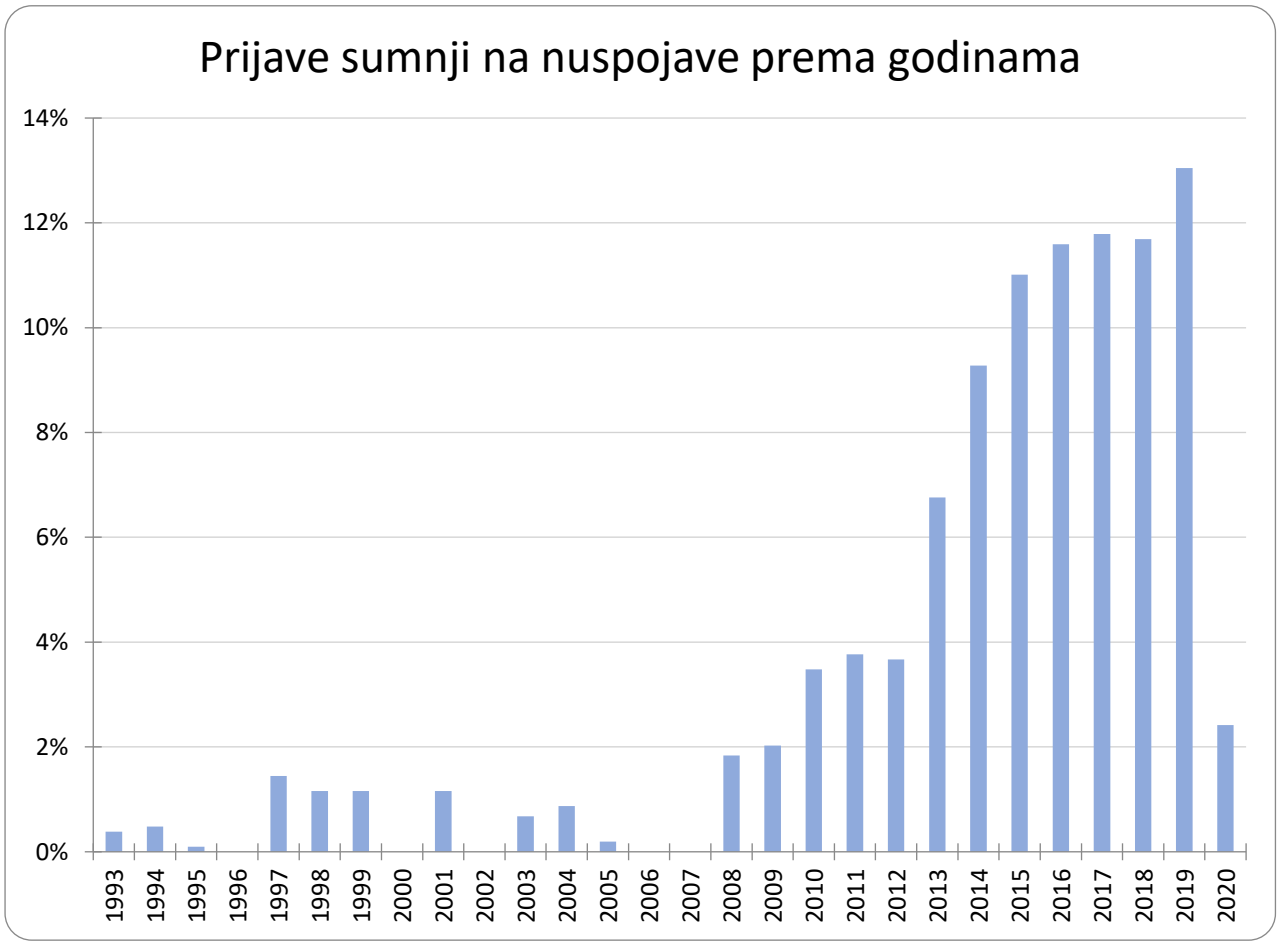
Od ukupno 1035 prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, zabilježenih u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine, u 2019. godini je zaprimljeno 135, odnosno 13.0% prijava sumnji na nuspojave, što je najveći godišnji broj prijava sumnji na nuspojave u navedenom razdoblju. Zatim slijedi 2017. godina sa 122 prijave sumnji na nuspojave (11.8%), a vrlo blisko ju slijede 2018. godina, sa 121 prijavom sumnji na nuspojave (11.7%) i 2016. godina sa 120 prijava sumnji na nuspojave (11.6%). 2015. godine zabilježeno je 114 prijava sumnji na nuspojave (11.0%), 2014. godine 96 (9.3%), 2013. godine 70 (6.8%), 2011. godine 39 (3.8%), 2012. godine 38 (3.7%) te 2010. godine 36 prijava sumnji na nuspojave (3.5%).

21 prijava sumnji na nuspojave zabilježena je 2009. godine (2.0%), 19 (1.8%) 2008. godine i 15 prijava sumnji na nuspojave zaprimljeno je 1997. godine (1.4%). U razdoblju od 1998. do 2001. ukupno je zabilježeno 36 prijava sumnji na nuspojave, s time da 2000. nije zabilježena niti jedna prijava (0.0%), a u ostalim godinama je zabilježeno u svakoj po 12 (1.2%) prijava sumnji na nuspojave. 2004. godine zaprimljeno je 9 prijava sumnji na nuspojave (0.9%), 2003. godine 7 (0.7%), 1994. godine 5 (0.5%), 1993. godine 4 (0.4%) te 2005. godine 2 prijave sumnji na nuspojave (0.2%). 1995. godine je zaprimljena samo jedna prijava sumnje na nuspojavu (0.1%), dok 1996., 2000., 2002., 2006. i 2007. godine nije zabilježena niti jedna prijava sumnje na nuspojavu (0.0%). U razdoblju od 1.1. do 15.3. 2020. godine zabilježeno je 25 prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, što iznosi 2.4 %. Podaci su prikazani u tablici (Tablica 11.) i grafički (Slika 14.) .

Tablica 11. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema godinama

GODINA	BROJ SLUČAJEVA	POSTOTNI UDIO
1993.	4	0.4%
1994.	5	0.5%
1995.	1	0.1%
1996.	0	0.0%
1997.	15	1.4%
1998.	12	1.2%
1999.	12	1.2%
2000.	0	0.0%
2001.	12	1.2%
2002.	0	0.0%
2003.	7	0.7%
2004.	9	0.9%
2005.	2	0.2%
2006.	0	0.0%
2007.	0	0.0%
2008.	19	1.8%
2009.	21	2.0%
2010.	36	3.5%
2011.	39	3.8%
2012.	38	3.7%
2013.	70	6.8%

2014.	96	9.3%
2015.	114	11.0%
2016.	120	11.6%
2017.	122	11.8%
2018.	121	11.7%
2019.	135	13.0%
2020.	25	2.4%



Slika 17. Grafički prikaz prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema godinama

4.8. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R i antiastmatika prema postotnom udjelu prema godinama (2005.-2018.)

U razdoblju od 2005. do 2018. godine najveći udio prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R zabilježen je 2016. godine. Zaprimljeno je ukupno 3486 prijava, od kojih se 197 odnosilo na lijekove ATK skupine R (5.7%). Zatim slijede 2015. godina s ukupno 3519 prijava, od kojih je 188 prijava na lijekove ATK skupine R (5.3%), 2014. i 2017. godina s postotnim udjelom u R skupini 5.2% (162 prijave od ukupno 3112 za 2014. i 199 prijava od ukupno 3840 za 2017. godinu) i 2013. godina sa 125 prijava od ukupno 2491 (5.0%). 2012. i 2018. godine zabilježen je postotni udio prijava od 3.8% (73 prijave od ukupno 1923 prijava za 2012. i 153 prijave od ukupno 4017 prijava za 2018. godinu), a 2005. i 2006. godine postotni udio prijava je iznosio 3.0% (15 od ukupno 498 prijava za 2005. i 24 od ukupno 790 prijava za 2006. godinu). 2011. godine je zaprimljeno 58 prijava od ukupno 2040 prijava (2.8%), a 2007. su zaprimljene 23 prijave na lijekove ATK skupine R od ukupno 856 prijava (2.7%). 2010. godine je postotni udio prijava također iznosio 2.7% (36/1338). U razdoblju od 2005. do 2018. najmanji udio prijava, 2.4%, na lijekove ATK skupine R zabilježen je 2008. i 2009. godine (30 od ukupno 1265 prijava za 2008. i 28 od ukupno 1165 prijava za 2009. godinu).

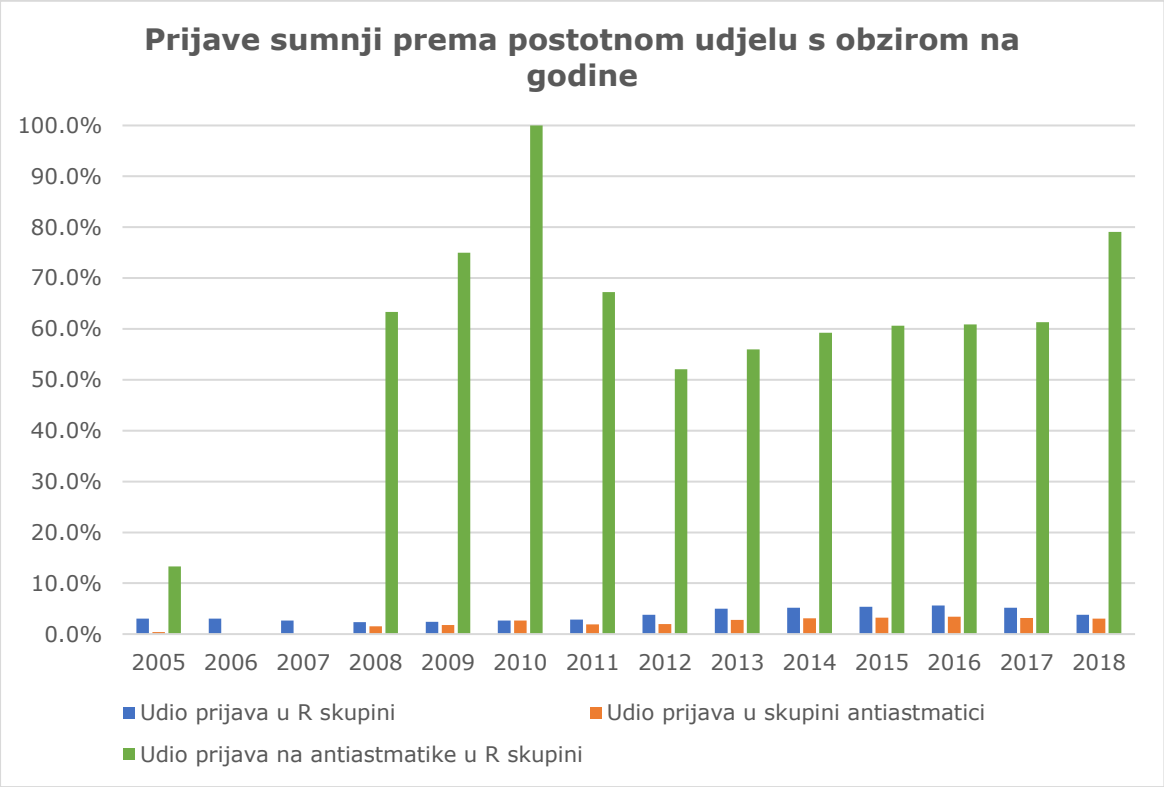
Prema godinama u razdoblju od 2005. do 2018. godine najveći udio prijava na antiastmatike zabilježen je 2016. godine s postotnim udjelom od 3.4%. Od ukupno 3486 prijava, 120 se odnosilo na antiastmatike. 2015. i 2017. godine zabilježen je postotni udio od 3.2% (114/3519 za 2015. i 122/3840 za 2017. godinu). Zatim slijede 2014. godina s postotnim udjelom 3.1% (96/3112), 2018. godina s 3.0% (121/4017), 2013. godina s 2.8% (70/2491), 2010. godina s 2.7% (36/1338), 2012. godina s 2.0% (38/1923), 2011. godina s 1.9% (39/2040), 2009. godina s 1.8% (21/1165) i 2008. godina s 1.5% (19/1265). 2005. godine zabilježen je najmanji udio prijavljenih sumnji na nuspojave antiastmatika; od ukupno 498 prijava samo su se 2 prijave odnosile na antiastmatike (0.4%). 2006.

i 2007. godine nije zabilježena niti jedna prijava sumnje na nuspojave antiastmatika, stoga je postotni udio 0.0% (0/790; 0/856).

Antiastmatici su unutar ATK skupine R zauzimali najveći udio 2010. godine, 100%, s 36 prijava sumnji na nuspojave antiastmatika od ukupno 36 prijave sumnji na nuspojave ATK skupine R. Zatim slijede 2018. godina sa 79.1%, 2009. godina s postotnim udjelom 75% (21/28), 2011. godina sa 67.2% (39/58), 2008. godina sa 63.3% (19/30), 2017. godina sa 61.3% (122/199), 2016. godina sa 60.9% (120/197), 2015. godina sa 60.6% (114/188), 2014. godina s 59.3% (96/162), 2013. godina s 56.0% (70/125) i 2012. godina s 52.1% (38/73). 2005. godine se 13.3% (2/15) prijava odnosilo na antiastmatike u ATK skupini R, što je najmanji postotak u navedenom razdoblju. 2006. i 2007. godine nije zabilježen niti jedan slučaj prijave sumnji na nuspojave antiastmatika unutar skupine R, stoga taj udio iznosi 0.0%. Podaci su prikazani u tablici (Tablica 12.) i grafički (Slika 15.).

Tablica 12. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R i antiastmatika prema postotnom udjelu s obzirom na godine (2005.-2018.)

Godina	*Ukupan broj prijava*	*Broj prijava u R skupini*	*Udio prijava u R skupini*	*Broj prijava u skupini antiastmatici*	*Udio prijava u skupini antiastmatici*	*Udio prijava na antiastmatike u R skupini*
2005.	498	15	3.0%	2	0.4%	13.3%
2006.	790	24	3.0%	0	0.0%	0.0%
2007.	856	23	2.7%	0	0.0%	0.0%
2008.	1265	30	2.4%	19	1.5%	63.3%
2009.	1165	28	2.4%	21	1.8%	75.0%
2010.	1338	36	2.7%	36	2.7%	100.0%
2011.	2040	58	2.8%	39	1.9%	67.2%
2012.	1923	73	3.8%	38	2.0%	52.1%
2013.	2491	125	5.0%	70	2.8%	56.0%
2014.	3112	162	5.2%	96	3.1%	59.3%
2015.	3519	188	5.3%	114	3.2%	60.6%
2016.	3486	197	5.7%	120	3.4%	60.9%
2017.	3840	199	5.2%	122	3.2%	61.3%
2018.	4017	153	3.8%	121	3.0%	79.1%



Slika 18. Grafički prikaz prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R i antiastmatika prema postotnom udjelu s obzirom na godine (2005.-2018.)

5. Rasprava

HALMED svakodnevno zaprima prijave sumnji na nuspojave lijekova, a temeljem analize svih prijava svake godine objavljuje Izvješće o prijavama sumnji na nuspojave lijekova. Na internetskoj stranici HALMED-a dostupan je kronološki pregled izvješća počevši od 2005. godine. Važno je napomenuti da se te prijave odnose na sumnje na nuspojave lijekova, odnosno na svaki medicinski događaj za koji ne mora nužno biti utvrđena uzročno-posljedična povezanost s lijekom. Prema Pravilniku o farmakovigilanciji, sumnja na moguću uzročno-posljedičnu povezanost između primjene lijeka i nuspojave dovoljan je razlog za prijavljivanje. Praćenje prijava sumnji na nuspojave te izrada godišnjih izvješća važni su radi praćenja tendencije kretanja broja prijava prema određenim kategorijama te posljedično, mogućnosti uspoređivanja podataka kroz godine. Navedeni podaci mogu pridonijeti i poboljšanju samog procesa otkrivanja, procjene, razumijevanja, prevencije i postupanja u slučaju nuspojava lijekova.

U razdoblju od 1.1.1993. godine do 15.3.2020. godine, u Republici Hrvatskoj zaprimljeno je ukupno 1035 prijava sumnji na nuspojave za lijekove koji prema ATK klasifikaciji spadaju u skupinu R03 – Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova (antiastmatici). Od 1035 prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, najviše prijava, 247 (23.9%), je zaprimljeno za skupinu pacijenata koji spadaju u skupinu životne dobi od 45 do 64 godine i za skupinu životne dobi od 65 do 74 godine, 168 (16.2 %). Za pacijente koji imaju više od 75 godina broj slučajeva je 94 (9.1%). Ovi podaci nam govore da se gotovo pola prijavljenih sumnji na nuspojave (509, 49.2%) dogodilo u osoba starije životne dobi. Astma predstavlja veći rizik za stariju populaciju upravo zato što je veća šansa da će doći do otkazivanja respiratornih organa i pogađa 4-8% ljudi starijih od 65 godina (22). Dobiveni podaci podupiru činjenicu da se incidencija nuspojava induciranih lijekovima povećava zbog uznapredovale životne dobi starijih pacijenata i zbog dugotrajnog korištenja

više lijekova istovremeno (polifarmacija). Upravo zbog toga, lijekovi za liječenje astme i kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB) kod starijih pacijenata mogu predstavljati rizik za razvoj većeg broja nuspojava (23).

β2-agonisti mogu uzrokovati hipokalijemiju koja se može pogoršati u slučaju ako se istovremeno koriste i drugi lijekovi koji uzrokuju manjak kalija (diuretici, kortikosteroidi i teofilin). Osim hipokalijemije, neke blaže nuspojave, poput tremora i promjene krvnog tlaka, mogu imati veći značaj za starije pacijente. Unatoč tome, dugotrajna primjena β2-agonista može smanjiti incidenciju nuspojava kao rezultat subsenzitivnosti β-receptora. Osim β2-agonista, za liječenje astme i KOPB se koriste oralni i inhalacijski kortikosteroidi. Dugotrajna primjena oralnih kortikosteroida može uzrokovati ozbiljne nuspojave (potisnuta funkcija nadbubrežne žlijezde, gubitak kosti, stanjivanje kože i formiranje mrene). Za razliku od β2-agonista, oralni kortikosteroidi mogu povećati ekspresiju β2-adrenoceptora. Korištenje teofilina u liječenju astme i KOPB je dosta kontroverzno, upravo zbog toga što imaju širok spektar nuspojava i podložni su lijek-lijek interakcijama. Nuspojave mogu biti blage ili opasne po život, a uključuju mučninu i povraćanje ili sinusne i supraventikularne tahikardije. Za razliku od β2-agonista, kortikosteroida i teofilina, inhalacijski antikolinergični lijekovi (npr. ipratropijev bromid i oksitropijev bromid) su općenito sigurniji lijekovi za starije pacijente jer se pojavljuju blaže nuspojave poput neugodnog okusa i suhoće usta (23).

U razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine zaprimljeno je 526 (50.8%) prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 za pacijente ženskog spola te 459 (44.3%) za pacijente muškog spola. Malo veća prevalencija u žena bi mogla biti objašnjena time da astma ima veću incidenciju u žena, posebice u određenim stadijima puberteta. Za razliku od muškaraca, žene inače osjećaju više simptoma i češće koriste lijekove za liječenje astme (24). Istraživanja su pokazala da učinak određenog lijeka ovisi o spolu, upravo zbog različitih genetskih karakteristika. Kod žena se pokazalo da češće boluju od alergijske astme i osjete više nuspojava. Iako je

prevalencija astme veća kod muškaraca nego kod žena u predadolescentnom razdoblju, taj trend se mijenja nakon adolescencije. To se može objasniti činjenicom da se muški dišni putovi sporije razvijaju u usporedbi s volumenom pluća te su senzitizirani na kućne alergene (prašina, mačja dlaka). Razlika između spolova zapravo započinje za vrijeme gestacije; kod muškog fetusa pluća sazrijevaju sporije i kasnije se razvija surfaktant. Nuspojave antiastmatika se češće javljaju kod žena nego kod muškaraca. S obzirom da žene imaju duže vrijeme izlučivanja lijeka, nuspojave uzrokovane teofilinom i hipersomnija uzrokovana antihistaminicima prve generacije i cetirizinom, se češće pojavljuju u žena (25).

Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 kategorizirane su prema djelatnoj tvari na koje su najčešće prijavljene sumnje na nuspojave lijekova. Od ukupno 1035 zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave, 721 (69.7%) prijava se odnosila na lijekove s navedenim djelatnim tvarima: salubutamol, montelukast, deksametazon, teofilin, kombinacija budezonid i formoterol, kombinacija flutikazon i salmeterol, flutikazon, kombinacija glikopironij i indakaterol, indakaterol i budezonid. Najveći broj prijava odnosio se na salbutamol sa 122 slučaja (11.8%), zatim montelukast sa 121 slučajem (11.7%) te naposlijetku deksametazon sa 110 prijava, odnosno 10.6%.

Za usporedbu, pregledani su podaci na razini Europske unije, na stranici EudraVigilance - Europske baze podataka prijava sumnji na nuspojave lijekova. Na toj se stranici mogu pregledati izvješća o nuspojavama prema imenu lijeka i imenu djelatne tvari za centralizirano odobrene lijekove, a za lijekove koji nisu odobreni centraliziranim putem samo prema imenu djelatne tvari (26). Svi lijekovi moraju imati odobrenje prije puštanja na tržište, a u Europskoj uniji postoje dva glavna puta odobrenja: centralizirano i nacionalno odobrenje. Većinu novih inovativnih lijekova ocjenjuje EMA (*European Medicines Agency*) i odobrava Europska komisija kako bi bili pušteni na tržište u EU, dok se generički lijekovi te lijekovi koji

se izdaju bez recepta ocjenjuju i odobravaju na nacionalnoj razini u EU (27).

Salbutamol, montelukast i deksametazon odobreni su u Republici Hrvatskoj nacionalnim postupkom. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave do 21.3.2020. je za lijekove s djelatnom tvari deksametazon, 30,240, zatim za lijekove s djelatnom tvari salbutamol, 13,716, te za lijekove s djelatnom tvari montelukast, 11,437 prijava, što se razlikuje od podataka nacionalne razine gdje je najveći broj prijava sumnji na nuspojave zabilježen za salbutamol (122), zatim montelukast (121) te deksametazon (110). Gledajući na nacionalnoj razini broj prijava sumnji na nuspojave je poprilično ravnomjerno raspoređen, od ukupno 353 prijave za lijekove s djelatnim tvarima salbutamol, montelukast i deksametazon, 34.6% odnosi se na salbutamol, 34.3% na montelukast i 31.2% na deksametazon. Na razini EEA (*European Economic Area*) i Non EEA (*Non European Economic Area*) od ukupno 55,393 prijava sumnji na nuspojave za lijekove s djelatnim tvarima salbutamol, montelukast i deksametazon, 54.6% se odnosi na lijekove s djelatnom tvari deksametazon, 24.8% na lijekove s djelatnom tvari salbutamol i 20.6% na lijekove s djelatnom tvari montelukast.

Najveći broj nuspojava lijekova ATK skupine R03, 263 (25.4%), zaprimljen je za organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene, zatim za organski sustav Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (249; 24.1%) te za organski sustav Poremećaji živčanog sustava (207; 20.0%). Usporedimo li prijavljene nuspojave s onima navedenim u uputi o lijeku za lijekove s djelatnim tvarima salbutamol, montelukast i deksametazon, možemo vidjeti kako se za neke nuspojave podaci podudaraju, ali ne za sve.

Ventolin (100 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija) je lijek koji se koristi za smanjenje simptoma astme, bronhospazma i/ili reverzibilne bronhoopstrukcije. Djelatna tvar je salbutamol koji djeluje kao agonist β2-adrenergičnih receptora. U organskom sustavu Poremećaji

živčanog sustava kao česte nuspojave navode se tremor i glavobolja. Glavobolja je prema podacima iz Republike Hrvatske navedena kao druga najčešća nuspojava (71; 6.9%) za lijekove ATK skupine R03. Za organski sustav Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja naveden je paradoksni bronhospazam, ali se on vrlo rijetko pojavljuje. Od nuspojava koje se često pojavljuju navodi se i tahikardija koja spada u organski sustav Srčani poremećaji, a prema podacima iz Republike Hrvatske spada u tri najčešće nuspojave (63; 6.1%) lijekova ATK skupine R03 (28).

Singulair (10 mg filmom obložene tablete) je lijek koji se koristi za liječenje astme kao dodatna terapija za bolesnike koji boluju od blage do umjereno teške trajne astme koja nije dobro kontrolirana uzimanjem inhalacijskih kortikosteroida i u kojih se primjenom kratkodjelujućih β2-agonista „po potrebi" ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme. Djelatna tvar Singulaira je montelukast, a djeluje kao antagonist leukotrienskih receptora. Česta nuspojava je pireksija koja spada u organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene, a u tu skupinu spadaju i umor, malaksalost i edem koji se pojavljuju manje često. U organskom sustavu Poremećaji živčanog sustava, manje često se javljaju omaglica, napadaji, omamljenost i parestezija/hipoestezija. Manje često se također javlja epistaksa, a vrlo rijetko Churg-Straussov sindrom i plućna eozinofilija. Ove nuspojave spadaju u organski sustav Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (29).

Deksametazon (20 mg tablete) je sintetski kortikosteroid koji se koristi u liječenju akutne egzacerbacije astme kada je prikladna primjena oralnog kortikosteroida. Za organski sustav Poremećaji živčanog sustava kao nuspojave se navode povećani intrakranijalni tlak s papiloedemom u djece (pseudotumor cerebri) obično nakon prestanka liječenja; manifestacije latentne epilepsije, pojačani napadaji kod manifestne epilepsije, vrtoglavica i glavobolja, dok se za organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene kao nuspojave navode usporeno zacjeljivanje rana, nelagoda,

malaksalost, sindrom ustezanja steroida. Za organski sustav Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja kao nuspojava se navodi štucanje (30).

Najčešća zabilježena nuspojava u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. je kašalj - prijavljene su 72 nuspojave, odnosno iznosi 7.0%.

Prema ozbiljnosti u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. 264 prijave sumnji na nuspojave (25.5%) su ispunjavale najmanje jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju kao ozbiljne. Većinski dio prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 ipak se odnosi na one koje nisu ocijenjene kao ozbiljne (679; 65.6%). U 17 slučajeva došlo je do smrti pacijenta. Najviše ozbiljnih prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 klasificirano je prema kriteriju ostala medicinski značajna stanja (205; 19.8%). Pod ostala medicinski značajna stanja spadaju nuspojave navedene na Listi ozbiljnih nuspojava koje HALMED objavljuje na svojim internetskim stranicama. HALMED na temelju članka 41. Pravilnika o farmakovigilanciji objavljuje popis nuspojava koje se klasificiraju kao ozbiljne, a nisu jednoznačno određene kriterijima ozbiljnosti sukladno Smjernici o dobroj farmakovigilancijskoj praksi (GVP) Modul VI - Postupci i izvještavanje o nuspojavama lijekova, radi harmonizacije ocjene ozbiljnosti pojedinih nuspojava. Popis tih nuspojava, kodiranih prema MedDRA-i naveden je u IME (*Important Medical Events*) listi koju izdaje MSSO (*Maintenance and Support Services Organization*), a na svojim internetskim stranicama objavljuje EMA. Te nuspojave svrstavaju se u kategoriju "medicinski značajnih stanja". Popis se bazira na PT razini kodiranja u MedDRA-i koja se u većini slučajeva rabi za pretraživanja baze i u analizama. Nakon što se nuspojava kodira u LLT-u na temelju verbatima automatski mu se pridružuju nadređene kategorije. Ozbiljnost LLT-a treba provjeriti prema pridruženom PT-u (31).

Od ukupno 1035 prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, zabilježenih u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine, najviše prijava sumnji na nuspojave, 135 (13.0%) zaprimljeno je 2019. godine, a 1996.,

2000., 2002., 2006. i 2007. nije zabilježena niti jedna prijava sumnje na nuspojavu. Usporedimo li s prethodnom, 2018. godinom u kojoj je zabilježena 121 prijava, zamjećuje se porast prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 od 11.6%, a usporedbom s ostalim godinama možemo primijetiti trend rasta prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj.

Na HALMED-ovim internetskim stranicama dostupna su Izvješća o nuspojavama, za razdoblje od 2005. do 2018. godine. Analizom ovih izvješća vidimo da je 2016. godine zabilježen najveći udio prijava na lijekove ATK skupine R, 5.7%. Najveći udio prijava na antiastmatike zabilježen je također 2016. godine s 3.4% prijava, odnosno 120 prijava od ukupno 3486 prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj. Unutar ATK skupine R antiastmatici su zauzimali najveći udio 2010. godine, 100 %, s 36 prijava sumnji na nuspojave antiastmatika od ukupno 36 prijava sumnji na nuspojave ATK skupine R. U razdoblju od 2005. do 2018. godine u prosjeku ATK skupina R zauzima 4.3% prijava sumnji na nuspojave u odnosu na prijave ostalih skupina, a prosječno 2.6% od ukupnih prijava čine prijave sumnji na nuspojave antiastmatika. U prosjeku 60.9% prijava sumnji na nuspojave iz ATK skupine R odnosi se na antiastmatike.

6. Zaključak

Astma je kronična bolest dišnih putova, a ujedno je i najčešća kronična bolest u djece diljem cijelog svijeta. Procjenjuje se da oko 339 milijuna ljudi boluje od astme (32). U Republici Hrvatskoj je zaprimljeno ukupno 1035 prijava sumnji na nuspojave antiastmatika (ATK skupina R03) u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine.

Najviše prijava zaprimljeno je za pacijente životne dobi između 45 do 64 godina, a prema spolu, veći je broj prijava zaprimljen za pacijente ženskog spola, premda je taj broj gotovo jednak kao i za pacijente muškog spola. Najveći broj prijava zaprimljen je za lijekove s djelatnim tvarima salbutamol, montelukast i deksametazon. Najveći broj nuspojava zabilježen je za organske sustave Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene, Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja i Poremećaji živčanog sustava, a najčešće prijavljena nuspojava je kašalj. Većina prijava nije ocijenjena ozbiljnima, a u 17 slučajeva došlo je do smrti pacijenta. Najviše slučajeva klasificirano je ozbiljnima prema kriteriju ostala medicinski značajna stanja. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljen je 2019. godine. Prisutan je trend porasta prijava sumnji na nuspojave antiastmatika u posljednjih 27 godina. U razdoblju od 2005. do 2018. godine u prosjeku se 60.9% prijava sumnji na nuspojave iz ATK skupine R odnosilo na antiastmatike.

Prema HALMED-ovim podacima iz 2018. godine, prijave sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bolesti dišnih putova bile su 9. po učestalosti prijava, a sami lijekovi 7. po potrošnji (potrošnja izražena u kunama).

Broj prijava sumnji na nuspojave u kontinuiranom je porastu proteklih godina, što govori u prilog većoj osviještenosti zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijekova o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave. Tome pridonosi kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijekova o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave. Svaka prijava sumnje na nuspojavu koristi se za kontinuiranu procjenu

sigurnosnog profila lijeka čime se osigurava da se u prometu nalaze samo oni lijekovi čiji je omjer koristi i rizika primjene pozitivan.

7. Literatura

1. BOUSQUET J, JEFFERY PK, BUSSE WW, JOHNSON M, VIGNOLA AM. Asthma. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2000;161(5):1720–45. [cited 2020 May 18]. Available from: https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9903102

2. HOLGATE ST. Pathogenesis of Asthma. Clin Exp Allergy [Internet]. 2008;38(6):872–97. [cited 2020 May 18]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2222.2008.02971.x

3. Jakopović M, Za Plućne Bolesti K, Jordanovac ". Značenje malih dišnih putova u astmi The Importance of Small Airways in Asthma. Medicus. 2013;22(1):33–6.

4. Busse WW, Sedgwick JB. Eosinophils in asthma. Ann Allergy. 1992 Mar;68(3):286–90.

5. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. Genes Immun [Internet]. 2006;7(2):95–100. [cited 2020 May 18]. Available from: https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364284

6. Ahmadi KR, Goldstein DB. Multifactorial Diseases: Asthma Genetics Point the Way. Curr Biol [Internet]. 2002;12(20):R702–4. [cited 2020 May 18]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982202012113

7. Initiative G. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2020). Rev Fr d'Allergologie d'Immunologie Clin [Internet]. 2020;36(6):685–704. [cited 2020 May 18]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf

8. Drake SM, Simpson A, Fowler SJ. Asthma Diagnosis: The Changing

Face of Guidelines. Pulm Ther [Internet]. 2019/07/01. 2019 Dec;5(2):103–15. [cited 2020 May 18]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026404

9. Svjetski dan astme – 3. svibnja 2016. godine. HALMED [Internet]. [cited 2020 May 18]. Available from: http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2016/Svjetski-dan-astme---3-svibnja-2016-godine/1548/

10. GINA Classification of Asthma Severity [Internet]. 2005. [cited 2020 May 18]. Available from: https://medicalcriteria.com/web/pulgina/

11. Draganić P, Škribulja M, Oštarčević S. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj. 2018;(Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)):171.

12. Gagro A. Značenje fenotipova astme za terapijski odabir Impact of Asthma Phenotypes on Therapeutic Selection. 2011;20(2):187–94.

13. Essential medicines and health products. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. EMA [Internet]. [cited 2020 May 18]. Available from: https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_atc/en/

14. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. 47th ed. Zagreb: Udruga poslovodaca u zdravstvu; 354 p.

15. ATC/DDD Index 2020. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. [cited 2020 May 18]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03DC03

16. Farmakovigilancija. Što je farmakovigilancija? Pojmovi. HALMED [Internet]. [cited 2020 May 18]. Available from: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/

17. Human regulatory. Pharmacovigilance: Overview. EMA [Internet].

[cited 2020 May 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview#ema-pharmacovigilance-system-section

18. Farmakovigilancija. Što je farmakovigilancija? Kako pratimo sigurnost lijekova. HALMED [Internet]. [cited 2020 May 18]. Available from: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Kako-pratimo-sigurnost-lijekova/

19. Pravilnik o farmakovigilanciji [Internet]. 2013. [cited 2020 May 18]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html

20. Farmakovigilancija. Kako prijaviti nuspojavu. HALMED [Internet]. [cited 2020 May 18]. Available from: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojavu/

21. MedDRA Hierarchy. Basics. How to use. Medicinal Dictionary for Regulatory Activities [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy

22. Kitch BT, Levy BD, Fanta CH. Late Onset Asthma. Drugs Aging [Internet]. 2000;17(5):385–97. [cited 2020 May 20]. Available from: https://doi.org/10.2165/00002512-200017050-00005

23. Mackenzie Newnham D. Asthma Medications and their Potential Adverse Effects in the Elderly. Drug Saf [Internet]. 2001;24(14):1065–80. [cited 2020 May 20]. Available from: https://doi.org/10.2165/00002018-200124140-00005

24. Pignataro FS, Bonini M, Forgione A, Melandri S, Usmani OS. Asthma and gender: The female lung. Pharmacol Res [Internet]. 2017;119:384–90. [cited 2020 May 20]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661816311446

25. Choi IS. Gender-Specific Asthma Treatment. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2011 Apr;3(2):74–80. [cited 2020 May 20]. Available from: http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4168%2Faair.2011.3.2.74

26. Online access to suspected side-effect reports. EudraVigilance [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: http://www.adrreports.eu/en/index.html

27. Authorisation of medicines. EMA [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines#centralised-authorisation-procedure-section

28. Sažetak opisa svojstava lijeka (SPC) Ventolin 100 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija. HALMED [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-18-02-01.pdf

29. Sažetak opisa svojstava lijeka (SPC) Singulair 10 mg filmom obložene tablete. HALMED [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Singulair-10-mg-filmom-oblozene-tablete-SPC.pdf

30. Sažetak opisa svojstava lijeka (SPC) Deksametazon 4 mg tablete, Deksametazon 8 mg tablete. HALMED [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Deksametazon-Krka-tablete-SPC_2.pdf

31. Farmakovigilancija. Lista ozbiljnih nuspojava. HALMED [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/

32. Asthma. Global prevalence. World Health Organization [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/asthma

8. Životopis

OSOBNE INFORMACIJE Bašić Ana

Milana Rustanbega 9, 51000 Rijeka, Croatia (Hrvatska)

+385955117894
ana.basic.ri@gmail.com

Spol Žensko | Datum rođenja 26/11/1995 | Državljanstvo: hrvatsko

RADNO ISKUSTVO

03/2020-Danas	Praktikant Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske Izrada diplomskog rada „Nuspojave lijekova ATK skupine R03 – Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova" Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić
09/2019-Danas	Student mentor Odjel za biotehnologiju
10/2019–Danas	Prodajni predstavnik u ljekarnama Heka natura d.o.o, Rijeka (Hrvatska) Prezentacija, promocija i prodaja prirodnih sokova (Rabenhorst) Edukacija kupaca o beneficijama prirodnih sokova Pisanje izvještaja baziranih na potrebama kupaca, problemima, interesima, konkurentnim proizvodima Davanje prijedloga o poboljšanju usluge i dodavanju novih proizvoda na tržište, ovisno u potražnji
01/2018-04/2018	Praktikant Centar za proteomiku i Zavod za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,

	Rijeka (Hrvatska) Eksperimentalni dio izrade završnog rada „Biotiniliacija protutijela i njihova primjena u protočnoj citometriji" Mentor: doc.dr.sc. Vanda Juranić Lisnić
10/2017-10/2019	Pomoćni radnik u farmaceutskoj industriji (proizvodnja) Jadran Galenski Laboratorij d.d. Rijeka (Hrvatska) Doprema sirovine, poluproizvoda i ambalaže Kontrola rad stroja/uređaja i reagiranje u slučaju zastoja ili odstupanja, te sudjelovanje u rješavanju istih Pravovremeno provođenje kontrole procesa u skladu sa specifikacijom, analiza rezultata te prijava odstupanja nadređenoj osobi Pravovremeno ispunjavanje proizvodne i prateće dokumentacije u skladu s GMP zahtjevima Održavanje čistoće proizvodnih prostorija, čistih hodnika i pomoćnih prostorija
06/2017– 07/2017	Praktikant u proizvodnji Jadran Galenski Laboratorij d.d. Rijeka (Hrvatska)

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2018-Danas	Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju, Diplomski studij Biotehnologija u medicini
2014-2018	Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju Preddiplomski studij Biotehnologija i istraživanje lijekova
2010–2014	Salezijanska klasična gimnazija, Rijeka (Hrvatska)

OSOBNE VJEŠTINE

Materinski jezik: Hrvatski

Strani jezici

	RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
talijanski	A1	A1	A1	A1	A1
engleski	C2	C2	C2	C2	C2
njemački	A1	A1	A1	A1	A1

Komunikacijske vještine: Odlične komunikacijske vještine stečene kroz razne studentske poslove, a najviše kroz posao prodajnog predstavnika

	Sudjelovanje u debatnoj skupini u srednjoj školi Mogućnost prilagodbe različitim kulturama (jeziku, ljudima)
Organizacijske / rukovoditeljske vještine	Dobre organizacijske vještine stečene u poslu prodajni predstavnik Dogovaranje i organizacija promocija s ljekarnama Organizacija i sudjelovanje u događajima na fakultetu; Dani otvorenih vrata
Poslovne vještine	- Komunikativna - Odgovorna - Marljiva - Snalažljiva
Digitalne vještine	Vješto baratanje Microsoft Office alatima (Word, Excel, PowerPoint, Outlook) i osnovno poznavanje programskih jezika (HTML, c++) Osnovno poznavanje programa za molekularnu mehaniku i modeliranje: UCSF Chimera, PyMol, Avogadro Osnovne vještine u statističkim programima Statistica i MedCalc Python - osnovne vještine
Vozačka dozvola	B

DODATNE INFORMACIJE

Članstva	- članica UsbRi (Udruga studenata biotehnologije)

Tečajevi	GMP (Good manufacturing practice)
Certifikati	DataCamp: Introduction to Python