

# Nuspojave lijekova ATK skupine Ro<sub>3</sub> – pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova

ANA BAŠIĆ<sup>1</sup>, MORANA PAVIČIĆ<sup>2</sup>,  
ŽELJANA MARGAN KOLETIĆ<sup>2</sup>, SINIŠA TOMIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Rijeci, Biotehnologija u medicini,  
Odjel za biotehnologiju  
Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup>Agencija za lijekove i medicinske proizvode,  
Ksaverska cesta 4, 10000 Zagreb, Hrvatska

## Uvod

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova, a obilježavaju je »piskanje«, nedostatak zraka, stezanje u prsima te kašalj koji je posebno izražen noću i/ili ujutro. Opstrukcija dišnih putova je djelomično reverzibilna, ili spontano ili korištenjem lijekova. Upala također uzrokuje povećan odgovor dišnih putova na različite endogene i egzogene podražaje. Takav pojačani odgovor na podražaje je praćen pojačanom iritabilnošću dišnih putova te povećanim izlučivanjem sluzi. (1,2). Najčešće patološke promjene uključuju zadebljale glatke mišiće dišnih putova, hiperplaziju žlijezda, ozljedu epitela, infiltraciju upalnih stanica u stijenke dišnih putova te subepitelnu fibrozu. U astmi je upala dišnih putova višestanični proces koji uključuje eozinofile, neutrofile, CD4+T limfocite i mastocite. Upalni odgovor u malim dišnim putovima događa se pretežno između glatkih mišićnih stanica i priležećih alveola, dok se u velikim dišnim putevima upalni odgovor događa između epitelne bazalne membrane i glatkih mišića (3).

Astma i atopija su kompleksni fenotipovi na koje utječu i genetički i okolišni čimbenici. Grupa gena koja se pojavljuje u više od 10 studija su *IL4*, *IL13*, *ADRB2*, *TNF*, *HLA-DRB1*, *FCER1B*, *IL4RA*, *CD14*, *HLA-DQB1* i *ADAM33*, ali niti jedan gen se ne može smatrati kao »astma gen« u svim populacijama, upravo

zbog kompleksne etiologije astme, umjerenih učinaka tih gena na rizik i vrlo važne uloge gen-gen i geni-okoliš interakcija (4).

Kako bi se dijagnosticirala astma potrebno je prepoznati karakteristični obrazac respiratornih simptoma. Taj obrazac uključuje teško disanje (»piskanje«), nedostatak zraka, kašalj i stezanje u prsima. Testiranje funkcije pluća se najčešće provodi spirometrijom i PEF-om (vrhunac ekspiracijskog volumena; engl. *Peak Expiratory Flow*), ali i testovima bronhoprovokacije za određivanje hiperresponzivnosti dišnih putova, alergijskim testovima i mjerenjem razine izdahnute frakcije dušikovog oksida (FeNO) (5).

Astma se najčešće dijeli u dvije velike kategorije: alergijska astma (atopija, prethodna anamneza i/ili obiteljska anamneza alergijskih bolesti) i nealergijska astma (nije prisutna atopija niti su dokazani specifični vanjski pokretači). (6). Osim ove dvije kategorije, postoji još niz fenotipova od kojih se najčešće spominju astma u odrasloj dobi, astma s trajnim ograničenjem dišnih putova i astma povezana s prekomjernom tjelesnom težinom. (5). Klasifikacija Globalne inicijative za astmu (engl. *The Global Initiative for Asthma*, GINA) se smatra zlatnim standardom za klasifikaciju težine astme (7).

Lijekovi za liječenje astme prema ATK klasifikaciji spadaju u terapijsku skupinu pripravaka za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova (R03) (6), a lijekovi za dugotrajno liječenje astme mogu se podijeliti u tri glavne kategorije: kontrolni lijekovi, lijekovi za hitno ublažavanje simptoma i dodatna terapija za pacijente s teškom astmom (5). Prema načinu djelovanja lijekovi se dijele na inhalacijske kortikosteroide (ICS),  $\beta_2$ -agoniste, antagoniste leukotrienskih receptora, antikolinergike i makrolidne antibiotike (8).

Prilikom primjene navedenih lijekova mogu se javiti nuspojave. Praćenje nuspojava je jedna od glavnih zadaća farmakovigilancije. Farmakovigilancija je skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova. Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) koordinira sustav farmakovigilancije u Europskoj uniji (9,10). U Republici Hrvatskoj za nadzor lijekova te prijave sumnji na nuspojave zadužen je HALMED (Agencija za lijekove i medicinske proizvode).

### Cilj istraživanja

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

## Materijali i metode

Provedena je analiza svih prijavljenih sumnji na nuspojave antiastmatika u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine u Republici Hrvatskoj. Analizirani podaci ne sadrže osobne podatke pacijenata, ali sadrže podatke o spolu pacijenata, dobi pacijenata, dozi lijeka i načinu primjene lijeka. Microsoft Office Excel je korišten kao statistički alat za obradu podataka.

Prijavljene nuspojave analizirane su prema životnoj dobi i spolu pacijenata, prema djelatnoj tvari lijeka, klasifikaciji organskih sustava (SOC) Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA), reakciji/događaju prema MedDRA izrazu (*Preferred Term*), ozbiljnosti i godinama.

## Rezultati

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

### *Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema životnoj dobi pacijenata*

Najviše slučajeva zabilježeno je u skupini pacijenata životne dobi od 45 do 64 godine (247 slučajeva; 23,9 %), a zatim slijede skupine pacijenata životne dobi od 65 do 74 godina (168; 16,2 %) te 18 do 44 godina (146; 14,1 %). Najmanje slučajeva zabilježeno je u skupini pacijenata životne dobi od 0 do 27 dana, odnosno samo je jedan slučaj prijavljen (0,1 %), a u 159 (15,4 %) slučajeva podatak o životnoj dobi pacijenata nije bio poznat (tablica 1.).

**Tablica 1.** ► Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema životnoj dobi pacijenata

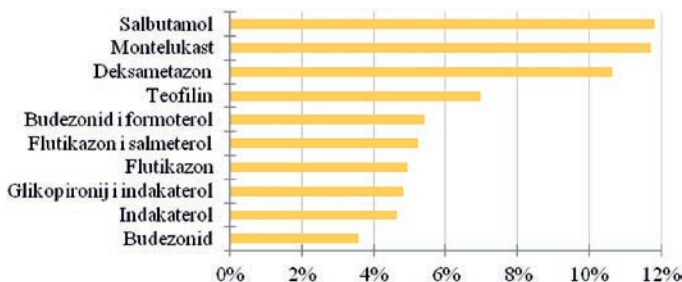
Dob pacijenta	Broj slučajeva	Postotni udio
0 – 27 dana	1	0,1 %
28 dana – 23 mjeseca	44	4,3 %
2 – 11 godina	144	13,9 %
12 – 17 godina	32	3,1 %
18 – 44 godina	146	14,1 %
45 – 64 godina	247	23,9 %
65 – 74 godina	168	16,2 %
≥ 75 godina	94	9,1 %
Nepoznato	159	15,4 %
Ukupno	1035	100,0 %

### Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema spolu pacijenata

Veći broj prijava sumnji na nuspojave zabilježen je za pacijente ženskog spola (526; 50,8 %), dok je za pacijente muškog spola zabilježeno 459 slučajeva, odnosno 44,3 %. Kod 50 zaprimljenih slučajeva (4,8 %) nije prijavljen spol pacijenta.

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

Ukupno je zaprimljeno 1035 prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, od čega je 721 prijava (69,7 %) zabilježena za lijekove s djelatnim tvarima navedenima na slici 1. Najviše prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, 122 (11,8 %), zaprimljeno je za lijekove s djelatnom tvari salbutamol, a zatim slijede lijekovi s djelatnom tvari montelukast (121; 11,7 %) i lijekovi s djelatnom tvari deksametazon (110; 10,6 %).



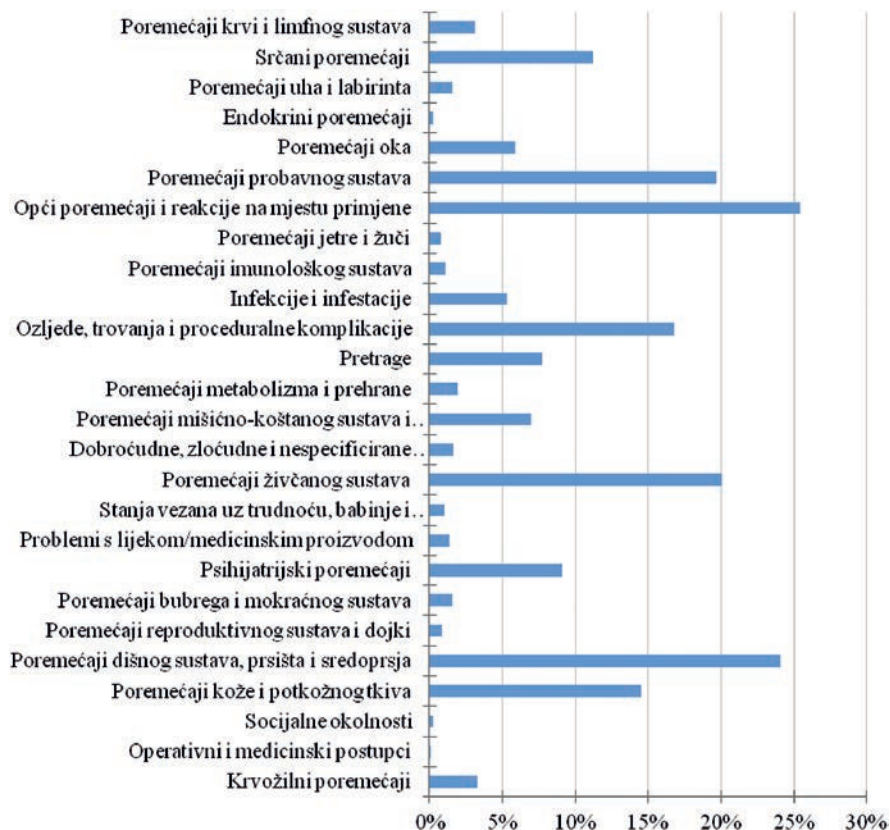
**Slika 1.** ◀ Grafički prikaz djelatnih tvari na koje su najčešće prijavljene sumnje na nuspojave lijekova iz ATK skupine R03

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

Najviše nuspojava lijekova ATK skupine R03 zaprimljeno je za organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (263; 25,4 %), a zatim za organske sustave Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (249; 24,1 %), te Poremećaji živčanog sustava (207; 20,0 %). Najmanje nuspojava lijekova ATK skupine R03 zabilježeno je za organski sustav Operativni i medicinski postupci, u čijoj je kategoriji zabilježena samo jedna nuspojava, odnosno 0,1 %. Podaci su grafički prikazani na slici 2.

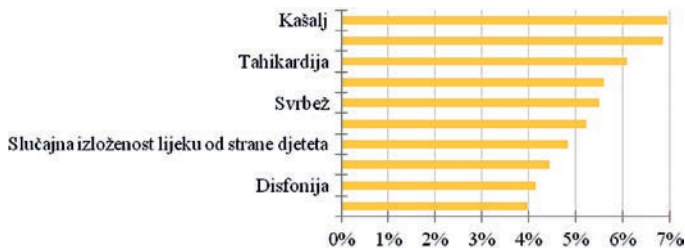
### Najčešće prijavljene nuspojave prema reakciji/događaju prema MedDRA izrazu (PT; Preferred Term) lijekova ATK skupine R03

Najčešće zabilježene nuspojave lijekova ATK skupine R03 su kašalj (72; 7,0 %), glavobolja (71; 6,9 %) i tahikardija (63; 6,1 %). U 54 prijave (5,2 %) nije zabilježena nuspojava lijeka. Na slici 3. podaci su prikazani grafički.



**Slika 2.** ► Grafički prikaz nuspojava lijekova ATK skupine R03 prema klasifikaciji s obzirom na organske sustave (SOC klasifikacija).

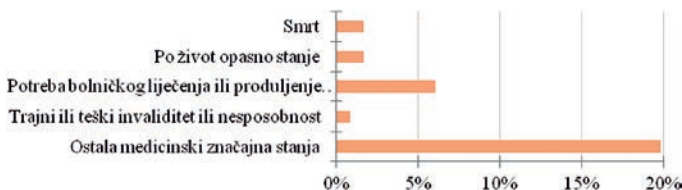
**Slika 3.** ► Grafički prikaz najčešće prijavljenih nuspojava prema reakciji/događaju prema MedDRA izrazu (PT; Preferred Term) lijekova ATK skupine R03



### Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema ozbiljnosti

Od ukupno 1035 prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, 264 prijave (25,5 %), ispunjavalo je najmanje jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju kao ozbiljne, a 679 prijava (65,6 %) nije. Za 92 slučaja (8,9 %) nije poznat

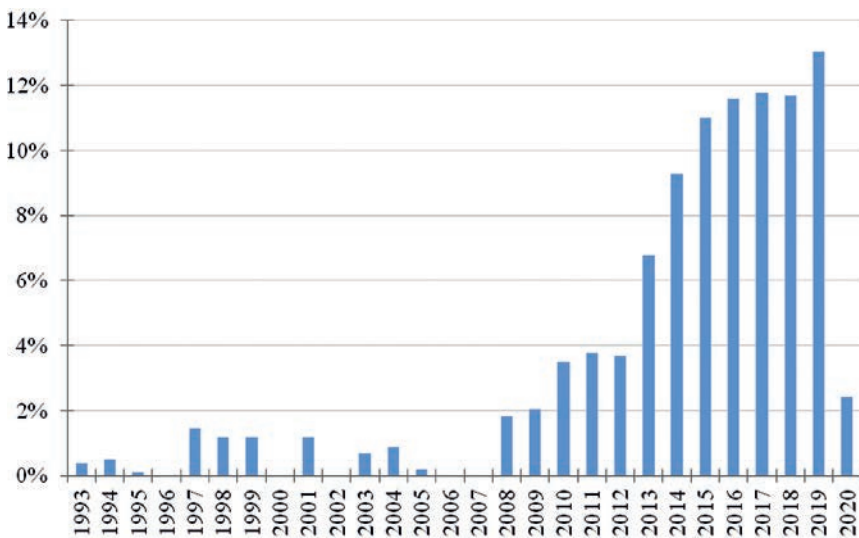
podatak o ozbiljnosti prijave. Ozbiljnost prijava sumnji na nuspojave ocjenjuje se prema kriterijima ozbiljnosti, prikazanim na slici 4. Najviše slučajeva klasificirano je prema kriteriju ostala medicinski značajna stanja (205; 19,8 %).



**Slika 4.** ◀ Grafički prikaz prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema kriterijima ozbiljnosti

### Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema godinama

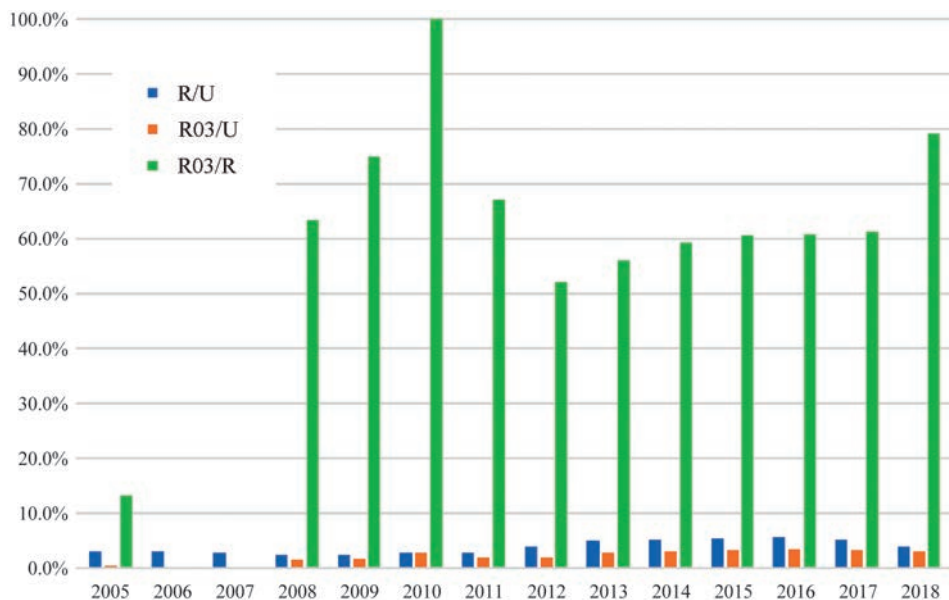
Od ukupno 1035 prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, zabilježenih u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine, u 2019. godini je zaprimljeno 135, odnosno 13,0 % prijava sumnji na nuspojave, što je najveći godišnji broj prijava sumnji na nuspojave u navedenom razdoblju. Zatim slijedi 2017. godina sa 122 prijave sumnji na nuspojave (11,8 %), a vrlo blisko ju slijede 2018. godina, sa 121 prijavom sumnji na nuspojave (11,7 %). Godine 1996., 2000., 2002., 2006. i 2007. nije zabilježena niti jedna prijava sumnje na nuspojavu (0,0 %). Podaci su grafički prikazani na slici 5.



**Slika 5.** ▶ Grafički prikaz prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 prema godinama

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

U razdoblju od 2005. do 2018. godine najveći udio prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R, u odnosu na ukupan broj prijava sumnji na nuspojave lijekova svih ATK skupina, zabilježen je 2016. godine. Zaprimitelno je ukupno 3486 prijava sumnji na nuspojave svih ATK skupina, od kojih se 197 odnosilo na lijekove ATK skupine R (5,7 %). Najmanji udio prijava na lijekove ATK skupine R zabilježen je 2010. godine. Od ukupno 1338 prijava sumnji na nuspojave, 36 prijava se odnosilo na lijekove ATK skupine R (2,7 %). Od toga je najveći udio prijava na antiastmatike (ATK skupina R03), u odnosu na sve ostale ATK skupine, zabilježen 2016. s postotnim udjelom od 3,4 %. Od ukupno 3486 prijava, 120 se odnosilo na antiastmatike. Godine 2005. zabilježen je najmanji udio prijavljenih sumnji na nuspojave antiastmatika; od ukupno 498 prijava samo su se 2 prijave odnosile na antiastmatike. Godine 2006. i 2007. nije zabilježena niti jedna prijava sumnje na nuspojave antiastmatika. Antiastmatiki su unutar ATK



**Slika 6.** ► Grafički prikaz prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R i antiastmatika prema postotnom udjelu s obzirom na godine (2005.–2018.). Plavi stupac predstavlja udio prijava na lijekove ATK skupine R u odnosu na ukupan broj prijava svih ATK skupina. Narančasti stupac predstavlja udio prijava na antiastmatike u odnosu na ukupan broj prijava svih ATK skupina. Zeleni stupac predstavlja udio prijava na antiastmatike (R03) u odnosu na broj prijava ATK skupine R. R – broj prijava na lijekove ATK skupine R; U – ukupan broj prijava na lijekove svih ATK skupina; R03 – broj prijava na antiastmatike.

skupine R zauzimali najveći udio 2010. godine (36/36; 100 %), gdje su se sve prijave sumnji na nuspojave ATK skupine R odnosile na antiastmatike. Godine 2005. se 13,3 % (2/15) prijava odnosilo na antiastmatike u ATK skupini R, što je najmanji postotak u navedenom razdoblju, a 2006. i 2007. godine nije zabilježen niti jedan slučaj prijave sumnji na nuspojave antiastmatika unutar skupine R. Podaci su prikazani na slici 6.

## Rasprava

HALMED svakodnevno zaprima prijave sumnji na nuspojave lijekova, a temeljem analize svih prijava svake godine objavljuje Izvješće o prijavama sumnji na nuspojave lijekova. Na internetskoj stranici HALMED-a dostupan je kronološki pregled izvješća počevši od 2005. godine. Važno je napomenuti da se te prijave odnose na sumnje na nuspojave lijekova, odnosno na svaki medicinski događaj za koji ne mora nužno biti utvrđena uzročno-posljedična povezanost s lijekom.

U razdoblju od 1.1.1993. godine do 15.3.2020. godine, u Republici Hrvatskoj zaprimljeno je ukupno 1035 prijava sumnji na nuspojave za lijekove koji prema ATK klasifikaciji spadaju u skupinu R03 – Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova (antiastmatici). Od 1035 prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, najviše prijava, 247 (23,9 %), je zaprimljeno za skupinu pacijenata koji spadaju u skupinu životne dobi od 45 do 64 godine i za skupinu životne dobi od 65 do 74 godine, 168 (16,2 %). Za pacijente koji imaju više od 75 godina broj slučajeva je 94 (9,1 %). Ovi podaci nam govore da se gotovo pola prijavljenih sumnji na nuspojave (509, 49,2 %) dogodilo u osoba starije životne dobi. Astma predstavlja veći rizik za stariju populaciju upravo zato što je veća šansa da će doći do otkazivanja respiratornih organa i pogađa 4–8 % ljudi starijih od 65 godina (11). Dobiveni podaci podupiru činjenicu da se incidencija nuspojava induciranih lijekovima povećava zbog uznapredovale životne dobi starijih pacijenata i zbog dugotrajnog korištenja više lijekova istodobno (polifarmacija) (12).

$\beta$ 2-agonisti mogu uzrokovati hipokalijemiju koja se može pogoršati u slučaju ako se istodobno koriste i drugi lijekovi koji uzrokuju manjak kalija (diuretici, kortikosteroidi i teofilin), a osim hipokalijemije, neke blaže nuspojave, poput tremora i promjene krvnog tlaka, mogu imati veći značaj za starije pacijente. Osim  $\beta$ 2-agonista, za liječenje astme i KOPB-a se koriste oralni i inhalacijski kortikosteroidi. Dugotrajna primjena oralnih kortikosteroida može uzrokovati ozbiljne nuspojave (potisnuta funkcija nadbubrežne žlijezde, gubitak kosti, stanjivanje kože i formiranje mreže). Za razliku od  $\beta$ 2-agonista, kortikosteroida



i teofilina, inhalacijski antikolinergični lijekovi (npr. ipratropijev bromid i oksitropijev bromid) su općenito sigurniji lijekovi za starije pacijente jer se pojavljuju blaže nuspojave poput neugodnog okusa i suhoće usta (12).

U razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine zaprimljeno je 526 (50,8 %) prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 za pacijente ženskog spola te 459 (44,3 %) za pacijente muškog spola. Malo veća prevalencija u žena bi mogla biti objašnjena time da astma ima veću incidenciju u žena, posebice u određenim stadijima puberteta. Za razliku od muškaraca, žene inače osjećaju više simptoma i češće koriste lijekove za liječenje astme (13). Kod žena se pokazalo da češće boluju od alergijske astme i osjete više nuspojava. Iako je prevalencija astme veća kod muškaraca nego kod žena u predadolescentnom razdoblju, taj trend se mijenja nakon adolescencije. To se može objasniti činjenicom da se muški dišni putevi sporije razvijaju u usporedbi s volumenom pluća te su senzitivizirani na kućne alergene (prašina, mačja dlaka). Nuspojave antiastmatika se češće javljaju kod žena nego kod muškaraca. S obzirom da žene imaju duže vrijeme izlučivanja lijeka, nuspojave uzrokovane teofilinom i hipersomnija uzrokovana antihistaminicima prve generacije i cetirizinom, se češće pojavljuju u žena (14).

Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 kategorizirane su prema djelatnoj tvari na koje su najčešće prijavljene sumnje na nuspojave lijekova. Od ukupno 1035 zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave, 721 (69,7 %) prijava se odnosila na lijekove s navedenim djelatnim tvarima: salbutamol, montelukast, deksametazon, teofilin, kombinacija budesonid i formoterol, kombinacija flutikazon i salmeterol, flutikazon, kombinacija glikopironij i indakaterol, indakaterol i budesonid. Najveći broj prijava odnosio se na salbutamol sa 122 slučaja (11,8 %), zatim montelukast sa 121 slučajem (11,7 %) te deksametazon sa 110 prijava, odnosno 10,6 %.

Za usporedbu, pregledani su podaci na razini Europske unije, na stranici EudraVigilance – Europske baze podataka prijava sumnji na nuspojave lijekova (15). Najveći broj prijava sumnji na nuspojave do 21.3.2020. je za lijekove s djelatnom tvari deksametazon, 30 240, zatim za lijekove s djelatnom tvari salbutamol, 13 716, te za lijekove s djelatnom tvari montelukast, 11 437 prijava, što se razlikuje od podataka nacionalne razine gdje je najveći broj prijava sumnji na nuspojave zabilježen za salbutamol (122), zatim montelukast (121) te deksametazon (110).

Najveći broj nuspojava lijekova ATK skupine R03, 263 (25,4 %), zaprimljen je za organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene, zatim za organski sustav Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (249; 24,1 %) te

za organski sustav Poremećaji živčanog sustava (207; 20,0 %). Usporedimo li prijavljene nuspojave s onima navedenim u uputi o lijeku za lijekove s djelatnim tvarima salbutamol, montelukast i deksametazon, možemo vidjeti kako se za neke nuspojave podaci podudaraju, ali ne za sve. Za usporedbu su uzete upute o lijeku za tri lijeka (Ventolin, Singulair, Deksametazon) koji sadrže djelatne tvari na koje su bile najčešće prijave.

Ventolin (100 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija) je lijek koji se koristi za smanjenje simptoma astme, bronhospazma i/ili reverzibilne bronhoopstrukcije. Djelatna tvar je salbutamol koji djeluje kao agonist  $\beta_2$ -adrenergičnih receptora. U organskom sustavu Poremećaji živčanog sustava kao česte nuspojave navode se tremor i glavobolja. Glavobolja je prema podacima iz Republike Hrvatske navedena kao druga najčešća nuspojava (71; 6,9 %) za lijekove ATK skupine R03. Od nuspojava koje se često pojavljuju navodi se i tahikardija koja spada u organski sustav Srčani poremećaji, a prema podacima iz Republike Hrvatske spada u tri najčešće nuspojave (63; 6,1 %) lijekova ATK skupine R03 (16).

Singulair (10 mg filmom obložene tablete) je lijek koji se koristi za liječenje astme kao dodatna terapija za bolesnike koji boluju od blage do umjereno teške trajne astme koja nije dobro kontrolirana uzimanjem inhalacijskih kortikosteroida i u kojih se primjenom kratkodjelujućih  $\beta_2$ -agonista »po potrebi« ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme. Djelatna tvar Singulaira je montelukast, a djeluje kao antagonist leukotrijenskih receptora. Česta nuspojava je pireksija koja spada u organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene. U organskom sustavu Poremećaji živčanog sustava, manje često se javljaju omaglica, napadaji, omamljenost i parestezija/hipoestezija. Manje često se također javlja epistaksa, a vrlo rijetko Churg-Straussov sindrom i plućna eozinofilija. Ove nuspojave spadaju u organski sustav Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (17).

Deksametazon (20 mg tablete) je sintetski kortikosteroid koji se koristi za liječenje akutne egzacerbacije astme kada je prikladna primjena oralnog kortikosteroida. Za organski sustav Poremećaji živčanog sustava kao nuspojave se navode povećani intrakranijalni tlak s papiloedemom u djece (*pseudotumor cerebri*) obično nakon prestanka liječenja; manifestacije latentne epilepsije, pojačani napadaji kod manifestne epilepsije, vrtoglavica i glavobolja, dok se za organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene kao nuspojave navode usporeno zacjeljivanje rana, nelagoda, malaksalost, sindrom ustezanja steroida. (18).

Najčešća prijavljena nuspojava, prema reakciji/događaju prema MedDRA izrazu *Preferred Term*, lijekova ATK skupine R03 u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. je kašalj (72; 7,0 %).

Prema ozbiljnosti u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. 264 prijave sumnji na nuspojave (25,5 %) su ispunjavale najmanje jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju kao ozbiljne. Većinski dio prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 ipak se odnosi na one koje nisu ocijenjene kao ozbiljne (679; 65,6 %). U 17 slučajeva došlo je do smrti pacijenta. Najviše ozbiljnih prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 klasificirano je prema kriteriju ostala medicinski značajna stanja (205; 19,8 %). Pod ostala medicinski značajna stanja spadaju nuspojave navedene na Listi ozbiljnih nuspojava koje HALMED objavljuje na svojim internetskim stranicama. Popis tih nuspojava, kodiranih prema MedDRA-i naveden je u IME (*Important Medical Events*) listi koju izdaje MSSO (*Maintenance and Support Services Organization*), a na svojim internetskim stranicama objavljuje EMA. Te nuspojave svrstavaju se u kategoriju »medicinski značajnih stanja« (19).

Od ukupno 1035 prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03, zabilježenih u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine, najviše prijava sumnji na nuspojave, 135 (13,0 %) zaprimljeno je 2019. godine, a 1996., 2000., 2002., 2006. i 2007. nije zabilježena niti jedna prijava sumnje na nuspojavu. Usporedimo li s prethodnom, 2018. godinom u kojoj je zabilježena 121 prijava, zamjećuje se porast prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine R03 od 11,6 %, a usporedbom s ostalim godinama možemo primijetiti trend rasta prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj.

Na HALMED-ovim internetskim stranicama dostupna su Izvješća o nuspojavama, za razdoblje od 2005. do 2018. godine. Analizom ovih izvješća vidimo da je 2016. godine zabilježen najveći udio prijava na lijekove ATK skupine R, 5,7 %. Najveći udio prijava na antiastmatike zabilježen je također 2016. godine s 3,4 % prijava, odnosno 120 prijava od ukupno 3486 prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj. Unutar ATK skupine R antiastmatice su zauzimali najveći udio 2010. godine, odnosno sve prijave su se odnosile na antiastmatike (36/36; 100 %). U razdoblju od 2005. do 2018. godine u prosjeku ATK skupina R zauzima 4,3 % prijava sumnji na nuspojave u odnosu na prijave ostalih skupina, a prosječno 2,6 % od ukupnih prijava čine prijave sumnji na nuspojave antiastmatika. U prosjeku 60,9 % prijava sumnji na nuspojave iz ATK skupine R odnosi se na antiastmatike.

## Zaključak

Astma je kronična bolest dišnih putova, a ujedno je i najčešća kronična bolest u djece diljem cijelog svijeta. Procjenjuje se da oko 339 milijuna ljudi boluje od astme (20). U Republici Hrvatskoj je zaprimljeno ukupno 1035 prijava sumnji na nuspojave antiastmatika (ATK skupina R03) u razdoblju od 1.1.1993. do 15.3.2020. godine, a najviše prijava zaprimljeno je za pacijente životne dobi između 45 do 64 godina te je veći broj prijava zaprimljen za pacijente ženskog spola. Najveći broj prijava zaprimljen je za lijekove s djelatnim tvarima salbutamol, montelukast i deksametazon. Najveći broj nuspojava zabilježen je za organske sustave Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene, Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja i Poremećaji živčanog sustava, a najčešće prijavljena nuspojava je kašalj. Većina prijava nije ocijenjena ozbiljnima, a u 17 slučajeva došlo je do smrti pacijenta. Najviše slučajeva klasificirano je ozbiljnima prema kriteriju ostala medicinski značajna stanja. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljen je 2019. godine. Prisutan je trend porasta prijava sumnji na nuspojave antiastmatika u posljednjih 27 godina. U razdoblju od 2005. do 2018. godine u prosjeku se 60,9 % prijava sumnji na nuspojave iz ATK skupine R odnosilo na antiastmatike.

Prema HALMED-ovim podacima iz 2018. godine, prijave sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bolesti dišnih putova bile su 9. po učestalosti prijava. Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova bili su 6. najčešće primjenjivana skupina lijekova, ako se potrošnja izražava u definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan), odnosno 7. po redoslijedu skupina lijekova, ako se potrošnja izražava financijski, u kunama. Broj prijava sumnji na nuspojave u kontinuiranom je porastu proteklih godina, što govori u prilog većoj osviještenosti zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijekova o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave.

## Sažetak

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova koju karakteriziraju napadaji kašlja te otežano i čujno disanje. U upalnom procesu sudjeluju razne stanice, uključujući mastocite, eozinofile i T limfocite, a astma je idealan primjer interakcije gena i okoliša. Dijagnoza bolesti se provodi prateći već postojeće smjernice u kojima su opisani prepoznatljivi obrasci respiratornih simptoma. Prema funkciji, lijekovi za liječenje astme se dijele u kontrolne lijekove, lijekove za hitno ublažavanje simptoma i dodatnu terapiju za pacijente s teškom astmom, a prema načinu djelovanja na inhalacijske kortikosteroide,  $\beta$ 2-agoniste,

antagoniste leukotrienskih receptora, antikolinergike i makrolidne antibiotike. U ovom radu napravljena je analiza prijava sumnji na nuspojave antiastmatika za razdoblje 1.1.1993. – 15.3.2020., koje je zaprimio HALMED. Prema ATK klasifikaciji antiastmatici spadaju u skupinu R – Pripravci koji djeluju na respiratorni sustav, odnosno u podskupinu R03 – Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova. Ukupno je analizirano 1035 prijava, a najviše prijava sumnji na nuspojave zaprimljeno je za pacijente životne dobi između 45 do 64 godina (23,9 %) i pacijente ženskog spola (50,8 %). Najviše prijava sumnji na nuspojave zabilježeno je za lijekove s djelatnim tvarima salbutamol (11,8 %), montelukast (11,7 %) i deksametazon (10,6 %), a najveći broj nuspojava zabilježen je za organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (25,4 %). Najčešće prijavljena nuspojava je kašalj. Većina prijava nije ocijenjena ozbiljnima, a u 17 slučajeva došlo je do smrti pacijenta. Najviše slučajeva klasificirano je ozbiljnima prema kriteriju Ostala medicinski značajna stanja. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljen je 2019. godine. Kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijekova o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave te posljedično, kontinuirano prijavljivanje sumnji na nuspojave pridonosi ocjeni sigurnosnog profila lijekova čime se osigurava da se u prometu nalaze samo oni lijekovi čiji je omjer koristi i rizika primjene pozitivan.

**1-2**  
**2021**

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

A. Bašić, M. Pavičić, Ž. Margan Koletić, S. Tomić

**Abstract** Asthma is a chronic inflammatory respiratory disease characterized by coughing episodes, difficult breathing and wheezing. Various cells participate in the inflammatory process, including mastocytes, eosinophils and T lymphocytes, and asthma is an ideal example of gene-environment interaction. Diagnosis of the disease is carried out following pre-existing guidelines which describe recognizable patterns of respiratory symptoms. According to the function, drugs for the treatment of asthma are divided into control drugs, relievers and additional therapy for patients with severe asthma, and according to the mechanism of action on ICS,  $\beta_2$ -agonists, leukotriene receptor antagonists, anticholinergics and macrolide antibiotics. This paper has

analysed reports of suspected adverse drug reactions of antiasthmatics from 1.1.1993. to 15.3.2020., which HALMED received. According to the ATC classification, antiasthmatics belong to a group R – Respiratory system, i.e. in subgroup R03. A total of 1035 reports were analysed and the highest number of adverse drug reaction reports was received for patients aged between 45 and 64 years (23,9%) and for female patients (50,8%). The highest number of adverse drug reaction reports was received for salbutamol (11,8%), montelukast (11,7%) and dexamethasone (10,6%) and the highest number of adverse drug reactions was reported for system organ class General disorders and application site reactions (25,4%). The most commonly reported adverse drug reaction is cough. Most of the adverse drug reaction reports were not assessed as serious, and in the 17 cases the outcome was the patient's death. Most of the cases are classified as serious according to the criteria »other medically important conditions«. The highest number of adverse drug reaction reports was received in 2019. Continuing education of the healthcare professionals and the patients about the importance of adverse drug reaction reporting and consequently, continuing adverse drug reaction reporting contributes to the evaluation of safety profile of the medicinal products, which ensures that only medicinal products with positive benefit-risk ratio are marketed.

## Literatura – References

1. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(5):1720–45.
2. Holgate ST. Pathogenesis of Asthma. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38(6):872–97.
3. Jakopović M, Za Plućne Bolesti K, Jordanovac. Značenje malih dišnih putova u astmi The Importance of Small Airways in Asthma. *Medicus.* 2013; 22(1):33–6.
4. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun.* 2006; 7(2):95–100.
5. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_wms.pdf), datum pristupa: 18.05.2020.
6. <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2016/Svjetski-dan-astme---3-svibnja-2016-godine/1548/>, datum pristupa: 18.05.2020.
7. <https://medicalcriteria.com/web/pulgina/>, datum pristupa: 18.05.2020.
8. Gagro A. Značenje fenotipova astme za terapijski odabir Impact of Asthma Phenotypes on Therapeutic Selection. 2011; 20(2):187–94.
9. <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/>, datum pristupa: 18.05.2020.
10. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview#ema-pharmacovigilance-system-section>, datum pristupa: 18.05.2020.

11. Kitch BT, Levy BD, Fanta CH. Late Onset Asthma. *Drugs Aging*. 2000; 17(5):385–97.
12. Mackenzie Newnham D. Asthma Medications and their Potential Adverse Effects in the Elderly. *Drug Saf*. 2001; 24(14):1065–80.
13. Pignataro FS, Bonini M, Forgione A, Melandri S, Usmani OS. Asthma and gender: The female lung. *Pharmacol Res*. 2017; 119:384–90.
14. Choi IS. Gender-Specific Asthma Treatment. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011; Apr;3(2):74–80.
15. <http://www.adrreports.eu/en/index.html>, datum pristupa: 20.05.2020.
16. [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-18-02-01.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-18-02-01.pdf), datum pristupa 20.05.2020.
17. <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Singulair-10-mg-filmom-oblozene-tablete-SPC.pdf>, datum pristupa 20.05.2020.
18. [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Deksametazon-Krka-tablete-SPC\\_2.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Deksametazon-Krka-tablete-SPC_2.pdf), datum pristupa 20.05.2020.
19. <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>, datum pristupa 20.05.2020.
20. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/asthma>, datum pristupa 20.05.2020.

*Primljeno 1. lipnja 2020.*