

Sumnje na nuspojave lijekova ATK J01 skupine prijavljene HALMED-u

Marčec, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:193:188634>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**

Repository / Repozitorij:



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



SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
Biotehnologija u medicini

Ana Marčec

Sumnje na nuspojave lijekova ATK J01 skupine prijavljene HALMED-u

Diplomski rad

Rijeka, 2022. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
Biotehnologija u medicini

Ana Marčec

Sumnje na nuspojave lijekova ATK J01 skupine prijavljene HALMED-u

Diplomski rad

Rijeka, 2022. godina

Mentor rada: prof. dr. sc. Siniša Tomić

UNIVERSITY OF RIJEKA
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY
Graduate programme
Biotechnology in medicine

Ana Marčec

Suspected adverse reactions to ATC J01 medicines group reported to
HALMED

Graduate thesis

Rijeka, 2022

Zahvala

Veliko hvala mom mentoru i profesoru prof. dr. sc. Siniši Tomiću koji mi je kroz nekoliko kolegija prenio veliku količinu znanja i uputio riječi koje ću pamtit i zauvijek. Hvala dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce na pomoći, povjerenju, odvojenom vremenu i svim objašnjenjima vezanima uz ovaj diplomski rad.

Hvala Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) što su mi omogućili izradu diplomskog rada pod njihovim vodstvom i što su mi dali pristup podacima tvrtke, koji su korišteni u ovom diplomskom radu. Hvala svim djelatnicima HALMED-a, a posebno voditeljici Odsjeka za biološka ispitivanja mr. sc. Tončici Vukman Kordić i stručnoj savjetnici u OMCL-u dr. sc. Lovorki Pitarević koje su mi omogućile izrazito kvalitetnu, ugodnu i korisnu praksu u HALMED-u 2020. godine.

Zahvaljujem se svim svojim profesorima s Odjela za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci na uloženom trudu i vremenu da mi što kvalitetnije prenesu znanje, a posebno izv. prof. dr. sc. Jeleni Ban na svojoj pomoći.

Najviše hvala cijeloj mojoj obitelji, posebno mami i sestri Mariji, prijateljima i Petru na strpljivosti, podršci i svojoj ljubavi koju su mi nesebično pružali tijekom cijelog života i svih ovih godina studiranja. Hvala što ste vjerovali u mene više nego ja u samu sebe, hvala na svakoj utješnoj riječi i poticaju da budem još bolja, jača, samostalnija i samopouzdanija te da cijenim svoje znanje koje mi nitko ne može oduzeti. HVALA VAM ♥

Diplomski rad obranjen je dana 16.09.2022.:

Pred povjerenstvom:

1. izv. prof. dr. sc. Jelena Ban, predsjednica povjerenstva
2. izv. prof. dr. sc. Karlo Wittine, član
3. prof. dr. sc. Siniša Tomić, član (mentor)

Rad ima 64 stranica, 7 slika, 8 tablica i 54 literaturna navoda.

SAŽETAK

Bakterijske infekcije su zarazne bolesti nastale djelovanjem patogenih bakterija prisutnih u dovoljnom broju za nadjačavanje mehanizama obrane domaćina. Iako je razvijen velik broj antibiotika za liječenje bakterijskih infekcija, sve više bakterija rezistentno je na antibiotike, što zahtijeva razvoj novih metoda i principa liječenja istih. Izbor terapije ovisi o bakterijskom uzročniku i osobitostima pacijenta. Svrha ovog diplomskog rada je analiza prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu (ATK J01) zaprimljenih u Hrvatsku agenciju za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju od 1. listopada 2003. do 31. prosinca 2021. godine. Zaprimljeno je 4544 prijava koje su analizirane po godinama zaprimanja, dobi i spolu pacijenta, prijavitelju, ozbiljnosti, kriteriju ozbiljnosti, smrtnosti, sistematizaciji nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) te djelatnim tvarima skupine J01 koje su najčešće uzrokovale nuspojave i djelatnim tvarima koje su najčešće prijavljene uz djelatne tvari ATK skupine J01. Od ukupnog broja svih prijava sumnji na nuspojave lijekova u razdoblju od 2003. do 2021. godine, 8,5% su prijave sumnji na nuspojave lijekova skupine J01. Najveći broj prijava zabilježen je za pacijente ženskog spola (64,2%) i dobnu skupinu od 18 do 44 godina (29,7%). Najviše slučajeva prijavljeno je od strane liječnika (45,3%). Najveći broj prijavljenih slučajeva nije bio ozbiljan (67,1%). Najveći broj nuspojava pripada SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (37,5%) i SOC *Poremećaji probavnog sustava* (37,3%), a najčešće nuspojave bile su proljev, pruritus/svrbež, osip i mučnina. Djelatne tvari koje su najčešće uzrokovale nuspojave su: kombinacija tvari amoksisicilin trihidrat i kalijev klavulanat (18,7%), azitromicin (6,3%) i klaritromicin (5,7%). Djelatne tvari iz drugih ATK skupina koje su najčešće prijavljene uz djelatne tvari skupine J01 te koje su bile sumnjive, stupile u interakciju ili bile u istodobnoj terapiji s lijekovima skupine J01 su pantoprazol i bisoprolol. Analizirani podaci iz nacionalne baze nuspojava uspoređeni su s podacima iz europske

i svjetske baze nuspojava lijekova i uočena je podudarnost podataka. HALMED-ov cilj jest unaprjeđenje i olakšavanje prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova te podizanje svijesti zdravstvenih djelatnika i pacijenata o važnosti istog.

Ključne riječi: lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, antibiotici, nuspojave lijekova, HALMED, farmakovigilancija

SUMMARY

Bacterial infections are infectious diseases caused by the action of pathogenic bacteria present in sufficient numbers to overcome the defense mechanisms of the host. Although a large number of antibiotics have been developed to treat bacterial infections, more and more bacteria are resistant to antibiotics, which requires the development of new methods and principles for their treatment. The choice of therapy depends on the bacterial pathogen and the characteristics of the patient. The purpose of this thesis is to analyze the reports of suspected adverse reactions to antibacterials for systemic use (ATC J01) reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia (HALMED) in the period from October 1, 2003 to December 31, 2021. 4544 reports were received and analyzed by years of receipt, age and gender of a patient, reporter, seriousness, seriousness criteria, mortality, distribution to System Organ Class (SOC) of the Medical Dictionary for Regulatory Affairs (MedDRA) and J01 active substances, which most commonly caused adverse reactions, and active substances that were most commonly reported with the active substances of ATC J01 medicines group. In the total number of all reports of suspected adverse reactions to medicinal products in the period from 2003 to 2021, 8.5% were suspected adverse reactions reports for J01 medicines group. The highest number of reports was recorded for female patients (64.2%) and the age group from 18 to 44 years (29.7%). Most cases were reported by physicians (45.3%). The largest number of reported cases was not serious (67.1%). The largest number of adverse reactions belongs to SOC *Skin and subcutaneous tissue disorders* (37.5%) and SOC *Digestive system disorders* (37.3%), and the most common adverse reactions were diarrhea, pruritus/itching, rash and nausea. The active substances that most commonly caused adverse reactions were: a combination of amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate (18.7%), azithromycin (6.3%) and clarithromycin (5.7%). Active substances from other ATC medicines groups that were most commonly reported with active

substances from J01 medicines group and that were suspected, interacting or concomitant with J01 medicinal products were pantoprazole and bisoprolol. The analyzed data from the national database of adverse reactions were compared with the data from the European and global database of adverse reactions to medicinal products and the consistency of the data was observed. HALMED's goal is to improve and facilitate the reporting of suspected adverse reactions to medicinal products and to raise the awareness of healthcare professionals and patients about the importance of the same.

Keywords: antibacterials for systemic use, antibiotics, adverse reactions to medicinal products, HALMED, pharmacovigilance

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Lijekovi koji pripadaju ATK skupini J01	1
1.1.1. Mehanizmi djelovanja lijekova ATK skupine J01 na bakterije.....	4
1.1.1.1. Lijekovi s djelovanjem na bakterijsku staničnu stijenku.....	5
1.1.1.2. Lijekovi koji sprječavaju sintezu proteina	6
1.1.1.3. Lijekovi koji sprječavaju sintezu nukleinskih kiselina	6
1.1.1.4. Lijekovi s djelovanjem na citoplazmatsku membranu bakterija.	7
1.2. Sigurnosni profil lijekova ATK skupine J01	7
1.2.1. Poremećaji probavnog sustava.....	7
1.2.2. Alergijske reakcije	8
1.2.3. Neurotoksičnost	9
1.2.4. Poremećaji krvi	11
1.2.5. Nefrotoksičnost	12
1.2.6. Hepatotoksičnost.....	13
1.2.7. Srčani i krvožilni poremećaji	14
1.2.8. Ostali rizici lijekova ATK skupine J01	15
1.2.9. Rezistencija bakterija na antibiotike.....	15
1.3. Farmakovigilancija	16
1.3.1. Mjere minimizacije rizika	17
2. SVRHA I CILJEVI RADA	20
3. MATERIJALI I METODE.....	22
4. REZULTATI.....	27
4.1. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 po godinama zaprimanja	28
4.2. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 s obzirom na dob pacijenta.....	29

4.3. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 s obzirom na spol pacijenta	30
4.4. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema struci prijavitelja	31
4.5. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema ozbiljnosti.....	32
4.5.1. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema smrtnosti	34
4.6. Nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)	34
4.7. Najčešće prijavljene nuspojave (PT) lijekova ATK skupine J01	36
4.8. Djelatne tvari iz ATK skupine J01 koje su najčešće uzrokovale nuspojave prijavljene HALMED-u	36
4.9. Djelatne tvari lijekova iz drugih ATK skupina koje su najčešće prijavljene HALMED-u uz djelatne tvari iz ATK skupine J01	38
5. RASPRAVA	40
6. ZAKLJUČAK	51
7. LITERATURA	53
8. ŽIVOTOPIS..... Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.	

1. UVOD

1.1. Lijekovi koji pripadaju ATK skupini J01

Bakterijske infekcije vodeći su uzrok smrti u svijetu od kojih ljudi obolijevaju kada patogene bakterije nadjačaju mehanizme obrane organizma i kada su prisutne u dovoljnom broju da izazovu simptome. Istraživanja i razvoj dijelom prirodnih, dijelom sintetičkih lijekova za liječenje bakterijskih infekcija / antibiotika, prevencija cjepivima i bolji životni uvjeti umanjili su stopu smrtnosti za više od 50% tijekom 20. stoljeća (1).

Svi lijekovi, uključujući antibiotike, klasificirani su prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova koja uključuje pet razina: glavnu anatomsku skupinu na koju djeluje grupa lijekova, terapijsku skupinu, farmakološko-terapijsku podskupinu, kemijsko-terapijsku podskupinu i kemijsku strukturu (Međunarodni nezaštićeni naziv; INN) (2).

Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu na prvoj razini ATK klasifikacije spadaju u J glavnu anatomsku skupinu, lijekove za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima). J anatomska skupina lijekova dijeli se na šest glavnih terapijskih skupina, a J01 su pripravci/lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu. Na trećoj razini, terapijska skupina J01 dijeli se na devet farmakološko-terapijskih podskupina: J01A tetraciklini, J01B kloramfenikoli, J01C β -laktamski penicilini, J01D cefalosporini, J01E sulfonamidi i trimetoprim, J01F makrolidi i linkozamidi, J01G aminoglikozidi, J01M kinoloni i J01X ostali antibiotici. J01A i J01B obuhvaćaju istoimene kemijsko-terapijske podskupine J01AA tetraciklini i J01BA amfenikoli. J01C obuhvaća sljedeće kemijsko-terapijske podskupine: J01CA penicilini širokog spektra, J01CE penicilini osjetljivi na β -laktamaze, J01CF penicilini rezistentni na β -laktamazu, J01CR kombinacije penicilina, uključujući inhibitore β -laktamaza. J01D obuhvaća: J01DB cefalosporini I. generacije, J01DC cefalosporini II. generacije, J01DD cefalosporini III. generacije, J01DE cefalosporini IV. generacije, J01DF monobaktami, J01DH

karbapenemi i J01DI drugi cefalosporini i penemi. Kemijsko-terapijske podskupine J01E su: J01EC sulfonamidi srednje dugog djelovanja i J01EE kombinacije sulfonamida i trimetoprima. J01F obuhvaća istoimene kemijsko-terapijske podskupine J01FA makrolidi i J01FF linkozamidi. J01G se dijeli na J01GA streptomicini i J01GB ostali aminoglikozidi, a J01M na J01MA fluorokinoloni. Četvrta razina J01X uključuje: J01XA glikopeptidni antimikrobici, J01XB polimiksini, J01XD derivati imidazola, J01XE derivati nitrofurana i J01XX drugi antimikrobici. Kemijsko-terapijske podskupine sadrže lijekove po kemijskoj strukturi, odnosno pod INN-om (Tablica 1.) (3).

Pretraživanjem baze lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) po kriteriju ATK J01 pronađena su 275 lijeka, od kojih je za njih sedam rješenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet ukinuto.

Tablica 1. Popis kemijsko-terapijskih podskupina lijekova skupine J01 koje sadrže lijekove po kemijskoj strukturi; INN (3).

Kemijsko-terapijska podskupina ATK J01 (četvrta razina)	Kemijska struktura; INN (peta razina)
J01AA Tetraciklini	J01AA02 Doksiciklin
	J01AA06 Oksitetraciklin
	J01AA07 Tetraciklin
	J01AA08 Minociklin
	J01AA12 Tigeciklin
J01CA Penicilini širokog spektra	J01CA01 Ampicilin
	J01CA04 Amoksicilin
J01CE Penicilini osjetljivi na β -laktamaze	J01CE01 Benzilpenicilin
	J01CE02 Fenoksimetilpenicilin
	J01CE08 Benzatin benzilpenicilin
	J01CE09 Prokain benzilpenicilin
	J01CE10 Benzatin fenoksimetilpenicilin
	J01CE30 Benzilpenicilin, prokain benzilpenicilin

J01CF Penicilini rezistentni na β -laktamazu	J01CF02 Kloksacilin
	J01CF05 Flukloksacilin
J01CR Kombinacije penicilina, uključujući inhibitore β -laktamaza	J01CR01 Ampicilin, inhibitor enzima
	J01CR02 Amoksicilin, klavulanska kiselina
	J01CR05 Piperacilin, tazobaktam
J01DB Cefalosporini I. generacije	J01DB01 Cefaleksin
	J01DB04 Cefazolin
	J01DB05 Cefadroksil
J01DC Cefalosporini II. generacije	J01DC00 Cefuroksim
	J01DC02 Cefuroksimaksetil
	J01DC04 Cefaklor
	J01DC10 Cefprozil
J01DD Cefalosporini III. generacije	J01DD01 Cefotaksim
	J01DD02 Ceftazidim
	J01DD04 Ceftriakson
	J01DD08 Cefiksim
	J01DD12 Cefoperazon
	J01DD13 Cefpodoksim
	J01DD14 Ceftibuten
J01DE Cefalosporini IV. generacije	J01DE01 Cefepim
	J01DE02 Cefpirom
J01DF Monobaktami	J01DF01 Aztreonam
J01DH Karbapenemi	J01DH00 Ertapenem
	J01DH02 Meropenem
	J01DH03 Ertapenemnatrij
	J01DH51 Imipenem, cilastatin
J01DI Drugi cefalosporini i penemi	J01DI02 Fosamilceftarolin
J01EC Sulfonamidi srednje dugog djelovanja	J01EC02 Sulfadiazin
J01EE Kombinacije sulfonamida i trimetoprima	J01EE01 Sulfametoksazol, trimetoprim
J01FA Makrolidi	J01FA01 Eritromicin
	J01FA02 Spiramicin
	J01FA09 Klaritromicin
	J01FA10 Azitromicin
	J01FA15 Telitromicin

J01FF Linkozamidi	J01FF00 Linkomicin
	J01FF01 Klindamicin
	J01FF02 Linkomicin
J01GA Streptomicini	J01GA01 Streptomicin
J01GB Ostali aminoglikozidi	J01GB01 Tobramicin
	J01GB03 Gentamicin
	J01GB06 Amikacin
	J01GB07 Netilmicin
J01MA Fluorokinoloni	J01MA00 Levofloksacin
	J01MA01 Ofloksacin
	J01MA02 Ciprofloksacin
	J01MA03 Pefloksacin
	J01MA06 Norfloksacin
	J01MA12 Levofloksacin
	J01MA14 Moksifloksacin
J01XA Glikopeptidni antimikrobici	J01XA01 Vankomicin
	J01XA02 Teikoplanin
	J01XA03 Telavancin
	J01XA04 Dalbavancin
	J01XA05 Oritavancin
J01XB Polimiksini	J01XB01 Kolistin
J01XD Derivati imidazola	J01XD01 Metronidazol
	J01XD02 Tinidazol
J01XE Derivati nitrofurana	J01XE01 Nitrofurantoin
J01XX Drugi antimikrobici	J01XX00 Spektinomycin
	J01XX01 Fosfomicin
	J01XX05 Metenamin
	J01XX07 Nitroksolin
	J01XX08 Linezolid
	J01XX09 Daptomicin

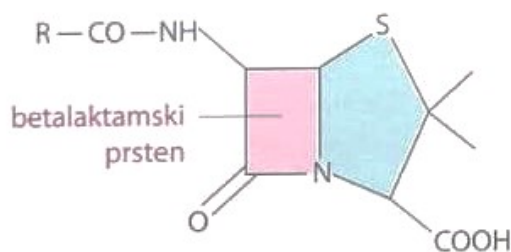
1.1.1. Mehanizmi djelovanja lijekova ATK skupine J01 na bakterije

Dvije su osnovne vrste djelovanja antibiotika, antibiotici koji zaustavljaju rast i razmnožavanje bakterija imaju bakteriostatski učinak, a oni koji ubijaju bakteriju imaju baktericidni učinak. Glavno obilježje antibiotika je

selektivna toksičnost jer su toksični za bakterije, a netoksični za ljudske stanice. Lijekovi ATK skupine J01 uključuju lijekove za sustavnu primjenu koji djeluju na više organskih sustava raspodjelom po cijelom organizmu. Dije se u četiri osnovne skupine prema mehanizmu djelovanja na bakterijsku stanicu (1).

1.1.1.1. Lijekovi s djelovanjem na bakterijsku staničnu stijenku

Lijekovi ove skupine inhibiraju sintezu prekursora peptidoglikana, strukturnih elemenata stanične stijenke, i formiranje peptidoglikanskog sloja. Inhibiraju penicilin-vezujuće proteine, npr. transpeptidazu, koji kataliziraju poprečno umrežavanje molekula peptidoglikana, a time i sintezu stanične stijenke te dovode do pucanja i smrti bakterijske stanice. Skupina uključuje β -laktamske antibiotike: β -laktamske peniciline i cefalosporine, koji djeluju jednako zbog β -laktamskog prstena (Slika 1.) (1, 4).



Slika 1. Strukturna formula β -laktamskih antibiotika (1).

Najpoznatiji lijekovi skupine J01C su: ampicilin, amoksicilin i kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline, koja inhibira β -laktamaz, enzim koji razgrađuje peniciline. Primjenjuju se oralno ili intramuskularnim ili intravenskim injekcijama kod meningitisa, infekcije kostiju i zglobova te kože i mekog tkiva, faringitisa, upale srednjeg uha, pneumonije, infekcije mokraćnog sustava itd. Lijekovi skupine J01D primjenjuju se oralno, parenteralno, intramuskularno ili intravenski kod septikemije, pneumonije, meningitisa, infekcije žučnog i mokraćnog sustava i sinusitisa (1, 4).

1.1.1.2. Lijekovi koji sprječavaju sintezu proteina

Lijekovi ove skupine sprječavaju sintezu proteina na ribosomima. Skupina uključuje: tetracikline, kloramfenikole, makrolide i linkozamide te aminoglikozide (1).

Bakterijski ribosom sastoji se od dviju podjedinica: 30S i 50S. Lijekovi skupine J01A vezanjem na 30S podjedinicu sprječavaju vezanje aminoacil-tRNA i elongaciju peptidnog lanca. Primjenjuju se oralno ili parenteralno kod infekcija rikecijom, mikoplazmom i klamidijom, mješovitih infekcija dišnog sustava i akni. Lijekovi skupina J01B i J01F vežu se za 23S RNA na 50S podjedinici ribosoma blokirajući time translokaciju u elongaciji polipeptidnog lanca, čime postižu bakteriostatski učinak. Lijekovi skupine J01G djeluju tako što se vežu na aminoacilno mjesto 16S ribosomske RNA na 30S podjedinici ometajući time sintezu proteina (1, 4).

1.1.1.3. Lijekovi koji sprječavaju sintezu nukleinskih kiselina

Lijekovi skupine J01E djeluju kao kompetitivni inhibitori para-aminobenzojeve kiseline (PABA) koja je ključna u sintezi folne kiseline, prekursora sastavne jedinice DNA i RNA, purina. U kombinaciji, sulfonamid ometa pretvorbu PABA-e u dihidrofolnu kiselinu, a trimetoprim konverziju dihidrofolne u tetrahidrofolnu kiselinu (1, 4).

Lijekovi skupine J01M imaju baktericidni učinak inhibirajući bakterijsku DNA girazu, koja sudjeluje u stvaranju DNA uzvojnice. Fluorokinoloni u gram-negativnim infekcijama djeluju na girazu A, a u gram-pozitivnim na topoizomerazu IV (1). Primjenjuju se oralno u infekcijama mokraćnog sustava, dišnog sustava, upale vanjskog uha, osteomijelitisa, gonoreje, prostatitisa itd. (4).

1.1.1.4. Lijekovi s djelovanjem na citoplazmatsku membranu bakterija

Određeni lijekovi ATK skupine J01X pripadaju ovoj skupini uzrokujući poremećaj funkcioniranja membrane bakterije. Primjer su polimiksini, ciklički antibiotici koji su do prije otprilike desetak godina korišteni isključivo lokalno (1).

1.2. Sigurnosni profil lijekova ATK skupine J01

Većina neželjenih učinaka lijekova ATK skupine J01 posljedica je izravne toksičnosti antibiotika ili utjecaja na mikrobnu floru (5). Ostali mehanizmi toksičnosti su preosjetljivost, istodobna terapija više lijekova koji se međusobno ometaju i sekundarna toksičnost nastala oslobađanjem toksičnih produkata nakon lize bakterijskih stanica (npr. Jarisch-Herxheimerova reakcija). Antibiotici mogu izravnom interakcijom uništavati određene stanice, tkiva ili organe pacijenta (6). Općenito je većina antibiotika neselektivna u smislu razlikovanja patogenih i esencijalnih bakterija, stoga može doći do narušavanja mikrobiote i imunosnog sustava domaćina te pojave nuspojava. Najčešće zabilježene nuspojave lijekova ATK skupine J01 su poremećaji probavnog sustava (npr. mučnina, proljev, povraćanje) i imunološkog sustava (alergijske reakcije) (7). Primjenom lijekova ATK skupine J01 rjeđe se mogu javiti razne druge nuspojave.

1.2.1. Poremećaji probavnog sustava

Nuspojave probavnog sustava vrlo su česte i javljaju se nakon primjene gotovo svakog antibiotika, a uključuju proljev, bol u abdomenu, mučninu, povraćanje, nadutost, metalni okus i anoreksiju. Proljev, kao posljedica primjene antibiotika, javlja se zbog promjene crijevne tekućine, transporta elektrolita i hranjivih tvari ili izravnog oštećenja sluznice crijeva (8). Debeli sloj sluzi i tijesni spojevi održavaju homeostazu crijevnog epitela, a broj esencijalnih bakterija kontroliran je antimikrobnim peptidima izlučenima u sluz kao odgovor na patogene. Antibiotici uništavaju esencijalne bakterije

što dovodi do pojave proljeva ili izravno stanjuju debeli sloj sluzi čime on postaje osjetljiviji na oštećenja te osim proljeva mogu nastati druge infekcije (9). Proljev može biti i rezultat malapsorpcije, koja rezultira prekomjernim izlučivanjem masti stolicom, manjkom hranjivih tvari zbog poremećaja apsorpcije karotena, glukoze i željeza i ostalim simptomima probavnog sustava. Razlikuju se vodenasti i krvavi proljev, gdje je vodenasti benigni i ne zahtijeva liječenje, a nastaje zbog narušavanja homeostaze crijeva. Krvavi proljev može nastati zbog narušavanja homeostaze i sekundarne infekcije bakterijom *Clostridioides difficile*. Često se javlja kod antibiotika koji se slabo apsorbiraju, kao što je kombinacija amoksicilina i klavulanata (8).

1.2.2. Alergijske reakcije

Alergijske reakcije na antibiotike najčešće nisu opisane službenim medicinskim literaturama, već su informacije dobivene od samih pacijenata koji su koristili određeni antibiotik. Bitno je pratiti nuspojave preosjetljivosti na antibiotike jer prema tome liječnici moraju propisivati zamjene za prvu liniju antibiotika (7).

Reakcije imunološkog sustava dijele se na reakcije tipa A i tipa B. Reakcije tipa A su predvidive i uzrokovane su farmakološkim nuspojavama i interakcijama lijekova, a reakcije tipa B su nepredvidive i mogu i ne moraju biti imunološki posredovane (7). Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije imunološki su posredovane reakcije na lijek, a mogu biti neposredne s pojavom simptoma ili znakova odmah nakon primjene doze ili odgođene (10). Alergijske reakcije manifestiraju se promjenama na koži (osip, pruritus/svrbež, eritem, urtikarija). Navedene kožne promjene, uključujući mučninu, proljev ili šok znakovi su neposrednih alergijskih reakcija na lijek. Postoje teški oblici odgođenih alergijskih reakcija na lijekove koje ugrožavaju život kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), koje dovode do nekroze i ljuštenja epidermisa te reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima /

sindrom preosjetljivosti uzrokovan lijekom (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms / Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*; DRESS/DIHS) (10). Najčešće alergijske reakcije na lijekove su reakcije tipa I posredovane IgE antitijelima koja se vežu na mastocite, bazofile ili eozinofile i pokreću otpuštanje histamina i leukotriena, koji uzrokuju vazodilataciju i povećanu propusnost kapilara (7, 10).

ATK skupina antibiotika za koju se najčešće prijavljuju nuspojave preosjetljivosti je skupina J01C, a do reakcija dolazi zbog proizvoda nastalih razgradnjom penicilina i manifestiraju se u obliku pruritusa/svrbeža, pireksije (vrućica), osipa, urtikarije, bronhospazma, anafilaktičkog šoka. Alergijske reakcije često se javljaju i nakon primjene sulfonamida, a moguće su i unakrsne reakcije, odnosno 10% pojedinaca preosjetljivih na penicilin imat će povećan rizik za alergijsku reakciju na cefalosporine (1, 7). Alergijske reakcije na aminoglikozide i makrolidne antibiotike su rijetke i javljaju se u obliku makulopapuloznog osipa, a zabilježeni su i SJS, TEN, DRESS/DIHS i anafilaksa (10, 11). Fluorokinoloni mogu uzrokovati odgođene reakcije s makulopapuloznim osipom i neposredne reakcije koje su rjeđe (12). Alergijske reakcije na derivate imidazola su rijetke, no zabilježeni su SJS, TEN, anafilaksa, osip i izbijanja kožnih promjena (10).

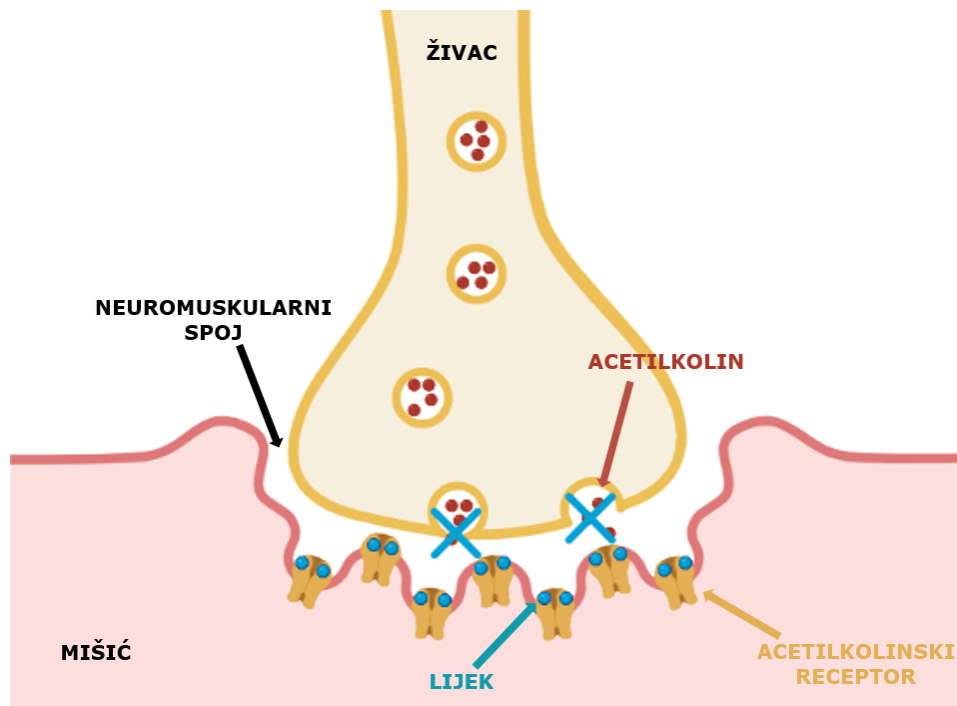
Jarisch-Herxheimerova reakcija, koja se manifestira pireksijom, znojenjem, mučninom, glavoboljom, povraćanjem, tahikardijom, pogoršanjem kožnih lezija, često se brka s alergijskim reakcijama. To je reakcija koja se javlja kao nuspojava na antibiotike (npr. tetracikline) kojima se liječe bakterijske infekcije uzrokovane spirohetama kao što su sifilis, lajmska bolest i dr. (13).

1.2.3. Neurotoksičnost

Neurotoksične nuspojave uzrokovane antibioticima mogu se javljati u obliku raznih neuroloških manifestacija (vrlo česta je glavobolja), koje se često pripisuju drugim neurološkim poremećajima. Vrlo osjetljivi na antibiotsku neurotoksičnost su stariji pacijenti, pacijenti s poremećajima središnjeg živčanog sustava (SŽS) i zatajenjem bubrega kod kojih je promijenjena

farmakokinetika lijeka. Neurotoksičnost uzrokovana antibioticima ovisi o protoku krvi u tkiva, propusnosti krvno-moždane barijere, farmakokinetici lijeka (apsorpcija, distribucija, metabolizam, eliminacija; ADME svojstva) te imunološkom odgovoru pacijenta (14).

Nakon primjene tetraciklina zabilježeni su slučajevi toksičnosti kranijalnih živaca, neuromuskularna blokada i interkranijalna hipertenzija. Mehanizam neuromuskularne blokade uključuje inhibiciju oslobađanja acetilkolina u neuromuskularni spoj i vezanje lijeka na kompleks acetilkolinskog receptora (Slika 2.). β -laktamski penicilini mogu uzrokovati spektar neurotoksičnih manifestacija kao što su encefalopatija, promjene ponašanja, konvulzije i napadaji. Napadaji nastaju zbog inhibicijskog učinka β -laktama na prijenos gama-aminomaslačne kiseline (engl. *Gamma AminoButyric Acid*, GABA) vezanjem za GABA receptore. Vezanje omogućuje β -laktamski prsten koji je strukturno sličan neurotransmiteru GABA-i, koji inhibira impulse između živčanih stanica. Cefalosporini mogu uzrokovati encefalopatiju, nekonvulzivni epileptični status, napadaje i mioklonus (nevoljne kontrakcije mišića). Mehanizmi neurotoksičnosti cefalosporina uključuju smanjeno oslobađanje GABA-e iz živčanih završetaka, povećano oslobađanje ekscitatornih aminokiselina i citokina. Zabilježeno je da je kombinacija djelatnih tvari sulfametaksazol i trimetoprim povezana s glavoboljom, encefalopatijom i psihozom zbog dobre penetracije u SŽS, no točan mehanizam nije poznat (5, 14).



Slika 2. Mehanizam antibiotske neuromuskularne blokade. Izvor: izrada u BioRender-u.

Uz neurotoksičnost, usko se povezuje ototoksičnost, odnosno oštećenja sluha ili vestibularnog aparata (5). Ototoksičnost je rezultat ekscitotoksične aktivacije N-metil-D-aspartatnog (NMDA) receptora u pužnici uha, što dovodi do stvaranja slobodnih kisikovih radikala koji uzrokuju staničnu smrt. Makrolidi mogu biti ototoksični i dovesti do oštećenja pužnice, što dovodi do poremećaja ravnoteže i oštećenje sluha (14). Osim makrolida, aminoglikozidi su poznati po ototoksičnosti, no oni dovode i do periferne neuropatije, encefalopatije i neuromuskularne blokade (15). Kinoloni mogu uzrokovati napadaje, encefalopatiju, perifernu neuropatiju, mioklonus i psihozu, osim toga, u pacijenata s promijenjenim mentalnim statusom ili konfuzijama zabilježen je nekonvulzivni epileptični status. Fluorokinoloni mogu dovesti do pseudotumora mozga zbog povećanja tlaka unutar lubanje. Mehanizam neurotoksičnosti fluorokinolona je inhibicija GABA receptora i aktivacija ekscitatornih NMDA receptora (12, 14).

1.2.4. Poremećaji krvi

Tetraciklini, ovisno o trajanju terapije i dozi, mogu uzrokovati hematološke poremećaje kao što su niska razina fibrinogena zaduženog za formiranje

krvnih ugrušaka u plazmi, produženo protrombinsko vrijeme koje povećava sklonost krvarenju, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme te niska razina trombocita. Najčešće se javljaju kod pacijenata čija terapija traje dulje od dva tjedna i koji imaju poremećaje u radu bubrega i jetre. Smatra se da je mehanizam smanjene razine fibrinogena i sklonost krvarenju ometanje polimerizacije fibrinogena. Rijetko se mogu javiti anemija, neutropenija zbog degranulacije neutrofila koja se javlja i nakon primjene makrolida, i eozinofilija (13).

Neki β -laktamski antibiotici uzrokuju poremećaj koagulacije krvi neshvaćenim imunološkim mehanizmima, mogu ometati normalnu hemostazu supresijom biosinteze prokoagulanata ovisnih o vitaminu K ili supresijom normalne funkcije trombocita. Produljuju protrombinsko vrijeme, što može biti rezultat eradikacije crijevnih mikroorganizama koji proizvode vitamin K, koji nadzire stvaranje faktora koagulacije, protrombina. Mogu uzrokovati krvarenje inhibiranjem agregacije trombocita, smanjenjem konverzije fibrinogena u fibrin i povećanjem aktivnosti antitrombina III. U rijetkim slučajevima mogu izravno negativno utjecati na krvne komponente, npr. mogu uništavati polimorfonuklearne leukocite i eritrocite i dovesti do imunološki posredovane hemolitičke anemije (16, 17). Nadalje, dugotrajna primjena kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima može ometati hematopoezu i dovesti do aplastične anemije (18).

1.2.5. Nefrotoksičnost

Pojedini antibiotici imaju negativni učinak na bubrege uzrokujući npr. akutnu tubulointersticijsku upalu bubrega (nephritis) uzrokovanu lijekovima, koja je čest uzrok akutne ozljede/zatajenja bubrega, aktivirajući reakciju preosjetljivosti tipa IV posredovanu T-stanicama. Upala se razvija kroz tri faze: prvo lijek stimulira proizvodnju antitijela vezanjem za bubrežne proteine, zatim se antigeni, koje predstavljaju bubrežne stanice, prezentiraju T-stanicama te dolazi do intersticijske infiltracije T-stanicama,

makrofagima, eozinofilima i mastocitima. Akutna ozljeda bubrega, koju karakterizira smanjena brzina glomerularne filtracije, može nastati i zbog preferencijalnog nakupljanja određenih antibiotika u korteksu bubrega (19).

Tetraciklini djeluju nefrotoksično tako što inhibiraju sintezu proteina i pogoršavaju postojeće zatajenje bubrega povećanjem koncentracije dušikovih spojeva (npr. ureje) u krvi (azotemija) nastalih metabolizmom aminokiselina (13). B-laktamski antibiotici rijetko mogu uzrokovati alergijski intersticijski nefritis s akutnim zatajenjem bubrega, hematurijom (krv u urinu), proteinurijom (višak proteina u urinu) i piurijom (leukociti u urinu) te hipokalijemiju (16). Sulfonamidi i trimetoprim rijetko uzrokuju nefrotoksičnost, no trimetoprim može smanjivati tubularnu sekreciju otpadne tvari, kreatinina, što dovodi do povišene koncentracije kreatinina u serumu, a to je opasno za normalnu funkciju bubrega. Moguće su renalna tubularna acidoza i hiponatrijemija zbog zatajenja bubrega (18). Disfunkcija bubrega povezana s primjenom makrolida je rijetka, ali zabilježeno je smanjeno izlučivanje urina (oligurija), azotemija i proteinurija (11). Akutna ozljeda bubrega relativno je česta nuspojava terapije aminoglikozidnim antibioticima, s porastom koncentracije kreatinina u plazmi (15).

1.2.6. Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost je oštećenje jetre, vitalnog organa koji je najbitniji za metabolizam lijekova pomoću enzima citokroma P450 (CYP). Hepatotoksičnost uzrokovana antibioticima najčešće je asimptomatska i prolazna, bez potrebe za liječenjem i nastaje imunološkim reakcijama ili djelovanjem reaktivnih metabolita antibiotika na hepatocite oštećenjem mitohondrija. Hepatotoksičnost je najčešći uzrok povlačenja lijekova ATK skupine J01 s tržišta. Simptomi hepatotoksičnosti su žutica, malaksalost, bolovi u abdomenu, mučnina i dr. (20).

Tetraciklini mogu uzrokovati akutnu masnu jetru, smanjenje ili zastoj protoka žuči (kolestaza), smanjen broj žučnih kanala, autoimunu upalu jetre (hepatitis) i dr. β -laktamski penicilini mogu dovesti do

hepatocelularnog oštećenja jetre, kolestatskog hepatitisa i žučnog mulja. Cefalosporini uzrokuju kolelitijazu, postojanje jednog ili više žučnih kamenaca. Sulfonamidi i trimetoprim mogu dovesti do kolestaze, nekroze i granulomatoznog hepatitisa. Makrolidi uzrokuju kolestazu s buloznom upalom, eozinofilijom i nekrozom, a fluorokinoloni hepatocelularni ili kolestatski hepatitis i nekrozu koja dovodi do zatajenja jetre (20). Hepatotoksičnost fluorokinolona je rijetka, ali prijavljen je određen broj slučajeva, npr. trovafloksacin je uklonjen s tržišta zbog povezanosti sa smrtonosnom hepatotoksičnošću (12).

1.2.7. Srčani i krvožilni poremećaji

Određeni antibiotici imaju povećan rizik za razvoj srčanih nuspojava kao što su produljenje elektrokardiografskog QT-intervalu (depolarizacija i repolarizacija ventrikula) i aritmije (5). Produljeni QT-interval povezan je s nekoliko rizičnih čimbenika: starija dob, ženski spol, disfunkcija jetre i bubrega, hipokalijemija, bradikardija i istodobna primjena diuretika. Mehanizam produljenja QT-intervalu uključuje blokadu brzoaktivirajuće komponente kalijevih kanala reguliranih naponom, koja regulira protok kalijevih iona iz ventrikula u ekstracelularnu tekućinu i stimulira repolarizaciju ventrikula (21).

Svi makrolidni antibiotici povezani su s produljenjem QT-intervalu zbog učinka na ionske kanale, koji ima štetni učinak na funkciju srca uzrokujući ranu depolarizaciju, što dovodi do polimorfne ventrikularne tahikardije koja može rezultirati smrću. Specifični oblik polimorfne ventrikularne tahikardije je *torsades de pointes* (21). Fluorokinoloni produljuju QT-interval, dovode do aritmija i mogući ishod je smrt (12). Opisana je rijetka pojava aneurizme i disekcije aorte u pacijenata koji su primali fluorokinolone zbog smanjene proizvodnje kolagena i uništavanja vezivnog tkiva (22).

1.2.8. Ostali rizici lijekova ATK skupine J01

Primjenom antibiotika mogu nastati reakcije na mjestu primjene kao što su bol, oteklina i kontaktni dermatitis na mjestu intravenske ili intramuskularne injekcije. Bolest pluća izazvana lijekovima može se javiti kao nuspojava primjene antibiotika, međutim, mehanizam nije poznat. Smatra se da određeni antibiotici mogu izravno toksično djelovati na alveolarne i bronhijalne epitelne stanice ili biotransformacijom preći u određeni oblik metabolita koji mogu uzrokovati oksidativni stres (23). Tetraciklini mogu uzrokovati diskoloraciju zubi zbog hipoplazije cakline i taloženje u kostima zbog reakcije s kalcijem (5). Određeni tetraciklini i fluorokinoloni mogu dovesti do nuspojave fototoksičnosti, odnosno reakcija kože na sunčevu svjetlost koja se manifestira raznim kožnim promjenama, od crvenog osipa do kožnih mjehura (12, 13). Kinoloni i fluorokinoloni rijetko mogu uzrokovati nuspojave s dugotrajnim posljedicama koje dovode do invalidnosti, uključujući mišiće, tetive (tendinitis – upalna promjena tetive) ili zglobove (artropatija – destruktivna bolest zglobova), a to je dovelo do ograničenja njihove primjene u EU (1, 12).

1.2.9. Rezistencija bakterija na antibiotike

Uz navedene nuspojave, glavni sigurnosni problem antibiotika je rezistencija bakterija na antibiotike kada antibiotici, u koncentracijama koje se mogu postići u organizmu, ne djeluju na bakterije koje mogu imati urođenu ili stečenu rezistenciju. Urođena rezistencija određuje širinu spektra djelovanja antibiotika, a stečena se rezistencija javlja uslijed promjene ciljnog mjesta djelovanja antibiotika, proizvodnje enzima koji razgrađuju antibiotik, promjenom propusnosti stanične stijenke i sl. (1). Antibiotika rezistencija može nastati uslijed prekomjernog i nepravilnog propisivanja antibiotika i nepravilne uporabe istih. Izbor antibiotika ili trajanje liječenja u velikom je postotku pogrešan zbog izostavljanja dijagnostičkih testova, a to dovodi do izloženosti pacijenata komplikacijama i pojavi nuspojave (24). Najveću zabrinutost čini širenje multi- i pan-

rezistentnih bakterija koje mogu uzrokovati infekcije neizlječive antibioticima (25). Na razvoj rezistencije utječu i preskakanje propisanih doza i samovoljni prijevremeni prekid terapije, pa se razvijaju bakterijske infekcije rezistentne na antibiotike (24). U Republici Hrvatskoj (RH) osnovano je tijelo Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), koja prati rezistenciju, potrošnju antibiotika, provodi edukacije i kampanje za očuvanje djelotvornosti antibiotika (26). Povećana prevalencija bakterija rezistentnih na antibiotike zahtijeva daljnja istraživanja za razvoj novih terapijskih principa i metoda liječenja bakterijskih infekcija rezistentnih na antibiotike.

1.3. Farmakovigilancija

Prema Zakonu o lijekovima, farmakovigilancija je skup aktivnosti vezanih za otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova (27). Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek, nastala primjenom lijeka unutar ili izvan odobrenih uvjeta (npr. predoziranje, pogrešna primjena, medikacijska pogreška) ili tijekom profesionalne izloženosti (27). Pravilnik o farmakovigilanciji iznosi da je svaka sumnja na moguću uzročno-posljedičnu povezanost između primjene lijeka i nuspojave dovoljan razlog za prijavljivanje nuspojave (28). Izvori informacija za farmakovigilanciju su spontane prijave nuspojave, kliničke i epidemiološke studije, medicinska literatura, registri te informacije farmaceutske industrije ili drugih regulatornih tijela svijeta (29). Spontana prijava je prijava nuspojave dobivena nepoticanom komunikacijom prijavitelja s nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nadležnim tijelom ili drugom organizacijom u kojoj se nuspojava javlja kod pacijenata kao posljedica primanja lijekova i koja ne proizlazi iz ispitivanja ili drugog oblika organiziranog prikupljanja podataka (27).

HALMED je osnovan 1. listopada 2003. godine, a 2005. godine postao je hrvatski Nacionalni centar za praćenje spontanog prijavljivanja nuspojave

lijekova u RH i nuspojava u kliničkim ispitivanjima te neispravnosti lijekova (30). Do te godine Nacionalni centar za praćenje nuspojava nalazio se u sklopu Zavoda za kliničku farmakologiju KBC-a Zagreb (u daljnjem tekstu: Nacionalni centar). Iste te godine osnovan je Odsjek za farmakovigilanciju, potrošnju lijekova i racionalnu farmakoterapiju HALMED-a. HALMED svake godine objavljuje podatke o zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave u obliku Izvješća za prethodnu godinu na internetskoj stranici i ažurira kronološki pregled istih (31). Sumnje na nuspojavu lijeka moguće je prijaviti na sljedeće načine: *on-line* prijavom, mobilnom aplikacijom, sustavom OPeN za zdravstvene djelatnike te obrascem za prijavu sumnje na nuspojavu (32). Prijavljivanje sumnji na nuspojave olakšano je 2009. godine kada je HALMED omogućio prijavljivanje nuspojava od strane pacijenata, a 2012. godine omogućena je *on-line* prijava pomoću aplikacije *Uppsala Monitoring Centre*-a, suradnog centra Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) koji vodi svjetsku bazu nuspojava *VigiBase* (30).

Nakon što se nuspojava obradi, kodira i unese u nacionalnu bazu nuspojava u elektroničkom obliku, koju vodi HALMED, ista se šalje u svjetsku bazu nuspojava *VigiFlow*, koja je u sklopu SZO-a i nije javno dostupna. Ulaskom u Europsku uniju (EU) nuspojave se šalju i u središnju europsku bazu nuspojava *EudraVigilance*, čije podatke prate Europska agencija za lijekove (EMA) i ostala nacionalna regulatorna tijela država članica EU, a koja djeluje kao važan izvor sigurnosnih signala (31). U svjetskoj i europskoj bazi nuspojava one su navedene prema klasifikaciji organskih sustava (engl. *System Organ Class*, SOC) prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA).

1.3.1. Mjere minimizacije rizika

Rizici od pojave nuspojava lijekova ATK skupine J01 mogu se smanjiti prilagodbom odgovarajuće terapije prilikom čega u obzir treba uzeti nekoliko faktora: identitet bakterijskog uzročnika utvrđen dijagnostičkim testovima, osjetljivost bakterije na antibiotike, osobitosti pacijenta - dob (u

pedijatrijskoj populaciji većina terapije dozira se prema tjelesnoj težini; u starijoj populaciji bitni su komorbiditeti i paralelne terapije), funkcija bubrega i jetre, genetske varijacije, trudnoća i dojenje, povijest alergija i nedavne uporabe antibiotika (33).

Bitno je da se nuspojave svedu na najmanju moguću mjeru, čemu pomaže upravljanje rizicima. Sustav upravljanja rizicima obuhvaća farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije koje identificiraju, karakteriziraju, sprječavaju i minimiziraju rizike povezane s lijekovima (28). U svrhu sprječavanja ili smanjivanja pojava nuspojava ili smanjenja njihove težine provode se intervencije i aktivnosti nazvane mjere minimizacije rizika (MMR). Razlikuju se rutinski MMR-ovi koji predstavljaju informacije navedene u Uputi o lijeku (engl. *Patient Information Leaflet*, PIL) ili na pakiranju lijeka, i dodatni MMR-ovi. Dodatni MMR-ovi predstavljaju edukacijske programe (knjižice, brošure i sl.), kontrolirani pristup lijeku te programe prevencije trudnoće i pisma zdravstvenim radnicima (engl. *Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC). Primjer dodatnog MMR-a u obliku edukacijskog materijala za lijekove ATK skupine J01 je priručnik za lijek Colobreathe, dostupan na HALMED-ovoj stranici (34).

Farmakovigilancijski sustav HALMED-a ocjenjuje omjer koristi i rizika primjene lijekova i osigurava sigurnu i djelotvornu primjenu lijekova slanjem DHPC-ova. DHPC vezan za azitromicin obavještava o povećanoj stopi recidiva hematoloških maligniteta i smrtnosti kod pacijenata podvrgnutih transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica liječenih tim lijekom. Postoji nekoliko DHPC-ova o rizicima primjene fluorokinolonskih antibiotika jer su zabilježene onesposobljavajuće, dugotrajne i potencijalno ireverzibilne nuspojave koje zahvaćaju mišićno-koštani i živčani sustav, povećanje rizika od insuficijencije srčanih zalistaka te rizik od nastanka aneurizme i disekcije aorte. 2020. godine objavljeno je pismo o globalnom povlačenju lijeka Zerbaxa 1 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju koji je sadržavao djelatne tvari ceftolozan i tazobaktam zbog odstupanja rezultata sterilnosti od zahtjeva kakvoće. 2011. godine

objavljeno je pismo o povezanosti primjene daptomicina s eozinofilnom pneumonijom jer su prijavljeni rijetki slučajevi. DHPC-om je objavljeno ukidanje indikacije liječenja akutne i kronične infekcije bubrega oralnim norfloksacinom jer je rizik nadmašio korist. 2008. godine objavljen je DHPC vezan za moksifloksacin kojim se obavještavalo da može doći do razvoja hepatitisa, bulozne reakcije kože kao SJS ili TEN (35).

2. SVRHA I CILJEVI RADA

Svrha diplomskog rada je analiza prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, koji imaju oznaku J01 prema ATK sustavu klasifikacije lijekova. Analiza uključuje sve prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prijavljene HALMED-u u razdoblju od 1. listopada 2003. godine do 31. prosinca 2021. godine.

Ciljevi diplomskog istraživanja:

1. Odrediti udio prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 u ukupnom broju svih prijavljenih nuspojava HALMED-u u razdoblju od 2003. do 2021. godine
2. Analizirati prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 po godinama zaprimanja
3. Analizirati prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 s obzirom na:
 - dob pacijenta
 - spol pacijenta
4. Analizirati prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema prijavitelju
5. Odrediti prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema:
 - ozbiljnosti
 - kriteriju ozbiljnosti
 - smrtnosti
6. Odrediti pripadnost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA-e
7. Analizirati najčešće prijavljene nuspojave (PT) lijekova ATK skupine J01

8. Analizirati prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema:

- djelatnim tvarima iz ATK skupine J01 koje su najčešće uzrokovale nuspojave
- djelatnim tvarima koje su najčešće prijavljene uz djelatne tvari iz ATK skupine J01.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu analizirane su prijave sumnji na nuspojave lijekova koje se prema ATK klasifikaciji svrstavaju u lijekove za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu zaprimljene u HALMED u razdoblju od 1. listopada 2003. godine do 31. prosinca 2021. godine. Podaci su dobiveni od HALMED-a iz Odsjeka za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju koji se nalazi unutar Odjela za sigurnu primjenu lijekova i medicinskih proizvoda. HALMED ima podatke za 2003. i 2004. godinu jer ima uvid u ranije prijave sumnji na nuspojave lijekova zaprimljene u Nacionalnom centru, a podaci za 2005. godinu odnose se na kraće razdoblje zaprimanja prijava (od 10. ožujka do 31. prosinca 2005.) zbog preuzimanja sjedišta praćenja nuspojava.

Zaprimljene prijave o sumnjama na nuspojave lijekova ATK skupine J01 bile su anonimne i nisu sadržavale nikakve druge osobne podatke pacijenata/korisnika lijeka osim podataka o spolu i dobi. Podaci su obrađeni metodom deskriptivne statistike, a glavni računalni program za obradu podataka bio je *Microsoft Excel*. *Microsoft Excel* softverski je program koji omogućuje vizualizaciju i analizu podataka, a dio je programskog paketa *Microsoft Office*. Za potrebe ovog rada korištena je verzija *Excel 2016*.

U ovom radu prijave sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu analizirane su po godinama zaprimanja prijava te prema: dobi pacijenta, spolu pacijenta, prijavitelju, ozbiljnosti, kriteriju ozbiljnosti, smrtnosti, sistematizaciji nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA-e, djelatnim tvarima koje su najčešće uzrokovale nuspojave i djelatnim tvarima koje su najčešće prijavljene uz djelatne tvari ATK skupine J01. Također, analizirane su najčešće prijavljene nuspojave lijekova ATK skupine J01. Određen je i udio prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu u ukupnom broju svih prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u HALMED-u u razdoblju od 2003. godine do 2021. godine.

Prvi kriterij analize prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 bila je dob pacijenta koja se izražava u danima, mjesecima ili godinama, ovisno o starosti pacijenta:

- | | | |
|-------------------------|-------------------|---------------------|
| 1. 0 – 27 dana | 4. 12 – 17 godina | 8. $\geq$ 75 godina |
| 2. 28 dana – 23 mjeseca | 5. 18 – 44 godina | 9. nepoznato. |
| 3. 2 – 11 godina | 6. 45 – 64 godina | |
| | 7. 65 – 74 godina | |

Prema kriteriju spol pacijenta, pacijenti su podijeljeni u skupine ženski, muški ili skupinu nepoznato kada podatak o spolu pacijenta nije poznat. Analizom prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01, prijavitelji se dijele prema struci: liječnik, ljekarnik, drugi zdravstveni djelatnik, odvjetnik, pacijent / nezdravstveni djelatnik. Pojedini slučajevi mogu biti prijavljeni od strane više prijavitelja različitih struka, pa se ukupni broj prijavljenih slučajeva razlikuje od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave lijekova.

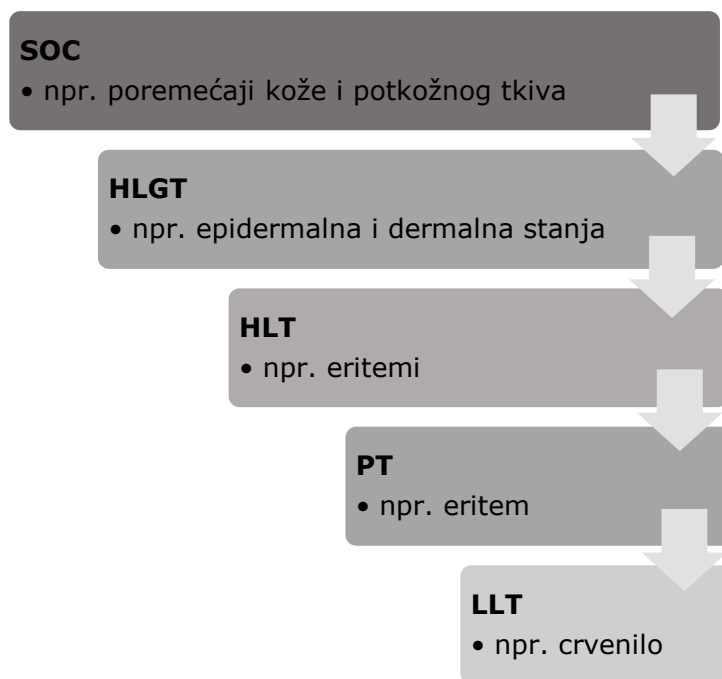
Analizom prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu prema ozbiljnosti – prijave u kojima je minimalno jedna nuspojava ocijenjena ozbiljnom – nuspojave se dijele na ozbiljne i one koje nisu ozbiljne (ne-ozbiljne) (28). Osim navedenih dviju skupina, postoji i skupina nepoznato i tu su svrstane prijave sumnji na nuspojave za koje nije evidentiran podatak o ozbiljnosti nuspojava. Ozbiljnost se računa za svaku prijavljenu nuspojavu u slučaju/prijavi. Jedan slučaj može imati više prijavljenih nuspojava, npr. osoba (slučaj) mogla je iskusiti osip (nuspojava 1) i povraćanje (nuspojava 2), od kojih neke nisu ozbiljne, a neke mogu biti ozbiljne te može imati više ozbiljnih nuspojava po različitom kriteriju. Prema tome, broj nuspojava je veći od broja zabilježenih prijava sumnji na nuspojave lijekova. Prema Zakonu o lijekovima, ozbiljna nuspojava je svaka nuspojava koja uključuje jedan od sljedećih kriterija:

- smrt
- stanje opasno po život
- potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje postojećeg bolničkog liječenja
- trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost
- prirođenu anomaliju/manu od rođenja
- i ostala medicinski značajna stanja (27).

Kategorija nuspojava medicinski značajna stanja obuhvaća ozbiljne nuspojave kodirane u MedDRA-i koje se nalaze na listi „Ozbiljne nuspojave“ (engl. *Important medical events*, IME), koju HALMED redovno ažurira na službenoj internetskoj stranici (36). U kategoriju fatalni ishod spadaju nuspojave koje su uzrokovale smrt ili nuspojave koje su značajno doprinijele smrtnom ishodu te za takav ishod mora postojati povezanost s nuspojavom. Zato se broj slučajeva s fatalnim ishodom razlikuje od broja ozbiljnih nuspojava po kriteriju smrt osobe.

Nuspojave se navode prema klasifikaciji organskih sustava sukladno MedDRA-i. Prijevod klasifikacije organskih sustava, kojih ima 26, prema MedDRA-i dostupan je na službenim internetskim stranicama HALMED-a. Na stranici je napomenuto da je potrebno klasifikaciju nuspojava prema organskim sustavima MedDRA-e koristiti prilikom izrade PIL-a, Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka te Sažetka opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC) (37).

MedDRA je međunarodni rječnik s medicinskom terminologijom koja se koristi za unos, pronalaženje, analizu i vizualizaciju podataka za većinu faza u razvoju lijeka. Hijerarhija MedDRA-e uključuje pet razina grupiranih od izuzetno specifičnih do izuzetno općih (Slika 3.) (38).



Slika 3. Razine MedDRA hijerarhije s primjerima (38).

Najspecifičniju razinu čine „Termini najnižeg stupnja“ (engl. *Lowest Level Terms*, LTT), više od 80 000 pojmova koji se odnose na razne nazive za isti pojam koji se pojavljuju u praksi. Na sljedećoj razini se nalaze „Preporučeni pojmovi“ (engl. *Preferred terms*, PT) koji predstavljaju deskriptore za simptom, znak, dijagnozu, bolest, terapijsku indicaciju, pretragu, operativni ili medicinski postupak i medicinsko socijalno ili obiteljsko povijesno obilježje. Povezanost između LTT-a i PT-a se odnosi na to da je svaki LLT povezan s jednim PT-om, a svaki PT ima najmanje jedan LLT, kao i sinonime, kratice itd. Potom slijedi razina „Termini visokog stupnja“ (engl. *High Level Terms*, HLT) u koje su povezani PT-ovi temeljem anatomije, fiziologije, patologije, etiologije ili funkcije. Dalje su HTL-ovi, povezani prethodno navedenim kriterijima, sistematizirani u „Grupne termine visokog stupnja“ (engl. *High Level Group Terms*, HLGT). HLGT-ovi su sistematizirani u klasifikaciju organskih sustava (SOC), a pojmovi su u nju grupirani prema etiologiji (npr. infekcije i infestacije), mjestu manifestacije (npr. poremećaji probavnog sustava), svrsi (npr. operativni i medicinski postupci) (38). Uz to postoji SOC koji obuhvaća probleme s lijekom/medicinskim proizvodom i SOC koji obuhvaća socijalne okolnosti.

Za pojedine slučajeve može biti prijavljeno više nuspojava koje pripadaju različitim skupinama organskih sustava, pa ukupni broj prijavljenih nuspojava odstupa od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave lijekova. Nakon određivanja pripadnosti nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA-e, analizirano je deset najčešće prijavljenih nuspojava (PT) lijekova ATK skupine J01.

Analizom je dobiven popis deset djelatnih tvari / kombinacija djelatnih tvari lijekova ATK skupine J01 koje su u prijavama sumnji na nuspojave zabilježene da su najčešće uzrokovale nuspojave. Osim toga, analizom je dobiven popis deset djelatnih tvari lijekova različitih ATK skupina (A, C, H, M i N) koje su najčešće prijavljene uz djelatne tvari ATK skupine J01. Spomenute djelatne tvari, odnosno lijekovi koji sadrže te djelatne tvari, prijavljeni su ili kao također sumnjivi lijekovi u smislu da su mogli dovesti do nuspojave (engl. *suspected*) ili su eksplicitno označeni da su stupili u interakciju s lijekovima ATK skupine J01 (engl. *interacting*) ili su jednostavno prijavljeni kao lijekovi u istodobnoj terapiji s lijekovima ATK skupine J01 (engl. *concomitant*).

4. REZULTATI

U razdoblju od 1. listopada 2003. godine do 31. prosinca 2021. godine HALMED je zaprimio 4544 slučajeve, odnosno prijave sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu. Prema dostupnim podacima, u razdoblju od 2003. do 2021. godine HALMED je zaprimio ukupno 53424 prijave sumnji na nuspojave lijekova. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 zauzimaju 8,5% u ukupnom broju svih zaprimljenih prijave sumnji na nuspojave lijekova. Tablica 2. prikazuje podatke o prijavama sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 i o ukupnom broju pojedinačnih godišnjih prijave, izraženih u brojevima i postocima.

U 4544 prijave sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu u razdoblju od 2003. do 2021. godine prijavljeno je ukupno 7979 nuspojava.

Tablica 2. Broj i postotni udio prijave sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu u ukupnom broju svih zaprimljenih prijave sumnji na nuspojave u razdoblju od 2003. do 2021. godine.

Godina zaprimanja prijava	Broj prijave (J01)	Ukupan broj prijave	Udio (%) prijave (J01) u ukupnom broju prijave
2003.	107	1431	7,5
2004.	90	1300	6,9
2005.	52	993	5,2
2006.	3	1415	0,2
2007.	0	1403	0,0
2008.	235	1680	14,0
2009.	112	1544	7,3
2010.	183	1338	13,7
2011.	271	2040	13,3
2012.	205	1923	10,7
2013.	285	2491	11,4
2014.	319	3112	10,3
2015.	541	3519	15,4

2016.	401	3486	11,5
2017.	406	3840	10,6
2018.	474	4017	11,8
2019.	350	3904	9,0
2020.	292	4022	7,3
2021.	218	9966	2,2
Ukupno	4544	53424	8,5

4.1. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 po godinama zaprimanja

Od ukupno 4544 prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01, zaprimljenih u HALMED-u u razdoblju od 1. listopada 2003. godine do 31. prosinca 2021. godine, u 2015. godini zaprimljeno je 541 (11,9%) prijava, što je najveći godišnji broj prijava sumnji na nuspojave u promatranom razdoblju. Nakon toga slijedi 2018. godina u kojoj je zabilježeno 474 prijave sumnji na nuspojave (10,4%). U 2017. godini zaprimljeno je 406 prijave sumnji na nuspojave (8,9%), a vrlo blisko ju slijedi 2016. godina s 401 prijavom (8,8%). U 2019. godini zaprimljeno je 350 prijavi sumnji na nuspojave (7,7%), 2014. godine 319 (7,0%), 2020. godine 292 (6,4%) i 2013. godine 285 (6,3%). Prethodne 2021. godine zabilježeno je 218 prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01, što iznosi 4,8%. U Tablici 3. prikazani su podaci za ostale godine u razdoblju od 2003. do 2021. godine.

Tablica 3. Broj i postotni udio prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 po godinama zaprimanja.

Godina zaprimanja prijava	Broj prijava	Udio (%) prijava
2003.	107	2,4
2004.	90	2,0
2005.	52	1,1
2006.	3	0,1
2007.	0	0,0
2008.	235	5,2
2009.	112	2,5
2010.	183	4,0
2011.	271	6,0
2012.	205	4,5
2013.	285	6,3
2014.	319	7,0
2015.	541	11,9
2016.	401	8,8
2017.	406	8,9
2018.	474	10,4
2019.	350	7,7
2020.	292	6,4
2021.	218	4,8
Ukupno	4544	100,0

4.2. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 s obzirom na dob pacijenta

U Tablici 4. prikazan je broj prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine J01 prema dobi pacijenta. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave zabilježen je kod odraslih pacijenata u rasponu od 18 do 64 godina (2481/4544, 54,6%). Potom slijede nuspojave prijavljene za pacijente starije od 65 godina (1090/4544, 24,0%) te pedijatrijske populacije (688/4544, 15,1%). Najmanji broj prijava sumnji na nuspojave zabilježen

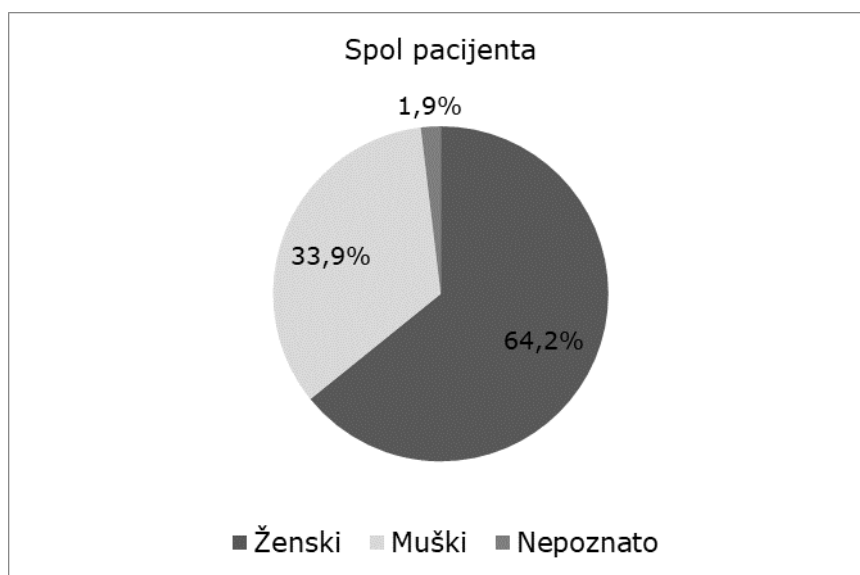
je kod pacijenata čija je dob bila nepoznata, odnosno koji nisu prijavili taj podatak (285/4544, 6,3%).

Tablica 4. Broj i postotni udio prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu (ATK J01) s obzirom na dob pacijenta u razdoblju od 2003. do 2021. godine.

Dob pacijenta	Broj prijava (J01)	Udio (%) prijava (J01)
0 – 27 dana	11	0,2
28 dana – 23 mjeseca	115	2,5
2 – 11 godina	427	9,4
12 – 17 godina	135	3,0
18 – 44 godina	1348	29,7
45 – 64 godina	1133	24,9
65 – 74 godina	605	13,3
≥ 75 godina	485	10,7
Nepoznato	285	6,3
Ukupno	4544	100,0

4.3. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 s obzirom na spol pacijenta

Na Slici 4. grafički je prikazan postotni udio prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu (ATK J01) s obzirom na spol pacijenta. Najveći broj zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine J01 pripada ženskom spolu (2917/4544, 64,2%), a manji broj prijava muškom spolu (1540/4544, 33,9%). Najmanji broj prijava sumnji na nuspojave pripada dijelu ispitanika čiji je spol ostao nepoznat (87/4544, 1,9%).



Slika 4. Grafički prikaz postotnog udjela prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 s obzirom na spol pacijenta u razdoblju od 2003. do 2021. godine.

4.4. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema struci prijavitelja

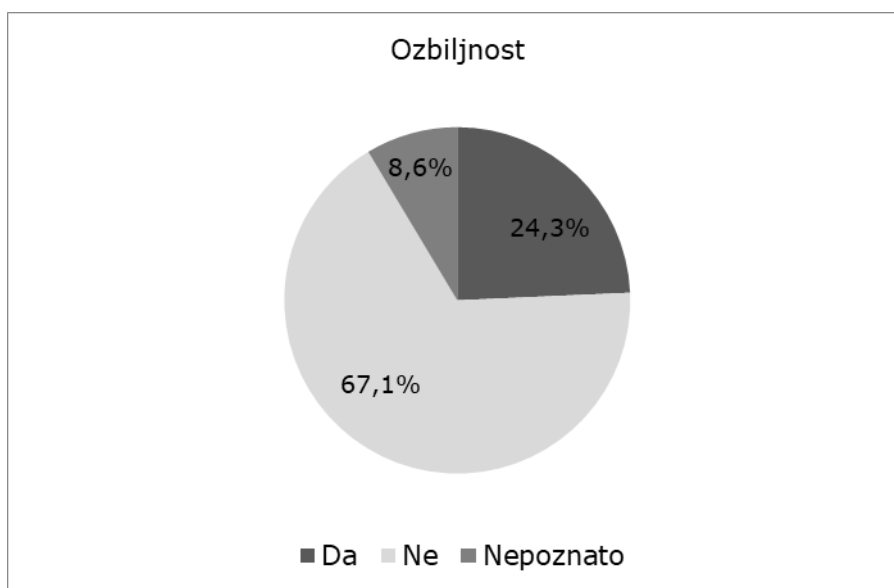
Od ukupno 4544 prijave sumnji na nuspojave lijekova skupine J01 u razdoblju od 2003. do 2021. godine, od strane liječnika prijavljeno je 2058 prijave (2058/4544, 45,3%), od strane ljekarnika 1768 (1768/4544, 38,9%) te od strane pacijenta ili nezdravstvenog djelatnika 603 prijave (603/4544, 13,3%). Od strane drugih zdravstvenih djelatnika prijavljeno je 137 prijave sumnji na nuspojave (137/4544, 3,0%), dok je prijavitelj bio nepoznat u 26 prijave (26/4544, 0,6%). Najmanje prijave sumnji na nuspojave zabilježeno je od strane odvjetnika, tek 7 (7/4544, 0,2%) (Tablica 5).

Tablica 5. Broj i postotni udio prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu (ATK J01) prema struci prijavitelja u razdoblju od 2003. do 2021. godine.

Izvor prijave	Broj prijava (J01)	Udio (%) prijava (J01)
Liječnik	2058	45,3
Ljekarnik	1768	38,9
Drugi zdravstveni djelatnik	137	3,0
Odvjetnik	7	0,2
Pacijent / nezdravstveni djelatnik	603	13,3
Nepoznato	26	0,6
Ukupno	4599	

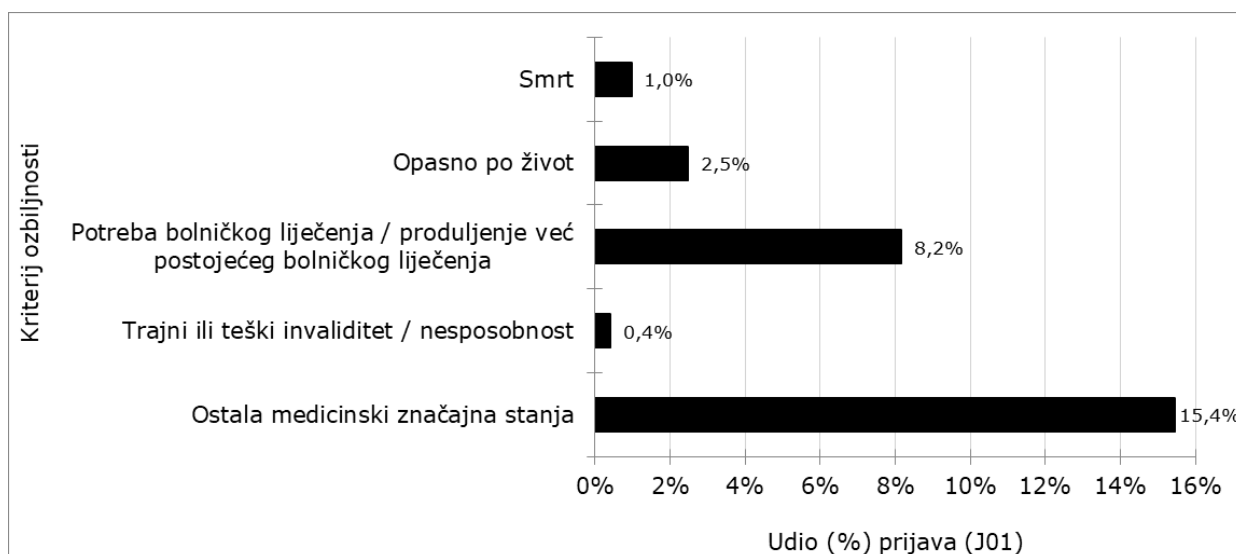
4.5. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema ozbiljnosti

Od ukupno 4544 prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine J01 u razdoblju od 2003. do 2021. godine, 1104 prijave (1104/4544, 24,3%) ispunjavale su najmanje jedan od kriterija prema kojima se iste klasificiraju kao ozbiljne – ocijenjene su kao ozbiljne, odnosno to su prijave u kojima je minimalno jedna nuspojava ocijenjena ozbiljnom. Veći postotak prijava sumnji na nuspojave, 67,1% (3049/4544), nisu ispunjavale nijedan kriterij prema kojima se klasificiraju kao ozbiljne – ne-ozbiljne prijave. Ovaj podatak nije zabilježen za 391 (391/4544, 8,6%) prijavu sumnji na nuspojave lijekova skupine J01. Podaci su grafički prikazani na Slici 5.



Slika 5. Grafički prikaz postotnog udjela prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema ozbiljnosti u razdoblju od 2003. do 2021. godine.

Na Slici 6. grafički su prikazani kriteriji ozbiljnosti prema kojima se ocjenjuje ozbiljnost prijava sumnji na nuspojave lijekova. Od ukupno 4544 prijave sumnji na nuspojave lijekova skupine J01, do trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti došlo je u 19 slučajeva (19/4544, 0,4%), a do smrti pacijenta došlo je u 44 slučajeva (44/4544, 1,0%). Nuspojave klasificirane kao za život opasna stanja zabilježene su u 113 slučajeva (113/4544, 2,5%), a potreba bolničkog liječenja ili produljenje postojećeg bolničkog liječenja zabilježena je u 371 slučaj (371/4544, 8,2%). Najveći broj slučajeva klasificiran je kao ozbiljan prema kriteriju ostala medicinski značajna stanja (702/4544, 15,4%).



Slika 6. Grafički prikaz postotnog udjela prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema kriterijima ozbiljnosti u razdoblju od 2003. do 2021. godine.

4.5.1. Prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema smrtnosti

Od ukupno 4544 prijave sumnji na nuspojave lijekova skupine J01, fatalni ishod zabilježen je kod 56 prijava (56/4544, 1,2%), dok je ovaj podatak nepoznat za 4488 slučajeva (4488/4544, 98,8%).

4.6. Nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Analizom nuspojava lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu (ATK J01) zabilježenih u ukupno 4544 slučajeva prijavljenih HALMED-u u razdoblju od 2003. do 2021. godine, najveći broj nuspojava pripada SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (1706/4544, 37,5%) i SOC *Poremećaji probavnog sustava* (1694/4544, 37,3%). Zatim slijede nuspojave SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (996/4544, 21,9%), SOC *Poremećaji živčanog sustava* (754/4544, 16,6%) te SOC *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja* (335/4544, 7,4%). U Tablici 6. prikazane su i ostale nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema klasifikaciji organskih sustava koje su zabilježene u manjim postocima.

Tablica 6. Nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu (ATK J01) prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) MedDRA-e u razdoblju od 2003. do 2021. godine.

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava (J01)	Udio (%) nuspojava (J01)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	84	1,8
Srčani poremećaji	116	2,6
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	1	0,0
Poremećaji uha i labirinta	159	3,5
Endokrini poremećaji	1	0,0
Poremećaji oka	207	4,6
Poremećaji probavnog sustava	1694	37,3
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	996	21,9
Poremećaji jetre i žuči	92	2,0
Poremećaji imunološkog sustava	227	5,0
Infekcije i infestacije	208	4,6
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	261	5,7
Pretrage	217	4,8
Poremećaji metabolizma i prehrane	61	1,3
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	271	6,0
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	7	0,2
Poremećaji živčanog sustava	754	16,6
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	6	0,1
Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	9	0,2
Psihijatrijski poremećaji	196	4,3
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	115	2,5
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	99	2,2
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	335	7,4
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	1706	37,5
Socijalne okolnosti	4	0,1

Operativni i medicinski postupci	1	0,0
Krvožilni poremećaji	152	3,3
Ukupno	7979	

4.7. Najčešće prijavljene nuspojave (PT) lijekova ATK skupine J01

Analizom najčešće prijavljenih nuspojava (PT) lijekova ATK skupine J01 HALMED-u u razdoblju od 2003. do 2021. godine, najčešće prijavljivana nuspojava je proljev (652/4544, 14,3%). Zatim slijede: pruritus/svrbež (571/4544, 12,6%), osip (560/4544, 12,3%) te mučnina (504/4544, 11,1%). U Tablici 7. prikazane su i ostale najčešće prijavljene nuspojave lijekova ATK skupine J01.

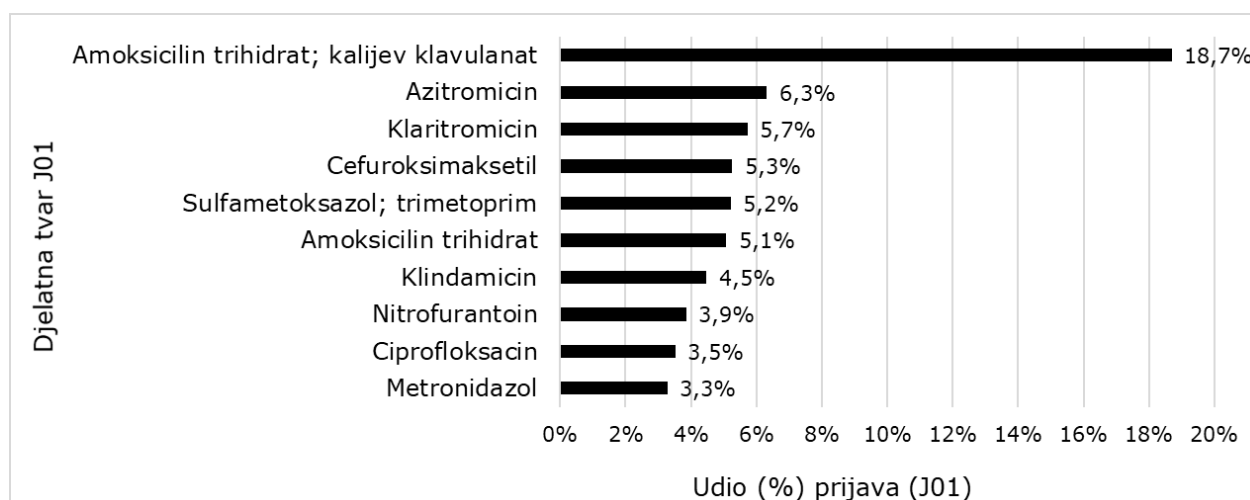
Tablica 7. Broj i postotni udio najčešće prijavljenih nuspojava (PT) lijekova ATK skupine J01 HALMED-u u razdoblju od 2003. do 2021. godine.

Najčešće prijavljene nuspojave (PT)	Broj nuspojava (J01)	Udio (%) nuspojava (J01)
Proljev	652	14,3
Pruritus/svrbež	571	12,6
Osip	560	12,3
Mučnina	504	11,1
Urtikarija	438	9,6
Eritem	349	7,7
Povraćanje	331	7,3
Glavobolja	222	4,9
Bol u abdomenu	210	4,6
Bol u gornjem dijelu abdomena	189	4,2
Ukupno	4026	88,6

4.8. Djelatne tvari iz ATK skupine J01 koje su najčešće uzrokovale nuspojave prijavljene HALMED-u

Na Slici 7. prikazane su djelatne tvari za koje su najčešće prijavljene sumnje na nuspojave lijekova iz ATK skupine J01 u razdoblju od 2003. do 2021.

godine. Od ukupno 4544 prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine J01, 2791 prijava (2791/4544, 61,4%) zabilježena je za lijekove s djelatnim tvarima iz skupine J01 navedenima na Slici 7. Najviše prijava sumnji na nuspojave lijekova skupine J01 zaprimljeno je za lijekove s kombinacijom djelatnih tvari amoksicilin trihidrat i kalijev klavulanat, njih 850 (850/4544, 18,7%). Zatim slijede lijekovi s djelatnom tvari azitromicin za koje je zaprimljeno 287 prijava (287/4544, 6,3%). Uz navedene djelatne tvari lijekova, prijavljene su nuspojave i za sljedeće djelatne tvari za liječenje bakterijskih infekcija u manjem postotku: klaritromicin (260/4544, 5,7%), cefuroksimaksetil (239/4544, 5,3%), kombinacija djelatnih tvari sulfametoksazol i trimetoprim (237/4544, 5,2%), amoksicilin trihidrat (231/4544, 5,1%), klindamicin (203/4544, 4,5%), nitrofurantoin (175/4544, 3,9%), ciprofloksacin (160/4544, 3,5%) te metronidazol (149/4544, 3,3%).



Slika 7. Grafički prikaz prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema djelatnim tvarima iz ATK skupine J01 koje su najčešće uzrokovale nuspojave u razdoblju od 2003. do 2021. godine.

4.9. Djelatne tvari lijekova iz drugih ATK skupina koje su najčešće prijavljene HALMED-u uz djelatne tvari iz ATK skupine J01

U Tablici 8. prikazane su djelatne tvari lijekova drugih ATK skupina koje su najčešće prijavljene uz djelatne tvari lijekova ATK skupine J01, a prijavljene su ili kao sumnjive koje su mogle dovesti do nuspojava ili da su stupile u interakciju ili bile u istodobnoj terapiji s lijekovima skupine J01. Veći dio prijavljenih djelatnih tvari lijekova pripada ATK skupini C (751/1347, 55,8%), a to su lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje. Najveći postotak lijekova koji su prijavljeni kao sumnjivi ili su stupili u interakciju s lijekovima ATK skupine J01 čine lijekovi s djelatnom tvari pantoprazol (0,7%). Slijede lijekovi s djelatnim tvarima: ibuprofen (0,5%), atorvastatin (0,3%), furosemid (0,3%), paracetamol (0,2%), ramipril (0,2%), bisoprolol (0,2%), diazepam (0,1%), levotiroksin (0,1%) te amlodipin (0,1%). Najveći postotak lijekova koji su prijavljeni kao lijekovi u istodobnoj terapiji s lijekovima skupine J01 čine lijekovi s djelatnom tvari pantoprazol (4,7%), a zatim slijede lijekovi s djelatnom tvari bisoprolol (4,2%). U manjim postocima zabilježeni su lijekovi s djelatnim tvarima: levotiroksin (2,9%), furosemid (2,7%), amlodipin (2,4%), diazepam (2,3%), paracetamol (2,1%), ibuprofen (1,9%), ramipril (1,9%) te atorvastatin (1,8%).

Tablica 8. Broj i postotni udio prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu (ATK J01) prema djelatnim tvarima lijekova iz raznih ATK skupina koje su najčešće prijavljene HALMED-u uz djelatne tvari iz ATK skupine J01 u razdoblju od 2003. do 2021. godine. S = *suspected*; I = *interacting*; C = *concomitant*.

Djelatna tvar	S/I	C	Ukupno (S/I + C)	S/I postotni udio (%)	C postotni udio (%)	Ukupni postotni udio (%)
Pantoprazol	32	213	245	0,7	4,7	5,4
Bisoprolol	8	191	199	0,2	4,2	4,4
Furosemid	13	124	137	0,3	2,7	3,0
Levotiroksin	4	132	136	0,1	2,9	3,0
Amlodipin	3	111	114	0,1	2,4	2,5
Ibuprofen	24	86	110	0,5	1,9	2,4
Diazepam	5	104	109	0,1	2,3	2,4
Paracetamol	11	95	106	0,2	2,1	2,3
Atorvastatin	14	82	96	0,3	1,8	2,1
Ramipril	10	85	95	0,2	1,9	2,1

5. RASPRAVA

Prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova HALMED-u omogućuje praćenje kretanja broja godišnjih prijava prema raznim kriterijima te uspoređivanje dobivenih podataka između godina. U razdoblju od 1. listopada 2003. do 31. prosinca 2021. godine, HALMED je zaprimio 4544 prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu. Broj prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 u razdoblju od 2003. do 2021. godine zauzima 8,5% u ukupnom broju svih prijava sumnji na nuspojave lijekova. Analizirani podatak nije iznenađujući jer su antibiotici jedna od najvećih skupina lijekova, a primjenjuju se u liječenju bakterijskih infekcija koje su vrlo česte. Najveći problemi velikog udjela primjene lijekova ATK skupine J01, pa tako i pojave nuspojava, su prekomjerno propisivanje i problem nepravilne uporabe antibiotika koje se kontinuirano povećava u razvijenim državama. S druge strane, postoje zemlje u kojima nedostatak pitke vode i općih sanitarnih uvjeta dovode do većeg broja zaraza bakterijskim infekcijama, no u takvim je zemljama izražena laka dostupnost antibioticima jer ih propisuju needucirane osobe ili za njih nije potreban recept, što rezultira pojavama nuspojava. Velik broj liječnika opće prakse ne šalje pacijente na utvrđivanje soja bakterija odgovornih za infekciju, odnosno laboratorijsku dijagnostiku, već propisuju antibiotik prema subjektivnim simptomima pacijenta (39).

Najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 zaprimljen je 2015. godine. Međutim, u posljednjih četiri godine došlo je do pada broja prijava sumnji na nuspojave svih lijekova osim COVID-19 cjepiva (40). Moguće da je do smanjenja broja prijava došlo i zbog smanjenog propisivanja lijekova uslijed pandemije koronavirusom zbog ograničenih posjeta liječnicima. Ukupni broj prijava sumnji na nuspojave lijekova, koje zaprima HALMED, postepeno raste iz godine u godinu (uzimajući u obzir ukupan broj prijava na milijun stanovnika godišnje), što ukazuje na unaprjeđenje načina prijavljivanja i praćenja nuspojava tijekom vremena. Veći broj prijava služi HALMED-u kao indikator kvalitete sustava

prijava nuspojava, odnosno veći broj prijava ne znači nužno da postoji problem povezan s kakvoćom, sigurnošću ili učinkovitošću lijeka. Što je više prijava, to je više informacija o lijeku, što povećava sigurnost primjene lijeka (40).

U promatranom razdoblju, najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 zabilježene su za pacijente dobne skupine od 18 do 44 godina (29,7%), nakon čega slijede pacijenti srednjih godina i stariji pacijenti. Pacijenti dobne skupine od 18 do 44 godina elektronički su najpismeniji, a sve više prijava se šalje upravo tim putem. Moguće da je veći broj antibiotika propisan upravo toj dobnoj skupini jer odrasli pristupaju primarnoj zdravstvenoj skrbi kao prvoj točki izlječenja u kojoj se propisuje najviše antibiotika te se odrasli javljaju s izraženijim ili brojnijim simptomima i bolje su u stanju prenijeti subjektivne simptome, uspoređujući ih s djecom ili starijima (41). S druge strane, fiziološke promjene nastale starenjem povećavaju rizik od infekcija za starije osobe jer imunološki sustav slabi, odnosno dolazi do fizioloških promjena u specifičnim imunološkim odgovorima, stoga je očekivano da je gotovo polovica analiziranih prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 zabilježena za pacijente srednje i starije životne dobi (≥ 45) (42). Uspoređujući dobivene podatke s Izvješćima o nuspojavama lijekova za sve godine od 2005. do 2021., sumnje na nuspojave lijekova najviše su prijavljivane za pacijente dobne skupine od 41 do 64 godine (40). To nije iznenađujuće jer Izvješća sadrže podatke o svim skupinama lijekova, a ne samo za ATK skupinu J01. Navedena dobna skupina podložna je fiziološkim promjenama (npr. žene ulaze u menopauzu) i sve češćim oboljenjima rezultirajući primjenom većeg broja lijekova i pojavom nuspojava.

Prema dobivenim rezultatima u promatranom razdoblju, najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu zabilježen je za ženski spol (64,2%). Pregledom Izvješća o nuspojavama, koje je HALMED objavio u razdoblju od 2005. do 2021. godine, uočena je podudarnost u prevladavanju prijava sumnji na

nuspojave lijekova kod žena (40). Prema preglednoj studiji, spol pacijenta povezan je s razlikama u propisivanju lijekova te je utvrđeno da se veća količina antibiotika propisuje ženama nego muškarcima, a posljedično se povećava rizik od nuspojava i prijave istih (42). Mogući razlog je što bakterijske infekcije mogu biti povezane s genetikom, odnosno geni X kromosoma koji su uključeni u regulaciju imunološkog sustava, mogu biti različiti između spolova (42). Također, žene su podložnije urogenitalnim bakterijskim infekcijama zbog razlika u anatomiji reproduktivnog i mokraćnog sustava (npr. kraća i šira mokraćna cijev) i metaboličkih promjena uslijed menstrualnog ciklusa ili menopauze. Osim toga postoje razlike u farmakokinetici i farmakodinamici, npr. sporije uklanjanje lijeka iz organizma te smanjen volumen distribucije kod žena (43). Najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 zabilježen je za žene dobne skupine od 18 do 44 godina, a to je reproduktivno razdoblje žena. Tijekom trudnoće dolazi do raznih fizioloških promjena imunološkog sustava žena koje povećavaju sklonost infekcijama, primjenu antibiotika i prijavu nuspojava (43).

U promatranom razdoblju, najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu zaprimljen je od strane liječnika (45,3%), a potom ljekarnika (38,9%). Podatak nije začuđujući jer se radi o antibioticima čiji način izdavanja je na recept. Gledajući Izvješća o nuspojavama u razdoblju od 2005. do 2021. godine, najveći broj prijava sumnji na nuspojave svih lijekova zaprimljen je od strane liječnika, što se podudara s promatranim podacima za lijekove ATK skupine J01 (40). Međutim, sve više prijava zaprima se od strane pacijenata, pa su tako u 2021. godini drugo mjesto zauzeli pacijenti (41,6%), što je pokazatelj unaprjeđenja i jednostavnosti sustava za prijavu nuspojava.

Prema ozbiljnosti, 24,3% prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 zadovoljavale su najmanje jedan od kriterija ozbiljnosti te su prema tome ocijenjene kao ozbiljne. S druge strane, veći postotni udio prijava nije

ispunjavao nijedan od kriterija ozbiljnosti (67,1%), pa su one ocijenjene kao ne-ozbiljne prijave. Prema Izvješćima o nuspojavama u razdoblju 2005. do 2021. godine, veći udio prijava smatrao se ne-ozbiljnim (40). Za primjer, u 2021. godini 32% prijava smatralo se ozbiljnom, a 68% prijava nije ispunjavalo nijedan od kriterija ozbiljnosti. Uspoređujući dobivene podatke s podacima iz 2021. godine, vidljivo je da je u oba slučaja postotak ozbiljnih prijava veći od postotka ne-ozbiljnih prijava. Gledajući podatke kriterija ozbiljnosti, najveći broj slučajeva klasificiran je kao ozbiljan prema kriteriju ostala medicinski značajna stanja (15,4%) koja obuhvaćaju nuspojave na IME listi objavljene na HALMED-ovoj službenoj internetskoj stranici. Lista se bazira na PT razini MedDRA-e koja omogućuje pretraživanje baze i analizu (36). Najmanji postotni udio prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prema kriteriju ozbiljnosti u promatranom razdoblju, odnosio se na slučajeve kod kojih je zabilježen trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost (0,4%). Broj prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01, koje su zabilježene da su uzrokovale smrt ili značajno doprinijele smrtnom ishodu (1,2%), značajno je malen.

Najveći broj nuspojava lijekova ATK skupine J01 u promatranom razdoblju zabilježen je za SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (37,5%) i SOC *Poremećaji probavnog sustava* (37,3%). Poveći broj je zabilježen i za SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (21,9%) te SOC *Poremećaji živčanog sustava* (16,6%). Općenito, postoje ljudi koji razvijaju alergijsku reakciju na određene antibiotike, a one se najčešće očituju promjenama na koži kao što je osip, eritem, urtikarija, pruritus/svrbež itd. Nadalje, opće je poznato da antibiotici štetno djeluju na probavni sustav narušavanjem ravnoteže crijevne flore domaćina potičući proliferaciju crijevnih patogenih bakterija te takvo narušavanje ima odraz i na cjelokupni organizam (9). Prema Izvješćima o nuspojavama u razdoblju od 2005. do 2021. godine, najveći udio nuspojava zabilježen je za SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* i za SOC *Poremećaji probavnog sustava*, zatim za SOC *Poremećaji živčanog sustava* i SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (40).

Vidljiva je podudarnost u podacima za najčešće prijavljene nuspojave svrstane prema organskim sustavima.

Najčešće prijavljene nuspojave lijekova ATK skupine J01 bile su: proljev (14,3%), pruritus/svrbež (12,6%), osip (12,3%), mučnina (11,1%) te urtikarija (9,6%). Prema SmPC-ovima lijekova s djelatnim tvarima koje su najčešće uzrokovale nuspojave, proljev, mučnina, osip, pruritus/svrbež i urtikarija najčešće su zabilježene nuspojave (3). U Izvješćima o nuspojavama u razdoblju od 2005. do 2021. godine objavljene od strane HALMED-a, najčešće nuspojave svih lijekova bile su iste, osim što su glavobolja i eritem bile učestalije od urtikarije. Općenito su mučnina, proljev, glavobolja i crvenilo nuspojave karakteristične za sintetske lijekove, prema tome nije začuđujuće da iste prevladavaju (40).

Prema djelatnoj tvari iz ATK skupine J01 za koje su najčešće prijavljene nuspojave, najveći broj prijava odnosio se na kombinaciju djelatnih tvari amoksicilin trihidrat i kalijev klavulanat (18,7%), slijedi djelatna tvar azitromicin s postotnim udjelom od 6,3% prijava. Budući da je broj prijava sumnji na nuspojave lijekova usko povezan s godišnjom potrošnjom lijekova, provedena je usporedba broja prijava i potrošnje lijekova ATK skupine J01. Prema Izvješćima o potrošnji lijekova u RH u razdoblju od 2004. do 2020. godine, lijekovi ATK skupine J01 po potrošnji prema DDD/1000/dan (definirana dnevna doza na 1000 stanovnika u danu) prosječno zauzimaju 13. mjesto, što nije iznenađujuće jer su lijekovi ATK skupine J01 receptni lijekovi (44). Ukupna potrošnja lijekova ATK skupine J01 u 2020. godini iznosila je 18,4 DDD/1000/dan. Uspoređujući 2020. godinu s 2019. godinom, uočeno je značajnije smanjenje potrošnje lijekova ATK skupine J01 u 2020. godini u odnosu na 2019. godinu. β -laktamski penicilini (J01C) činili su gotovo polovicu potrošnje prema DDD/1000/dan u 2019. godini. Potrošnja lijekova ATK skupine J01 u razdoblju od 2015. do 2019. godine imala je umjereni pad, a u razdoblju od 2013. do 2017. godine zabilježen je lagani porast potrošnje antibiotika (44). Prema studiji utemeljenoj na rutinski prikupljenim podacima iz godišnjih izvješća o

potrošnji lijekova koje izdaje HALMED za razdoblje od 2005. do 2014. godine, najčešće korištena skupina antibiotika bili su penicilini, s blagim porastom potrošnje antibiotika u tom razdoblju (26). U razdoblju od 2005. do 2020. godine najveća potrošnja pripada kombinaciji djelatnih tvari amoksicilin i kalijev klavulanat. Ovi se podaci potrošnje lijekova skupine J01 podudaraju s podacima o djelatnim tvarima koje su najčešće uzrokovale nuspojave u razdoblju od 2003. do 2021. godine. Također, izvješće SZO-a o nadzoru potrošnje antibiotika u razdoblju od 2016. do 2018. godine izvijestilo je da su u većini zemalja najčešće primjenjivane djelatne tvari u liječenju bakterijskih infekcija amoksicilin i kombinacija djelatnih tvari amoksicilin i kalijev klavulanat, esencijalnih lijekova koji se primjenjuju kao terapija prve ili druge linije za uobičajene bakterijske infekcije (45).

Fluorokinolonski antibiotici i antibiotici s djelatnom tvari sulfametoksazol jedni su od deset antibiotika s najvećim brojem zabilježenih prijava sumnji na nuspojave u analiziranom razdoblju. Navedeni antibiotici ističu se od ostalih zabilježenih jer se posljednjih godina otkrivaju zabrinjavajući sigurnosni rizici vezani uz iste. Na EMA-inoj internetskoj stranici svaki se mjesec ažuriraju preporuke temeljene na ocjenama sigurnosnih signala – informacija o već poznatom ili novom štetnom događaju uzrokovanom primjenom lijeka – Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) (46). Prema PRAC-u postoji određeni rizik od stečene trombotične trombocitopenične purpure uzrokovane fluorokinolonima, koja uzrokuje krvne ugruške u cijelom tijelu. Osim toga, PRAC se slaže da postoji dovoljno rezultata, dobivenih epidemiološkim studijama, koji podržavaju uzročno-posljedičnu povezanost između liječenja fluorokinolonima i razvoja sigurnosnih rizika od regrutacije aorte i mitralne valvule te aneurizme i disekcije aorte, osobito u starijih pacijenata (46). Razlog tome je taj što fluorokinoloni oštećuju vezivno tkivo izazivanjem oksidativnog stresa unutar stanica tetiva smanjujući proizvodnju kolagena i stimulirajući aktivnost metaloproteinaza, što dovodi do smanjenja integriteta

ekstracelularnog matriksa (47). EMA je utvrdila da fluorokinoloni imaju rizik od razvoja uveitisa i ablacije retine za koju većina studija nije utvrdila uzročno-posljedičnu povezanost, no npr. studija provedena u Kanadi potvrdila je povećan rizik od ablacije retine kod pacijenata koji su primali fluorokinolone (12, 46). Fluorokinoloni se ne bi smjeli propisivati za tipične infekcije jer se smatra da sigurnosni rizici nadmašuju korist za liječenje nekomplikiranih infekcija (12). Za djelatnu tvar sulfametoksazol postoji rizik od respiratorne toksičnosti, koja je u pojedinim slučajevima napredovala u akutni respiratorni distres sindrom. Sulfametoksazol izaziva izrazito ozbiljne reakcije preosjetljivosti, a važan sigurnosni rizik njegove primjene je razvoj hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH) po život opasnog sindroma patološke, nekontrolirane imunološke aktivacije gdje dolazi do hipercitinemije koja dovodi do nekontrolirane aktivacije makrofaga na krvne stanice i razvoja hemofagocitoze (46). HLH je karakteriziran kliničkim znakovima i simptomima prekomjerne sustavne upale (npr. vrućica, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, visoki serumski feritin itd.) (46, 48). Navedeni antibiotici smiju se primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i razmatranja drugih terapijskih principa (46).

Djelatna tvar koja je najčešće prijavljena uz djelatne tvari lijekova ATK skupine J01, a koja je prijavljena kao suspektivna za izazivanje nuspojava, djelatna tvar koja je stupila u interakciju ili kao istodobna terapija s lijekovima ATK skupine J01 je pantoprazol. Pantoprazol je djelatna tvar ATK skupine A02, a lijekovi s tom djelatnom tvari su inhibitori protonske pumpe, odnosno pripravci za liječenje peptičkog ulkusa i gastroezofagealne refluksne bolesti. Uspoređujući nuspojave do kojih dovode lijekovi s djelatnom tvari pantoprazol prema SmPC-jevima, s najčešće prijavljenim nuspojavama lijekova ATK skupine J01 vidljivo je da se one podudaraju samo što su kod lijekova s pantoprazolom manje česte ili rijetke (3). Prema tome, nije isključivo da je pantoprazol djelatna tvar koja je mogla dovesti do najčešće prijavljenih nuspojava u određenim slučajevima.

Analogno usporedbi prijava sumnji na nuspojave lijekova na nacionalnoj razini, istu je moguće provesti na razini EU i na razini svijeta. *EudraVigilance* je farmakovigilancijska baza podataka koja se koristi za analizu prijava sumnji na nuspojave lijekova u EU. Pojedinačna izvješća o prijavama sumnji na nuspojave lijekova na *EudraVigilance* stranici mogu se pretraživati prema nazivu lijeka ili djelatne tvari za lijekove odobrene centraliziranim postupkom, odnosno prema nazivu djelatne tvari za lijekove koji nisu odobreni tim postupkom (49). U centraliziranom postupku stručno-znanstvenu ocjenu dokumentacije o lijeku daje EMA, a odobrenje za stavljanje lijeka u promet Europska komisija. Analizirana izvješća sadrže statističke podatke do 19. ožujka 2022. godine za lijekove s djelatnim tvarima ATK skupine J01 za koje su u razdoblju od 2003. do 2021. godine najčešće prijavljene nuspojave u RH. Od ukupno 139177 slučajeva, najviše prijava sumnji na nuspojave na području EU prijavljeno je za kombinaciju djelatnih tvari amoksicilin trihidrat i klavulanska kiselina (kalijev klavulanat) (37451), što se podudara s podacima na nacionalnoj razini RH. Potom slijede: amoksicilin trihidrat (28280), ciprofloksacin (21210), klaritromicin (12418), klindamicin (9019), metronidazol (9083), azitromicin (8110), nitrofurantoin (7575) i cefuroksimaksetil (5977). Najmanje prijava zabilježeno je za kombinaciju djelatnih tvari sulfametoksazol i trimetoprim, tek 54 slučajeva, što je različito nego u RH. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave za analizirane lijekove odnosi se na ženski spol (od 52,5% do 84,6%), a prema dobi na pacijente dobne skupine od 18 do 64 godina (od 44,2% do 54,1%), što se poklapa sa statistikom u RH. Kao i u Hrvatskoj, najveći udio prijava zaprimljen je od strane zdravstvenih djelatnika, uključujući liječnike, za SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (49). Nakon usporedbe na nacionalnoj i europskoj razini, za uspoređivanje prijava sumnji na nuspojave spomenutih lijekova na globalnoj razini korištena je baza podataka SZO-a pod nazivom *VigiAccess*. *VigiAccess* omogućuje javni pristup podacima u *VigiBase*-u, globalnoj bazi podataka o prijavama sumnji na nuspojave lijekova (50). Uspoređujući izvješća iz *VigiAccess*-a s izvješćima na nacionalnoj i europskoj razini, uočljivo je da se podaci

podudaraju. Prema tome, najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže prethodno spomenute djelatne tvari zabilježen je za ženski spol, a prevladavajuća dobna skupina je od 18 do 44 godina. Jednako, najviše nuspojava na globalnoj razini pripada organskom sustavu SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (50). Najčešće prijavljene nuspojave na europskoj i globalnoj razini bile su vrlo slične onima u RH, uključujući osip, pruritus/svrbež, proljev, mučninu, međutim, na globalnoj razini često su zabilježene i makulopapularni osip i pireksija (49, 50).

Postoje mnogobrojne studije na temu nuspojava koje uzrokuju antibiotici jer su oni jedni od najčešće korištenih lijekova. Studije objašnjavaju da antibiotici najčešće uzrokuju poremećaje probavnog sustava kao što su povraćanje, proljev, mučninu, bol u abdomenu, nadutost i gubitak apetita, a nastaju zbog već opisanog uništavanja crijevne mikroflore (6, 51). Poremećaji homeostaze nisu ograničeni samo na crijeva, već je dokazano da dolazi do narušavanja funkcije sveukupnog imunološkog sustava pacijenta narušavanjem normalne flore. Dolazi do smanjene proizvodnje imunoloških stanica (npr. granulocita i neutrofila) i faktora (npr. interferon- γ), što povećava osjetljivost na druge neželjene bakterije. Osim toga, antibiotici narušavaju mehanizme obrane pluća promjenom metabolizma unutar alveolarnih makrofaga (52). Kao jedna od najčešćih nuspojava uzrokovana korištenjem antibiotika je alergijska reakcija (preosjetljivost) na antibiotike (npr. peniciline, sulfonamide, tetracikline), a u težim slučajevima i anafilaksa. Najčešće reakcije preosjetljivosti izaziva antibiotska skupina penicilini, što potvrđuje studija koja prikazuje da je gotovo polovica prijava preosjetljivosti bila na penicilin (7). Ove rezultate potvrdile su analize izvješća o nuspojavama na nacionalnoj, europskoj i globalnoj razini.

Utvrđeno je da najveći sigurnosni problem primjene antibiotika predstavlja razvoj antibiotske rezistencije koju uzrokuju prekomjerna uporaba i nepravilno propisivanje antibiotika. Ta je studija potvrdila postojanje izravne veze između primjene antibiotika i pojave i širenja rezistentnih

sojeva bakterija, koje mogu nastati i spontano putem mutacija, što može dovesti do težih ili neizlječivih infekcija (24).

Budući da antibiotici dovode do narušavanja normalne crijevne flore i pojave nuspojava, neophodna je modifikacija mikrobiote kako bi se održala homeostaza i djelovanje bakterija u crijevima, a u tome pomaže korištenje probiotika, prebiotika i sinbiotika. Rezultati kliničkih studija potvrđuju pozitivan učinak na poremećaje gastrointestinalnog trakta (npr. proljev) i alergijske reakcije povećanjem imuniteta organizma. Glavni učinak probiotika, kojeg predstavljaju živi mikroorganizmi, je osiguravanje pravilne ravnoteže između patogena i esencijalnih normalnih bakterija za funkcioniranje organizma. Prebiotici potiču rast različitih esencijalnih crijevnih bakterija, doprinoseći preživljavanju probiotika, a kombinaciju prebiotika i probiotika čine sinbiotici (53).

Lijekovi ATK skupine J01 ključni su u borbi protiv bakterijskih infekcija, međutim, sve više bakterija postaje rezistentno na antibiotike i gotovo svaka osoba razvija nuspojave na iste, a čiji se razvoj novih usporava posljednjih godina. Razlog tome je što razvoj novih antibiotika nije ekonomski isplativ prvenstveno jer se oni koriste za liječenje akutnih infekcija, a ne za kronična oboljenja te jer je cijena antibiotika vrlo niska (24). Osim toga postoje i veliki problemi u procesu odobrenja za stavljanje u promet novih antibiotika. Zbog nepouzdanosti današnjih antibiotika, sve više se istražuju alternativni "neantibiotski" pristupi u borbi protiv bakterija rezistentnih na antibiotike. Proučavaju se antimikrobni peptidi dobiveni iz matičnih stanica jer se ustanovilo da ljudske mezenhimalne matične stanice stvaraju čimbenike koji oponašaju antimikrobne peptide koji uništavaju bakterije raznim mehanizmima. Mehanizam hemofiltracije uklanja cirkulirajuće bakterijske patogene i njihove produkte, medijatore upale i citokine. Inhibitori detekcije kvoruma, koji predstavlja mehanizam bakterijske međustanične komunikacije, mogli bi imati veliku prednost pred antibioticima jer ljudski organizam ne posjeduje komponente detekcije kvoruma. Potencijal imaju imunoterapeutici, koji jačaju imunološki sustav

domaćina, te razvoj novih cjepiva koja preveniraju infekcije i koja bi se proizvodila unaprijeđenim rekombinantnom tehnologijom. Terapija rekombinantnim bakteriofagima ili probioticima omogućila bi isporuku antimikrobnih proteina i lijekova u ciljane bakterije s većom specifičnošću. Osim toga, nanočestice djeluju kao dobri nosači za selektivnu isporuku antimikrobnih tvari, a nanoantibiotici zahtijevaju daljnje studije farmakokinetike, sigurnosti i djelotvornosti. Obećavajući pristup je moduliranje mikrobioma transplantacijom fekalne mikrobiote, čiji pristup otvara etička pitanja, stoga su potrebna prikladna klinička ispitivanja (1, 54).

6. ZAKLJUČAK

Bakterijske infekcije, čiji uzročnici su patogene bakterije, predstavljaju veliki zdravstveni problem zbog bakterijske antibiotske rezistencije i ponovne pojave smrtonosnih bolesti te manjka razvoja novih terapija. U ovom diplomskom radu analizirano je 4544 prijava sumnji na nuspojave lijekova za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu (ATK J01), zaprimljenih u Hrvatsku agenciju za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju od 1. listopada 2003. godine do 31. prosinca 2021. godine. U razdoblju od 2003. do 2021. zaprimljeno je ukupno 53424 prijava sumnji na nuspojave lijekova, od kojih 8,5% zauzimaju prijave sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01. Najveći broj prijava zaprimljen je 2015. godine, a posljednjih godina opada. Najveći broj prijava zaprimljen je za pacijente ženskog spola i dobnu skupinu od 18 do 44 godina. Najčešći prijavitelji sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 bili su liječnici, što nije čudno jer se radi o lijekovima s receptnim statusom. Većina prijava nije ispunjavala nijedan kriterij prema kojima se nuspojave klasificiraju kao ozbiljne, odnosno manji je udio prijava koje su bile ozbiljne i tek 1,2% prijava rezultiralo je fatalnim ishodom. Od ukupno 7979 zabilježenih nuspojava lijekova ATK skupine J01, najviše nuspojava zaprimljeno je za SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* i SOC *Poremećaji probavnog sustava* te nešto manje za SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* i SOC *Poremećaji živčanog sustava*. Najčešće prijavljene nuspojave lijekova ATK skupine J01 bile su proljev, pruritus/svrbež, osip, mučnina i urtikarija. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01 prijavljen je za kombinaciju djelatnih tvari amoksicilin trihidrat i kalijev klavulanat, zatim za azitromicin, klaritromicin i cefuroksimaksetil. Djelatne tvari koje su najčešće prijavljene uz djelatne tvari ATK skupine J01 su pantoprazol, bisoprolol, furosemid i levotiroksin. Pretraživanjem podataka o prijavama sumnji na nuspojave lijekova na europskoj razini u bazi *EudraVigilance* i na globalnoj razini u bazi *VigiAccess* zaključuje se da se podaci podudaraju s analiziranim podacima iz nacionalne baze nuspojava. Broj prijava sumnji na

nuspojave lijekova ATK skupine J01 posljednjih se godina smanjuje jer se pokreću razne kampanje, npr. u RH to je ISKRA, s ciljem poticanja racionalnog propisivanja i pravilne uporabe antibiotika. Cilj budućih terapijskih principa jest smanjenje nuspojava lijekova ATK skupine J01. Analizom dobivenih podataka o prijavama sumnji na nuspojave lijekova ATK skupine J01, vidljivo je da su potrebni podaci većine prijava nepoznati. Rješenje tog problema je dodatna i kontinuirana edukacija prijavitelja nuspojava, zdravstvenih djelatnika i pacijenata. HALMED provodi kampanje kojima ističe važnost prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u svrhu prikupljanja potrebnih podatke za sveobuhvatnu analizu i donošenje točnih zaključaka o sigurnosti i djelotvornosti lijekova ocjenom omjera koristi i rizika.

7. LITERATURA

1. Kalenić S, Abram M, Batinić D, Beader N, Bedenić B, Bošnjak Z, et al. Medicinska mikrobiologija. 2. izmijenjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: MEDICINSKA NAKLADA; 2019. 28–132 p.
2. WHOCC - Structure and principles [Internet]. [cited 2022 May 5]. Available from: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
3. ATK klasifikacija - Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. Mediatelly. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://mediatelly.co>
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. 5. izdanje. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2006. 629–652 p.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. TEMELJNA I KLINIČKA FARMAKOLOGIJA. 14. izdanje. Zagreb: MEDICINSKA NAKLADA; 2020. 801–840 p.
6. Mandell LA, Ball P, Tillotson G. Antimicrobial Safety and Tolerability: Differences and Dilemmas. Clinical Infectious Diseases. 2001 Mar 15;32(Supplement_1):S72–9.
7. Jourdan A, Sangha B, Kim E, Nawaz S, Malik V, Vij R, et al. Antibiotic hypersensitivity and adverse reactions: management and implications in clinical practice. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2020 Jan 21;16(1):6.
8. Martin MG, Thiagarajah JR. Overview of the causes of chronic diarrhea in children in resource-rich settings - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA; 2022 [cited 2022 May 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-chronic-diarrhea-in-children-in-resource-rich-settings/print?search=antibiotics&source=search_result&selectedTitle=33~150&usage_type=default&display_rank=26

9. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 5];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2020.572912>
10. Solensky R. Hypersensitivity reactions to macrolides, aminoglycosides, tetracyclines, clindamycin, and metronidazole. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA; 2022 [cited 2022 May 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-reactions-to-macrolides-aminoglycosides-tetracyclines-clindamycin-and-metronidazole?search=antibiotics&source=search_result&selectedTitle=22~150&usage_type=default&display_rank=15
11. Graziani AL. Azithromycin and clarithromycin - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA; 2022 [cited 2022 May 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/azithromycin-and-clarithromycin/print?sectionName=ADVERSE%20REACTIONS&search=antibiotics&topicRef=84000&anchor=H19&source=see_link
12. Hooper DC. Fluoroquinolones - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA; 2022 [cited 2022 May 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/fluoroquinolones/print?search=fluoroquinolones&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default
13. May DB. Tetracyclines - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA; 2022 [cited 2022 May 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/tetracyclines/print?sectionName=Adverse%20reactions&search=antibiotics&topicRef=84000&anchor=H14&source=see_link
14. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Sep;72(3):381–93.

15. Drew RH. Aminoglycosides - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA; 2022 [cited 2022 May 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/aminoglycosides/print?sectionName=TOXICITY&search=antibiotics&topicRef=84000&anchor=H27&source=see_link
16. Letourneau AR. Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA; 2022 [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/beta-lactam-antibiotics-mechanisms-of-action-and-resistance-and-adverse-effects/print>
17. Bang NU, Kammer RB. Hematologic Complications Associated with β -Lactam Antibiotics. *Reviews of Infectious Diseases*. 1983 May 1;5(Supplement_2):S380–93.
18. May DB. Trimethoprim-sulfamethoxazole: An overview - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA; 2022 [cited 2022 May 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/trimethoprim-sulfamethoxazole-an-overview/print?search=sulfonamides&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
19. Kwiatkowska E, Domański L, Dziedziejko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 6;22(11):6109.
20. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011 Jul 1;66(7):1431–46.
21. Lu ZK, Yuan J, Li M, Sutton SS, Rao GA, Jacob S, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Feb;14(2):295–303.

22. Wee I, Chin B, Syn N, Lee KS, Ng JJ, Choong AMTL. The association between fluoroquinolones and aortic dissection and aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 May 26;11(1):11073.
23. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T. Drug Induced Interstitial Lung Disease. *Open Respir Med J*. 2012 Jul 27;6:63–74.
24. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. *P T*. 2015 Apr;40(4):277–83.
25. Antimicrobial resistance [Internet]. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
26. Daus-Šebeđak D, Vrcić Keglević M. DESETOGODIŠNJI TRENDovi POTROŠNJE ANTIBIOTIKA U REPUBLICI HRVATSKOJ: STUDIJA UTEMELJENA NA RUTINSKI PRIKUPLJENIM PODATCIMA. 2017;71:263–71.
27. Zakon o lijekovima - Zakon.hr [Internet]. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>
28. Pravilnik o farmakovigilanciji [Internet]. [cited 2022 May 5]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html
29. HALMED. Kako pratimo sigurnost lijekova - Što je farmakovigilancija? | Farmakovigilancija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Kako-pratimo-sigurnost-lijekova/>
30. HALMED. Povijesni prikaz praćenja sigurnosti primjene lijekova u Hrvatskoj - 40 godina spontanog prijavljivanja nuspojava u Hrvatskoj | Farmakovigilancija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Povijesni-prikaz-pracenja-sigurnosti-primjene-lijekova-u-Hrvatskoj/>

31. HALMED. Hrvatski farmakovigilancijski sustav danas - 40 godina spontanog prijavljivanja nuspojava u Hrvatskoj | Farmakovigilancija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 May 19]. Available from: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Hrvatski-farmakovigilancijski-sustav-danas/>
32. HALMED. Postupak - Kako prijaviti nuspojavu | Farmakovigilancija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojavu/Postupak/>
33. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. Mayo Clin Proc. 2011 Feb;86(2):156–67.
34. HALMED. Mjere minimizacije rizika (MMR) | Farmakovigilancija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>
35. HALMED. Pisma zdravstvenim radnicima | Farmakovigilancija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Pisma-zdravstvenim-radnicima/>
36. HALMED. Lista ozbiljnih nuspojava | Farmakovigilancija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>
37. HALMED. Preporuke o načinu navođenja nuspojava prema učestalosti (CIOMS III) i klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima (MedDRA-i) - Novosti | Novosti i edukacije .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27>

38. Pogačić M, Žanetić J, Babić A, Raguž M. Farmakovigilancija iz perspektive farmaceutske industrije. MEDICUS. 2017;26(1):69–77.
39. Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global Contributors to Antibiotic Resistance. J Glob Infect Dis. 2019;11(1):36–42.
40. HALMED. Izvješća - Izvješća o nuspojavama | Farmakovigilancija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 Jul 8]. Available from: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Izvjesca-o-nuspojavama/>
41. Bou-Antoun S, Costelloe C, Honeyford K, Mazidi M, Hayhoe BWJ, Holmes A, et al. Age-related decline in antibiotic prescribing for uncomplicated respiratory tract infections in primary care in England following the introduction of a national financial incentive (the Quality Premium) for health commissioners to reduce use of antibiotics in the community: an interrupted time series analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018 Oct 1;73(10):2883–92.
42. Schröder W, Sommer H, Gladstone BP, Foschi F, Hellman J, Evengard B, et al. Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016 Jul 1;71(7):1800–6.
43. Soldin O, Mattison D. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 2009;48(3):143–57.
44. HALMED. Izvješća o potrošnji lijekova - Potrošnja lijekova | Promet | Promet, proizvodnja i inspekcija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjesca-o-prometu-lijekova/>
45. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption - 2016-2018 Early implementation. World Health Organization; 2018.
46. PRAC recommendations on safety signals [Internet]. [cited 2022 Jun 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal->

management/prac-recommendations-safety-signals#prac-recommendations-on-safety-signals-section

47. Etminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S, Carleton B, Kezouh A, Brophy JM. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 Sep 17;74(11):1444–50.
48. Gauchan D, Shaaban H, Parikh N, Chang NL, Altheeb Z, Maroules M. Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015;5(1):60–1.
49. Europska baza podataka s izvješćima o suspektnim nuspojavama - Pretraživanje [Internet]. [cited 2022 May 5]. Available from: https://www.adrreports.eu/hr/search_subst.html#
50. VigAccess [Internet]. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.vigiaccess.org/>
51. Mohsen S, Dickinson JA, Somayaji R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. *Can Fam Physician*. 2020 Sep;66(9):651–9.
52. Zhang S, Chen DC. Facing a new challenge: the adverse effects of antibiotics on gut microbiota and host immunity. *Chin Med J (Engl)*. 2019 May 20;132(10):1135–8.
53. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017 Sep 15;9(9):1021.
54. Kumar M, Sarma DK, Shubham S, Kumawat M, Verma V, Nina PB, et al. Futuristic Non-antibiotic Therapies to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 5];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2021.609459>