

# Analiza prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova za liječenje sustavnih infekcija u razdoblju od 10 godina

---

Grgurević, Dea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:687989>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-31**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**I**

**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**DEA GRGUREVIĆ**

**ANALIZA PRIJAVLJENIH SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA ZA LIJEČENJE  
SUSTAVNIH INFEKCIJA U RAZDOBLJU OD 10 GODINA**

**Diplomski rad**

**Akademski godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Doris Rušić, mag. pharm.**

**Split, listopad 2022.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

### DIPLOMSKI RAD

**Kemijско-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet u Splitu  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 74. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 21. sjednici fakultetskog vijeća Kemijско-tehnološkog fakulteta i 14. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Doris Rušić, mag. pharm.

#### ANALIZA PRIJAVLJENIH SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA ZA LIJEČENJE SUSTAVNIH INFEKCIJA U RAZDOBLJU OD 10 GODINA

Dea Grgurević, 226

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je bio analizirati prijavljene sumnje na nuspojave lijekova iz ATK klasifikacije J – lijekovi za liječenje sustavnih infekcija, koje je zaprimala Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) od 1. siječnja 2011. godine do 31. prosinca 2020. godine. **Materijali i metode:** Izvor podataka bila je Vigibase, jedinstvena svjetska baza podataka Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Iz prijava sumnji na nuspojave lijekova analizirani su sljedeći podatci: dob i spol pacijenata, lijekovi s najvećim brojem prijava, ozbiljnost nuspojave, prijavitelji nuspojava, najčešće nuspojave i klasifikacija nuspojava prema organskim sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove, MedDRA. **Rezultati:** U određenom razdoblju od 10 godina ukupno je zaprimljena 6441 prijava sumnji na nuspojave. Osobe za koje su se prijavljivale sumnje na nuspojavu lijeka bile su u 57 % slučajeva ženskog spola, a najveći broj pacijenata pripadao je dobnoj skupini od 18 do 44 godine (21,7 %). Najčešći prijavitelji bili su liječnici (55,8 %), zatim farmaceuti (26,2 %), a ostalo su bili pacijenti/korisnici lijeka te drugi zdravstveni radnici. Od ukupno prijavljenih sumnji na nuspojave, 31,3 % opisano je kao ozbiljna nuspojava, a 64,8 % nije opisano kao ozbiljna nuspojava. Prema klasifikaciji nuspojava po organskim sustavima MedDRA, od ukupnih prijava sumnji na nuspojave, najviše ih je zabilježeno u skupini VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (40,4 %), zatim u skupini XXIII. Poremećaji kože i potkožnog tkiva (29 %), te u skupini VII. Poremećaji probavnog sustava (28,8 %). Najviše sumnji na nuspojave prijavljeno je za lijek amoksicilin/klavulanska kiselina (10,8 %), a za cjepiva su najčešće sumnje na nuspojave prijavljivali liječnici. **Zaključak:** Najviše prijava sumnji na nuspojave zaprimljeno je za osobe ženskog spola. Prijavitelji su većinom bili liječnici, a potom farmaceuti. Prijave sumnji na nuspojave većinski su se odnosile na skupinu općih poremećaja i reakcija na mjestu primjene, poremećaje kožnog i potkožnog tkiva te gastrointestinalne poremećaje. Lijek s najviše prijavljenih sumnji na nuspojave bio je amoksicilin/klavulanska kiselina.

**Ključne riječi:** antimikrobni lijekovi, nuspojave, HALMED

**Rad sadrži:** 60 stranica, 7 slika, 3 tablice, 64 literaturne reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm. – predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Dario Leskur, mag. pharm.
3. doc. dr. sc. Doris Rušić, mag. pharm. - mentor

**Datum obrane:** 18. 10. 2022.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

### DIPLOMA THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine In Split  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 74 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 21 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 14

**Mentor:** Doris Rušić PhD, MPharm.

### **ANALYSIS OF THE SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTION REPORTS OF DRUGS USED FOR TREATMENT OF SYSTEMIC INFECTIONS IN A PERIOD OF 10 YEARS**

Dea Grgurević, 226

**Objective:** The aim of this research was to analyze the reported suspected adverse drug reactions from ATC group J - drugs for the treatment of systemic infections, which were received by the Agency for Medicines and Medical Products (HALMED) from January 1, 2011 to December 31, 2020. **Materials and Methods:** The data source was VigiBase, the unique global database of the World Health Organization (WHO). The following data were analyzed from suspected adverse drug reaction reports: age and sex of patients, drugs with the highest number of reports, severity of adverse reactions, adverse reaction reporters, most common adverse reactions and adverse drug reaction classification according to MedDRA system organ classification. **Results:** In the observed period of 10 years, a total of 6441 reports of suspected adverse drug reactions were received. People for whom suspected adverse drug reactions were reported were female in 57 % of cases, and the largest number of patients belonged to the age group of 18 to 44 years (21,7 %). The most frequent reporters were physicians (55,8 %), followed by pharmacists (26,2 %), and the rest were patients/drug users and other health professionals. Of the total reported suspected adverse drug reactions, 31,3 % were described as serious adverse drug reactions and 64,8 % were not described as serious adverse drug reactions. According to the MedDRA classification of adverse drug reactions by organ system, of the total reports of suspected adverse drug reactions, most of them were recorded in group VIII. General disorders and administration site conditions (40,4 %), then in group XXIII. Skin and subcutaneous tissue disorders (29 %), and in group VII. Gastrointestinal disorders (28,8 %). The most suspected adverse drug reactions were reported for the drug amoxicillin/clavulanic acid (10,8 %), and suspected adverse drug reactions for vaccines were most often reported by physicians. **Conclusion:** Most reports of suspected adverse drug reactions were received for women. The reporters were mostly physicians, and then pharmacists. Reports of suspected adverse drug reactions were mostly related to the group of general disorders and reactions at the site of application, skin and subcutaneous tissue disorders, and gastrointestinal disorders. The drug with the most reports of suspected adverse drug reactions was amoxicillin/clavulanic acid.

**Key words:** antimicrobial drugs, adverse drug reaction, HALMED

**Thesis contains:** 60 pages, 7 pictures, 3 tables, 64 references

**Original in:** Croatian

**Defense committee:**

1. Josipa Bukić, asst. prof., PhD – chair person
2. Dario Leskur, asst. prof., PhD
3. Doris Rušić, asst. prof., PhD - supervisor

**Defense date:** 18. 10. 2022.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of School of Medicine Split,  
Šoltanska 2.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem svim profesorima na prenesenom znanju, podršci i razumijevanju iskazanom tijekom studija.*

*Posebno zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Doris Rušić na ukazanom povjerenju, pomoći i usmjeravanju pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojim dragim prijateljima za prelijepu uspomenu stvorenu na fakultetu i izvan njega.*

*Veliko hvala mojoj obitelji što su mi bili podrška i oslonac tijekom cijelog studija.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Otkriće penicilina .....	2
1.2. Klasifikacija lijekova za liječenje sustavnih infekcija.....	3
1.2.1. Beta-laktamski antibiotici, penicilini.....	4
1.2.2. Ostali beta-laktamski antibiotici, cefalosporini.....	6
1.2.3. Drugi beta-laktamski antibiotici .....	8
1.2.4. Glikopeptidni antibiotici.....	9
1.2.5. Ostali antibiotici koji djeluju na staničnu stijenku ili membranu.....	9
1.2.6. Tetraciklini .....	10
1.2.7. Makrolidi, linkozamidi i streptogramini.....	11
1.2.8. Kloramfenikol i oksazolidinoni .....	12
1.2.9. Aminoglikozidi.....	13
1.2.10. Sulfonamidi i trimetoprim .....	14
1.2.11. Kinoloni.....	15
1.2.12. Derivati nitrofurana i derivati imidazola .....	16
1.2.13. Pripravci za liječenje infekcija mikobakterijama .....	17
1.2.14. Antivirusni lijekovi.....	18
1.2.15. Cjepiva.....	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	22
3. MATERIJALI I METODE.....	24
3.1. Izvor podataka .....	25
3.2. Statistička obrada.....	25
4. REZULTATI .....	26
5. RASPRAVA.....	36
6. ZAKLJUČCI .....	42
7. SAŽETAK.....	44
8. SUMMARY .....	46
9. LITERATURA .....	48
10. ŽIVOTOPIS .....	<b>Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.</b>

## **1. UVOD**

## 1.1. Otkriće penicilina

Otkriće penicilina 1928. godine jedna je od najvažnijih prekretnica moderne medicine. Od toga događaja, upotreba antibiotika postala je zlatni standard u liječenju bakterijskih infekcija raznih vrsta. Tijekom Drugog svjetskog rata, nekada neizlječive bakterijske infekcije, počele su se liječiti zahvaljujući penicilinu te su spašeni životi tisuće ljudi. Ovo neizmjerljivo važno otkriće započelo je antibiotsku eru i postavilo temelje razvoju novih, još potentnijih antibiotika (1).

Penicilin je slučajno otkrio bakteriolog Alexander Fleming. On je 1928. godine započeo niz eksperimenata koji su uključivali stafilokokne bakterije. Nakon što se vratio s odmora, primijetio je da je nepokrivena Petrijeva zdjelica koja je sadržavala kolonije stafilokoka postala kontaminirana sporama plijesni i da bakterije u blizini kolonija plijesni umiru. Uspio je izolirati plijesan te ju je identificirao kao plijesan iz roda *Penicillium*. Zaključio je da nije sama plijesan ta koja je djelovala na bakterije, već da je njezin produkt taj koji ima antibakterijsko djelovanje, te da djeluje na gram-pozitivne bakterije odgovorne za bolesti kao što su upala pluća, gonoreja, meningitis i difterija. Nazvao ga je penicilin (2).

Iako je Fleming otkriće objavio u britanskom znanstvenom časopisu 1929. godine, ono nije dočekano s velikim entuzijazmom u znanstvenim krugovima. Osim toga, bilo mu je teško izolirati penicilin u velikim količinama. Tek su se 1940. godine dva znanstvenika, Howard Florey i Ernst Chain, zainteresirali za penicilin (2).

Florey i Chain odlučili su osmisliti metodu uzgoja plijesni i namjeravali su je proizvesti u dovoljnim količinama kako bi se omogućilo daljnje testiranje njezine antimikrobne uloge. Norman Heatley, mladi kemičar u Floreyjevom laboratoriju, odigrao je ključnu ulogu u procesu pročišćavanja penicilina. Heatley i Chain osmislili su prve metode za ekstrakciju penicilina, što je bilo potrebno za dobivanje dovoljno materijala za izvođenje prvih pokusa s lijekom i dokazivanje njegove učinkovitosti *in vivo*. To je uspješno dokazano u pokusu na miševima. Osam miševa dobilo je injekciju smrtonosne doze streptokoka skupine A. Nakon jednog sata, dva miša su dobila jednu dozu penicilina, koja je iznosila 10 mg, a dva su dobila 5 mg penicilina, i još četiri dodatne doze od 5 mg 3, 5, 7 i 11 sati nakon infekcije. Četiri miša služila su kao kontrola i nisu primili penicilin. Sedamnaest sati nakon početne infekcije, svi miševi u



kontrolnoj skupini su uginuli, dok su svi miševi koji su primili dozu penicilina preživjeli. Ovo izvanredno opažanje pružilo je ključni dokaz da penicilin ima potencijal lijeka koji spašava živote. Fleming, Florey i Chain za svoja su otkrića 1945. godine dobili Nobelovu nagradu u polju fiziologije i medicine (1).

Tek što su čudesni učinci penicilina postali očiti široj javnosti, on se počeo pretjerano koristiti. Prekomjerna upotreba dovela je do pojave sojeva bakterija rezistentnih na penicilin, koji su se tijekom nekoliko godina proširili različitim zemljama. Otkriće svake nove vrste antibiotika slijedilo je isti trend. Problem neotkrivenih lijekova koji bi liječili razne infekcije sada je zamijenio drugi problem – rezistencija bakterijskih sojeva na antibiotike (1).

## 1.2. Klasifikacija lijekova za liječenje sustavnih infekcija

Antimikrobni lijekovi znatno su utjecali na ishode liječenja raznih bakterijskih infekcija u ljudi. Međutim, oni se danas pretjerano koriste, i onda kada su prisutni znakovi bolesti koji nisu posljedica bakterijske infekcije. Osim što je štetna bolesnicima, neracionalna upotreba antimikrobnih lijekova dovodi do razvoja rezistencije mikroorganizama, što je postao veliki problem (3).

Razlikuju se tri vrste antimikrobne terapije. Kada još nije poznat uzročnik, a infekcija je ozbiljna i poželjno je djelovati brzo, započinje se empirijskom antimikrobnom terapijom. Lijek izbora će biti onaj koji će djelovati na uzročnika koji je najvjerojatnije doveo do infekcije. U slučaju manjka odgovora na lijek, empirijska se terapija mijenja, zamjenjuje se lijek ili se povisuje doza. Ciljana antimikrobna terapija uključuje identifikaciju uzročnika, spektra njegova djelovanja i osjetljivosti te primjenu odgovarajućega lijeka, koji djeluje na uzročnika. Ova vrsta terapije ovisi i o mnogim drugim faktorima kao što su osobitosti bolesnika, toksičnost i cijena lijeka, pa je ona u praksi često nedostižna. Ako je cilj sprječavanje bakterijske infekcije, antimikrobni lijek primijenit će se profilaktički, i to kroz dulje vremensko razdoblje samo ako je usmjeren protiv jednog uzročnika. Ako se primjenjuje predoperativno i usmjeren je protiv više uzročnika, koristi se kratko vrijeme (3).

### 1.2.1. Beta-laktamski antibiotici, penicilini

Penicilini su jedna od skupina beta-laktamskih antibiotika i svi imaju istu molekulsku jezgru, beta-laktamski prsten. Na navedeni prsten penicilini imaju pričvršćen tiazolidinski prsten, te zajedno čine jezgru 6-aminopenicilanske kiseline, odgovorne za njihovo biološko djelovanje (4).

Penicilini, baš kao i ostali beta-laktamski antibiotici, onemogućuju proces sinteze stanične stijenke bakterija tako što ometaju reakciju transpeptidacije. Naime, sastavni dio bakterijske stanične stijenke je peptidoglikan, kompleks isprepletenih polipeptida i polisaharida. Peptid koji sadržava pet aminokiselina veže se na šećer i završava aminokiselinama D-alanil-D-alanin. Kada se susjedni peptidi povezuju, protein koji veže peniciline (PBP enzim) uklanja posljednji alanin iz peptida. Beta-laktamski antibiotici vežu se za aktivno mjesto enzima, sprječavaju isprepletanje peptida i stvaranje peptidoglikana te stanične stijenke bakterija. Djeluju baktericidno, ubijaju bakterijske stanice u fazi sinteze stanične stijenke (4).

Većina penicilina postiže visoke koncentracije u izvanstaničnim tekućinama, dok su u stanicama prisutni u mnogo nižim koncentracijama. Oralni se oblici dobro apsorbiraju, s tim da im hrana smanjuje apsorpciju (iznimka je amoksicilin), te se savjetuje primijeniti ih barem jedan sat prije ili nakon obroka. Uglavnom se izlučuju bubrezima, a vrijeme polueliminacije iznosi približno od 30 minuta do jednog sata, ovisno o kojem penicilinu se radi. Potrebna je prilagodba doze i oprez kod bubrežnog zatajenja, jer se vrijeme polueliminacije u tom slučaju može produžiti i za deset sati. U malim se koncentracijama izlučuju u majčinom mlijeku (4).

Najčešće i najpoznatije nuspojave penicilina su reakcije preosjetljivosti, i to anafilaktička reakcija, urtikarija, angioedem te ekfolijativni dermatitis. Ova preosjetljivost je ukrižena i može se pojaviti kod primjene bilo kojega beta-laktamskog antibiotika. Kod primjene visokih doza ili u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, moguć je toksični učinak u vidu nadražaja središnjega živčanog sustava (5).

Penicilini se mogu podijeliti na peniciline osjetljive na beta-laktamaze, peniciline otporne na penicilinazu (stafilokoknu beta-laktamazu) i peniciline proširenoga spektra (4).

Penicilini osjetljivi na beta-laktamaze su benzilpenicilin ili penicilin G te fenoksimetilpenicilin ili penicilin V. Benzilpenicilin dostupan je u tri oblika. U vodi topljiv, kristalni oblik primjenjuje se intravenski svaka četiri sata kod septičkih stanja. Prokainbenzilpenicilin, kao umjereno topljiva sol penicilina, daje se intramuskularno. Terapijsko djelovanje traje do 24 sata, ali je veća mogućnost alergijskih reakcija. Benzatinbenzilpenicilin je depo pripravak kojim se terapijske koncentracije održavaju i do tri tjedna, te se zato daje u profilaksi reumatske groznice. Kako se uglavnom daje u obliku kalijeve soli, potreban je oprez kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili srca, jer kod takvih bolesnika može doći do opterećenja kalijem. Općenito, benzilpenicilin je lijek izbora kod infekcija beta-hemolitičkim i viridans streptokokima. Primjenjuje se kod antraksa, difterije, tetanusa, borelioze i sifilisa. Fenoksimetilpenicilin je oralni oblik penicilina koji se mora dozirati svakih šest sati, a indiciran je kod infekcija uzrokovanih pneumokokima, tonzilitisa, upale srednjega uha te erizipela (6).

Penicilini otporni na penicilinazu su polusintetski penicilini koji djeluju na stafilokoke rezistentne na penicilin. Ovoj skupini pripadaju kloksacilin i flukloksacilin, s time da kloksacilin u Republici Hrvatskoj više nije na tržištu. Flukloksacilin je dostupan u parenteralnom i oralnom obliku te se primjenjuje svakih šest do osam sati. Potreban je oprez u starijih bolesnika jer se pri dužoj primjeni može javiti kolestatička žutica (6).

Ampicilin i amoksicilin penicilini su proširenoga spektra. Od drugih ih penicilina razlikuje djelotvornost i prema gram-pozitivnim i prema gram-negativnim uzročnicima, ali nisu otporni na beta-laktamaze stafilokoka. Imaju sličan spektar djelovanja: koriste se u liječenju infekcija uzrokovanih enterokokima, beta-laktamaza negativnim sojevima gram-negativnih koka i bacila, kao što su *E. coli* i mnoge vrste salmonela te *L. monocytogenes*. Ampicilin je još djelotvoran i protiv šigela. Amoksicilin je indiciran kao dio eradikacijske terapije *H. pylori*, infekcija dišnog i mokraćnog sustava. Postoji samo u obliku za peroralnu primjenu te se znatno bolje apsorbira od ampicilina, a uzima se svakih 8 do 12 sati, ovisno o indikaciji (6). Sam i u kombinaciji s inhibitorom beta-laktamaze klavulanskom kiselinom, najšire je korišten penicilin u Europi i drugdje u svijetu te ga je Svjetska zdravstvena organizacija označila kao "osnovni antibiotik" (7).

U praksi su vrlo česte i kombinacije penicilina s inhibitorima beta-laktamaza, koji imaju slabo antibiotsko djelovanje, ali jako inhibitorno djelovanje na većinu bakterijskih beta-

laktamaza. Ova kombinacija proširuje spektar djelovanja određenoga penicilina, a najpoznatija je ona amoksicilina i klavulanske kiseline. Ovaj lijek jedan je od najčešće propisivanih antibiotika, osobito u dojenčadi i adolescenata. Kombinacija ova dva spoja obično se koristi za liječenje različitih pedijatrijskih zaraznih bolesti, uključujući akutni otitis media, sinusitis, upalu pluća, infekcije mokraćnog sustava te infekcije kože i mekog tkiva (8). Ova je kombinacija indicirana i u liječenju abdominalnih infekcija te infekcija usne šupljine i kod dijabetičkoga stopala (6). Prednost propisivanja kombinacije amoksicilin-klavulanska kiselina jasna je već desetljećima: uz malo truda i minimalno razmišljanja, pacijent je bolje „pokriven“ za sve kliničke mogućnosti. Glavni nedostatak korištenja kombinacije umjesto samog amoksicilina je činjenica da se prekomjernom upotrebom antibiotika posljedično pojavljuje bakterijska rezistencija. Klavulanska kiselina je povezana i s više nuspojava, osobito gastrointestinalnima kao što je proljev. Infekcija bakterijom *C. difficile* više je povezana s amoksicilin-klavulanskom kiselinom nego samim amoksicilinom. Nadalje, dodatak klavulanske kiseline značajno ograničava maksimalnu dnevnu dozu amoksicilina koja se može dati oralno (7). Nije opravdana primjena ove kombinacije u liječenju infekcija koje se mogu liječiti samo amoksicilinom, osvrćući se i na to da je amoksicilin tri puta jeftiniji od kombinacije s klavulanskom kiselinom (6).

### 1.2.2. Ostali beta-laktamski antibiotici, cefalosporini

Cefalosporini su obitelj baktericidnih antibiotika strukturno srodnih penicilinu. Kao jezgru sadrže 7-aminocefalosporansku kiselinu koja se sastoji od beta-laktamskoga i dihidrotiazinskoga prstena. Baš kao i penicilini, inhibiraju sintezu stanične stijenke bakterija u fazi njihova rasta. Imaju šire djelovanje od standardnih penicilina, ali su također donekle osjetljivi na beta-laktamazu (4,9). Metabolizmom su također slični penicilinima, dobro se apsorbiraju u tkiva, uz iznimku cerebrospinalne tekućine u koju uglavnom prodiru noviji cefalosporini (10). Uglavnom se izlučuju bubrezima, pa je potrebno prilagoditi dozu kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (4).

Najpoznatije nuspojave cefalosporina su reakcije preosjetljivosti: anafilaktička reakcija, kožni osip, groznica te hemolitička anemija. Ljudi koji su osjetljivi na penicilin imaju veći rizik od razvoja reakcije preosjetljivosti na cefalosporine u usporedbi s ljudima koji nisu alergični na peniciline. Mogu djelovati toksično na bubrežnu funkciju, ali ta je pojava rijetka (4).

Cefalosporini su podijeljeni u generacije, iako ta podjela nema neko praktično značenje (10).

Cefalosporini prve generacije uključuju cefadroksil, cefazolin, cefaleksin i cefradin, a aktivni su protiv mnogih gram-pozitivnih koka, uključujući *Staphylococcus aureus* koji proizvodi penicilinazu (9). Cefaleksin je najčešće korišten. Osim što je učinkovit protiv većine gram-pozitivnih koka, učinkovit je i protiv gram-negativnih bakterija, osobito *E. coli*, *Proteus mirabilis* i *Klebsiella pneumoniae*. Cefaleksin je indiciran za liječenje akutnih i kroničnih infekcija mokraćnog sustava, gonoreje, infekcija gornjih i donjih dišnih putova, šarlaha, a koristi se i u liječenju infekcija kože. Brzo se apsorbira, može se davati bez obzira na hranu te se široko distribuira u većini tjelesnih tekućina. Ne ulazi u interakcije s ostalim lijekovima i izlučuje se uglavnom urinom, što ga čini osobito korisnim u liječenju urinarnih infekcija (11). Cefazolin je parenteralni cefalosporin koji se dobro podnosi, a zbog svojega je spektra djelovanja praktički lijek izbora u perioperativnoj profilaksi (4,12).

Cefalosporini druge generacije uključuju cefaklor, cefprozil, ceforanid, cefonicid i cefuroksim (cefuroksim aksetil). Imaju šire antibakterijsko djelovanje, djeluju i na gram-negativne uzročnike te su otporniji prema beta-laktamazama od cefalosporina prve generacije (11). Cefuroksim aksetil primjenjuje se oralno i najviše se upotrebljava u praksi. Primjena cefuroksima oralnim putem zahtijeva oblik prolijeka, cefuroksim aksetila, kako bi mu se poboljšala gastrointestinalna apsorpcija (13). Karakterizira ga to što je jedini cefalosporin druge generacije koji adekvatno prodire u cerebrospinalnu tekućinu, ali se zbog slabije djelotvornosti od drugih lijekova ne koristi u svrhu liječenja meningitisa (4,13).

Cefalosporini treće generacije uključuju cefoperazon, cefotaksim, cefiksim, ceftazidim, ceftibuten, cefdinir, cefditoren, cefpodoksim, ceftizoksim i ceftriakson, koji su manje aktivni od cefalosporina prve i druge generacije protiv gram-pozitivnih uzročnika, ali su aktivniji protiv gram-negativnih uzročnika i imaju veću stabilnost protiv beta-laktamaza (11). Dobro prodiru u sve tkivne tekućine, uključujući cerebrospinalnu tekućinu, pa se zato mogu koristiti u liječenju meningitisa. Što se tiče farmakokinetičkih svojstava, ističe se ceftriakson jer se može dozirati jednom dnevno, a za razliku od ostalih, izlučuje se uglavnom preko žuči pa mu nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Ova se generacija cefalosporina koristi u liječenju ozbiljnijih infekcija koje se ne mogu liječiti drugim lijekovima, pa se nalaze i na listama kao rezervni antibiotici (4).

Cefalosporini četvrte generacije uključuju cefepim i cefiderokol, koji su aktivni protiv širokog spektra gram-pozitivnih i gram-negativnih uzročnika (11). Cefepim kao i cefalosporini treće generacije prodire u cerebrospinalnu tekućinu. Koristi se kao rezervni antibiotik te obično kao empirijska terapija kod bolesnika s febrilnom neutropenijom (4).

### 1.2.3. Drugi beta-laktamski antibiotici

Struktura monobaktama vidljiva je iz njihovoga naziva: sadrže monociklički beta-laktamski prsten. Aztreonam je danas jedini dostupan monobaktam. Njegov spektar djelovanja nalikuje onome aminoglikozida, djeluje na aerobne gram-negativne bakterije uključujući *P. aeruginosa* i *H. influenzae*, a otporan je na većinu beta-laktamaza s iznimkom beta-laktamaza proširenoga spektra. Daje se parenteralno, dobro prodire u tjelesna tkiva i tekućine te se izlučuje uglavnom urinom, pa mu se značajno produljuje vrijeme polueliminacije kod bubrežne insuficijencije. Njegova je najveća prednost što ne postoji ukrižana preosjetljivost s drugim beta-laktamskim antibioticima i iako se može javiti alergijska reakcija uzrokovana samim lijekom, može se koristiti za liječenje teških infekcija, kao što su sepsa i meningitis, u bolesnika s anamnezom preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike (4,14). Također, može biti alternativan lijek aminoglikozidima u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (10).

Ertapenem, doripenem, meropenem i imipenem pripadaju skupini karbapenema, analozima penicilina (4). Od mnogo različitih beta-laktama, karbapenemi posjeduju najširi spektar djelovanja i najveću moć protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija. Kao rezultat toga, oni se često koriste kao "antibiotici posljednjega izbora" kada pacijenti s infekcijama postanu ozbiljno bolesni ili se sumnja da sadrže rezistentne bakterije. Svi imaju nisku oralnu bioraspoloživost te se moraju primijeniti parenteralno. Izlučuju se bubrežima, kao i većina ostalih beta-laktama (15). Osim ertapenema, svi dobro prodiru u tkivne tekućine i tkiva, uključujući cerebrospinalnu tekućinu. U najteže nuspojave ubrajaju se konvulzije, koje su najčešće pri primjeni imipenema, osobito u bolesnika s oštećenim bubrežima (4). Imipenem se koristi u kombinaciji s cilastatinom. Utvrđeno je da je imipenem osjetljiv na deaktivaciju bubrežnom dehidropeptidazom *in vivo*, što rezultira niskom koncentracijom imipenema u urinu. Cilastatin je razvijen kao snažan inhibitor bubrežne dehidropeptidaze te je otklonjen taj nedostatak (16).

#### 1.2.4. Glikopeptidni antibiotici

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik koji se koristi za liječenje gram-pozitivnih bakterijskih infekcija, uključujući *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin (MRSA) (17). Jedna od glavnih primjena vankomicina je liječenje i prevencija endokarditisa uzrokovanoga meticilin-rezistentnim stafilokokima i enterokokima. Primjenjuje se intravenski infuzijom. Kako se vrlo slabo apsorbira, oralno se koristi samo u slučaju kolitisa uzrokovanog bakterijom *C. difficile*. Dobro se distribuira u organizmu, čak i u masnome tkivu, a eliminira se bubrezima (4). Ipak, nuspojave nakon intravenske infuzije relativno su česte te uključuju hipotenziju i tahikardiju, flebitis, nefrotoksičnost, ototoksičnost, reakcije preosjetljivosti i vrućicu (18). Nije neuobičajeno da se pojavi reakcija poznata kao sindrom “crvenog čovjeka” do koje dolazi zbog oslobađanja histamina. Ona se može spriječiti produljivanjem vremena trajanja infuzije ili davanjem antihistaminika prije primjene vankomicina (4).

Teikoplanin ima vrlo sličan spektar djelovanja vankomicinu, ali se za razliku od njega može dozirati rjeđe, jednom dnevno, te se može primijeniti i intramuskularno, a ne samo intravenski infuzijom (4). Prednost je i što do nuspojava dolazi rjeđe te su slabije izražene. To se osobito odnosi na sindrom “crvenog čovjeka”, ali i na to da je dosta manja vjerojatnost nefrotoksičnosti i ototoksičnosti. Ova se dva lijeka koriste samo kao rezervni antibiotici (19).

#### 1.2.5. Ostali antibiotici koji djeluju na staničnu stijenku ili membranu

Daptomicin je lipopeptidni antibiotik antibakterijskoga spektra sličnog vankomicinu, ali još dodatno djeluje i na vankomicin rezistentne enterokoke i *S. aureus* (4). Čini se da mehanizam djelovanja daptomicina uključuje stvaranje kompleksa na način ovisan o kalciju na staničnoj membrani što posljedično uzrokuje depolarizaciju membrane kroz curenje iona kalija (4,20). Ima dugo vrijeme polueliminacije (8 sati) i pokazuje produljeni postantibiotski učinak. Iz tih razloga, ali i zato što može uzrokovati miopatiju pri najnižim djelotvornim koncentracijama, primjenjuje se jednom dnevno. S obzirom na to da se izlučuje bubrezima, u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije primjenjuje se još rjeđe, svaka dva dana (21). Ne koristi se u liječenju pneumonija jer plućni surfaktant inhibira njegovo djelovanje (4).

Fosfomicin je već odavno poznat antibiotik. Analog je fosfoenolpiruvata te se po strukturi razlikuje od svih ostalih antibiotika (4). Djeluje tako što ometa prvi citoplazmatski korak biosinteze bakterijske stanične stijenke, stvaranje prekursora peptidoglikana uridin difosfat N-acetilmuraminske kiseline. Fosfomicin je značajno aktivan protiv gram-negativnih i gram-pozitivnih uzročnika (22). Oralna bioraspoloživost fosfomicina nije velika, ali kako se on izlučuje nepromijenjen preko glomerularne filtracije te se visoke koncentracije zadržavaju u urinu i tkivu mokraćnoga mjehura jedan do dva dana, što je dovoljno za eliminaciju većine uropatogena, koristi se u liječenju infekcija mokraćnoga sustava (4,22).

Bacitracin je peptidni antibiotik cikličke strukture koji inhibira sintezu staničnoga zida bakterija. Nefrotoksičan je te se primjenjuje samo topikalno kod inficiranih rana na koži ili na sluznicama za sprječavanje širenja infekcije (4).

Cikloserin se, unatoč širokom spektru antibakterijskoga djelovanja, već dugi niz godina koristi isključivo u liječenju tuberkuloze u slučaju rezistencije na lijekove prvoga izbora. Kao ciklički analog D-alanina, inhibira njegovu ugradnju u peptidoglikan, blokirajući tako stvaranje bakterijske stanične stijenke (4,23). Cikloserin je povezan s neuropsihijatrijskim nuspojavama kao što su tjeskoba, agitacija, akutna psihoza i rijetko konvulzije. Njihova pojava može se spriječiti kontrolom dnevne doze (4,24).

#### 1.2.6. Tetraciklini

Tetraciklini djeluju bakteriostatski tako što stupaju u interakciju s 30S ribosomskom podjedinicom ribosoma bakterije i inhibiraju translaciju proteina (25,26). Imaju vrlo širok spektar djelovanja, djeluju na mnoge gram-pozitivne i gram-negativne uzročnike, uključujući anaerobe, mikoplazme, rikecije, spirohete i klamidije (25). Međutim, širenje mehanizama rezistencije na tetracikline suzilo je njihovu korisnost, ograničavajući upotrebu samo na infekcije uzrokovane osjetljivim uzročnicima (26). U upotrebi su danas najpoznatiji doksiciklin i tigeciklin. Doksiciklin se dobro apsorbira oralnom primjenom, dok se tigeciklin zbog slabe oralne apsorpcije mora primijeniti intravenski. Ulaze u interakciju s viševalentnim kationima, antacidima, mlijekom i mliječnim proizvodima, koji ometaju njihovu apsorpciju u tankome crijevu te se ne smiju uzimati istovremeno. Dobro se distribuiraju u tkiva i tkivne tekućine s iznimkom cerebrospinalne tekućine. Doksiciklin i tigeciklin ne izlučuju se bubrezima, pa nije



potrebno prilagođavati dozu u zatajenju bubrega. Njihove specifične nuspojave su nakupljanje u kostima i zubima, zbog čega su kontraindicirani u trudnoći i u djece mlađe od 12 godina (25).

#### 1.2.7. Makrolidi, linkozamidi i streptogramini

Makrolaktonski prsten, čija veličina može biti u rasponu od 12 do 16 ugljikovih atoma, čini jezgru makrolidnih antibiotika. Na jezgru su vezani deoksi šećeri (27). Makrolidni antibiotici inhibiraju sintezu proteina tako što djeluju na 50S podjedinicu bakterijskoga ribosoma. Vežu se na izlazni tunel nascentnog peptida, djelomično ga zatvaraju i zaustavljaju sintezu svakog proteina (27). Antibiotički spektar djelovanja makrolida obuhvaća gram-pozitivne, gram-negativne i anaerobne bakterije. Najčešće nuspojave makrolida uglavnom nisu teške, a to su mučnina, povraćanje i proljev. Njihova upotreba može dovesti do težih nuspojava kao što su osip, vrućica i akutni kolestatski hepatitis. Antibiotici ove skupine razlikuju se u farmakokinetičkim svojstvima (25).

Eritromicin je najstariji pripadnik ove skupine antibiotika i dugo se koristi kod raznih, osobito respiracijskih infekcija. Nestabilan je u kiselom mediju, pa se oralno primjenjuje u obliku želučanootpornih tableta, a mora se uzimati natašte jer mu je apsorpcija otežana uz hranu. Dobro se raspodjeljuje po tkivima, ali ne prelazi u cerebrospinalnu tekućinu. Inhibira jetrene enzime i ulazi u interakcije s brojnim lijekovima. Izlučuje se putem žuči i potreban je oprez ako se koristi u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (25).

Klaritromicin je polusintetski makrolid koji je stabilniji u kiselom mediju i bolje se apsorbira nakon oralne primjene od eritromicina. Također, zbog duljega vremena polueliminacije, može se dozirati dvaput ili jednom na dan. Kako se djelomično izlučuje urinom, potrebno je smanjiti dozu u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Ono što im je slično su interakcije u koje ulaze s drugim lijekovima (25).

Azitromicin u svojoj strukturi ima laktonski prsten s 15 ugljikovih atoma i jednim dušikovim atomom (25). Koristi se za liječenje infekcije respiratornog trakta, genitourinarne infekcije i crijevne infekcije. Azitromicin je osmišljen tako da se lakše apsorbira s manje nuspojava (28). Ima jako dobra farmakokinetička svojstva: u tkivima je prisutan u koncentracijama desetak puta većima nego u serumu (iako u cerebrospinalnu tekućinu ne

prodire), a vrijeme polueliminacije iznosi do tri dana, što omogućuje doziranje jednom dnevno i većinom smanjeni broj dana liječenja. Dodatna je prednost što zbog svoje strukture ne inhibira jetrene enzime te ne ulazi u interakcije s lijekovima (25). Međutim, postoje rezultati istraživanja koja pokazuju da azitromicin, kao i ostali makrolidi, može produljiti QT-interval i uzrokovati opasne aritmije (25,29). Azitromicin se danas prekomjerno upotrebljava, pa je glavni problem razvoj rezistencije (30).

Klindamicin je antibiotik koji pripada skupini linkozamida. Ima isti mehanizam djelovanja kao i makrolidni antibiotici, inhibira sintezu proteina vezanjem na 50S podjedinicu bakterijskoga ribosoma (25). Antimikrobni spektar klindamicina uključuje stafilokoke, streptokoke i većinu anaerobnih bakterija. Nije učinkovit protiv gram-negativnih bakterija i enterokoka (31). Najčešće se koristi kod upalnih stanja kože i mekih tkiva kao što su akne i apscesi te kod infekcija uzrokovanih anaerobnim uzročnicima (25,32). Dobro prodire u tkiva s iznimkom cerebrospinalne tekućine. Izlučuje se preko žuči i urina, ali nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (25). Upotreba klindamicina je rizični faktor za nastanak kolitisa i proljeva uzrokovanog *C. difficile* (33).

Kvinupristin i dalfopristin su streptograminski antibiotici koji se koriste u fiksnoj kombinaciji za liječenje teških bakterijskih infekcija uzrokovanih osjetljivim organizmima uključujući *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin (MRSA). Ova kombinacija veže i inhibira aktivnost 50S podjedinice bakterijskih ribosoma, te pruža snažnu baktericidnu aktivnost protiv mnogih gram-pozitivnih bakterija, a djelotvorna je i protiv nekih gram-negativnih bakterija (34). Primjenjuje se intravenski, brzo se metabolizira i izlučuje isključivo stolicom. Najčešća je nuspojava bol u mišićima i zglobovima. Ne koristi se često zbog drugih dostupnih, podnošljivijih lijekova (25).

#### 1.2.8. Kloramfenikol i oksazolidinoni

Kloramfenikol djeluje bakteriostatski vezanjem na 50S podjedinicu bakterijskog ribosoma sprječavajući transpeptidaciju. Ima široki spektar djelovanja koji uključuje brojne gram-pozitivne i gram-negativne uzročnike. Široko se distribuira u tkiva i tjelesne tekućine te u cerebrospinalnu tekućinu. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre može doći do nakupljanja lijeka, pa je potrebno prilagoditi dozu (25). Zbog ozbiljnih nuspojava, reverzibilne

anemije, ireverzibilne aplastične anemije, hemolize te sindroma sivog djeteta koji nastaje kao posljedica nakupljanja lijeka u organizmu novorođenčadi, indiciran je kod samo dva stanja, meningitisa uzrokovanoga *H. influenzae* i tifusa, a primjenjuje se parenteralno jer oralni oblik lijeka više nije dostupan (25,35).

Linezolid pripada skupini oksazolidinona, lijekova koji imaju isti mehanizam djelovanja kao i kloramfenikol – vežu se na 50S podjedinicu bakterijskoga ribosoma i sprječavaju sintezu proteina. Linezolid je djelotvoran protiv gram-pozitivnih uzročnika te se koristi u liječenju infekcija rezistentnih na vankomicin i meticilin. Kako djeluje i na *M. tuberculosis*, može se koristiti kao druga linija u liječenju tuberkuloze. Potpuno se apsorbira nakon oralne primjene, a dobre se koncentracije postižu u cerebrospinalnoj tekućini. Izlučuje se većinom nerenalnim putem, metabolizira se u jetri, procesima neovisnima o jetrenim enzimima. Trombocitopenija je najčešća nuspojava linezolida, ali je uglavnom reverzibilna te se povlači nakon prestanka uzimanja lijeka. Nakon dulje primjene može se javiti i periferna neuropatija, međutim, ta nuspojava je rijetka. Također, zbog prijavljenih slučajeva serotoninskoga sindroma, istodobna primjena linezolida i serotoninergičkih lijekova, antidepresiva, je kontraindicirana (25).

#### 1.2.9. Aminoglikozidi

Aminoglikozidni antibiotici u strukturi sadrže prsten sa šest ugljikovih atoma, streptidin ili 2-deoksistreptamin, vezan na različite aminošećere (36). Svoje djelovanje ostvaruju inhibicijom bakterijske sinteze proteina vezanjem na 30S podjedinicu ribosoma (36,37). Djelotvorni su protiv gram-negativnih aerobnih bakterija uključujući *P. aeruginosa* i gram-pozitivnih bakterija uključujući stafilokoke. Koriste se u liječenju raznih mokraćnih i respiratornih infekcija te kod teških infekcija u kombinaciji s drugim antibioticima, uglavnom s beta-laktamima, kako bi se proširio spektar djelovanja i omogućilo njihovo sinergističko djelovanje, ali nikako u istoj štrcaljki ili infuziji (36, 38). Streptomycin, prvi otkriveni aminoglikozid, djeluje na *M. tuberculosis* te se koristi u liječenju tuberkuloze (38). Međutim, u kliničkoj praksi mora se uravnotežiti učinkovitost aminoglikozida s mogućnošću toksičnih nuspojava kod pacijenata, koje uključuju nefrotoksičnost i ototoksičnost. Kao rezultat toga, aminoglikozidi se obično koriste kao antibiotska terapija druge linije (39). Aminoglikozidi se uglavnom primjenjuju intravenski i intramuskularno, jer se na taj način dobro apsorbiraju, ali čak i onda ne postižu visoke koncentracije u tkivima, osim u bubregu. Kod jakih upala, prodiru u cerebrospinalnu tekućinu u određenoj koncentraciji. Učinak im je ovisan o koncentraciji, a

pokazuju i postantibiotički učinak koji traje po nekoliko sati te se neki aminoglikozidi mogu primijeniti odjednom u visokoj dozi. Izlučuju se bubregom pa je potrebno prilagoditi dozu kod oštećene bubrežne funkcije kako bi se izbjeglo nakupljanje lijeka u organizmu i posljedična toksičnost (36).

Streptomycin je lijek u drugoj liniji liječenja tuberkuloze, a daje se parenteralnim putem. Uvijek se koristi zajedno s drugim antibioticima kako bi se spriječio razvoj bakterijske rezistencije. Gentamicin i tobramicin imaju sličan spektar djelovanja i farmakokinetička svojstva. Gentamicin se daje u kombinaciji s drugim antibioticima kako bi mu se povećala učinkovitost. Primjenjuju se intravenski, intramuskularno, lokalno, a tobramicin je dostupan i u obliku otopine za inhalaciju koja se primjenjuje kod respiratornih infekcija uzrokovanih s *P. aeruginosa* u bolesnika s cističnom fibrozom (36). Amikacin se može koristiti u liječenju infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnima na gentamicin i tobramicin, posebno *Proteus* i *Pseudomonas* vrstama. Može se primijeniti u liječenju tuberkuloze zajedno s drugim antibioticima (38). Kanamicin se primjenjuje isključivo kao sekundarni antituberkulotik. Neomicin se primjenjuje lokalno i u pripravcima se nalazi uglavnom u kombinaciji s kortikosteroidima (36,38).

#### 1.2.10. Sulfonamidi i trimetoprim

Temeljnu strukturu sulfonamida, koja je slična p-aminobenzojevoj kiselini, čini sulfanilamidna jezgra. Različiti derivati sulfonamida stvoreni su dodatkom supstituenata na jezgru (40). Sulfonamidi su prvi antibakterijski lijekovi. Njihov mehanizam djelovanja je ometanje enzima dihidropteroat sintaze u bakterija te nekih protozoa i posljedično sprječavanje stvaranja folata nužnoga za proizvodnju purina i nukleinskih kiselina (40,41). Njihov spektar djelovanja obuhvaća gram-pozitivne i gram-negativne bakterije te neke protozoe. Ne djeluju na anaerobne bakterije, rikecije i *P. aeruginosa*. Svi sulfonamidi mogu uzrokovati slične nuspojave kao što su reakcije preosjetljivosti, povišena temperatura, fotosenzitivnost, kristalurija koja može dovesti do stvaranja bubrežnih kamenaca te poremećaji hematopoeze (40).

Sulfonamidi se mogu podijeliti na oralne koji se apsorbiraju, oralne koji se ne apsorbiraju te na topikalne pripravke (40). Najpoznatiji i najkorišteniji je sulfametoksazol. On

se danas koristi samo u kombinaciji s trimetoprimom. Trimetoprim je izravni inhibitor enzima dihidrofolat reduktaze, što rezultira zaustavljanjem proizvodnje tetrahidrofolata u njegov aktivni oblik folata. Njihova kombinacija dovodi do sinergističkog učinka zbog zajedničkoga djelovanja na inhibiciju sinteze folata. Indicirani su kod raznih stanja kao što su akutna infektivna egzacerbacija kroničnog bronhitisa, upala srednjega uha, putnički proljev, infekcije mokraćnog sustava, šigelozna, pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jiroveci*, toksoplazmoza te infekcije kože i mekih tkiva (42). Primjenjuju se oralno ili intravenski. Nakon oralne primjene dobro se apsorbiraju i raspodjeljuju u tkiva i tjelesne tekućine, uključujući cerebrospinalnu tekućinu. Kako se dijelom izlučuju urinom, potrebno je prilagoditi dozu u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Štetni učinci trimetoprima, kao antifolatnog lijeka, mogu uključivati megaloblastičnu anemiju i leukopeniju. Ova kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima može dovesti do nuspojava tipičnih za sulfonamidne lijekove, a one su posebno učestale kod bolesnika oboljelih od AIDS-a (40).

Sulfasalazin je prva linija farmakoterapije za ulcerozni kolitis te se koristi i u drugim crijevnim upalnim bolestima. Nakon oralne primjene, praktički se ne apsorbira iz tankoga crijeva te u debelome crijevu prelazi u svoj aktivni oblik 5-aminosalicilatnu kiselinu (43).

Široko korišten topikalni sulfonamid je sulfadiazin-srebro. On se koristi u liječenju i profilaksi infekcija u bolesnika s opeklinama, vrijedovima ili ranama na koži (40).

### 1.2.11. Kinoloni

Kinolonski antibiotici inhibiraju topoizomerazu II (DNA girazu), enzim koji omogućuje stvaranje spiralne ovojnice DNA, i topoizomerazu IV, enzim odgovoran za odvajanje lanaca DNA nakon njezine replikacije. Na ovaj način spriječena je replikacija mikroorganizama (40).

Jedan od prvih kinolonskih derivata je nalidiksična kiselina koja se koristila samo kod infekcija u donjem dijelu mokraćnoga sustava zbog smanjenoga antibakterijskog spektra koji se odnosio na gram-negativne uzročnike i nedovoljne sistemske aktivnosti (40).

Fluorokinoloni su noviji derivati s atomom fluora u svojoj strukturi, te imaju bolju antibakterijsku aktivnost u tjelesnim tkivima i tekućinama od nalidiksične kiseline.

Norfloksacin, najstariji fluorokinolon, najmanje je aktivan protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih uzročnika od ostalih derivata (40). Druga skupina kojoj pripadaju fluorokinoloni kao što su ciprofloksacin, ofloksacin i pefloksacin prvenstveno djeluju na gram-negativne bakterije, uključujući *Pseudomonas* vrste. Noviji fluorokinoloni, levofloksacin i moksifloksacin, imaju prošireno djelovanje i protiv gram-pozitivnih bakterija, pa djeluju na vrste *Staphylococcus* i *Streptococcus*. Djelotvorni su protiv određenih mikobakterija i nekih anaeroba (44). Fluorokinoloni se koriste u liječenju infekcija mokraćnoga sustava, kostiju i zglobova, mekih tkiva, dišnoga sustava, abdominalnih infekcija, bakterijskoga proljeva, a mogu se koristiti i u terapiji tuberkuloze (40).

Dobro se apsorbiraju i raspodjeljuju u tjelesna tkiva i tekućine nakon oralne primjene. Istodobna primjena fluorokinolona i pripravaka koji sadržavaju multivalentne katione smanjuje njihovu apsorpciju te se moraju uzimati dva sata prije ili četiri sata nakon uzimanja takvih pripravaka. Zbog relativno dugog vremena polueliminacije, noviji fluorokinoloni mogu se primjenjivati samo jednom dnevno. Gotovo svi se izlučuju uglavnom preko bubrega, osim moksifloksacina, pa je potrebno prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Moksifloksacin se metabolizira jetrenim mehanizmima i mora se oprezno primjenjivati u bolesnika s poremećajima jetrene funkcije (40).

Kod primjene fluorokinolona najčešće su gastrointestinalne nuspojave, proljev, mučnina i povraćanje, ali su dobro podnošljivi lijekovi (40). Teže, ne toliko česte nuspojave uključuju produljenje QT intervala koje može uzrokovati maligne aritmije, tendinitis koji može dovesti do artropatije, disglidemiju, neuropatiju i odvajanje mrežnice (44). Kako postoji mogućnost oštećenja hrskavice ne smiju se primjenjivati kod djece u razvoju (40).

#### 1.2.12. Derivati nitrofurana i derivati imidazola

Nitrofurantoin je derivat nitrofurana čiji mehanizam djelovanja nije u potpunosti poznat, ali vjerojatno uključuje inhibiciju sinteze proteina i interferenciju s bakterijskim ribosomskim proteinima. Djelotvoran je protiv čestih uzročnika infekcija mokraćnoga sustava kao što su *E. coli* i *Enterococcus* vrste. S obzirom na to da se terapijske koncentracije postižu samo u mokraćnome sustavu, klinička uporaba nitrofurantoina ograničena je na liječenje nekompliciranih infekcija urinarnog trakta. Od najčešćih nuspojava zabilježene su samo blage

gastrointestinalne teškoće te se nitrofurantoin smatra sigurnim i učinkovitim lijekom (45). Ipak, u bolesnika s oštećenom bubrežnom, jetrenom i plućnom funkcijom može prouzročiti teže nuspojave, promjene u krvnome i neurološkom statusu te poremećaje plućne funkcije pa je potreban oprez u tim skupinama bolesnika (46).

Metronidazol je derivat nitroimidazola. Djeluje tako što inhibira sintezu proteina interakcijom s DNA i uzrokuje gubitak spiralne strukture DNA (47). Djelotvoran je protiv gram-negativnih anaerobnih bakterija i nekih protozoa te helminta (46). Jedan je od glavnih lijekova za liječenje širokoga spektra infekcija: crijevne i jetrene amebijaze, infekcija kostiju i zglobova, infekcija središnjeg živčanog sustava kao što je meningitis, ginekoloških infekcija uzrokovanih trihomonasom i bakterijskih vaginoza, intraabdominalnih infekcija, infekcija donjeg respiratornog trakta, infekcija kože te infekcija usta (46,47). Koristi se i u terapiji eradikacije *H. pylori*. Oralni oblici metronidazola najčešće izazivaju gastrointestinalne nuspojave, mučninu i povraćanje. Pri dugotrajnoj primjeni mogu se pojaviti poremećaji u središnjem živčanom sustavu koji mogu rezultirati konvulzijama te promjene u krvnoj slici (46). Metronidazol je antibiotik koji se često povezuje s reakcijama sličnim disulfiramu uključujući mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, crvenilo, tahikardiju, pulsirajuću glavobolju i sinkopu, a u težim slučajevima i smrt, kada se uzima zajedno s alkoholom. Istodobna upotreba alkohola ili disulfirama s metronidazolom je kontraindicirana (48).

### 1.2.13. Pripravci za liječenje infekcija mikobakterijama

Najveći problem u liječenju tuberkuloze je rezistencija uzročnika na antibiotike. Kako ne bi došlo do razvoja rezistencije tijekom liječenja, primjenjuje se kombinacija minimalno dvaju lijekova, ovisno o osjetljivosti uzročnika. Mikobakterije dosta sporo odgovaraju na lijekove pa liječenje može potrajati godinama (49).

Lijekovi koji imaju najveću djelotvornost protiv mikobakterija i koriste se u prvoj liniji liječenja tuberkuloze su izoniazid, rifampicin, etambutol i pirazinamid. Isoniazid je najučinkovitiji lijek, a djeluje tako da sprječava sintezu mikobakterijske stanične stijenke preko inhibicije sinteze mikolične kiseline, glavnog sastojka stijenke. Apsorpcija mu je najbolja kada se uzima natašte, dobro se distribuira u tjelesna tkiva i tekućine, a prelazi i u središnji živčani sustav. Primjena izoniazida može dovesti do pojave hepatitisa i periferne neuropatije koja se

Iako rješava primjenom piridoksina. Metabolizira se u jetri te je inhibitor jetrenih citokrom P450 enzima. Kako se koristi zajedno s rifampicinom, poznatim induktorom ovih enzima, nema velikih promjena u konačnim koncentracijama lijekova koji se metaboliziraju u jetri. Rifampicin sprječava sintezu RNA vežući se na RNA polimerazu. Peroralno se dobro apsorbira, dobro prodire u tkiva i tekućine, a izlučuje se preko jetre. Poznata je reakcija obojenja tjelesnih izlučevina u narančasto tijekom primjene rifampicina. Etambutol inhibira sintezu mikobakterijske stanične stijenke tako što onemogućuje polimerizaciju sastojaka stijenke, arabinoglikana. Dobro se apsorbira, a u središnji živčani sustav prelazi samo ako postoji upala moždanih ovojnica. Kako se izlučuje preko bubrega, potrebna je prilagodba doze kod prisutnog bubrežnog oštećenja. Ovisno o dozi mogu se javiti poremećaji vida kao gubitak oštine ili sljepoća za zelenu i crvenu boju. Pirazinamid se djelovanjem bakterija pretvara u svoj aktivni oblik – kiselinu te vjerojatno djeluje tako što interferira s funkcijom membrane bakterija. Kao i ostali antituberkulotici, dobro se apsorbira i prelazi u središnji živčani sustav. Metabolizira se u jetri, pa može doći do razvoja hepatotoksičnosti. Izlučuje se putem bubrega pa se doza smanjuje kod oštećenja bubrežne funkcije (49).

U slučaju rezistencije, neuspjeha ili jako štetnih učinaka terapije, koriste se lijekovi druge linije. Tu spadaju streptomycin, cikloserin, etionamid, rifabutin i rifapentin, aminosalicilatna kiselina, aminoglikozidi, fluorokinoloni te linezolid (49).

#### 1.2.14. Antivirusni lijekovi

Lijekovima za liječenje virusnih infekcija zajedničko je da djeluju na ključne enzime ili faze u razvojnom ciklusu virusa, pa se tako razlikuju antimetaboliti (inhibiraju sintezu DNA ili RNA virusa), inhibitori fuzije (sprječavaju ulaz virusa u stanicu), inhibitori reverzne transkriptaze (inhibicijom enzima sprječavaju sintezu nukleinske kiseline), inhibitori integraze (sprječavaju integraciju DNA virusa u DNA domaćina), inhibitori proteaze (sprječavaju proteolitičko cijepanje kojim nastaju virioni) i inhibitori neuraminidaze (sprječavaju oslobađanje virusa iz stanice domaćina) (50).

Antimetaboliti koji se koriste u liječenju infekcija uzrokovanih virusom herpes simpleks (HSV) i virusom varičela zoster (VZV) su aciklovir, valaciklovir i famciklovir. Svi se dobro podnose i raspodjeljuju u većinu tkiva i tjelesnih tekućina, a ulaze i u cerebrospinalnu tekućinu.



Primarno se izlučuju mokraćom. Aciklovir se slabo apsorbira oralnim putem pa postoje intravenska i topikalna formulacija, dok je valaciklovir, kao esteru aciklovira, poboljšana oralna bioraspoloživost. Uz primjenu ovih lijekova povremeno se mogu javiti mučnina, glavobolja, proljev i povraćanje (50).

Antimetaboliti koji se koriste u liječenju infekcija uzrokovanih citomegalovirusom (CMV) su ganciklovir i valganciklovir. Ganciklovir se koristi intravenski jer mu je bioraspoloživost mala kada se primjenjuje oralno, a valganciklovir se kao njegov ester koristi oralno. U određenoj količini prodiru u cerebrospinalnu tekućinu, a izlučuju se preko bubrega. Najčešće nuspojave uključuju mijelosupresiju, mučninu, proljev, povišenu temperaturu, glavobolju, perifernu neuropatiju, a mogu se javiti i konvulzije (50).

Antiretrovirusni lijekovi primjenjuju se u liječenju infekcija uzrokovanih virusom HIV-a. Enfuvirtid je inhibitor fuzije, peptid koji sprječava spajanje ovojnice virusa i membrane stanice domaćina te je jedini antiretrovirotik koji se primjenjuje parenteralno. Njegove su najčešće nuspojave reakcije na mjestu primjene injekcije, a još se javljaju nesаница, glavobolja i mučnina. Nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze sprječavaju sintezu virusne nukleinske kiseline. Ovoj skupini pripadaju abakavir, lamivudin, emtricitabin, stavudin, tenofovir i zidovudin. Imaju dobru oralnu bioraspoloživost i prodiru u cerebrospinalnu tekućinu, osim emtricitabina. Osim lakših nuspojava kao što su mučnina, glavobolja, proljev i povraćanje, svi mogu dovesti do laktacidoze s masnom jetrom. Za abakavir su još prijavljene reakcije preosjetljivosti s fatalnim ishodom, a za stavudin je karakteristična periferna neuropatija ovisna o dozi. Delavirdin, efavirenz, nevirapin, etravirin i rilpivirin su nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze. Za razliku od prethodne skupine, da bi se aktivirali ne moraju se fosforilirati. Metaboliziraju se putem CYP450 i ulaze u brojne interakcije s drugim lijekovima što im ograničava primjenu. Njihovi najpoznatiji štetni učinci su poremećaji gastrointestinalnog sustava te kožni osipi. Inhibitori proteaza sprječavaju nastajanje zrelih viriona. Ovoj skupini pripadaju atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir i tipranavir. Koriste se isključivo u kombinacijama zbog mogućeg razvitka rezistencije. Za apsorpciju im je potreban kiseli pH pa se uzimaju uz lagan obrok. Općenito uzrokuju gastrointestinalne poremećaje, a dodatno se uz njihovo korištenje nakuplja tjelesna mast pa je karakterističan cushingoidan izgled. Metaboliziraju se preko CYP3A4 i ulaze u interakcije s drugim lijekovima te im se često mora prilagoditi doza. Ritonavir je najjači inhibitor CYP3A4 enzima te se u kombinacijama ovih lijekova koristi da bi se povisila razina drugih inhibitora

proteaze. Inhibitori integraze (dolutegravir, elvitegravir, raltegravir) sprječavaju umetanje virusne DNA u DNA stanice domaćina. Kako se koriste u kombinacijama s drugim antiretroviroticima te se dijelom metaboliziraju preko CYP enzima, moguće su interakcije s drugim lijekovima. Ipak, dobro se podnose, a najčešće nuspojave su probavne smetnje i glavobolja. Teže nuspojave uključuju rabdomiolizu i reakcije preosjetljivosti (50).

Za liječenje hepatitisa B (HBV) odobreni su nukleozidni/nukleotidni analozi (lamivudin, adefovir, tenofovir, entekavir, telbivudin) te interferoni (interferon alfa-2b, pegilirani interferon alfa-2a). Interferoni se ne koriste često zbog visoke cijene, supkutane primjene, težih štetnih učinaka i lošije podnošljivosti (sindrom sličan gripi, neurotoksičnost) te zbog činjenice da većina pacijenata ne odgovori na liječenje. Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) prije se liječila kombinacijom interferona alfa i ribavirina, a danas se koriste novije generacije lijekova, izravno djelujući antivirusni lijekovi čiji su glavni ciljevi HCV proteini važni za replikaciju virusa. Njihove su nuspojave blage i uključuju mučninu, glavobolju i umor (50).

Oseltamivir i zanamivir lijekovi su protiv virusa influence. Djeluju kao inhibitori neuraminidaze – sprječavaju oslobađanje virusa iz stanice domaćina. Primjenjuju se rano, po početku bolesti, jer je replikacija virusa tada na vrhuncu. Oseltamivir je predlijevak koji se primjenjuje oralno. Najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje (mogu se spriječiti uzimanjem lijeka uz hranu) i glavobolja. Zanamivir se primjenjuje inhalacijom pa su mu nuspojave vezane za respiratorni sustav (kašalj, bronhospazam, smanjenje plućne funkcije). Njihova se primjena zbog navedenih učinaka ne savjetuje bolesnicima s nekom plućnom bolesti (50).

#### 1.2.15. Cjepiva

Jedno od najsvjetlijih poglavlja u povijesti znanosti je utjecaj cjepiva na ljudsko zdravlje. Prošlo je više od 300 godina od kada je otkriveno prvo cjepivo (51). Općenito, cjepiva djeluju tako da potiču zaštitni odgovor imunološkog sustava protiv infektivnih mikroorganizama. Najčešće sadrže antigen mikroorganizma, koji može biti u obliku živih, ali oslabljenih mikroorganizama, mrtvih mikroorganizama, makromolekulskih sastavnica mikroorganizma ili u obliku plazmida s DNA koja potom kodira antigen mikroorganizma (52). Cjepiva se mogu podijeliti na bakterijska, virusna te bakterijska i virusna u kombinaciji.

Bakterijska cjepiva obuhvaćaju cjepivo protiv meningokoka, pneumokoka, tetanusa, tuberkuloze, tifusa i DI-TE-PER cjepivo (cjepivo protiv difterije, tetanusa i pertusisa). Grupi virusnih cjepiva pripadaju cjepivo protiv encefalitisa, influence, hepatitisa, morbila, zaušnjaka, rubele (posljednja tri u kombinaciji čine MO-PA-RU cjepivo), poliomijelitisa, rabijesa, rota virusa, žute groznice, herpes zostera, varičele, papiloma virusa te cjepivo protiv virusa SARS-COV-2. Kombinirana su cjepiva cjepivo protiv DI-TE-PER, poliomijelitisa, hepatitisa B i hemofilusa tip b, cjepivo protiv difterije, pertusisa, poliomijelitisa i tetanusa, cjepivo protiv DI-TE-PER, poliomijelitisa i hemofilusa tip b (53).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Utvrditi karakteristike sumnji na nuspojave lijekova iz Anatomske Terapijske Kemijske klasifikacije J – pripravci za liječenje sustavnih infekcija, prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) od 1. siječnja 2011. godine do 31. prosinca 2020. godine.
2. Utvrditi najčešće prijavljene sumnje na nuspojave i zastupljenost nuspojava po organskim sustavima prema MedDRA.
3. Utvrditi najčešće prijavitelje sumnji na nuspojave.

Hipoteze:

1. Sumnje na nuspojave prijavljuju se jednako i za muškarce i za žene.
2. Lijekovi iz ATK skupine J najčešće uzrokuju gastrointestinalne poremećaje i poremećaje kožnog i potkožnog tkiva.
3. Nema velike razlike u broju prijava zaprimljenih od liječnika i farmaceuta.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Izvor podataka

VigiBase je jedinstvena svjetska baza podataka Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) o prijavljenim potencijalnim nuspojavama lijekova i najveća je baza podataka takve vrste u svijetu. Čine je sigurnosna izvješća o pojedinačnom slučaju (ICSR) iz više od 80 svjetskih zemalja, uključujući Republiku Hrvatsku. ICSR-ovi su korišteni kao glavni izvor podataka HALMED-u za zatražene podatke o sumnjama na nuspojave u razdoblju od 2011. do 2020. godine.

Pretraživanjem HALMED-ove baze lijekova u rujnu 2022. godine za kriterij lijekovi iz ATK klasifikacije J odgovarajući broj lijekova iznosio je 589.

Iz prijave sumnji na nuspojave lijekova analizirani su podatci: dob i spol pacijenata, lijekovi i cjepiva s najvećim brojem prijave, ozbiljnost nuspojave (postavljeni kriteriji za smatranje nuspojave ozbiljnom su smrt, životna ugroženost, produljena hospitalizacija, onesposobljenost, ostala medicinski značajna stanja), prijavitelji nuspojave (farmaceut, liječnik, pacijent, ostali), najčešće nuspojave i klasifikacija nuspojave prema organskim sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). MedDRA je medicinski rječnik za regulatorne poslove i koristi se za registraciju, dokumentaciju i praćenje sigurnosti medicinskih proizvoda prije i nakon što je proizvod odobren za prodaju. Ovi proizvodi uključuju lijekove, cjepiva i kombinirane proizvode lijeka i uređaja. Korištena inačica u ovom radu je 24.0.

### 3.2. Statistička obrada

Podatci u ovom radu obrađeni su deskriptivnom statistikom. Kvalitativne varijable prikazane su kao cijeli broj i postotak.

## **4. REZULTATI**



Od 1. siječnja 2011. godine do 31. prosinca 2020. godine zabilježena je ukupno 6441 prijava sumnji na nuspojave za lijekove iz ATK klasifikacije J – pripravci za liječenje sustavnih infekcija. Glavna obilježja prijava sumnji na nuspojave lijekova, dob i spol pacijenta, kriterij ozbiljnosti nuspojave te prijavitelj nuspojave, prikazana su u Tablici 1. Nuspojave su prijavljivane uglavnom za žene, njih 57 %, a većina prijava, 21,7 %, odnosila se na mlađu odraslu populaciju (18 – 44 godine). Sa 17,9 % i 16,9 % odmah ih slijede populacija srednje životne dobi (45 – 64 godine) te veća djeca (2 – 11 godina). Najviše sumnji na nuspojavu prijavili su liječnici (55,8 %), zatim farmaceuti (26,2 %) te pacijenti (15,8 %). Od ukupnih prijava, njih 31,3 % opisano je kao ozbiljna nuspojava.

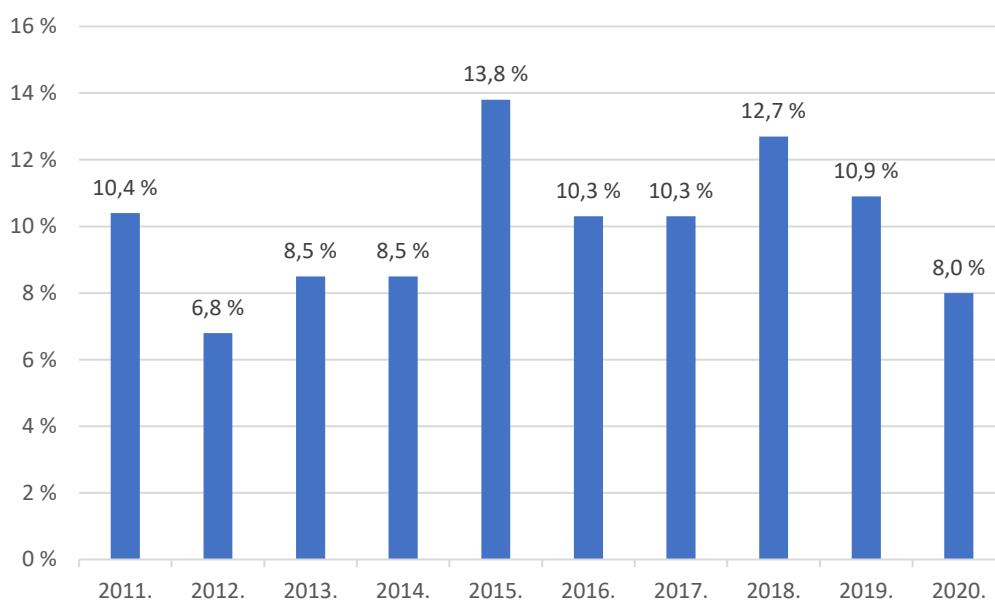
Tablica 1. Glavna obilježja prijava sumnji na nuspojave lijekova

Obilježje	N (%)
<b>Spol pacijenta</b>	
Ženski	3672 (57,0)
Muški	2635 (40,9)
Nepoznato	134 (2,1)
<b>Dob pacijenta</b>	
0 – 27 dana	46 (0,7)
28 dana – 23 mjeseca	871 (13,5)
2 – 11 godina	1088 (16,9)
12 – 17 godina	464 (7,2)
18 – 44 godine	1397 (21,7)
45 – 64 godine	1151 (17,9)
65 – 74 godine	563 (8,7)
>75 godina	446 (6,9)
Nepoznato	415 (6,4)
<b>Kriterij ozbiljnosti nuspojave</b>	
Smrt	69 (1,1)
Ugrožava život	129 (2,0)
Produljuje hospitalizaciju	539 (8,4)

Nesposobnost	45 (0,7)
Druga klinički važna stanja	1487 (23,1)
Prijavitelj	
Liječnik	3597 (55,8)
Farmaceut	1687 (26,2)
Pacijent	1016 (15,8)
Drugi zdravstveni radnici	182 (2,8)
Zakonski zastupnici	19 (0,3)
Nepoznata struka	45 (0,7)

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

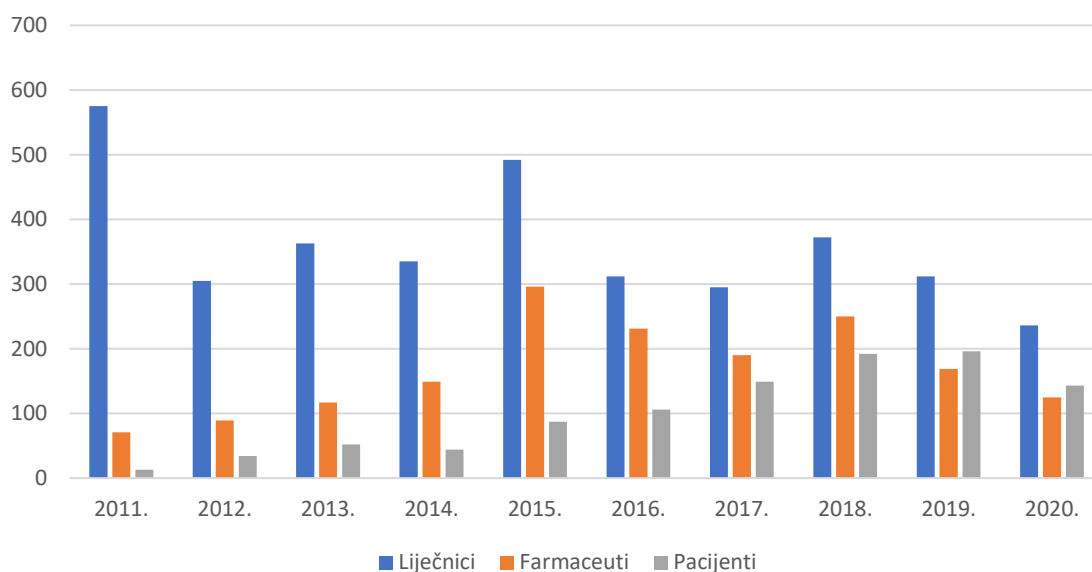
Od 2011. do 2020. godine najviše nuspojava prijavljeno je 2015. godine, njih 13,8 %, a najmanje 2012. godine, 6,8 %. Na Slici 1. prikazan je udio prijava sumnji na nuspojave po godinama.



Slika 1. Udio prijava sumnji na nuspojave po godinama.

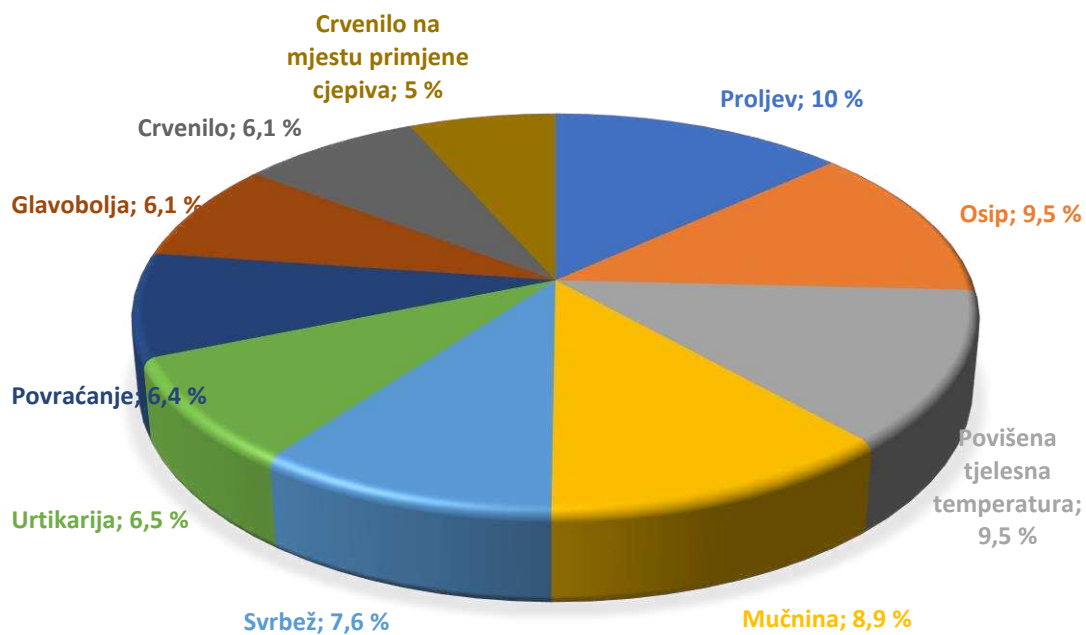
Farmaceuti su najveći broj sumnji na nuspojave prijavili 2015. godine (296), a liječnici 2011. godine (575). Pacijenti su imali najviše prijava u 2019. godini (196). Iz podataka se može reći da se tijekom godina najviše povećao broj prijava sumnji na nuspojave koje su prijavili

pacijenti. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave tijekom godina po najčešćim prijaviteljima prikazan je na Slici 2.



Slika 2. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave po najčešćim prijaviteljima

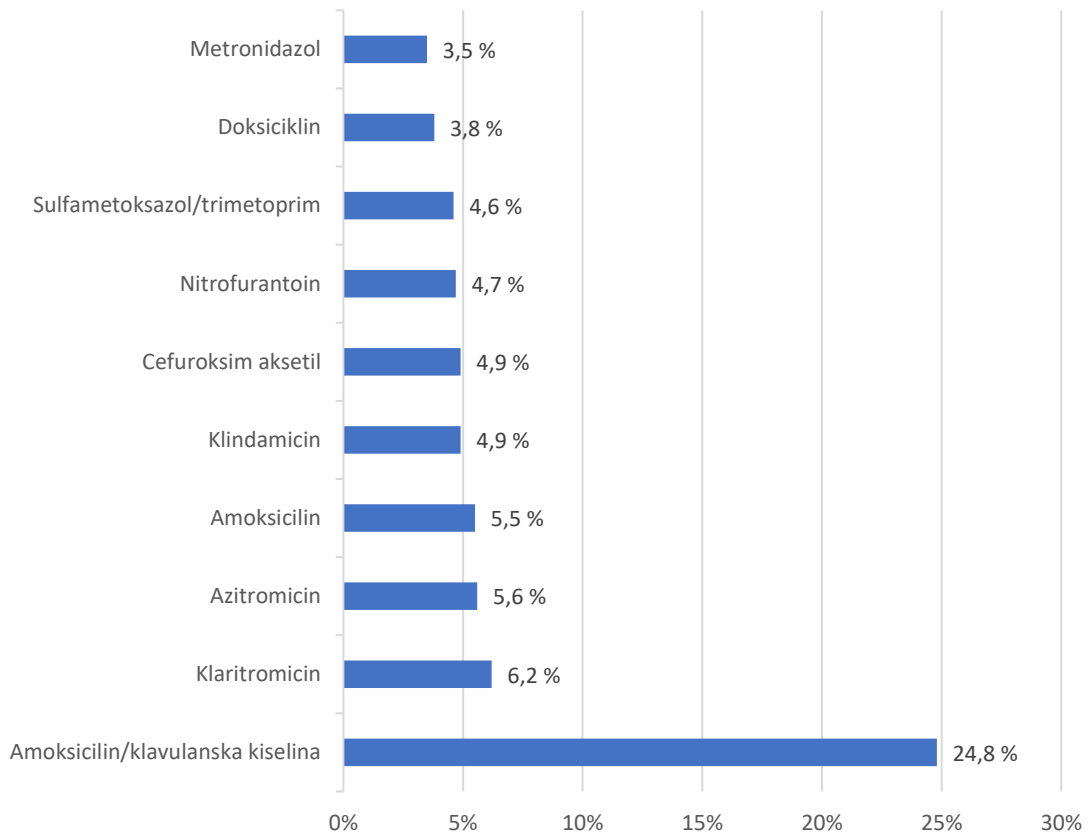
U deset najčešće prijavljivanih sumnji na nuspojave u ukupnim prijavama ulaze proljev (10 %), osip (9,5 %) i povišena tjelesna temperatura (9,5 %), a slijede mučnina (8,9 %), svrbež (7,6 %), urtikarija (6,5 %) i povraćanje (6,4 %). Najmanje su zastupljeni glavobolja (6,1 %), crvenilo (6,1 %) i crvenilo na mjestu primjene cjepiva (5 %). Najčešće prijavljivane sumnje na nuspojave lijekova iz ATK skupine J prikazane su na Slici 3.



Slika 3. Najčešće prijavljivane sumnje na nuspojave lijekova iz ATK-J

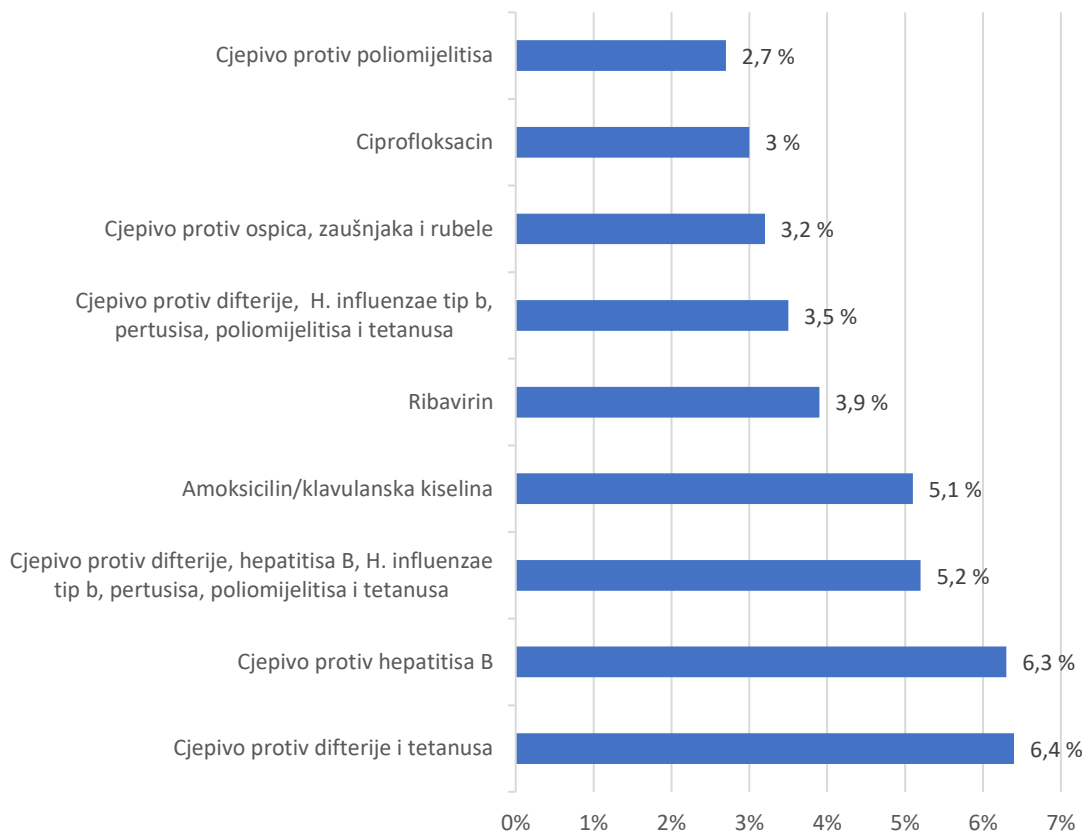
Analizirajući prijave prema prijavitelju, došli smo do sljedećih podataka: farmaceuti su najčešće prijavljivali proljev (17,6 %), osip (16,3 %) i mučninu (14 %), kod liječnika su to bile povišena tjelesna temperatura (11,9 %), urtikarija (7,8 %) i crvenilo na mjestu primjene cjeviva (7,1 %), a kod pacijenata proljev (14,4 %), povišena tjelesna temperatura (13,5 %) te osip (10,4 %). U prijavama koje su podnijeli farmaceuti, još su prijavljeni bol u gornjem dijelu trbuha (97 prijava, 5,7 %) i bol u trbuhu (80 prijava, 4,7 %), a u prijavama koje su podnijeli pacijenti i plakanje (89 prijava, 8,8 %) te smanjen apetit (58 prijava, 5,7 %).

Lijekovi koje su farmaceuti najviše prijavljivali vidljivi su na Slici 4. U te lijekove očekivano se ubraja jedan od najkorištenijih antibiotika, amoksicilin s klavulanskom kiselinom (419 prijava, 24,8 %), a slijede klaritromicin, azitromicin i amoksicilin.



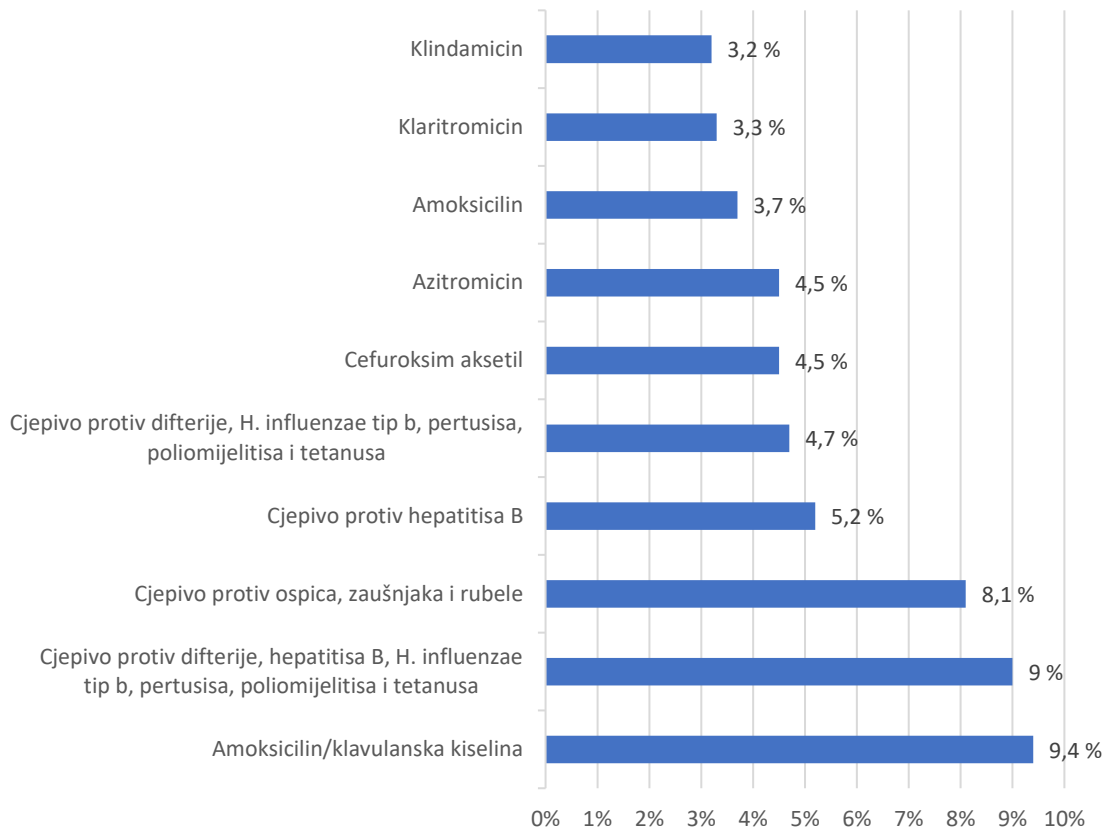
Slika 4. Lijekovi za koje su farmaceuti najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave

Cjepiva su najviše prijavljivali liječnici. U njihovim je prijavama najzastupljenije cjepivo protiv difterije i tetanusa, toksoidi (230 prijava, 6,4 %), a lijek amoksisilin/klavulanska kiselina (185 prijava, 5,1 %). Podatci o cjepivima i lijekovima koje su prijavili liječnici vidljivi su na Slici 5.



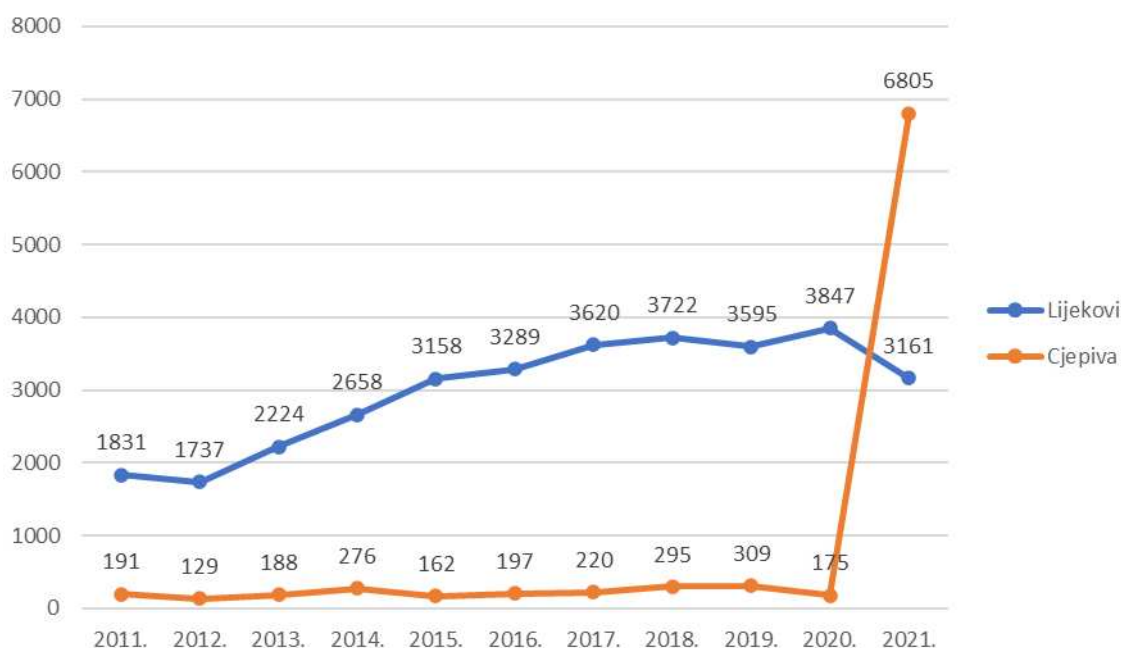
Slika 5. Lijekovi i cjeviva za koje su liječnici najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave

Najviše prijava pacijenata odnosi se na cjeviva, cjevivo protiv difterije, hepatitisa B, *H. influenzae* tipa b, pertusisa, poliomijelitisa i tetanusa (91 prijava, 9 %) te cjevivo protiv ospica, zaušnjaka i rubele, tzv. MO-PA-RU cjevivo (82 prijave, 8,1 %), ali i na lijekove, posebno amoksisilin i klavulanska kiselina (95 prijava, 9,4 %). Podaci o lijekovima i cjevivima koje su prijavili pacijenti vidljivi su na Slici 6.



Slika 6. Lijekovi i cjeviva za koje su pacijenti najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave

Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave lijekova i cjeviva od 2011. do 2021. godine u Hrvatskoj prikazano je na Slici 7. 2021. godine naglo je porastao broj prijava sumnji na nuspojave cjeviva, od kojih se najveći broj odnosi na cjeviva protiv bolesti COVID-19. Sumnje na nuspojave cjeviva protiv COVID-19 najviše su prijavljivali pacijenti ili njihove obitelji (53,4 %), a zatim liječnici (31,7 %).



Slika 7. Broj prijava sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva u Hrvatskoj (2011.-2021.)

Prema klasifikaciji nuspojava po organskim sustavima MedDRA, od ukupnih prijava sumnji na nuspojave, najviše ih je zabilježeno u skupini VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (40,4 %), zatim u skupini XXIII. Poremećaji kože i potkožnog tkiva (29 %), u skupini VII. Poremećaji probavnog sustava (28,8 %) te u skupini XVII. Poremećaji živčanog sustava (18,7 %). U Tablici 2 prikazan je broj ukupnih prijava prema klasifikaciji po organskim sustavima MedDRA. Farmaceuti su prijavljivali sumnje na nuspojave koje su se uglavnom odnosile na gastrointestinalne poremećaje (43,4 %). Skoro polovica liječničkih prijava (48,9 %) povezana je s poremećajima i reakcijama na mjestu primjene, dok se prijave pacijenata većinom odnose na obje navedene skupine poremećaja (35,7 % i 46 %).

Tablica 2. Nuspojave prema klasifikaciji po organskim sustavima MedDRA

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA	N (%)
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	265 (4,1)
II. Srčani poremećaji	136 (2,1)
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	2 (0,0)
IV. Poremećaji uha i labirinta	218 (3,4)
V. Endokrini poremećaji	15 (0,2)
VI. Poremećaji oka	249 (3,9)
VII. Poremećaji probavnog sustava	1854 (28,8)



VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	2599 (40,4)
IX. Poremećaji jetre i žuči	89 (1,4)
X. Poremećaji imunološkog sustava	302 (4,7)
XI. Infekcije i infestacije	527 (8,2)
XII. Pretrage	512 (7,9)
XIII. Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	311 (4,8)
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	198 (3,1)
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	497 (7,7)
XVI. Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	17 (0,3)
XVII. Poremećaji živčanog sustava	1203 (18,7)
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	10 (0,2)
XIX. Psihijatrijski poremećaji	414 (6,4)
XX. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	125 (1,9)
XXI. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	100 (1,6)
XXII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	436 (6,8)
XXIII. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	1866 (29,0)
XXIV. Socijalne okolnosti	8 (0,1)
XXV. Operativni i medicinski postupci	3 (0,0)
XXVI. Krvožilni poremećaji	229 (3,6)

---

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

## **5. RASPRAVA**

Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave lijekova iz ATK skupine J – lijekova za liječenje sustavnih infekcija u razdoblju od 2011. do 2020. godine iznosio je 6441. Međutim, uz prijave liječnika, farmaceuta i pacijenata, odnosno korisnika lijeka, tu su i 182 prijave drugih zdravstvenih radnika, 19 prijava zakonskih zastupnika te 45 prijava u kojima struka prijavitelja nije poznata, što u ukupnom zbroju daje više od 6441 prijave, točnije višak od 105 prijava. Taj višak može se objasniti time što pojedina prijava može imati dva ili više prijavitelja (npr. jedna prijava može biti zaprimljena od liječnika i pacijenta).

Sumnje na nuspojave lijekova skupine J uglavnom su prijavljivane za osobe ženskog spola. U metaanalizi u kojoj su analizirani rezultati različitih znanstvenih istraživanja koja su proučavala razlike u propisivanju antibiotika između spolova dobiveni su slični rezultati (54). U istraživanje je bilo uključeno pet nacionalnih i šest regionalnih studija s pojedincima iz deset zemalja, uglavnom europskih. Sumarne procjene incidencije i prevalencije sugeriraju da je količina antibiotika propisanih ženama 25 % veća od one za muškarce, iako dokazi o epidemiologiji zaraznih bolesti prema spolu ne mogu u potpunosti objasniti ovu značajnu razliku te se ne može objasniti ni s medicinske strane. Nadalje, u studijama koje su analizirale stopu neprikladnog propisivanja antibiotika za akutne respiratorne infekcije u ambulantnoj skrbi, potvrđena je povezanost između respiratornih infekcija i povećanog propisivanja antibiotika kod žena (16 – 54 godine). Naime, žene više posjećuju svoje liječnike zbog respiratornih infekcija, što je povezano i s neprikladnijim propisivanjem. Dakle, može se reći da su razlike u propisivanju uzrokovane razlikama u društvenim i bihevioralnim čimbenicima, iako su poznati čimbenici rizika za nastanak bakterijske infekcije, kao alkohol, pušenje i pretilost, bili prisutniji u muškaraca. Drugi razlozi za spolne razlike mogu biti povezani s genetskom pozadinom budući da je kodiranje kromosoma za gene uključene u regulaciju imuniteta drugačije zastupljeno u muškaraca i žena. Ipak, kako bi se procijenio klinički učinak ove razlike potrebna su daljnja istraživanja. Podaci potvrđuju da se propisivanje antibiotika povećava s godinama pacijenta. To se može lako objasniti fiziološkim promjenama u obrascima specifičnog imunološkog odgovora. Nažalost, nema podataka na temelju kojih bi se utvrdile razlike u nuspojavama između spolova te bi daljnja istraživanja mogla ponuditi odgovore na to pitanje (54).

Najčešće prijavljene nuspojave na lijekove iz ATK skupine J bile su proljev, osip, vrućica, mučnina, svrbež, urtikarija, povraćanje, glavobolja, crvenilo i crvenilo na mjestu primjene cjepiva, što odgovara i klasifikaciji nuspojava po organskim sustavima prema

MedDRA. Ove nuspojave uglavnom obuhvaćaju poremećaje koji zahvaćaju sljedeće organske sustave po MedDRA: poremećaji probavnog sustava, poremećaji kože i potkožnog tkiva te opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene. Navedene skupine poremećaja imale su najviše prijave sumnji na nuspojave u razdoblju od deset godina.

Proučavanjem SmPC-ova (*Summary of Product Characteristics*) lijekova s najviše prijavljenih sumnji na nuspojave dolazi se do već nabrojanih nuspojava.

Amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom pripada u najpropisivanije antimikrobne lijekove u Hrvatskoj, što se može vidjeti u istraživanjima vezanima za propisivanje lijekova provedenima na ovom području te u Izvješćima o potrošnji lijekova koje na godišnjoj razini objavljuje HALMED. Zanimljiva je informacija iz istraživanja Šutej i sur, koja navodi da kombinacija amoksicilin/klavulanska kiselina čini čak 56 % svih antibiotika koje su propisali doktori dentalne medicine (55). Najčešće prijavljene nuspojave iz Sažetka opisa svojstava lijeka Klavocin bid filmom obložene tablete jesu proljev, mučnina i povraćanje (56). Česta nuspojava je i mukokutana kandidijaza, a manje često javljaju se omaglica, glavobolja, osip kože, pruritus, urtikarija te povišene vrijednosti jetrenih transaminaza. Vrlo rijetko može doći do ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, i to kod osoba s anamnezom prijašnjih alergija na penicilin (56). Sličan profil nuspojava ima i sam amoksicilin, s tim da su najčešće nuspojave proljev, mučnina i kožni osip, a mukokutana kandidijaza javlja se vrlo rijetko (57).

Azitromicin je jedan od najpropisivanijih makrolidnih antibiotika. Njegove su najčešće nuspojave proljev, glavobolja, povraćanje, bol u abdomenu i mučnina. Manje često se mogu javiti gljivične infekcije, reakcije preosjetljivosti, nesаница, poremećaji oka i uha, vrtoglavica, palpitacije, osip, svrbež, urtikarija i edemi (58). Česte nuspojave još jednog široko korištenog makrolida, klaritromicina, su glavobolja, nesаница, proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, rezultati jetrenih testova koji odstupaju od normalnih raspona i osip. U manje česte nuspojave ubrajaju se reakcije preosjetljivosti, oštećenje sluha, vrtoglavica, palpitacije, svrbež, urtikarija (59).

Cefuroksimaksetil cefalosporin je s najviše prijave sumnji na nuspojave. Česte nuspojave uključuju kandidijazu, eozinofiliju, glavobolju, proljev, mučninu, bol u abdomenu te porast jetrenih enzima, dok se u manje česte nuspojave ubrajaju trombocitopenija i leukopenija,

hemolitička anemija (cefalosporini se općenito mogu vezati na membranu eritrocita i reagirati s protutijelima na lijek), povraćanje i osip (60).

Antivirolici se manje troše u usporedbi s antibioticima. Ipak se ribavirin, analog gvanozina nepotpuno razjašnjenog mehanizma djelovanja, našao među lijekovima koje su najviše prijavili liječnici. Više se ne nalazi u prometu u Hrvatskoj. Indiciran je kod kroničnog hepatitisa u odraslih i djece te ga obilježava velik broj nuspojava, od kojih su najčešće hemolitička anemija, mučnina i povraćanje, nesanica, otežano disanje, kašalj, svrbež i osip (61).

Sumnje na nuspojave cjepiva očekivano su najviše prijavljivali liječnici, jer se cijepljenje obavlja uglavnom u liječničkim ordinacijama. Na temelju Izvješća o nuspojavama lijekova, najčešće nuspojave su vrućica te povišena tjelesna temperatura. Slijede ih reakcije na mjestu primjene cjepiva kao što su otok, crvenilo, osip i bol. Navedene nuspojave su očekivane i brzo prolaze, a ako je potrebno simptomatsko liječenje, daju se antipiretici, analgetici ili se primjenjuju hladni oblozi (62).

Očekivano, 2021. godine značajno se povećao broj prijava sumnji na nuspojave cjepiva (6805) u odnosu na godinu ranije (175), što je rezultat pojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 (62). Prijave su većinom zaprimljene od samih pacijenata ili njihovih obitelji (53,4 %). Ovaj se postotak može objasniti samom popularnošću COVID-a u populaciji, ali i sve većom osviještenosti o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva. Dodatno, cjepivo protiv bolesti COVID-19 bilo je pod povećanim praćenjem jer je dobilo uvjetno odobrenje za stavljanje u promet, što znači da je nositelj odobrenja za stavljanje cjepiva u promet morao dostaviti potrebne dodatne podatke (uključujući i prijave sumnji na nuspojave) u definiranim rokovima, a koje nije bilo moguće navesti u početnoj dokumentaciji na temelju koje je cjepivo dobilo uvjetno odobrenje.

Još zanimljivih podataka dobije se kada se uspoređi broj prijava sumnji na nuspojave lijekova s potrošnjom u svakoj godini što je dostupno na stranicama HALMED-a u Izvješćima o potrošnji lijekova po godinama (63). Potrošnja je prikazana kao definirana dnevna doza (DDD) na 1000 stanovnika na dan. Na ovaj način izračunata potrošnja daje procjenu dijela stanovništva koje koristi određeni lijek. Definirana dnevna doza naziv je za prosječnu dnevnu dozu održavanja za lijekove u glavnoj indikaciji kod odraslih osoba. Također je prikazana

financijska potrošnja u kunama (63). U Tablici 3. vidi se usporedba broja prijava i potrošnje po godinama za lijekove iz ATK skupine J.

Tablica 3. Broj prijava sumnji na nuspojave i potrošnja po godinama (2011. – 2020.)

Godina	Broj prijava	DDD/1000/dan / Financijska potrošnja (u milijunima kuna)
2011.	671	24,5 / 462,8
2012.	435	23,8 / 428,1
2013.	545	24,4 / 428,9
2014.	545	23,5 / 407,5
2015.	887	25,4 / 410,7
2016.	662	25,4 / 486,5
2017.	661	25,1 / 609,1
2018.	818	22,1 / 604,3
2019.	704	22,9 / 713,5
2020.	513	19,7 / 714,1

U 2012. godini zabilježen je pad broja prijava na lijekove iz skupine J. Taj pad može biti posljedica manjeg broja prijava koja se odnose na cjepiva, s obzirom da je vrhunac prijava bio 2008. godine zbog uvođenja cjepiva protiv difterije, tetanusa, pertusisa, poliomijelitisa i hemofilusa tip b. Nadalje, 2015. godine HALMED je održao razne radionice za zdravstvene radnike i pacijente o važnosti sustava farmakovigilancije i samom načinu prijavljivanja sumnji na nuspojave, a 2016. nastavlja te aktivnosti i štoviše, uvodi mobilnu aplikaciju za prijavljivanje sumnji na nuspojave, što je zajedno rezultiralo porastom broja prijava. Porast u 2018. godini može se objasniti porastom broja prijava sumnji na nuspojave cjepiva koji se povećava svake godine od 2015., što govori o sve većoj osviještenosti populacije o važnosti prijava nuspojave. Smanjen broj prijava za lijekove iz skupine J u 2020. godini može biti rezultat povećanog prijavljivanja sumnji na nuspojave drugih skupina lijekova. To se najbolje vidi u kretanju broja prijava za lijekove skupine J u odnosu na ukupni broj prijava po godinama. Naime, postotak koji zauzimaju naspram ukupnih prijava iznosi od 15-25 % (što pokazuje da se nalaze među najzastupljenijim skupinama lijekova za koje se sumnja da izazivaju nuspojave), a 2020. godine taj je postotak pao na 12,8 % (62).

Vidljivo je da broj prijava ne prati potrošnju po godinama. Lijekovi koji se najviše koriste iz skupine J su antibiotici. Iako je Hrvatska europska zemlja s relativno visokom potrošnjom antibiotika (što objašnjava povećanu rezistenciju bakterija), iz podataka se primjećuje da se ona ipak smanjuje (DDD/1000/dan). Posljednjih godina pozornost se posebno daje edukacijama o racionalnijoj potrošnji antibiotika. Ipak, financijska potrošnja se znatno povećala od 2016. godine nadalje. Objašnjenje može biti pojačano financiranje drugih skupina lijekova iz skupine J, npr. antivirusika, koji nemaju veliku potrošnju, ali se na njih ipak troše velika financijska sredstva ili povećana potrošnja rezervnih antibiotika u bolničkim ustanovama i posljedično veća financijska potrošnja na tu skupinu lijekova. Na cjepiva se također troše velika financijska sredstva (64). Izvješća o potrošnji lijekova su važni podatci koji omogućuju usporedbu potrošnje lijeka i broja prijavljenih sumnji na nuspojavu te imaju pozitivan učinak na razvoj zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj.

Postoje i određena ograničenja ovog istraživanja. Kao prvo, u istraživanjima koja analiziraju prijave sumnji na nuspojave, nedovoljan broj prijava uvijek će biti ograničenje koje može voditi prema pogrešnim zaključcima. Razlog može biti nedovoljno educiranje zdravstvenih radnika u smislu nedovoljnog poznavanja procesa prijave sumnji na nuspojave ili neprepoznavanja nuspojave. Nadalje, pacijenti često zanemaruju problem te nisu upućeni u važnost prijavljivanja sumnji na nuspojave. Kao drugo, postoji višak prijava koji može proizaći iz toga što jedna prijava može biti zaprimljena od više prijavitelja. Dodatno, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i Centar za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja (IMI) nisu obvezni HALMED-u predati podatke o prijavitelju radi zaštite identiteta prijavitelja. Svakako je važno nastaviti educirati zdravstvene radnike i opću populaciju o važnosti sudjelovanja u farmakovigilancijskim aktivnostima.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. Prijave sumnji na nuspojave za antibiotike zaprimljene su većinom za osobe ženskog spola.
2. Najviše sumnji na nuspojave za antibiotike prema MedDRA klasifikaciji svrstano je u skupinu općih poremećaja i reakcija na mjestu primjene, skupinu poremećaja kožnog i potkožnog tkiva te u skupinu gastrointestinalnih poremećaja. Najčešće su se prijavljivali proljev, osip i povišena tjelesna temperatura.
3. Najviše sumnji na nuspojave antibiotika prijavili su liječnici, a potom farmaceuti.
4. Lijek s najviše prijavljenih sumnji na nuspojave bio je amoksisilin/klavulanska kiselina.

## **7. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je bio analizirati prijavljene sumnje na nuspojave lijekova iz ATK klasifikacije J – lijekovi za liječenje sustavnih infekcija, koje je zaprimala Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) od 1. siječnja 2011. godine do 31. prosinca 2020. godine.

**Materijali i metode:** Izvor podataka bila je Vigibase, jedinstvena svjetska baza podataka Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Iz prijave sumnji na nuspojave lijekova analizirani su sljedeći podatci: dob i spol pacijenata, lijekovi s najvećim brojem prijava, ozbiljnost nuspojave, prijavitelji nuspojave, najčešće nuspojave i klasifikacija nuspojave prema organskim sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove, MedDRA.

**Rezultati:** U određenom razdoblju od 10 godina ukupno je zaprimljena 6441 prijava sumnji na nuspojave. Osobe za koje su se prijavljivale sumnje na nuspojavu lijeka bile su u 57 % slučajeva ženskog spola, a najveći broj pacijenata pripadao je dobnoj skupini od 18 do 44 godine (21,7 %). Najčešći prijavitelji bili su liječnici (55,8 %), zatim farmaceuti (26,2 %), a ostalo su bili pacijenti/korisnici lijeka te drugi zdravstveni radnici. Od ukupno prijavljenih sumnji na nuspojave, 31,3 % opisano je kao ozbiljna nuspojava, a 64,8 % nije opisano kao ozbiljna nuspojava. Prema klasifikaciji nuspojave po organskim sustavima MedDRA, od ukupnih prijava sumnji na nuspojave, najviše ih je zabilježeno u skupini VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (40,4 %), zatim u skupini XXIII. Poremećaji kože i potkožnog tkiva (29 %), te u skupini VII. Poremećaji probavnog sustava (28,8 %). Najviše sumnji na nuspojave prijavljeno je za lijek amoksisilin/klavulanska kiselina (10,8 %), a za cjepiva su najčešće sumnje na nuspojave prijavljivali liječnici.

**Zaključak:** Najviše prijava sumnji na nuspojave zaprimljeno je za osobe ženskog spola. Prijavitelji su većinom bili liječnici, a potom farmaceuti. Prijave sumnji na nuspojave većinski su se odnosile na skupinu općih poremećaja i reakcija na mjestu primjene, poremećaje kožnog i potkožnog tkiva te gastrointestinalne poremećaje. Lijek s najviše prijavljenih sumnji na nuspojave bio je amoksisilin/klavulanska kiselina .

## **8. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Analysis of the suspected adverse drug reaction reports of drugs used for treatment of systemic infections in a period of 10 years

**Objective:** The aim of this research was to analyze the reported suspected adverse drug reactions from ATC group J - drugs for the treatment of systemic infections, which were received by the Agency for Medicines and Medical Products (HALMED) from January 1, 2011 to December 31, 2020.

**Materials and Methods:** The data source was VigiBase, the unique global database of the World Health Organization (WHO). The following data were analyzed from suspected adverse drug reaction reports: age and sex of patients, drugs with the highest number of reports, severity of adverse reactions, adverse reaction reporters, most common adverse reactions and adverse drug reaction classification according to MedDRA system organ classification.

**Results:** In the observed period of 10 years, a total of 6441 reports of suspected adverse drug reactions were received. People for whom suspected adverse drug reactions were reported were female in 57 % of cases, and the largest number of patients belonged to the age group of 18 to 44 years (21,7 %). The most frequent reporters were physicians (55,8 %), followed by pharmacists (26,2 %), and the rest were patients/drug users and other health professionals. Of the total reported suspected adverse drug reactions, 31,3 % were described as serious adverse drug reactions and 64,8 % were not described as serious adverse drug reactions. According to the MedDRA classification of adverse drug reactions by organ system, of the total reports of suspected adverse drug reactions, most of them were recorded in group VIII. General disorders and administration site conditions (40,4 %), then in group XXIII. Skin and subcutaneous tissue disorders (29 %), and in group VII. Gastrointestinal disorders (28,8 %). The most suspected adverse drug reactions were reported for the drug amoxicillin/clavulanic acid (10,8 %), and suspected adverse drug reactions for vaccines were most often reported by physicians.

**Conclusion:** Most reports of suspected adverse drug reactions were received for women. The reporters were mostly physicians, and then pharmacists. Reports of suspected adverse drug reactions were mostly related to the group of general disorders and reactions at the site of application, skin and subcutaneous tissue disorders, and gastrointestinal disorders. The drug with the most reports of suspected adverse drug reactions was amoxicillin/clavulanic acid.

## **9. LITERATURA**

1. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future?. *Yale J Biol Med.* 2017;90:135-45.
2. Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J.* 2015;56:366-7.
3. Francetić I i sur. *Farmakoterapijski priručnik.* 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 382.
4. Beauduy CE, Winston LG. Beta-laktamski i drugi antibiotici koji djeluju na staničnu membranu. U: Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija.* 14. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2020. str. 795-814.
5. Francetić I i sur. *Farmakoterapijski priručnik.* 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 390.
6. Francetić I i sur. *Farmakoterapijski priručnik.* 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 390-397.
7. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Fridodt-Møller N, Muller AE, Paccaud J-P i sur. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:871-9.
8. Mancabelli L, Mancino W, Lugli GA, Argentini C, Longhi G, Milani C i sur. Amoxicillin-Clavulanic Acid Resistance in the Genus *Bifidobacterium.* *Appl Environ Microbiol.* 2021;87:e03137-20.
9. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Cephalosporins. [citirano 4. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548666/>.
10. Francetić I i sur. *Farmakoterapijski priručnik.* 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 398.-409.
11. Herman TF, Hashmi MF. Cephalexin. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.; [citirano 4. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549780/>.
12. Rindone JP, Mellen CK. Meta-analysis of trials comparing cefazolin to antistaphylococcal penicillins in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:1258-66.
13. Valizadeh H, Farajnia A, Zakeri-Milani P. Formulation of cefuroxime axetil oral suspension and investigation of its pharmaceutical properties. *Adv Pharm Bull.* 2011;1:93-6.

14. Bodey GP. Penicillins, monobactams, and carbapenems. *Tex Heart Inst J.* 1990;17:315-29.
15. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4943-60.
16. Huo X, Meng Q, Wang C, Zhu Y, Liu Z, Ma X i sur. Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity via inhibition of renal organic anion transporters (OATs). *Acta Pharm Sin B.* 2019;9:986-96.
17. Jeffres MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs.* 2017;77:1143-54.
18. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M i sur. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:694-700.
19. Francetić I i sur. *Farmakoterapijski priručnik. 7. izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 423.
20. Huang HW. DAPTOMYCIN, its membrane-active mechanism vs. that of other antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020;1862:183395.
21. Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:759-80.
22. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29:321-47.
23. Li Y, Wang F, Wu L. Cycloserine for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study in China. *Infect Drug Resist.* 2019;12:721-31.
24. Alghamdi WA, Alsultan A, Al-Shaer MH, et al. Cycloserine Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e00055-19.
25. Beauduy CE, Winston LG. Tetraciklini, makrolidi, klindamicin, kloramfenikol, streptogramini i oksazolidinoni. U: Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija.* 14. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2020. str. 815-825.
26. Grossman TH. Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6:a025387.
27. Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How Macrolide Antibiotics Work. *Trends Biochem Sci.* 2018;43:668-84.
28. Firth A, Prathapan P. Azithromycin: The First Broad-spectrum Therapeutic. *Eur J Med Chem.* 2020;207:112739.



29. Zaroff JG, Cheetham TC, Palmetto N, Almers L, Quesenberry C, Schneider J i sur. Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality. *JAMA Netw Open*. 2020;3:208199.
30. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 411.
31. Schwarz S, Shen J, Kadlec K, Wang Y, Brenner Michael G, Feßler AT i sur. Lincosamides, Streptogramins, Phenicol, and Pleuromutilins: Mode of Action and Mechanisms of Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6:a027037.
32. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:335-44.
33. Mounsey A, Lacy Smith K, Reddy VC, Nickolich S. Clostridioides difficile Infection: Update on Management. *Am Fam Physician*. 2020;101:168-75.
34. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Quinupristin-Dalfopristin. [citirano 5. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548433/>.
35. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 389.-90.
36. Beauduy CE, Winston LG. Aminoglikozidi i spektinomycin. U: Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. 14. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2020. str. 826-833.
37. Elyer RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:1080-90.
38. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 416.-422.
39. Rosenberg CR, Fang X, Allison KR. Potentiating aminoglycoside antibiotics to reduce their toxic side effects. *PLoS One*. 2020;15:0237948.
40. Beauduy CE, Winston LG. Sulfonamidi, trimetoprim i kinoloni. U: Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. 14. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2020. str. 834.-841.
41. Supuran CT. Special Issue: Sulfonamides. *Molecules*. 2017;22:1642.
42. Kemnic TR, Coleman M. Trimethoprim Sulfamethoxazole. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.; [citirano 6. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513232/>

43. Asgharzadeh F, Yaghoubi A, Nazari SE, Hashemzadeh A, Hasanian SM, Avan A i sur. The beneficial effect of combination therapy with sulfasalazine and valsartan in the treatment of ulcerative colitis. *EXCLI J.* 2021;20:236-47.
44. Chan T, Bunce PE. Fluoroquinolone antimicrobial drugs. *CMAJ.* 2017;189:E638.
45. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, Peleg AY. Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr.* 2019;42:14-9.
46. Francetić I i sur. *Farmakoterapijski priručnik. 7. izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 424.-426.
47. Weir CB, Le JK. Metronidazole. U: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 30, 2022.*
48. Alonzo MM, Lewis TV, Miller JL. Disulfiram-like Reaction With Metronidazole: An Unsuspected Culprit. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019;24:445-9.
49. Beauduy CE, Winston LG. Lijekovi koji djeluju protiv mikobakterija. U: *Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. 14. izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2020. str. 842.-852.
50. Safrin S. Antivirusni lijekovi. U: *Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. 14. izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2020. str. 863-894.
51. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:12283-7.
52. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Osnove imunologije. 5. izdanje.* Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2017. 279 str.
53. Mediatly – Cjepiva (vaccine). [Internet]. Mediatly; [citirano 30. rujna 2022]. Dostupno na: [https://mediatly.co/hr/atcs/J07/Cjepiva-\(vaccine\)](https://mediatly.co/hr/atcs/J07/Cjepiva-(vaccine)).
54. Schröder W, Sommer H, Gladstone BP, Foschi F, Hellman J, Evengard B i sur. Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:1800-6.
55. Šutej I, Lepur D, Božić D, Pernarić K. Medication Prescribing Practices in Croatian Dental Offices and Their Contribution to National Consumption. *Int Dent J.* 2021;71:484-90.
56. HALMED – Baza lijekova. Klavocin bid 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete [Internet]. Zagreb: HALMED; 2017 [citirano 19. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Klavocin-bid-875-mg-125-mg-filmom-oblozene-tablete/13648/>.

57. HALMED – Baza lijekova. Amoksicilin Belupo 500 mg tablete za oralnu suspenziju [Internet]. Zagreb: HALMED; 2021 [citirano 19. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Amoksicilin-Belupo-500-mg-tablete-za-oralnu-suspenziju/16210/>.
58. HALMED – Baza lijekova. Sumamed 500 mg filmom obložene tablete [Internet]. Zagreb: HALMED; 2016 [citirano 19. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Sumamed-500-mg-filmom-oblozene-tablete/12818/>.
59. HALMED – Baza lijekova. Fromilid 500 mg filmom obložene tablete [Internet]. Zagreb: HALMED; 2020 [citirano 19. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Fromilid-500-mg-filmom-oblozene-tablete/10713/>.
60. HALMED – Baza lijekova. Zinnat 500 mg filmom obložene tablete [Internet]. Zagreb: HALMED; 2021 [citirano 19. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Zinnat-500-mg-filmom-oblozene-tablete/11178/>.
61. HALMED – Baza lijekova. Rebetol [Internet]. Zagreb: HALMED; [citirano 19. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Rebetol/9911/>.
62. HALMED – Izvješća o nuspojavama. [Internet]. Zagreb: HALMED; [citirano 20. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Izvjescia-o-nuspojagama/>.
63. HALMED – Izvješća o potrošnji lijekova. [Internet]. Zagreb: HALMED; [citirano 20. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjescia-o-prometu-lijekova/>.
64. HALMED – Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2016. do 2020. godine. [Internet]. Zagreb: HALMED; 2022 [citirano 20. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjescia/Publikacije/>