

Analiza prijava sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida u Republici Hrvatskoj

Župan, Ivana

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:171:488944>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-17**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

I

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

Ivana Župan

**ANALIZA PRIJAVA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA IZ SKUPINE
INHALACIJSKIH GLUKOKORTIKOIDA U REPUBLICI HRVATSKOJ**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

Doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, mag. pharm

Split, listopad 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

I

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

Ivana Župan

**ANALIZA PRIJAVA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA IZ SKUPINE
INHALACIJSKIH GLUKOKORTIKOIDA U REPUBLICI HRVATSKOJ**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

Doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, mag. pharm

Split, listopad 2022.

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
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 Kemijsko tehnološkog fakulteta i 14. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

Mentor: doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, mag. pharm.

ANALIZA PRIJAVA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA IZ SKUPINE INHALACIJSKIH GLUKOKORTIKOIDA U REPUBLICI HRVATSKOJ

Ivana Župan, broj indeksa: 220

Sažetak

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada bio je utvrditi ukupni broj prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida u Republici Hrvatskoj u periodu od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine te utvrditi koje su najčešće prijavljene nuspojave, kao i koji je organski sustav prema klasifikaciji Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) najzastupljeniji u prijavama..

Materijali i metode: Zabilježene prijave sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida zatražene su od HALMED-a. Prijave prikupljene za razdoblje od 2005. do 2021. godine, analizirane su prema zanimanju prijavitelja, dob i spol pacijenta te u odnosu na ozbiljnost nuspojave. Analizirane nuspojave su također razvrstane po organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji. Uz to su izdvojene najčešće nuspojave koje se pojavljuju s učestalošću većom od 2 %. Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi i postoci.

Rezultati: U promatranom periodu prijavljeno je ukupno 78 sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida koji kao djelatnu tvar sadrže budezonid, ciklezonid, flutikazon, flutikazon propionat ili beklometazon dipropionat. Najveći broj prijava zaprimljen je za ciklezonid (39,7 %). U odnosu na dob i spol pacijenta, najviše sumnji na nuspojave je prijavljeno za dobnu skupinu 45 - 64 godine (25,6 %) te za osobe ženskog spola (65,4 %). Najviše prijava je zabilježeno 2013. godine (15,4 %) te su najčešći prijavitelji bili liječnici (46,1 %). Od ukupnog broja prijavljenih nuspojava njih 20 se smatraju ozbiljnim nuspojavama. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su osjećaj gušenja, promuklost, iritacija grla, gubitak daha, kašalj, glavobolja, krivi način primjene lijeka, vrtoglavica, poremećaj okusa, oralna kandidijaza, osip i pruritus. Najveći broj zaprimljenih sumnji na nuspojave se prema MedDRA-i svrstava u poremećaje dišnog sustava, prsišta i sredoprsta (17,2 %).

Zaključak: U odnosu na učestalost astme u Republici Hrvatskoj, u promatranom razdoblju prijavljen je relativno mali broj sumnji na nuspojave inhalacijskih kortikosteroida. Lijek s najviše zabilježenih prijava sumnji na nuspojave bio je ciklezonid. Prijave nuspojava uglavnom nisu zadovoljile kriterije ozbiljnosti. Međutim, potrebna je dodatno osvijestiti i pacijente i zdravstvene djelatnike u Hrvatskoj o važnosti prijavljivanja nuspojava lijekova.

Ključne riječi: astma, inhalacijski glukokortikoidi, nuspojave

Rad sadrži: 63 stranice, 4 tablice, 15 slika i 51 literaturna referenca

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr .sc. Doris Rušić, predsjednica
2. doc. dr. sc. Josipa Bukić, član
3. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, član - mentor

Datum obrane: 3. listopada 2022.

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

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
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: Asst. Prof. Ana Šešelja Perišin, MPharm, PhD

ANALYSIS OF SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTION REPORTS OF INHALED CORTICOSTEROIDS IN CROATIA

Ivana Župan, index number: 220

Summary

Objectives: The aim of this study was to determine the total number of suspected adverse reaction reports on inhaled corticosteroids in Croatia from January 1st 2005 to July 1st 2021 and to determine the most frequently reported adverse reactions.

Materials and methods: Spontaneously reported suspected adverse reaction of inhaled corticosteroids were requested from HALMED. Reports collected in the period from 2005 to 2021 were analyzed with regard to the profession of the reporter, age and gender of the patient and additionally to the seriousness of the adverse reaction. Also, suspected adverse reactions were classified by organic system according to the MedDRA classification. Results are presented as whole numbers and percentages.

Results: In the observed period from January 1st 2005 to July 1st 2021, a total of 78 suspected adverse reactions of inhaled corticosteroids, including budesonide, ciclesonide, fluticasone, fluticasone propionate or beclomethasone dipropionate as active substances, were reported. The highest number of reports was noted in 2013 (15.4 %) and the largest number of reports was received for ciclesonide (39.7 %). According to the age and gender of the patient, the most reports were recorded for the age group of 45 - 64 years (25.6 %) and for the females (65.4 %). The most frequent reporters of suspected adverse reactions were physicians (46.1 %) and the least reports was recorded by other health care workers (12.4 %). Most of the reports did not meet the seriousness criteria, while 20.6 % were considered serious but without any death case. The most commonly reported side effects were choking, hoarseness, throat irritation, shortness of breath, cough, headache, incorrect route of product administration, dizziness, taste disturbance, oral candidiasis, rash and pruritus. According to the MedDRA classification by SOC, the highest number of suspected adverse reactions were classified in group XXII. Disorders of the respiratory system, chest and middle chest (17.2 %).

Conclusion: Considering the frequency of asthma in Croatia, a relatively small number of suspected adverse reactions of inhaled corticosteroids was reported in the observed period. Drug with the most recorded reports was ciclesonide. The suspected adverse reactions of inhaled corticosteroids mostly did not meet the seriousness criteria. However, additional awareness of the importance of reporting adverse drugs reactions is needed in Croatia.

Key words: asthma, inhaled corticosteroids, adverse drug reaction

Thesis contains 63 pages, 15 pictures, 4 tables and 51 references

Original in: Croatian

Defense committee:

1. Asst. Prof. Doris Rušić, MPharm, PhD, **chair person**
2. Asst. Prof. Josipa Bukić, MPharm, PhD, **member**
3. Asst. Prof. Ana Šešelja Perišin, MPharm, PhD, **member - supervisor**

Defense date: October 3rd, 2022

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. Astma.....	2
1.1.1. Klasifikacija astme.....	2
1.1.2. Prevalencija astme u svijetu i Republici Hrvatskoj.....	3
1.2. Inhalacijski glukokortikoidi.....	4
1.2.1. Razvoj.....	4
1.2.2. Mehanizam djelovanja.....	6
1.2.3. Inhalacijski glukokortikoidi u terapiji astme.....	7
1.3. Vrste inhalera.....	9
1.3.1. MDI.....	9
1.3.2. DPI.....	10
1.3.3. SMI.....	11
1.3.4. Nebulizatori.....	12
1.4. Inhalacijski glukokortikoidi registrirani u Republici Hrvatskoj.....	13
1.4.1. Farmakokinetičke razlike.....	15
1.5. Farmakovigilancija.....	17
1.5.1. Definicija nuspojave i načini prijave sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj.....	17
1.5.2. Nuspojave inhalacijskih glukokortikoida.....	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	23
3. MATERIJALI I METODE.....	25
4. REZULTATI.....	29
5. RASPRAVA.....	36
6. ZAKLJUČCI.....	40
7. LITERATURA.....	42
8. SAŽETAK.....	49

9. SUMMARY	52
10. ŽIVOTOPIS	54

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Ani Šešelji Perišin, na pomoći i usmjeravanju prilikom izrade diplomskog rada kao i na prenesenom znanju tijekom studija.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju tijekom cijelog studija.

POPIS KRATICA

ACTH - adenokortikotropni hormon (engl. *adrenocorticotropic hormone*)

DPI - inhaleri suhog praha (engl. *dry powder inhalers*)

EMA - Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

GINA - Globalna inicijativa za astmu (engl. *The Global Initiative for Asthma*)

GR - glukokortikoidni receptor (engl. *glucocorticoid receptor*)

GRE - element odgovora na glukokortikoide (engl. *glucocorticoid response element*)

HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode

HPA - osovina hipotalamus - hipofiza- nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic – pituitary - adrenal*)

ICS - inhalacijski glukokortikoidi (engl. *inhaled corticosteroids*)

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

LABA - dugodjelujući beta-agonisti (engl. *long-acting beta-agonists*)

MDI - inhaleri stlačenog inhalata (engl. *metered - dose inhalers*)

MedDRA - Medicinski rječnik za regulatorne poslove (engl. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*)

PRAC - Odbor za procjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)

SABA - kratkodjelujući beta-agonisti (engl. *short-acting beta-agonists*)

SMI - inhaleri nježnje maglice (engl. *soft mist inhalers*)

SmPC - sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *summary of product characteristics*)

1. UVOD

1.1. Astma

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova koju karakteriziraju ponavljajuće epizode nedostatka zraka, piskanja i stezanja u prsima, vrlo često udružene s kašljem (1,2). Ovi simptomi su povremeni, a izraženiji su noću, rano ujutro i tijekom tjelovježbe. Drugi uobičajeni okidači koji mogu pogoršati simptome astme uključuju virusne infekcije, prašinu, dim, pare, promjene vremena, pelud trave i drveća, životinjsko krzno i perje, jake sapune i parfeme (2,3).

Patofiziološki, astmu karakterizira limfocitna, eozinofilna upala sluznice bronha te bronhalna hiperreaktivnost. Promjene su ponekad praćene "pregradnjom" stijenke bronha (1). Pregradnja dišnih putova uključuje aktivaciju mnogih strukturnih stanica, s posljedičnim trajnim promjenama u dišnom putu koje povećavaju opstrukcija protoka zraka i osjetljivost dišnih putova, a također rezultiraju i slabijim odgovorom na terapiju. Ove strukturne promjene mogu uključivati zadebljanje subbazalne membrane, subepitelnu fibrozu, hipertrofiju i hiperplaziju glatkih mišića, proliferaciju i dilataciju krvnih žila, te hiperplaziju mukoznih žlijezda i hipersekreciju (4).

1.1.1. Klasifikacija astme

Postoji više klasifikacija astme, a jedna od njih je klasifikacija prema fenotipu na alergijsku astmu, nealergijsku astmu, astmu s početkom u odrasloj dobi, astmu s perzistentnim ograničenjem protoka zraka te astmu povezanu s pretilošću (2). Druga česta podjela astme je na "blagu povremenu", "blagu perzistentnu", "umjerenu perzistentnu" i "tešku perzistentnu" (1). Najčešći oblik astme je alergijska astma. Obično počinje u djetinjstvu i češće se javlja u muškaraca nego u žena (5). Alergijska astma je posredovana imunoglobulinom E (IgE), proizvedenim kao odgovor na izloženost stranim proteinima, poput onih iz kućne prašine, životinjske dlake, plijesni, grinja i peludi. Oni se klasificiraju kao alergeni zbog toga što izazivaju proizvodnju IgE protutijela u ljudi koji su im izloženi. Nakon što se proizvede, IgE se veže za receptore visokog afiniteta (FCεR - 1) na mastocitima u sluznici dišnih putova. Ponovno izlaganje alergenu izaziva otpuštanje medijatora koji su pohranjeni u granulama mastocita te sintezu i oslobađanje drugih upalnih medijatora. Oslobođeni medijatori, koji uključuju histamin, triptazu, leukotriene C4 i D4 i prostaglandin D2, uzrokuju kontrakciju glatkih mišića

i vaskularno curenje odgovorno za akutnu bronhokonstrikciju "ranog astmatičnog odgovora" (1).

Nakon 3 - 6 sati slijedi druga, dugotrajnija faza bronhokonstrikcije poznata kao "kasni astmatični odgovor", a povezan je s priljevom upalnih stanica u sluznici bronha i povećanjem bronhalne reaktivnosti. Smatra se da je ovaj kasni odgovor posljedica citokina koje karakteristično proizvode T2 limfociti, osobito interleukina 4, 5 i 13, koji privlače i aktiviraju eozinofile, stimuliraju proizvodnju IgE od strane B limfocita te proizvodnju sluzi od strane epitelnih stanica bronha (1). Sklonost stvaranju IgE protutijela je barem djelomično genetski određena, a sama astma se povezuje s drugim alergijskim bolestima kao što su atopijski dermatitis, alergijski rinitis i alergija na hranu (1, 2, 5). Bolesnici s alergijskom astmom obično reagiraju na glukokortikoide. Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, kliničko ispitivanje u djece s astmom pokazalo je da su ispitanici s najboljim odgovorom na dnevnu primjenu inhalacijskih glukokortikoida (engl. *inhaled corticosteroids*, ICS) bili oni s preosjetljivošću na aeroalergen i eozinofilijom u krvi. U bolesnika s loše kontroliranom alergijskom ili eozinofilnom astmom na visokim dozama ICS-a u kombinaciji s dugodjelujućim beta-agonistima (engl. *long-acting beta-agonists*, LABA) ili oralnim glukokortikoidima za održavanje, potrebno je razmotriti liječenje biološkim lijekovima (5).

1.1.2. Prevalencija astme u svijetu i u Republici Hrvatskoj

Konstantan porast prevalencije astme posljednjih 60 godina učinio ju je jako čestom bolešću. Procjenjuje se da je, na svjetskoj razini, broj zahvaćenih pojedinaca 300 milijuna. Samo u Sjedinjenim Američkim Državama 6,3 milijuna djece (8,6 % stanovništva) i 17,7 milijuna odraslih (7,4 % stanovništva) boluje od astme. Rezultat toga je 1,8 milijuna posjeta hitnoj pomoći, 10,5 milijuna ambulantnih posjeta i 439000 hospitalizacija svake godine (1).

U Hrvatskoj je u sklopu projekta *EUROSTAT Morbidity Statistics* određivana prevalencija i incidencija određenih stanja i bolesti pa tako i astme. U svrhu istraživanja je korišteno više izvora podataka iz sekundarne i primarne zdravstvene zaštite. Također su korišteni i podaci Registra uzroka smrti. Rezultati analize su pokazali da prevalencija astme tj. ukupan broj oboljelih iznosi 5048,1/100000 stanovnika, odnosno da 5,0 % ukupnog stanovništva ili otprilike 200000 osoba boluje od astme. Stopa prevalencije je, kao i kod incidencije, viša među mlađim dobnim skupinama (6).

1.2. Inhalacijski glukokortikoidi

ICS su prva linija liječenja perzistentne astme u odraslih i djece (7). Sintetski glukokortikoidi su slični endogenim glukokortikoidima te predstavljaju osnovu protuupalnog liječenja astme (8). Oni, za razliku od lijekova iz skupine bronhodilatatora, ne opuštaju glatke mišiće bronha, nego smanjuju njihovu hiperreaktivnost te smanjuju učestalost egzacerbacija ako se redovito primjenjuju. Taj učinak ostvaruju smanjenjem infiltracije dišnih putova s limfocitima, eozinofilima i mastocitima (1). ICS su jedini lijekovi u temeljnoj terapiji astme koji kada se dugotrajno primjenjuju smanjuju rizik od smrti uzrokovane astmom (9).

1.2.1. Razvoj

Prvi izvještaj o blagotvornom učinku oralno primijenjenog ekstrakta nadbubrežne žlijezde u pacijenata s astmom objavio je Solomon Solis - Cohen, liječnik iz Philadelphije početkom 20. stoljeća. Tada se pretpostavljalo da je za bronhodilatacijski učinak odgovoran adrenalin iz srži nadbubrežne žlijezde. Međutim, kako se adrenalin ne apsorbira značajno nakon oralne primjene, vrlo je vjerojatno da su za učinak primijenjenog ekstrakta bili odgovorni glukokortikoidi iz kore. Ova spoznaja je ostala neprepoznata sve dok nije izoliran kortizol. Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu za otkrića u vezi s hormonima kore nadbubrežne žlijezde dodijeljena je tek 50 godina kasnije Edwardu Kendallu, kemičaru koji je radio u Zakladi Mayo, Tadeusu Reichsteinu, švicarskom biokemičaru i Philipu Henchu, kliničaru koji je radio u klinici Mayo (10).

Prvi pacijent s reumatoidnim artritismom liječen je kortizonom 1948. godine, a ubrzo nakon toga su i drugi reumatološki pacijenti primili kortizon ili, za stimulaciju proizvodnje prirodnog kortizona, adenokortikotropni hormon (engl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH) (11). Prvi komercijalno proizvedeni kortizon na tržište su pustili Merck and Company 1949. godine. Nedugo nakon Henchove demonstracije kliničke učinkovitosti kortizona i ACTH u reumatoidnih pacijenata, John Bordley specijalist otorinolaringologije i kolege sa Sveučilišta Johns Hopkins su pokazali da ACTH ima jednako dobar učinak kod bolesnika s astmom i alergijskim rinitisom. Međutim, ubrzo je uočeno kako oralni put primjene dovodi do brojnih sistemskih nuspojava kao što je zastoj u rastu djece, osteoporoza i metabolički poremećaji zbog

čega je predložena primjena glukokortikoida inhalacijom. Ti događaji su potaknuli potragu za lokalno aktivnim steroidima. McKenzie je otkrio da dva sintetska glukokortikoida, beklometazon dipropionat i betametazon 17 - valerat, daju dobre rezultate kada se primjene topikalno na kožu pa je pretpostavio da bi bili učinkoviti i nakon inhalacijske primjene (10,11).

Prvi glukokortikoid za inhalacijsku primjenu bio je beklometazon dipropionat, a razvila ga je tvrtka Glaxo 1972. godine (12). Nakon toga je uslijedio razvoj ostalih ICS-a. Početkom 1980 - ih Ralph Brattsand i kolege koje su radile za Astru u Švedskoj razvili su budezonid, prvi glukokortikoid optimiziran za inhalacijsku upotrebu. Budezonid je imao terapijsku prednost nad beklometazon dipropionatom jer su sistemske nuspojave bile manje vjerojatne (10). Nakon toga uslijedio je razvoj flutikazon propionata od strane Jackove grupe iz Glaxo-a koji je imao još učinkovitiji metabolizam prvog prolaska kroz jetru i samim time još manje sistemskih nuspojava (10,12). Kasnije je otkriven ciklezonid, prolijek koji se aktivira esterazama u donjim dišnim putovima, koji pokazuje manji rizik od nuspojava u gornjim dišnim putovima (10).

Veliki napredak uslijedio je nakon otkrića da dodavanje LABA-e (salmeterol ili formoterol) ICS-u ima veću učinkovitost nego povećanje doze samog ICS-a (1,10,12). To je prvi put pokazano 1994. godine u studiji na pacijentima u Ujedinjenoj Kraljevini provedenoj od strane GlaxoSmithKline-a. Rezultati studije pokazali su kako pacijenti koji nisu bili kontrolirani primjenom 400 µg beklometazon dipropionata dnevno, imali su bolju kontrolu simptoma bolesti te pokazali bolju plućnu funkciju kada je ICS-u dodan salmeterol umjesto povećanja doze ICS-a na 1000 µg dnevno. Isprva su se rezultati činili kontraintuitivnim jer se vjerovalo da ukoliko astma nije kontrolirana niskom dozom glukokortikoida, razlog leži u nedovoljnoj dozi te kako bi veća doza bila učinkovita. Međutim, „neočekivani rezultati“ su naknadno potvrđeni u nizu drugih studija (10). Prethodno spomenuto otkriće je dovelo do razvoja kombiniranog inhalatora kao što je *Seretide*, kombinacija flutikazon propionata i salmeterola, koji je lansiran 2000. godine te je postao treći najprodavaniji lijek na svijetu (12).

Glukokortikoidi, lijekovi koji su najprije korišteni u osoba s teškom astmom, počeli su se primjenjivati u svih osoba s perzistentnom astmom, od blage do teške, a sve to zbog otkrića kako je u podlozi astme kronična upala. S vremenom su postali jedni od najkorištenijih lijekova na svijetu što je povezano s visokom prevalencijom astme (10).

1.2.2 Mehanizam djelovanja

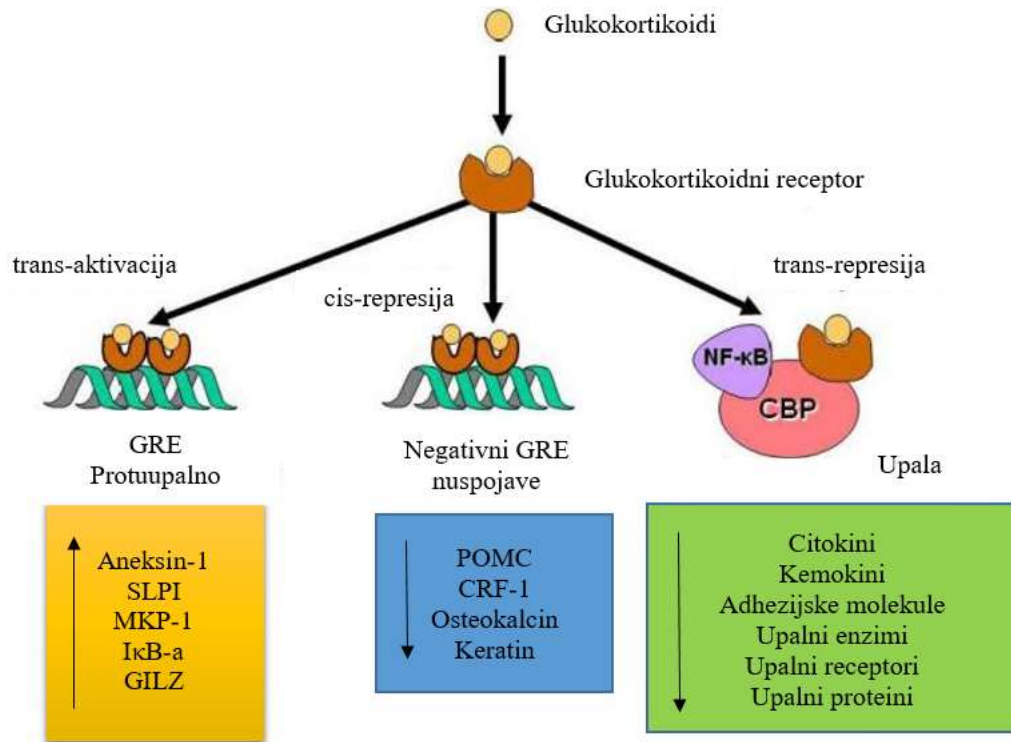
Na staničnoj razini ICS smanjuju broj upalnih stanica u dišnim putovima, uključujući eozinofile, T-limfocite, mastocite i dendritične stanice. Ovi učinci glukokortikoida nastaju inhibicijom regrutacije upalnih stanica u dišnim putovima supresijom proizvodnje kemotaktičkih medijatora i adhezijskih molekula te inhibicijom preživljavanja upalnih stanica. Epitelne stanice su jedna od staničnih meta za ICS koji u njima potiskuju mnoge aktivirane upalne gene. Integritet epitela obnavlja se redovitim uporabom ICS-a (13).

Na molekularnoj razini glukokortikoidi kao lipofilne molekule lako prolaze kroz staničnu membranu u citoplazmu gdje se vežu na glukokortikoidne receptore (engl. *glucocorticoid receptor*, GR). Ovi receptori su rasprostranjeni u različitim tipovima stanica što omogućuje širok raspon djelovanja spomenutih molekula (9, 14). Postoji samo jedan oblik GR koji veže glukokortikoide, a naziva se GR α . GR β je alternativno spojeni oblik GR koji stupa u interakciju s DNA, ali ne i s glukokortikoidima, pa može djelovati kao negativni inhibitor djelovanja glukokortikoida. Nakon što se glukokortikoidi vežu za GR, promjene u strukturi receptora rezultiraju disocijacijom receptora s proteina toplinskog šoka (engl. *heat - shock proteins*) i dimerizacijom kompleksa receptor – ligand (13).

Homodimerni kompleks receptor - ligand ulazi u jezgru, veže se za element odgovora na glukokortikoide (engl. *glucocorticoid response element*, GRE) u regulatornoj regiji gena i regulira gensku transkripciju (9,14). Primjeri gena koje aktiviraju glukokortikoidi uključuju gene koji kodiraju β_2 -adrenergičke receptore, inhibitore sekretorne leukoproteaze protuupalnih proteina i mitogenom aktiviranu protein kinazu fosfatazu-1 (MKP-1) koja posljedično inhibira puteve MAP kinaze. Ti učinci mogu pridonijeti protuupalnom djelovanju glukokortikoida. Aktivirani GR ulazi u interakciju i s negativnim GRE te tako može potisnuti transkripciju određenih gena, što može biti važno u posredovanju mnogih nuspojava. Na primjer, glukokortikoidi inhibiraju ekspresiju osteokalcina koji je uključen u sintezu kostiju (13,14).

Ipak glavno djelovanje glukokortikoida je isključivanje višestruko aktiviranih upalnih gena koji kodiraju citokine, kemokine, adhezijske molekule, upalne enzime i receptore. Ovi se geni uključuju u dišnim putovima proupalnim transkripcijskim faktorima, kao što je nuklearni faktor - κ B (NF- κ B) i aktivatorski protein-1, u interakciji s koaktivatorskim molekulama, kao što je CREB-vezujući protein (CBP), koji ima intrinzičnu aktivnost histon acetiltransferaze. To rezultira acetilacijom jezgre histona, što otvara strukturu kromatina tako da je transkripcija gena

koji kodiraju upalne proteine olakšana. Aktivirani GR stupa u interakciju s molekulama koaktivatora i tako inhibira interakciju NF- κ B s koaktivatorima, čime se smanjuje acetilacija histona. Smanjenje acetilacije histona također se događa regrutiranjem histon deacetilaze-2 (HDAC2) u aktivirani kompleks upalnih gena. To dovodi do supresije spomenutih gena (13,14). Sve navedeno je pojednostavljeno prikazano na Slici 1.



Slika 1. Vezanje homodimera GR-ligand na GRE elemente u promotorskoj regiji gena osjetljivih na steroide i na koaktivacijsku molekulu CBP (engl. *CREB - binding protein*) (13).

1.2.3 Inhalacijski glukokortikoidi u terapiji astme

Lijekovi za astmu mogu se razvrstati u dvije osnovne skupine. Prvu skupinu čine lijekovi za dugotrajnu kontrolu bolesti koji se uzimaju svakodnevno na dugoročnoj osnovi kako bi se postigla i održala kontrola perzistentne astme. Budući da je eozinofilna i limfocitna upala stalna značajka sluznice dišnih putova kod astme, najučinkovitiji lijekovi za dugoročnu kontrolu su oni koji smanjuju upalu, a upravo to je glavna značajka glukokortikoida. U drugu skupinu se ubrajaju lijekovi za brzo olakšanje simptoma koji izazivaju bronhodilataciju i na taj način brzo poništavaju akutnu opstrukciju protoka zraka (4).

Prema najnovijim smjernicama Globalne inicijative za astmu (engl. *The Global Initiative for Asthma*, GINA), objavljenima 2022. godine, više se ne preporuča liječenje astme isključivo upotrebom kratkodjelujućih beta-agonista (engl. *short-acting beta-agonists*, SABA). Sve odrasle osobe i adolescenti bi u terapiji trebali imati lijek za kontrolu bolesti koji sadrži ICS. ICS može biti korišten svaki dan kao redovna terapija za održavanje kontrole bolesti ili pak u kombinaciji s formoterolom, kad je potrebno brzo olakšati simptome (2). Randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazuju da se fleksibilno dozirani budezonid/formoterol tzv. SMART (engl. *Symbicort® Maintenance And Reliever Therapy*) može koristiti za održavanje kontrole bolesti, kao i za brzo olakšanje simptoma. SMART pruža jednake ili čak veće razine trajne kontrole astme od sličnih ili viših fiksnih doza ICS/ LABA u kombinaciji sa SABA-om prema potrebi ili viših doza samog ICS-a u kombinaciji sa SABA-om prema potrebi, s nižim ukupnim dozama ICS-a i manjim troškovima. Pojednostavljena strategija doziranja može poboljšati suradljivost pacijenta i ukupnu kontrolu astme (15).

Preporuka je uvijek koristiti najnižu dozu ICS-a kojom se može postići kontrola bolesti. Kako bi se izbjegle visoke doze ICS-a, umjesto povećanja doze glukokortikoida, preporučuje se dodavanje LABE-e u niskoj ili srednjoj dozi (4,16). LABA se smije koristiti samo u kombinaciji s ICS-om, a ne kao monoterapija jer nema protuupalno djelovanje (1). Metaanaliza objavljena 2020. godine, koja je obuhvatila 31 randomizirano kontrolirano ispitivanje, pokazala je kako visoka početna doza ICS-a nije imala dodatnu kliničku korist u 3 od 4 parametra učinkovitosti u usporedbi s primjenom niskih ili umjerenih dozama ICS-a. Međutim, potencijalno je mogla izazvati probleme u pogledu sigurnosti (17). U prospektivnoj, placebo kontroliranoj studiji, pokazano je kako je redovita primjena ICS-a u mlađe djece s astmom dovela do značajnog poboljšanja simptoma astme, plućne funkcije i učestalosti egzacerbacija tijekom dvije godine liječenja, ali bez razlike u razini kontrole astme već nakon 3 mjeseca od završetka studije. Na temelju toga je zaključeno kako su glukokortikoidi učinkoviti u sprječavanju simptoma astme, ali samo dok se koriste (1).

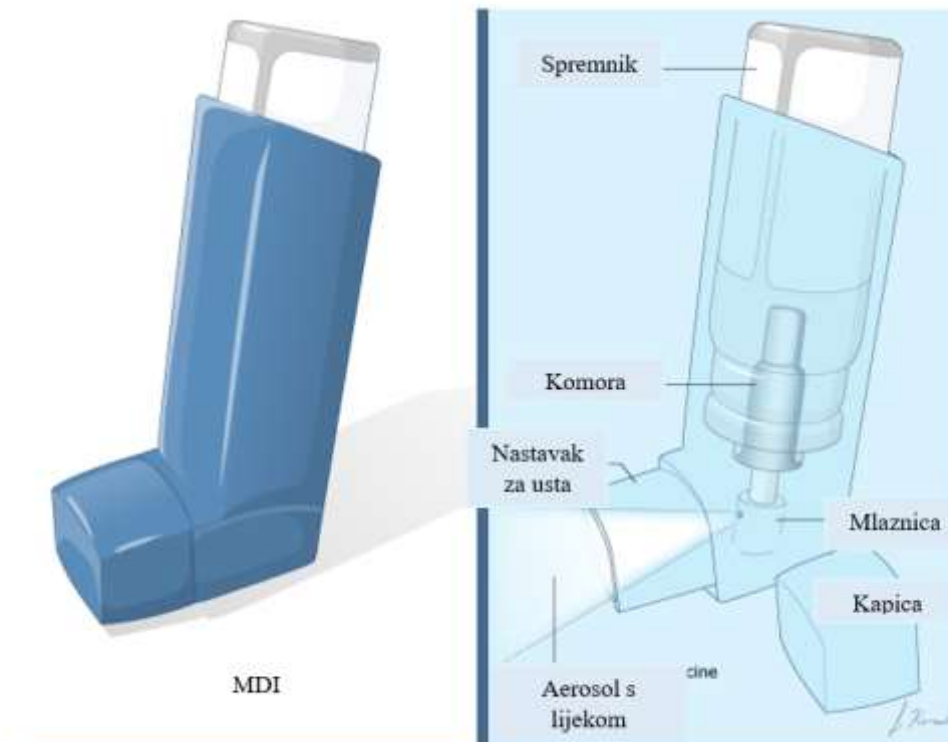
1.3. Vrste inhalera

Dva najčešća tipa uređaja za isporuku lijekova u dišni sustav su inhaleri stlačenog inhalata (engl. *metered - dose inhalers*, MDI) i inhaleri suhog praha (engl. *dry powder inhalers*, DPI). Obje vrste uređaja imaju svoje prednosti i mane (18-20). Osim njih danas se također koriste i nebulizatori (atomizatori) te inhaleri nježne maglice (engl. *soft mist inhalers*, SMI). Udisanje lijeka omogućuje relativno brz početak djelovanja, korištenje nižih doza aktivnog sastojka i manje sistemskih nuspojava. Osim toga, inhalacijska terapija bi trebala doseći cijelo bronhijalno stablo, a posebno male dišne puteve koji igraju temeljnu ulogu u bronhopneumovaskularnim bolestima. Kako bi se postigao ovaj cilj, čestice lijeka moraju biti odgovarajuće veličine. Udahnete čestice promjera $> 10 \mu\text{m}$ zaustavljaju se na razini usta i ždrijela te se mogu apsorbirati, osobito ako se progutaju. Za razliku od njih čestice promjera između 5 i $10 \mu\text{m}$ talože se u dušniku i glavnim bronhima. Samo sitne čestice promjera između 2 i $5 \mu\text{m}$ mogu dospjeti do malih dišnih putova (21).

1.3.1. MDI

Prvi MDI inhaler predstavljen je 1956. godine. On je proizvodio maglicu vrlo kratkog trajanja (otprilike 200 milisekundi) velikom brzinom (oko 30 m/s) što je rezultiralo jakim orofaringealnim utjecajem i slabim taloženjem u plućima (otprilike 10 % označene doze). Poboljšanje taloženja u plućima postignuto je korištenjem komore. Daljnji problem s ranim MDI-om bio je takozvani "*cold - Freon effect*", to jest, početna reakcija na hladan udar MDI pogonskog goriva na stražnjoj strani grla. S vremenom je zabranjena upotreba klorofluorouglijaka kao pogonskih goriva zbog njihovog poznatog doprinosa širenju ozonskih rupa. Prebacivanje na hidrofluoroalkan je omogućilo bolju koordinaciju udisaja i potiska kao i bolje taloženje u plućima, budući da je maglica sporije izlazila iz inhalera. Iza 1956. godine industrija farmaceutskih aerosola doživjela je dramatičan rast (21,22).

MDI mogu isporučivati pojedinačne ili kombinirane lijekove, uključujući glukokortikoide, β_2 agoniste i antimuskarinske bronhodilatatore. Tipični MDI se sastoji od: metalnog spremnika koji sadrži lijek u otopini ili suspenziji zajedno s ukapljenim pogonskim gorivom pod pritiskom, mjernog ventila koji omogućuje precizno doziranje lijeka i plastičnog usnika (Slika 2) (21).



Slika 2. Dijelovi MDI inhalera (24).

Riječ je o tipu inhalera koji isporučuje fiksnu dozu lijeka iz spremnika pod tlakom, a zahtijeva koordinaciju između udisanja i aktiviranja (19,23). Za aktivaciju uređaja korisnik pritišće vrh spremnika (21). Višestruka ispitivanja su pokazala kako se u usporedbi s primjenom DPI, više pogrešaka događa kod pacijenata koji primjenjuju MDI. Jedan od primjera je velika francuska opservacijska studija provedena na 3811 pacijenata, koja je pokazala da su pogreške kod pacijenata koji koriste MDI pod tlakom bile 76 % u odnosu na 49 - 55 % pogrešaka zabilježenih u pacijenata koji su koristili DPI (19).

1.3.2. DPI

DPI su uvedeni na tržište kao prikladnija alternativa MDI otprilike dva desetljeća kasnije (19). DPI su uređaji koji isporučuju lijekove u dišne putove zahvaljujući snazi pacijentova udaha. Sadrže mikronizirane čestice lijeka koje su nošene većim molekulama nosačima, obično laktozom. Čestice lijeka ulaze u dišne putove, dok se molekule nosači talože u ustima. Za razliku od MDI, DPI ne zahtijevaju koordinaciju između potiska tj. aktivacije

uređaja i udara. Neki DPI imaju unaprijed odmjerene pojedinačne doze koje se nalaze u kapsulama koje treba staviti u uređaj i probušiti prije inhalacije (npr. *Handihaler*, *Breezhaler*). Umjesto toga, drugi DPI sadrže više doza praškastog lijeka u spremniku iz kojeg se određenim mehanizmom isporučuje pojedinačna doza lijeka (npr. *Diskus*, *Turbohaler*, *Relvar Ellipta*) (21). Neki primjeri DPI inhalera su prikazani na Slici 3.



Slika 3. Vrste DPI inhalera (25).

1.3.3. SMI

SMI predstavlja novu vrstu inhalera koji je uveden početkom 2000-ih. U ovom trenutku, SMI su predstavljeni na tržištu samo pod nazivom *Respimat* (21). SMI je razvijen s ciljem izbjegavanja upotrebe pogonskih plinova i inspiracijskog napora te kako bi se poboljšala isporuka lijeka. Kako bi se izbjegla upotreba potisnih plinova i postiglo stvaranje fine maglice iz tekućine, primijenjeni su učinkoviti aspekti tehnologije nebulizatora. *Respimat* SMI koristi iznimno fini sustav mlaznica za raspršivanje otopine odmjerene doze lijeka, u oblik vrlo sitnih čestica prikladnih za inhalaciju (23). Maglica aerosola sadrži visok udio finih čestica (65 - 80 %) koje izlaze iz mlaznice s brzinom koja odgovara približno jednoj desetini brzine ispuštanja

oblaka aerosola isporučenog iz MDI. Štoviše, maglica aerosola ima dugo vrijeme stvaranja, oko 1,5 sekundu, što olakšava koordinaciju aktivacije i udisaja. Navedene značajke smanjuju orofaringealno odlaganje lijeka i povećavaju taloženje u plućima do više od 50 % isporučene doze, neovisno o inspiratornom protoku pacijenta (21). Sastavni dijelovi uređaja prikazani su na Slici 4.



Slika 4. Dijelovi *Respimat*-a (26).

1.3.4. Nebulizatori

Većina komercijalno dostupnih nebulizatora (atomizatora) pripada trima glavnim kategorijama, a to su mlazni ili pneumatski, ultrazvučni i mrežasti nebulizatori. Ova vrsta uređaja za inhalaciju je stekla veliku popularnost jer je udisanje lijeka jednostavno, tj. potrebno je disati kao u stanju mirovanja. Upravo zbog toga nebulizatori se mogu koristiti u hitnim slučajevima, bez potrebe za edukacijom i suradnjom pacijenata. Također ova značajka čini nebulizatore prikladnima za primjenu u starijih pacijenata s kognitivnim ili tjelesnim oštećenjem kao i u pacijenata dječje dobi (21).

Nebulizatori, osim u kućnoj primjeni, nalaze široku primjenu u bolničkom okruženju. Mogu se koristiti za isporuku relativno visokih doza lijeka kontinuirano tijekom duljeg vremenskog razdoblja, kao za davanje bronhodilatatora u slučajevima akutne teške astme. Za udisanje lijeka može se koristiti maska za lice ili nastavak za usta. Teoretski, nastavak za usta bi trebao isporučiti više lijeka u pluća, a također bi se trebalo izbjeći taloženje aerosola na licu, osjećaj nedostatka zraka te iritacija očiju što može biti slučaj ako maska ne prijanja dobro na lice (27). Na Slici 5 prikazan je jedan tip nebulizatora.



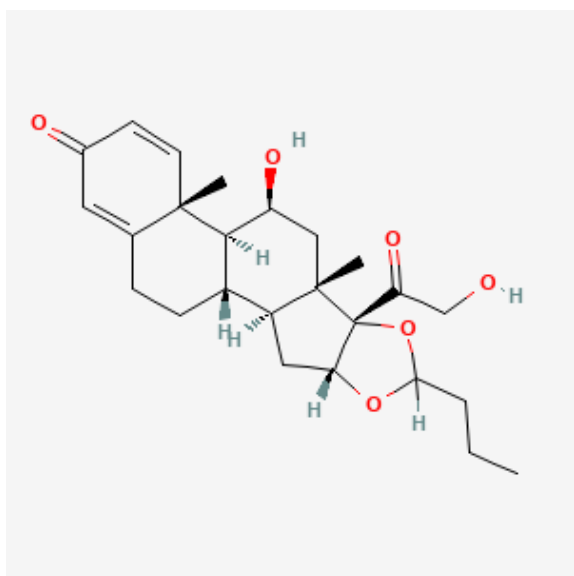
Slika 5. Primjer nebulizatora (28).

U Cochrane sustavnom pregledu objavljenom 2013. godine, koji je obuhvatio više randomiziranih kliničkih studija u kojima su promatrani pacijenti s astmom, pokazano je kako nema razlika u primjeni β_2 agonista pomoću nebulizatora u odnosu na primjenu lijeka pomoću MDI-a u kombinaciji s komorom. Isto su potvrdili i rezultati metaanalize objavljeni 2018. godine koji su analizirali studije provedene u pedijatrijskim jedinicama hitne pomoći (29, 30).

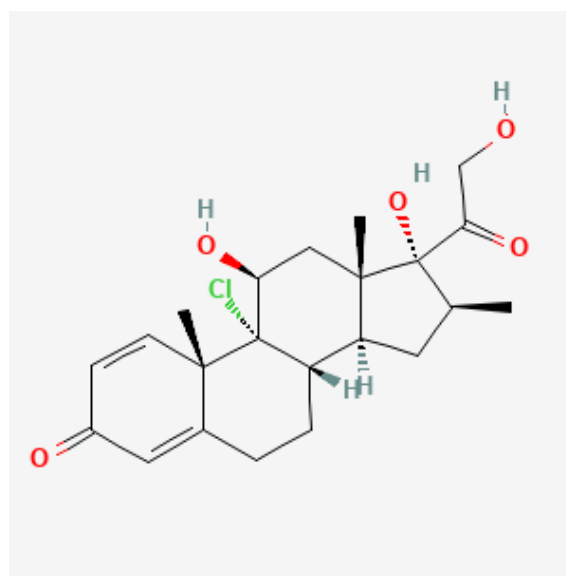
1.4. Inhalacijski glukokortikoidi registrirani u Republici Hrvatskoj

Inhalacijski glukokortikoidi se prema Anatomsko - terapijsko - kemijskoj klasifikaciji svrstavaju u skupinu R03BA (anatomska skupina R - Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav; terapijska podskupina R03 – Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova;

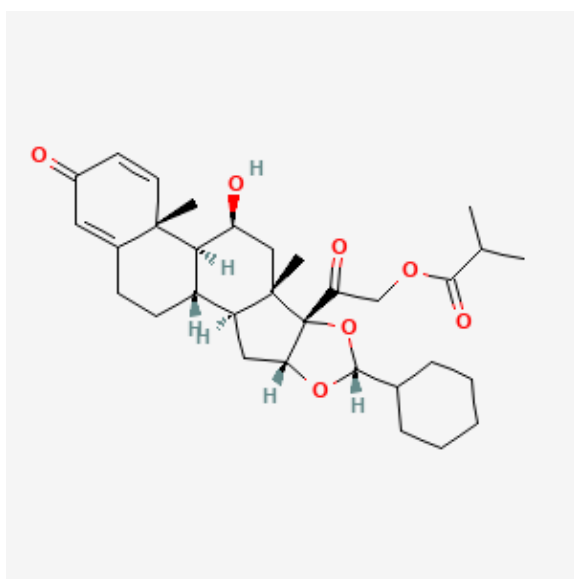
farmakološka podskupina R03B – ostali lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, inhalacijski; kemijska podskupina R03BA – glukokortikoidi). Pretraživanjem baze lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pronađena su ukupno četiri glukokortikoida registrirana u Republici Hrvatskoj za inhalacijsku primjenu u liječenju astme. To su: budezonid (Slika 6), beklometazon (Slika 7), ciklezonid (Slika 8) i flutikazon (Slika 9) (31). (Napomena: Slike 6 - 9 preuzete su s PubChem-a.)



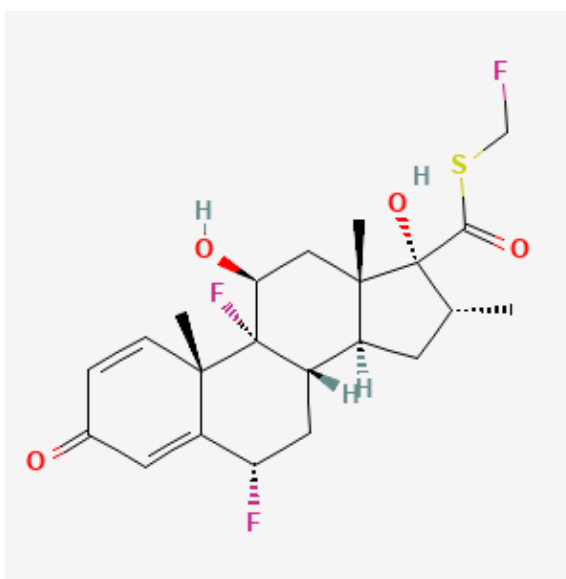
Slika 6. Struktura budezonida



Slika 7. Struktura beklometazona



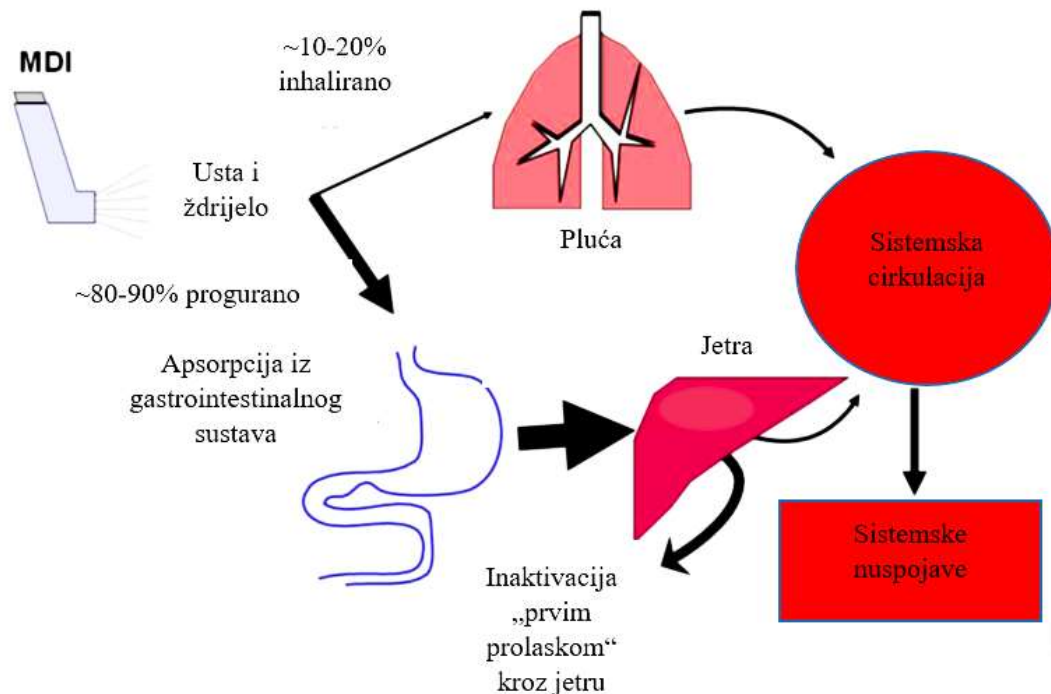
Slika 8. Struktura ciklezonida



Slika 9. Struktura flutikazona

1.4.1 Farmakokinetičke razlike

Farmakokinetika ICS-a je važna za razumijevanje njihovih neželjenih sistemskih učinaka. Količina lijeka koja se udahne u pluća djeluje lokalno na sluznicu, ali se također može apsorbirati iz dišnih putova i preko alveolarne površine. Na taj način lijek dopire u sistemsku cirkulaciju. Drugi put apsorpcije je iz crijeva, nakon što se dio ICS-a koji se taloži u orofarinksu proguta. Apsorbirana količina lijeka se može, prije nego što dopire u sistemsku cirkulaciju, metabolizirati u jetri (Slika 10) (13).



Slika 10. Farmakokinetika ICS-a (13).

Idealan ICS s optimalnim terapijskim indeksom trebao bi imati visoku plućnu bioraspoloživost, zanemaruju oralnu bioraspoloživost, nisku sistemsku apsorpciju, visok sistemski klirens i visok postotak vezanja na proteine plazme (13). Učinkovitost metabolizma prvog prolaska kroz jetru utječe na količinu ICS-a koja je sustavno dostupna. Metabolizam prvog prolaska je visok za flutikazon furoat, flutikazon propionat i ciklezonid, dok je nizak za budezonid i beklometazon dipropionat. Prema tome, u zdravih ispitanika, oralna

bioraspoloživost za flutikazon furoat, flutikazon propionat i ciklezonid iznosi svega 1 %, za budezonid 11 % i za beklometazon dipropionat 41 % (32).

Svi inhalacijski glukokortikoidi pokazuju umjerenu do visoku razinu vezanja na proteine (33). Postotak vezanja na proteine plazme za budezonid iznosi u prosjeku 85 - 90 %, za flutikazon propionat 91 %, za ciklezonid 99 %, za njegov aktivni metabolit između 98 i 99 %, za beklometazon dipropionat 87 %, dok za njegov aktivni metabolit beklometazon-17-monopropionat nema dostupnih podataka (33-36). Važno je poznavati koncentraciju nevezanog lijeka jer samo nevezana frakcija ICS-a može reagirati s GR, dok je frakcija vezana za proteine farmakološki inaktivna. Međutim, ne postoji korelacija između koncentracije nevezanog lijeka u plazmi i koncentracije ICS-a u plućima (32).

Flutikazon propionat i budezonid koriste se u svom farmakološki aktivnom obliku (33). Za razliku od njih beklometazon dipropionat i ciklezonid su prolijekovi. Oni se pretvaraju u svoje aktivne metabolite pomoću esteraza koje se nalaze u plućima i drugim tkivima. Beklometazon-17-monopropionat je aktivni metabolit beklometazon dipropionata, a desizobutirilciklezonid je derivat ciklezonida. I jedan i drugi imaju jače djelovanje i veći afinitet za GR od njihovih prolijekova (32).

Što se tiče klirensa, svi trenutno korišteni ICS pokazuju brzi sistemski klirens. Poluvrijeme eliminacije kvantificira koliko se brzo mijenja koncentracija u plazmi. Kao rezultat velikog volumena distribucije, flutikazon propionat ima najduže poluvrijeme eliminacije od 7 do 8 sati, mjereno nakon intravenske primjene, dok ono u budezonida iznosi 2,8 sati, a za beklometazon dipropionat samo 0,1 - 0,2 sata (33).

Lipofilnost ili stupanj topljivosti spoja u lipidima je najvažniji fizikalno-kemijski parametar koji utječe na farmakokinetiku ICS-a. ICS s većom lipofilnošću vežu se s većim afinitetom za GR, imaju veći volumen distribucije i dulje poluvrijeme eliminacije od drugih ICS-a. Zapravo, lipofilnost utječe na vrijeme zadržavanja ICS-a u plućima i može rezultirati duljim vremenom djelovanja. Flutikazon furoat se najduže zadržava u plućima, a beklometazon-17-monopropionat najkraće (32).

Korištenje komore velikog volumena smanjuje taloženje lijeka u orofaringsu i stoga smanjuje sistemsku apsorpciju glukokortikoida. Ispiranje usta i odbacivanje tekućine za ispiranje ima sličan učinak pa ovaj postupak treba primjenjivati s inhalerima praškastog lijeka jer se s tim uređajima ne mogu koristiti komore (13).

1.5. Farmakovigilancija

Pojam farmakovigilancija obuhvaća skup aktivnosti kao što su prepoznavanje, razumijevanje, procjena, sprječavanje nastanka te postupanje u slučaju pojave nuspojava i drugih problema vezanih uz lijekove. Također, podrazumijeva praćenje i izvještavanje o novim sigurnosnim informacijama o lijekovima (37-40). Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) koordinira farmakovigilancijskim sustavom Europske unije, a njezin Odbor za procjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) procjenjuje i prati sigurnost lijekova za ljudsku uporabu. Odbor se sastoji od stručnjaka za sigurnost lijekova koji su članovi regulatornih tijela država članica, predstavnika pacijenata, zdravstvenih djelatnika imenovanih od strane Europske komisije i znanstvenih stručnjaka. EMA podržava PRAC tako što pruža podatke iz kliničke prakse koji su dostupni u bazama podataka o receptima i elektroničkim zdravstvenim zapisima. Agencija je također odgovorna za održavanje i razvoj *EudraVigilance* sustava koji se bavi analizom prijava sumnji na nuspojave lijekova odobrenih u Europskom gospodarskom prostoru. *EudraVigilance* je jedinstvena baza izvješća o sumnjama na nuspojave koje su uočene u kliničkim ispitivanjima i zdravstvenoj praksi. Koriste ga Agencija, industrija i države članice. PRAC procjenjuje sigurnosne signale iz *EudraVigilance* sustava i kao rezultat toga može preporučiti određene regulatorne mjere. EMA pak objavljuje podatke iz *EudraVigilance* u europskoj bazi podataka prijava sumnji na nuspojave lijekova (38).

1.5.1. Definicija nuspojave i načini prijave sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj

Nuspojava se definira kao svaka neželjena i štetna reakcija na lijek. Može nastati kao posljedica zloruporabe, pogrešne primjene, primjene izvan uvjeta odobrenja, zbog profesionalne izloženosti te zbog medikacijskih pogrešaka (37). Nuspojava se smatra ozbiljnom ako je rezultirala smrću osobe, trajnim ili teškim invaliditetom, po život opasnim stanjem ili pak potrebom za bolničkim liječenjem odnosno produljenjem već postojećeg bolničkog liječenja. Također podrazumijeva prirođenu manu i druga medicinski značajna stanja. Neočekivana nuspojava je pak nuspojava čiji ishod, težina i priroda nisu u skladu s onim što je navedeno u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka, odnosno u uputi za ispitivača za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima (37). Preporuka HALMED-a je da se nuspojave u Uputi o lijeku i Sažetku opisa svojstava lijeka navode prema učestalosti i da se klasificiraju prema organskim

sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). Prema učestalosti nuspojava može biti vrlo česta ($\geq 10\%$), česta ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), manje česta ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rijetka ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) i vrlo rijetka ($< 0,01\%$), a prema organskim sustavima nuspojave se mogu svrstati u jednu od 26 kategorija (41).

Postoji više načina za prijavljivanje sumnje na nuspojavu. Prijava je moguća putem obrasca, preko mobilne aplikacije, online putem te preko OPeN portala za zdravstvene radnike. Među osobe koje su dužne prijaviti sumnju na nuspojavu ubrajaju se proizvođač lijeka, zdravstveni radnici koji su u doticaju s pacijentom, nositelj odobrenja za paralelni uvoz, uvoznik, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, veleprodaja te zdravstveni radnik koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju kao ispitivač. Pacijenti mogu prijavu izvršiti samostalno ili pak preko svog liječnika ili ljekarnika (42).

1.5.2. Nuspojave inhalacijskih glukokortikoida

ICS se najčešće povezuju s lokalnim nuspojavama kao što su kandidijaza usne šupljine i grla, promuklost (disfonija), kašalj i poremećaj okusa. Postoje određene razlike u učestalosti navedenih nuspojava među različitim ICS-ima. Na primjer, navedene nuspojave su rjeđe kod ciklezonida i kod njega se svrstavaju u manje česte jer je ciklezonid prolijek koji se aktivira pomoću bronhalnih esteraza u donjim dišnim putovima (1,32,36). Lokalne nuspojave su posljedica taloženja značajne doze lijeka u ustima i ždrijelu, posebice ako su čestice veličine $> 5\text{ mm}$ te direktnog lokalnog učinka ICS-a na glasnice (44). Kako bi se lokalne nuspojave minimalizirale, preporučuje se, ako je moguće, koristiti komoru koja smanjuje odlaganje lijeka u ustima i ždrijelu te isprati usta vodom nakon inhaliranja. Iznimka je disfonija koja se ne smanjuje značajno uporabom komore, ali je manje izražena ukoliko se koriste inhalatori sa suhim prahom (1,13). U slučaju da dođe do pojave oralne kandidijaze, ona se uspješno liječi lokalnim antifungicima (34).

Sistemske učinci ICS-a ovise o količini lijeka apsorbiranog u sistemske cirkulaciju preko gastrointestinalnog trakta i preko dišnog sustava. Otprilike 80 - 90 % inhalirane doze iz MDI se taloži u orofarinksu i proguta te potom apsorbira (13,44). Dio lijeka koji izbjegne inaktivaciju metabolizmom prvog prolaska kroz jetru, ulazi nepromijenjen u sistemske cirkulaciju, uzrokujući sistemske nuspojave. Drugi put apsorpcije je preko pluća, gdje ICS ostvaruju svoj

učinak. Ograničena oralna bioraspoloživost, lipofilnost i visok stupanj vezanja na proteine smanjuju ovu vrstu nuspojava (44,45).

Primjena ICS-a duži vremenski period u visokim dozama može dovesti do sistemskih nuspojava uključujući adrenalnu supresiju (poremećaj funkcije osovine hipotalamus - hipofiza - nadbubrežna žlijezda), smanjenje mineralne gustoće kostiju, glaukom, kataraktu i smanjenje brzine rasta (44,46). Također, spominje se i čitav niz psiholoških učinaka te učinaka na ponašanje, uključujući poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju, psihomotoričku hiperaktivnost i agresiju (posebno u djece). Pojavnost ovakvih nuspojava značajno je manja kod korištenja ICS-a u odnosu na korištenje oralnih glukokortikoida (34-36,43). ICS se povezuje i s disglukemijskim učincima. Velike retrospektivne kohortne studije pokazale su povezanost između upotrebe ICS-a i pojave dijabetesa ili pogoršanja kontrole glikemije kod već postojećeg dijabetesa. Glukokortikoidi ispoljavaju svoje disglukemijsko djelovanje kroz različite mehanizme uključujući smanjenu proizvodnju inzulina, povećanu inzulinsku rezistenciju i povećanu jetrenu glukoneogenezu (45). U prospektivnoj kohortnoj studiji koja je uključivala 1698 ispitanika, primijećeno je kako je uporaba ICS-a bila povezana s dozna - ovisnim povećanjem razine glukoze u serumu kod pacijenata za koje se zna da imaju dijabetes. Ova studija je pokazala kako je za svakih dodatnih 100 µg inhaliranog triamcinolona (ili ekvivalenta) došlo do porasta koncentracije glukoze u plazmi od 1,82 mg/dL u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) s već postojećim dijabetesom. Međutim, takvi učinci nisu primijećeni među pacijentima bez povijesti dijabetesa (45). U drugoj studiji među nekontroliranim astmatičarima, primijećeno je da terapija visokim dozama ICS-a poboljšava toleranciju glukoze i smanjuje inzulinsku rezistenciju tijekom rane faze praćenja. Poznato je da je nestabilna astma povezana s povećanom endogenom proizvodnjom kateholamina zbog fizičkog stresa što može utjecati na glikemijske parametre (13,45), stoga bi povoljan glikemijski učinak primijećen tijekom rane faze liječenja mogao biti posljedica smanjenja endogenih kateholamina kao rezultat poboljšanja nestabilne astme, a ne ICS terapije. Velika retrospektivna kohortna studija utvrdila je kako su bolesnici liječeni ICS-om u terapiji KOPB-a ili astme tijekom razdoblja od 5,5 godina, bili povezani sa statistički značajnim povećanjem od 34 % u stopi razvoja dijabetesa i progresije dijabetesa u usporedbi s pacijentima koji nisu liječeni ICS-om. U ovoj studiji, od 388 584 bolesnika, kod 30 167 dijagnosticiran je novi dijabetes tijekom razdoblja praćenja (incidencija od 14,2/1000/godina), a 2099 je nakon oralnih antidijabetika prešlo na inzulin (incidencija od 19,8/1000/godina). Također je primijećeno da je rizik od razvoja dijabetesa izraženiji pri višim dozama ICS-a. Neke su studije

jasno pokazale kako liječenje ICS-om može izazvati sistemske nuspojave uključujući poremećaj metabolizma glukoze. Međutim, druge studije nisu uspjele pokazati klinički značajne štetne disglukemijske učinke (45).

Glukokortikoidi su snažni inhibitori linearnog rasta, a taj učinak ostvaruju na više razina. Prigušivanje pulsirajućeg otpuštanja hormona rasta, inhibicija bioaktivnosti inzulinu sličnog faktora rasta-1, inhibicija aktivnosti osteoblasta, supresija sinteze kolagena i proizvodnje androgena u nadbubrežnoj žlijezdi poznati su mehanizmi kojima glukokortikoidi mogu inhibirati rast (45). Uz to i sama astma (kao i druge kronične bolesti) može utjecati na obrazac rasta. Ona je povezana s odgođenim početkom puberteta i usporenijim rastom što je više izraženo kod težih oblika bolesti. Međutim, čini se da djeca s astmom rastu dulje, ali da je njihova konačna visina normalna. Učinak astme na rast i uporaba oralnih glukokortikoida otežavaju procjenu učinaka ICS-a na rast (13). Kratkoročni (tjedni) učinci ICS-a na rast procjenjuju se praćenjem linearne stope rasta potkoljenice Valkovim knemometrom. Knemometrija je vrlo osjetljiva i može otkriti promjene u stopama rasta potkoljenice do 0,1 mm. Međutim, knemometrija ima svoja ograničenja. Kratkoročne stope rasta potkoljenice ne mogu se ekstrapolirati na srednji ili dugoročni rast i stoga su relativno netočne za predviđanje konačne visine. Dugoročni učinci (≥ 1 godina) ICS-a na rast procjenjuju se stadiometrijom mjerenjem staturalne visine Harpendenovim stadiometrom. Stadiometrija tijekom duljih razdoblja (≥ 1 godine) može predstavljati najprikladnije sredstvo za procjenu dugoročnih učinaka ICS-a na rast (45). Nizozemska grupa za proučavanje pedijatrijske astme (engl. *The Dutch Paediatric Asthma Study Group*), uspoređujući beklometazon dipropionat sa salmeterolom, pokazala je kako su djeca liječena beklometazon dipropionatom u dozi od 200 μg dvaput dnevno pokazala značajno sporije stope rasta od one liječene salmeterolom u dozi od 50 μg dva puta dnevno (45). U studiji pod nazivom „Liječenje steroidima kao redovita terapija u ranoj astmi“, koja je bila randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje na 7241 pacijentu iz 32 zemlje, pokazalo se kako primjena budezonida tijekom 3 godine liječenja u dozi od 200 μg dnevno putem DPI-ja, smanjuje rast djece mlađe od 11 godina s perzistentnom astmom u usporedbi s placebom. Najveće smanjenje rasta događa u 1. godini liječenja te manje izraženo, ali značajno smanjenja rasta i dodatno tijekom svake sljedeće godine. Ispitivanje je provedeno na pacijentima koji su imali blagu perzistentnu astmu kraće od 2 godine i koji prethodno nisu primali redovitu terapiju glukokortikoidima. U drugoj studiji koja je također proučavala učinak budezonida na rast, poznatoj pod nazivom CAMP, je pokazano da je budezonid u dozi od 200 μg primijenjen dva puta dnevno putem *Turbuhalera* povezan s nižom

visinom nakon 4 - 6 godina liječenja i sporijom brzinom rasta tijekom prve godine liječenja u usporedbi s nedokromilom u dozi od 8 mg dva puta dnevno ili placebo (45). Sistemski pregled objavljen na Cochrane-u sugerira kako sam lijek i uređaj za isporuku mogu utjecati na veličinu učinka ICS-a na rast djece s perzistentnom astmom. Rezultati pokazuju da flutikazon u ekvivalentnoj dozi manje inhibira rast od beklometazona i budezonida te da će *Easyhaler* vjerojatno imati manji negativan učinak na rast od *Turbuhalera* kada se koristi za isporuku budezonida (47). Zaključak većine studija provedenih do danas je kako je supresija rasta s ICS-om prolazna, a djeca liječena ICS-om postižu konačnu visinu odrasle osobe unutar očekivanog normalnog raspona dobi. Rizik od štetnih učinaka na rast može se svesti na najmanju moguću mjeru primjenom minimalne učinkovite doze, smanjenjem sistemske dostupnosti lijeka pažljivim odabirom uređaja za inhalaciju i pravilnom tehnikom te istodobnom primjenom alternativnih protuupalnih sredstava i odgovarajućim izborom ICS lijekova s najmanjim učinkom na rast. Dodatne, rigorozno osmišljene studije mogu biti opravdane kako bi se dodatno razjasnili učinci ICS-a na stupanj supresije rasta (44,47).

Glukokortikoidi mogu uzrokovati supresiju osovine hipotalamus - hipofiza - nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic – pituitary - adrenal*, HPA) smanjenjem proizvodnje ACTH, što posljedično smanjuje lučenje kortizola u nadbubrežnoj žlijezdi. Stupanj supresije osovine HPA ovisi o dozi, trajanju, učestalosti i vremenu primjene kortikosteroida. Postoje mnoge studije o funkciji osovine HPA u astmatičara na terapiji ICS-om, ali rezultati su nedosljedni jer su često bili nekontrolirani, a pacijenti su također uzimali oralne glukokortikoide koji mogu tjednima utjecati na osovine HPA. Beklometazon dipropionat, budezonid i flutikazon propionat u visokim dozama (> 1600 µg dnevno) primijenjeni preko MDI daju smanjenje jutarnje razine kortizola u serumu i 24-satnog kortizola u mokraći ovisno o dozi, iako su vrijednosti još uvijek unutar normalnog raspona. Pri visokim dozama i budezonid i flutikazon propionat imaju manji učinak od beklometazon dipropionata na funkciju osovine HPA (13). Sistemski pregled i metaanaliza objavljeni 1999. godine na PubMed-u su također pokazali da se supresija nadbubrežne žlijezde javlja s visokim dozama ICS-a, iznad 1,5 mg/dan (0,75 mg/dan za flutikazon propionat), iako postoji značajan stupanj interindividualne osjetljivosti. Metaanaliza je pokazala značajno veću moć supresije nadbubrežne žlijezde ovisno o dozi s flutikazonom u usporedbi s beklometazon dipropionatom, budezonidom ili triamcinolon acetomidom za razliku od prethodno spomenute studije (46).

Od ostalih sistemskih nuspojava treba spomenuti kako ICS u dozama iznad 1,5 mg/dan (0,75 mg/dan za flutikazon propionat) mogu biti povezani sa smanjenjem gustoće kostiju.

Glukokortikoidi dovode do smanjenja koštane mase izravnim učincima na stvaranje i resorpciju kosti te neizravno supresijom hipofizno - gonadalne i HPA osovine. Također, utječu na intestinalnu apsorpciju kalcija i reapsorpciju kalcija u bubrežnim tubulima. Učinci oralnih glukokortikoida na osteoporozi i povećani rizik od prijeloma kralježaka i rebara dobro su poznati, ali nema izvješća koja upućuju na to da je dugotrajno liječenje ICS-om povezano s takvim promjenama (13,46). Pretraživanje bazi podataka MEDLINE i Embase, kako bi se identificirale studije koje se bave utjecajem ICS-a na mineralnu gustoću kostiju, dalo je proturječne rezultate. Tri studije su otkrile smanjenje mineralne gustoće kostiju, a druge tri nisu utvrdile taj učinak (48).

Dugotrajna izloženost visokim dozama ICS-a povećava rizik od posteriorne subkapsularne katarakte i, u znatno manjoj mjeri, rizik od očne hipertenzije i glaukoma (13,46). Oralni i lokalni glukokortikoidi također mogu uzrokovati stanjivanje kože, teleangiektazije i lako stvaranje modrica, vjerojatno kao rezultat gubitka izvanstanične temeljne supstance unutar dermisa, zbog inhibitornog učinka na dermalne fibroblaste. Lako stvaranje modrica povezano s ICS-om češće je u starijih bolesnika, a nema izvješća o ovom problemu u djece. Za različite ICS preparate potrebne su dugoročne prospektivne studije s objektivnim mjerenjima debljine kože. Modrice na koži najvjerojatnije će se pojaviti kod izloženosti visokim dozama, što je u korelaciji sa stupnjem adrenalne supresije (13,46).

Rezultati opservacijske studije objavljene 2021. godine pokazuju kako je upotreba ICS-a u ranom djetinjstvu povezana s povećanim indeksom tjelesne mase u dobi od 6 godina (49). Svi ICS preparati pokazuju sustavne nuspojave ovisne o dozi, iako su one manje izražene nego kod usporedive doze oralnih glukokortikoida (46). Postoji mali broj studija koje procjenjuju sistemske štetne učinke povezane s primjenom ICS-a u pacijenata s astmom, a rezultati provedenih studija daju proturječne nalaze i ograničene su višestrukim pristranostima. Potrebne su daljnje prikladno dizajnirane studije kako bi se kvantificirala veličina rizika sistemskih učinaka povezanih s ICS-om u osoba s astmom (48).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Inhalacijski glukokortikoidi su prva linija liječenja perzistentne astme u odraslih i djece te bi prema GINA smjernicama trebali biti u terapiji svih odraslih osoba i adolescenata s astmom. Upravo oni su jedini lijekovi u temeljnoj terapiji astme koji kad se dugotrajno primjenjuju smanjuju rizik od smrti uzrokovane astmom. Povezuju se s lokalnim i sistemskim nuspojavama. S obzirom na to da je riječ o često korištenoj skupini lijekova u liječenju astme, a astma je bolest s visokom prevalencijom u Republici Hrvatskoj i svijetu, u ovom radu smo odlučili analizirati prijave sumnji na nuspojave za ovu skupinu lijekova. Cilj ovog rada bio je utvrditi ukupni broj prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida u Republici Hrvatskoj u promatranom periodu od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine te utvrditi koje su najčešće prijavljivane nuspojave za navedene lijekove, kao i koji je organski sustav prema MedDRA klasifikaciji najzastupljeniji u prijavama.

Hipoteze:

1. Broj prijava sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida se razlikuje s obzirom na godinu prijave u promatranom razdoblju.
2. Postoje razlike u broju prijavljenih sumnji na nuspojave između inhalacijskih glukokortikoida s različitim djelatnim tvarima.
3. Najčešći prijavitelji sumnji na nuspojave inhalacijskih glukokortikoida su liječnici.
4. Nuspojave inhalacijskih glukokortikoida se u većem postotku ne ubrajaju u ozbiljne nuspojave.
5. Upotreba inhalacijskih glukokortikoida u najvećem broju slučajeva uzrokuje nuspojave u usnoj šupljini (kandidijaza usta i grla i promuklost).

3. MATERIJALI I METODE

Podatci o prijavljenim sumnjama na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida zatraženi su od HALMED-a za razdoblje od 1. siječnja 2005. godine do 1. srpnja 2021. godine. Iz zaprimljenog dokumenta koji je obuhvatio prijave sumnji na nuspojave svih lijekova iz skupine glukokortikoida ekstrahirani su podaci o onima za inhalacijsku primjenu. Pretraživanjem HALMED-ove baze lijekova na dan 22. rujna 2022., prema ATK šifri R03BA koja označava inhalacijske glukokortikoide, pronađeno je ukupno 13 lijekova koji zadovoljavaju zadani kriterij (Tablica 1). Trima od navedenih lijekova, označenih dvjema zvjezdicama, je ukinuto rješenje o stavljanju lijeka u promet u Republici Hrvatskoj na temelju podnesenog zahtjeva nositelja odobrenja.

Tablica 1. Popis odobrenih lijekova u Republici Hrvatskoj s inhalacijskim glukokortikoidima kao djelatnom tvari

Naziv lijeka	Djelatna tvar	Datum rješenja
Alvesco 160 mikrograma stlačeni inhalat, otopina	ciklezonid	03.02.2020.
Alvesco 80 mikrograma stlačeni inhalat, otopina	ciklezonid	03.02.2020.
Arquist 125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija (Truflo 125 mikrograma/dozi, stlačeni inhalat, suspenzija)	flutikazonpropionat	13.08.2020.
Arquist 250 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija (Truflo 250 mikrograma/dozi, stlačeni inhalat, suspenzija)	flutikazonpropionat	13.08.2020.
Budelin Novolizer 200 mikrograma/dozi prašak inhalata (Tafen Novolizer 200 µg prašak za inhaliranje)	budezonid	31.01.2018.
Flixotide Diskus 100 mikrograma**	flutikazon	29.11.2014.
Flixotide Diskus 250 mikrograma**	flutikazon	29.11.2014.

Flixotide Inhaler 125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija	flutikazonpropionat	20.08.2021.
Flixotide Inhaler 250 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija	flutikazonpropionat	20.08.2021.
Flixotide Inhaler 50 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija	flutikazonpropionat	20.08.2021.
Pulmicort Respules 0,5 mg/ml suspenzija za nebulizator	budezonid	30.11.2015.
Qvar Autohaler 100 mikrograma/dozi stlačeni inhalat, otopina	beklometazondipropionat	07.06.2018.
Qvar Autohaler 50 mikrograma/dozi stlačeni inhalat, otopina**	beklometazondipropionat	07.06.2018.

** Rješenje je ukinuto na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Analiza zabilježenih prijava sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida je napravljena prema zanimanju prijavitelja, dobi i spolu pacijenta te u odnosu na ozbiljnost nuspojave. Analizirane nuspojave su također razvrstane po organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji. Uz to je izdvojeno 12 najčešćih nuspojava koje po udjelu u ukupnom broju nuspojava se javljaju s više od 2 %. Deskriptivna statistička analiza je napravljena upotrebom programa Microsoft Excel 2016 (One Microsoft Way, Redmond, Washington, U.S) te su rezultati prikazani kao cijeli brojevi i postoci.

Učestalost pojedine nuspojave je promatrana u odnosu na odobreni sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za lijekove: Alvesco 160 mikrograma stlačeni inhalat, otopina (datum prvog odobrenja: 13.3.2006., datum posljednje obnove odobrenja: 28.10.2016.), Flixotide Inhaler 125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija (datum prvog odobrenja: 27. lipnja 1994., datum posljednje obnove odobrenja: 23. srpanja 2019.), Pulmicort Respules 0,5 mg/ml suspenzija za nebulizator (datum prvog odobrenja: 29. srpnja 2010., datum posljednje obnove odobrenja: 30. studenog 2015) i Qvar Autohaler 100 mikrograma/dozi stlačeni inhalat, otopina (datum prvog odobrenja: 27. siječanja 2012., datum posljednje obnove odobrenja: 07. lipnja 2018.). Navedeni SmPC-ovi su dostupni u HALMED-ovoj bazi lijekova.

S druge strane raspodjela nuspojava prema dobi i spolu pacijenta te zanimanju prijavitelja je uspoređena s podacima iz europske baze podataka o prijavama sumnji na nuspojave lijekova (*EudraVigilance*).

4. REZULTATI

U promatranom periodu od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine prijavljeno je ukupno 78 sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida koji kao djelatnu tvar sadrže budezonid, ciklezonid, flutikazon/flutikazon propionat ili beklometazon dipropionat. Od navedenih djelatnih tvari registriranih u Republici Hrvatskoj najveći broj prijava zaprimljen je za ciklezonid (39,7 %). Što se tiče flutikazona, postoji razlika u broju prijava u odnosu na to je li lijek u obliku soli ili kao čista djelatna tvar. Broj i postotak prijava za pojedinu djelatnu tvar prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Raspodjela prijava sumnji na nuspojave prema djelatnoj tvari

Djelatna tvar	N (%)
budezonid	16 (20,5)
ciklezonid	31 (39,7)
flutikazon propionat	12 (15,4)
flutikazon	6 (7,7)
beklometazon dipropionat	13 (16,7)

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

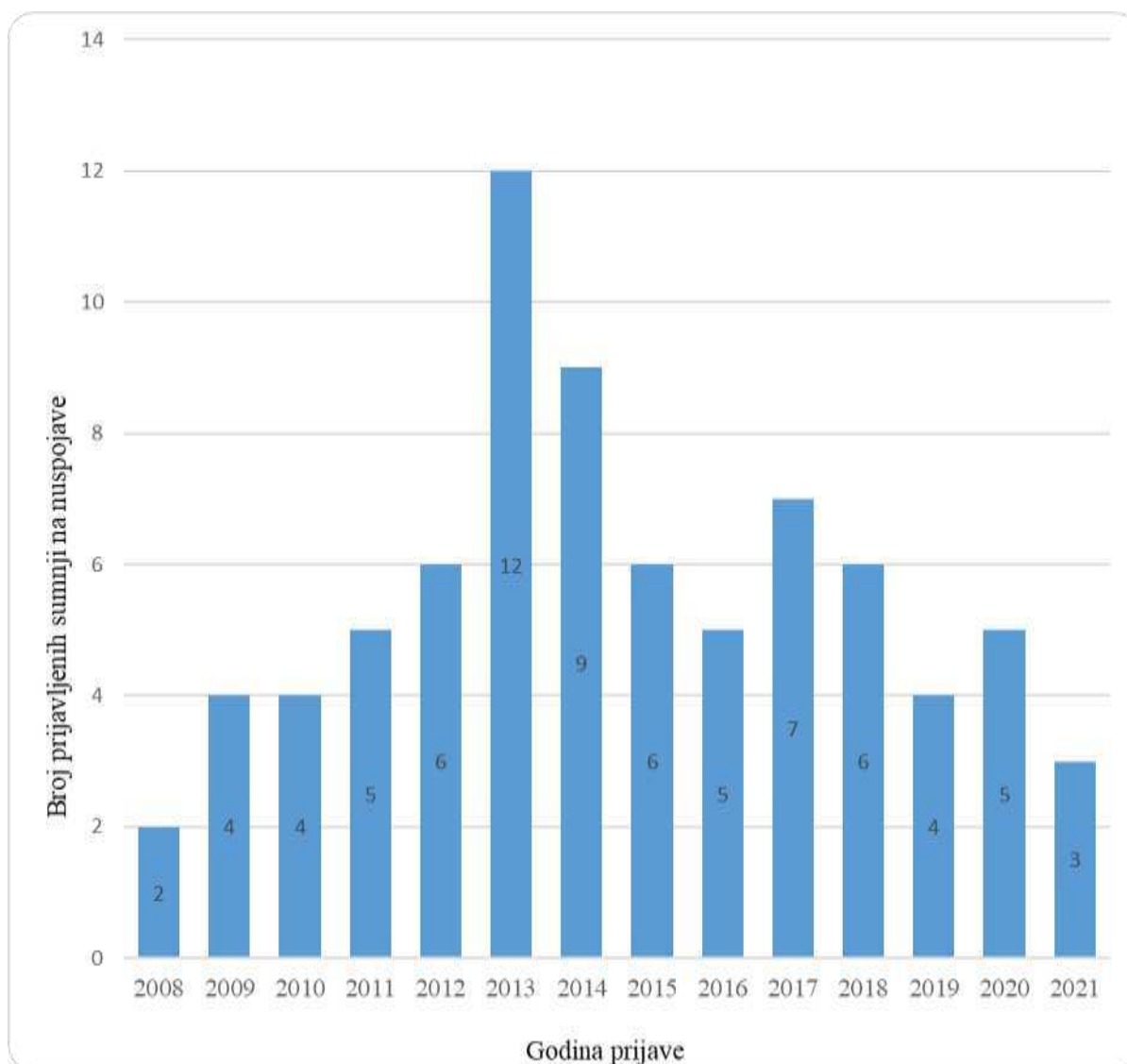
Najviše sumnji na nuspojave je prijavljeno za dobnu skupinu 45 - 64 godine (25,6 %), dok za djecu od 28 dana – 23 mjeseca nije zabilježena niti jedna prijava. Veći broj prijava zabilježen u dobi od 2 - 11 godina nego kod starijih osoba (≥ 65). Što se tiče spola, značajno više prijava se odnosi na ženski spol (65,4 %). Broj i postotak prijava sumnji na nuspojave prema dobi i spolu prikazan je u Tablici 3.

Tablica 3. Raspodjela nuspojava prema dobi i spolu pacijenta

Karakteristika	N (%)
Spol pacijenta	
Ženski	51 (65,4)
Muški	26 (33,3)
Nedostaje podatak	1 (1,3)
Dob pacijenta	
28 dana - 23 mjeseca	0 (0,0)
2 - 11 godina	15 (19,2)
12 - 17 godina	6 (7,7)
18 - 44 godina	18 (23,1)
45 – 64 godina	20 (25,6)
65 - 74 godina	9 (11,5)
≥ 75 godina	5 (6,4)
Nedostaje podatak	5 (6,4)

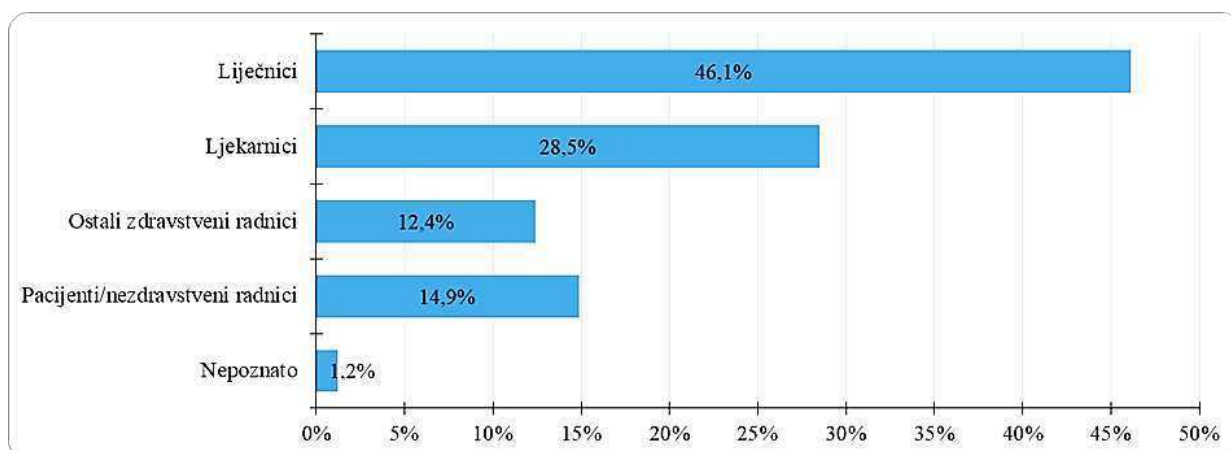
Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

U periodu od 2005. do 2021. godine, a najviše sumnji na nuspojave je prijavljeno 2013. godine (15,4 %). U razdoblju od 2005. do 2007. godine nije zaprimljena niti jedna prijava sumnje na nuspojavu (Slika 11).



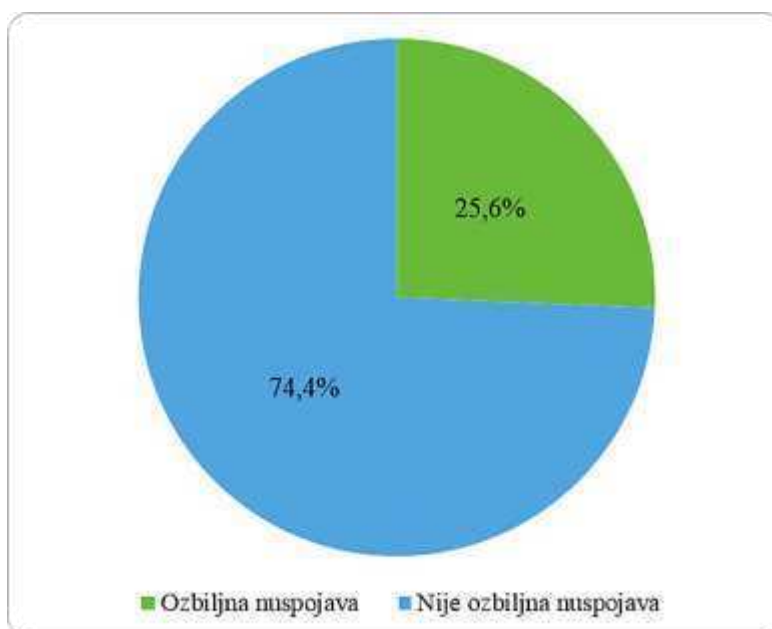
Slika 11. Broj prijavljenih sumnji na nuspojave po godinama

Najveći broj sumnji na nuspojave inhalacijskih glukokortikoida prijavili su liječnici, čak 40 od ukupno 78 zaprimljenih prijava ili 46,1 % svih prijava. Drugi po redu po zastupljenosti bili su ljekarnici s 24 prijave, a potom slijede pacijenti, odnosno nezdravstveni radnici s 10 prijava te ostali zdravstveni radnici s jednom prijavom. Za tri prijave nije poznat prijavitelj. Navedeno je, izraženo u postotcima, prikazano na Slici 12.

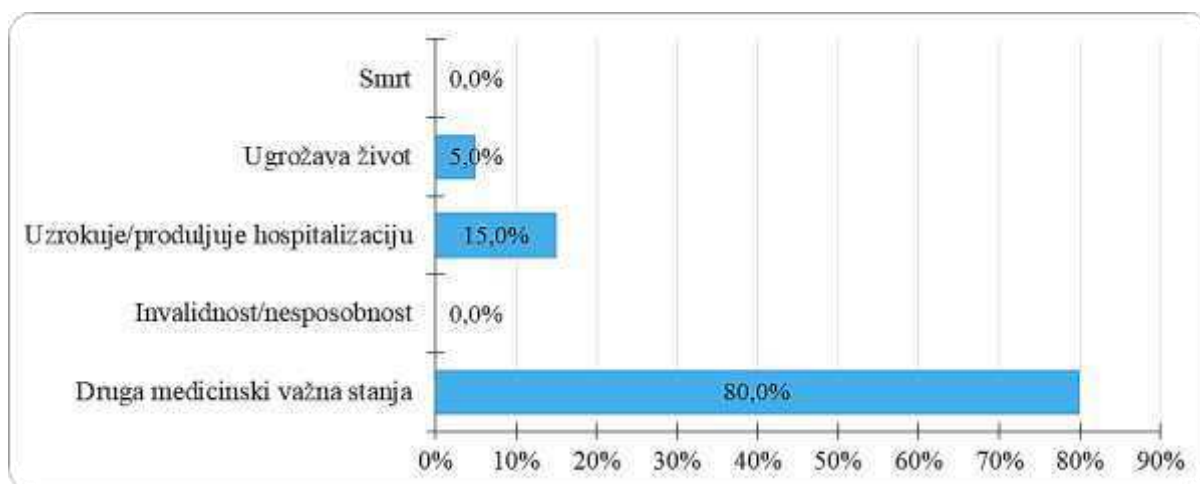


Slika 12. Udio prijava sumnji na nuspojave u odnosu na zanimanje prijavitelja

Od ukupnog broja prijavljenih nuspojava, njih 58 ili 74,4 % nije zadovoljilo kriterije ozbiljnosti (Slika 13), dok se ostalih 20 nuspojava smatraju ozbiljnim nuspojavama. Među ozbiljnim nuspojavama nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj, a 80 % ozbiljnih nuspojava čine druga medicinski značajna stanja (Slika 14).

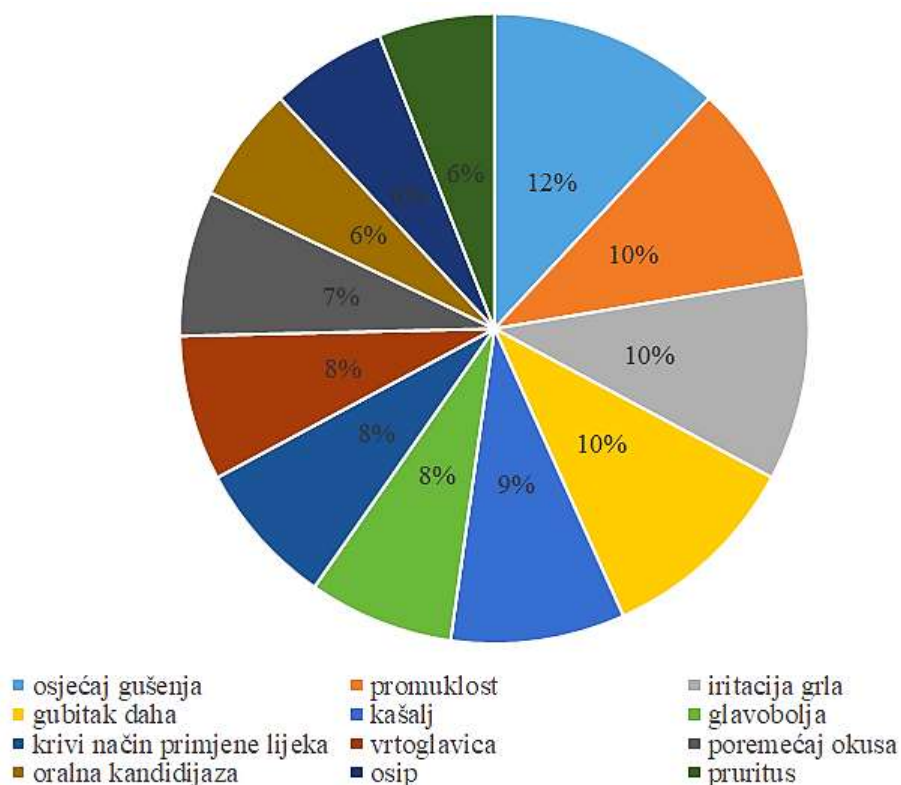


Slika 13. Podjela prijavljenih sumnji na nuspojave inhalacijskih glukokortikoida prema kriterijima ozbiljnosti



Slika 14. Prikaz raspodjele ozbiljnih nuspojava prema kriterijima ozbiljnosti

Pregledom prijavljenih nuspojava u odnosu na učestalost, možemo izdvojiti 12 nuspojava s udjelom pojavnosti iznad 2 %, a koje su najčešće prijavljivane u promatranom razdoblju. To su osjećaj gušenja, promuklost, iritacija grla, gubitak daha, kašalj, glavobolja, krivi način primjene lijeka, vrtoglavica, poremećaj okusa, oralna kandidijaza, osip i pruritus. Ove nuspojave odnose se na sve lijekove iz skupine inhalacijskih glukokortikoida. Udio svake od navedenih nuspojava prikazan je na Slici 15.



Slika 15. Raspodjela najčešće prijavljenih sumnji na nuspojave inhalacijskih glukokortikoida

Najveći broj zaprimljenih sumnji na nuspojave inhalacijskih glukokortikoida se prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima svrstava u skupinu XXII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja (17,2 %). Ostale najzastupljenije kategorije su poremećaji probavnog sustava (11,7 %) te opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (11,7 %). Raspodjela nuspojave po organskim sustavima je prikazana u Tablici 4.

Tablica 4. Raspodjela nuspojave po organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji

Organski sustavi prema MedDRA klasifikaciji	N (%)
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	0 (0,0)
II. Srčani poremećaji	7 (4,3)
IV. Poremećaji uha i labirinta	5 (3,1)
VI. Poremećaji oka	9 (5,5)
VII. Poremećaji probavnog sustava	19 (11,7)
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	19 (11,7)
IX. Poremećaji jetre i žuči	2 (1,2)
X. Poremećaji imunološkog sustava	2 (1,2)
XI. Infekcije i infestacije	4 (2,5)
XII. Ozljede, trovanje i proceduralne komplikacije	15 (9,2)
XIII. Pretrage	2 (1,2)
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	3 (1,8)
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	5 (3,1)
XVII. Poremećaji živčanog sustava	16 (9,8)
XIX. Psihijatrijski poremećaji	10 (6,1)
XX. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	3 (1,8)
XXII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	28 (17,2)
XXIII. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	14 (8,6)

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

5. RASPRAVA

Analizom podataka dobivenih od HALMED-a za razdoblje od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine uočavamo samo 78 zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida. Prva prijava je zabilježena 2008. godine nakon čega je uslijedio rast broja prijava, a nakon 2013. godine vidljiv je pad. U promatranom periodu, najmanji broj prijava sumnji na nuspojave inhalacijskih glukokortikoida je zaprimljen 2021. godine (3,8 %), ali u analizu su uzete samo nuspojave prikupljene u prvih sedam mjeseci u 2021. godini. Relativno mali broj prijava sumnji na nuspojave ovih lijekova u cijelom promatranom razdoblju je iznenađujući uzimajući u obzir veliku incidenciju oboljelih od astme u Republici Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) je povodom svjetskog dana astme 2022. godine objavio da ukupan broj oboljelih od astme iznosi 5048,1/100000 stanovnika, odnosno da otprilike 200000 osoba u Hrvatskoj boluje od astme (6). Također, prema GINA smjernicama iz 2022. godine sve odrasle osobe i adolescenti bi u terapiji trebali imati lijek za kontrolu bolesti koji sadrži ICS (2), a u odnosu na učestalost nuspojava navedenih u Sažetcima opisa svojstava lijekova iz ove skupine, očekivani broj prijavljenih sumnji bio je značajno veći od broja zabilježenih. Razlog malog broja prijava, usprkos navedenim činjenicama, može biti rijetko prijavljivanje nuspojava jer se najčešće ne smatraju ozbiljnima, što je i pokazano u ovome istraživanju, ili pak poduzimanje određenih koraka kojima se smanjuje rizik od nuspojava. Na primjer, korištenje komore koja smanjuje odlaganje lijeka u ustima i ždrijelu te ispiranje usta vodom nakon inhaliranja ne smanjuje samo rizik od lokalnih nuspojava u usnoj šupljini i ždrijelu već smanjuje taloženje lijeka u orofaringsu i stoga smanjuje i sistemsku apsorpciju glukokortikoida (1,13).

Broj prijava se razlikuje prema djelatnoj tvari, spolu i dobi pacijenta, zanimanju prijavitelja, ozbiljnosti nuspojave, učestalosti i klasifikaciji po organskim sustavima prema MedDRA-i. Dio rezultata dobiven koji se odnosi na dob i spol pacijenta te zanimanje prijavitelja uspoređen je s podacima europske baze podataka o prijavama sumnji na nuspojave lijekova (*EudraVigilance*). U europskoj bazi promatrani su podaci za budezonid, ciklezonid, flutikazon, flutikazon propionat i beklometazon dipropionat. Na temelju usporedbe naših rezultata s podacima iz europske baze doneseni su sljedeći zaključci. Najveći broj prijava u europskoj bazi podataka zaprimljen je za budezonid (10037 prijava do 24. rujna 2022.), dok je u Hrvatskoj u promatranom razdoblju najveći broj prijava zabilježen za ciklezonid. Broj prijava prema dobnim skupinama za sve odobrene djelatne tvari iz skupine R03BA je najveći za dobnu skupinu od 18 - 64 godine, što se podudara s našim rezultatima gdje na dobnu skupinu od 18 - 44 i 45 - 64 godine otpada ukupno 48,7 % prijava. Što se tiče spola, prema podacima europske

baze najviše sumnji na nuspojave je prijavljeno za osobe ženskog spola i čini preko 50 % od ukupnog broja prijava za sve spomenute djelatne tvari. Za Republiku Hrvatsku ta brojka je slična, čak i veća te iznosi 65,4 %. Prema zanimanju prijavitelja, najviše prijava je i Hrvatskoj i u ostatku EU zaprimljeno od strane zdravstvenih radnika te su najčešći prijavitelji liječnici. Broj prijava od strane nezdravstvenih radnika u europskoj bazi varira od 32 - 43 %, ovisno o djelatnoj tvari, dok u Hrvatskoj za promatrani period iznosi svega 14,9 % i obuhvaća sve inhalacijske glukokortikoide (50). Veći udio prijava sumnji na nuspojave od strane nezdravstvenog osoblja, odnosno samih pacijenata, vjerojatno je povezan i s većom osviještenošću od strane ljudi u ostalim europskim zemljama o važnosti prijava sumnji na nuspojave lijekova, dok se u Hrvatskoj još uvijek o istom ne educira dovoljno opću populaciju.

Podaci o učestalosti zabilježenih nuspojava uspoređeni su sa dostupnim SmPC - ima za flutikazon propionat, budezonid, ciklezonid i beklometazon dipropionat. Za flutikazon propionat najčešće nuspojave (s udjelom iznad 2 %) su kandidijaza usne šupljine i grla (vrlo često) te promuklost i kontuzije (često) (34). Za ciklezonid niti jedna zabilježena nuspojava se ne smatra čestom ili vrlo čestom te ne prelazi 1 % po zastupljenosti. Parodokslni bronhospazam, mučnina i povraćanje, glavobolja, gljivične infekcije usne šupljine i disfonija su neke od nuspojava iz skupine manje čestih (35). Što se tiče budezonida najzastupljenije nuspojave su kandidijaza usne šupljine i grla te kašalj (često) (36). Naposljetku za beklometazon dipropionat najviše prijavljivane nuspojave su kandidijaza usta i grla, promuklost, faringitis i poremećaj okusa. Sve navedene se klasificiraju kao česte nuspojave (43). Prema dostupnim podacima možemo vidjeti da postoje određene razlike u učestalosti pojedinih nuspojava među različitim inhalacijskim glukokortikoidima. Na primjer, neke nuspojave koje su česte ili vrlo česte kod drugih inhalacijskih glukokortikoida, se rjeđe javljaju kod ciklezonida i kod njega se svrstavaju u manje česte. Razlog tomu može biti to što je ciklezonid prolijek koji se aktivira bronhalnim esterazama tek u donjim dišnim putovima (1,32).

Statističkom analizom podataka dobivenih od HALMED-a izdvojili smo 12 najučestalijih nuspojava (nuspojave s udjelom iznad 2 %). To su osjećaj gušenja, promuklost, iritacija grla, gubitak daha, kašalj, glavobolja, krivi način primjene lijeka, vrtoglavica, poremećaj okusa, oralna kandidijaza, osip i pruritus. Dobiveni rezultati su slični navedenom u SmPC-u, ali postoje određene razlike. Na primjer, osjećaj gušenja koji je u našoj analizi pokazao kao najčešća prijavljena nuspojava, u SmPC-u se ne navodi s istom učestalošću. Ono što se također može primijetiti je kako se među najučestalijim nuspojavama ne nalaze sistemske nuspojave poput zaostajanja u rastu, smanjenja mineralne gustoće kostiju, poremećaja

metabolizma glukoze, katarakte, glaukoma i modrica. Navedene nuspojave su opisane u drugim radovima i navedene u SmPC-jevima kao potencijalne nuspojave, ali se za njih smatra da se javljaju tek pri duljoj primjeni visokih doza lijekova (34-36). Zaključak jednog rada je kako postoji mali broj studija koje procjenjuju štetne sistemske učinke povezane s primjenom inhalacijskih glukokortikoida u astmi te kako studije koje su provedene daju proturječne nalaze i imaju ograničen značaj zbog višestrukih pristranosti koje se u istima navode, što ukazuje kako su potrebne daljnje studije kako bi se kvantificirala veličina rizika za nastanak ovog tipa nuspojava (48).

Unatoč slaganju većine rezultata s podacima iz europske baze prijava sumnji na nuspojave (*EudraVigilance*) i s onima navedenim u SmPC-u, postoje određena ograničenja ovoga istraživanja. U razdoblju od 16 godina prikupljeno je svega 78 prijava za sve odobrene lijekove iz skupine inhalacijskih glukokortikoida. Iz tako maloga broja prijava teško je donijeti pouzdane zaključke. Razlog nedovoljnog prijavljivanja može biti slaba educiranost pacijenata, ali i zdravstvenih radnika o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave, čak i ako se one ne smatraju ozbiljnima ili rijetkima. Također razlog može biti i nepoznavanje mogućih načina za prijavljivanje sumnje na nuspojavu. Već 2009. godine pacijentima je omogućeno samostalno prijavljivanje nuspojava, a 2016. godine HALMED je implementirao aplikaciju za online prijavljivanje sumnji na nuspojave koja je namijenjena pacijentima (51). Budući da postoji više načina za prijaviti sumnju na nuspojavu i s obzirom na to da je prijavljivanje jednostavno i ne zahtjeva neke posebne vještine, potrebno je poraditi na dodatnoj edukaciji zdravstvenih radnika, a pogotovo šire javnosti o važnosti takve prakse. Drugo ograničenje istraživanja, osim malog broja zabilježenih prijava, je nedostupnost podatka o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj koji kao djelatnu tvar sadrže lijekove iz skupine inhalacijskih glukokortikoida. To nam onemogućuje da napravimo usporedbu potrošnje lijekova s brojem prijavljenih nuspojava za svaku godinu i dobijemo rezultate od većeg značaja.

6. ZAKLJUČCI

Rezultati provedenog istraživanja ukazuju na sljedeće:

1. U razdoblju od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine prijavljeno je ukupno 78 sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida registriranih u Republici Hrvatskoj.
2. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljen je za ciklezonid (39,7 %).
3. U promatranom periodu najviše sumnji na nuspojave je prijavljeno 2013. godine.
4. Najviše sumnji na nuspojave je prijavljeno za dobnu skupinu od 45 - 64 godine (25,6 %) te za osobe ženskog spola (65,4 %).
5. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave zabilježen je od strane liječnika (46,1 %).
6. Od ukupnog broja prijavljenih nuspojava, njih 74,4 % nije zadovoljilo kriterije ozbiljnosti.
7. Prema MedDRA-inoj klasifikaciji po organskim sustavima, najviše nuspojava pripada skupini XXII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (17,2 %).

7. LITERATURA

1. Katzung BG, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. 15. izdanje. New York City: McGraw - Hill Education; 2020. 521 - 538 str.
2. Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Fontana, USA: GINA; 2022 [citirano 15. kolovoza 2022]. Dostupno na: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA -Main - Report - 2022 - FINAL - 22 - 07 - 01 - WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf).
3. World Health Organization. Asthma [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citirano 15. kolovoza 2022]. Dostupno na: [https://www.who.int/news - room/fact - sheets/detail/asthma](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma).
4. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007 [Internet]. Bethesda, Maryland, USA: NHLBI; 2012 [citirano 15. kolovoza 2022]. Dostupno na : [https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/EPR - 3_Asthma_Full_Report_2007.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/EPR_3_Asthma_Full_Report_2007.pdf).
5. Akar - Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:429-40.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Svjetski dan astme 2022. [Internet]. Rockefellerova 7: HZJZ; 2022 [citirano 15. kolovoza 2022]. Dostupno na : [https://www.hzjz.hr/sluzba - javno - zdravstvo/svjetski - dan-astme - 2022 - g/](https://www.hzjz.hr/sluzba-javno-zdravstvo/svjetski-dan-astme-2022-g/).
7. Ramadan AA, Gaffin JM, Israel E, Phipatanakul W. Asthma and Corticosteroid Responses in Childhood and Adult Asthma. *Clin Chest Med*. 2019;40:163-77.
8. Ora J, Calzetta L, Matera MG, Cazzola M, Rogliani P. Advances with glucocorticoids in the treatment of asthma: state of the art. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21:2305-16.
9. Erceg D, Plavec D, Turkalj M. Allergic respiratory diseases - clinical aspects: Inhaled Corticosteroids. *Medicus*. 2011;20:201-8.
10. Barnes PJ. Glucocorticoids. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:311-6.
11. Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:5-12.

12. Barnes PJ, Breckenridge A. David Jack who revolutionised the treatment of asthma. *Thorax*. 2012;67:266-7.
13. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3:514-40.
14. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol*. 2006;148:245-54.
15. Lin J, Zhou X, Wang C, Liu C, Cai S, Huang M. Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy (SMART) and the evolution of asthma management within the GINA guidelines. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12:191-202.
16. Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: Principles of treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:396-402.
17. Chipps B, Taylor B, Bayer V, Shaikh A, Mosnaim G, Trevor J i sur. Relative efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with asthma: Systematic review and network meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:163-70.
18. Longest PW, Tian G, Walenga RL, Hindle M. Comparing MDI and DPI aerosol deposition using in vitro experiments and a new stochastic individual path (SIP) model of the conducting airways. *Pharm Res*. 2012;29:1670-88.
19. Ramadan WH, Sarkis AT. Patterns of use of dry powder inhalers versus pressurized metered - dose inhalers devices in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma: An observational comparative study. *Chron Respir Dis*. 2017;14:309-20.
20. Janežič A, Locatelli I, Kos M. Inhalation technique and asthma outcomes with different corticosteroid - containing inhaler devices. *J Asthma*. 2020;57:654-62.
21. Sorino C, Negri S, Spanevello A, Visca D, Scichilone N. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. *Eur J Intern Med*. 2020;75:15-8.
22. Stein SW, Thiel CG. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017;30:20-41.

23. Iwanaga T, Tohda Y, Nakamura S, Suga Y. The Respimat® Soft Mist Inhaler: Implications of Drug Delivery Characteristics for Patients. *Clin Drug Investig.* 2019;39:1021-30.
24. UpToDate [Internet]. Waltham, Massachusetts, USA: UpToDate; 2020. Patient education: Inhaler techniques in adults (Beyond the Basics) [citirano 16. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/inhaler-techniques-in-adults-beyond-the-basics/print>.
25. Allergy and Asthma Network [Internet]. Vienna, Virginia, USA: Allergy and Asthma Network. How to Use a Dry Powder Inhaler (DPI) [citirano 16. kolovoza 2022]. Dostupno na : <https://allergyasthmanetwork.org/what-is-asthma/how-is-asthma-treated/how-to-use-a-dry-powder-inhaler/>.
26. Emc [Internet]. Leatherhead, Surrey, UK: Emc; 2021. Spiriva Respimat 2.5 microgram, inhalation solution [citirano 16. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/407/smpc#graf>.
27. Martin AR, Finlay WH. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015;12:889-900.
28. OMRON. CompAir® Compressor Tabletop Nebulizer System [Internet]. [citirano 16. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://omronhealthcare.com/products/compair-nebulizer-system-nec801>.
29. Roncada C, Andrade J, Bischoff LC, Pitrez PM. comparison of two inhalational techniques for bronchodilator administration in children and adolescents with acute asthma crisis: a meta-analysis. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36:364-71.
30. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:CD000052.
31. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Baza lijekova (ATK R03BA) [Internet]. Zagreb: HALMED; 2022 [citirano 16. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>.
32. Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101828.

33. Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Möllmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:440-6.
34. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Flixotide Inhaler 125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija [Internet]. Zagreb: HALMED; 2021 [citirano 17. kolovoza 2022]. Dostupno na : [https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza - lijekova/Flixotide - Inhaler - 125 - mikrograma - po - potisku - stlaceni - inhalat - suspenzija/9290/](https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Flixotide-Inhaler-125-mikrograma-po-potisku-stlaceni-inhalat-suspenzija/9290/).
35. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Alvesco 160 mikrograma stlačeni inhalat, otopina [Internet]. Zagreb: HALMED; 2021 [citirano 17. kolovoza 2022]. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza - lijekova/Alvesco - 160 - mikrograma - stlaceni - inhalat - otopina/13690/](https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Alvesco-160-mikrograma-stlaceni-inhalat-otopina/13690/).
36. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Pulmicort Respules 0,5 mg/ml suspenzija za nebulizator [Internet]. Zagreb: HALMED; 2021 [citirano 17. kolovoza 2022]. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza - lijekova/Pulmicort - Respules - 05 - mg - ml - suspenzija - za - nebulizator/12110/](https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Pulmicort-Respules-05-mg-ml-suspenzija-za-nebulizator/12110/).
37. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Farmakovigilancija pojmovi [Internet]. Zagreb: HALMED; 2007 - 2022 [citirano 17. kolovoza 2022]. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto - je - farmakovigilancija/Pojmovi/](https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/).
38. European Medicines Agency. Pharmacovigilance: Overview [Internet]. Amsterdam: EMA [citirano 17. kolovoza 2022]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/human - regulatory/overview/pharmacovigilance - overview](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview).
39. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Novi podaci o sigurnoj primjeni lijekova [Internet]. Zagreb: HALMED; 2007 - 2022 [citirano 17. kolovoza 2022]. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Novi - podaci - o - sigurnoj - primjeni - lijekova/](https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Novi-podaci-o-sigurnoj-primjeni-lijekova/).
40. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Pisma zdravstvenim radnicima [Internet]. Zagreb: HALMED; 2007 - 2022 [citirano 17. kolovoza 2022]. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Pisma - zdravstvenim - radnicima/](https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Pisma-zdravstvenim-radnicima/).
41. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Navođenje nuspojava u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku [Internet]. Zagreb: HALMED; 2007 - 2022 [citirano 17.

kolovoza 2022]. Dostupno na : <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti - za - Nositelje - odobrenja - za - stavljanje - lijeka-u - promet/Navodenje - nuspojava-u - Sazetku - opisa - svojstava - lijeka - i-uputi - o - lijeku/>.

42. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Kako prijaviti nuspojavu [Internet]. Zagreb: HALMED; 2007 - 2022 [citirano 17. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako - prijaviti - nuspojavu/Postupak/>.
43. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Qvar Autohaler 100 mikrograma/dozi stlačeni inhalat, otopina [Internet]. Zagreb: HALMED; 2022 [citirano 17. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza - lijekova/Qvar-autohaler - 100 - mikrograma - dozi - stlaceni - inhalat - otopina/14754/>.
44. Philip J. The effects of inhaled corticosteroids on growth in children. *Open Respir Med J.* 2014;8:66-73.
45. Egbuonu F, Antonio FA, Edavalath M. Effect of inhaled corticosteroids on glycemic status. *Open Respir Med J.* 2014;8:101-5.
46. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159:941-55.
47. Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6:CD010126.
48. Patel R, Naqvi SA, Griffiths C, Bloom CI. Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: a systematic review. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7:e000756.
49. Kunøe A, Sevelsted A, Chawes BL, Stokholm J, Eliassen A, Krakauer M i sur. Associations between Inhaled Corticosteroid Use in the First 6 Years of Life and Obesity - related Traits. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204:642-50.
50. European Medicines Agency. EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports [Internet]. Amsterdam: EMA; 2012 - 2022 [citirano 24. rujna 2022]. Dostupno na: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#.
51. Oosterhuis I, Taavola H, Tregunno PM, Mas P, Gama S, Newbould V i sur. Characteristics, Quality and Contribution to Signal Detection of Spontaneous Reports

of Adverse Drug Reactions Via the WEB-RADR Mobile Application: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Drug saf.* 2018;41:969–978.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada bio je utvrditi ukupni broj prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida u Republici Hrvatskoj u promatranom periodu od 1. siječnja 2005. do 1. srpnja 2021. godine te utvrditi koje su nuspojave najčešće prijavljene za navedene lijekove, kao i koji je organski sustav prema MedDRA klasifikaciji nazastupljeniji u prijavama.

Materijali i metode: Zabilježene prijave sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida zatražene su od HALMED-a. Prijave prikupljene za razdoblje od 2005. do 2021. godine, analizirane su prema zanimanju prijavitelja, dob i spol pacijenta te u odnosu na ozbiljnost nuspojave. Analizirane nuspojave su također razvrstane po organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji. Uz to su izdvojene najčešćih nuspojava koje se pojavljuju s učestalošću većom od 2 %. Deskriptivna statistička analiza je napravljena upotrebom programa Microsoft Excel 2016 (One Microsoft Way, Redmond, Washington, U.S). Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi i postoci.

Rezultati: U promatranom periodu prijavljeno je ukupno 78 sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inhalacijskih glukokortikoida koji kao djelatnu tvar sadrže budezonid, ciklezonid, flutikazon, flutikazon propionat ili beklometazon dipropionat. Od navedenih djelatnih tvari najveći broj prijava zaprimljen je za ciklezonid (39,7 %). U odnosu na dob i spol pacijenta, najviše sumnji na nuspojave je prijavljeno za dobnu skupinu od 45 - 64 godine (25,6 %) te za osobe ženskog spola (65,4 %). U rasponu od 2005. - 2021. godine, najviše prijava je zabilježeno 2013. godine (15,4 %). Najveći broj prijava sumnji na nuspojave zabilježen je od strane liječnika (46,1 %), a najmanje od strane ostalih zdravstvenih radnika (12,4 %). Od ukupnog broja prijavljenih nuspojava, njih 58 nije zadovoljilo kriterije ozbiljnosti, dok se ostalih 20 nuspojava smatraju ozbiljnim nuspojavama. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su osjećaj gušenja, promuklost, iritacija grla, gubitak daha, kašalj, glavobolja, krivi način primjene lijeka, vrtoglavica, poremećaj okusa, oralna kandidijaza, osip i pruritus. Najveći broj zaprimljenih sumnji na nuspojavu se prema klasifikaciji po organskim sustavima (MedDRA) svrstava u skupinu XXII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (17,2 %).

Zaključak: U odnosu na učestalost astme u Republici Hrvatskoj, u promatranom razdoblju prijavljen je relativno mali broj sumnji na nuspojave inhalacijskih kortikosteroida. Lijek s najviše zabilježenih prijava sumnji na nuspojave bio je ciklezonid. Sumnje na nuspojave inhalacijskih kortikosteroida uglavnom nisu zadovoljile kriterije ozbiljnosti. Međutim, zbog malog broja zabilježenih prijava sumnji na nuspojave lijekova s visokom učestalošću primjene,

potrebna je dodatno osvijestiti i pacijente i zdravstvene djelatnike u Hrvatskoj o važnosti prijavljivanja nuspojava lijekova.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Analysis of suspected adverse drug reaction reports of inhaled corticosteroids in Croatia

Objectives: The aim of this study was to determine the total number of suspected adverse reaction reports on inhaled corticosteroids in Croatia from January 1st 2005 to July 1st 2021 and to determine the most frequently reported adverse reactions.

Respondents and methods: Spontaneously reported suspected adverse reactions of inhaled corticosteroids were requested from HALMED. Reports collected in the period from 2005 to 2021 were analyzed with regard to the profession of the reporter, age and gender of the patient and additionally to the seriousness of the adverse reaction. Also, suspected adverse reactions were classified by organic system according to the MedDRA classification. Results are presented as whole numbers and percentages.

Results: In the observed period from January 1st 2005 to July 1st 2021, a total of 78 suspected adverse reactions of inhaled corticosteroids, including budesonide, ciclesonide, fluticasone, fluticasone propionate or beclomethasone dipropionate as active substances, were reported. The highest number of reports was noted in 2013 (15.4 %) and the largest number of reports was received for ciclesonide (39.7 %). According to the age and gender of the patient, the most reports were recorded for the age group of 45 - 64 years (25.6 %) and for the females (65.4 %). The most frequent reporters of suspected adverse drug reactions were physicians (46.1 %) and the least reports was recorded by other health care workers (12.4 %). Most of the reports did not meet the seriousness criteria, while 20.6 % were considered serious but without any death case. The most commonly reported side effects were choking, hoarseness, throat irritation, shortness of breath, cough, headache, incorrect route of product administration, dizziness, taste disturbance, oral candidiasis, rash and pruritus. According to the MedDRA classification by SOC, the highest number of suspected adverse reactions were classified in group XXII. Disorders of the respiratory system, chest and middle chest (17.2 %).

Conclusion: Considering the frequency of asthma in Croatia, a relatively small number of suspected adverse reactions of inhaled corticosteroids was reported in the observed period. Drug with the most recorded reports was ciclesonide. The suspected adverse reactions of inhaled corticosteroids mostly did not meet the seriousness criteria. However, additional awareness of the importance of reporting adverse drugs reactions is needed in Croatia.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

- Ime i prezime: Ivana Župan
- Datum i mjesto rođenja: 28. studenog 1998., Šibenik, Republika Hrvatska
- Državljanstvo: hrvatsko
- E - mail: ivanazupan7@gmail.com

Obrazovanje:

- 2005. - 2012. - Osnovna škola Petra Krešimira IV., Šibenik
- 2012. - 2013. - Osnovna škola Meterize, Šibenik
- 2013. - 2017. - Gimnazija Antuna Vrančića, Šibenik – opći smjer
- 2017. - 2022. - Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko - tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

Materinski jezik:

- hrvatski

Ostali jezici:

- engleski jezik

Radno iskustvo:

- 21.2.2022 - 26.8.2022. Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko - dalmatinske županije, ljekarnička jedinica Blatine

Posebne vještine:

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Položen vozački ispit B kategorije