

Analiza prijavljenih sumnji na nuspojave za skupinu lijekova s djelovanjem na probavni sustav

Ljubetić, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:171:573205>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-19**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikolina Ljubetić

**ANALIZA PRIJAVLJENIH SUMNJI NA NUSPOJAVE ZA SKUPINU LIJEKOVA S
DJELOVANJEM NA PROBAVNI SUSTAV**

Diplomski rad

Akadska godina:

2019./2020.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, listopad 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikolina Ljubetić

**ANALIZA PRIJAVLJENIH SUMNJI NA NUSPOJAVE ZA SKUPINU LIJEKOVA S
DJELOVANJEM NA PROBAVNI SUSTAV**

Diplomski rad

Akadska godina:

2019./2020.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, listopad 2020.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-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

Nastavni predmet: Patofiziologija

Tema rada je prihvaćena na 64. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 28. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 26. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

Mentor: izv. prof. dr. sc. Joško Božić

Pomoć pri izradi: dr. sc. Doris Rušić, mag, pharm.

ANALIZA PRIJAVLJENIH SUMNJI NA NUSPOJAVE ZA SKUPINU LIJEKOVA S DJELOVANJEM NA PROBAVNI SUSTAV

Nikolina Ljubetić, 171

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je analizirati podatke prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova iz ATK klasifikacije A – lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, koje su zaprimane u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2018. godine. **Materijali i metode:** Izvor podataka o nuspojavama lijekova bila je VigyBase, globalna baza podataka Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Iz dobivenih podataka o sumnji na nuspojave lijekova analizirani su slijedeći podatci: dob i spol pacijenta, ozbiljnost nuspojave, prijavitelj nuspojave, najčešće nuspojava te klasifikacija nuspojave prema organskim sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove, MedDRA. **Rezultati:** U promatranom vremenskom razdoblju prijavljeno je ukupno 1527 nuspojave lijekova, a najviše nuspojava prijavljeno je 2017. godine (25, 3%). Prijavitelji su u 41% slučajeva bili farmaceuti, u 40% slučajeva liječnici, a ostalo pacijenti te drugi zdravstveni djelatnici. Osobe kod kojih je postojala sumnja na nuspojavu lijeka su dominantno bile ženskog spola, a većina pacijenata pripadala je dobnoj skupini od 45 i 64 godine (30%). Od ukupno 1527 prijavljenih sumnji na nuspojavu 276 (18%) je okarakterizirano kao ozbiljna nuspojava, odnosno 1250 (82%) nije zadovoljilo kriterij ozbiljne nuspojave. Prema MedDRA klasifikaciji najviše sumnji na nuspojavu se odnosilo na skupinu poremećaja probavnog sustava (40%), među kojima se ističu mučnina i povraćanje. Iz cijele ATK klasifikacije A, najviše sumnji na nuspojavu je prijavljeno za lijekove pantoprazol (13, 9%) i metformin (13, 5%). **Zaključak:** Najviše prijava sumnji na nuspojave lijekova se odnosilo na osobe ženskog spola, a prijavitelji su dominantno bili farmaceuti. Unatoč dobrom sigurnosnom profilu i učinkovitosti, lijek s najviše prijava sumnji na nuspojavu je bio pantoprazol zbog široke i česte upotrebe.

Ključne riječi: farmakoterapija, probavni sustav, nuspojave, HALMED

Rad sadrži: 56 stranice, 2 slike, 6 tablica, 68 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin (predsjednica)
2. izv. prof. dr. sc. Joško Božić
3. doc. dr. sc. Ivana Pavlinac Dodig

Datum obrane: 27.10.2020.

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

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE 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

Course title: Pathophysiology

Thesis subject was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 64 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 28 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 26.

Mentor: Joško Božić, Ph.D., Associate Professor

Technical assistance: Doris Rušić Ph.D, MPharm.

ANALYSIS OF THE SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTION REPORTS OF DRUGS USED FOR DIGESTIVE SYSTEM

Nikolina Ljubetić, 171

Objective: The aim of this study was to analyse the data on reported suspected adverse drug reactions for ATK classification A - drugs with effects on the digestive system and metabolism, which were received by the Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) in the period from 1 January 2014 to 31 December 2018. **Materials and Methods:** The source of data of suspected adverse drug reaction was VigyBase, the global database of the World Health Organization (WHO). From the obtained data on suspected drug reaction, the following data were analyzed: age and sex of the patient, severity of side effects, reporter qualification, most common side effects and adverse drug reaction classification according to MedDRA system organ classification. **Results:** In the observed time period, a total of 1527 adverse drug reactions were reported, and the biggest number of adverse reactions was reported in 2017 (25, 3%). The reporters were pharmacists in 41% cases, doctors in 40% cases, and the rest were patients and other health professionals. People with suspected drug adverse drug reaction were predominantly female, and most patients belonged to the age groups of 45 and 64 years (30%). Out of a total of 1527 reported suspected adverse drug reaction, 276 (18%) were characterized as a serious side effect, ie 1250 (82%) did not fulfill the demands of a serious side effect. According to the MedDRA classification, the most suspected adverse drug reaction were related to disorders of the digestive system (40%), among which nausea and vomiting stood out. Of the total ATK classification A group, the most suspected adverse reactions were reported for pantoprazole (13, 9%) and metformin (13, 5%). **Conclusion:** Most reports of suspected adverse drug reaction were related to the females, and predominantly reporters were pharmacists. Despite efficacy and a good safety profile, drug with the most reports of suspected adverse drug reactions was pantoprazole due to its widespread and frequent use.

Key words: pharmacotherapy, digestive system, adverse drug reaction, HALMED

Thesis contains: 56 pages, 2 pictures, 6 tables, 68 references

Original in Croatian

Defense committee:

1. Ana Šešelja Perišin, Ph.D., Assistant Professor
2. Joško Božić, Ph.D., Associate professor
3. Ivana Pavlinac Dodig, Ph.D., Assistant Professor

Defense date: October 27th 2020

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

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Pregled najčešćih bolesti probavnog sustava.....	2
1.2. Farmakoterapija bolesti probavnog sustava	4
1.2.1. Antacidi.....	4
1.2.2. Antagonisti H ₂ receptora.....	5
1.2.3. Inhibitori protonske pumpe (IPP)	6
1.2.4. Ostali pripravci za liječenje peptičkog ulkusa i GERB-a	7
1.2.5. Spazmolitici i antikolinergici	8
1.2.6. Lijekovi za suzbijanje mučnine i nagona povraćanja	10
1.2.7. Lijekovi s djelovanjem na žuč i jetreno tkivo	11
1.2.8. Laksativi.....	13
1.2.9. Lijekovi za suzbijanje proljeva, lijekovi za liječenje upalnih stanja probavnog sustava i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem u probavnom sustavu.	15
1.2.10. Lijekovi za liječenje pretilosti.....	18
1.3. Farmakovigilancija	20
1. CILJ ISTRAŽIVANJA	22
2. MATERIJALI I METODE	24
3.1. Istraživani lijekovi	25
3.2. Izvor podataka	26
3.3. Statistička obrada.....	27
3. REZULTATI.....	28
4. RASPRAVA	35
5. ZAKLJUČCI.....	39
6. SAŽETAK	41
7. SUMMARY	43
8. POPIS CITIRANE LITERATU	45
9. ŽIVOTOPIS	Error! Bookmark not defined.

1. UVOD

1.1. Pregled najčešćih bolesti probavnog sustava

Mnogo više informacija od fizikalnih pregleda daje pažljiva procjena gastrointestinalnih smetnji, analiza i opis simptoma, a potom i kako se razvijaju i u kojem redoslijed se javljaju. Svi simptomi koji se pojavljuju u probavnom sustavu se mogu promatrati kao rezultat smanjene funkcije pojedinog organa, a simptomi su često specifični za taj organ (1).

Dispepsija je okarakterizirana kao bol ili nelagoda u gornjem dijelu trbuha koja može biti trajna ili se pojavljivati u epizodama, a često je povezana s podrigivanjem, nadimanjem, žgaravicom, mučninom ili povraćanjem. Dispepsija se javlja u oko 25 % populacije svake godine. Uobičajena etiologija uključuju peptički ulkus i gastroezofagealni refluks. Ozbiljni uzroci, poput karcinoma želuca i gušterače su rijetki, ali se moraju uzeti u obzir. Simptomi mogućih uzroka se često preklapaju, što može otežati dijagnozu. Pristup dispepsiji uključuje odabir među dostupnim opcijama za početno liječenje i razlikovanje pacijenata kojima je potrebna endoskopija od onih koji mogu sigurno primiti empirijsku terapiju lijekovima (2).

Akutna krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta definirana su kao krvarenja iz bilo kojeg enteričkog izvora proksimalnog od Treitzovog ligamenta (suspenzorni mišić dvanaesnika), a često su povezana sa značajnim pobolom i smrtnosti. Krvarenja iz gornjeg dijela približno su pet puta češća od krvarenja iz donjeg dijela probavnog trakta. Najčešći uzroci krvarenja su peptički ulkusi (62%). Ostatak uzroka uključuje gastritis, malignitet gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta te vrlo rijetko gastroezofagealni varikoziteti koji čine mali postotak svih slučajeva, ali su prisutni u 50% bolesnika s cirozom i najčešća je fatalna komplikacija u ovoj podskupini bolesnika (3).

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), povrat želučanog sadržaja u jednjak, jedna je od najčešćih bolesti širom svijeta. Najčešći simptom je substernalna bol koja se javlja nakon jela ili u ležećem položaju (4, 5). Peptički ulkus (PU), izjedeno područje želuca ili dvanaesnika, je druga uobičajena bolest probavnog trakta sa znatnim pobolom i komplikacijama, poput gastrointestinalnog krvarenja (4, 6). Mnogi okolišni faktori su snažno povezani s peptičkim ulkusom, a najčešći su primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), pušenje te prisutnost *Helicobacter pylori*-a. GERB (tj. regurgitacija i žgaravica) i PU (bol ili nelagoda lokalizirana u gornjem dijelu trbuha) često imaju preklapajuće simptome te ih je važno razlikovati jer to ima važne dijagnostičke i terapijske implikacije. Temeljne preporuke za obje

bolesti prije započinjanja farmakoterapije su promjena načina života i prehrane te izbjegavanje uzročnika ukoliko je poznat (4).

Sindrom iritabilnog crijeva (engl. *Irritable Bowel Syndrome*, IBS) funkcionalni je gastrointestinalni poremećaj koji je karakteriziran izmijenjenom crijevnom navikom, koju često prati bol u trbuhu, uz odsutnost specifičnih organskog uzroka (7). IBS zahvaća otprilike 11,2% svjetske populacije. Dijagnoza se uspostavlja tek uz prisutnost ponavljajuće abdominalne boli ili nelagode od najmanje 3 dana mjesečno tijekom perioda od 3 mjeseca, povezana s najmanje dva dodatna simptoma, izmijenjena crijeva navika te promijenjen izgled stolice. Bolesnici su klasificirani na one kojima prevladavaju simptomi konstipacije (20-30%), one kojima prevladavaju simptomi proljeva (20-30%) te one kojima se izmjenjuju simptomi proljeva i zatvora (45%) (8). Iako su promjena načina života i prehrane glavna strategija za bolesnike s blagim do umjerenim simptomima (koji još uvijek ne narušavaju njihovu kvalitetu života), farmakoterapija igra značajnu ulogu (9).

Divertikularna bolest, tj. komplikacije uslijed divertikuloza debelog crijeva, nalazi se na 5. mjestu najskupljih gastroenteroloških bolesti zapadnog svijeta, a rizik za razvoj bolesti raste s godinama. Divertikuloza podrazumijeva prodiranje mukoznog i submukoznog sloja u mišićnu stjenku debelog crijeva. Ovu bolest obilježava upalni proces zbog čijih komplikacija, među ostalim, može uslijediti krvarenje iz divertikula (10).

Dva različita poremećaja obuhvaćaju upalnu bolest crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease*, IBD): Chronova bolest i ulcerozni kolitis (11). Crohnovu bolest (engl. *Crohn's disease*, CD) je karakterizirana kroničnom transmuralnom upalom gastrointestinalnog trakta, a može biti zahvaćen bilo koji dio probavne cijevi, od usne šupljine do anusa (12, 13). Širok spektar kliničkih simptoma se javlja kod nekih pacijenata koji su kronično klinički aktivni, a kod drugih se izmjenjuje niz relapsa i remisija. Trenutno se smatra da je CD uzrokovana kaskadom imunoloških reakcija koje su izazvale faktori okoliša u genetski predisponiranog domaćina (13). Dok upalni proces kod ulceroznog kolitisa (engl. *Ulcerative Colitis*, UC) uvijek zahvaća rektum te se može širiti proksimalno, ponekad zahvaćajući čitavo debelo crijevo (12). Također, ekstraintestinalne manifestacije su uobičajene kod upalnih bolesti crijeva, a može biti pogođen gotovo bilo koji organski sustav, uključujući mišićno-koštani, dermatološki, bubrežni, hepato-pankreato-biliarni, plućni i vidni sustav (14).

U hrvatskim bolnicama 2018. godine, broj ukupno oboljelih osoba od bolesti probavnog sustava je 19 382 (u dobi od 65 i više godina) od čega je 10 296 muškaraca i 9 086 žena. Stopa

na 1000 stanovnika iznosi 23,28. Broj umrlih u 2018. godini od bolesti probavnog sustava je 1 589 (15).

1.2. Farmakoterapija bolesti probavnog sustava

1.2.1. Antacidi

Antacidi su slabe baze koje ulaze u reakciju sa klorovodičnom kiselinom želuca, pri čemu nastaju sol i voda. Koriste se kao bezreceptni lijekovi za liječenje povremene žgaravice i dispepsije, a glavni mehanizam djelovanja se zasniva na smanjenju kiselosti želučanog sadržaja. Pojedinačna doza uzeta 1 sat nakon obroka učinkovito neutralizira želučanu kiselinu tijekom iduća dva sata (11).

U Hrvatskoj su odobreni kombinirani pripravci antacida s aluminijem, kalcijem i magnezijem, a natrijev hidrogenkarbonat se, zbog pojave metaboličke alkaloze i porasta serumskog natrija, sve manje primjenjuje (12).

Natrijev bikarbonat (tj. soda bikarbona) u reakciji s klorovodičnom kiselinom daje natrijev klorid i ugljikov dioksid. Ugljikov dioksid uzrokuje podrigivanje, a višak baze se apsorbira te može uzrokovati metaboličku alkalozu (ako se daje u velikim dozama ili u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom). Natrijev klorid, s druge strane, povećava zadržavanje tekućine što je iznimno opasno u bolesnika sa zatajenjem srca, hipertenzijom ili bubrežnom insuficijencijom (11).

Kalcijev karbonat u reakciji s klorovodičnom kiselinom daje ugljikov dioksid i kalcijev klorid. Kalcijev karbonat, kao i natrijev bikarbonat, može uzrokovati podrigivanje i metaboličku alkalozu, a zbog izravne stimulacije lučenja želučane kiseline može uzrokovati i naknadnu stimulaciju želučane sekrecije (11, 12). Nuspojava hiperaciditeta se uspješno neutralizira uporabom kombiniranih pripravaka s magnezijevim solima (12).

Al-Na-dihidroksikarbonat tj. aluminijev hidroksid, u reakciji sa želučanom kiselinom, stvara aluminijev klorid i vodu. U alkalnom mediju crijeva, veže na sebe fosfate te pospješuje njihovo izlučivanje iz organizma što može uzrokovati stanje hipofosfatemije koja se klinički očituje mišićnom slabošću. Uporaba aluminijeva hidroksida također može uzrokovati opstipaciju, stoga je preporuka koristiti kombinaciju aluminijevih i magnezijevih spojeva (12).

Magnezijev hidroksid polako reagira sa klorovodičnom kiselinom, pri čemu nastaje magnezijev klorid, koji se pak, u tankom crijevu, ponaša kao osmotski laksans i pojačava peristaltiku crijeva (11).

Budući da aluminijevi i magnezijevi hidroksidi ne stvaraju plinove, nema ni podrigivanja. Metabolička alkalozna se rijetko javlja zbog učinkovitosti reakcije neutralizacije, a kako bi se smanjio utjecaj ovih spojeva na rad crijeva, obično se kombiniraju u farmaceutskim pripravcima (11).

Antacidi mogu utjecati na apsorpciju drugih lijekova tako što povećavaju pH unutar želuca mijenjajući im topljivost ili se vezuju za njih te ih talože, stoga je potrebno primjenu drugih lijekova odvojiti par sati od primjene antacida (11).

1.2.2. Antagonisti H₂ receptora

Uvođenjem antagonista H₂ receptora u medicinsku praksu sedamdesetih godina pa do devedesetih godina prošlog stoljeća bili su najčešće propisivani lijekovi na svijetu. Danas je njihovo propisivanje u značajnom padu zbog prepoznate uloge *H.pylori*-a u nastanku ulkusne bolesti, ali i zbog pojave inhibitora protonske pumpe. U kliničkoj uporabi su četiri H₂ antagonista: cimetidin, famotidin, ranitidin i nizatidin (11).

Blokatori histaminskih receptora inhibiraju histaminom stimulirano lučenje kiseline kompetitivnom inhibicijom H₂-receptora na parijetalnim stanicama. Ranitidin se dominantno koristi, a famotidin puno rjeđe u odnosu na druge blokatore histaminskih receptora, najviše zbog troška. Ipak, potentnost i smanjena učestalost doziranja predstavlja pozitivan značaj famotidina. Pokazalo se da kod odraslih osoba famotidin ima 7,5 puta snažniji učinak nego ranitidin u suzbijanju kiseline s dužim trajanjem djelovanja (16).

Uloga H₂ antagonista je u liječenju ulkusne bolesti i drugih entiteta koji su povezani s pretjeranim lučenjem želučanog soka kao što je i refluksni ezofagitis odnosno GERB. Inhibitori protonske pumpe su u velikoj mjeri potisnuli H₂ antagoniste (12).

H₂ antagonisti su iznimno sigurni lijekovi, a štetni učinci (glavobolja, umor, mijalgija, opstipacija i proljev) se vide u manje od 3% bolesnika. Promjena mentalnog statusa (uznemirenost, halucinacija) se može pojaviti uz intravensku primjenu, posebice u starijih

bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja te bolesnika s disfunkcijom jetre ili bubrega. Valja naglasiti kako je intravensku injekciju potrebno davati tokom 30 minuta kako bi se spriječile moguće teške nuspojave. Štetni učinci specifični za cimetidin, ukoliko se primjenjuje dulje vrijeme ili u velikim dozama, su impotencija i ginekomastija u muškaraca te galaktoreja u žena (11).

1.2.3. Inhibitori protonske pumpe (IPP)

Od uvođenja 1980-ih u kliničku praksu, inhibitori protonske pumpe preuzeli su glavnu ulogu u liječenju peptičkih poremećaja te se i danas nalaze među najčešće propisivanim lijekovima u svijetu zbog svoje izvanredne učinkovitosti i sigurnosti. Za peroralnu primjenu dostupni su svih pet IPP-a: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol i rabeprazol, a esomeprazol i pantoprazol su dostupni i u intravenskim formulacijama (11).

IPP se primjenjuju kao neaktivni predlijekovi koji se tek nakon prolaska kroz želudac apsorbiraju u alkalnom mediju crijeva (11). Mehanizam djelovanja se temelji na stvaranju disulfidne kovalentne veze s protonskom pumpom (H^+/K^+ -ATPaze). Jednom kada se IPP veže za protonsku pumpu, ona se deaktivira. Vežanje nekih IPP, poput omeprazola i rabeprazola, se može poništiti dok nepovratna kemijska inhibicija protonske pumpe, kakva se događa kod pantoprazola, ima vrijeme polueliminacije od oko 50 sati (17).

Inhibitori protonske pumpe i dalje imaju glavnu ulogu u liječenju bolesti povezanih s prekomjernim lučenjem kiseline poput gastroezofagealne refluksne bolesti, eozinofilnog ezofagitisa, infekcije sa *Helicobacter pylori*, peptičkog ulkusu i krvarenja. Prevencija gastroduodenalnih lezija sluznice u pacijenata koji kontinuirano uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove ili su na antitrombotičnoj terapiji, također predstavlja odgovarajuću indikaciju (18).

IPP su uglavnom sigurni lijekovi te se blaže nuspojave poput proljeva, glavobolje i boli javljaju u 1-5% bolesnika. Nutritivni štetni učinci se mogu ostvariti u subnormalnim razinama vitamina B12 jer želučana kiselina ima važnu ulogu u otpuštanju tog vitamina iz hrane (11).

Prekomjerna upotreba IPP-a predstavlja problem u kliničkoj praksi. Iako su ovi lijekovi najčešće sigurni, postoji niz potencijalnih štetnih učinaka te je potrebna pažljiva procjena rizika i koristi svim pacijentima kojima je propisana dugotrajna terapija IPP-om. Dugoročna upotreba

povezano je s osteoporozom i prijelomom kosti, hipomagnezijemijom, razvojem polipa želuca, crijevnim infekcijama, intersticijskim nefritisom i upalom pluća (19).

1.2.4. Ostali pripravci za liječenje peptičkog ulkusa i GERB-a

Peptički vrijed (ulkus) je izjedeno područje želučane ili crijevne sluznice koje je ponajprije izazvano djelovanjem želučanog soka ili sokova gornjeg dijela crijeva. Uzrok je obično neravnoteža između brzine lučenja želučanog soka i stupnja zaštite koju sluznica može priskrbiti (6).

Gastroduodenalna sluznica ima niz obrambenih mehanizama protiv štetnih učinka kiseline i pepsina. Sluz i *zonulae occludentes* ograničavaju povratnu difuziju kiseline i pepsina prema sluznici, epitelna sekrecija bikarbonata održava pH gradijent unutar slojeva sluznice, a protok krvi nosi bikarbonate i hranjive tvari površinskim stanicama (11).

Sukralfat je kompleks soli sukroze (saharoze) i sulfatnog aluminijevog hidroksida koji u vodi ili kiselim otopinama formira viskoznu, ljepljivu pastu koja se potom selektivno vezuje za ulkus ili eroziju u trajanju do 6 sati (11). Osim gastroprotektivne uloge, jedini je lijek koji se pokazao uspješnim u cijeljenju ulkusa, a da pritom ne inhibira lučenje želučane kiseline ili neutralizira kiselost želuca. Mehanizmi kojima to ostvaruje su adsorpcija žučne kiseline i pepsina, citoprotektivna aktivnost stimulacijom (potiče sintezu i/ili potiče otpuštanje) prostaglandina, poticaj na lučenje mukoze, ali i na mukozno lučenje bikarbonata te zaštita proliferativne zone kao i vaskularnog integriteta (20).

Važno je naglasiti kako sukralfat ne ostvaruje identične učinke na akutnu gastroprotekciju i na cijeljenje kroničnog ulkusa (Tablica 1.) (20).

Tablica 1. Mehanizam djelovanja sukralfata na akutnu gastroprotekciju i na cijeljenje kroničnog ulkusa

Mehanizam djelovanja	Akutna gastroprotekcija	Cijeljenje kroničnog ulkusa
↓pepsina, žučna kiselina	+	++
↑bikarbonati, mukoza	+	++
↑stimulacija prostagladina	+	?
zaštita proliferativne zone	++	-
zaštita vaskularnog integriteta	++	?

Sukralfat smanjuje incidenciju klinički značajnih krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Često se koristi u prevenciji krvarenja sluznice, povezanih sa stresom, zbog zabrinutosti da inhibitori želučane sekrecije (H_2 -antagonisti i IPP) i antacidi mogu povećati rizik od bolničkih pneumonija. Budući da se sukralfat skoro uopće ne apsorbira, nema zabilježenih sistemnih nuspojava, no mala količina aluminija koja se uspije apsorbirati uzrokuje opstipaciju u 2% liječenih (11).

1.2.5. Spazmolitici i antikolinergici

Lijekovi za liječenje funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja (sindroma iritabilnog kolona (IBS) i diverkulozne bolesti kolona) su spazmolitici i antikolinergici (12). Uloga ovih lijekova je smanjiti probavne simptome povećanjem vremena prolaska stolice kroz crijevo, smanjenjem frekvencije pražnjenja stolice i poboljšanjem konzistencije stolice. Njihovi se učinci uglavnom temelje na spazmolitičkim svojstvima, inhibicijom priljeva kalcijevih iona (Ca^{2+}) u stanice glatkih mišića (8).

Spazmolitici i antikolinergici se mogu podijeliti u tri skupine: lijekovi za funkcionalne crijevne poremećaje, beladona i derivati te propulzivi (12).

U skupinu lijekova za funkcionalne crijevne poremećaje spadaju sintetički antikolinergici, esteri s terciarnom amino-skupinom (mebeverin), papaverin i derivati (drotaverin) te ostali lijekovi za funkcionalne crijevne poremećaje (dimetikon i simetikon) (12).

Mebeverin je derivat beta-fenilet-il-amina rezerpina, koji izravno blokira naponom regulirane natrijeve kanale te inhibira unutarstaničnu kumulaciju kalcija čime se sprječava kontrakcija mišića, usporava vrijeme prolaska sadržaja kroz crijevo što naposljetku rezultira smanjenom frekvencijom pražnjenja (8, 21). Ublažava simptome IBS-a uglavnom smanjujući intenzitet boli u trbuhu i nadimanje, regulira poremećenu učestalost pražnjenja crijeva (proljev / zatvor) s minimalnom pojavnošću nuspojava i značajnim poboljšanjem kvalitete života (22).

Antikolinergična svojstva mogu dovesti do nuspojava kao što su suha usta, vrtoglavica, zbunjenost (osobito kod starijih osoba), zamagljen vid, zadržavanje mokraće i zatvor. Zbog činjenice da mebeverin nema antikolinergička svojstva, nema ni prateće nuspojave pa se može i koristiti u starijih (22).

Drotaverin je spazmolitik koji također nema antikolinergične nuspojave, učinkovito smanjuje abdominalnu bol uzrokovanu smetnjama IBS-a te mijenja poremećenu frekvenciju pražnjenja crijeva (7).

Plinovi (*flatus*) mogu dospjeti u probavni sustav iz triju izvora: kao progutani zrak, kao produkt bakterijske aktivnosti u crijevu te difuzijom iz krvi u probavni sustav (6).

Dimetikon (ili simetikon) je antiflatulans koji se koristi kod stanja pojačanog stvaranja i nakupljanja plinova u probavnoj cijevi ili kod priprema za dijagnostičke pretrage (11). Simetikon je silikonski spoj koji se koristi za ublažavanje simptoma nadutosti i probavnih plinova. Ne utječe na proizvodnju plinova već svoj učinak ostvaruje smanjenjem površinske napetosti mjehurića plina što rezultira njihovim raspršenjem te potom brzim uklanjanjem prirodnim putem kroz gornji ili donji otvor GIT-a ili se resorbiraju kroz stijenku crijeva. Simetikon se ne apsorbira kroz probavni sustav već se sav izluči fecesom. Obzirom da nema sistemske apsorpcije nema ni sistemskih nuspojava te je siguran za trudnice i dojilje. Nema značajnih interakcija sa lijekovima, a od mogućih neželjenih učinaka zabilježeni su tek pojedini slučajevi mučnine i proljeva (23).

Drugu skupinu čine beladona i derivati, a dijele se na alkaloidne beladone, tercijarne amine (atropin) i polusintetičke alkaloidne beladone, kvarterne amonijeve spojeve (hioscin-butilbromid) (12). Djelovanje ostvaruju promjenom motiliteta cijelog probavnog sustava, relaksiraju stjenke te smanjuju tonus i propulzivne pokrete (11).

Hioscin-butilbromid je antikolinergik koji blokira učinke acetilkolina, endogenog muskarinskog agonist receptora, na muskarinskim (M2 i M3) receptorima koji se nalaze na

stanicama glatkih mišića GIT-a. Visokim afinitetom se veže za receptore što uzrokuje lokalnu inhibiciju kontrakcije mišića. Također, blokira parasimpatičke ganglije vežući se za nikotinske receptore. Suha usta, tahikardija i smetnje vida nisu zabilježene čak ni pri najvišim dozama hioscin-butilbromida zbog njegove slabe apsorpcije kroz GIT. Potiče opuštanje glatkih mišića i smanjuje patološki pojačanu pokretljivost crijeva što je osnova za njegovu uporabu u liječenju bolova i smetnji u trbuhu povezanih s grčevima (24).

Metoklopramid je propulziv koji spada u posljednju skupinu spazmolitika i antikolinergika. Djeluje kao antiemetik blokirajući dopaminske receptora središnjeg živčanog sustava čime se povećava prag osjetljivosti za povraćanje. Pospješuje djelovanje acetilkolina na muskarinskim receptorima i izravno na glatkim mišićima, povećava tonus donjeg ezofagealnog sfinktera, relaksira antrum pilorusa i bulbus dvanaesnika te na taj način ubrzava pražnjenje želuca i sprječava refluks (12, 25). Metoklopramid je indiciran za ubrzano pražnjenje želuca prije hitne anestezije, pražnjenje kontrasta prilikom radioloških pregleda probavnog sustava te kod mučnine, povraćanja i GERB-a. Često prijavljene nuspojave su ekstrapiramidalna distonija (tortikolis, facijalni spazmi), proljev te glavobolja (12).

Domperidon je periferni antagonist dopaminskih receptora u crijevima. Ima gastroprokinetička i antiemetička svojstva slična metoklopramidu, ali ne prelazi lako krvno-moždanu barijeru. Klinički primjena domperidona je u liječenju poremećaja gornje gastrointestinalne pokretljivosti; suzbijanje mučnine i povraćanja. Niska učestalost nuspojava sugerira na uporabu domperidona kad je uporaba metoklopramida ograničena zbog ekstrapiramidalnog učinka (26).

1.2.6. Lijekovi za suzbijanje mučnine i nagona povraćanja

Mučnina i povraćanje su manifestacije različitih stanja: poremećaja motiliteta, trudnoće, sistemnih bolesti, sistemnih infekcija, poremećaja jetre, nuspojave lijekova, zračenja, kemoterapije, itd. (11).

Centar za povraćanje, smješten u retikularnoj formaciji, skup je neurona koji koordiniraju složeni niz događaja uključenih u povraćanje. Proces uključuje otpuštanje želuca, povećavanje tonusa pilorusa, opuštanje donjeg ezofagealnog sfinktera, mišići trbušne stijenke i dijafragma se kontrahiraju, a sadržaj se gura prema gore. Ključni neurotransmiteri i hormoni

uključeni u ovaj proces su: histamin, dopamin, serotonin, norepinefrin, acetilkolin, supstanca P, kortizol, beta-endorfin i vazopresin (27).

Serotoninski 5-HT₃ receptori, nalaze se u središnjem živčanom sustavu kao i u gastrointestinalnom traktu. Antagonisti receptora 5-HT₃ djeluju na oba sustava preko vagusnih i splahnhičnih živaca. Smjernice brojnih međunarodnih skupina predlažu uporabu antagonista receptora 5-HT₃ zajedno s deksametazonom za prevenciju mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom, radioterapijom, kao i operacijom izazvanu mučninu i povraćanje. Antagonista 5-HT₃ receptora vrlo su učinkoviti u kontroli emeze izazvane kemoterapijom u prvih 24 sata poslije kemoterapije (akutno povraćanje), ali nakon 24 sata ne pokazuju učinkovitost (28). Zbog visoke selektivnosti ovi lijekovi imaju vrlo malo nuspojava: blaga glavobolja, povremeni proljev i zatvor (12, 28).

Antagonisti serotonina su veoma skupi lijekovi pa se prema preporuci HZZO-a, ondanzetron, tropizetron, granizetron, alonozetron koristi samo za suzbijanje povraćanja uzrokovanoga emetogenim lijekovima (citostaticima) koji ne reaguju na metoklopramid (12).

Ostali antiemetici su tietilperazin i aprepitant (12). Tietilperazin derivat je fenotiazina, antagonist D₂ receptora dopamina i histaminskih H₁ receptora (29). Djeluje na kemoreceptornu zonu okidanja u području četvrte moždane komore te na koordinacijske centre u retikularnoj formaciji zbog čega ima antivertiginozni i antiemetički učinak (12). Djelovanje ostvaruje tokom prvih šest sati nakon primjene, a nakon toga djelovanje se smanjuje (30).

Neurokinin-1 (NK₁) receptori nalaze se periferno, u mukozni gastrointestinalnog sustava, i centralno. Supstanca P endogeni je ligand NK₁ receptora i igra značajnu ulogu u centru za povraćanje. Interakcijom liganda i receptora dolazi do reakcije koja uzrokuje mučninu i povraćanje, a inhibicijom vezanja tvari P, taj se događaj blokira. Aprepitant je antagonist NK₁ receptora koji osigurava skoro 72 sata antiemetičkog djelovanja. Pokazao je iznimnu učinkovitost kod pacijenata s mučninom i povraćanjem uzrokovanim kemoterapijom i sigurnosni profil s rijetkim nuspojavama koje se sastoje od umora, neutropenije, bolove u trbuhu i anoreksije (31).

1.2.7. Lijekovi s djelovanjem na žuč i jetreno tkivo

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da je širom svijeta 400 milijuna ljudi prenositelj hepatitisa B (HBV). Hepatitis B i hepatitis C (HCV) se najčešće prenose krvlju,

upotrebom injekcija i droga, seksualnom aktivnošću te profesionalnim izlaganjem zaraženim iglama. Osobama s kroničnim hepatitisom B procjenjuje se godišnja vjerojatnost razvoja ciroze 12%, a osobama s kroničnim HCV procjenjuje se između 20% i 30%. Bolesnici koji su razvili cirozu od hepatitisa B ili C imaju povećan rizik za razvoj hepatocelularnog karcinoma. Cilj liječenja HBV i HCV je prevencija oštećenja jetre virusom i na taj način sprječavanje nastanka ciroze i njezinih komplikacija kao što je hepatocelularni karcinom (32). Preduvjeti za liječenje hepatitisa B i C su apstinencija od iv. droga i alkohola, najmanje 12 mjeseci, životna dob do 65 godina te odsutnost poznatih kontraindikacija za terapiju interferonom- α ili pegiliranim interferonom. Postoje četiri lijeka za terapiju kroničnog hepatitisa B-adefovir, entekavir, interferona- α i lamivudin. Terapija izbora kroničnog hepatitisa C je kombinirana terapija pegiliranim α -interferonom zajedno s ribavirinom (12).

Hepatoprotektivi su skupina lijekova s dugom tradicijom u liječenju kroničnih jetrenih bolesti, no bez čvrstog dokaza o kliničkoj učinkovitosti. Registrirani su kao OTC ili dodatak prehrani (12).

Sikavica (lat. *Silybum marianum*) je terapijska biljka koja se koristi više od 2000 godina. Plodovi sadrže mješavinu flavonolignana od kojih je najpoznatiji silimarin u čijem sastavu silibin predstavlja glavnu aktivnu komponentu. Eksperimentalna ispitivanja otkrila su višestruka farmakološka svojstva komponenata sikavice koja su potencijalno korisna za bolesti jetre. Međutim, jedan sustavni pregled, metaanaliza randomiziranih i kontroliranih kliničkih ispitivanja pokazao je da silimarin uzrokuje minimalno smanjenje serumske razine alanin-aminotransferaze (ALT) i aspartat-aminotransferaze (AST). Unatoč brojnim pripisivanim svojstvima, dobroj podnošljivosti u bolesnika, ali i niskom potencijalu za interakcije s lijekovima, trenutna učinkovitost sikavice u bolesnika s oštećenom jetrom nije u potpunosti utvrđena (33).

Primarni bilijarni kolangitis, odnosno primarna bilijarna ciroza je kronična, autoimuna, progresivna kolestatska bolest jetre koju karakterizira upala i selektivno uništavanje intrahepatičkih žučnih kanala. Napredovanje bolesti obično dovodi do kolestaze, fibroze jetre, ciroze i na kraju zatajenja jetre. Pacijenti s primarnim bilijarnim kolangitisom se najčešće javljaju zbog umora i pruritusa. Međutim, većina pacijenata je asimptomatska. Dijagnoza se utvrđuje prisutnošću povišenih serumski markera kolestaze (alkalna fosfataze i gama glutamiltransferaza) i antimitohondrijskih antitijela. Antimitohondrijska antitijela otkrivaju se

u više od 90% bolesnika s primarnim bilijarnim kolangitisom sa specifičnošću većom od 95% (34).

Otprilike samo 1–4% bazena žučne kiseline u ljudskoj žuči čini ursodeoksikolna kiselina. Međutim, redovitim oralnim uzimanjem (13–15 mg/kg/dan) ursodeoksikolna kiselina postaje prevladavajuća žučna kiselina s posljedičnim poboljšanjem serumskih testova. Ova kiselina ima brojna potencijalno blagotvorna djelovanje na kolestazu. Prvo, djeluje kao koleretik, povećava narušeni protok žuči u hepatocitima i kolangiocitima i potiče ciljanje membrane te ubacivanje transportnih proteina. Drugo, djeluje na citoprotektivne učinke hepatocita i kolangiocita. Treće, smanjuje hidrofobnost žuči čineći ga manje toksičnim za žučno stablo i posljednje, jača bikarbonatnu zaštitu. Smatra se da bikarbonati koji čine sastavni dio žučnog mulja štite hepatocite i kolangiocite protiv toksičnih učinaka žučnih kiselina. Glavne, dugoročne koristi terapije ursodeoksikolnom kiselinom su smanjenje morbiditeta i mortaliteta (34).

Ursodeoksikolna kiselina još je indicirana i kod bilijarnog refluksnog gastritisa te za otapanje kolesterolskih žučnih kamenaca u žučnom mjehuru (12).

Ostali lijekovi s učinkom na žuč su uglavnom biljni lijekovi s dugom tradicijom, no bez dokaza o kliničkoj učinkovitosti te su registrirani kao OTC-pripravci. Toj skupini lijekova pripadaju mješavine eteričnih ulja za koje se navodi da pospješuju lučenje i smanjuju zastoj žuči, ublažavaju spazam žučovoda, poboljšavaju metaboličku funkciju jetre, smanjuju stvaranje kolesterola, pospješuju otapanje kolesterolskih kamenaca i sprječavaju stvaranje novih. Indicirani su kao dodatno liječenje te za otapanje i sprječavanje stvaranja kolesterolskih kamenaca (12).

1.2.8. Laksativi

Laksativi su skupina lijekova indicirani u stanjima opstipacije i konstipacije. Opstipacija je odsutnost stolice (11). Konstipacija je česta komplikacija okarakterizirana otežanim i / ili rijetkim prolazom stolice. Razni čimbenici uključeni u patogenezu bolesti, uključuju vrstu prehrane, genetsku predispoziciju, apsorpciju, pokretljivost debelog crijeva, socijalni ekonomski status, biološke i kemijske čimbenike (lijekovi) te stil života. Dijagnostika i terapijske mogućnosti igraju ključnu ulogu u liječenju konstipacije (35). Istraživanje provedeno

na zdravoj populaciji je pokazalo da se učestalost pražnjenja crijeva obično kreće od tri puta tjedno do tri puta dnevno (36).

Opća pravila liječenja konstipacije uključuju dvije osnovne postavke: 1. opstipaciju je bolje liječiti povećanjem volumena i smanjenjem viskoznosti stolice nego povećanjem motiliteta i 2. u slučaju indikacije laksativa, treba primijeniti najblaži još učinkovit lijek. Indikacije za primjenu jesu obična (habitualna) opstipacija, bolna anorektalna lezija, trudnoća, akutna bolest praćena gubitkom apetita, a koja zahtjeva mirovanje. Česte nuspojave primjene laksativa su proljev, dehidracija i disbalans elektrolita, a pri dugotrajnoj primjeni mogući su kronična konstipacija, gubitak normalne crijevne funkcije te ovisnost o laksativu. Ovisnost je inicijalno samo psihička, ali se s vremenom može razviti i fizička ovisnost (11).

Laksativi se prema mehanizmu djelovanja dijele na volumne, kontaktne, osmotske laksative, antagoniste perifernih opioidnih receptora te na ostale laksative (11).

Mehanizam djelovanja kontaktnih laksativa se zasniva na povećanju kontrakcije mišića u crijevima (37). Također, povećavaju lučenje vode i elektrolita povećanjem koncentracije cAMP u endotelu crijeva. Kontaktni laksativi se još primjenjuju i za pripremu odnosno pražnjenje crijeva prije radioloških ili endoskopskih pretraga te kirurških zahvata. Primjeri najčešće korištenih kontaktnih laksativa su aloe vera, spojevi sene i bisakodil (37).

Osmotski laksativi su lijekovi koji crpe vodu iz stijenke crijeva, što rezultira češćom i mekšom stolicom te lakšim prolazom stolice. Neki od najčešće korištenih osmotskih laksativa su polietilen glikol (PEG), laktuloza te magnezij (37). Zbog sprječavanja rasta mikroorganizama i smanjene difuzije amonijaka iz kolona u krv, laktuloza je indicirana i za prevenciju i liječenje hepatičke (portalne) encefalopatije (11).

Akutno ili kronično liječenje opioidima može uzrokovati opstipaciju smanjenjem motiliteta crijeva, što uzrokuje produljeno vrijeme prolaska kroz crijevo i povećanjem apsorpcije fekalne tekućine. Uporaba opioida za liječenje postoperativne boli, ali i endogeni opioidi, također mogu produljiti trajanje postoperativnog ileusa. Ovi učinci su uglavnom posredovani μ -receptorima (11). Antagonist perifernih opioidnih receptora, metilnaltrekson, selektivni je antagonist opioida na μ -receptorima. Sposobnost prolaska kroz krvno moždanu barijeru je ograničena čime je omogućeno da djeluje na periferna tkiva poput gastrointestinalnog trakta, bez analgetičkog učinka na živčani sustav. Ova skupina laksativa indicirana je za liječenje konstipacije uzrokovane opioidima u bolesnika s uznapredovalom

bolešću na palijativnoj terapiji koji ne reagiraju na druga sredstva (12). Primjenjuje se supkutanim injekcijama svaka dva sata (11).

Pod ostale laksative spadaju površinski aktivna sredstva koja omekšavaju stolicu, dopuštajući vodi i lipidima da prodru u nju (11). Glicerinski čepići se primjenjuje lokalno i djeluje izravnim uspostavljanjem hiperosmotskog okruženja na mjestu djelovanja. Povećavaju količinu vode u lumenu crijeva te na taj način potiču peristaltiku crijeva i smanjuju simptome konstipacije (38).

1.2.9. Lijekovi za suzbijanje proljeva, lijekovi za liječenje upalnih stanja probavnog sustava i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem u probavnom sustavu.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), dijareja se definira kao prolazak tri ili više tekućih stolica dnevno (ili češći nego je uobičajen za pojedinca). Dijareja je obično simptom infekcije u crijevnom traktu koju mogu uzrokovati razni virusni, bakterijski ili parazitski organizmi. Mogući načini širenja infekcije su putem zagađene hrane ili vode za piće ili od osobe do osobe kao rezultat loše higijene. Sprečavanje nastanka dijareje se može postići pranjem ruku sapunom, konzumacijom sigurne vode za piće te upotrebom poboljšanih sanitarnih uvjeta (39). Ostali uzroci dijareje uključuju uzimanje nekih vrsta lijekova, sindrom iritabilnog crijeva i malapsorpciju ilealne žučne soli. Liječenje akutne dijareje uključuje uglavnom sprječavanje dehidracije, skraćivanje duljine bolesti i smanjenje razdoblja u kojem je osoba zarazna (40). Oralna rehidracijska otopina (ORS), otopina čiste vode, šećera i soli, je prva linija zbrinjavanja proljeva (39). Ostale mogućnosti liječenja uključuju probiotike, antibiotike i sredstva za suzbijanje pokretljivosti crijeva (npr. loperamid, kodein) (40).

Clostridium difficile je glavni patogeni uzrok infektivne dijareje koja se razvija nakon hospitalizacije i liječenja antibioticima. Infekcija *C. difficile* (CDI) je posredovana toksinom i povezana je s antibioticima širokog spektra koji narušavaju crijevnu floru te uzrokuju porast *C. difficile* i naknadnu infekciju (41). Fidaksomicin je makrociklički antibiotik namijenjen za liječenje infekcije *Clostridium difficile* (CDI). U Velikoj Britaniji je često rezerviran za teške CDI ili recidive. Prema jednoj provedenoj studiji u Velikoj Britaniji, utvrđeno je da je fidaksomicin najprikladniji za liječenje blagog CDI-ja tijekom pacijentove prve epizode (42).

Medicinski ugljen je nespecifičan intestinalni adsorbens koji svojom velikom površinom veže niz organskih i anorganskih otrova, boja, mikroorganizama ali i njihovih toksina te lijekove (12). Ugljen ne veže kalij, litij ili željezo, a alkohol i cijanid veže slabo. Nije se pokazao korisnim u trovanju korozivnim mineralnim kiselinama i lužinama (11). Medicinski ugljen se ne metabolizira niti resorbira u probavni sustav. Indiciran je kod akutnog trovanja lijekovima kao što su analgeticima, antipiretici, alkaloidi, triciklički antidepresivi, sulfonamidi itd. Uz ovu terapiju pri akutnom trovanju preporučuje se primjena laksansa. Pri dugotrajnoj primjeni, može uzrokovati probavne poremećaje jer medicinski ugljen veže probavne enzime i vitamine iz hrane. Također, boji stolicu u crno (12).

Loperamid spada u skupinu antipropulziva. Sintetički je opioid koji izravno usporava pasażu crijevnog sadržaja djelujući na crijevne glatke mišiće čime dovodi do povećane resorpcije vode i elektrolita te povećanja viskoznosti fecesa. Ne prelazi krvno-moždanu barijeru i nema analgetske učinke ili potencijal za ovisnost. Indiciran je kod proljeva neinfektivnog podrijetla (11, 12). Lijek koji sadrži kombinaciju simetikona i loperamida je namijenjen liječenju akutnog proljeva povezanog s gastrointestinalnim tegobama uzrokovanim stvaranjem plinova, a uzrokuju meteorizam, flatulenciju ili grčeve (12).

Racekadotril je lipofilni diesterski prolijek inhibitora enkefalinaze triorfana. Sprječava razgradnju endogenih opioida (enkefalini) te na taj način smanjuje hipersekreciju vode i elektrolita u crijevni lumen. Ima antisekretorni mehanizam za razliku od loperamida koji usporava pasażu crijevnog sadržaja. Racekadotril se koristi kao adjuvantna terapija zajedno s oralnom rehidracijom kod pacijenata s ozbiljnom akutnom dijarejom. Količina stolice tijekom prvih 48 sati liječenja racecadotrilom značajno je smanjena; za oko 50% nakon 24 sata liječenja i za otprilike 70% nakon 48 sati, u usporedbi sa skupinom koja je koristila placebo (43).

Normalna mikroflora crijeva igra važnu ulogu u zaštiti domaćina od bolesti gastrointestinalnog trakta. Za vrijeme akutne dijareje, otkriveno je da normalna gastrointestinalna mikroflora prolazi kroz značajne promjene koje omogućavaju rast neželjenih mikroorganizama, uključujući patogene sojeve. Nekoliko istraživanja je izvijestilo da primjena probiotika može obnoviti mikrofloru crijeva te kontrolirati ozbiljnost proljeva. Većina studija sugerira kako *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* i *Saccharomyces boulardii* mogu biti učinkoviti u liječenju proljeva. Prema nedavnom istraživanju, većinu aerobnih bakterija povezanih s ljudskim gastrointestinalnim traktom čini *Bacillus spp.* kao što su *Bacillus clausii* i *Bacillus licheniformis*. Jedna od prednosti upotrebe *Bacillus* spore je njihova sposobnost

održivosti kroz duže vremensko razdoblje. Spore bacila su otporne na uvijete u gastrointestinalnom traktu, imaju sposobnost klijanja u tankom crijevu te moduliraju imunitet domaćina. *B.clausii* se naširoko koristi kao probiotik za liječenje proljeva u djece, a također i za liječenje nuspojava povezanih s antibioticima (dijareja) (40).

U bolesnika s aktivnom upalnom bolešću crijeva je cilj postići kliničku remisiju. Za ulcerozni kolitis (UC) naširoko se koriste oralni ili rektalni aminosalicilati, a u težim žarištima kortikosteroidi i povremeno ciklosporini. U aktivnoj Crohn-ovoj bolesti kortikosteroidi predstavljaju glavno liječenje, a prednost se daje budezonidu. Terapija održavanja indicirana je kod većine bolesnika s IBD-om. Kirurški zahvat je uglavnom indiciran za komplikacije ili kod pacijenata kojima je medicinsko liječenje nedjelotvorno (44). Kortikosteroidi smanjuju proizvodnju upalnih citokina poput interleukina IL-1, IL-6 i faktora nekroze tumora alfa (TNF- α) inhibirajući transkripciju specifičnih gena uključenih u njihovu proizvodnju. Interakcija između kortikosteroidnih receptora i NF-B rezultira smanjenom regulacijom NF-B, a samim tim i prigušenjem upalnog odgovora. Kortikosteroidi se koriste za liječenje upalne bolesti crijeva (IBD) od 1950-ih godina. Nažalost, sistemski kortikosteroidi su povezani sa štetnim učincima poput akni, infekcije, hipertenzije, dijabetes melitusa, osteoporoze, katarakte, glaukoma, zastoja rasta u djece i niza drugih. U novije vrijeme, lokalni pripravci kortikosteroida (poput budezonida) razvijeni su kako bi se smanjili sistemski učinci, a time i štetni događaji, uz održavanje učinkovitosti. Drugi lijek koji se koristio zadnjih četrdeset godina u liječenju IBD-a jesu lijekovi 5-aminosalicilati (5-ASA), uključujući sulfasalazin. Lijekovi s 5-ASA djeluju kroz različite mehanizme, uključujući inhibiciju NF-B puta, modulaciju metabolizma prostaglandina, inhibiciju apoptoze induciranu oksidativnim stresom i inhibiciju proizvodnje leukotriena u kolonu. Za liječenje IBD-a razvijen je niz oblika 5-ASA. Sulfasalazin, najraniji lijek koji sadrži 5-ASA, održava vezu između sulfapiridina i 5-ASA do interakcije s bakterijama u debelom crijevu, gdje se veza cijepa, oslobađajući 5-ASA dio. Ostali oblici 5-ASA poput mesalazina formulirani su da se otpuštaju u skladu s pH okruženjem u crijevima i trebali bi biti dostupni u distalnom ileumu kao i u debelom crijevu. Izbor 5-ASA formulacije temelji se na lokaciji upale, prethodnom iskustvu, reakciji pacijenta i profilu štetnih učinaka (45).

Nistatin i Amfotericin B su strukturno jako slični lijekovi. Nistatin je polieni antibiotik kojeg proizvode sojevi *Streptomyces noursei*, poznat je po učinkovit protiv raznih gljivičnih infekcija kod ljudi (uključujući većinu sojeva *Candida spp*). unatoč širokom spektru djelotvornosti, najčešće se rabi za lokalnu supresiju površinskih kandida infekcija (46). Dostupan je u različitim oblicima, poput oralne suspenzije, topikalnih krema i masti. Lokalna

primjena nistatina smatra se najčešćim načinom primjene u stomatologiji zbog minimalne sistemske izloženosti lijeku. Nadalje, nistatin također igra važnu ulogu u profilaksi oralne i sistemske kandidijaze kod tek rođene djetelce, nedonoščadi, i imunokompromitiranih bolesnika (osobe oboljele od AIDS-a, pacijenti s karcinomom i primatelji transplantiranih organa), zbog niske učestalosti interakcija s lijekovima i prihvatljivog troška (47).

Amfotericin B ima širok spektar djelovanja koji uključuje većinu gljivičnih patogena čovjeka. Svoj učinak ostvaruje vezanjem na membranske sterole gljivičnih stanica, uzrokujući narušavanje njihove barijerske funkcije i gubitak staničnih sastojaka. Metabolički poremećaji te stanična smrt su posljedica promjena na membrani. Ispitivanja sadržaja sterola mutantnih sojeva *Candida albicans* i *Cryptococcus neoformans* su pokazala da je otpornost često povezana s promjenama u sastavu sterola membrana. Neuspjeh liječenja uslijed razvoja otpornosti na amfotericin B je neuobičajen problem te se obično javlja kod pacijenata liječeni citotoksičnim lijekovima (48). Ovaj lijek se slabo apsorbira iz probavnog trakta. Oralni je amfotericin B stoga djelotvoran samo protiv gljivica u lumenu probavnog trakta te se ovim putem ne može rabiti za liječenje sistemskih infekcija (11).

1.2.10. Lijekovi za liječenje pretilosti

Pretilost je fiziološka disfunkcija ljudskog organizma s okolišnim, genetskim i endokrinološkim etiologijama (49).

Broj pretilih osoba utvrđen u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Hrvatskoj u 2018. godini iznosio je 14 131. Ta brojka odnosila se na sve dobne skupine (15).

Smrtni slučajevi pretilih osoba su uglavnom rezultat komorbiditeta pretilosti, bolesti za koje je pretilost glavni faktor rizika. Neke od komplikacija pretilosti uključuju kardiovaskularne bolesti, opstruktivnu pulmonalnu bolest, artritis, rak te niz drugih (49).

Farmakoterapija pretilosti indicirana je za liječenje pretilih bolesnika koji imaju indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI) 30 kg/m^2 ili veći, kao i bolesnicima sa prevelikom masom (BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$) i pridruženim rizičnim čimbenicima, kao što su hipertenzija, dislipidemija, dijabetes tipa 2, opstruktivna apneja tijekom spavanja (49).

Podaci iz kliničkog ispitivanja (Sibutramin Cardiovascular OUTcomes, SCOUT) koje je za cilj imalo ispitati učinke liječenja sibutraminom na kardiovaskularni sustav pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom (s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest), ukazuju na povećan rizik za razvoj ozbiljnih kardiovaskularnih incidenata kao što su moždani ili srčani udar u pacijenata koji su liječeni sibutraminom u usporedbi s pacijentima koji su dobivali placebo. Povjerenstvo za humane lijekove Europske Agencije za lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) na temelju ocjene dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka smatra kako rizik primjene nadilazi korist te je preporučilo njegovo povlačenje (50).

Stoga se na tržištu u Hrvatskoj nalazi samo periferno djelujući anorektik, orlistat (12).

Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) je 1999. odobrila orlistat, prvi lijek protiv pretilosti namijenjen za dugotrajnu upotrebu. Indiciran je za upravljanje pretilošću, uključujući gubitak tjelesne težine i održavanje tjelesne težine kada se koristi u kombinaciji s prehranom sa smanjenom kalorijom. Također je indicirano da nakon gubitka tjelesne težine, smanjuje rizik povratka tjelesne težine (51).

Orlistat potiče mršavljenje inhibirajući gušteračne i želučane lipaze te na taj način i apsorpciju masti iz gastrointestinalnog trakta. U prosjeku, 120 mg orlistata, 3 puta dnevno uz obroke, smanjuje apsorpciju masti za 30%. Preporučena dnevna doza orlistata je jedna kapsula od 120 mg ili jedna kapsula od 60 mg 3 puta na dan uz svaki obrok koji sadrži masti. Bolesnike koji uzimaju orlistat treba savjetovati da slijede uravnoteženu, niskokalorijsku dijetu s oko 30% kalorija iz masti. Također, trebaju uzimati multivitamine (odvojeno od lijekova) jer orlistat može smanjiti apsorpciju vitamina topljivih u masti (A, D, E, K). Osim što potiče mršavljenje, orlistat pojačava osjetljivost na inzulin i snižava razinu glukoze u serumu (51).

Među najčešće nuspojave spadaju masna stolica, hitan nagon za defekaciju te nemogućnost zadržavanja stolice. Polako titranje doza ili dodatak psilijumskih vlakana se pokazalo korisnim u smanjenju nastanka nuspojava. Orlistat je kontraindiciran u trudnoći, kod bolesnika koji imaju kronični malapsorpcijski sindrom te kod bolesnika sa kolestazom. Orlistat može smanjiti apsorpciju pojedinih lijekova, poput ciklosporina, levotiroksina, varfarina, amiodarona, i antiretrovirusnih lijekova (51).

1.3. Farmakovigilancija

Početkom 1950-ih, američka uprava za hranu i lijekove te akademski medicinski centri organizirali su aktivnosti praćenja sigurnosti lijekova kao odgovor na rastuću zabrinutost zbog pojave aplastične anemije i drugih krvnih diskrazija povezanih s primjenom kloramfenikola (52).

U narednim desetljećima se širio opseg aktivnosti farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance*, PV), a uključivao je podršku sigurnosti pacijenata tijekom provođenja kliničkih ispitivanja osiguravanjem pravilne uporabe informiranog pristanka i institucionalnih revizorskih odbora (etička povjerenstva), odabir prve sigurne doze za uporabu na ljudima na temelju farmakoloških podataka dobivenih u studijama na životinjama, praćenje proizvoda kroz suradničke aktivnosti sa stručnjacima za proizvodnju, proces upravljanja rizikom kako bi se osigurala odgovarajuća upotreba proizvoda nakon stavljanja na tržište itd. (52).

Svjetska zdravstvena organizacija postavlja globalni standard, koji definira farmakovigilanciju kao znanost i aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova (53).

Novo europsko zakonodavstvo koje je stupilo na snagu u srpnju 2012. godine ojačalo je organizaciju farmakovigilancije osnivanjem Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC). Zadaća PRAC-a u Europskoj uniji je procjena svih aspekata sigurnosti i upravljanja rizicima lijekova za ljudsku upotrebu. Također, procjenjuje izvješća o koristima i rizicima koje dobije od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *Marketing Authorisation Holder*, MAH), bavi se planovima upravljanja rizikom, studijama nakon stavljanja lijeka u promet, promjenama ili obnavljanjem odobrenja za stavljanje lijeka u promet, upravljanjem popisima lijekova za nadzor, inspekcijama za farmakovigilanciju. PRAC surađuje sa sustavima farmakovigilancije europskih država članica, koji sastavljaju izvješća o evaluaciji. Države članice distribuiraju i raspravljaju o evaluacijskim izvješćima kako bi se izdale preporuke koje služe kao osnova za ostale europske odbore za lijekove: Povjerenstvo za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Product for Human Use*, CHMP) i Koordinacijska grupa za međusobno priznavanje i decentralizirane postupke (engl. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure, Human Medicinal Products*, CMDh) koje zatim daju svoje mišljenje.

Konačnu odluku koja se odnosi na sve države članice i dotični MAH donosi Europska komisija (EC). Ovaj postupak odlučivanja stoga počiva na koordinaciji koja uključuje PRAC, CHMP, CMDh, EC, države članice i farmaceutske kompanije. U 3 godine od srpnja 2012., PRAC je obradio gotovo 4500 postupaka i još uvijek se suočava s povećanim brojem postupaka koje treba obraditi (54).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) vodi nacionalnu bazu podataka u kojoj se pohranjuju sva Sigurnosna izvješća o pojedinom slučaju (engl. *Individual case safety reports*, ICSR) od ožujka 2005. godine. Izvještavanje neželjenih štetnih učinaka (nuspojava) u Hrvatskoj je zakonska obveza svakog zdravstvenog radnika (55).

1. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Utvrditi karakteristike sumnji na nuspojave lijekova iz ATK klasifikacije A-lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, koje su prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u vremenskom razdoblju od 2014. do 2018. godine.
2. Utvrditi najčešće prijavljene nuspojave te zastupljenost nuspojava po organskim sustavima prema MedDRA.
3. Utvrditi tko su najčešći prijavitelji nuspojava.

Hipoteze:

1. Nuspojave se u najvećem broju prijavljuju za pacijente srednje životne dobi.
2. Nuspojave se jednako prijavljuju i za pacijente muškog i za pacijente ženskog spola.
3. Upotreba lijekova iz ATK klasifikacije A u najvećem broju slučajeva uzrokuje gastrointestinalne nuspojave.
4. Ne postoji statistička razlika u broju prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova od strane liječnika i farmaceuta.

2. MATERIJALI I METODE

3.1. Istraživani lijekovi

Tijekom svih faza kliničkih ispitivanja nuspojave se aktivno prate te se prilikom odobrenja za stavljanje lijeka u promet ocjenjuje odnos koristi i rizika primjene lijeka. Lijek dobiva odobrenje od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ako je korist veća od rizika, a praćenje nuspojava se nastavlja i nakon stavljanja lijeka u promet. U Republici Hrvatskoj je zakonska obveza, svih zdravstvenih djelatnika, prijavljivanje nuspojava. U lipnju 2020. godine je izvršeno pretraživanje HALMED-ove baze podataka za kriterij nuspojave iz ATK klasifikacije A čemu odgovara 1527 lijekova odnosno 99 djelatnih tvari. Pretražene djelatne tvari se nalaze u Tablici 2. pored pripadajuće glavne terapijske skupine. Prijave sumnji na nuspojave lijekova s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari zaprimljene u razdoblju od 2014. do 2018. godine su uključene u ovo retrospektivno istraživanje.

Tablica 2. Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari u RH

Alogliptin(+metformin)(+pioglitazon)	Akarboza	Alfakalcidol	Alglukozidaza alfa
Aluminij hidroksid - magnezij karbonat + magnezij hidroksid	Aprepitant	Askorbinska kiselina	Aglasidaza beta
Kalcij karbonat(+kolekalciferol)(+magnezij karbonat)	Asfotase alfa	Benzidamin	Bisakodil
Dapagliflozin(+metformin)	Bizmut	Budezonid	Bupropion+naltrekson
Empagliflozin(+metformin)	Kalcitriol	Kolekalciferol	Dulaglutid
Glibenklamid(+metformin)	Eliglustat	Esomeprazol	Eksenatid
Linagliptin (+ metformin)	Famotidin	Fidaksomicin	Flurbiprofen
Metformin(+pioglitazon) (+sitagliptin) (+vildagliptin)	Galsulfaza	Gliklazid	Glimepirid
Glikvidon	Glikopironij	Granisetron	Heksetidin
Hidrotalcit	Hijoscin	Idursulfaza	Inzulin

Inzulin degludek	Inzulin detemir	Inzulin glargin	Inzulin glulizin
Humani inzulin	Inzulin lispro	Lansoprazol	Laronidaza
Liraglutid	Liksisenati d	Loperamid	Mebeverin
Metoklopramid	Mesalazin	Mikonazol	Nistatin
Nitisinone	Omeprazol	Ondansetron	Orlistat
Palonasetron	Otilonij	Pantoprazol	Pinaverj
Pioglitazon	Kalij citrat	Prukaloamid	Rabeprazol
Racekadotril	Ranitidin	Repaglinid	Saksagliptin
Silybum marianum	Simetikon	Sitagliptin	Sulfasalazin
Ursodeoksikolna kiselina	Tioctena kiselina	Vildagliptin	Tietilperazin

3.2. Izvor podataka

VigyBase je jedinstvena globalna baza podataka Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) koja sadrži ICSR – ove 130 zemalja, uključujući i Hrvatsku. Sigurnosna izvješća o pojedinačnom slučaju (ICSR) su korištena kao glavni izvor podataka HALMED-u od kojeg su zatraženi podatci za razdoblje od 2014. do 2018. godine.

Iz prijava sumnji na nuspojave lijekova analizirani su slijedeći podatci: dob i spol pacijenta, ozbiljnost nuspojave (smrt, životna ugroženost, produljenje hospitalizacije, ostalo), prijavitelj nuspojave (farmaceut, liječnik, ostali zdravstveni radnici, pacijent), najčešće nuspojava te klasifikacija nuspojave prema organskim sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). MedDRA je medicinski riječnik za regulatorne aktivnosti te sadrži i klasifikaciju prema štetnim događajima, a korištena inačica u svrhu ovog istraživanja je 23.0.

3.3. Statistička obrada

Podatci prikupljeni za ovo istraživanje su obrađeni deskriptivnom statistikom, a kvalitativne varijable su prikazane kao cijeli broj i postotak.

3. RESULTATI

U promatranom razdoblju od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2018. godine, zabilježeno je ukupno 1527 prijava nuspojava na skupinu lijekova iz ATK klasifikacije A. Glavne karakteristike prijava sumnji na nuspojave lijekova (dob i spol pacijenta, kriterij ozbiljnosti nuspojave, prijavitelj nuspojave) su prikazane u Tablici 3. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave zabilježeno je od strane farmaceuta (41%), a potom liječnika (40%). Ostali prijavitelji su bili pacijenti (15%) te drugi zdravstveni djelatnici (7%). Osobe koje su sumnjale na nuspojavu su dominantno bile žene, njih čak 58%, a u najvećem broju slučajeva (30%) radilo se o pacijentima srednje životne dobi (45-64 godine). Od ukupnog broja nuspojave (1527), 1250 (82%) nije svrstano u ozbiljne nuspojave.

Tablica 3. Glavne karakteristike prijava sumnji na nuspojave lijekova.

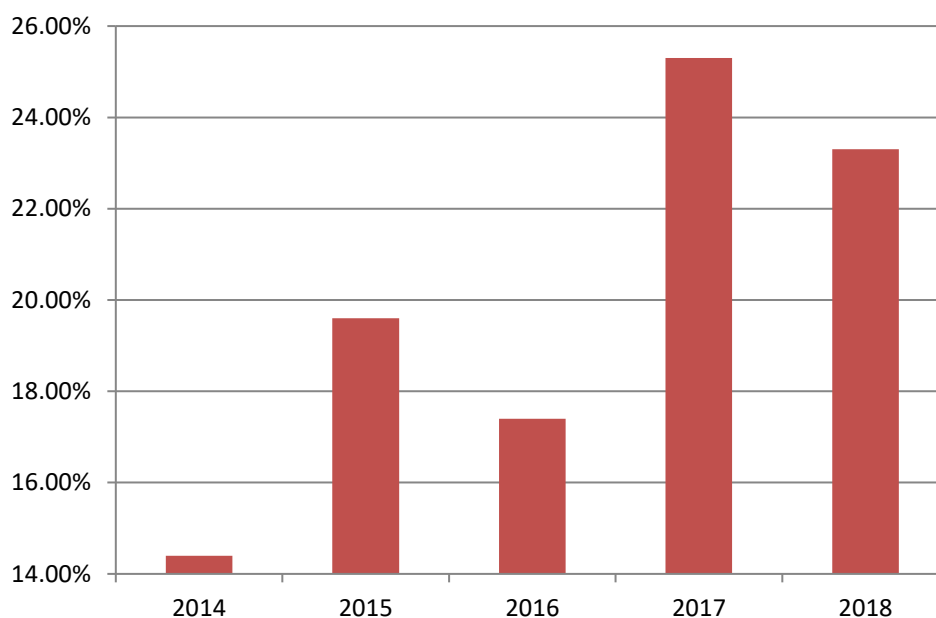
Karakteristika	N(%)
Spol pacijenta	
Muški	601 (39,4)
Ženski	884 (57,9)
Nedostaje podatak	42 (2,8)
Dob pacijenta	
0 – 27 dana	4 (0,3)
28 dana – 23 mjeseca	66 (4,3)
2 – 11 godina	78 (5,1)
12 – 17	29 (1,9)
18 – 44	211 (13,8)
45 – 64	456 (29,9)
65 – 74	343 (22,5)
>75	174 (11,4)
Nedostaje podatak	166 (10,9)
Kriterij ozbiljnosti nuspojave	
Smrt	20 (1,3)

Ugrožava život	30 (2,0)
Produljenje hospitalizacije	102 (6,7)
Nesposobnost	5 (0,3)
Druga važna stanja	193 (12,6)

Prijavitelj nuspojave

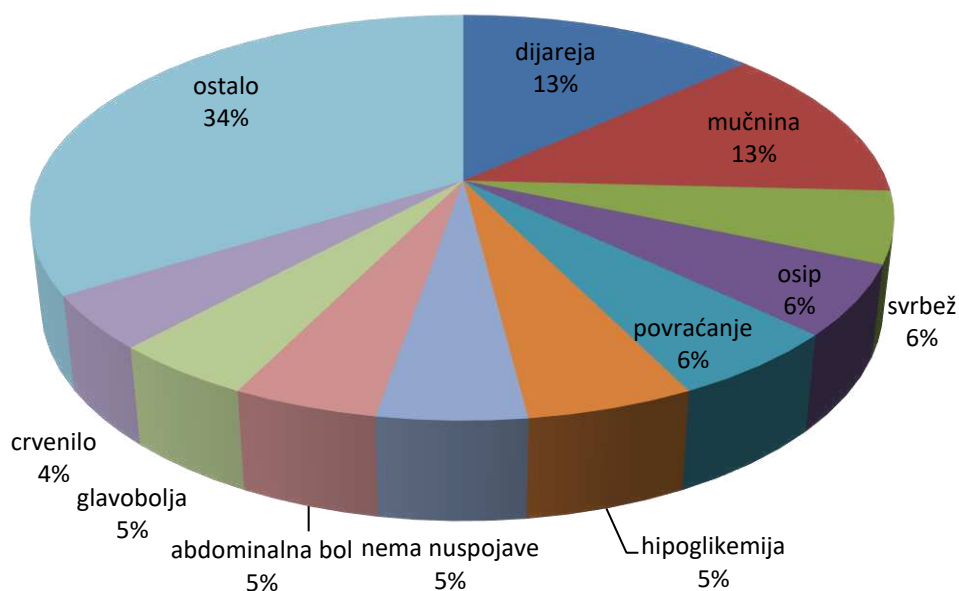
Liječnik	605 (39,6)
Farmaceut	627 (41,1)
Drugi zdravstveni radnici	104 (6,8)
Pacijent	227 (14,9)
Nedostaje podatak	1 (0,1)

U promatranom razdoblju od 5 godina (2014. – 2018.), 2017. godine je prijavljeno najviše nuspojava (25%), a 2014. godine najmanje (14%). Iako ne postoji linearan rast prijava tokom godina, može se reći da se nakon 2014. godine povećava broj prijava sumnji na nuspojave. Udio prijavljenih sumnji po godinama je prikazan na Slici 1.



Slika 1. Broj prijava sumnji na nuspojave lijekova.

Među 10 najčešće prijavljenih sumnji na nuspojavu lijeka prevladavaju mučnina (13%) i dijareja (13%), a potom ih slijede svrbež, osip i povraćanje (6%) te glavobolja, abdominalna bol, hipoglikemija (5%) i crvenilo (4%). Udio najčešće prijavljenih sumnji na nuspojavu je prikazan na Slici 2.



Slika 2. Udio najčešće prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova iz ATK-A skupine.

U ovom istraživanju, provedenom na skupini lijekova s djelovanjem na probavni sustav, najviše sumnji na nuspojavu je prijavljeno za lijek pantoprazol (13, 9%). Potom ga slijedi metformin (13, 5%) pa kolekalciferol (6%) i inzulin aspart (5, 2%).

Valja naglasiti kako se prijavljuje velik broj nuspojava na skupinu lijekova za liječenje šećerne bolesti od čega se najveći broj prijavi odnosi na monokomponentne lijekovi te inzuline. Broj prijavi sumnji na nuspojave prikazan je u Tablici 4. za peroralne antidijabetike i Tablici 5. za inzuline.

Tablica 4. Lijekovi za liječenje šećerne bolesti i broj prijavljenih sumnji na nuspojavu za pripadajuću djelatnu tvar

Djelatna tvar(i)	N (%)
Akarboza	7 (0,5)
Alogliptin	8 (0,5)
Alogliptin + metformin	16 (0,1)
Alogliptin + pioglitazon	6 (0,4)
Dapagliflozin	35 (2,3)
Dapagliflozin + metformin	23 (1,5)
Dulaglutid	6 (0,4)
Empagliflozin	24 (1,6)
Empagliflozin + metformin	1 (0,7)
Eksenatid	16 (10)
Glibenklamid	4 (0,3)
Glibenklamid + metformin	1 (0,1)
Gliklazid	34 (2,2)
Glimepirid	17 (1,1)
Glikvidon	3 (0,2)
Linagliptin	20 (1,3)
Linagliptin + metformin	5 (0,3)
Liraglutid	45 (2,9)
Liksisenatid	5 (0,3)
Metformin	206 (13,5)
Metformin + pioglitazon	4 (0,3)
Metformin + sitagliptin	37 (2,4)
Metformin + vildagliptin	43 (2,8)
Pioglitazon	30 (2,0)
Repaglinid	7 (0,5)
Saksagliptin	5 (0,3)
Sitagliptin	22 (1,4)
Vildagliptin	10 (0,7)

Tablica 5. Inzulini te pripadajući broj prijava nuspojava za svaki inzulin

Inzulin	N(%)
Brzodjelujući inzulini	
Inzulin lispro	17 (1,1)
Humani inzulin	6 (0,4)
Inzulin glulizin	2 (0,1)
Inzulin aspart	79 (5,2)
Dugodjelujući inzulini	
Inzulin glargin	33(2,2)
Inzulin detemir	37(2,4)
Inzulin degludek	23(1,5)

Prema klasifikaciji po organskim sustavima MedDRA, najveći broj prijava sumnji na nuspojavu zabilježen je u skupini IV. Poremećaji probavnog sustava (40%), potom u skupini V. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (24, 1%) te XXI. Poremećaji kože i potkožnog tkiva (18%) i XIV. Poremećaji živčanog sustava (16,6%). Broj svih prijava po organskim sustavima prema MedDRA je prikazan u Tablici 6.

Tablica 6. Nuspojave po organskim sustavima prema klasifikaciji MedDRA u razdoblju od 1.siječnja 2014. do 30.prosinca 2018. godine.

Organski sustavi prema MedDRA klasifikaciji	N (%)
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	18 (1,2)
II. Srčani poremećaji	43 (2,8)
III. Poremećaji uha i labirinta	35 (2,3)
IV. Poremećaji probavnog sustava	611 (40,0)
V. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	368 (24,1)
VI. Poremećaji jetre i žući	13 (09)
VII. Poremećaji imunološkog sustava	37 (2,4)
VIII. Infekcije i infestacije	50 (3,3)
IX. Ozljede, trovanje i proceduralne komplikacije	184 (12,0)
X. Pretrage	174 (11,4)
XI. Poremećaji metabolizma i prehrane	154 (10,1)

XII. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	98 (6,4)
XIII. Dobročudne, zloćudne i nespecifične novotvorine	11 (0,7)
XIV. Poremećaji živčanog sustava	254 (16,6)
XV. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	3 (0,2)
XVI. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	25 (1,6)
XVII. Psihijatrijski poremećaji	91 (6,0)
XVIII. Poremećaji bubrega i urinarni poremećaji	63 (4,1)
XIX. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	29 (1,9)
XX. Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	90 (5,9)
XXI. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	275 (18,0)
XXII. Društvene prilike	1 (0,1)
XXIII. Kirurški i medikacijski postupci	1 (0,1)
XXIV. Krvožilni poremećaji	34 (2,2)

4. RASPRAVA

Iz analiziranih podataka, može se uočiti kako su sumnje na nuspojave bile prijavljene ponajviše za osobe ženskog spola. Također, uspoređujući podatke s drugim istraživanjima, rezultati su vrlo slični (56-58). U retrospektivnoj studiji koju su proveli Jiang i Kuang, učestalost ozbiljnih neželjenih reakcija također je bila veća kod žena nego kod muškaraca. Prvi razlog se navodi kao veća vjerojatnosti propisivanja određenog lijeka ženama, a drugi razlog može biti povezan s različitim metaboličkim procesima i razinama osjetljivosti u muškaraca i žena (59, 60). Osobe starije životne dobi češće obolijevaju stoga je i primjena lijekova češća kod te populacije. Veću primjenu lijekova prati i veći broj nuspojava. Slične rezultate prikazuje i naše istraživanje, od 45. godine života pacijenata uočava se nagli porast prijave sumnji na nuspojavu, kao i druga uspoređivana istraživanja koja ukazuju da su nuspojave znatno češće u osoba starije životne dobi nego u drugim dobnim skupinama (60).

U Hrvatskoj je 2018. godine zabilježena brojka od 303 992 osoba koje boluju od šećerne bolesti, a predviđa se znatan porast te iste brojke u narednim desetljećima (61). Porastom uporabe lijekova raste i broj prijave sumnji na nuspojave. Od ukupno 1527 prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova, udio od 64% se odnosi na lijekove za liječenje šećerne bolesti (oralne antidijabetike i inzuline). Među tim lijekovima, s najviše prijave, se ističu metformin i inzulin aspartat.

Metformin je oralni antidijabetik koji spada u skupinu bigvanidina, desetljećima je pokazao pozitivan učinak na šećernu bolest, ali i dobar sigurnosni profil. Iako rijetke, nuspojave se dominantno pojavljuju u gastrointestinalnom traktu (najčešće dijareja), a uspješno se minimiziraju pravilnom primjenom te uvođenjem metformina u nižim dozama ili uporabom metformina s produljenim oslobađanjem (62).

Inzulin aspartat je strukturno identičan humanom inzulinu osim razlike u jednoj aminokiselini što mu omogućava da postigne veću koncentraciju u krvi i to brže nego humani inzulin. Brojna randomizirana kontrolirana istraživanja i meta analize su pokazale da se uporabom inzulin aspartata, u usporedbi s drugim inzulinima, postiže bolja postprandijalna kontrola kao i učinkovitost i sigurnost u primjeni kod djece, trudnica i hospitaliziranih pacijenata (63).

Možemo zaključiti da velik broj nuspojava metformina i inzulina aspartata ne znače njihov loš sigurnosni profil već čestu upotrebu među osobama sa šećernom bolesti u odnosu na druge lijekove za liječenje šećerne bolesti. Zbog česte primjene, ali i veće mogućnosti nepravilne primjene, ovi lijekovi zauzimaju najveći udio sumnji na nuspojave lijekova za

liječenje šećerne bolesti. Iz svega navedenog proizlazi kako je potrebna bolja edukacija pacijenata, ali i zdravstvenih djelatnika o pravilnoj primjeni ovih lijekova.

U analiziranoj ATK A skupini, najviše nuspojava se odnosilo na lijek pantoprazol (13, 9%). Uspoređujući podatke s drugim istraživanjima lako je uočljivo da pantoprazol ima široku upotrebu, kako u bezreceptnom tako i u receptnom režimu te dobar sigurnosni profil zbog čega se često i koristi.

Dostupnost u bezreceptnom režimu je značajno porasla te se najčešće koristi za povremene simptome žgaravice (više od 2 puta tjedno), a upotreba je ograničena na dva tjedna (64). U receptnom režimu se koristi duže i u većim dozama, za stanja poput gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB), peptičkog ulkusa (sa ili bez *H.pylori*) te u prevenciji gastrointestinalnog krvarenja kada je potrebna dugotrajna upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) (64-66).

Empirijskim dokazima i kliničkim iskustvom sakupljenim uporabom pantoprazola u receptnom i bezreceptnom režimu, preko 30 godina, skupina znanstvenika je zaključila kako je uporaba pantoprazola sigurna i učinkovita ukoliko se koristi prema uputama priloženim uz lijek (64). Štetni učinci koji se povezuju s upotrebom pantoprazola su glavobolja, proljev, mučnina i bolovi u trbuhu, no ovi su događaji rijetki (približno 1%) i rijetko dovode do prekida liječenja (65).

U svrhu minimizacije rizika, zdravstveni djelatnici bi trebali individualno pristupati problemima svakog pacijenta te im tako pomoći u liječenju i otkrivanju specifičnih rizičnih faktora (64).

Najviše sumnji na nuspojavu se odnosilo na poremećaje probavnog sustava (proljev i povraćanje) (40%). Ti su rezultati česti te su zabilježeni i u drugim istraživanjima. U jednom istraživanju koje je proučavalo sumnje na nuspojave lijekova za liječenje šećerne bolesti, također se najviše sumnji odnosilo na poremećaje probavnog sustava (20, 3%) (61). Osim toga, usporedivi su i rezultati koji definiraju ozbiljnost nuspojava. U našem istraživanju, udio nuspojava koje nisu smatrane ozbiljnima je 82%, u istraživanju sumnji na nuspojave lijekova s djelovanjem na kardiovaskularni sustav taj udio iznosi 75, 5%, a u istraživanju na lijekovima s učinkom na šećernu bolest također 82% (61, 67).

Prema ovom istraživanju koje je obuhvatilo razdoblje od pet godina, farmaceuti su najčešći prijavitelji nuspojava. Da to nije jedini slučaj, pokazuje i istraživanje Bukić i sur, koje

u promatranom razdoblju od 10 godina bilježi kako su najveći udio prijavitelja sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova, bili upravo farmaceuti (45%) (68).

Nije zanemariva ni činjenica da je 2014. godine zabilježen najmanji broj prijava sumnji na nuspojavu, a 2017. godine taj je broj značajno porastao. Ovo se lako može povezati s drugom činjenicom da je 2016. godine Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) predstavila mobilnu aplikaciju koja omogućava brz i jednostavan način prijavljivanja sumnji na nuspojave, ali i mogućnost praćenja najnovijih informacija vezanih za sigurnu primjenu lijeka. Također, već četiri godine za redom, Hrvatsko Farmaceutsko Društvo i HALMED provode kampanju kojom žele potaknuti ne samo zdravstvene djelatnike već i same pacijente na važnost prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova. Praćenjem nuspojava hrvatskim pacijentima neprekidno se osiguravaju kvalitetni i sigurni lijekovi te se izravno pridonosi zaštiti javnoga zdravlja, kao i zdravlja svakog pojedinog pacijenta koji lijek primjenjuje.

Unatoč usporedivosti većine rezultata ovog istraživanja, postoje i određena ograničenja. Nedovoljan broj prijavljenih sumnji na nuspojavu će uvijek biti ograničenje istraživanja koja se odnose na spontano prijavljivanje sumnji na nuspojavu, što vodi prema pogrešnim zaključcima. Razlog tomu je nedovoljna educiranost zdravstvenih radnika, ali i zanemarivanje problema od strane pacijenata. Zdravstveni radnici navode razloge zbog kojih ne sudjeluju u farmakovigilancijskim aktivnostima: neupućenost u proces prijave sumnje na nuspojavu, nedovoljno znanje da se prepozna nuspojava te činjenica da su najčešće nuspojave prijavljivane i svima poznate. Drugo ograničenje predstavlja izostanak podatka o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj, iz ATK klasifikacije A, za koje su prijavljene sumnje na nuspojavu. Takvi bi podaci omogućili usporedbu potrošnje lijeka i broja prijavljenih sumnji na nuspojavu lijeka. Može se reći da je cilj ovog istraživanja bio i potaknuti sadašnje i buduće zdravstvene radnike na uključivanje u farmakovigilancijske aktivnosti.

5. ZAKLJUČCI

1. Lijek za kojeg je prijavljeno najviše sumnji da je prouzročio nuspojavu je pantoprazol (13,9%).
2. Osobe kod kojih je postojala sumnja na nuspojavu lijeka su dominantno bile ženskog spola.
3. Najveći broj prijava je podnesen od strane farmaceuta, a nešto malo manje od liječnika.

6. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je analizirati podatke prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova iz ATK klasifikacije A – lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, koje su zaprimane u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2018. godine.

Materijali i metode: Izvor podataka o nuspojavama lijekova bila je *VigyBase*, globalna baza podataka Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Iz dobivenih podataka o sumnji na nuspojave lijekova analizirani su slijedeći podatci: dob i spol pacijenta, ozbiljnost nuspojave, prijavitelj nuspojave, najčešće nuspojava te klasifikacija nuspojave prema organskim sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove, MedDRA.

Rezultati: U promatranom vremenskom razdoblju prijavljeno je ukupno 1527 nuspojava lijekova, a najviše nuspojava prijavljeno je 2017. godine (25, 3%). Prijavitelji su u 41% slučajeva bili farmaceuti, u 40% slučajeva liječnici, a ostalo pacijenti te drugi zdravstveni djelatnici. Osobe kod kojih je postojala sumnja na nuspojavu lijeka su dominantno bile ženskog spola, a većina pacijenata pripadala je dobnoj skupini od 45 i 64 godine (30%). Od ukupno 1527 prijavljenih sumnji na nuspojavu 276 (18%) je okarakterizirano kao ozbiljna nuspojava, odnosno 1250 (82%) nije zadovoljilo kriterij ozbiljne nuspojave. Prema MedDRA klasifikaciji najviše sumnji na nuspojavu se odnosilo na skupinu poremećaja probavnog sustava (40%), među kojima se ističu mučnina i povraćanje. Iz cijele ATK klasifikacije A, najviše sumnji na nuspojavu je prijavljeno za lijekove pantoprazol (13, 9%) i metformin (13, 5%).

Zaključak: Najviše prijava sumnji na nuspojave lijekova se odnosilo na osobe ženskog spola, a prijavitelji su dominantno bili farmaceuti. Unatoč dobrom sigurnosnom profilu i učinkovitosti, lijek s najviše prijava sumnji na nuspojavu je bio pantoprazol zbog široke i česte upotrebe.

7. SUMMARY

Title: Analysis of the suspected adverse drug reaction reports of drugs used for digestive system

Objective: The aim of this study was to analyse the data on reported suspected adverse drug reactions for ATK classification A - drugs with effects on the digestive system and metabolism, which were received by the Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) in the period from 1 January 2014 to 31 December 2018.

Materials and Methods: The source of data of suspected adverse drug reaction was VigyBase, the global database of the World Health Organization (WHO). From the obtained data on suspected drug reaction, the following data were analyzed: age and sex of the patient, severity of side effects, reporter qualification, most common side effects and adverse drug reaction classification according to MedDRA system organ classification.

Results: In the observed time period, a total of 1527 adverse drug reactions were reported, and the biggest number of adverse reactions was reported in 2017 (25, 3%). The reporters were pharmacists in 41% cases, doctors in 40% cases, and the rest were patients and other health professionals. People with suspected drug adverse drug reaction were predominantly female, and most patients belonged to the age groups of 45 and 64 years (30%). Out of a total of 1527 reported suspected adverse drug reaction, 276 (18%) were characterized as a serious side effect, ie 1250 (82%) did not fulfill the demands of a serious side effect. According to the MedDRA classification, the most suspected adverse drug reaction were related to disorders of the digestive system (40%), among which nausea and vomiting stood out. Of the total ATK classification A group, the most suspected adverse reactions were reported for pantoprazole (13, 9%) and metformin (13, 5%).

Conclusion: Most reports of suspected adverse drug reaction were related to the females, and predominantly reporters were pharmacists. Despite efficacy and a good safety profile, drug with the most reports of suspected adverse drug reactions was pantoprazole due to its widespread and frequent use.

8. POPIS CITIRANE LITERATU

1. Howard MS. Clinical Gastroenterology. USA; 1970. str. 2.
2. Carnovale C, Gentili M, Maticena M, Dimov Di Giusti M, Krnic D, Dolinic B i sur. A retrospective review of paediatric adverse drug reactions reported in Lombardy and Croatia from 2005 to 2013. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:35-43 .
3. Gibson W, Scaturro N, Allen C. Acute Management of Upper Gastrointestinal Bleeding. *AACN Adv Crit Care.* 2018;29:369-76.
4. Fox RK, Muniraj T. Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Diseases. *Med Clin North Am.* 2016;100:827-50.
5. Borum ML. Gastrointestinal diseases in women. *Med Clin North Am.* 1998;82:21-50.
6. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija.* 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 843.
7. Rai RR, Dwivedi M, Kumar N. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in irritable bowel syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20:378-82.
8. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6031-43.
9. Fox RK, Muniraj T. Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Diseases. *Med Clin North Am.* 2016;100:827-50.
10. Lembcke B. Diagnosis, Differential Diagnoses, and Classification of Diverticular Disease. *Viszeralmedizin.* 2015;31:95-102.
11. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 1069-79.
12. Francetić I i sur. *Farmakoterapijski priručnik.* 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 78-112.
13. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD006792.
14. Annese V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Med Med Sci.* 2019;7:66-73.
15. HZJZ: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. – tablični podaci [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 (obnovljeno: 2018.; citirano 9. listopada 2020). Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2018-tablicni-podaci/>.

16. Madani S, Kauffman R, Simpson P, Lehr VT, Lai ML, Sarniak A i sur. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of famotidine and ranitidine in critically ill children. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;54:201-5.
17. Wardcorresponding RM, Kearns GL. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics. Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics. *Paediatr Drugs*. 2013;15:119-31.
18. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016;14:179.
19. Nimish Vakil. Prescribing Proton Pump Inhibitors. Is it Time To Pause and Rethink? *Drugs*. 2012;72:437-45.
20. Szabo S, Hollander D. Pathways of gastrointestinal protection and repair: mechanisms of action of sucralfate. *Am J Med*. 1989;86:23-31.
21. Washington N, Ridley P, Thomas C, Spiller RC, Watts PJ, Wilson CG. Mebeverine decreases mass movements and stool frequency in lactulose-induced diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:583-8.
22. Dumitrascu DL, Chira A, Bataga S, Diculescu M, Drug V, Gheorghe C i sur. The use of mebeverine in irritable bowel syndrome. A Position paper of the Romanian Society of Neurogastroenterology based on evidence. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014;23:431-5.
23. Ingold CJ, Akhondi H. Simethicone. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.; (citirano 19. Listopada 2020). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310457/>.
24. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. *Drugs*. 2007;67:1343-57.
25. Schulze-Delrieu K. Drug therapy. Metoclopramide. *N Engl J Med*. 1981;305:28-33.
26. Champion MC. Domperidone. *Gen Pharmacol*. 1988;19:499-505.
27. Lacy BE, Parkman HP, Camilleri M. Chronic nausea and vomiting: evaluation and treatment. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:647-659.
28. Navari RM. 5-HT₃ receptors as important mediators of nausea and vomiting due to chemotherapy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1848:2738-46.
29. Czeizel AE, Vargha P. Case-control study of teratogenic potential of thiethylperazine, an anti-emetic drug. *BJOG*. 2003;110:497-9.

30. Purkis IE. The action of thiethylperazine (Torecan), a new anti-emetic, compared with perphenazine (Trilafon), trimethobenzamide (Tigan), and a placebo in the suppression of postanaesthetic nausea and vomiting. *Can Anaesth Soc J.* 1965; 12:595-607.
31. Milnes V, Gonzalez A, Amos V. Aprepitant: A New Modality for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: An Evidence-Based Review. *J Perianesth Nurs.* 2015;30: 406-17.
32. Quinn DN, Pfeil SA. Gastroenterology. *Clin Podiatr Med Surg.* 2002;19;23-42.
33. Abenavoli L, Izzo AA, Milić N, Cicala C, Santini A, Capasso R. Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytother Res.* 2018;32:2202-2213.
34. Chapman RW. Cost effectiveness of using ursodeoxycholic acid to treat primary biliary cholangitis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79:460-464.
35. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation. A review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e10631.
36. Paré P, Fedorak RN. Systematic review of stimulant and nonstimulant laxatives for the treatment of functional constipation. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28:549-57.
37. Gordon M, MacDonald JK, Parker CE, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016:CD009118.
38. Sardi C, Garetto S, Capone L, Galbiati V, Racchi M, Govoni S i sur. Experimental Paradigm for the Assessment of the Non-pharmacological Mechanism of Action in Medical Device Classification: The Example of Glycerine as Laxative. *Front Pharmacol.* 2018;9:1410.
39. World Health Organization (WHO) Diarrhoeal Disease: Fact Sheet. [internet] (obnovljeno 2017; citirano 19. listopada 2020) Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>.
40. Sudha MR, Bhonagiri S, Kumar MA. Efficacy of *Bacillus clausii* strain UBBC-07 in the treatment of patients suffering from acute diarrhoea. *Beneficial Microbes.* 2013;4:211-16.
41. Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, Kusachi S, Takesue Y, Miki T i sur. Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. *J Infect Chemother.* 2018;24:744-52.
42. Biggs M, Iqbal T, Holden E, Clewer V, Garvey MI. Effect of using fidaxomicin on recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2019;102:165-7.

43. Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs*. 2000;59:829-35;836-7.
44. Lémann M, Allez M. Treatment strategies for inflammatory bowel disease. *Rev Prat*. 2005;55:984-92.
45. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD006792.
46. Arikan S, Ostrosky-Zeichner L, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Gordon D, Tom Wallace i sur. In Vitro Activity of Nystatin Compared with Those of Liposomal Nystatin, Amphotericin B, and Fluconazole against Clinical Candida Isolates. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1406-12.
47. Lyu X, Zhao C, Yan Z, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1161-71.
48. Warnock DW. Amphotericin B: an introduction. *J Antimicrob Chemother*. 1991;28:27-38.
49. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev*. 2004;5:145-51.
50. HALMED – Novosti i edukacije. Privremeno zaustavljanje opskrbe hrvatskog tržišta lijekom Reductil (sibutramin) [internet]. Zagreb: HALMED; 2010 (obnovljeno: 2010.; citirano 9. listopada 2020). Dostupno na : <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2010/Privremeno-zaustavljanje-opskrbe-hrvatskog-trzista-lijekom-Reductil-sibutramin/363/> .
51. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am*. 2018;102:135-48.
52. Beninger P. Pharmacovigilance: An Overview. *Clin Ther*. 2018; 40: 1991-2004.
53. Pitts PJ, Louet HL, Moride Y, Conti RM. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. *Lancet Oncol*. 2016;17:e486-e492.
54. Laroche ML, Batz A, Géniaux H, Féchant C, Merle L, Maison P. Pharmacovigilance in Europe: Place of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in organisation and decisional processes. *Thérapie*. 2016;71:161-9.
55. Carnovale C, Gentili M, Maticena M, Dimov Di Giusti M, Krnic D, Dolinic B i sur. A retrospective review of paediatric adverse drug reactions reported in Lombardy and Croatia from 2005 to 2013. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:35-43.
56. Hakkarainen KM, Sundell KA, Petzold M, Hägg S. Prevalence and Perceived Preventability of Self-Reported Adverse Drug Events – A Population-Based Survey of 7099 Adults. *PLoS One*. 2013;8:e73166.

57. Criado PR. Adverse Drug Reactions. *Dermatology in Public Health Environments*. 2016;519-76.
58. Allen EN. Eliciting adverse effects data from participants in clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:MR000039.
59. Jiang DU, Kuang SH. Analysis of 773 case reports of adverse drug reactions/events in our hospital. *Chin Licensed Pharm*. 2013;14:11-18.
60. Qing-ping S, Xiao-dong J, Feng D, Yan L, Mei-ling Y, Jin-xiu Z i sur. Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated with adverse drug reactions among hospitalized patients in China. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:73.
61. Matijević J. Analiza prijava sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inkretina i SGLT2 inhibitora u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2010. do 2018. godine.
62. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs*. 2015;75:1071-94.
63. Hermansen K, Bohl M, Schioldan AG. Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience. *Drugs*. 2016;76:41-74.
64. Johnson DA, Katz PO, Armstrong D, Cohen H, Delaney BC, Howden CW. The Safety of Appropriate Use of Over-the-Counter Proton Pump Inhibitors: An Evidence-Based Review and Delphi Consensus. *Drugs*. 2017;77:547-61.
65. Calabrese C, Fabbri A, Febo GD. Long-term management of GERD in the elderly with pantoprazole. *Clin Interv Aging*. 2007;2:85-92.
66. Schjerning Olsen AM, Lindhardsen J, Gislason GH, McGettigan P, Hlatky MA, Fosbøl E i sur. Impact of proton pump inhibitor treatment on gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use among post-myocardial infarction patients taking antithrombotics: nationwide study. *BMJ*. 2015;351:h5096.
67. Hajder FZ. Analiza spontano prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova koji djeluju na srce i krvožilje.
68. Bukic J, Rusic D, Mas P, Karabatic D, Bozic J, Seselja Perisin A i sur. Analysis of spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions for non-analgesic over-the-counter drugs from 2008 to 2017. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20:60.