

# Nuspojave antiparkinsonika prijavljenih Agenciji za lijekove i medicinske proizvode

---

**Begić, Gabriela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:708397>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-29**

*Repository / Repozitorij:*



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
DIPLOMSKI STUDIJ  
ISTRAŽIVANJE I RAZVOJ LIJEKOVA**

**GABRIELA BEGIĆ**

**Nuspojave antiparkinsonika prijavljenih  
Agenciji za lijekove i medicinske proizvode**

**DIPLOMSKI RAD**

**Rijeka, 2018.godine**

**SVEUČILIŠTE U RIJECI**  
**ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU**  
**DIPLOMSKI STUDIJ**  
**ISTRAŽIVANJE I RAZVOJ LIJEKOVA**

**GABRIELA BEGIĆ**

**Nuspojave antiparkinsonika prijavljenih  
Agenciji za lijekove i medicinske proizvode**

**DIPLOMSKI RAD**

**Rijeka, 2018.godine**

**UNIVERSITY OF RIJEKA  
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY  
GRADUATE PROGRAMME  
DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT**

**GABRIELA BEGIĆ**

**Adverse drug reactions of anti-parkinson  
medicinal products reported to Croatian  
Agency for Medicinal Products and Medical  
Devices**

**DIPLOMSKI RAD**

**Rijeka, 2018.godine**

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

Diplomski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ pred

povjerenstvom:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad ima \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablica i \_\_\_\_\_ literaturnih  
navoda.

## Zahvale

*Veliku zahvalu, u prvom redu, dugujem svom mentoru Izv. prof. dr. sc. Siniši Tomiću na ukazanoj podršci i povjerenju koje je imao u mene. Usprkos mnogim poslovnim obavezama uvijek ste imali vremena i razumijevanja. Također Vam se zahvaljujem na pruženoj prilici da izradim svoj diplomski rad unutar Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode te se iskreno nadam da ću ponovo imati priliku surađivati s Vama.*

*Posebno se zahvaljujem dr. sc. Nikici Mirošević Skvrče što ste mi, uz sve svoje obaveze, bili veliki oslonac, te uvijek imali strpljenja, vremena i razumijevanja za sve moje brojne upite.*

*Hvala svim mojim prijateljima i dragim ljudima koji su mi najljepše godine odrastanja učinili nezaboravnima. Hvala Vam na zajedničkim trenucima, iskustvima i razgovorima koji su od mene načinili osobu.*

*Zahvaljujem se i svojim bakama na divnim i toplim riječima te pruženoj podršci i velikoj ljubavi koju su mi davali tijekom čitavog studija.*

*I na kraju ipak se najviše zahvaljujem svojim roditeljima, kojima i posvećujem ovaj Diplomski rad. Hvala Vam na beskonačnom strpljenju, razumijevanju i ljubavi. Uvijek ste bili tu uz mene, bez obzira radilo li se o teškim ili sretnim trenucima. Bez Vas sve ovo što sam do sad postigla ne bi bilo moguće.*

## Sažetak

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. To uključuje nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka unutar odobrenih uvjeta kao i nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka izvan odobrenih uvjeta (predoziranje, primjenu izvan odobrene indikacije ("off-label"), pogrešnu primjenu, zlouporabu i medikacijske pogreške) te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti.

Značaj opterećenja nuspojava za javno zdravstvo najbolje ilustriraju podaci Europske Komisije, koja ocjenjuje da su u EU nuspojave razlogom oko 5% svih hospitalizacija. Nadalje, oko 5% hospitaliziranih bolesnika doživi nuspojavu za vrijeme hospitalizacije, a nuspojave su peti po redu uzrok mortaliteta među hospitaliziranim bolesnicima. Ukupno se procjenjuje da je oko 197.000 smrti godišnje u EU uzrokovano nuspojavama. Također se ocjenjuje da u EU ukupni direktni troškovi zbog nuspojava iznose godišnje oko 79 milijardi eura. S obzirom da se i prema najkonzervativnijim procjenama smatra da se barem 30% nuspojava može prevenirati, to znači da godišnji troškovi nuspojava koje se mogu spriječiti u EU iznose više od 23,5 milijarde eura. Stoga Europska Komisija ocjenjuje da čak i mala unaprjeđenja na području sigurnosti primjene lijekova mogu imati velik i značajan utjecaj na javno zdravlje i društvo u cjelini.

U Parkinsonovoj bolesti, koncentracija dopamina u bazalnim ganglijima je značajno snižena te farmakološko obnavljanje dopaminergičke aktivnosti levodopom ili dopaminskim agonistima ublažava motoričke simptome. Alternativan i komplementaran pristup je obnova ravnoteže kolinergičkih i dopaminergičkih utjecaja na bazalne ganglije.

Najčešće nuspojave uzrokovane levodopom jesu: mučnina, povraćanje, abdominalni grčevi, noćne more, ortostatska hipotenzija, pospanost, diskinezija i, osobito u starijih i dementnih bolesnika, povremene halucinacije. Nuspojave izravnih agonista dopaminskih receptora jesu: sedacija, mučnina, ortostatska hipotenzija, psihoza. Antikolinergički

lijekovi imaju mnogo zabilježenih nuspojava kao što su suhoća usta, retencija urina, opstipacija i smetnje vida itd. Zbog hepatotoksičnosti inhibitori katekol-O-*metiltransferaze* se rijetko primjenjuju.

**Ključne riječi:**

Nuspojava

Parkinsonova bolest

Dopamin

Antiparkinsonici



## Summary

Adverse reaction is every response to a medicinal product which is noxious and unintended. This includes adverse reactions arising from use of the product within or outside (including overdose, off-label use, misuse, abuse and medication errors) the terms of the marketing authorisation or from occupational exposure.

The significance of public health barriers is best illustrated by the data of the European Commission, which estimates that 5% of all hospitalizations in the EU are adverse reactions . Furthermore, approximately 5% of hospitalized patients experience adverse reactions during hospitalization, and adverse reactions are the fifth leading cause of mortality among hospitalized patients. It is estimated that approximately 197.000 deaths per year in the EU are caused by side effects. It is also estimated that in the EU total direct costs due to adverse reactions amount to about 79 billion euros annually. Given that, according to the most conservative estimates, at least 30% of adverse reactions can be prevented, this means that the annual costs of preventable side effects in the EU are over 23,5 billion euros. Therefore, the European Commission estimates that even small advances in the field of drug safety can have a major and significant impact on public health and society.

In Parkinson's disease, dopamine concentration in basal ganglia has been significantly reduced and pharmacological regeneration of dopaminergic activity with levodopa or dopamine agonists mitigates motor symptoms. An alternative and complementary approach is the restoration of the balance of cholinergic and dopaminergic influences on basal ganglia.

The most common adverse reactions caused by levodopa are: nausea, vomiting, abdominal cramps, nightmares, orthostatic hypotension, drowsiness, dyskinesia and, especially in older and demented patients, occasional hallucinations. Side effects of direct dopamine receptor agonists are: sedation, nausea, orthostatic hypotension, psychosis. Anti-

cholinergic drugs have many reported adverse reactions such as dry mouth, urinary retention, constipation and visual disturbances. Because of hepatotoxicity, catechol-O-methyltransferases are rarely used.

### **Key words**

Adverse drug reaction

Parkinson's disease

Dopamine

Antiparkinson Drugs

## Kazalo

Sažetak.....	1
Ključne riječi: .....	2
Summary .....	3
Key words.....	4
Uvod.....	6
Parkinsonova bolest.....	7
Primarni idiopatski parkinsonizam .....	8
Sekundarni parkinsonizam.....	11
Atipični parkinsonizam.....	11
Parkinsonizam induciran lijekovima .....	12
Terapija Parkinsonove bolesti .....	12
1. Levodopa.....	12
2. Agonisti dopaminskih receptora .....	16
3. Inhibitori monoooksidaze .....	19
4. Inhibitori katekol- <i>O</i> -metiltransferaze .....	21
5. Apomorfin.....	21
6. Amantadin .....	22
7. Antagonisti muskarinskih receptora.....	23
8. Kirurško liječenje.....	24
9. Neuroprotektivna terapija.....	25
10. Genska terapija .....	25
Lijekovi i djelatne tvari odobrene u RH.....	25
Cilj.....	29
Materijali i metode .....	30
Rezultati .....	35
Rasprava .....	44
Zaključak.....	48
Literatura .....	50
Kazalo tablica .....	53
Kazalo slika .....	54

## Uvod

„Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. To uključuje nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka unutar odobrenih uvjeta kao i nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka izvan odobrenih uvjeta (predoziranje, primjenu izvan odobrene indikacije ("off-label"), pogrešnu primjenu, zlouporabu i medikacijske pogreške) te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti.“ [1] [2] Česti su uzroci morbiditeta i smrti, te time ostavljaju znatne štetne posljedice, ne samo na zdravlje stanovništva, već i na troškove zdravstvenog osiguranja i predstavljaju značajno opterećenje koje posljedično umanjuje vrijednost suvremenih lijekova. Sve više truda se ulaže u obradu prijavljenih nuspojava kako bi se one predvidjele ili izbjegle. Time bi se smanjio broj smrtnih slučajeva i morbiditet. [3]

U literaturi postoji niz studija koje su usredotočene na analizu izravnih troškova zdravstvene zaštite nuspojava i na procjenu izbjegavanja nuspojava. Izravni troškovi predstavljaju troškove zdravstvenog sektora za prevenciju, dijagnozu i tretman bolesti (troškovi medicinske usluge, lijekova, rehabilitacije). Problem nastaje prilikom procjene neizravnih troškova (npr. status zapošljavanja koji je često teško dobiti). No, najveći problem prilikom kvantifikacije stvaraju nematerijalni troškovi uz koje se povezuju čimbenici kao što su stres, strah, te općenito čimbenici koji smanjuju zdravstvenu kvalitetu života. [4] [5]

Postoji nekoliko izvora koji sadrže informacije o učestalosti nuspojava. Jedan od takvih izvora su podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima lijeka. Ograničenja kliničkih ispitivanja vežu se uz veličinu ispitivane populacije i ograničenom vremenskom periodu praćenja. Drugo ograničenje je da se klinička ispitivanja provode u strogo kontroliranim uvjetima gdje su ispitanici pomno odabrani te su im dnevne životne navike strogo kontrolirane. Izvešća o prijavljenim nuspojavama i epidemiološke studije daju nam informaciju o učestalosti nuspojava. Provode se nakon puštanja lijeka na tržište. Podaci ovih izvora imaju veći potencijal za mogućnost

pronalaženja neuobičajenih učinaka u stvarnom svijetu, ali manje su kontrolirani, što otežava utvrđivanje uzročnih odnosa između uporabe lijeka i nuspojava. Učestalost nuspojava je teško procijeniti. Međutim, učestalost hospitaliziranih bolesnika i broj nuspojava koje su doveli pacijente do bolnice nije zanemariva. [4] [6]

Značaj javno zdravstvenog tereta nuspojava najbolje ilustriraju podaci Europske Komisije, koja ocjenjuje da su u EU nuspojave razlogom oko 5% svih hospitalizacija. Nadalje, oko 5% hospitaliziranih bolesnika doživi nuspojavu za vrijeme hospitalizacije, a nuspojave su peti po redu uzrok mortaliteta među hospitaliziranim bolesnicima. Ukupno se procjenjuje da je oko 197.000 smrti godišnje u EU uzrokovano nuspojavama. Također se ocjenjuje da u EU ukupni direktni troškovi zbog nuspojava iznose godišnje oko 79 milijardi eura. Bolnice time potroše 15-20% svog budžeta samo na tretman nuspojava. S obzirom da se i prema najkonzervativnijim procjenama smatra da se barem 30% nuspojava može prevenirati, to znači da godišnji troškovi nuspojava koje se mogu spriječiti u EU iznose više od 23,5 milijarde eura. Stoga Europska Komisija ocjenjuje da čak i mala unaprjeđenja na području sigurnosti primjene lijekova mogu imati velik i značajan utjecaj na javno zdravlje i društvo u cjelini. [4] [7] [8] [9]

### **Parkinsonova bolest**

„Parkinsonova bolest (PB) je progresivna neurodegenerativna bolest koja nastaje zbog oštećenja nigrostrijatalnoga dopaminergičkog sustava, a očituje se poremećajima pokreta, mišićnom rigidnošću i nestabilnošću stava.“ [10]

Naziv je dobila 1817.godine po britanskom liječniku James Parkinsonu koji ju je prvi puta tada opisao. Otkrićem da je uzrok ove bolesti nedostatak dopamina u bazalnim ganglijima i korištenjem derivata dopamina – levodope, koji uspješno regulira simptome bolesti, idiopatska PB postala je prva neurodegenerativna bolest koja se uspješno kontrolira supstitucijskom terapijom. Liječenje PB levodopom je prava revolucija

pošto je životni vijek ovih bolesnika znatno produljen. [11] Simptomi parkinsonizma nisu striktno vezani uz idiopatski parkinsonizam. Poznat je velik broj drugih neurodegenerativnih bolesti mozga koje izazivaju simptome Parkinsonove bolesti poput sekundarnog parkinsonizma, atipičnog parkinsonizma te parkinsonizma vezanog uz demenciju. [12]

### **Primarni idiopatski parkinsonizam**

Parkinsonova bolest je jedna od najčešćih neurodegenerativnih bolesti. Pojavljuje se u svim etničkim skupinama i spolovima s nešto većom prevalencijom u muškaraca. Rizik za obolijevanjem raste sa životnom dobi. [13]

Uzrok bolesti do danas nije poznat pa je stoga dobio naziv idiopatskom. Kod oboljelih većinom se javlja sporadično, rjeđe se nasljeđuje kao autosomno recesivna bolest. [10]

Činjenica da 20% oboljelih ima pozitivnu obiteljsku anamnezu u prvom nasljednom koljenu, te da je incidencija bolesti veća u monozigotnih, nego u dizigotnih blizanaca upućuje na to da su uz genske čimbenike važni i čimbenici okoliša prilikom nastanka PB-a. Niz čimbenika odgovorno je za pojavu PB-a. Najistaknutiji su: život u ruralnoj sredini, bavljenje rudarstvom i varenjem, izloženost pesticidima te viralne infekcije. [14]

### **Patologija Parkinsonove bolesti**

Parkinsonova bolest nastaje kao rezultat neurodegeneracije dopaminergičkih neurona supstancije nigre, gubitka stanica globusa palidusa i putamena. Jedna od glavnih karakteristika bolesti je pojava Lewyjevih tjelešaca koja se mogu definirati kao eozinofilne citoplazmatske inkluzije. Lewyjeva tjelešca se mogu naći u stanicama bazalnih i simpatičkih ganglija te u kralježničkoj moždini. Strukturu im čini protein alfa-sinuklein. Simptomi Parkinsonove bolesti javljaju se tek nakon gubitka 60-80% dopaminergičkih neurona supstancije nigre.

Studije su pokazale da se bolest može pratiti kroz šest stupnjeva. Prva dva stadija karakterizira pojava inkluzijskih tjelešaca u tegmentumu

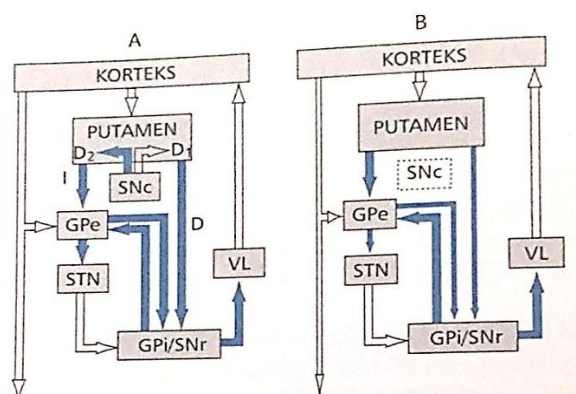
ponsa, produljenoj moždini i olfakromotoričkom bulbusu. Moguće su pojave poremećaja sna i hiposmije koji se danas smatraju premonitornim (uvodnim) simptomima Parkinsonove bolesti. Sljedeća dva stadija obuhvaćaju simptomatsku fazu bolesti koja zahvaća supstanciju nigru i okolne strukture mezencefalona. U petom i šestom stadiju zahvaćen je i korteks te se u bolesnika potencijalno razvija demencija. [10] [14] [15]

### **Patogeneza Parkinsonove bolesti**

Patološke promjene u nigrostrijatalnom i strijatopalidnom putu te poremećaj uravnoteženog odnosa neurotransmitora dopamina i acetilkolina u korpusu strijatumu smatraju se uzrokom kliničkim simptoma Parkinsonove bolesti. Dolazi i do širenja ekscitacijskih i inhibicijskih impulsa u bazalnim ganglijima. Točan mehanizam opisan je slikom i odlomkom ispod. [12]

Kao posljedica degeneracije dopaminergičkih nigrostrijatalnih projekcija u strijatalnim neuronima pojačava se gabaergička aktivnost, kao i aktivnost subtalamičke jezgre čime je smanjeno odašiljanje impulsa u bazalne ganglije s redukcijom aktivnosti motoričkog korteksa. [12]

### **Širenje ekscitacijskih i inhibicijskih impulsa u bazalnim ganglijima**



Slika 1 Širenje ekscitacijskih i inhibicijskih impulsa u bazalnim ganglijima

Na slici su plavim strelicama prikazane inhibicijske, a bijelim strelicama ekscitacijske veze. Što je aktivnost veća debljina strelice se proporcionalno povećava. Slova D i I označuju direktne odnosno

indirektne puteve. GABA-ergički predstavljaju direktne puteve, a indirektni se koriste GABA, encefalin i glutaminergičkim projekcijama.

Slika 1A predstavlja normalne okolnosti u kojima supstancija nigra šalje ekscitacijske i inhibicijske podražaje u corpus striatum. Inhibicijski impulsi se šire u D2, a ekscitacijski u D1 receptore putamena. Inhibicijski podražaji odlaze iz D2 receptora u vanjski dio globusa palidusa (GPI) i dalje se šire u subtalamičnu jezgru (STN). Subtalamična jezgra odašilje ekscitacijske podražaje u unutarnji dio globusa palidusa (GPI) i retikularni dio supstancije nigre. Od tuda inhibicijski podražaji odlaze u ventrolateralnu jezgru talamusa. Jezgra talamusa šalje ekscitacijske podražaje u moždanu koru, koja povratno šalje ekscitacijske podražaje u corpus striatum, moždano deblo i kralježničku moždinu.

Slika 1B predstavlja okolnosti Parkinsonove bolesti u kojoj pars compacta supstancije nigre ne odašilje nikakve podražajne impulse u corpus striatum, a putamen šalje snažnije inhibicijske podražaje u vanjski dio globusa palidusa (GPE) nego u normalnom stanju. Nadalje, GPE šalje inhibicijske projekcije slabijeg intenziteta u subtalamičku jezgru, a onda odašilje vrlo snažne ekscitacijske podražaje u GPI i retikularni dio supstancije nigre. Corpus striatum odašilje inhibicijske podražaje slabijeg intenziteta u GPE i retikularni dio supstancije nigre. Globus pallidus internus (GPI) odašilje intenzivne inhibicijske podražaje u vanjski dio globusa palidusa (GPE). Vrlo snažni inhibicijski podražaji šalju se iz unutarnjeg dijela globusa palidusa i retikularnog dijela u ventrolateralnu jezgru talamusa. Ona odašilje slabe ekscitacijske podražaje u moždanu koru koja dalje širi ekscitacijski impuls u corpus striatum, subtalamičnu jezgru, moždano deblo i kralježničku moždinu. [12] [14]

### ***Klinička slika Parkinsonove bolesti***

Karakteristični simptomi Parkinsonove bolesti čine akinetički tremor ili tremor u mirovanju, bradikinezija (usporenost pokreta), povišeni mišićni tonus po tipu rigora i posturalna nestabilnost. Prvi simptomi vidljivi su



najčešće na ruci, te se postupno šire i na druge udove iste strane tijela. Osim navedenih motoričkih funkcija poznato je da se u velikom broju bolesnika pojavljuju i drugi simptomi koji se odnose na raspoloženje, kognitivne i autonomne funkcije. U ovu skupinu ubrajamo depresiju, halucinacije, kognitivne deterioracije koje dovode do razvoja demencije i poremećaje autonomnih funkcija. Simptomi se javljaju oko 60. godine života, te je više zastupljena kod muškaraca bijele rase. [10] [14]

Juvenilnim oblikom bolesti naziva se pojava simptoma bolesti u mladih do 21.godine. Ranim početkom Parkinsonove bolesti smatra se pojava simptoma između 21. i 50.-e godine života. [12]

### ***Dijagnostički postupci***

Radiološki slikovni postupci prikaza poput magnetne rezonancije mozga (MR) i računalne tomografije (CT) u bolesnika ne pokazuju značajne rezultate. Pozitronska emisijska tomografija (PET) je vrlo osjetljiva metoda kojom se vidi dopaminergička aktivnost bazalnih ganglija. Mana je skupoća i nedovoljna dostupnost uređaja. Uspješno razlikovanje Parkinsonove bolesti od esencijalnog tremora postiže se SPECT-om s radionuklidom (joflupan-23) koji se veže za presinaptički dopaminski transporter (Dat-scan). U tijeku je istraživanje potencijalnih mRNA molekula koje bi služile kao marker Parkinsonove bolesti. [12] [16]

### **Sekundarni parkinsonizam**

Sekundarni parkinsonizam nastaje kao posljedica oštećenja mozga nekim poznatim uzrokom. Najpoznatiji su: vaskularna oštećenja, toksini poput ugljikovog monoksida, pesticidi, rotenon te živa i cijanid, stanja nakon traume mozga, metabolički poremećaji, neurodegenerativne bolesti, tumori mozga, stanja nakon preboljenog encefalitisa i lijekovima inducirani parkinsonizam. [12]

### **Atipični parkinsonizam**

Ovoj skupini pripadaju neurodegenerativne bolesti koje se manifestiraju rigorom i bradikinezijom, ali se patološki i klinički razlikuju od PB-a.

Atipični parkinsonizam obilježen je ranim poremećajem govora, izostankom tremora te slabim odgovorom na terapiju levodopom.

U ovu skupinu pribrajaju se:

- Progresivna supranuklearna paraliza (PSP)
- Kortikobazalna degeneracija (CBD)
- Multisistemska atrofija (MSA)
- Demencija s Lewyjem tjelešcima (DLB)
- Frontotemporalna demencija (FTD) [12]

### **Parkinsonizam induciran lijekovima**

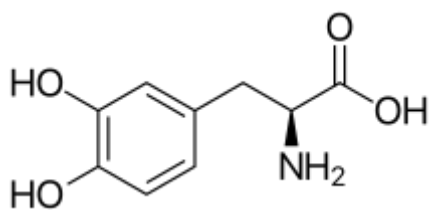
Neki lijekovi poput rezerpina, tetrabenazina, haloperidola, metoklopramida i fenotijazina mogu uzrokovati parkinsonske sindrome, obično tri mjeseca od početka primjene. Rezerpin i tetrabenazin smanjuju razinu biogenih amina u presinaptičkim vezikulama, a ostala tri lijeka blokiraju dopaminske receptore. Sindromi su povezani s visokim dozama lijekova i prestaju nekoliko tjedana ili mjeseci nakon prestanka uporabe. [17]

1983. godine otkriven je oblik parkinsonizma koji je povezan sa osobama koje su pokušavale sintetizirati i upotrebljavati spoj sličan meperidinu u svrhu zlouporabe. Umjesto sintetiziranja željenog spoja, sintetizirali su 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP). [18]

### **Terapija Parkinsonove bolesti**

#### **1. Levodopa**

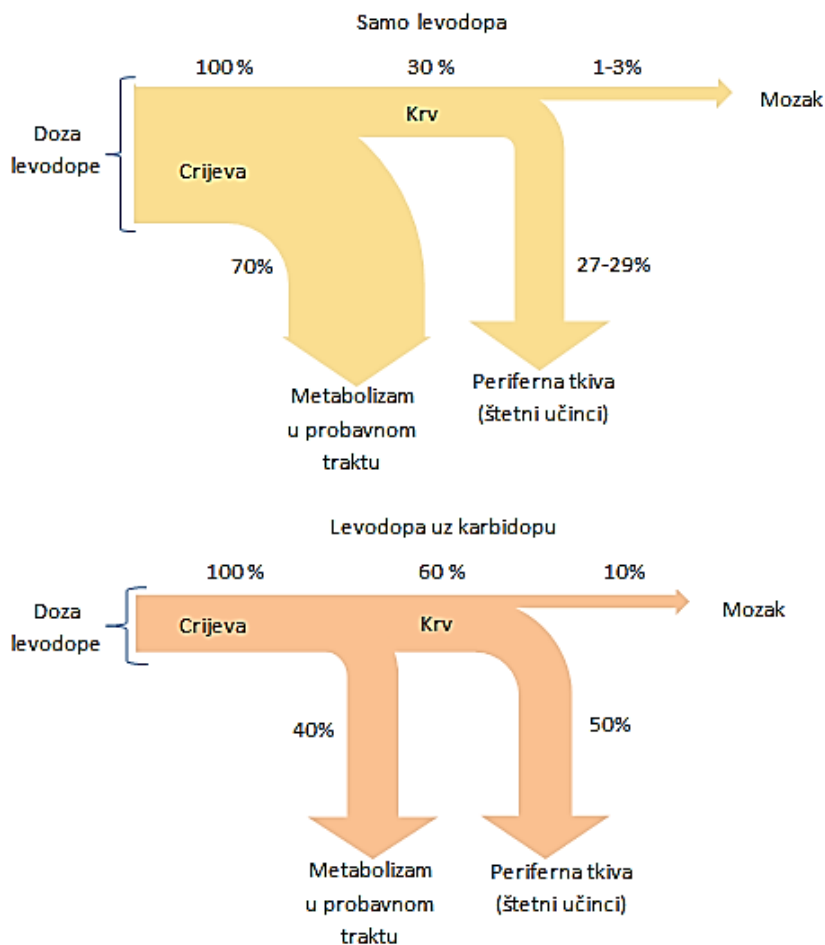
Dopa je aminokiselina (slika 2), prekursor noradrenalina i dopamina. Levodopa ili (-)-3-(3,4-dihidroksifenil)-L-alanin je neposredni metabolički prekursor dopamina te za razliku od dopamina koji ne prolazi krvno moždanu barijeru, ulazi u mozak posredovanjem transportera L-aminokiseline. U mozgu se dekarboksilira u dopamin. [19]



Slika 2 Kemijska struktura dope

Postoji nekoliko podtipova dopaminskih receptora. Dopaminski receptor  $D_1$ -podtipa smješteni su u pars compacta supstancije nigre i presinaptički na aksonima neurona koji u strijatum dopijevaju iz korteksa, tj. supstancije nigre. Receptori  $D_2$ -podtipa smješteni su postsinaptički na strijatalnim neuronima i presinaptički na aksonima koji dolaze iz bazalnih ganglija. Stimulacija  $D_2$ -podtipa receptora ima najznačajniju kliničku korist za dopaminomimetske antiparkinsonike. Postoji i  $D_3$ -podtip receptora koji je selektivan za novije lijekove. S druge strane,  $D_2$ -antagonisti mogu inducirati parkinsonizam. [18] [19]

Primjena levodope oralnim putem ukazuje na brzu apsorpciju iz tankog crijeva. Proces ovisi o pH i brzini pražnjenja želuca, a hrana odgađa apsorpciju. 8 sati od primjene, otprilike 2/3 doze izlučuje se urinom u obliku metabolita, 3-metoksi-4-hidroksifenil octene kiseline (homovanilična kiselina, HVA) i dihidroksifenil octene kiseline (DOPAC). Sukladno tome samo 1-3% doze dopiye u mozak, a ostatak se biotransformira na periferiji u dopamin koji ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Zbog gubitka prekursora na periferiji doze levodope bi trebale biti iznimno visoke, no kombinacijom inhibitora dopa-*dekarboksilaze* koji ne prolazi krvno moždanu barijeru i levodope periferna biotransformacija smanjena je i do 75% (slika 3). [17]



Slika 3 Apsorpcija levodope i levodope uz karbidopu

Liječenje levodopom najučinkovitije je tijekom prve 3-4 godine. Slabljenje odgovora na levodopu može biti rezultat progresivnog gubitka dopaminergičnih nigrostrijatalnih projekcija ili patološkog procesa koji izravno pogađa strijatalne dopaminske receptore. Levodopa ne zaustavlja razvoj bolesti, ali ranim liječenjem smanjuje rizik od smrti. Uobičajeno se upotrebljava u obliku fiksne kombinacije s karbidopom, inhibitorom periferne dopa-dekarboksilaze. [18] [20]

### **Neželjeni i štetni učinci**

#### **A) Učinci na probavni sustav**

Uzimanjem levodope bez karbidope, anoreksija, mučnina i povraćanje se javljaju u 80% bolesnika. Smetnje se mogu ublažiti korištenjem antacida ili uzimanjem lijeka uz obrok. Na sreću, većina bolesnika razvije

toleranciju na emetski učinak. Preporuka je da se antidopaminski antiemetici izbjegavaju radi smanjenja antiparkinsoničnog učinka. [17]

#### B) Učinci na kardiovaskularni sustav

Najizraženije su srčane aritmije kao tahikardije, ventrikularne ekstrasistolije i rijetko atrijske fibrilacije. Smatra se da nastaju kao posljedica nastanka katekolamina na periferiji. Uobičajeno se pojavljuje i ortostatska hipotenzija, no obično nestaje u nastavku liječenja. [17]

#### C) Diskinezije

Javljaju se u 80% bolesnika koji se dugoročno liječe levodopom i ovise o dozi. Najčešće su to koreoatetoze lica i distalnih dijelova udova. [17]

#### D) Bihevioralni učinci

Bihevioralni učinci se često javljaju u bolesnika liječenih s levodopom i levodopom u kombinaciji s inhibitorom dopa-*dekarboksilaze*. Štoviše izraženiji su kada se levodopa koristi u navedenoj kombinaciji. Zabilježeno je niz učinaka na mentalne funkcije poput depresije, agitacije, prekomjerne pospanosti, deluzije, anksioznosti, nesanice, konfuzije, halucinacija, euforije, ustrašenih snova te drugih promjena raspoloženja. Ti učinci mogu zahtijevati i prekid liječenja. [17]

#### E) Fluktuacije terapijskog odgovora

Dugoročnim liječenjem levodopom javljaju se fluktuacije kliničkog odgovora na lijek. Ukoliko su te fluktuacije povezane s vremenskim periodom uzimanja lijeka nazivaju se reakcijama „gubitka učinka“, ukoliko nisu ovisne u vremenskom razdoblju uzimanja lijeka nazivaju „on-off fenomenom“ ili „fenomenom prekidača“. [17]

### ***Interakcije s drugim lijekovima***

Korištenje vitamina B tj. farmakološke doze piridoksina pojačavaju perifernu biotransformaciju levodope u dopamin pa mogu smanjiti njezinu učinkovitost ako se rabi bez karbidope. Strogo je zabranjeno istodobno korištenje levodope s inhibitorima monoaminooksidaze tipa A zbog rizika od nastajanja hipertenzivne krize. [21]

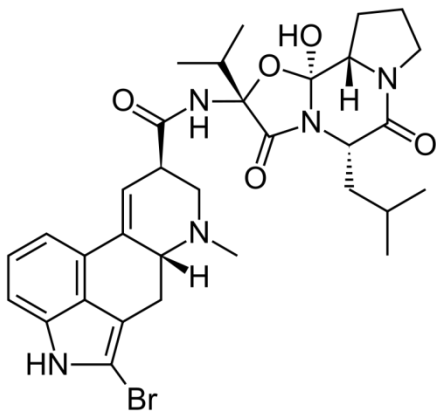
## 2. Agonisti dopaminskih receptora

Uz levodopu za liječenje parkinsonizma koriste se i izravni agonisti dopaminskih receptora. Glavne prednosti nad levodopom su te da se ne moraju metabolizirati u aktivni oblik, nemaju toksične metabolite i ne natječu se s drugim tvarima za transport u procesima apsorpcije iz probavnog trakta i prijenosa u mozak. Stariji lijekovi ove skupine su ergot derivati kao bromokriptin i pergolid i imaju jače izražene nuspojave od novijih lijekova navedene skupine, pramipeksola i ropinirola. [17] [22]

Agonisti dopaminskih receptora lijekovi su prvog izbora u liječenju parkinsonizma. Fluktuacije terapijskog odgovora su rjeđe nego pri dugoročnom liječenju levodopom. [18]

### **Bromokriptin**

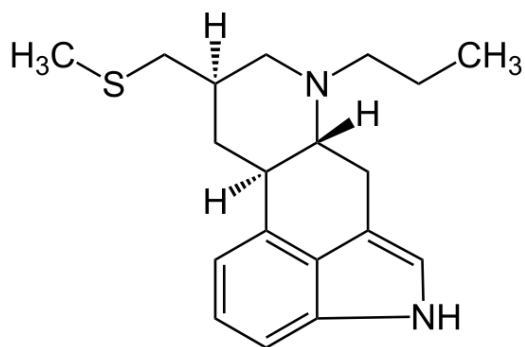
Bromokriptin je agonist  $D_2$ -podtipa receptora. Lijek je korišten mnogo više u prošlosti, pošto su ga sad zamijenili noviji dopaminski agonisti. Apsorpcija iz probavnog trakta je varijabilna, a izlučuje se putem žuči i stolice. [18]



Slika 4 Kemijska struktura bromokriptina

### **Pergolid**

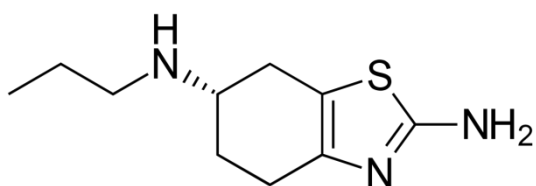
Pergolid je ergot-derivat. Korišten je u svrhu simptomatskog liječenja bolesti, no danas više nije u uporabi pošto je uočena povezanost s nastankom srčanih zalistaka. [18]



Slika 5 Kemijska struktura pergolida

### **Pramipeksol**

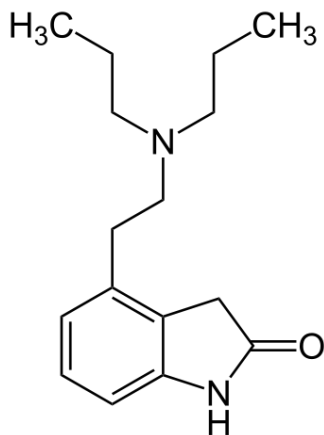
Pramipeksol ima najveći afinitet za  $D_3$ -receptore i nije ergot-derivat. Pramipeksol je posebice koristan u bolesnika s uznapredovalom bolešću jer ublažuje fluktuacije terapijskog odgovora i omogućuje smanjenje doze levodope. Uočeno je i njegovo neuroprotektivno djelovanje jer djeluje kao hvatač vodikovog peroksida. Brzo se apsorbira, a eliminira se nepromijenjen putem bubrega. [18]



Slika 6 Kemijska struktura pramipeksola

### **Ropinirol**

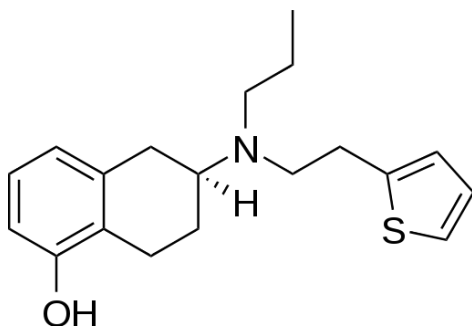
Ropinirol je razmjerno selektivan agonist  $D_2$ -receptora. Kao monoterapija djelotvoran je za blage slučajeve PB i ublažava fluktuacije na levodopu u teških bolesnika. Metabolizira se putem CYP1A2. [18]



Slika 7 Kemijska struktura ropinirola

### **Rotigotin**

Rotigotin je jedini dopaminski agonist koji se koristi kao monoterapija u ranim stadijima Parkinsonove bolesti u obliku transdermalnih naljepaka. Time je omogućena kontinuirana dopaminska stimulacija. Lijek je povučen s tržišta zbog stvaranja kristala na naljepnicama jer su modificirali bioraspoloživost i djelotvornost lijeka. [18]



Slika 8 Kemijska struktura rotigotina

### **Neželjeni i štetni učinci**

#### A) Učinci na probavni sustav

Na početku liječenja nerijetko se pojavljuju anoreksija, mučnina i povraćanje. Mogu se ublažiti primjenom lijeka uz obrok. [17]

#### B) Učinci na kardiovaskularni sustav

Posebice na početku liječenja moguća je ortostatska hipotenzija. Pojavom srčanih aritmija, liječenje bi bilo poželjno prekinuti. Pojava bezbolnog



vazospazma u prstima ovisno je o dozi i periodu liječenja ergot-derivatima. [17]

### C) Diskinezije

Moguća je pojava diskinezija kao i u liječenju s levodopom, smanjenjem doze nestaju. [17]

### D) Mentalni poremećaji

Psihijatrijske reakcije na dopaminomimetsko liječenje češće su i teže ukoliko se upotrebljavaju agonisti dopaminskih receptora u usporedbi sa liječenjem levodopom. Javljaju se konfuzije, halucinacije, deluzije, poremećaji kontrole nagona koji rezultiraju kompulzivnim kockanjem, klađenjem, kupovanjem, pretjeranom spolnom aktivnošću. Prekidom terapije se povlače. [17]

### E) Drugi štetni učinci

Drugi štetni učinci ergot derivata su glavobolja, kongestija nosa, pojačana budnost, plućni infiltrati, pleuralna i retroperitonealna fibroza. Simptomi nestaju nekoliko dana nakon prestanka terapije. Rijetko se pojavljuje somnolencija koju nije moguće kontrolirati. Pojava se najčešće veže uz pramipeksol i ropinirol. Pojavom učestale somnolencije potrebno je prekinuti liječenje. [17]

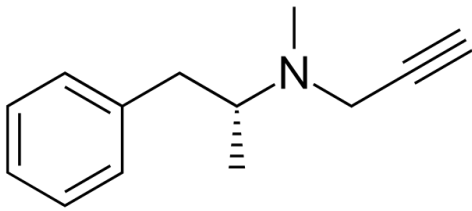
## 3. Inhibitori monoooksidaze

Postoje dva tipa monoooksidaza u živčanom sustavu, monooksidaza A (MAO-A) i monooksidaza B (MAO-B). Uloga MAO-A je razgradnja noradrenalina, serotonina i dopamina, a MAO-B je selektivna za dopamin. [19]

### **Selegelin**

Selegelin (I-deprenil) je selektivni i ireverzibilni MAO-B inhibitor koji usporava razgradnju dopamina. U visokim dozama može inhibirati i MAO-A. Posljedično, produljuje i pojačava učinak levodope te ublažuje blagi wearing-off i on-off fenomen. Zbog toga se rabi kao dodatna terapija u bolesnika s fluktuirajućim odgovorom na levodopu. Selegelin, kao

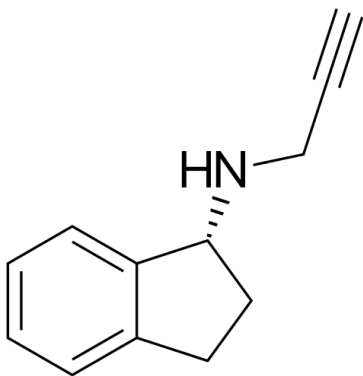
monoterapija, ima tek neznatan terapijski učinak u Parkinsonovoj bolesti. [18]



Slika 9 Kemijska struktura selegelina

### **Rasagilin**

Rasagalin je također MAO-B inhibitor. Koristi se za simptomatsko liječenje kao monoterapija u ranoj fazi bolesti. Upotrebljava se i kao dodatna terapija uz levodopu kod bolesnika s uznapredovalom bolešću. Uočen je i neuroprotektivni učinak koji se veže uz usporavanje progresije bolesti. [18]



Slika 10 Kemijska struktura rasagilina

### **Interakcija lijekova**

Selegelin i rasagalin se ne smiju primjenjivati u kombinaciji s meperidinom. Potreban je oprez u bolesnika koji primaju tricikličke antidepresive zbog potencijalne interakcije lijekova koja može uzrokovati serotoninški sindrom. MAO-B inhibitori potiču štetne učinke levodope. [18]

Također, treba izbjegavati i istodobnu primjenu levodope i neselektivnih MAO-A i MAO-B inhibitora zbog potencijalnog izazivanja hipertenzivne krize koja nastaje zbog perifernog nakupljanja noradrenalina. [17]

#### **4. Inhibitori katekol-O-metiltransferaze**

Porast aktivnosti metabolizma katekol-O-metiltransferaze (COMT) zaslužen je za povišene plazmatske koncentracije 3-O-metildope (3-O-MD) koja je kompenzirana s inhibicijom dopa-dekarboksilaze. Tolkapone i entekapone su selektivni inhibitori COMT-a koji produljuju vrijeme djelovanja levodope inhibiranjem njezinog perifernog metabolizma. Korisni su u liječenju bolesnika koji imaju fluktuacije terapijskog odgovora na levodopu. Preporuča se korištenje entekapona jer su u slučaju korištenja tolkapona opisani slučajevi hepatotoksičnosti. Postoji fiksna kombinacija levodope, karbidope i entekapona, pod zaštićenim imenom *Stalevo*. Time je pojednostavljeno liječenje. [19]

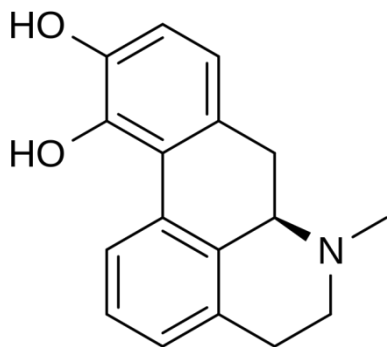
Njihovi farmakološki učinci vrlo su slični. Brzo se apsorbiraju, vežu se za proteine te eliminiraju putem metabolizma. Razlika je u tome što tolkapone ima utjecaj na središnje i periferne učinke, dok entekapone ima samo utjecaj na središnje učinke. [18]

#### **Neželjeni i štetni učinci**

Uobičajeno, štetni učinci inhibitora COMT vežu se uz posljedice povećanja izloženosti levodopi. Stoga su vidljive diskinezije, mučnine i konfuzije. Ostali štetni učinci su proljev, abdominalna bol, ortostatska hipotenzija, poremećaji spavanja te narančasto obojenje urina. Tolkapone može povisiti razine jetrenih enzima, no ozbiljnije komplikacije su vrlo rijetke, koje rijetko uzrokuju smrt. Zbog toga je u SAD-u za korištenje tolkapona potreban potpisani informirani pristanak bolesnika. [17]

#### **5. Apomorfin**

Apomorfin hidroklorid je subkutana injekcija dopaminskog agonista koja privremeno ublažava tešku akineziju tijekom off razdoblja u bolesnika. Klinički učinak vidljiv je desetak minuta nakon uporabe, a traje najviše do dva sata. [18]



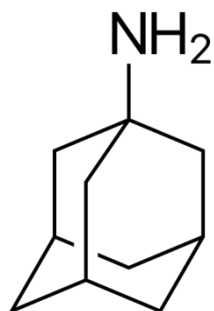
Slika 11 Kemijska struktura apomorfina

### **Neželjeni i štetni učinci**

Početak primjene lijeka uobičajena je pojava mučnine. Zbog toga se koristi antiemetik. Od ostalih neželjenih učinaka pojavljuju se diskinezije, pospanost, bol u prsima, znojenje, hipotenzija te bol na mjestu injekcije. [17]

### **6. Amantadin**

Amantadin je antivirusni lijek kojemu je neočekivano otkriven antiparkinsonički učinak. Mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, ali se pretpostavlja da potiče dopaminsku transmisiju. Eliminira se uglavnom mokraćom, neizmjenjenog oblika. Manje je djelotvoran u usporedbi s levodopom i učinkovit je samo par tjedana od početka primjene. Djelotvoran je u ublažavanju jatrogene diskinezije u bolesnika s uznapredovalom bolešću. [19]



Slika 12 Kemijska struktura amantadina

### **Neželjeni i štetni učinci**

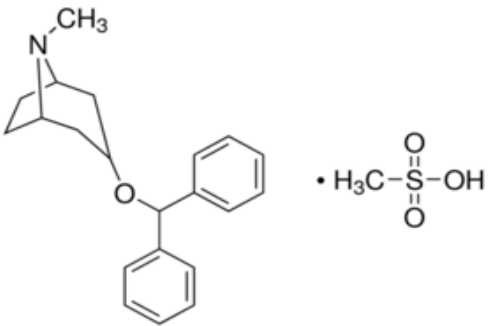
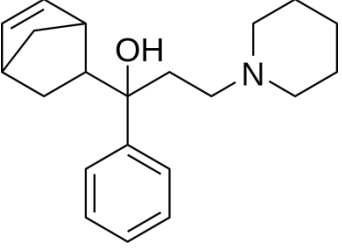
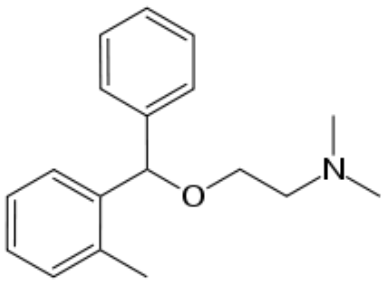
Amantadin ima mnogo neželjenih i štetnih učinaka na središnji živčani sustav koji nestaju prekidom terapije. U štetne učinke ubrajamo motorički

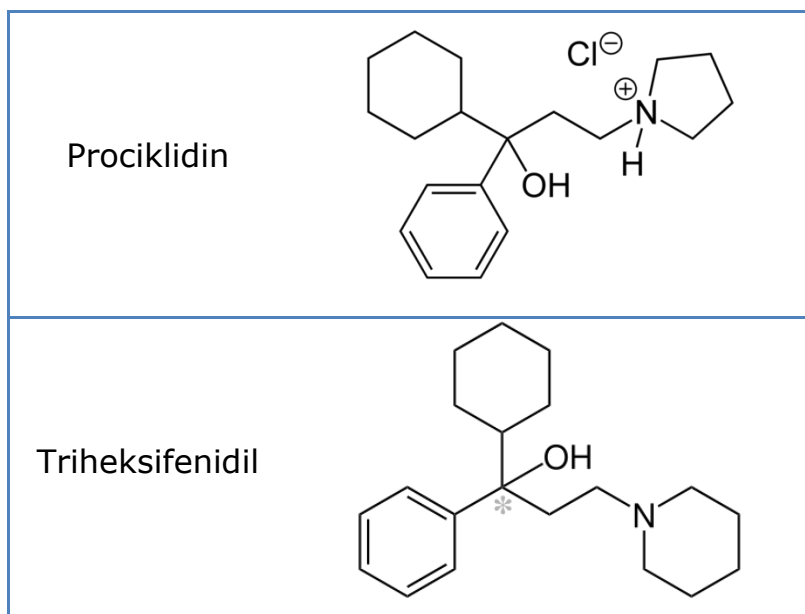
nemir, depresiju, razdražljivost, nesanicu, agitaciju, uzbuđenje, halucinacije i konfuzije. Konzumiranje prekomjerne doze može potaknuti akutnu toksičnu psihozu. Opisani su i slučajevi kožnih promjena kao teleangiektazija koje nestaju prestankom liječenja. Dodatni oprez potreban je u bolesnika s anamnezom epilepsije i zatajenja srca. [17]

## 7. Antagonisti muskarinskih receptora

Postoji mnogo antimuskarinskih blokatora koji pomažu u parkinsonizmu, a razlikuju se po potentnosti i djelotvornosti. Smanjuju tremor i rigidnost, uglavnom ne djeluju na bradikineziju. Češće korišteni antimuskarinski lijekovi prikazani su u Tablici 1. [18]

Tablica 1 Najčešće korišteni antimuskarinski lijekovi

Lijek	
Benztropin mesilat	
Biperiden	
Orfenadrin	



Liječenje antimuskarinskim lijekovima započinje niskom dozom koja se postupno povećava do postizanja terapijskog učinka ili do pojave štetnih učinaka. Ukoliko bolesnik ne reagira na jedan lijek iz ove skupine, može se iskušati drugi. [18]

### **Štetni učinci**

Zabilježen je niz neželjenih i štetnih učinaka na središnji živčani sustav i periferne organe. Povećan broj štetnih učinaka uočen je kod starijih osoba koje prilično loše podnose ove lijekove. Ukoliko se planira prekidanje terapije, doze se trebaju postupno smanjivati kako bi se spriječila egzacerbacija parkinsonizma. [17]

## **8. Kirurško liječenje**

Kirurški tretman se obično provodi u bolesnika s uznapredovalom bolešću koji slabo reagiraju na terapiju lijekovima. Talamotomiju i posteriventralnu palidotomiju su danas zamijenile metode visokofrekventne duboke stimulacije mozga koje uzrokuju reverzibilne funkcionalne lezije i imaju manje štetnih posljedica. Dobre rezultate u kontroli fluktuacija daju stimulacije subtalamičke jezgre ili globusa palidusa pomoću ugrađene elektrode i stimulatora. U nekih bolesnika djelotvorna je i transplantacija dopaminergičnog tkiva. [23]

## 9. Neuroprotektivna terapija

U neuroprotektivnu terapiju ubrajaju se antioksidansi, koenzim Q10, primjena neurotrofičnog čimbenika iz glijе i protuupalni lijekovi. Učinke tih lijekova treba pobliže istražiti. Spomenuto je da rasagilin ima neuroprotektivni učinak. [17]

## 10. Genska terapija

Genska terapija je u kliničkim ispitivanjima faze 2. Ispitivana je sigurnost intrastrijatalne infuzije gena u adenovirusnom vektoru. „Upotrebljeni su: gen za dekarboksilazu glutaminske kiseline (prekursor GABA, inhibicijskog neurotransmitora) koji je infundiran u subtalamičnu jezgru kako bi uzrokovao inhibiciju; gen za aromatsku dekarboksilaciju koji je infundiran u putamen kako bi pojačao konverziju levodope u dopamin; i gen za neurturin (čimbenik rasta koji može poboljšati preživljene dioaminergičnih neurona) koji je infundiran u putamen. Svi su pripravci, čini se, dostatno sigurni, a rezultati upućuju i na djelotvornost.“ [24]

## Lijekovi i djelatne tvari odobrene u RH

U Republici Hrvatskoj u prometu može biti samo onaj lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet dano od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ili Europske komisije (EK). HALMED daje odobrenje za stavljanje u promet za lijekove odobrene kroz nacionalni postupak i zajedničke europske postupke odobravanja lijekova: postupak međusobnog priznavanja (MRP - Mutual Recognition Procedure) i decentralizirani postupak (DCP - Decentralized Procedure), dok EK daje odobrenja za lijekove u centraliziranom postupku. [1] [25]

U RH je odobreno 19 djelatnih tvari za liječenje PB. Jednoj djelatnoj tvari ukinuto je rješenje. S tih 18 djelatnih tvari imamo paletu od 66 lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti. Od toga ih je 15 odobreno centraliziranim postupkom. Za 2 je ukinuto rješenje, a 10 ih nije u prometu (Tablica 2). [26]

Tablica 2 Odobreni lijekovi u RH za liječenje parkinsonove bolesti

Naziv		Djelatna tvar		Lijek je stavljen u promet u RH
1	PK-Merz 100 mg filmom obložene tablete	1	amantadinsulfat	Da
2	Dacepton 10 mg/ml otopina za injekciju u ulošku	2	apomorfinklorid hemihidrat	Ne
3	Akineton 2 mg tablete	3	biperidenklorid	Da
4	Akineton 5 mg/ml otopina za injekciju		biperidenlaktat	Da
5	Mendilex 2 mg tablete		biperidenklorid	Da
6	Bromergon 2,5 mg tablete	4	bromokriptinmesilat	Da
7	Comtan*	5	entakapon	Da
8	Comtess*		entakapon	
9	Entacapone Orion*		entakapon	
10	Entacapone Teva*		entakapon	
11	Numient*	6	levodopa / karbidopa	
12	Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion*	7	levodopa / karbidopa / entakapon	Da
13	Stalevo*		levodopa / karbidopa / entakapon	
14	Corbilta*		levodopa / karbidopa / entakapon	
15	Madopar 125 tablete	8	levodopa, benzerazid	Da
16	Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml intestinalni gel	9	levodopa, karbidopa hidrat	Da
17	Nakom 250 mg/25 mg tablete		levodopa, karbidopa	Da
18	Ongentys*	10	opikapon	
19	Mirapexin*	11	pramipeksoldiklorid hidrat	Da
20	Oprymeas*		pramipeksoldiklorid hidrat	Da
21	Pramipexole Accord*		pramipeksoldiklorid hidrat	
22	Pramipexole Teva*		pramipeksoldiklorid hidrat	
23	Sifrol*		pramipeksoldiklorid hidrat	
24	Pramipeksol Pliva 0,18 mg tablete**		pramipeksoldiklorid hidrat	Trajni prekid opskrbe



25	Pramipeksol Pliva 0,7 mg tablete**		pramipeksoldiklorid hidrat	Da
26	Pramipeksol Pliva 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem		pramipeksoldiklorid hidrat	Ne
27	Pramipeksol Pliva 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem		pramipeksoldiklorid hidrat	Ne
28	Pramipeksol Pliva 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem	12	pramipeksoldiklorid hidrat	Ne
29	Pramipeksol Pliva 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem		Pramipeksoldiklorid hidrat	Ne
30	Pramipeksol Pliva 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem		pramipeksoldiklorid hidrat	Ne
31	Pramipeksol PharmaS 0,18 mg tablete		pramipeksoldiklorid hidrat	Da
32	Pramipeksol PharmaS 0,7 mg tablete		pramipeksoldiklorid hidrat	Da
33	Azilect*		razagilinmesilat	Da
34	Razagilin ratiopharm*	13	razagilinmesilat	
35	Rasagiline Mylan*		razagilin	
36	Ralago 1 mg tablete		razagilinmesilat	Ne
37	Razagilin Sandoz 1 mg tablete		razagilintartarat	Ne
38	Sagilia 1 mg tablete		razagilintartarat	Da
39	Azipron 1 mg tablete		razagilintartarat	Da
40	Razagilin Teva 1 mg tablete	14	razagilinmesilat	Da
41	Razagilin Makpharm 1 mg tablete		razagilintartarat	Da
42	Razagilin Glenmark 1 mg tablete		razagilintartarat	Ne
43	Razagilin Stada 1 mg tablete		razagilintartarat	Da
44	Razagilin Belupo 1 mg tablete		razagilinhemitartarat	Ne
45	Rolpryna SR 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
46	Rolpryna SR 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
47	Rolpryna SR 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
48	Lirona XL 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
49	Lirona XL 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
50	Lirona XL 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
51	Ropinirol PharmaS 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
52	Ropinirol PharmaS 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da

53	Ropinirol PharmaS 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem	15	ropinirolklorid	Da
54	Eminens SR 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
55	Eminens SR 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
56	Eminens SR 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
57	Requip Modutab 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
58	Requip Modutab 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
59	Requip Modutab 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem		ropinirolklorid	Da
60	Eminens 0,25 mg filmom obložene tablete		ropinirolklorid	Da
61	Eminens 1 mg filmom obložene tablete		ropinirolklorid	Nestašica
62	Leganto*	16	rotigotin	
63	Xadago*	17	safinamid	
64	Jumex 5 mg tablete	18	selegilinklorid	Da
65	Tasmar*	19	tolkapon	

## Cilj

Definicija nuspojave obuhvaća svaki neželjeni i štetni događaj koji je posljedica uzimanja lijeka. Nuspojave su potencijalne prijetnje koje umanjuju stvarnu, istinsku vrijednost lijeka, te ih je potrebno pomno pratiti i analizirati. U ovom radu analizirat će se nuspojave koje po ATK klasifikaciji N04 obuhvaćaju lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti.

Analiza nuspojava lijekova za Parkinsonovu bolesti obuhvaćaju:

- Analiza nuspojava s obzirom na dob bolesnika
- Analiza nuspojava s obzirom na spol bolesnika
- Odrediti očekivanost prijavljenih nuspojava, izračunati postotke očekivanosti, usporediti s dostupnim podacima, analizirati postotke očekivanosti prijavljenih nuspojava po lijekovima
- Analizirati ishode prijavljenih nuspojava
- Statistički izračunati omjere ozbiljnih i neozbiljnih nuspojava, povezati s lijekovima, odrediti omjere prijavljenih ozbiljnih slučajeva po lijekovima
- Odrediti omjer monoterapije i politerapije
- Izraziti pripadnost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA, ozbiljnost,
- Analizirati broj prijavljenih slučajeva prema prijavitelju
- Izračunati postotak nuspojava koje su prijavljene korištenjem antiparkinsonika obzirom na ukupan broj prijavljenih slučajeva nuspojava
- Odrediti tipove nuspojava (Tip A ili Tip B)
- Odrediti povezanost između prijavljenog lijeka i nuspojave

## Materijali i metode

U ovom radu analizirane su sve prijave sumnji na nuspojave lijekova koje po ATK sustavu klasifikacije svrstavamo u antiparkinsonike (ATK: N04) zaprimljene u HALMED u razdoblju od 2015. do 2018.

Sve nuspojave na lijekove i medicinske proizvode potrebno je prijaviti, u pisanom obliku, Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, a u slučaju cjepiva i Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, na način kako to, za lijekove, propisuju odredbe Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14.), i Pravilnik o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. 83/13.). Za potrebe ovog istraživanja korišteni su podaci o prijavama nuspojava lijekova za Parkinsonovu bolest. Podaci su bili dostupni u bazi prijavljenih slučajeva nuspojava, Vigibase.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) sredinom svake godine objavi izvješće o nuspojavama za prethodnu godinu. Izvješća su dostupna na internetskim stranicama agencije pod naslovom Farmakovigilancija/Izvješća o nuspojavama. Izvješća su napisana sukladno Zakonu o lijekovima i Pravilniku o farmakovigilanciji. Temeljem tih izvješća HALMED prati zabilježene nuspojave u Republici Hrvatskoj koje su zdravstveni radnici i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet obvezni prijavljivati. HALMED također zaprima i nuspojave prijavljene izravno od pacijenata. Broj prijava sumnji na nuspojave je indikator kvalitete samog sustava prijavljivanja nuspojava te svaka dodatna prijava znači dodatnu informaciju o lijeku za korisnike lijeka i zdravstvene radnike. Zahvaljujući zajedničkim naporima HALMED-a i svih zdravstvenih radnika, pacijenata i nositelja odobrenja za lijekove koji redovito prijavljuju sumnje na nuspojave, Republika Hrvatska se, po kvaliteti i broju prijava nuspojava, izraženo na milijun stanovnika, pozicionirala na visoko 15. mjesto od 115 zemalja svijeta koje sudjeluju u Programu praćenja sigurnosti lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

Nuspojave su analizirane obzirom na dob i spol bolesnika, očekivanost, ozbiljnost, povezanost, vrstu (mehanizam nastanka), ishod, pripadnost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i te prijavitelju s osvrtom na učestalost nuspojava antiparkinsonika u ukupnom broju prijavljenih nuspojava.

Nuspojave/ozbiljni štetni događaji mogu biti ozbiljne i ne-ozbiljne. Nuspojava/štetni događaj se smatra ozbiljnom ako je dovela do: smrti osobe, po život opasnog stanja, potrebe bolničkog liječenja ili produljenja već postojećeg bolničkog liječenja, trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti, razvoja prirođene anomalije ili mane od rođenja; ili ako se radi o ostalim medicinski značajnim stanjima. Ukoliko nuspojave ne ispunjavaju ove kriterije smatraju se ne-ozbiljnim nuspojavama [1]. Ozbiljne nuspojave koje se svrstavaju u kategoriju medicinskih značajnih temelje se na nuspojava kodiranim prema MedDRA-i te su uvrštene na popis "Important medical events" (IME) kojeg HALMED redovito objavljuje na svojim internetskim stranicama.

Obzirom na očekivanost nuspojava može biti očekivana ili neočekivana [2]. Neočekivana nuspojava je svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka, odnosno u uputi za ispitivača za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima [1].

U ovom radu je povezanost nastanka nuspojave i primijenjenog lijeka stupnjem njihove uzročno posljedične veze procijenjena koristeći standardnu metodu Svjetske zdravstvene organizacije (WHO-UMC) za procjenu uzročno-posljedične povezanosti. Ovu standardnu metodu za praćenje nuspojava WHO-UMC razvila je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) u suradnji s nacionalnim centrima koji sudjeluju u programu međunarodnog praćenja nuspojava. Kriteriji za procjenu stupnja povezanosti nuspojave s primjenom lijeka prema WHO-UMC klasifikaciji navedena je u tablici 3.

Tablica 3 Kategorije ocjene uzročno-posljedične povezanosti nuspojave s primjenom lijeka prema WHO-UMC (2015)

Ocjena povezanosti	Kriteriji ocjenjivanja
<b>Sigurna</b>	Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski su sigurno povezani s uzimanjem lijeka
	Ne može se objasniti bolešću ili drugim lijekovima
	Odgovor na prestanak uzimanja lijeka ( <i>dechallenge</i> ) mora biti klinički uvjerljiv
<b>Vjerojatna</b>	Događaj mora biti farmakološki ili fenomenološki definitivan (i.e. objektivan i specifičan medicinski poremećaj ili poznati farmakološki fenomen)
	Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski su vjerojatno povezani s uzimanjem lijeka
	Nije vjerojatno povezan s bolešću ili drugim lijekovima
	Odgovor na prestanak uzimanja lijeka ( <i>dechallenge</i> ) mora biti klinički vjerojatan
	<i>Rechallenge</i> nije potreban
<b>Moguća</b>	Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski su vjerojatno povezani s uzimanjem lijeka, ali također mogu biti objašnjeni bolešću ili drugim lijekom
	Informacija o prestanku uzimanja lijeka može biti nedostupna ili nejasna
<b>Nije vjerojatna</b>	Vremenska povezanost događaja ili laboratorijske abnormalnosti nije vjerojatno povezana s uzimanjem lijeka, ali nije nemoguća
	Bolest ili drugi lijekovi daju moguće objašnjenja
<b>Neklasificirana</b>	Događaj ili laboratorijska abnormalnost postoji
	Potrebno je više podataka za ocjenu ili se trenutno procjenjuju dodatni podaci
<b>Nije moguće ocijeniti</b>	Prijava upućuje na nuspojavu
	Ne može se ocijeniti jer su podaci nedovoljni ili kontradiktorni
	Dodatni podaci ne mogu se pribaviti ili potvrditi

Prema mehanizmu nastanka nuspojave možemo podijeliti u šest skupina označenih slovima A do F [27]. Prva moderna farmakološka klasifikacija nuspojave klasificirala ih je u dvije osnovne skupine, odnosno tip A koja obuhvaća nuspojave ovisne o primijenjenoj dozi te u tip B koja obuhvaća nuspojave neovisne o primijenjenoj dozi [28]. Kasnije su, zbog lakšeg pamćenja, nuspojave tipa A nazvane „augmented“ a nuspojave tipa B „bizarre“. Potom se klasifikacija proširila na dodatne dvije skupine, tip C (chronic) koja obuhvaća nuspojave ovisne o dozi i vremenu primjene te tip D (delayed) koja označava odgođene reakcije [29]. Posljednja skupina podijeljena je na još dodatnu skupinu, tip E (end of use) koja obuhvaća nuspojave ustezanja te u konačnici je uvedena i dodatna skupina, tip F

(failure) koja označava neočekivani izostanak terapijskog učinka. [27] [28] [29] Klasifikacija i obilježja nuspojava prikazane su u tablici 4. [28].

Tablica 4 Klasifikacija nuspojava (Prema I.R. Edwards, Jeffrey K Aronson. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management Lancet 2000; 356: 1255-59)

Vrsta nuspojave		Obilježja	Primjeri	Liječenje
<b>A: ovisna o dozi</b>	<i>Augmented</i>	česte	toksični učinci: toksičnost digoksina, serotoninski sindrom uz primjenu SSRI	smanjiti dozu ili prestanak uzimanja lijeka
		povezane s farmakološkim djelovanjem lijeka		
		predvidljive niska smrtnost	neželjeni učinci: antikolinergički učinci tricikličkih antidepresiva	uzeti u obzir moguće učinke prateće terapije
<b>B: neovisne o dozi</b>	<i>Bizarre</i>	manje česte	imunološke reakcije: preosjetljivost na penicilin	prestanak primjene i izbjegavanje lijeka u budućnosti
		nisu povezane s farmakološkim djelovanjem lijeka	idiosinkrazijske reakcije: maligna hipertermija, pseudoalergija	
		nepredvidljive visoka smrtnost		
<b>C: ovisne o dozi i vremenu</b>	<i>Chronic</i>	manje česte	kortikosteroidima	smanjiti dozu ili prestanak
		ovisne o kumulativnoj dozi lijeka	uzrokovana supresija osi hipotalamus- hipofiza - nadbubrežna žlijezda	uzimanja lijeka; prestanak primjene može biti postepeni
<b>D: ovisne o vremenu</b>	<i>Delayed</i>	manje česte	teratogenost	često se ne mogu liječiti
		obično ovisne o dozi pojavljuju se ili postaju vidljive nakon prestanka uzimanja lijeka	kancerogenost  tardivna diskinezija	
<b>E: ustezanje</b>	<i>End of use</i>	manje česte	reakcija ustezanja na opijate	ponovna primjena lijeka uz
		javljaju se brzo nakon prestanka uzimanja lijeka	ishemija miokarda  (nakon prestanka uzimanja β-blokatora)	postepeno smanjenje doze do prestanka uzimanja lijeka
<b>F: neočekivani izostanak terapijskog učinka</b>	<i>Failure</i>	česte	neodgovarajuće doziranje oralnih kontraceptiva, osobito kada se koriste u kombinaciji sa specifičnim induktorima enzima	povećanje doze lijeka  uzeti u obzir moguće učinke prateće terapije
		ovisne o dozi često uzrokovane interakcijama lijevkova		

Ishodi nuspojava definirani su sukladno ICH smjernici E2B(R2) te su obrađene nuspojave svrstane u sljedeće kategorije: oporavak bez posljedice, oporavak s posljedicom, oporavak u tijeku, nuspojava u tijeku, smrt te nepoznato [30]. Smrtni ishod je označen ukoliko je postojala mogućnost povezanosti s nuspojavom/događajem. Imajući u vidu poteškoću u odluci između „nuspojava/događaj uzrokovala je smrt“ te „nuspojava/događaj značajno je doprinijela smrtnom ishodu“, ICH smjernica oba slučaja uvrštava u istu kategoriju.

Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom pomoću programa Excel 2010.



## Rezultati

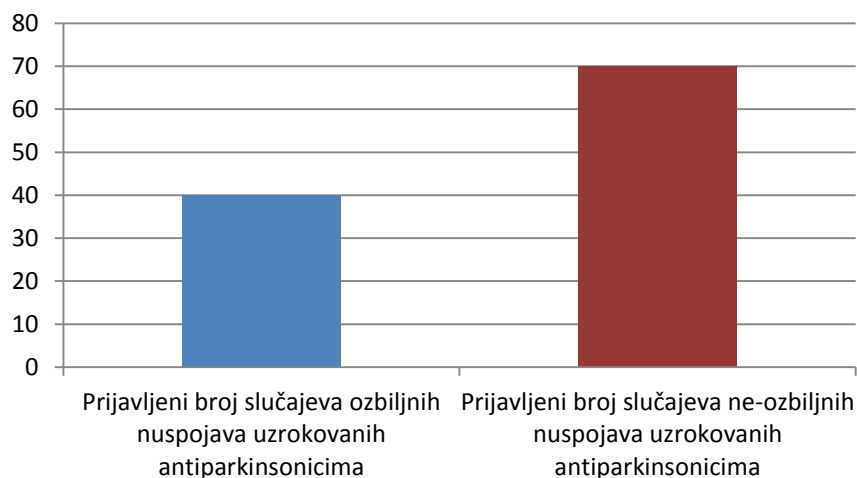
U razdoblju od 2015. do 2017. prijavljeno je 331 nuspojava lijekova za Parkinsonovu bolest u 110 prijavljenih slučajeva. 160 nuspojava bilo je ozbiljno (48,34 %). Analizom ozbiljnosti na razini slučajeva, identificirano je 40 ozbiljnih slučajeva (36,36 %) (slika 13).

U tablici 5 je prikazan udio prijavljenih slučajeva povezanih sa primjenom antiparkinsonika u ukupnom broju svih prijavljenih slučajeva za 2015, 2016 i 2017 godinu te ukupno za period. U promatranom razdoblju raste broj prijavljenih slučajeva uzrokovanih antiparkinsonicima .

Tablica 5 Prijavljeni slučajevi nuspojava na sve lijekove i prijavljeni broj slučajeva nuspojava uzrokovanih antiparkinsonicima u razdoblju od 2015. do 2017.godine

Godina	2015 N(%)	2016 N(%)	2017 N(%)	2015- 2017 N(%)
Prijavljeni slučajevi nuspojava na sve lijekove	3519	3486	3500	10 505
Prijavljeni broj slučajeva nuspojava uzrokovanih antiparkinsonicima i udio u ukupnom broju	25 0,71%	42 1,20%	43 1,23%	110 1,05%

**Prijavljeni broj slučajeva ozbiljnih i ostalih nuspojava uzrokovanih antiparkinsonicima u razdoblju od 2015. do 2017. godine**



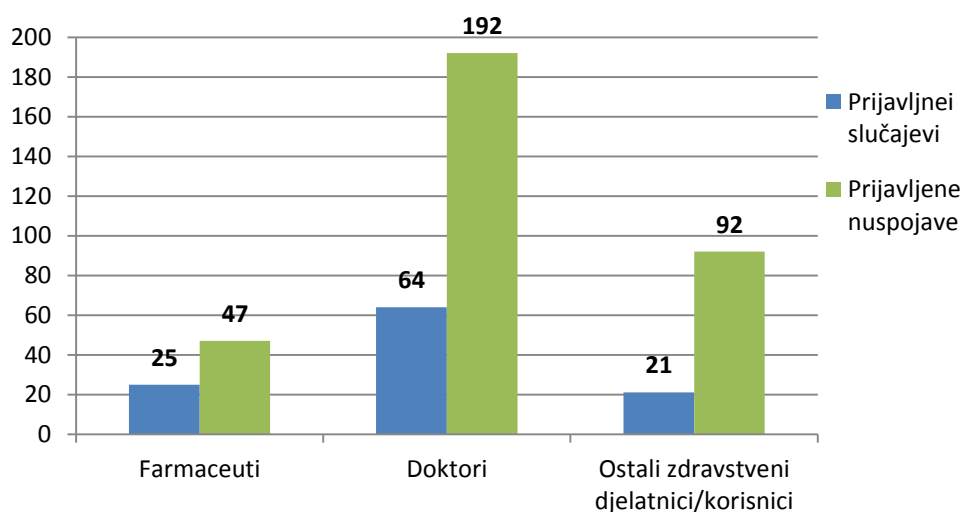
Slika 13 Prijavljeni broj slučajeva ozbiljnih i ostalih nuspojava uzrokovanih antiparkinsonicima u razdoblju od 2015. do 2017. godine

U razdoblju od 2015. do 2017. godine prijavljeno je 110 slučajeva nuspojava uzrokovanih antiparkinsonicima. U tih 110 slučajeva prijavljena je 331 nuspojava. Više od polovine (50,6%) ukupnog broja prijava zaprimljenih u 2015. godini uputili su liječnici. Udio ljekarnika u prijavama sumnji na nuspojave u 2015. godini iznosio je 36,9%. I broj prijava zaprimljenih od pacijenata odnosno korisnika lijeka kontinuirano raste. Najveći broj prijavitelja nuspojava u liječenju Parkinsonove bolesti u skladu s izvješćem bili su liječnici, čineći 59%. Farmaceuti ih slijede sa 25 prijavljena slučaja, a ostala 21 slučaja vezana su uz ostale zdravstvene djelatnike i korisnike. Rezultati su prikazi tablicom 6 i slikom 14.

Tablica 6 Prijavitelji nuspojava u razdoblju od 2015. do 2017. godine

Prijavitelji	Farmaceuti	Doktori	Ostali zdravstveni djelatnici/korisnici
Prijavljeni slučajevi	25	64	21
Postotak prijavljenih slučajeva	22,94%	58,72%	19,27%
Prijavljene nuspojave	47	192	92
Postotak prijavljenih nuspojava	14,51%	59,26%	28,40%

## Prijavljeni slučajevi i nuspojave u odnosu na prijavitelje



Slika 14 Prijavljeni slučajevi i nuspojave u odnosu na prijavitelje

HALMED je u razdoblju od 2015. do 2018. godine zaprimio 238 nuspojave tipa A (71,9%) i 29 nuspojave tipa B (8,76%) (tablica 7).

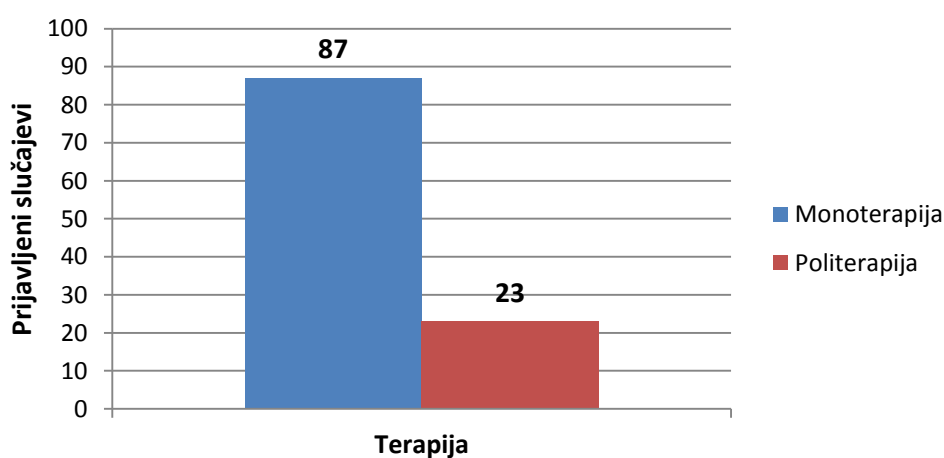
Tablica 7 Broj i postotak prijavljenih tipova nuspojava

	Tip A	Tip B	Nije primjenjivo	Ukupno
<b>Broj</b>	238	29	64	331
<b>Postotak</b>	71,90%	8,76%	19,34%	100,00%

Nije rijedak slučaj da pacijenti tijekom svog života paralelno koriste više lijekova za ostvarivanje svojih osnovnih životnih potreba. Slika 15 prikazuje broj slučajeva u kojem je prema prijavljenim podacima pacijent koristio jedan (monoterapija) ili više lijekova (politerapija<sup>1</sup>).

<sup>1</sup> Politerapija-koristilo se više lijekova u tretamnu bolesti. Mogu biti različiti antiparkinsonici ili neki drugi lijekovi; npr. akineton i aspirin

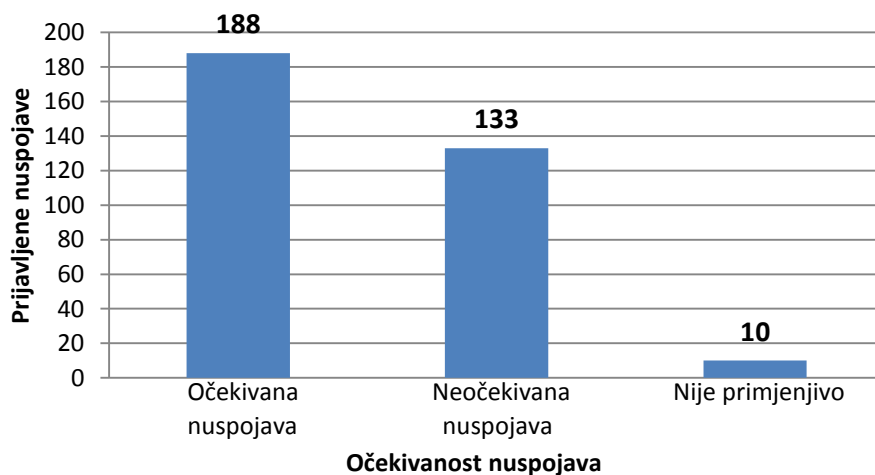
## Prijavljeni lijek primijenjen u monoterapiji i politerapiji



Slika 15 Broj prijavljenih lijekova u monoterapiji i politerapiji

Kao što je već rečeno prijava nuspojava je veoma bitna kako bi se kontinuirano skupljali podaci o lijekovima i pacijentima, te kako bi njihovom analizom mogli proaktivno djelovati. Očekivane nuspojave su one nuspojave koje se nalaze u sažetku opisa svojstava lijeka ili u uputi za ispitivača. Potrebno je provesti kvalitetnu analizu prijavljenih nuspojava iz razloga što je moguće da se pojedine nuspojave pojavljuju češće no što je to bilo tijekom kliničkih ispitivanja, pošto ga korisnici ne koriste u kontroliranim uvjetima. Analizom neočekivanih nuspojava potencijalno se pronalaze nove nuspojave za korišteni lijek. Kao što je vidljivo na slici 16 od ulupnog prijavljenog broja nuspojava lijekova za Parkinsonovu bolest 56,8% čine očekivane nuspojave, 40,18% neočekivane, 3,02% ih nije primjenjivo.

## Očekivanost prijavljenih nuspojava



Slika 16 Očekivanost prijavljenih nuspojava

Analiziranjem neočekivanih nuspojava uočilo se kako su najčešće neočekivane nuspojave: namjerno predoziranje, pokušaj samoubojstva, padanje u nesvijest, nelagoda u prsima i smrtni slučajevi. Kod intestinalnog gela koji sadrži levodopu/ karbidopu uočen je problem kod postavljanja uređaja. U tablici 8 prikazane su najčešće neočekivane nuspojave.

Tablica 8 Najčešće prijavljene neočekivane nuspojave

	Neočekivane nuspojave	Broj prijavljenih nuspojava
1	Namjerno predoziranje	20
2	Pokušaj samoubojstva	18
3	Problem prilikom postavljanja uređaja	4
4	Nelagoda u prsima	3
5	Smrt	3

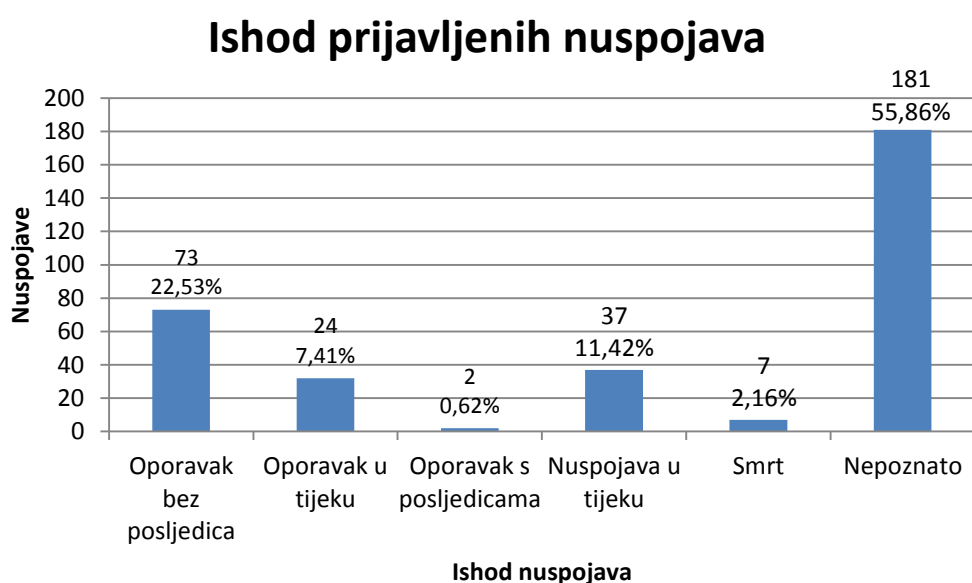
Jedna od stavki u obrascu za prijavu nuspojave je i ishod nuspojave. Ishod nuspojave može se kategorizirati u 6 kategorija:

- oporavak bez posljedice
- oporavak u tijeku
- oporavak s posljedicama
- nije oporavljeno

- smrt
- nepoznato

Rezultati dobiveni analizom lijekova za Parkinsonovu bolest pokazuju da najveći postotak otpada na kategoriju nepoznato, 55,86%. Najmanji postotak otpada na smrtne slučajeve. Statističkom analizom utvrđeno je da je sedam nuspojava bilo uzrokom 3 smrti u 3 slučaja. Raspodjela ishodnih postotaka prikazano je u slikom 17.

Deset lijekova zabilježeno je pod kategorijom nuspojave u tijeku. Prijavljeno je 15 nuspojava od kojih je 67% očekivano. Smrtni slučajevi su uočeni u 3 prijavljena slučaja, od koja su sva 3 uzrokovana terapijom levodope . Posrijedi može biti i progresija bolesti u pitanju. Razagilin je uzrokovao 2 nuspojave čiji je ishod bio oporavak s posljedicama, dok su 73 nuspojave riješene sa oporavkom bez posljedica. U tome je najviši postotak zapažen za rotigotin.



Slika 17 Ishod prijavljenih nuspojava

Nuspojave su zabilježene prilikom korištenja 16 lijekova i 9 različitih djelatnih tvari. Najviše lijekova sadrži ropinirolum kao djelatnu tvar. U tablici 9 prikazani su lijekovi i pripadajuće djelatne tvari za koje su prijavljene nuspojave.

Tablica 9 Popis lijekova za Parkinsonovu bolest i njihovih djelatnih tvari za koje su prijavljene nuspojave

Lijek	Djelatna tvar
1 Eminens SR	
2 Requip Modutab	1 Ropinirolklorid
3 Rolpryna SR	
4 Ropinirol PharmaS	
5 Mirapexin	
6 Pramipeksol Pliva	2 Pramipeksoldiklorid hidrat
7 Pramipeksol PharmaS	
8 Azilect	
9 Razagilin Markpharm	3 Razagilinmesilat
10 Duodopa	
11 Nakom	4 Levodopa/karbidopa
12 PK Merz	5 Amantadinsulfat
13 Akineton	6 Biperidenklorid
14 Madopar	7 Levodopa/benzerazid
15 APO-go PFS	8 Apomorfinklorid hidrat
16 Bromergon	9 Bromokriptinmesilat

Biperiden je lijek koji je zabilježio najviše prijavljenih nuspojava. Djelatna tvar lijeka je biperidenklorid. Koristi se za liječenje svih oblika parkinsonizma. Prema sažetku opisa svojstva lijeka nema nuspojava koje se prema učestalosti pojavljuju često i manje često. Prijavljeno je 89 nuspojava, a 53,41% je bilo očekivanih nuspojava. Od očekivanih nuspojava zabilježena je somnolencija, tj.nagla potreba za snom i agitacija u 7 od 28 prijavljenih slučajeva. Od neočekivanih se iznimno istaklo namjerno predoziranje koje je vidljivo u 64% slučajeva.

Bromokriptin je lijek koji ima visok postotak očekivanih nuspojava. Pomoćna tvar je laktat hidrat kao i kod biperidena. Prijavljeno je 26 nuspojava, od kojih je približno 58% očekivanih. Od neočekivanih nuspojava važno je istaknuti 2 trovanja, a od očekivanih nuspojava najviše su se istakle prijave vrtoglovica i mučnina.

Lijek levodopa s karbidopom se negativno istakao po prijavi 3 smrtna slučaja i visokom broju prijavljenih nuspojava, njih 77.

Tablicom 10 su prikazani opisani lijekovi koji su se istakli s najviše prijavljenih slučajeva nuspojava.

Tablica 10 Antiparkinsonici s najviše prijavljenih slučajeva nuspojava

Lijekovi	Slučajevi	Nuspojave	Postotak nuspojave	očekivanih	Zapažanja
<b>Biperiden</b>	29	89	41,57		18 pokušaja samoubojstva 1 trovanje djeteta
<b>Bromokriptin</b>	10	26	63,33		2 dječja trovanja
<b>Levodopa s karbidopom</b>	18	77	42,86		3 smrtna slučaja

Gledajući prijavljene nuspojave s obzirom na djelatne tvari, rezultati su malo drugačiji. Djelatna tvar levodopa uzrokovala je najveći broj prijavljenih nuspojave. Slično rezultatima lijekova koji su imali najviše prijavljenih nuspojave ističe se i biperiden. U tablici 11 prikazani su rezultati djelatnih tvari koji su uzrokovali najviše prijavljenih nuspojave.

Tablica 11 Djelatne tvari s najviše prijavljenih nuspojave

Djelatna tvar	Broj slučajeva nuspojave	Broj prijavljenih nuspojave	Broj neočekivanih nuspojave
Levodopa	32	113	47
Biperidenum	29	88	47
Ropinirolum	11	33	10
Rotigotine	11	25	16
Pramipeksol	6	18	2

U Tablici 12 prikazan je odnos prijavljenih nuspojave i dob pacijenata. U najviše slučajeva starost pacijenta je nepoznata ili je vezana uz pacijente starije od 75 godina. Najmanje prijavljenih nuspojave zabilježeno je kod djece do 23 mjeseca.

Tablica 12 Odnos prijavljenih nuspojave i dob pacijenata

Godina	2015		2016		2017		2015-2017	
Starost pacijenta	Slučajevi	Postotak	Slučajevi	Postotak	Slučajevi	Postotak	Slučajevi	Postotak
28 dana do 23 mjeseca					1	2,3	1	0,91
2 - 11 godina					2	4,7	2	1,82
12 - 17 godina					2	4,7	2	1,82
18 - 44 godina	6	24	5	11,9	5	11,6	16	14,55
45 - 64 godina	7	28	8	19,1	8	18,6	23	20,91
65 - 74 godina	4	16	5	11,9	2	4,7	11	10
≥ 75 godina	4	16	8	19	9	20,9	21	19,09
Nepoznato	4	16	16	38,1	14	32,5	34	30,9
<b>Ukupno:</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	<b>110</b>	<b>100</b>



U tablici broj 13 prikazana je raspodjeljenost nuspojava po spolu. Ukupno je bilo prijavljeno 110 slučajeva nuspojava. 2015. i 2016. godine zabilježeno je više slučajeva kod žena. 2015. godine broj nuspojava kod žena iznosio je 15, a 2016.godine taj broj se povećao za 10 slučajeva. 2017. godine zabilježeno je više slučajeva nuspojava kod muškaraca, njih 23. Od 110 zabilježenih slučajeva oko 55% ih je uočeno kod žena.

Tablica 13 Odnos nuspojava s obzirom na spol pacijenata

Godina Spol	2015		2016		2017		2015-2017	
	Broj	Postotak	Broj	Postotak	Broj	Postotak	Broj	Postotak
Ženski	15	60	25	59,5	20	46,5	60	54,55
Muški	10	40	16	38,1	23	53,5	49	44,55
Nepoznato			1	2,4			1	0,9
<b>Ukupno:</b>	25	100	42	100	43	100	110	100

## Rasprava

Praćenje nuspojava nakon davanja odobrenja je od iznimne važnosti jer dobivamo nove podatke o lijekovima koji nisu bili uočeni u kliničkoj fazi istraživanja lijeka. Potrebno je pomno analizirati sve nuspojave kako bi pravovremeno mogli reagirati.

Tijekom 2015. godine HALMED je zaprimio ukupno 3259 prijava spontanim prijavljivanjem nuspojava od strane zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka. Lijekovi za liječenje bolesti živčanog sustava prednjače u prijavljenim nuspojavama. Godine 2015. prijavljeno je 25 slučajeva nuspojava uzrokovanih lijekovima za Parkinsonovu bolest što je činilo 0,72% ukupno prijavljenih slučajeva. Godinu kasnije, prijavljena su 42 slučaja, a 2017. godine prijavljeno ih je 43. Podaci su prikazani u tablici broj 5. Ovim podacima vidimo pozitivan trend rasta prijave nuspojava.

Postoci prijavljenih nuspojava vezanih uz antiparkinsonike su izrazito niski. Mogući razlozi za to su da terapija koju koriste pacijenti im izrazito odgovara ili da mnoge nuspojave nisu prijavljene. Vrlo je vjerojatno da mnoge nuspojave nisu prijavljene iz razloga što pacijenti i naša okolina nisu i dalje svjesni kako je to vrlo bitno za liječnike, farmaceute, proizvođače lijekova i na kraju buduće pacijente. Moguće je i to, da u RH nema mnogo oboljelih od PB ili im ona nije dijagnosticirana. Prijavljeni slučajevi vezani uz antiparkinsonike su u rastućem trendu.

Nuspojave obuhvaćaju 3-7% svih hospitaliziranih slučajeva te značajno povećavaju mortalitet i morbiditet. Nuspojave se mogu proučavati na mnogo načina te svaki od njih ima svoje prednosti i mane. Najčešće korišteni pristup je ispitivanje lijeka od interesa u kombinaciji s nekim drugim lijekom na životinjama. Glavna mana je ta da se fiziologija životinja i ljudi bitno razlikuje, te se u startu mora pripaziti na to jer je vrlo vjerojatno da će se prilikom prvih aplikacija lijeka uočiti nove i drugačije reakcije. Od 110 prijavljenih slučajeva, 87 ih je koristilo samo 1

lijek. Ostatak je uz antiparkinsonik/e koristio i druge lijekove. Prema španjolskoj farmakovigilancijskoj bazi podataka [31] pacijenti su uz antiparkinsonike najčešće koristili analgetike te antipsihotike. Malo je zabilježenih slučajeva koji su uz antiparkinsonike koristili cistostatike ili kortikosteroide.

Kod starijih pacijenata češće se pojavljuju nuspojave [32]. Najčešće zbog toga što ti pacijenti koriste više od jednog lijeka za svoju terapiju. Taj učinak se pogoršava s obzirom na godišnja doba. Primjerice u Francuskoj je 2003. godine zabilježeno više nuspojava nego 2002. godine. Jedan od najvjerojatnijih učinaka je taj da je 2003. godine u Francuskoj zabilježen najduži toplinski val nakon 1794. godine u Bejingu, Kini. Temperature iznad 39°C nisu uobičajene i ne podnose se lako. U tom periodu u Francuskoj zabilježen je veliki postotak metaboličkih ADR-ova. Većina njih odnosila se na dehidrataciju i gubitak elektrolita. Zabilježeni su i slučajevi somnolencije, vrtoglavice, dezorijentacije, povraćanja, mučnine, ortostatske hipotenzije i pada u komu. U Hrvatskoj najviše nuspojava zabilježeno je u pacijenata starosti između 45 i 64 godine. Od ukupno prijavljenih slučajeva to obuhvaća oko 20% prijavljenih slučajeva. 2015. godine prijavljeno je 7 slučajeva koji čine 28%, a 2016. i 2017. godine prijavljeno je 8 slučajeva, tj. 19,1% i 18,6% od prijavljenih nuspojava vezanih za antiparkinsonike. Uobičajeno je da se bolest pojavi oko 50. godine života. Rezultati su u korelaciji s tim pošto najčešće se nuspojave pojavljuju na početku primjene terapije. Najmanje nuspojava zabilježeno je u djece od 28 dana do 17.godine što je razumljivo pošto se bolest u prosjeku javlja tek nakon 50.godine. Zapravo, ti slučajevi nisu relevantni za ovo istraživanje pošto se odnose na slučajan doticaj djece s lijekom. Lijekovi su kod djece uzrokovali mučninu, povraćanje i vrtoglavicu što upućuje na trovanje. U istraživanom periodu prijavljeno je 5 slučajeva. Svi slučajevi su prijavljeni u 2017.godini. Prema studiji Nicolai Nistora i suradnika [33] najčešće trovanje djece uzrokovano je paracetamolom, benzodiazepinima i antibioticima. Zabilježeni su i slučajevi trovanja

lijekovima za Parkinsonovu bolest. Najčešći uzroci trovanja bili su obiteljski problemi, problemi u školi ili svađa s curom ili dečkom. To su tipični problemi adolescenata. U RH većina prijavljenih slučajeva trovanja adolescenata veže se uz slučajan doticaj s lijekom. Bromergon je lijek koji je zabilježio najviše dječjih trovanja, tj 40%. Bromoergon sadrži bromokriptinmesilat kao djelatnu tvar. Prema istraživanju Medicinskog fakulteta u Bukureštu predoziranja kod djece najčešće su zabilježana kod lijekova za smirenje, te je tek 1 od 151 slučaja zabilježen trovanjem bromokriptinom.

Više je zabrinjavajući podatak, taj, da se korištenjem lijeka *Akineton*, čija je djelatna tvar biperidenklorid pokušalo više od 50% prijavljenih slučajeva pokušalo ubiti. Ta nuspojava nije navedena ni u opisu sažetka lijeka ni u uputi lijeka. Uz *Akineton* u RH je registriran i lijek *Mendilex* koji sadrži istu djelatnu tvar, no kod njega nije prijavljena niti jedna nuspojava. Biperiden je antikolinergik, te kada se značajna količina unese u tijelo može se pojaviti toksična reakcija poznata kao antikolinergički sindrom. Događa se slučajno ili namjerno kao posljedica uzimanja lijeka. Antikolinergički lijekovi nisu poznati kao lijekovi koji se lako podnose pogotovo zato što su nuspojave izrazito neugodne i ne potiču euforiju. Bitno je istaknuti da je kod biperidena vrlo mali rizik za stvaranjem ovisnosti. U istraživanju predoziranja biperidenom u pasa, predoziranje biperidenom karakterizirano je sniženim impulsom i kardiogeničkim šokom. Uspoređuje se s orfenadrinom kao potencijalna opasnost u pacijenata koji žele počinuti samoubojstvo! Tome u prilog ide studija nacionalnog instituta forenzičke toksikologije kojom su analizirani posmrtni uzorci koji su sadržavali antikolinergičke antiparkinsonike. Od 69 slučajeva njih 57 je sadržavalo orfenadrin, a 8 biperiden. U RH je od 87 prijavljenih slučajeva 47 povezano s pokušajem namjernog predoziranja i pokušaja samoubojstva. Ovi rezultati su vrlo zabrinjavajući te bi na ovu informaciju trebalo reagirati.

Uz biperiden se ne vežu smrtni slučajevi. Smrtni slučajevi vezani su uz intestinalni gel koji sadrži levodopu i karbidopu kao djelatne tvari koji se koristi u uznapredovaloj bolesti . Od 18 prijavljenih slučajeva 3 su smrtna. Za 2 od 3 slučaja veže se kardio-respiratorni zastoj. Prema provedenim studijama Marianne Udd i suradnika [34] zabilježeni su i raniji smrtni slučajevi korištenjem kombinacije djelatne tvari karbidope i levodope.

Kao što je i za očekivati više je prijavljeno očekivanih nuspojava, njih 188. Broj neočekivanih nuspojava je iznenađujuće veliki, 131. Čak njih 40-ak otpada na namjerno predoziranje i pokušaj samoubojstva. Većina tih slučajeva vezana je uz *Akineton* te rad uređaja Duodope. Iako smo među vodećim državama u prijavljivanju nuspojava i dalje mnogo nuspojava nije prijavljeno. U prilog tome ide i provedeno istraživanje 2016. godine kojim se htjelo ispitati stavove i čimbenike koji utječu na spontano prijavljivanje nuspojava od strane javnih i bolničkih ljekarnika u RH. Rezultati su pomalo iznenađujući. 41,72% ispitanika u godini dana nije prijavilo ni jednu nuspojavu, dok je 71,88% ispitanika odgovorilo da ne prijavljuje sve nuspojave na koje posumnjaju. U RH najveći broj nuspojava prijavljuju liječnici, 192 nuspojave. Najmanje nuspojava su prijavili farmaceuti, njih 47.

Prema studiji Santiago Perez-Lloreta [35] broj prijavljenih nuspojava približno je jednak u oba spola. U RH više je nuspojava prijavljeno u žena, oko 55%. Uspoređujući s podacima francuske baze podataka, u RH je prijavljeno 5% više nuspojava u žena. Uspoređujući prijavljene nuspojave s obzirom na djelatnu tvar podaci iz spomenute studije ne razlikuju se previše. Najviše zaprimljenih slučajeva zabilježeno je kod levodope, njih čak 95, što čini 28,7% od svih prijavljenih nuspojava uzrokovanih antiparkinsonicima.

## Zaključak

-U razdoblju od 2015. do 2018. godine prijavljeno je 110 slučajeva nuspojava uzrokovanih antiparkinsonicima u kojima je opisana 331 nuspojava.

-110 prijavljenih slučajeva nuspojava činilo je 1,05% od ukupno prijavljenih slučajeva nuspojava u istraživanom periodu. 2017. godina zabilježila je najviše prijavljenih slučajeva nuspojava, njih 43 što je činilo 1,23% od ukupno prijavljenih slučajeva nuspojava te godine.

-Ozbiljni slučajevi činili su 36,36% od ukupno prijavljenih slučajeva nuspojava u analiziranom periodu. Njih 24 uzrokovalo je produljenu hospitalizaciju, a 3 su bile povezane sa smrću pacijenata.

-Liječnici su najčešće prijavili nuspojava, čak su prijavili 59,26% nuspojava uzrokovanih primjenom antiparkinsonika.

-Najveći broj prijavljenih nuspojava bile su tip A.

-Od 110 prijavljenih slučajeva, nizak udio korisnika je za svoju terapiju koristio više od jednog lijeka. Prijavljena su 23 takva slučaja.

-Očekivane nuspojave čine približno 55% od ukupno prijavljenih nuspojava uzrokovanih antiparkinsonicima. Analizom neočekivanih nuspojava došlo se do zaključka da najveći dio otpada na namjerna predoziranja i pokušaje samoubojstva. Te nuspojave usko su povezane s djelatnom tvari biperiden. Potreban je oprez kod primjene ove djelatne tvari jer je u ispitivanom razdoblju zabilježeno 18 slučajeva namjernog trovanja i pokušaja samoubojstva. Zabilježena su i 3 smrtna slučaja s levodopom. Djelatna tvar levodopa je također zabilježila najviše prijavljenih nuspojava, njih čak 113. Usporedbom podataka s francuskom bazom podataka zaključeno je kako je levodopa djelatna tvar koja uzrokuje najviše nuspojava.

-S obzirom na spol i dob korisnika antiparkinsonika, više je nuspojava zabilježeno kod žena. Uspoređujući to sa rezultatima koje je provela Španjolska može se reći da se vide razlike, pošto je u Španjolskoj približno jednak broj prijavljenih nuspojava i kod žena i kod muškaraca. Dob korisnika je povezana s uzrokom nuspojava. Najveći broj nuspojava javlja se u dobnoj skupini od 45 do 64 godine. To je u skladu s istraživanjima koja su pokazala da se Parkinsonova bolest najčešće javlja u 50-ima.

## Literatura

- [1] Hrvatski sabor, »Narodne novine,« Zagreb, 2013.
- [2] Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, »Pravilnik o farmakovigilanciji,« 19 listopada 2009. [Mrežno]. Available: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2009\\_10\\_125\\_3091.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2009_10_125_3091.html).
- [3] J. Montastruc, A. Sommet, H. Bagheri, M. Lapeyre-Mestre, »Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database,« *British Journal of Clinical Pharmacology*, br. Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique de la Faculté de Médecine, UMR-INSERM U 1027 Equipe de, p. 4, 2011.
- [4] Commission staff working document,, »Annex 2 of the Report on the impact assessment of strengthening and rationalising EU Pharmacovigilance,« Commission of the European Communities, Brussels, 2008.
- [5] Bordet R, Gautier S, le Louet H, »Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients,« *NCBI*, 2001.
- [6] K. Martin, B. Bégaud, P. Latry, G. Miremont-Salamé, A. Fourrier, N. Moore, »Differences between clinical trials and postmarketing use,« *NCBI*, 2004.
- [7] WHO, The safety of medicines in public health programmes; Pharmacovigilance an essential tool, France: WHO, 2006.
- [8] Janet Sultana, Paola Cutroneo and Gianluca Trifirò, »Clinical and economic burden of adverse drug reactions,« *NCBI*, p. December, 2013.
- [9] Beijer HJ, de Blaey CJ, »Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies,« *NCBI*, 2002.
- [10] S. J. M. N. Ivan Damjanov, Patologija, Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
- [11] D. Jonjić, »Uloga ljekarnika u terapiji i liječenju Parkinsonove bolesti,« u *Klinički pristup liječenju bolesti*, Medicus, 2014, p. 13.
- [12] Vesna Brinar i suradnici, Neurologija za medicinare, Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
- [13] Allison Wright Willis, B. A. Evanoff, Min Lian, S. R. Criswell, B. A. Racette, »Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: A population based study of US medicare beneficiaries,« *NCBI*, 2010.
- [14] Farrer, Matthew James, »Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects,« *Nature*, br. 13, 2006.



- [15] H. Guyton, Medicinska fiziologija, Zagreb: Medicinska naklada, 2012.
- [16] Ahmad R. A. S. A. Sulaiman, A. A. Saperi, R. Jamal, N. M. Ibrahim, A. Murad, »MicroRNAs and target genes as biomarkers for the diagnosis of early onset of parkinson disease,« *NCBI*, 2017.
- [17] Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor, Temeljna klinička farmakologija, Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
- [18] H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. K. Moore, Farmakologija, Zagreb: Golden Marketing-Tehnička knjiga, 2006.
- [19] D. V. Igor Francetić, Klinička farmakologija, Zagreb: Medicinska naklada, 2007.
- [20] S. A. Molloy, E. N. Rowan, D. J. Burn, »Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies,« *BMJ*, 2006.
- [21] Lakartidningen, Lökk J., »Treatment with levodopa can affect latent B12 and folic acid deficiency,« *NCBI*, 2003.
- [22] D. Kuštrak, Farmakognozija Fitofarmacija, Zagreb: Golden Marketing-Tehnička knjiga, 2005.
- [23] Beso JA, Rodriguez MC, Gorospe A, Guridi J, Alvarez L, Macias R, »Surgical treatment of Parkinson's disease,« *NCBI*, 1997.
- [24] L. R. Feng, K. A. Maguire-Zeiss, »Gene therapy in Parkinson's disease: rationale and current status,« *NCBI*, 2011.
- [25] Ministarstvo zdravlja, »Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet,« 2013. [Mrežno].
- [26] HALMED, »Baza lijekova (ATK N04),« 2018. [Mrežno]. Available: [www.halmed.hrijekovi/Baza-lijekova/#rezultati](http://www.halmed.hrijekovi/Baza-lijekova/#rezultati).
- [27] I. R. Edwards, J. K. Aronson, »Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management,« *Lancet*, Sv. 1 od 2356:1255-59, 2000.
- [28] T. Rawlins, »Pathogenesis of adverse drug reactions,« *Oxford, Oxford University Press*, Sv. 1 od 1985:12-38.
- [29] A. Grahame-Smith, »Adverse drug reactions. U: The Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy,« *Oxford: Oxford University Press*, Sv. 1 od 1984:132-57.
- [30] »ICH Harmonised Tripartite Guideline, Maintenance of the ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports E2B(R2). Step 4 version,« [Mrežno]. Available: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/Step4](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/Step4)

/E2B\_R2\_Guideline.pdf. [Pokušaj pristupa 15 10 2016].

- [31] U. Lertxundi, A. I. Ruiz, M. Á. S. Aspiazu, »Adverse Reactions to Antipsychotics in Parkinson Disease: An Analysis of the Spanish Pharmacovigilance Database,« *Clinical Neuropharmacology*, svez. 38, p. 3, 2015.
- [32] F. Michenot, A. Sommet, H. Bagheri, M. Lapeyre-Mestre, »Adverse drug reactions in patients older than 70 years during the heat wave occurred in France in summer 2003: a study from the French Pharmacovigilance Database,« *Wiley InterScience*, 2006.
- [33] N. Nistor, C. Jitareanu, O. E. Frasinariu, I. M. Ciomaga, A. Luminita Rugina, V. Streanga, »Epidemiologic profile and triggering factors of voluntary poisoning in teenagers,« *NCBI*.
- [34] Marianne Udd, J. Lyytinen, J. Eerola-Rautio, A. Kenttämies, O. Lindström, L. Kylänpää, E. Pekkonen, »Problems related to levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease,« *NCBI*, 2017.
- [35] S. Perez-Lloret, E. Bondon-Guitton, Olivier Rascol, J.-L. Montastruc and the French association of Regional Pharmacovigilance Database, »Adverse Drug Reactions to Dopamine Agonists: A Comparative Study in the French Pharmacovigilance Database,« *NCBI*.

## Kazalo tablica

Tablica 1 Najčešće korišteni antimuskarinski lijekovi.....	23
Tablica 2 Odobreni lijekovi u RH za liječenje parkinsonove bolesti .....	26
Tablica 3 Kategorije ocjene uzročno-posljedične povezanosti nuspojave s primjenom lijeka prema WHO-UMC (2015) .....	32
Tablica 6 Prijavitelji nuspojava u razdoblju od 2015. do 2017.godine.....	36
Tablica 7 Broj i postotak prijavljenih tipova nuspojava.....	37
Tablica 8 Najčešće prijavljene neočekivane nuspojave.....	39
Tablica 9 Popis lijekova za Parkinsonovu bolest i njihovih djelatnih tvari za koje su prijavljene nuspojave.....	41
Tablica 10 Antiparkinsonici s najviše prijavljenih slučajeva nuspojava .....	42
Tablica 11 Djelatne tvari s najviše prijavljenih nuspojava .....	42
Tablica 12 Odnos prijavljenih nuspojava i dob pacijenata .....	42
Tablica 13 Odnos nuspojava s obzirom na spol pacijenata.....	43

## Kazalo slika

Slika 1 Širenje ekscitacijskih i inhibicijskih impulsa u bazalnim ganglijima .....	9
Slika 2 Kemijska struktura dope.....	13
Slika 3 Apsorpcija levodope i levodope uz karbidopu .....	14
Slika 4 Kemijska struktura bromokriptina .....	16
Slika 5 Kemijska struktura pergolida .....	17
Slika 6 Kemijska struktura pramipeksola.....	17
Slika 7 Kemijska struktura ropinirola .....	18
Slika 8 Kemijska struktura rotigotina .....	18
Slika 9 Kemijska struktura selegelina .....	20
Slika 10 Kemijska struktura rasagilina.....	20
Slika 11 Kemijska struktura apomorfina .....	22
Slika 12 Kemijska struktura amantadina .....	22
Slika 13 Prijavljeni broj slučajeva ozbiljnih i ostalih nuspojava uzrokovanih antiparkinsonicima u razdoblju od 2015. do 2017.godine .....	36
Slika 14 Prijavljeni slučajevi i nuspojave u odnosu na prijavitelje.....	37
Slika 15 Broj prijavljenih lijekova u monoterapiji i politerapiji.....	38
Slika 16 Očekivanost prijavljenih nuspojava .....	39
Slika 17 Ishod prijavljenih nuspojava .....	40