UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)
ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 63 Broj 5 Beograd, 2013.

ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

5/2013

ARH. FARM. Godina 63 Br. 5 Strana 401 - 472 Beograd

ARHIV ZA FARMACIJU

2013, Vol 63, N° 5

SADRŽAJ – CONTENTS

Pregledni radovi/Review articles

- Ana Micov, Maja Tomić, Radica Stepanović-Petrović 401

Levetiracetam kao analgetik

Levetiracetam as analgesic

Originalni naučni radovi – Original scientific papers

- Roland Antonić, Marija Jovanović, Bojana Golubović, Katarina Vučićević, Milica Ćulafić, Branislava Miljković, Sandra Vezmar-Kovačević 419

Istraživanje značaja farmaceutske zdravstvene zaštite u unapređenju znanja o inhalacionoj terapiji i njenoj pravilnoj primeni kod pacijenata sa astmom

Investigation of the impact of pharmaceutcal care on improvement of treatment knowledge and inhalation technique in asthma patients

Stručni radovi - Professional papers

- Aneta Perić, Marija Toskić-Radojičić, Sandra Vezmar-Kovačević, Branislava Miljković, Mirjana Antunović, Vedrana Bojić 431

Vanbolnička primena nesteroidnih anti-inflamatornih lekova u Srbiji: opservaciona studija

Use of non-steroidal anti-inflamatory drugs in outpatients in Serbia: observational study

- Ljiljana Đekić, Bojan Čalija, Gordana Vuleta 443

Izrada magistralnih i galenskih lekova – propisi i standardi

Extemporaneous drugs and stock preparations – legislation aspects and standards

Prilozi – Contributions

- Izveštaj sa 6. Nacionalnog kongresa studenata farmacije, Zlatibor, 20-23. decembar 2013. 470

Levetiracetam kao analgetik

Ana Micov, Maja Tomić, Radica Stepanović-Petrović*

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,
Katedra za farmakologiju, Vojvode Stepe 450,
POB 146, 11221 Beograd, Srbija
E-mail: racabbr@eunet.rs

Kratak sadržaj

Ubrzo nakon uvođenja u terapiju epilepsije, antiepileptici su počeli da se koriste i u terapiji bola. Antiepileptici danas predstavljaju važnu farmakoterapijsku grupu lekova u tretmanu neuropatskog bola, mada njihova hronična primena može biti praćena izvesnim neželjenim efektima. Levetiracetam je antiepileptik novije generacije sa neuobičajeno povoljnim bezbednosnim profilom. Sve je više dokaza o analgetičkim svojstvima levetiracetama. Pretkliničke studije su pokazale da levetiracetam ostvaruje analgetičko dejstvo u neuropatskim i inflamatornim modelima bola. Kliničke studije su za sada potvrdile efikasnost levetiracetama u različitim oblicima neuropatskog bola (trigeminalna i postherpetička neuralgija, bol u multiploj sklerozi) i u profilaksi migrene. Mehanizam i mesto analgetičkog dejstva levetiracetama nedovoljno su ispitani. Iako postoje pozitivni pretklinički i klinički pokazatelji o analgetičkoj efikasnosti levetiracetama, potrebna su dodatna opsežnija klinička ispitivanja kako bi se jasnije odredila uloga levetiracetama u terapiji bola.

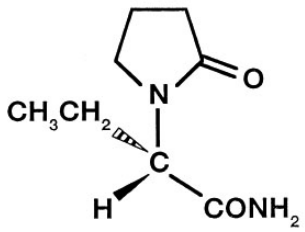
Ključne reči: levetiracetam, alternativni analgetici, pretklinička ispitivanja, klinička ispitivanja

---

Uvod

Savremena farmakoterapija susreće se sa izvesnim problemima u oblasti terapije hroničnih bolnih stanja, s obzirom da standardni analgetici (opioidi i nesteroidni antiinflamatorni lekovi - NSAIL) pokazuju ograničenu efikasnost u terapiji ovih bolnih stanja. Pored toga, njihova hronična primena može biti praćena značajnim neželjenim efektima. Iz navedenih razloga u terapiji hroničnih bolnih stanja neretko se koriste alternativni analgetici, u prvom redu antiepileptici i antidepresivi. Antiepileptici (gabapentin, pregabalin, karbamazepin) danas predstavljaju osnovu terapije neuropatskog bola (dijabetesna neuropatija, trigeminalna i postherpetička neuralgija), ali ni njihova primena nije lišena neželjenih efekata (1,2). Imajući ovo u vidu, jasno je da postoji potreba za novim, efikasnim i bezbednim, lekovima u terapiji hroničnih bolnih stanja.

Levetiracetam pripada novijoj generaciji antiepileptika. Ovaj lek je uveden u terapiju 1999. godine, a kod nas je registrovan/nalazi se u prometu od 2009. godine (Keppra®, Epilev®, Tinalvo®) (3). Danas zauzima vodeće mesto, uz lamotrigin, na globalnom tržištu antiepileptika, uz procenu da će se ovaj trend nastaviti u budućnosti (4). Strukturno je sličan piracetamu, nootropnom leku, a odnedavno je pokazano da i sam levetiracetam ima pozitivan uticaj na kogniciju (5). Hemijska struktura levetiracetama prikazana je na Slici 1. Levetiracetam je indikovan kao monoterapija/pomoćna terapija parcijalnih epileptičnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, miokloničnih i primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada (2). Kao što je bio slučaj i sa ostalim antiepilepticima, ubrzo nakon uvođenja u terapiju epilepsije počelo je da se razmatra da li levetiracetam poseduje i analgetička svojstva. Glavna prednost levetiracetama u odnosu na postojeće antiepileptike koji nalaze primenu kao alternativni analgetici bila bi bezbednost primene. Dosadašnji podaci na tu temu svedoče da levetiracetam ima neuobičajeno povoljne farmakokinetičke osobine (velika bioraspoloživost, linearna kinetika, minimalno vezivanje za proteine plazme, niska incidenca farmakokinetičkih interakcija sa drugim lekovima) (6,7). U ovom radu dat je pregled raspoloživih podataka iz pretkliničkih i kliničkih studija o analgetičkim svojstvima levetiracetama, kao i njegovom mehanizmu analgetičkog dejstva.



Slika 1. Hemijska struktura levetiracetama [(-)-(S)-α-etil-2-okso-1-pirolidin acetamid]
Figure 1. Structural formula of levetiracetam [(-)-(S)-α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide]

Antiepileptici kao analgetici

Antiepileptici se primenjuju u terapiji bola od 60-ih godina prošloga veka i to prevashodno ***neuropatskog bola*** (8). Ovo je delimično očekivano imajući u vidu da epilepsija i neuropatski bol dele sličnu etiopatogenetsku potku, a to je hiperekscitabilnost neurona. Pored toga, postoji tendencija da se šire indikacijska područja novih lekova, a jedno od očekivanih za antiepileptike je terapija bolova rezistentnih na standardne analgetike, zbog sposobnosti da stabilišu hiperekscitabilne neuronske membrane. Kliničke studije su potvrdile efikasnost velikog broja antiepileptika u tretmanu različitih neuropatskih bolova, a posebno u dijabetesnoj neuropatiji, trigeminalnoj i postherpetičkoj neuralgiji (9). **Karbamazepin** je lek izbora u terapiji trigeminalne neuralgije (2), a ostvaruje efikasnost i u dijabetesnoj neuropatiji, ali ne i u centralnom bolu nakon moždanog udara (10-12). **Fenitoin** se predlaže kao druga linija terapije trigeminalne neuralgije, u slučaju neefikasnosti i/ili nepodnošljivosti karbamazepina (2). Postoje izvesni klinički dokazi da je fenitoin efikasan i u kancerskom bolu (13). **Valproat** je pokazao efikasnost u dijabetesnoj neuropatiji i postherpetičkoj neuralgiji, ali ne i u bolnim polineuropatijama (14-16). **Topiramat** ostvaruje izvesnu efikasnost u pacijenata sa dijabetesnom neuropatijom, mada rezultati kliničkih studija nisu konzistentni (17,18). **Lamotrigin** pokazuje efikasnost u refraktarnoj trigeminalnoj neuralgiji i dijabetesnoj neuropatiji (19,20). **Gabapentin** je indikovan u terapiji perifernog neuropatskog bola (2). Efikasnost gabapentina potvrđena je u perifernoj dijabetesnoj neuropatiji, postherpetičkoj neuralgijii, u fantomskom i kancerskom bolu, neuropatiji koja je u vezi sa HIV infekcijom, ali ne i u hemoterapijom-indukovanoj neuropatiji (21-26). Kliničke studije su potvrdile efikasnost **pregabalina**, derivata gabapentina, u tretmanu različitih oblika neuropatskog bola, centralnog i perifernog porekla, kao i u fibromijalgiji i kancerskom bolu (26-29).

Antiepileptici nalaze primenu i u ***profilaksi migrene***. Kliničke studije potvrdile su efikasnost topiramata (2,30) i valproata u profilaksi migrene (31). Izvesnu efikasnost u profilaksi migrenozne glavobolje pokazali su i gabapentin i lamotrigin (32,33).

Gotovo svi antiepileptici koji se najčešće koriste mogu da izazovu slična dozno-zavisna neželjena dejstva, kao što su: sedacija, ataksija i diplopija. Većina starih i neki noviji antiepileptici mogu izazvati i idiosinkratske neželjene efekte kao što su: raš, supresija koštane srži ili hepatotoksičnost (34). Pomak u bezbednosnom profilu napravljen je sa gabapentinom, ali i dalje postoji potreba za novim antiepilepticima sa analgetičkim sposobnostima koji bi imali bolju podnošljivost.

U Tabeli I sumarno je prikazana efikasnost antiepileptika kao analgetika u randomiziranim, kontrolisanim kliničkim studijama i njihove indikacije u terapiji bola prema BNF 65 (2).

Tabela I Efikasnost antiepileptika kao analgetika u randomiziranim, kontrolisanim kliničkim studijama i njihove indikacije u terapiji bola (2)

Table I The efficacy of antiepileptic drugs as analgesics in randomized, controlled clinical trials, and their indications in the pain treatment (2)

Antiepileptik	Bolno stanje	Broj pacijenata*	Efekat	Referenca	Indikacija u terapiji bola (BNF 65, 2013)
Karbamazepin	Trigeminalna neuralgija	70	+	Campbell i sar., 1966 **(10)**	***Trigeminalna neuralgija***
	Dijabetesna neuropatija	30	+	Rull i sar., 1969 **(11)**	***Dijabetesna neuropatija****
	Postherpetička neuralgija	40	+/-	Keczkes i Basheer, 1980 **(35)**	
	Centralni bol nakon moždanog udara	14	-	Leijon i Boivie, 1989 **(12)**	
Fenitoin	Trigeminalna neuralgija	300	+	Agarwal i sar., 1991 **(36)**	***Trigeminalna neuralgija***
	Kancerski bol	75	+	Yajnik i sar., 1992 **(13)**	
Valproinska kiselina/ Natrijum valproat	Dijabetesna neuropatija	83	+	Agrawal i sar., 2009 **(16)**	***Profilaksa migrene****
	Postherpetička neuralgija	45	+	Kochar i sar., 2005 **(15)**	
	Bolna polineuropatija	31	-	Otto i sar., 2004 **(14)**	
	Profilaksa migrene	120	+	Ashrafi i sar., 2005 **(31)**	
Topiramat	Dijabetesna neuropatija	323	+	Raskin i sar., 2004 **(17)**	***Profilaksa migrene***
		1053	-	Thienel i sar., 2004 **(18)**	
	Profilaksa migrene	568	+	Diener i sar., 2004 **(30)**	
Lamotrigin	Trigeminalna neuralgija	13	+	Zakrzewska i sar., 1997 **(19)**	/
	Dijabetesna neuropatija	59	+	Eisenberg i sar., 2001 **(20)**	
	Profilaksa migrene	59	+	Lampl i sar., 2005 **(33)**	

Antiepileptik	Bolno stanje	Broj pacijenata*	Efekat	Referenca	Indikacija u terapiji bola (BNF 65, 2013)
Gabapentin	Dijabetesna neuropatija	147	+	Sandercock i sar., 2009 **(25)**	***Periferni neuropatski bol***
	Postherpetička neuralgija	334	+	Rice i Maton, 2001 **(21)**	***Profilaksa migrene*****
	Fantomski bol	14	+	Bone i sar., 2002 **(22)**	
	Kancerski bol	120	+	Mishra i sar., 2012 **(26)**	
	Neuropatija koja je u vezi sa HIV infekcijom	24	+	Hahn i sar., 2004 **(23)**	
	Hemioterapijom -indukovana neuropatija	68	-	Rao i sar., 2007 **(24)**	
	Profilaksa migrene	110	+	Mathew i sar., 2001 **(32)**	
Pregabalin	Dijabetesna neuropatija	338	+	Lesser i sar., 2004 **(27)**	***Periferni i centralni neuropatski bol***
	Postherpetička neuralgija	339	+	van Seventer i sar., 2006 **(29)**	
	Fibromijalgija	410	+	Crofford i sar., 2005 **(28)**	
	Kancerski bol	120	+	Mishra i sar., 2012 **(26)**	

* *ukupan broj pacijenata koji je učestvovao u studiji*

** *neodobrena terapijska indikacija*

”+” - *potvrđena efikasnost kod većine pacijenata*
”+/-” - *potvrđena efikasnost kod dela pacijenata*
”-” - *nije pokazana efikasnost*

Pretkliničko ispitivanje levetiracetama kao analgetika

Pretkliničko ispitivanje levetiracetama kao alternativnog analgetika započeli su Ardid i sar. (37), ispitivanjem efikasnosti levetiracetama u dva akutna nociceptivna testa i dva hronična modela bola u pacova (Tabela II). Izostala je efikasnost levetiracetama u akutnim nociceptivnim testovima, kao i kod većine antiepileptika u akutnim bolnim stanjima. Levetiracetam je ispoljio značajnu efikasnost u modelima neuropatskog bola izazvanog podvezivanjem *n. ischiadicus-a*, odnosno dijabetesom u pacova. Efikasnost

levetiracetama u dijabetesnoj neuropatiji potvrđena je i u eksperimentalnom modelu na miševima (38). Rezultati ovih eksperimenata ukazuju na potencijalnu efikasnost levetiracetama u neuropatskim bolnim stanjima kod ljudi.

Davanje malih doza anestetika (barbiturata, propofola i midazolama) pacovima izaziva prolaznu bolnu preosetljivost. Archer i sar. (39) su pokazali da profilaktički primenjen levetiracetam smanjuje razvoj bolne preosetljivosti izazvane malim dozama pentobarbitona i midazolama, ali ne i propofola (Tabela II). Levetiracetam je pokazao efikasnost u smanjivanju postoperativnog bola kada je primenjen 1 sat pre operacije zadnje šape pacova, ali je efikasnost izostala kada je levetiracetam primenjen postoperativno (40) (Tabela II).

Nedavno je naš istraživački tim pokazao da levetiracetam ostvaruje efikasnost u somatskom inflamatornom modelu bola u pacova (karageninom-izazvana inflamacija) nakon sistemske (41,42) i lokalne periferne primene (43). Međutim, Munro i sar. (44) su pokazali da levetiracetam ne ostvaruje analgetičko dejstvo u modelu somatskog inflamatornog bola izazvanog formalinom u pacova. Objašnjenje za ovo neslaganje mogla bi da bude primena različitog proinflamatornog sredstva (karagenin *vs* formalin) i/ili različit put primene levetiracetama (*p.o.* vs *i.p.*) (Tabela II). Pored navedenog, levetiracetam je ispoljio efikasnost u visceralnom inflamatornom modelu bola u miševa (45). Efikasnost levetiracetama u inflamatornim (somatskim i visceralnim) bolnim stanjima u životinja bi mogla da ukaže na potencijalnu primenu levetiracetama u terapiji inflamatornog bola. Podatak o efikasnosti lokalno periferno primenjenog levetiracetama bi takođe mogao da ima klinički značaj, jer su neželjena dejstva i interakcije sa drugim lekovima u znatnoj meri smanjeni nakon lokalne primene lekova.

Mehanizam analgetičkog dejstva levetiracetama

Mehanizam analgetičkog dejstva levetiracetama nije u potpunosti razjašnjen. Još uvek se tačno ne zna ni kako levetiracetam deluje kao antiepileptik. *In vitro* istraživanja su pokazala da se levetiracetam ne vezuje za uobičajena ciljna mesta vezivanja antiepileptika (46). Antiepileptičko dejstvo levetiracetama dovodi se u vezu sa selektivnim vezivanjem ovog leka za sinaptički vezikularni protein SV2A. Mada fiziološka uloga SV2A proteina nije sasvim razjašnjena, verovatno da levetiracetam preko ovog proteina modifikuje sinaptičko oslobađanje glutamata i GABA-e (47). Da li je interakcija levetiracetama sa SV2A proteinom odgovorna i za njegovo analgetičko dejstvo ne zna se, s obzirom da nije poznato kakvu ulogu SV2A protein ima u transmisiji i modulaciji bola.

Uticaj levetiracetama na GABAergičku i glutamatergičku neurotransmisiju ostvaruje se sledećim mehanizmima: 1) uticajem na metabolizam GABA-e u određenim regijama mozga, na način koji još uvek nije objašnjen (48); 2) smanjenjem osetljivosti $GABA_A$ receptora na dejstvo negativnih alosternih modulatora, cinka i β-karbolina (49); i 3) ushodnom regulacijom transportera za glutamat (50).

Tabela II Efekti levetiracetama u eksperimentalnim modelima bola

Table II The efficacy of levetiracetam in the experimental pain models

Eksperimentalni model bola, nociceptivni test	Doza i put primene	Efekat	Referenca
Neuropatski bol izazvan podvezivanjem *n. ischiadicus*-a u pacova, „test pritiska na šapu pacova"	540 mg/kg; *i.p.*	+	Ardid i sar., 2003 **(37)**
Dijabetesna neuropatija u pacova, „test pritiska na šapu pacova"	17-120 mg/kg; *i.p.*	+	Ardid i sar., 2003 **(37)**
Anestetikom izazvana bolna preosetljivost u pacova, „test izmicanja šape pod uticajem toplote", „test izmicanja repa pod pritiskom"	200-500 mg/kg; *i.p.*	+	Archer i sar., 2007 **(39)**
Dijabetesna neuropatija u miševa, „test tople ploče"	20-200 mg/kg; *i.p.*	+	Ozcan i sar., 2008 **(38)**
Postoperativni bol u pacova, „test izmicanja šape pod uticajem toplote"	250-1000 mg/kg; *i.p.*	+	Sliva i sar., 2008 **(40)**
Inflamatorni somatski model bola u pacova (karageninom-izazvana inflamacija), „modifikovani test pritiska na šapu pacova"	10 - 200 mg/kg; *p.o.*	+	Micov i sar., 2010 **(41)**
	10 - 200 mg/kg; *p.o.*	+	Tomić i sar., 2013 **(42)**
	200 - 1000 nmol/šapi; *i.pl.*	+	Stepanović-Petrović i sar., 2012 **(43)**
Inflamatorni visceralni model bola u miševa, test abdominalnih grčeva	1-25 mg/kg; *p.o.*	+	Stepanović-Petrović i sar., 2013 **(45)**
Akutni nociceptivni testovi – „test tople ploče" , „test izmicanja repa pod uticajem toplote"	54-950 mg/kg; *i.p.*	-	Ardid i sar., 2003 **(37)**
Inflamatorni somatski model bola u pacova, formalinom-izazvana inflamacija	100-600 mg/kg; *i.p.*	-	Munro i sar., 2007 **(44)**

"+" - *ima efekta*
"-" - *nema efekta*

Ispitivana je interakcija levetiracetama sa jonskim kanalima. Elektrofiziološka ispitivanja su pokazala da levetiracetam selektivno inhibira voltažno-zavisne Ca^{2+} kanale N-tipa u hipokampusu (51). Pored toga, levetiracetam bi mogao da deluje

analgetički smanjenjem ekscitabilnosti senzornih neurona putem aktivacije K^+ kanala (čime se izaziva hiperpolarizacija ćelijske membrane) i inhibicije ulaska Ca^{2+} u ćeliju (52).

Mehanizam i mesto analgetičkog dejstva levetiracetama ispitivala je i naša istraživačka grupa (41,43). Ispitivali smo: 1) učešće GABA-ergičkih, opioidergičkih, serotonergičkih, α-adrenergičkih i adenozinskih receptora u analgetičkom dejstvu levetiracetama primenom odgovarajućih antagonista receptora, kao i 2) mesto interakcije levetiracetama sa navedenim receptorima (centralni i/ili periferni nervni sistem) u inflamatornom modelu bola u pacova. Pomenuti receptori učestvuju u sistemu prenošenja i modulisanja bolnih signala (53). Pokazano je da levetiracetam ostvaruje analgetičko dejstvo u inflamatornom bolu delom preko aktivacije centralnih i perifernih opioidergičkih, serotonergičkih i α_2-adrenergičkih receptora, kao i centralnih $GABA_A$ receptora i perifernih adenozinskih A_1 receptora. Interakcija levetiracetama sa navedenim receptorima je najverovatnije indirektna, jer su studije afiniteta pokazale da se levetiracetam ne vezuje za ove receptore (46). Činjenica da levetiracetam reaguje sa više receptorskih sistema uključenih u transmisiju i modulaciju bola ide u prilog sposobnosti levetiracetama da olakša bol, u konkretnom slučaju inflamatorni bol.

Kliničko ispitivanje levetiracetama kao analgetika

Prvi dokaz o kliničkoj efikasnosti levetiracetama u tretmanu bola dali su Rowbotham i sar. (54), koji su ispitivali efikasnost levetiracetama u terapiji ***postherpetičke neuralgije*** (PHN) refraktarne na lekove prvog izbora. U prospektivnoj otvorenoj pilot studiji je učestvovalo 10 pacijenata, od kojih su neki nastavili sa primenom opioida (3 pacijenta) ili antidepresiva (2 pacijenta). Levetiracetam je početno primenjivan u dozi od 500 mg/dan, a doza je postepeno povećavana do 1500 – 3000 mg/dan. Nakon 12 nedelja primene leka zabeleženo je smanjenje bola kod 6 od 10 pacijenata sa PHN uz dobru podnošljivost.

Zlatni standard u lečenju ***trigeminalne neuralgije*** još uvek je karbamazepin uprkos izvesnim neželjenim dejstvima i potencijalu da stupa u interakcije. Zato se traga za boljim terapijskim rešenjima. U prospektivnoj otvorenoj pilot studiji ispitivana je efikasnost i podnošljivost levetiracetama u terapiji pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom (55). Deset pacijenata sa intenzivnim bolom tretirano je levetiracetamom (1000 do 5000 mg/dan) u trajanju od 10 nedelja. Korišćene doze u studiji veće su od onih koje su odobrene za terapiju epilepsije (do 3000 mg/dan). Značajno smanjenje intenziteta bola zabeleženo je kod 4 pacijenta i to onih koji su primali levetiracetam u dozama većim od 3000 mg/dan. Važan je podatak da su pacijenti levetiracetam dobro podnosili u svim ispitivanim dozama.

U cilju ispitivanja efikasnosti levetiracetama u terapiji bola u ***multiploj sklerozi*** (MS), sprovedena je studija na 20 pacijenata sa hroničnim bolom, kod kojih je prethodna terapija (gabapentin, karbamazepin, pregabalin, baklofen, amitriptilin,

duloksetin) obustavljena zbog neefikasnosti ili nepodnošljivosti (56). Po dizajnu studija je bila prospektivna, jednostruko slepa, placebo-kontrolisana i trajala je 3 meseca. Pokazano je da je levetiracetam bezbedan i efikasan lek u tretmanu bola u MS, u dozama 2000-3000 mg/dan. Najveća efikasnost ostvarena je kod pacijenata sa intenzivnijim bolom, dok je kod onih sa blažim bolom efikasnost bila samo diskretno veća od placeba. Kasnije je urađena studija boljeg dizajna sa istim ciljem (57). U studiji je učestvovalo 27 pacijenata, nasumice podeljenih u dve grupe, od kojih je jedna dobijala levetiracetam u dozi od 3000 mg/dan, a druga placebo. Studija je trajala 6 nedelja. Kod većine pacijenata nije bilo statistički značajne razlike u efikasnosti između levetiracetama i placeba. Međutim, kod pacijenata sa razdirućim bolom i bolom koji je prisutan i bez dodira, levetiracetam je ispoljio značajno smanjenje bola u poređenju sa placebom.

Efikasnost levetiracetama u ***profilaksi migrene sa aurom*** ispitivana je u otvorenoj kliničkoj studiji (58), koja je okupila 16 pacijenata sa čestim napadima migrene praćenih aurom. Pacijenti su tretirani 6 meseci levetiracetamom (1000 mg/dan). Broj napada migrenozne glavobolje značajno je smanjen već tokom prvog meseca, a dodatno smanjenje je zabeleženo i tokom drugog i trećeg meseca terapije. Postignuti efekat održao se i u naredna 3 meseca. Kod 7 pacijenata (44%) napadi su u potpunosti prestali nakon 3 meseca lečenja. Intenzitet i dužina trajanja migrene su značajno smanjeni u trećem i šestom mesecu lečenja. Pacijenti su dobro podnosili levetiracetam. Postoje podaci i o efikasnosti levetiracetama u ***profilaksi migrene bez aure kod starijih pacijenata*** (n=13), kod kojih je levetiracetam primenjivan u dozi od 1000 mg/dan, u trajanju od 6 meseci (59). Pokazano je da levetiracetam značajno smanjuje učestalost napada migrene, kao i potrebu za uzimanjem lekova u akutnom napadu migrene. Levetiracetam je efikasan i u ***profilaksi migrene u pedijatrijskoj populaciji*** uzrasta od 6 do 17 godina (n=20) (60). Ovaj lek je uz dobru podnošljivost primenjivan kod dece u dozi 20-40 mg/kg/dan, u trajanju od 2 do 4 meseca. U čak 90% dece zabeleženo je smanjenje bola za 50% i više, u odnosu na bazalni nivo, a prosečan broj napada na mesečnom nivou smanjen je sa 6 na 2 napada.

Bol nakon mastektomije (odstranjenje dojke) karakteriše se kao hronični neuropatski bol u predelu hirurškog zahvata i/ili suprotne ruke, sa prevalencom između 20% i 68% (61). Glavna linija lečenja bolne mastektomije su alternativni analgetici. U randomiziranoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj i ukrštenoj studiji Vilholma i sar. (61) u kojoj je učestvovalo 25 žena sa bolnom mastektomijom, ispitivana je efikasnost levetiracetama (3000 mg/dan) koji je primenjivan 4 nedelje. Nije bilo značajne razlike u efikasnosti između levetiracetama i placeba.

Efikasnost levetiracetama u ***bolnoj polineuropatiji*** ispitivana je od strane Holbech i sar. (62) u randomiziranoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj i ukrštenoj kliničkoj studiji. Levetiracetam (3000 mg/dan) je primenjivan kod 35 pacijenata sa dijagnostikovanom polineuropatijom i perzistentnim simptomima (duže od 6 meseci;

bol najmanje 4 dana/nedeljno) u trajanju od 6 nedelja. U ovoj studiji nije zabeležena klinički relevantna efikasnost levetiracetama u bolnoj polineuropatiji.

Bol nakon moždanog udara se definiše kao centralni neuropatski bol. Terapija ovog bolnog stanja je kompleksna i uglavnom nezadovoljavajuća. U randomiziranoj, dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj i ukrštenoj kliničkoj studiji kod 33 pacijenta sa perzistentnim bolom nakon moždanog udara, ispitivana je efikasnost i bezbednost primene levetiracetama (3000 mg/dan; 16 nedelja) u poređenju sa placebom (63). Nije zabeleženo smanjenje intenziteta bola, niti poboljšanje kvaliteta života kod pacijenata tretiranih levetiracetamom.

U Tabeli III sumarno su prikazani rezultati kliničkih studija ispitivanja efikasnosti levetiracetama u terapiji bola.

Farmakokinetički profil levetiracetama

Levetiracetam je antiepileptik novije generacije sa neuobičajeno povoljnim farmakokinetičkim profilom. Levetiracetam se nakon oralne primene resorbuje u visokom procentu, uz biološku raspoloživost od skoro 100%. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže najčešće za 1,3 h od primene leka, a ravnotežna koncentracija u krvi za 2 dana. Vezivanje leka za proteine plazme je manje od 10%. Levetiracetam se ne metaboliše obilno; oko 25% podleže hidroksilaciji do neaktivnih metabolita. Enzimi CYP 450 najverovatnije nisu uključeni u biotransformaciju levetiracetama, što značajno smanjuje potencijal stupanja u interakcije sa istovremeno primenjenim lekovima. Oko 95% primenjene doze se ekskretuje urinom u nepromenjenom obliku ili putem metabolita. Poluvreme eliminacije je oko 7 h u odraslih i dece iznad 12 godina, dok nešto kraće može biti kod manje dece (6,64). Dozu leka treba prilagoditi kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, u zavisnosti od stepena oštećenosti renalne funkcije. Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagom do umerenom hepatičkom insuficijencijom (65).

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost levetiracetama. Međutim, nema odgovarajućih podataka o primeni levetiracetama kod trudnica. Potencijalni rizik tokom primene leka u trudnoći nije poznat, te levetiracetam ne bi trebalo koristiti tokom trudnoće, osim ako je korist od primene leka veća od mogućeg rizika. Levetiracetam se izlučuje putem majčinog mleka (66). Zbog toga se dojenje ne preporučuje. Ipak, ukoliko je terapija levetiracetamom potrebna za vreme dojenja, odnos korist/rizik terapije treba pažljivo razmotriti uzimajući u obzir značaj dojenja (2).

Tabela III Efekti levetiracetama u kliničkim studijama
Table III The efficacy of levetiracetam in the clinical trials

Bolno stanje	Dizajn studije	Broj pacijenata*	Dnevna doza	Efekat	Referenca
Postherpetička neuralgija	Otvorena pilot studija	10	1500-3000 mg	+	Rowbotham i sar., 2003 **(54)**
Trigeminalna neuralgija	Otvorena pilot studija	10	3000-5000 mg	+	Jorns i sar., 2009 **(55)**
Neuropatski bol u multiploj sklerozi	Randomizirana, jednostruko-slepa, placebo-kontrolisana, pilot studija	20	2000-3000 mg	+	Rossi i sar., 2009 **(56)**
	Randomizirana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, ukrštena klinička studija	27	3000 mg	+/-	Falah i sar., 2012 **(57)**
Profilaksa migrene	Otvorena klinička studija	16	1000 mg	+	Brighina i sar., 2006 **(58)**
	Otvorena klinička studija	13	1000 mg	+	Pizza i sar., 2011 **(59)**
	Otvorena klinička studija	20	20-40 mg/kg	+	Pakalnis i sar., 2007 **(60)**
Neuropatski bolni sindrom nakon mastektomije	Randomizirana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, ukrštena klinička studija	25	3000 mg	-	Vilholm i sar., 2008 **(61)**
Bolna polineuropatija	Randomizirana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, ukrštena klinička studija	35	3000 mg	-	Holbech i sar., 2011 **(62)**
Neuropatski bol nakon moždanog udara	Randomizirana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, ukrštena klinička studija	33	3000 mg	-	Jungehulsing i sar., 2013 **(63)**

* *ukupan broj pacijenata koji je učestvovao u studiji*

”+” - *potvrđena efikasnost kod većine pacijenata*
”+/-” - *potvrđena efikasnost kod dela pacijenata*
”-” - *nema efekta*

Neželjena dejstva levetiracetama

Generalno, levetiracetam se dobro podnosi od strane pacijenata. Najčešća neželjena dejstva levetiracetama su pospanost, glavobolja i nazofaringitis (neočekivana povezanost sa primenom levetiracetama) (67). Relativno često se mogu javiti slabost, vrtoglavica, kašalj, raš, diplopija, anoreksija, dijareja, dispepsija, mučnina, depresija, emocionalna nestabilnost i insomnija. Povremeno se mogu javiti mijalgija, ataksija, parestezije, pankreatitis, promene u težini, insuficijencija jetre, hepatitis i suicidne ideje. Retko se mogu javiti krvne diskrazije. U postmarketinškom praćenju leka zapaženi su i slučajevi toksične epidermalne nekrolize, Stivens-Džonsonovog sindroma, multiformnog eritema i alopecije (2,3,64).

Zaključak

Pretkliničke studije donele su ohrabrujuće rezultate o analgetičkim svojstvima levetiracetama i delimično razjašnjenje njegovog mehanizma analgetičkog dejstva. Podaci iz kliničkih studija pokazuju da levetiracetam ostvaruje efikasnost u tretmanu trigeminalne i postherpetičke neuralgije, bola u multiploj sklerozi i u profilaksi migrene uz dobru podnošljivost. Glavni nedostaci sprovedenih kliničkih studija su mali broj učesnika, uglavnom otvoren dizajn i kratak period primene leka. Potrebne su dodatne, bolje dizajnirane kliničke studije kako bi se jasnije odredila uloga levetiracetama kao analgetika.

Literatura

1. Bair MJ, Sanderson TR. Coanalgesics for chronic pain therapy: a narrative review. Postgrad Med 2011; 123: 140-50.
2. British National Formulary (BNF), Number 65. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London; 2013.
3. Ivanović Lj. ur., Registar lekova 2013. BB Soft, Beograd, 2013.
4. http://www.researchandmarkets.com/reports/2486838/keppra_epilepsy_forecast_and_market_analysis (Accessed/poslednji pristup: 21.12.2013.)
5. Cho JR, Koo DL, Joo EY, Yoon SM, Ju E, Lee J *et al*. Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. Clin Neurophysiol 2012; 123: 883-91.
6. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 707-24.

7. De Smedt T, Raedt R, Vonck K, Boon P. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data. CNS Drug Rev 2007; 13: 43-56.

8. Birse F, Derry S, Moore RA. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD009485.

9. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. CNS Drugs 2008; 22: 27–47.

10. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1966; 29: 265-7.

11. Rull JA, Quibrera R, González-Millán H, Lozano Castañeda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. Diabetologia 1969; 5: 215-8.

12. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. Pain 1989; 36: 27-36.

13. Yajnik S, Singh GP, Singh G, Kumar M. Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. J Pain Symptom Manage 1992; 7: 209-13.

14. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2004; 62: 285-8.

15. Kochar DK, Garg P, Bumb RA, Kochar SK, Mehta RD, Beniwal R *et al*. Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. QJM 2005; 98: 29-34.

16. Agrawal RP, Goswami J, Jain S, Kochar DK. Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. Diabetes Res Clin Pract 2009; 83: 371-8.

17. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J *et al*; CAPSS-141 Study Group. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. Neurology 2004; 63: 865-73.

18. Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U; Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. Acta Neurol Scand 2004; 110: 221-31.

19. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. Pain 1997; 73: 223-30.

20. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. Neurology 2001; 57: 505-9.

21. Rice AS, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Pain 2001; 94: 215-24.

22. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Reg Anesth Pain Med 2002; 27: 481-6.

23. Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M *et al*; German Neuro-AIDS Working Group. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. J Neurol 2004; 251: 1260-6.

24. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA *et al*; North Central Cancer Treatment Group. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). Cancer 2007; 110: 2110-8.

25. Sandercock D, Cramer M, Wu J, Chiang YK, Biton V, Heritier M. Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. Diabetes Care 2009; 32(2): e20.

26. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhya SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. Am J Hosp Palliat Care 2012; 29: 177-82.

27. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2004; 63: 2104-10.

28. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE *et al*; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52: 1264-73.

29. van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. Curr Med Res Opin 2006; 22: 375-84.

30. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ *et al*; MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004; 251: 943-50.

31. Ashrafi MR, Shabanian R, Zamani GR, Mahfelati F. Sodium Valproate versus Propranolol in paediatric migraine prophylaxis. Eur J Paediatr Neurol 2005; 9: 333-8.

32. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N *et al*. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. Headache 2001; 41: 119-28.

33. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1730-2.

34. Stepanović-Petrović R. Terapija epilepsije. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. Farmakoterapija za farmaceute. Beograd: Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2011: 307-31.

35. Keczkes K, Basheer AM. Do corticosteroids prevent post-herpetic neuralgia? Br J Dermatol 1980; 102: 551-5.

36. Agarwal S, Malhotra KY, Kall G, Khullar R, Khare. Comparative Efficacy of Phenytoin, Steroid and Carbamazepine in Herpes Zoster and Post Herpetic Neuralgia. Indian J Dermatol VE 1991; 57: 279-83.

37. Ardid D, Lamberty Y, Alloui A, Coudore-Civiale MA, Klitgaard H, Eschalier A. Antihyperalgesic effect of levetiracetam in neuropathic pain models in rats. Eur J Pharmacol 2003; 473: 27-33.

38. Ozcan M, Ayar A, Canpolat S, Kutlu S. Antinociceptive efficacy of levetiracetam in a mice model for painful diabetic neuropathy. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 926-30.

39. Archer DP, Lamberty Y, Wang B, Davis MJ, Samanani N, Roth SH. Levetiracetam reduces anesthetic-induced hyperalgesia in rats. Anesth Analg 2007; 104: 180-85.

40. Sliva J, Dolezal T, Prochazkova M, Votava M, Krsiak M. Preemptive levetiracetam decreases postoperative pain in rats. Neuro Endocrinol Lett 2008; 29: 953-57.

41. Micov A, Tomić M, Popović B, Stepanović-Petrović R. The antihyperalgesic effect of levetiracetam in an inflammatory model of pain in rats: mechanism of action. Br J Pharmacol 2010; 161: 384-92.

42. Tomić MA, Micov AM, Stepanović-Petrović RM. Levetiracetam Interacts Synergistically With Nonsteroidal Analgesics and Caffeine to Produce Antihyperalgesia in Rats. J Pain 2013; 14: 1371-82.

43. Stepanović-Petrović R, Micov A, Tomić M, Ugrešić N. The local peripheral antihyperalgesic effect of levetiracetam and its mechanism of action in an inflammatory pain model. Anesth Analg 2012; 115: 1457-66.

44. Munro G, Erichsen HK, Mirza NR. Pharmacological comparison of anticonvulsant drugs in animal models of persistent pain and anxiety. Neuropharmacology 2007; 53: 609–618.

45. Stepanović-Petrović RM, Micov AM, Tomić MA, Kovačević JM, Bošković BD. Antihyperalgesic/Antinociceptive Effects of Ceftriaxone and Its Synergistic Interactions with Different Analgesics in Inflammatory Pain in Rodents. Anesthesiology, 2013. *In press*

46. Noyer M, Gillard M, Matagne A, Hénichart JP, Wülfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. Eur J Pharmacol 1995; 286: 137–146.

47. Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H. Targeting SV2A for Discovery of Antiepileptic Drugs. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet], 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.

48. Löscher W, Hönack D, Bloms-Funke P. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) induces alterations in GABA metabolism and turnover in discrete areas of rat brain and reduces neuronal activity in substantia nigra pars reticulata. Brain Res 1996; 735: 208–16.

49. Rigo JM, Hans G, Nguyen L, Rocher V, Belachew S, Malgrange B *et al*. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. Br J Pharmacol 2002; 136: 659–72.

50. Ueda Y, Doi T, Nagatomo K, Tokumaru J, Takaki M, Willmore LJ. Effect of levetiracetam on molecular regulation of hippocampal glutamate and GABA transporters in rats with chronic seizures induced by amygdalar FeCl3 injection. Brain Res 2007; 1151: 55-61.

51. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. Epilepsia 2002; 43: 9–18.

52. Ozcan M, Ayar A. Modulation of action potential and calcium signaling by levetiracetam in rat sensory neurons. J Recept Signal Transduct Res 2012; 32: 156-62.

53. Millan MJ. Descending control of pain. Prog Neurobiol 2002; 66: 355-474.

54. Rowbotham MC, Manville NS, Ren J. Pilot tolerability and effectiveness study of levetiracetam for postherpetic neuralgia. Neurology 2003; 61: 866-7.

55. Jorns TP, Johnston A, Zakrzewska JM. Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra) in treatment of patients with trigeminal neuralgia. Eur J Neurol 2009; 16: 740-44.

56. Rossi S, Mataluni G, Codecà C, Fiore S, Buttari F, Musella A *et al.* Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: results of a pilot, randomized, placebo-controlled study. Eur J Neurol 2009; 16: 360-6.

57. Falah M, Madsen C, Holbech JV, Sindrup SH. A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis. Eur J Pain 2012; 16: 860-9.

58. Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. Clin Neuropharmacol 2006; 29: 338-42

59. Pizza V, Busillo V, Agresta A, Bisogno A, Capasso A. Elderly patients with migraine: an open-label study on prophylaxis therapy with levetiracetam. Cent Nerv Syst Agents Med Chem 2011; 11: 31-4.

60. Pakalnis A, Kring D, Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine-an open-label study. Headache 2007; 47: 427-30.

61. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome. Eur J Neurol 2008; 15: 851-7.

62. Holbech JV, Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. The anticonvulsant levetiracetam for the treatment of pain in polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. Eur J Pain 2011; 15: 608-14.

63. Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brunecker P *et al.* Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Neurol 2013; 20: 331-7.

64. Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed. Electronic version, 2011.

65. Brockmöller J, Thomsen T, Wittstock M, Coupez R, Lochs H, Roots I. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests. Clin Pharmacol Ther 2005; 77: 529-41.

66. Tomson T, Palm R, Källén K, Ben-Menachem E, Söderfeldt B, Danielsson B *et al.* Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. Epilepsia 2007; 48: 1111-6.

67. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. Int J Neurosci, 2013. *In press*.

Levetiracetam as analgesic

Ana Micov, Maja Tomić, Radica Stepanović-Petrović*

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

* University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, P. O. Box 146, 11221 Belgrade, Serbia
E-mail: racabbr@eunet.rs

Summary

Soon after the introduction in the treatment of epilepsy, antiepileptic drugs found their place also in the pain treatment. Antiepileptic drugs represent important drugs for neuropathic pain treatment, although their chronic use may be accompanied by some side effects. Levetiracetam is a novel antiepileptic drug with an unusually high safety margin. There is increasing evidence about the analgesic properties of levetiracetam. Preclinical studies have demonstrated analgesic effects of levetiracetam in neuropathic and inflammatory pain models. Untill now, clinical studies have confirmed the efficacy of levetiracetam in various forms of neuropathic pain (trigeminal and postherpetic neuralgia, pain in multiple sclerosis) as well as in migraine prophylaxis. The mechanisms and sites of levetiracetam's analgesic action are poorly understood. Although there are positive preclinical and clinical data on the analgesic properties of levetiracetam, additional larger-scale clinical trials are needed to further clarify the role of levetiracetam in the pain treatment.

Key words: levetiracetam, alternative analgesics, preclinical studies, clinical studies

---

Istraživanje značaja farmaceutske zdravstvene zaštite u unapređenju znanja o inhalacionoj terapiji i njenoj pravilnoj primeni kod pacijenata sa astmom

Roland Antonić[1], Marija Jovanović[2], Bojana Golubović[2], Katarina Vučićević[2], Milica Ćulafić[2], Branislava Miljković[2], Sandra Vezmar-Kovačević[2*]

[1] Apoteka „Šabac", Gospodar Jevremova 23, 15000 Šabac, Srbija

[2] Univerzitet u Beogradu -Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Doc. dr Sandra Vezmar-Kovačević
Tel: 011/3951 347, e-mail: svezmar@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Uvod: Nedovoljno znanje pacijenata obolelih od astme o savremenoj terapiji i pravilnom načinu njene primene znatno može doprineti neuspehu terapije.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitivanje doprinosa farmaceutske zdravstvene zaštite (FZZ) edukaciji pacijenata sa astmom, s posebnim osvrtom na pravilnu primenu inhalacione terapije.

Materijal i metode: U ispitivanju, sprovedenom u Apoteci „Šabac" u periodu od januara do aprila 2010. godine, učestvovali su pacijenti sa astmom, kojima prethodno nije pružena FZZ. Prikupljeni su podaci o pacijentima, terapiji koju koriste, neželjenim reakcijama i načinu primene inhalacionih preparata. U periodu od januara do aprila 2013. godine istraživanje je ponovljeno sa pacijentima kojima je prethodno pružena FZZ, koja je obuhvatala pisanu i usmenu edukaciju o nameni lekova, neželjenim reakcijama i pravilnoj tehnici inhalacije.

Rezultati: U prvoj grupi je bilo 128, u drugoj 65 pacijenata iste prosečne starosti (56 godina). Pacijenti kojima je pružena FZZ pokazali su bolje znanje o primeni lekova u terapiji astme (91,4-94,0% naspram 62,6-75,0%, $p<0,01$) i povećan je broj neželjenih reakcija (16,0-17,2% naspram 3,7-7,5%). Nakon pružene FZZ, značajno je poboljšana pravilna primena inhalacionih preparata (70,8% naspram 38,3% $p<0,001$) i smanjen je prosečan broj grešaka prilikom inhalacije (1,33 prema 0,43, $p<0,001$).

Zaključak: Pacijenti sa astmom nemaju potrebno znanje o inhalacionoj terapiji i često greše u tehnici inhalacije. Farmaceuti, pružanjem usluge FZZ, mogu dati značajan doprinos efikasnoj i bezbednoj terapiji pacijenata sa astmom.

Ključne reči: farmaceutska zdravstvena zaštita, astma, tehnika inhalacije, inhalaciona terapija, neželjene reakcije

Uvod

Bronhijalna astma je hronično, inflamatorno oboljenje, koje se karakteriše hiperreaktivnošću disajnih puteva i simptomima poput kašlja, napada gušenja, otežanog disanja i šištanja u grudima. Danas je, u modernom industrijskom svetu, pojava astme u porastu i smatra se da prevalenca kod dece iznosi približno 10%, a kod odraslih 5-10% (1). U terapiji je dostupan veliki broj lekova i smatra se da bi bilo moguće postići kontrolu bolesti kod većine pacijenata. Kontrolisana astma, kod pacijenata starijih od 12 godina, podrazumeva da pacijent nema simptome bolesti više od dva puta nedeljno, da se ne budi noću usled astme više od dva puta mesečno, ne koristi kratkodelujuće β-agoniste više od dva puta nedeljno, normalno obavlja svakodnevne aktivnosti, ima forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi ili vršni protok ≥80% svoje najbolje vrednosti i nije imao više od jedne egzacerbacije u toku prethodne godine (1-3). Međutim, istraživanja ukazuju na nezadovoljavajući stepen kontrole astme u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji (4, 5).

Lekovi se, u terapiji astme, najčešće primenjuju putem inhalacije. Pravilna tehnika primene lekova značajan je preduslov efikasne inhalacione terapije i uključuje niz koraka koje je potrebno izvesti na odgovarajući način. Ukoliko pacijent nepravilno izvede jedan ili više koraka, može doći do značajnog uticaja na smanjenje efikasnosti i bezbednosti terapije (6,7). U praksi se koristi nekoliko različitih tipova uređaja za primenu inhalacionih preparata, poput inhalacionih preparata pod pritiskom i sa dozatorom (*metered-dose inhaler*, MDI) i praškova za inhalaciju (*dry powder inhaler*, DPI), a način njihove primene specifičan je za tip uređaja. MDI su rastvori, suspenzije i emulzije koji se pakuju u specijalne boce pod pritiskom sa odgovarajućim ventilom za doziranje. Aktivacijom raspršivača oslobađa se fiksna količina leka. Kod DPI, prašak se pakuje u obliku kapsula ili drugog pogodnog farmaceutskog oblika iz kojeg se u inhalatoru oslobađa i raspršuje. Praškovi za inhalaciju ne sadrže gas i jednostavniji su za primenu od inhalacionih preparata pod pritiskom i sa dozatorom. Često se dešava da pacijent primenjuje dve ili više vrsta inhalacionih preparata, što stvara zabunu i povećava mogućnost greške prilikom primene leka (8). Istraživanja su pokazala da čak 50-80% pacijenata nepravilno primenjuje lekove putem inhalacije (9-11). Zabrinjava činjenica da sami pacijenti često ne znaju da im je način primene leka nepravilan (12).

Istraživanja sprovedena u apotekama pokazala su da farmaceuti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, svojim znanjem, mogu značajno doprineti postizanju kontrolisane astme (3-16). Uloga farmaceuta u terapiji astme ogleda se u pružanju usluge farmaceutske zdravstvene zaštite (FZZ) kroz edukaciju pacijenata o prirodi bolesti, ciljevima terapije i značaju visokog stepena adherence u postizanju ciljeva. U pogledu terapije važno je pružiti informacije o lekovima, posebno o neželjenim reakcijama i pravilnom načinu primene inhalacionih preparata. Takođe, potrebno je uveriti se da pacijenti razumeju značaj svih lekova u terapiji i da pravilno primenjuju inhalacioni

preparat (17). Takvim pristupom farmaceuti značajno utiču na poboljšanje kvaliteta života pacijenta, (što je ujedno najznačajniji cilj FZZ) i smanjenje broja hospitalizacija usled egzacerbacije astme (18, 19).

Cilj ovog istraživanja bio je ispitivanje doprinosa pružanja usluge FZZ poznavanju namene lekova, neželjenih reakcija i pravilne primene inhalacionih preparata u populaciji pacijenata sa astmom, na teritoriji Republike Srbije.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u dva vremenska intervala. U prvom periodu istraživanja sprovedena je prospektivna intervenciona studija u Apoteci „Šabac", u periodu od januara do aprila 2010. godine. Istraživanje je podrazumevalo pružanje usluge FZZ, koja je obuhvatila edukaciju pacijenata o nameni lekova, neželjenim reakcijama i pravilnoj primeni inhalacionih preparata. U istraživanje su uključeni, metodom slučajnog uzorka, pacijenti koji su u Apoteku „Šabac" došli sa utvrđenom dijagnozom astme, koji su mogli sami da koriste inhalacione preparate (isključena su deca do 7 godina starosti i stariji pacijenti kojima je bila potrebna tuđa nega) i kojima prethodno nije bila pružena FZZ. Pacijenti su informisani o ciljevima istraživanja i zatražena je njihova saglasnost za učešće u studiji.

Od pacijenata su prikupljeni demografski podaci, dijagnoza, dužina trajanja terapije, broj i vrsta propisanih lekova. Takođe, pacijenti su pitani da li poznaju namenu kratkodelujućih bronhodilatatora i lekova koji se koriste u prevenciji napada astme i da li su uočili neželjene reakcije na primenjene lekove. Zatim su pacijenti, na licu mesta, demonstrirali tehniku inhalacije. Radi standardizacije procene, farmaceuti su koristili uputstvo koje je sadržavalo devet koraka za pravilnu primenu inhalacionih preparata: promućkati inhalator (ukoliko je potrebno), ukloniti poklopac sa inhalatora, izdahnuti do kraja, staviti inhalator u usta i obuhvatiti ga usnama, istovremeno udahnuti duboko i aktivirati inhalator (ili samo udahnuti duboko), zadržati dah deset sekundi ili koliko je moguće, izdahnuti lagano, sačekati 30 sekundi i isprati usta (kod primene kortikosteroida). U toku demonstracije tehnike inhalacije farmaceuti su zabeležili svaki od navedenih koraka koji nije bio pravilno sproveden.

Nakon toga je pružena usluga FZZ, usmeno i pisanim putem. U sklopu usluge pacijentima su pružene informacije o nameni lekova, neželjenim reakcijama i objašnjeno im je kako pravilno da koriste inahalacionu terapiju.

Drugi deo istraživanja sproveden je u periodu od januara do aprila 2013. godine u cilju procene efekta pružene usluge FZZ. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su isti kao u prvom delu, izuzev što su u ovom delu uključeni pacijenti kojima je u prethodnom periodu pružena usluga FZZ. Od pacijenata su prikupljeni svi podaci kao u prvom delu istraživanja i oni su korišćeni za poređenje sa prethodnim podacima i procenu doprinosa farmaceuta edukaciji pacijenata sa astmom.

Statistička analiza

Dobijeni podaci su obrađeni primenom statističkog paketa PASW 18.0 (*SPSS Inc., Chicago*, *IL*, SAD). *Chi-squared test* prema *McNemaru* je korišćen za merenje efekta promenljivih kod dihotomnih podataka. Kod metričkih podataka korišćen je neparametarski *Wilcoxon test* s obzirom na zavisan odnos podataka kod poređenja pre i posle pružanja FZZ. Statistički značajnim rezultatima su smatrani oni kod kojih je verovatnoća greške bila manja od 5% ($p<0,05$).

Rezultati

U istraživanje je bilo uključeno 18 farmaceuta iz Apoteke „Šabac".

U periodu od januara do aprila 2010. godine u istraživanju je učestvovalo 128 pacijenata, 71 muškarac i 57 žena. Prosečna starost je bila 56 godina (raspon godina 8-86). Karakteristike pacijenata prikazane su u Tabeli I. Većina pacijenata (71,9%) je lečena od astme duže od godinu dana i najčešće (62,5%) su u terapiji bila zastupljena dva inahalaciona preparata. Inhalacione kratkodelujuće bronhodilatatore je primenjivalo 84,4%, inhalacione dugodelujuće bronhodilatatore 31,3% dok je inhalacione kortikosteroide primenjivalo 83,6% pacijenata. Inhalatore pod pritiskom sa dozatorom (inhalacione aerosole) je koristilo 87,5% pacijenata, a inhalatore za praškove 32,8% pacijenata i to: Turbuhaler® 15,6%, Diskus® 11,7% i Handihaler® 5,5% pacijenata.

U periodu od januara do aprila 2013. godine u istraživanju je učestvovalo 65 pacijenata, 24 muškarca i 41 žena. Prosečna starost je bila 56 godina (raspon godina 7-83). Većina pacijenata (80%) je lečena od astme duže od godinu dana (videti Tabelu I). Slično prethodnoj grupi, većina pacijenata je u terapiji koristila dva inahalaciona preparata (64,6%). Inahalacione kratkodelujuće bronhodilatatore je primenjivalo 76,9%, inhalacione dugodelujuće bronhodilatatore 43,1%, dok je inhalacione kortikosteroide primenjivalo 89,2% pacijenata. Inhalatore pod pritiskom sa dozatorom (inhalacione aerosole) je primenjivalo 78,5%, a inhalatore za praškove 48,4% pacijenata i to: Turbuhaler® 24,6%, Diskus® 20,7% a Handihaler® 3,1% pacijenata.

Tabela I Karakteristike ispitivanih populacija

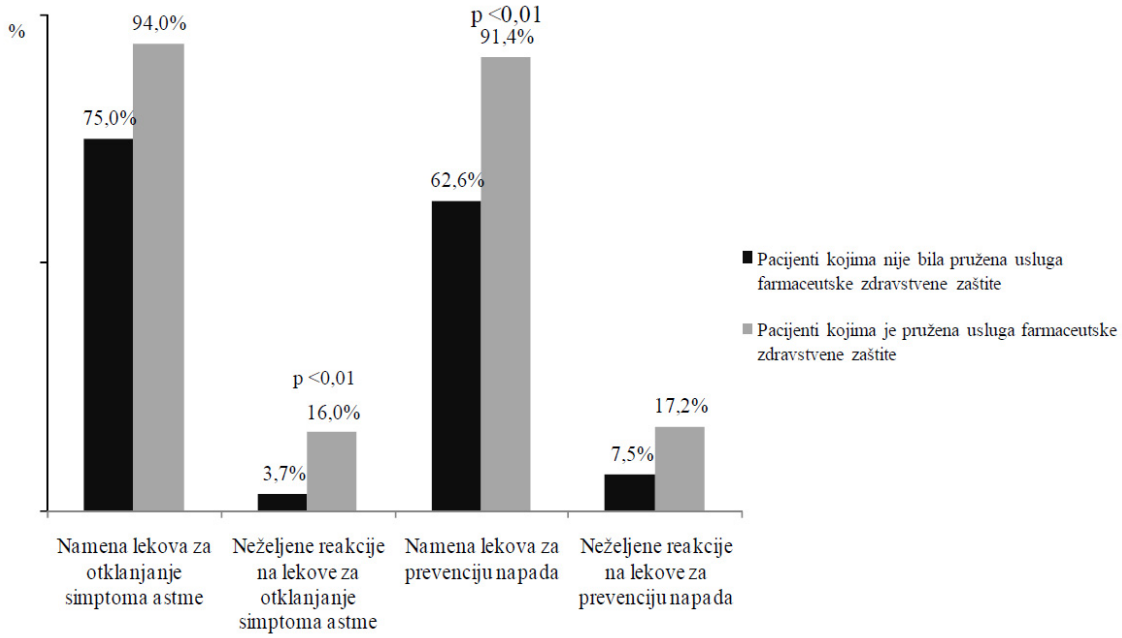
Table I Characteristics of study populations

		Pacijenti kojima nije pružena usluga FZZ N (%)	Pacijenti kojima je pružena usluga FZZ N (%)
Pol	Muški	71 (55,5)	24 (36,9)*
Starost (srednja vrednost i raspon godina)		56 (8-86)	56 (7-83)
Dužina trajanja bolesti	Nova dijagnoza	7 (5,5)	1 (1,5)
	≤ 1 godine	29 (22,7)	12 (18,5)
	> 1 godine	92 (71,9)	52 (80,0)
Broj lekova koji je primenjen putem inhalacije			
	1	36 (28,1)	21 (32,3)
	2	80 (62,5)	42 (64,6)
	3	12 (9,4)	2 (3,1)
Primena kratkodelujućih bronhodilatatora		108 (84,4)	50 (76,9)
Primena dugodelujućih bronhodilatatora		40 (31,3)	28 (43,1)
Primena inhalacionih kortikosteroida		107 (83,6)	58 (89,2)
Merno- dozni inhalatori		112 (87,5)	51 (78,5)
Turbuhaler		20 (15,6)	16 (24,6)
Diskus		15 (11,7)	13 (20,0)
Handihaler		7 (5,5)	2 (3,1)

FZZ – Farmaceutska zdravstvena zaštita; *p<0,05

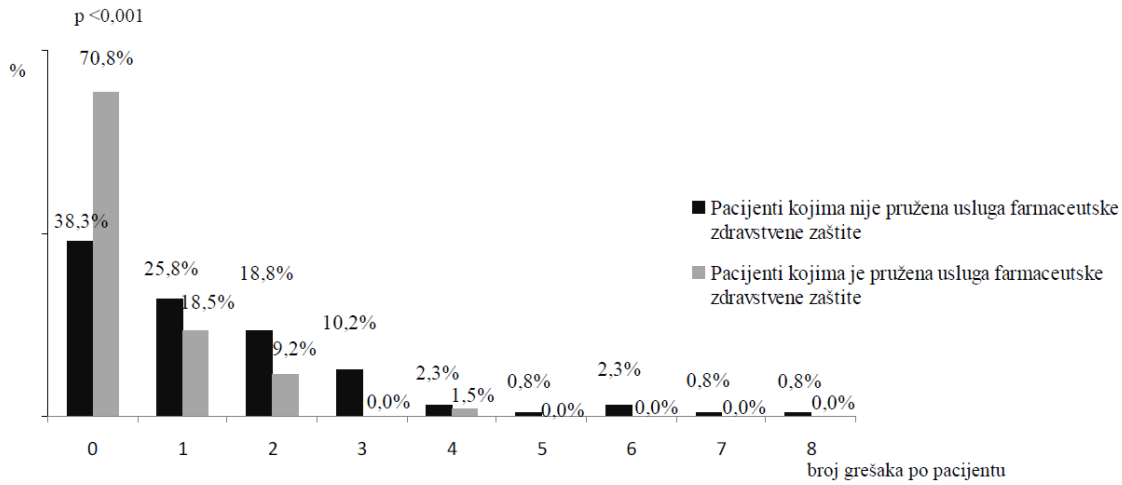
Grupe pacijenata se međusobno nisu značajno razlikovale, izuzev po zastupljenosti polova, muškarci su bili značajno manje zastupljeni u periodu od januara do aprila 2013. godine (p<0,05).

Pacijenti kojima je pružena usluga FZZ pokazali su bolje poznavanje namene lekova koji se koriste za otklanjanje simptoma astme, u poređenju sa pacijentima kojima nije pružena usluga savetovanja (94% naspram 75%, p<0,01), što je prikazano na Slici 1. Takođe, sličan rezultat zabeležen je i za poznavanje namene inahalcionih preparata koji se koriste za prevenciju simptoma astme (91,4 % naspram 62,6%, p<0,01). Značajno veći broj pacijenata naveo je da ima neželjene reakcije na lekove koji se koriste za otklanjanje simptoma astme nakon edukacije (16% u poređenju sa 3,7%, p<0,01), dok je sličan trend zabeležen i za lekove koji se koriste u prevenciji napada (17,2% prema 7,5%), ali nije dostignuta statistička značajnost rezultata.



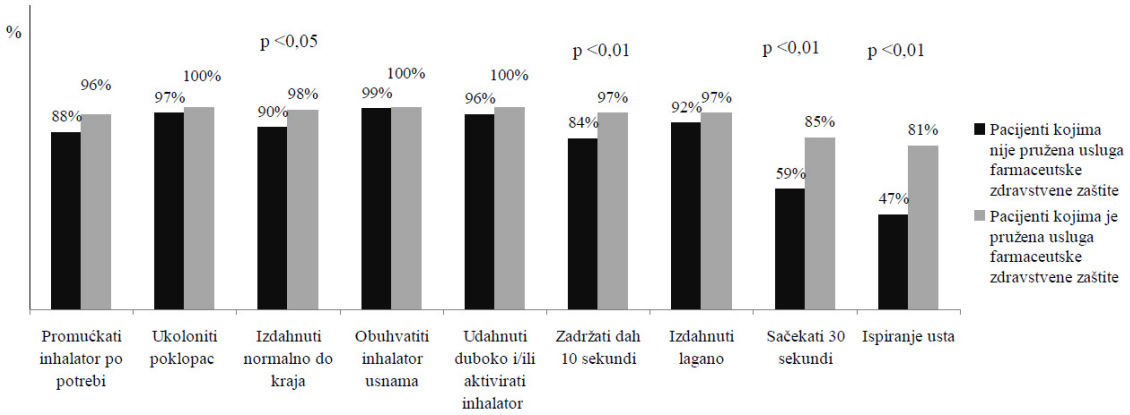
Slika 1. Poznavanje namene leka i prisustvo neželjenih reakcija
Figure 1. Knowledge about purpose of drugs and presence of adverse reactions

Pacijenti kojima je pružena FZZ pokazali su značajno manji broj grešaka u načinu primene lekova. Tako je pravilnu primenu tehnike inhalacije nakon savetovanja demonstriralo 70,8%, naspram 38,3% pacijenata kojima nije pružena edukacija (p<0,001), što se može videti na Slici 2. Takođe, broj grešaka po pacijentu je značajno smanjen nakon edukacije pacijenata (1,33 prema 0,43, *Wilcoxon test,* p<0,001).



Slika 2. Broj grešaka prilikom demonstriranja tehnike inhalacije
Figure 2. Number of mistakes during demonstration of the inhalation technique

Praćenjem tehnike inhalacije korak po korak, zapažen je trend poboljšanja u svim koracima nakon pružene usluge FZZ, dok je statistički značajno poboljšanje zabeleženo kod izdaha pre primene leka ($p<0,05$), zadržavanja daha nakon primene leka ($p<0,01$), perioda čekanja nakon završetka inhalacije ($p<0,01$) i ispiranja usta nakon primene inhalacionih kortikosteroida ($p<0,01$), što je prikazano na Slici 3.



Slika 3. Pravilno izvedeni koraci u procesu primene lekova inhalacionim putem
Figure 3. Appropriately demonstrated steps during drug administration by means of inhalation

Diskusija

U sprovedenom istraživanju uočeno je da pacijenti nisu dovoljno informisani o terapiji astme. Pre pružanja usluge farmaceutske zdravstvene zaštite, jedna četvrtina ispitivane populacije nije bila upoznata sa namenom lekova za uklanjanje simptoma astme, dok približno 40% nije znalo namenu lekova u prevenciji napada. Takođe, više od 60% pacijenata sa astmom imalo je najmanje jednu grešku u postupku primene leka putem inhalacije. Standardizovana intervencija FZZ koju su pružili farmaceuti, a koja se ogledala u edukaciji pacijenata o nameni lekova u terapiji astme, neželjenim reakcijama i pravilnoj tehnici inhalacije, usmenim i pisanim putem, pokazala je značajno poboljšanje u navedenim aspektima terapije. Broj pacijenata koji su znali namenu svojih lekova povećan je na >90%, dok je broj pacijenata koji su demonstrirali ispravnu tehniku inhalacije povećan sa 38,3% na 70,8%, a ujedno je prosečan broj grešaka po pacijentu u procesu inhalacije smanjen sa 1,38 na 0,43.

Pacijenti kojima je pružena usluga FZZ nisu se razlikovali značajno po svojim karakteristikama od populacije pacijenata kojima usluga nije pružena, izuzev u zastupljenosti polova. Međutim, druga istraživanja su pokazala da pol ne utiče značajno na poznavanje namene, neželjene reakcije ili tehniku inhalacije pacijenata (11, 20, 21).

Poznavanje namene lekova za uklanjanje simptoma i prevenciju napada u populaciji kojoj nije bila pružena FZZ, bilo je slično sa rezultatima studije *McIvor* i sar. koji su zapazili da približno jedna trećina ispitanika nema dovoljno znanja o ulozi lekova u terapiji astme (22). Takođe, značajno poboljšanje, koje je uočeno nakon edukacije pacijenata, u skladu je sa rezultatima *Saini* i sar. koji su pokazali da intervencije farmaceuta u okviru edukacije dovode do unapređenja znanja pacijenata o astmi koje se zadržava u dužem periodu (23).

Istraživanja pokazuju da veliki broj pacijenata sa astmom greši pri primeni inhalacione terapije. Najčešće greške u ovoj studiji bile su nedovoljno zadržavanje daha nakon inhalacije, odsustvo ispiranja usne duplje nakon primene inhalacionih kortikosteroida i nedovoljno mirovanje nakon obavljene inhalacije, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživača (11,24-26). Ovakav rezultat ukazuje na to da je pacijentima potrebna dodatna edukacija o pravilnoj primeni inhalacionih preparata. Farmaceuti su, demonstracijom pravilne primene lekova putem inhalacije, uticali na značajno smanjenja grešaka kod pacijenata, što je pokazano i u drugim studijama (11, 27-29).

Neočekivano, rezultati ove studije ukazuju na povećan broj neželjenih reakcija na inhalacione lekove nakon edukacije pacijenata od strane farmaceuta. Zapažene su uobičajene neželjene reakcije na kratkodelujuće bronhodilatatore (tremor, glavobolja, vrtoglavica, tahikardija) i kortikosteroide (promuklost, lokalne reakcije na sluzokoži usne duplje, gljivične infekcije usne duplje, kašalj). Međutim, učestalost neželjenih reakcija, kod pacijenata kojima je bila pružena usluga savetovanja, bila je slična sa rezultatima drugih istraživača (30-32). Moguće je da pacijenti, koji nisu bili edukovani od strane farmaceuta, nisu prepoznavali neželjene reakcije na lekove, te ih stoga nisu prijavljivali farmaceutu.

Rezultati ove studije ukazuju da farmaceuti pružanjem FZZ, mogu značajno uticati na pravilnu tehniku inhalacije, poznavanje namene i prepoznavanje neželjenih reakcija na inhalacione lekove. To je u skladu sa brojnim istraživanjima koja su pokazala da pružanjem usluge FZZ, farmaceuti mogu značajno poboljšati ishode i kvalitet života pacijenata sa astmom (33-35). Nedavno je metaanaliza iz *Cochrane* baze podataka pokazala da pružanje FZZ može značajno uticati na smanjenje poseta pacijenata lekaru i broj hospitalizacija, što dalje rezultira smanjenjem troškova zdravstvenog sistema koji se izdvaja za pacijente sa astmom (18). Takođe, pokazano je da pacijenti sa astmom imaju potrebu za dodatnom edukacijom i cene usluge koje im pružaju farmaceuti (36).

Zaključak

Rezultati istraživanja, prema našem saznanju prvi put sprovedeni na teritoriji Republike Srbije, pokazali su da pacijenti sa astmom nemaju dovoljno znanja o terapiji koju primenjuju i da često greše prilikom primene lekova putem inhalacije. Farmaceuti,

kao najdostupniji članovi zdravstvenog tima, pružanjem usluge farmaceutske zdravstvene zaštite pacijentima sa astmom, mogu značajno unaprediti poznavanje: uloge lekova u terapiji astme, neželjenih reakcija i pravilne tehnike inhalacije. Implementacija usluge farmaceutske zdravstvene zaštite mogla bi uticati na promociju efikasne i bezbedne terapije pacijenata sa astmom i mogla bi smanjiti troškove zdravstvenog sistema koji se izdvajaju za ovu grupu pacijenata.

Zahvalnica

Zahvaljujemo se svim farmaceutima iz Apoteke „Šabac" i Milici Pešić Ivanović, koji su svojim radom pružili značajan doprinos istraživanju.

Naučno-istraživački rad je rađen u sklopu projekta „Eksperimentalna i kliničko-farmakološka istraživanja mehanizama lekova i interakcija nervnog i kardiovaskularnog sistema" (Br. 175023), koji je finansiralo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Global Initiative for Asthma (GINA). www.ginasthma.com. Pristupljeno sajtu jula 2013.
2. BTS British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Guidelines on asthma management. Thorax 2003;58(Suppl I):I1-I94.
3. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication No. 07-40511-440. Bethesda, MD: US Dept of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf. Pristupljeno sajtu jula 2013.
4. Yıldız F; ASIT Study Group. Factors influencing asthma control: results of a real-life prospective observational asthma inhaler treatment (ASIT) study. J Asthma Allergy. 2013;6:93-101.
5. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(1):40-7.
6. Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. Health Technol Assess. 2001;5(26):1-149.
7. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. Respir Care. 2005;50(10):1360-74.

8. Van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. Eur Respir J. 1999;14(5):1034-7.

9. Girodet PO, Raherison C, Abouelfath A, Lignot S, Depont F, Moore N et al. Real-life use of inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Therapie. 2003;58(6):499-504.

10. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. J Aerosol Med. 2003;16(3):249-54.

11. Hämmerlein A, Müller U, Schulz M. Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients. J Eval Clin Pract. 2011;17(1):61-70.

12. Erickson SR, Horton A, Kirking DM. Assessing metered-dose inhaler technique: comparison of observation vs. patient self-report. J Asthma. 1998;35(7):575-83.

13. Armour C, Bosnic-Anticevich S, Brillant M, Burton D, Emmerton L, Krass I et al. Pharmacy Asthma Care Program (PACP) improves outcomes for patients in the community. Thorax. 2007;62(6):496-502.

14. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, Saini B, Smith LD, Bosnic-Anticevich SZ et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. J Asthma. 2013;50(3):302-9.

15. Campbell JD. Managed care opportunities for improving asthma care. Am J Manag Care. 2011;17 Suppl 3:S90-6.

16. Bereznicki B, Peterson G, Jackson S, Walters EH, Gee P. The sustainability of a community pharmacy intervention to improve the quality use of asthma medication. J Clin Pharm Ther. 2011;36(2):144-51.

17. Mehuys E, Van Bortel L, Van Tongelen I, Annemans L, Remon JP, Brusselle G. Efectiveness of a pharmacist intervention for asthman control improvement. Eur Resp J. 2008;31:790-9

18. Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD010398. doi: 10.1002/14651858.CD010398.

19. Benavides S, Rodriguez JC, Maniscalco-Feichtl M. Pharmacist involvement in improving asthma outcomes in various healthcare settings: 1997 to present. Ann Pharmacother. 2009;43(1):85-97.

20. Golpe Gómez R, Mateos Colino A, Soto Franco I. Inadequate technique in the use of inhalers in patients seen at a pneumology clinic. An Med Interna. 2001;18(2):69-73.

21. Gray SL, Williams DM, Pulliam CC, Sirgo MA, Bishop AL, Donohue JF. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. Arch Intern Med. 1996;156(9):984-8.

22. McIvor RA, Boulet LP, FitzGerald JM, Zimmerman S, Chapman KR. Asthma control in Canada: no improvement since we last looked in 1999. Can Fam Physician. 2007;53(4):672-7.

23. Saini B, LeMay K, Emmerton L, Krass I, Smith L, Bosnic-Anticevich S et al. Asthma disease management-Australian pharmacists' interventions improve patients' asthma knowledge and this is sustained. Patient Educ Couns. 2011;83(3):295-302.

24. Larsen JS, Hahn M, Ekholm B, Wick KA. Evaluation of conventional press-and-breathe metered-dose inhaler technique in 501 patients. J Asthma. 1994;31(3):193-9.

25. Shrestha M, Parupia H, Andrews B, Kim SW, Martin MS, Park DI et al. Metered-dose inhaler technique of patients in an urban ED: prevalence of incorrect technique and attempt at education. Am J Emerg Med. 1996;14(4):380-4.

26. Rau JL. Practical problems with aerosol therapy in COPD. Respir Care. 2006;51(2):158-72.

27. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Counseling about turbuhaler technique: needs assessment and effective strategies for community pharmacists. Respir Care. 2005;50(5):617-23.

28. Santos Dde O, Martins MC, Cipriano SL, Pinto RM, Cukier A, Stelmach R. Pharmaceutical care for patients with persistent asthma: assessment of treatment compliance and use of inhaled medications. J Bras Pneumol. 2010;36(1):14-22.

29. Basheti IA, Armour CL, Reddel HK, Bosnic-Anticevich SZ. Long-term maintenance of pharmacists' inhaler technique demonstration skills. Am J Pharm Educ. 2009;73(2):32.

30. Cowie RL, Boulet LP, Keith PK, Scott-Wilson CA, House KW, Dorinsky PM. Tolerability of a salmeterol xinafoate/fluticasone propionate hydrofluoroalkane metered-dose inhaler in adolescent and adult patients with persistent asthma: a 52-week, open-label, stratified, parallel-group, multicenter study. Clin Ther. 2007;29(7):1390-402.

31. Maspero J, Guerra F, Cuevas F, Gutierrez JP, Soto-Ramos M, Anderton S et al. Efficacy and tolerability of salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in childhood asthma: A prospective, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study. Clin Ther. 2008;30(8):1492-504.

32. Lötvall J. The long and short of beta2-agonists. Pulm Pharmacol Ther. 2002;15(6):497-501.

33. García-Cárdenas V, Sabater-Hernández D, Kenny P, Martínez-Martínez F, Faus MJ, Benrimoj SI. Effect of a pharmacist intervention on asthma control. A cluster randomised trial. Respir Med. 2013 doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.014.

34. Ammari WG, Chrystyn H. Optimizing the inhalation flow and technique through metered dose inhalers of asthmatic adults and children attending a community pharmacy. J Asthma. 2013;50(5):505-13.

35. Yamada S, Kuwahara H, Asai R, Kotani H, Kishi R, Hirabayashi A et al. Evaluation of the symptoms, adherence and satisfaction after pharmaceutical care at asthma clinic for outpatient. Yakugaku Zasshi. 2011;131(11):1629-38.

36. Naik-Panvelkar P, Armour C, Rose J, Saini B. Patients' value of asthma services in Australian pharmacies: the way ahead for asthma care. J Asthma. 2012;49(3):310-6.

Investigation of the impact of pharmaceutcal care on improvement of treatment knowledge and inhalation technique in asthma patients

Roland Antonić[1], Marija Jovanović[2], Bojana Golubović[2], Katarina Vučićević[2], Milica Ćulafić[2], Branislava Miljković[2], Sandra Vezmar-Kovačević[2*]

[1] Pharmacy „Šabac", Gospodar Jevremova 23, 15000 Šabac, Serbia

[2] University of Belgrade –Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Introduction: Insufficient patient knowledge about asthma treatment and inappropriate inhalation techniques contribute to treatment failure.

The aim of this study was to investigate the impact of a pharmaceutical care service for asthma patients on improving knowledge about drug purpose and adverse reactions as well as appropriate inhalation technique.

Material and methods: Asthma patients with no previous pharmaceutical care (PC) counseling participated in the study, conducted in Pharmacy „Šabac" during january-april 2010. Data were collected about purpose of drugs, adverse reactions and inhalation technique. During january-april 2013 the investigation was repeated with patients who were offered PC priorly which comprised verbal and written education about purpose of drugs, adverse reactions and inhalation technique.

Results: The first group consisted of 128 and the second of 65 patients, with the same average age (56 years). Patients who were offered PC had better knowledge of drug purpose in asthma treatment (91.4-94.0% vs 62.6-75.0%, $p<0.01$) and increased number of adverse reactions (16.0-17.2% vs 3.7-7.5%). Following PC, inhalation technique improved significantly (70.8% vs 38.3% of patients, $p<0.001$) and the average number of mistakes during inhalation decreased (1.33 vs 0.43, $p<0.001$).

Conclusion: Asthma patients have insufficient knowledge about their treatment and offen use inhalers inappropriately. Pharmacists, by providing PC can contribute significantly to efficient and safe asthma treatment.

Key words: pharmaceutical care, asthma, inhalation technique, purpose of drug use, adverse drug reactions

Vanbolnička primena nesteroidnih anti-inflamatornih lekova u Srbiji: opservaciona studija

Aneta Perić*[1], Marija Toskić-Radojičić[1], Sandra Vezmar-Kovačević[2], Branislava Miljković[2], Mirjana Antunović[1], Vedrana Bojić[1]

[1] Institut za farmaciju, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija

[2] Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

* Autor za korespondenciju: Aneta Perić, telefon: 064 1727030; 011 3609225
E-mail: aneta.peric@gmail.com

Kratak sadržaj

Uvod i cilj rada: Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) ispoljavaju antiinflamatorno, analgetičko i antipiretičko dejstvo i primenjuju se kod akutnih bolova blagog do umerenog intenziteta, hroničnih bolnih i zapaljenskih stanja, te povišene telesne temperature. Cilj ove studije bio je da se analizira vanbolnička potrošnja NSAIL, način primene, dužina terapije i neželjene reakcije, kao i iskustva pacijenata u vezi sa efikasnošću i bezbednošću lekova. U studiju su uključeni svi pacijenti kojima je propisan NSAIL.

Metode: Istraživanje je sprovedeno u Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu, u periodu od juna do decembra 2008. godine. Pacijenti su, uz pomoć farmaceuta, popunjavali upitnik koji se sastojao od pitanja vezanih za pridružena oboljenja, upotrebu i neželjene efekte NSAIL. U studiju su uključeni svi pacijenti kojima je na recept bio propisan neki od NSAIL (diklofenak, ibuprofen, flurbiprofen, naproksen, piroksikam, tenoksikam, meloksikam). Odgovori su statistički obrađeni primenom χ^2-testa.

Rezultati: U studiji je učestvovalo 160 pacijenata. Većina pacijenata (59,4%) je koristila jedan NSAIL, 48,8% ispitanika je primenjivalo lek u obliku tablete. Diklofenak i ibuprofen su najčešće korišćeni lekovi. U ispitivanoj grupi pacijenata, 51,9% pacijenata je bolovalo od reumatične bolesti duže od 5 godina. Svaki drugi pacijent je istovremeno primenjivao NSAIL i gastroprotektivni lek, najčešće ranitidin (58,1%).

Zaključak: Rezultati pokazuju da se NSAIL često primenjuju duže od pet godina, u lečenju reumatičnih bolesti koje su zastupljene kod starijih pacijenata. Najčešći neželjeni efekti NSAIL su blagi gastrointestinalni problemi, nauzeja i bol u stomaku. Ovo se objašnjava time što se najviše koriste diklofenak i ibuprofen, lekovi koji imaju slab ili umeren rizik za ispoljavanje gastričnih neželjenih efekata, ali i zbog istovremene primene NSAIL i H_2-blokatora/inhibitora protonske pumpe.

Ključne reči: nesteroidni antiinflamatorni lekovi; neželjeni efekti; iskustvo pacijenata

Introduction

Non-steroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are effective in treatment of pain and inflammation. These drugs provide symptomatic relief from pain and swelling in chronic joint disease, as well as in more acute inflammatory conditions. They are also widely used for other types of minor aches and pains. Their primary pharmacology is related to their shared ability to inhibit fatty acid COX isoenzymes, thereby inhibiting the production of prostaglandins and thromboxanes. There are two common isoforms of the enzyme, COX-1 and COX-2. Most NSAIDs inhibit both COX-1 and COX-2 but it is believed that their therapeutic effects are related to COX-2 inhibition, while their adverse effects are largely a result of COX-1 inhibition (1, 2).

NSAIDs are associated with upper and lower gastrointestinal harm, acute renal failure and congestive heart failure (3-9). The most common adverse effects are gastrointestinal (GI), ranging from mild discomfort to serious complications which usually require hospital treatment such as gastric erosions, peptic ulcer perforations, upper and lower GI hemorrhage (10-12). Particular risk factors for the development of NSAID-associated gastropathy are age (>65 years), previous history of peptic ulceration, high dose or multiple NSAID use, concomitant use of corticosteroids, antiplatelet and anticoagulant drugs, nicotine and alcohol intake (13-15).

There are several gastroprotective strategies recommended for reducing the risk of GI complications in long-term users of NSAIDs. It is recommended that gastroprotective drugs (i.e. misoprostol, proton pump inhibitors or histamine H_2 receptor antagonists) be taken concomitantly to prevent NSAID-induced GI complications (16,17). Therefore, the aim of this study was to analyse the use of NSAIDs, the occurance of adverse effects, especially NSAID-induced GI complications, as well as to investigate the extent to which NSAID users are concurrently taking gastroprotective drugs.

Methods

In order to get reliable data we used a questionnaire for all outpatients who were using NSAIDs, regardless of the disease they suffered from. Patients were asked about their age, sex, level of education, smoking habit, the presence of a rheumatic disease, concomitant diseases, use of NSAIDs (which drug and which formulation, the reason why, length of use, efficacy and adverse effects, concomitant use of gastroprotective agents, antiplatelet and anticoagulation drugs, etc). The interview was performed by a pharmacist who filled in the questionnaire with the patient in the pharmacy. The research was conducted in the Military Medical Academy (MMA), Belgrade, Serbia from June to December 2008. The study was performed in accordance with the recuirements of the MMA Institutional Review Board/Human Subjects Research Commitee.

All results were shown as mean value ± standard deviation (SD) or in the form of absolute values with the corresponding percentage. Statistical significance between and within groups was investigated using the χ^2-test or Goodness of fit test. Due to low frequencies, we used χ^2-test and the correction factor. A prevalence of 0.05 and less was considered statistically significant. For statistical analysis we used the Stat Plus 2007 Programme.

Results

160 were asked and consented to participate in the study. Their average age was 61 years, (46-78 years) 53% were men; 20% were smokers; the majority (71%) had rheumatic disorders such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Patient characteristics, comorbidities, NSAID use and adverse effects are presented in Table I.

Diclofenac had the highest prescription rate (46.2%), followed by ibuprofen (23.2%). At the time of survey, diclofenac, ibuprofen, naproxen and flurbiprofen accounted for 96.3% of the total consumption of NSAIDs whereas oxicams (tenoxicam, piroxicam, meloxicam) were present less than 5%. No coxibs were prescribed. Concomitant to the administration of NSAIDs, 58.1% patients used ranitidine, whereas 21.2% used a proton pump inhibitor (PPI) or another H_2 receptor antagonist.

Table I Patient characteristics, NSAID use and adverse effects

Characteristic	n (%) or mean ± SD; χ^2
Age	61.1±15.1
Gender (male)	85 (53.1)
Educational background	
primary school	19 (11.9)
secondary school	81 (50.6); χ^2-test = 113,0 $p < 0,001$
college	19 (11.9)
faculty	38 (23.8)
no education	3 (1.9)
Smokers	32 (20)
Allergy	60 (37.5)
Concomitant diseases	
high blood pressure	97 (60.7)) χ^2-test=304,3 $p < 0,001$
diabetes	18 (11.2)
asthma	14 (8.7)
gastric ulcer	30 (18.7)
duodenal ulcer	9 (5.6)
kidney disease	14 (8.7)
no disease	38 (23.7)

Characteristic	n (%) or mean ± SD; χ^2
Use of NSAIDs	
ibuprofen	37 (23.2)
flurbiprofen	20 (12.3)
naproxen	23 (14.6)
diclofenac	74 (46.2)
piroxicam	2 (1.0)
tenoxicam	4 (2.3)
meloxicam	1 (0.4)
Use of gastroprotective drugs	
ranitidine	93 (58.1); χ^2-test=226,47 p <0,001
famotidine	8 (5.0)
omeprazole	10 (6.2)
lansoprazole	1 (0.6)
Al-Mg hydrate	14 (8.7)
other	34 (21.2)
Reasons for NSAID use	
treatment of rheumatic diseases	114 (71.2); χ^2-test=348,00 p < 0,001
treatment of headaches (migraine)	60 (37.5)
treatment of toothaches	25 (15.6)
treatment of neurological diseases (back pain)	15 (9.4)
treatment of menstrual cramps	8 (5.0)
other conditions (posttraumatic conditions, postoperative pain)	20 (12.5)
Length of treatment	
less than 6 months	16 (10)
less than a year	17 (10.6)
from one to five years	44 (27.5)
more than five years	83 (51.9); χ^2-test = 74,25 p < 0,001
Form of NSAIDs currently used	
tablets (all NSAID)	78 (48.9); χ^2-test = 116,60 p < 0,001
suppositories (diclofenac)	14 (8.9)
cream (gel) (diclofenac, ibuprofen)	36 (22.2)
injection (diclofenac)	32 (20)
Patient adherence to NSAID use	65 (40.6)
Use of anticoagulation/antipletelet drugs	
aspirin	57 (35.6)
ticlopidine	2 (1.3)
acenocoumarol	2 (1.3)
warfarin	4 (2.5)

Characteristic	n (%) or mean ± SD; χ^2
NSAID adverse effects (not related to GI tract)	
dizziness	15 (9.4)
rash	6 (3.8)
urine symptoms	8 (5.0)
changes in blood analysis	4 (2.5)
no adverse effect	127 (79.4)
GI adverse effects of NSAIDs	
nausea	25 (15.6)
pain in stomach	21 (13.1)
diarrhea	6 (3.8)
melaena	10 (6.3)
gastric ulcer	7 (4.4)
duodenal ulcer	1 (0.6)
bleeding	4 (2.5)
no adverse effects	86 (53.8)

n- number of patients; SD- standard deviation; χ^2- Chi square test

The survey showed that the majority of patients (71.2%) used NSAIDs in treating rheumatic diseases (rheumatoid arthritis and osteoarthritis) and 51.9% were treated longer than 5 years. There were additional 27.5% patients who were treated from one to five years. Therefore, the results from the survey showed that 79.4% of patients involved in the therapy of rheumatic disease used NSAIDs longer than one year. At the interview time most patients used NSAIDs as tablets (48.9%), only 8.7% used diclofenac suppositories.

Patients were asked to describe their use of NSAIDs, which dosage, dosing interval. The results showed that only 40.6% used NSAIDs regularly, according to prescription. The usual daily doses for NSAIDs were their defined daily doses. Most patients used NSAIDs occasionally or in longer dosing intervals than prescribed.

Having in mind that we were dealing predominantly with older patients, we asked them about the administration of drugs for concomitant diseases, which are known to interact with NSAIDs. Especially important are interactions between NSAIDs and oral anticoagulant/antiplatelet drugs. Out of the total number of patients, 40.7% regulary used either anticoagulant or antiplatelet treatment. In order to reduce the risk of cardiovascular events, 35.6% of patients used low-dose aspirin (100 mg) together with NSAIDs.

Out of the total number of the interviewed patients, 46.3% had some GI adverse effects. Most important adverse effects were nausea and pain in the stomach, and the least frequent adverse effects were symptoms of ulcer in the duodenum. Serious GI adverse effects (melaena, gastric ulcer and duodenal ulcer) were present in 13.8% of

patients. Other adverse effects were dizziness, rush, urinary problems and haematological changes in 20.6% of patients.

Patients were asked to give a personal evaluation of efficacy and safety of NSAIDs, results are shown in Table II. The patients were asked which drug had helped them most in the past. The most common answer was diclofenac (45.6%), whereas, 15.7% of the interviewed stated it was nimesulide or meloxicam, which they had used at some point in the past. The majority of the patients stated that they had taken tablets (65.0%) in the therapy, which they tolerated well. On the other hand, 43.7% of the interviewed patients were administered injections, which they tolerated poorly.

The majority (61.2%) were satisfied with the efficacy of NSAID and did not want to change the prescribed NSAID with other drugs from the same group. Adverse effects associated with the use of diclofenac were reported by 18.1% of the interviewees. The same number had adverse effects associated with the use of ibuprofen. Adverse effects for nimesulide and meloxicam were not mentioned, whereas 5% patients had some adverse effects after taking naproxen.

Table II Patient's experience about efficacy and safety of NSAIDs

Question	n (%); χ^2
Which drug helped you the most?	
ibuprofen	45 (28.1)
naproxen	6 (3.7)
diclofenac	73 (45.6) χ^2-test = 213,13 $p < 0,001$
nimesulide	14 (8.8)
meloxicam	11 (6.9)
none	11 (7.5)
Which forms did you tolerate well?	
syrup	4 (2.5)
tablets	104 (65.0) χ^2-test = 344,80 $p < 0,001$
dragee	19 (11.9)
capsule	11 (6.9)
suppositories	5 (3.1)
cream (gel)	9 (5.6)
injection	8 (5.0)
Which forms did you not tolerate well?	
syrup	10 (6.2)
tablets	31 (19.4)
dragee	8 (5.0)
capsule	26 (16.2)
suppositories	12 (7.5)
cream (gel)	3 (1.9)
injection	70 (43.7) χ^2-test = 142,12 $p < 0,001$

Question	n (%); χ^2
How often have you changed one NSAID with another because of inefficiency?	
once a month	16 (10)
once in six months	18 (11.3)
once a year	28 (17.5)
no changes	98 (61.2) χ^2-test=114,20 $p < 0,001$
Which NSAIDs have caused adverse effects in the past?	
ibuprofen	29 (18.1)
naproxen	8 (5.0)
diclofenac	29 (18.1)
nimesulide	0
meloxicam	1 (0.6)

Discussion

The aim of our survey was to obtain data about the administration of NSAIDs among outpatients with different diagnosis. The statistic data processing of the obtained answers from the questionnaire helped us to get the insight into the consumption patterns of NSAID use and their adverse effects. Moreover, we investigated patient`s attitudes about efficacy and tolerability of NSAIDs.

A pilot study preceeded this study, in which patients filled in the questionnaire. Only 30% answered questions fully (18). The results of the pilot study showed that it was essential for the questionnaire to be clear, simple and comprehensible. The results also revealed that supervision by a trained person is necessary in order to obtain reliable data.

Non-selective NSAIDs diclofenac and ibuprofen were prescribed most frequently in our population. We found no significant consumption of selective NSAIDs and coxibs. Possible explanation for such result is that those drugs, except meloxicam, were not on the reimbursement price list so the doctors rarely prescribed them.

Hypertension, gastric ulcer, diabetes, asthma, renal insufficiency and duodenal ulcer were most frequent concomitant diseases in our cohort. Such results are in accordance with other pharmacoepidemiological studies which studied the administration of NSAIDs (19-21).

A substantial number of patients in our survey (35.6%) were taking aspirin in their therapy. Such results set up a serious question: how can we administer certain antiplatelet drugs in patients suffering from associated cardiovascular diseases and not increase the risk of adverse effects from NSAIDs? The aim of administering clopidogrel was to decrease the frequency of adverse effects. Its efficacy is slightly better, but the price of the drug was much higher. At present, in the majority of cases, a low dose aspirin (100 mg) in combination with the proton pump inhibitors was administered

more often (22). Moreover, it was suggested that because of the absence of pharmacodynamic interactions with aspirin, the use of COX-2 inhibitors was preferable to the use of non-selective NSAIDs in patients on low-dose aspirin (23). Nevertheless, the use of COX-2 inhibitors should be regarded with caution in patients with high cardiovascular risk.

The long-term treatment of rheumatic diseases and the results obtained showed that as many as 79.4% of patients used NSAIDs longer than one year. While examining the data about administered types of NSAIDs and the way the doses are taken, we had to find out whether patients respected the usual and recommended intervals of dosing as well as their dosage. NSAIDs can be divided into two groups: drugs which are eliminated faster and drugs which are eliminated more slowly. The first group (diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen and indomethacin) require administration several times a day, whereas oxicams are eliminated slowlier and require administration once or twice daily. The NSAIDs with short term duration could not offer any therapeutic response if not taken regularly (20). Unfortunately, patients who were administered this group of drugs had poor adherence. The results showed that only 40.6% patients respected the recommended regimen of drug administration.

On the basis of GI intrisic toxity NSAIDs are divided into three groups: NSAIDs with low risk (ibuprofen, diclofenac), drugs with medium risk (naproxen and indomethacin) and drugs with high risk (piroxicam, ketoprofen) (24). Results obtained from our study, showed that there was higher consumption of drugs with low risk.

Frequency and severity of GI adverse effects varied and the prediction is that 10-25% of all patients, who regularly take NSAIDs will develop ulcer. The mortality rate, in patients with upper GI bleeding is 5-10% (25). Our results showed that 46.3% of interviewees had some GI adverse effects. The majority of GI adverse effects was mild, such as pain in the stomach, nausea and/or vomiting. Serious adverse effects such as melaena, gastric ulcer and duodenal ulcer were reported in 13.8% of patients. According to some authors (26) the administration of H_2 receptor antagonists decreased dyspepsia, which represented the most frequent adverse effect in the use of NSAIDs, but did not prevent occurence of ulcer. Omeprazole administered in the dose of 20 mg once a day was more efficient than ranitidine administered in the dose of 150 mg twice a day, as well as the drug of choice in the therapy of gastropathies which were provoked with the administration of the NSAIDs (27). The results of our survey showed that patients used H_2 receptor antagonists ten times more often than PPIs. This discrepancy could be explained by the difference in price between H_2 receptor antagonists which were cheaper and more prescribed in our hospital than PPIs. Relatively low intensity and frequency of GI adverse effects could be explained due to the simultaneous administration of PPIs and/or H_2 receptor antagonists with NSAIDs as well as the use of drugs with low or moderate ulcerogenic potentials such as diclofenac and ibuprofen.

We investigated patient`s experience with different NSAIDs. The results indicate that patients were satisfied with the efficacy of diclofenac, ibuprofen, nimesulide and meloxicam. The results for diclofenac and ibuprofen were expected due to the fact that they were most prescribed NSAIDs. Interestingly, nimesulid was not prescribed to any patient (because it was not on the reimbursement list) but was listed as the most helpful NSAID in patient's opinion. It is possible that patients may have obtained this and other NSAIDs, by purchase in the pharmacy or otherwise. However, this result is very important because if a drug is perceived as helpful patients may prefer to use it instead of, or additionally to the prescribed NSAID which further may have implications on adherence and safety of NSAID use. According to patient's opinion, naproxen was associated with poorest efficacy/adverse effect ratio whereas diclofenac scored better than ibuprofen, which is in accordance with Nicolescu et al. (28).

Our survey gives an insight into the patterns of NSAID consumption in outpatients. The main shortcoming of our study is the lack of insight in OTC use of NSAIDs. Further investigation should evaluate prescription and OTC NSAID consumption using DDD/1000 inh/day.

Conclusion

The survey showed that non-selective NSAIDs diclofenac and ibuprofen were the most frequently prescribed drugs in our outpatient cohort. They were used predominantly for treating rheumatic diseases in the elderly population and the treatment lasted longer than five years. NSAIDs were mostly administered as tablets, but patient adherence was poor. The majority of adverse effects were GI adverse effects. NSAIDs caused nausea as well as the pain of low grade intensity. This is most probably the consequence of the use low GI toxicity drugs such as diclofenac and ibuprofen as well as the use of H_2 receptor antagonists and PPIs simultaneously with NSAIDs. Patients may associate diclofenac and ibuprofen with better efficacy whereas naproxen had the least favourable efficacy/adverse effects ratio.

Acknowledgment

This work was conducted as a part of the project Experimental and Clinical-Pharmacological Investigations of Mechanisms of Drug Action and Interactions in Nervous and Cardiovascular System (No. 175023) funded by Ministry of Education, Science and Technological Development, Belgrade, Republic of Serbia.

References

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In *Pharmacology.* 7th ed. Rang HP (ed). Elsevier Churchill Livingstone: London, 2012; 318-335.
2. Vane JR, Botting RM. Overview: the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. In *Clinical Significance and Potential of Selective COX-2 Inhibitors*. Vane JR and Botting RM (eds). William Harvey Press: London, 1998; 1-19.
3. Moore RA, Derry S, Phillips CJ, McQuayHJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyxlooxygenase-2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: review of clinical trials and clinical practise. BMC Musculoskelet Disord 2006;7:79-92.
4. Hernández-Diaz S, García Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding perforation: An overview of epidemiological studies published in the 1990s. Arch Intern Med 2000;160:2093-2099.
5. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess smalll bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:133-141.
6. Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. Consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. Br J Clin Pharmacol 1997;44:85-90.
7. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol 2000;151:488-496.
8. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. An underrecognized public health problem. Arch Intern Med 2000;160:777-784.
9. García Rodriguez LA, Hernández-Diaz S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical hearth failure. Epidemiology 2003;14:240-246.
10. Chan TY, Critcgley JA, Lau JT, Sung JJ, Chung SS, Anderson DC. The relationship between upper gastrointestinal hemorrhage and drug use: a case control study. Int J Clin Pharmacol Ther 1996;37(4):304-308.
11. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994;343(8905):1075-1078.
12. Peura DA. Gastrointestinal safety and tolerability of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2 selective inhibitors. Cleve Clin J Med 2002;69(Suppl 1):S131-S139.
13. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsterodial anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models 1991; Am J Med; 91:213-222.
14. Peura DA, Goldkind L. Balancing the gastrointestinal benefits and risks of nonselective NSAIDs. Arthritis Res Ther 2005;7 (Suppl 4):S7-S13.

15. Goldstein JL. Challenges in managing NSAID-associated gastrointestinal tract injury Digestion 2004;69 (Suppl 1):25-33.

16. Johnell K, Fastbom J. Concomitant use of gastroprotective drugs among elderly NSAID/COX-2 selective inhibitor users: a nationwide register-based study. Clin Drug Investig 2008;28(11):687-95.

17. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology 2008;134(4):937-44.

18. Perić A, Toskić-Radojičić M. Analysis of the use and adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a pilot study. Vojnosanit Pregl 2006; 63: 271-77. (Serbian)

19. Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Huupponen R. Heavy users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide prescription database study in Finland. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 477-82.

20. Fraenkel L, Wittink DR, Concato J, Fried T. Informed choice and the widespread use of antiinflammatory drugs. Arthritis Care Res 2004; 51:210-14.

21. Solomon S, McMurray JV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005; 352:1071-80.

22. Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. N Engl J Med 2005; 352: 287-89.

23. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? Lancet 2007; 370(9605): 2135-2138.

24. Hawkins C, Hanks GW. The gastroduodenal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A review of the literature. J Pain Symptom Manage 2000; 20: 140-51.

25. Laufer S. Osteoarthritis therapy-are there still unmet needs? Rheumatology 2004; 43 (suppl 1): i9-i15.

26. Fendrick M, Bandekar R, Chernew M, Scheiman J. Role of inital NSAID choice and patient risk factors in the prevention of NSAID gastropathy: a decision analysis. Arthritis Care Res 2002; 47: 36-43.

27. Becker JC, Domschke W, Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy-COX selectivity and beyond. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 587-600.

28. Niculescu L, Li C, Huang J, Mallen S. Pooled analysis of GI tolerability of 21 randomized controlled trials of celecoxib and nonselective NSAIDs. Curr Med Res Opin. 2009; 25: 729-40.

Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in outpatients in Serbia: observational study

Aneta Perić*[1], Marija Toskić-Radojičić[1], Sandra Vezmar-Kovačević[2], Branislava Miljković[2], Mirjana Antunović[1], Vedrana Bojić[1]

[1] Institute of Pharmacy, Military Medical Academy, Crnotravska 17, 11040 Belgrade, Serbia

[2] University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

* Corresponding author: Aneta Perić, phone: 064 1727030; 011 3609225
E-mail: aneta.peric@gmail.com

Summary

Introduction and objectives: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are associated with anti-inflammatory, analgetic and antipyretic properties and are used in the treatment of acute mild to moderate pain, chronic pain and inflammatory conditions and fever. The aim of the study was to analyze the consumption of NSAIDs, purpose of use, length of therapy, adverse effects and patient's perception about efficacy and safety of the drugs. All patients, who had a NSAID prescribed, were included in the study.

Method: The research was done in the Military Medical Academy, Belgrade, Serbia from june to december 2008. A questionnaire filled with the assistance of a pharmacist, contained questions about co morbidities, use and adverse effects of NSAIDs. All patients with at least one NSAID prespription (diclofenac, ibuprofen, flurbiprofen, naproxen, piroxicam, tenoxicam, meloxicam) were included in the study. The responses were statistically processed using the χ^2-test.

Results: 160 patients were included in the study. The majority of the patients (59.4%) used one NSAID in tablet form (48.8%). The most frequent used were diclofenac and ibuprofen. 51.9% suffered from rheumatic diseases for more than 5 years. Every other patient used both NSAIDs and gastroprotective drugs, most often ranitidine (58.1%).

Conclusion: The results show that rheumatic diseases are often present in older patients and that treatment with NSAIDs lasts longer than five years. Mild gastric problems have been recorded as adverse effects of NSAIDs, most often nausea and pain in the stomach. This is probably due to the frequent use of diclofenac and ibuprofen, drugs with low or moderate risk for gastric toxicity as well as the concomitant use of H_2-antagonists and proton pump inhibitors.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Adverse effects; Patient's experience.

Izrada magistralnih i galenskih lekova – propisi i standardi –

Ljiljana Đekić*, Bojan Čalija, Gordana Vuleta

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

* E-mail: ljiljanadjek@gmail.com; Tel: +381113951359

Kratak sadržaj

U današnje vreme dostupni registrovani lekovi ne zadovoljavaju uvek potrebe pojedinačnih bolesnika, čime se ističe značaj znanja i veština farmaceuta prilikom izrade različitih magistralnih i galenskih lekova. Potreba za izradom magistralnih i galenskih lekova nastaje kao rezultat ograničenog izbora doza/jačina lekovitih supstanci u registrovanim lekovima ili nepostojanja odgovarajućih farmaceutskih oblika (posebno za decu), ali i nepostojanja odgovarajućih kombinacija dve ili više lekovitih supstanci u istom obliku, ili lekova za retke bolesti. Za zdravstveni sistem svake zemlje je od velikog značaja da se izradom magistralnih ili galenskih preparata, kao zamenom za određene registrovane lekove, reši problem nestašica, kada je to moguće ili obezbede potrebni lekovi za bolesnike, koji se iz različitih razloga ne mogu proizvoditi u farmaceutskoj industriji. Stav farmaceutske struke o izradi magistralnih preparata pre svega je definisan dokumentima kao što su: monografija Farmaceutskih preparata (04/2013:2619) u sedmom dodatku Evropske farmakopeje (Ph. Eur. 7.7), Rezolucija Saveta Evrope CM/ResAP (2011)1, monografije 795 i 797 u Američkoj farmakopeji (USP34/NF29) i u Dobroj apotekarskoj praksi (DAP) (Farmaceutska komora Srbije, 2013), deo Dobra praksa u izradi lekova.

Ključne reči: magistralan lek, galenski lek, farmaceutski preparat, stručni propisi u izradi lekova

1. Uvod

Izrada magistralnih i galenskih lekova predstavlja važan segment farmaceutske zdravstvene delatnosti širom sveta. Do početka XX veka čak 80 % lekova/lekovitih preparata je izrađivano u apotekama [1]. Nagli razvoj farmaceutske industrije sredinom XX veka omogućio je serijsku proizvodnju kvalitetnih i bezbednih lekova, u skladu sa potrebama rastućeg tržišta i strogim zahtevima regulatornih tela [2]. Postoje brojni primeri registrovanih lekova koji su prvobitno izrađivani kao magistralni ili galenski lekovi, a danas se proizvode u farmaceutskoj industriji, u skladu sa važećim propisima i standardima [1]. Osnovni koncept industrijske proizvodnje, da lek svojom dozom/jačinom i farmaceutskim oblikom treba da odgovara potrebama široke populacije, doveo je do zanemarivanja potreba pojedinačnih pacijenata. Savremeni pristup terapiji sve više podrazumeva individualizaciju/personalizaciju, odnosno usmeravanje ka pacijentu kao pojedincu sa specifičnim potrebama. Od ´70-ih godina, a naročito u prvoj polovini ´90-tih godina, beleži se rast učešća lekova izrađenih u apotekama u odnosu na ukupan broj izdatih lekova [3] (na primer, u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) godišnje se u apotekama izradi 30-40 miliona pojedinačnih pakovanja lekova, što predstavlja 1-5 % u odnosu na ukupan broj lekova u prometu [3,4]). U apotekama, bolničkim apotekama i galenskim laboratorijama u Republici Srbiji se izrađuju različiti magistralni i galenski lekovi. Samo u okviru zdravstvene ustanove Apoteka „Beograd" godišnje se izradi oko 500 000 pojedinačnih pakovanja magistralnih i galenskih lekova [5, 6]. Uporedo sa porastom značaja izrade magistralnih i galenskih lekova rasla je i potreba za regulisanjem ovog vida farmaceutske delatnosti zakonskim i podzakonskim propisima, kao i za razvojem i harmonizacijom odgovarajućih standarda koji se odnose na obezbeđivanje njihovog kvaliteta i bezbednosti [2].

2. Značaj magistralnih i galenskih lekova u savremenim zdravstvenim sistemima

Izrada magistralnih lekova je od suštinskog značaja za individualizaciju/personalizaciju terapije i poboljšanje kvaliteta života pacijenata, posebno kod specifičnih grupa pacijenata, kao što su pedijatrijska i gerijatrijska populacija. Fiziološki procesi koji su od značaja za apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lekova podležu brojnim promenama tokom biološkog sazrevanja ili bolesti, pa terapijske doze variraju u zavisnosti od uzrasta pacijenta, odnosno, starosnog doba i njegovog zdravstvenog stanja. Zbog toga u nekim situacijama jačina registrovanog leka ne odgovara terapijskim potrebama pacijenta i neophodno je da se izradi magistralni lek uz prilagođavanje doze lekovite supstance, stepenu i brzini kojom se lekovita supstanca metaboliše i izlučuje iz organizma. Potreba

za izradom magistralnog ili galenskog leka može se javiti i ukoliko na tržištu nije dostupan registrovani lek u odgovarajućem farmaceutskom obliku (na primer, novorođenčad, mala deca, stariji pacijenti, ležeći pacijenti, pacijenti koji imaju probleme sa gutanjem i pacijenti bez svesti, imaju poteškoće ili ne mogu da uzimaju *per os* lekove u obliku tableta i kapsula). Terapijske potrebe pacijenata iz gerijatrijske populacije i obolelih od malignih bolesti, obično obuhvataju veći broj lekova, pa se može javiti potreba za izradom magistralnih lekova sa kombinacijom dve ili više lekovitih supstanci u pogodnom farmaceutskom obliku, za koji ne postoji farmaceutski ekvivalentan[1] fabrički proizveden lek. Magistralni lekovi se izrađuju i u slučajevima kada je pacijent preosetljiv na neku(e) od pomoćnih supstanci koja(e) ulazi(e) u sastav registrovanih lekova, kao što su neki konzervansi, zaslađivači, emulgatori i boje. Magistralni i galenski lekovi koji se izrađuju u bolničkim apotekama, odnosno, galenskim laboratorijama bolničkih apoteka, namenjeni su hospitalizovanim pacijentima. Obim i vrsta lekova koji se izrađuju u bolničkim apotekama zavise od tipa i veličine bolnice i terapijskih potreba pacijenata. Najčešće se izrađuju infuzije za nadoknadu izgubljene tečnosti i elektrolita, infuzije za nadoknadu volumena krvi i krvne plazme, infuzije za parenteralnu ishranu, infuzije za lečenje i infuzije za osmotsku diurezu. Mogućnost pripreme intravenskih infuzija sa većim brojem lekovitih supstanci u značajnoj meri pojednostavljuje i skraćuje primenu lekova, čime se smanjuje obim angažovanja medicinskog osoblja koje u tom procesu učestvuje, a istovremeno poboljšava kvalitet života pacijenta i smanjuju ukupni troškovi lečenja [1, 7-10].

Magistralni i galenski lekovi imaju poseban značaj u lečenju retkih bolesti, budući da industrijska proizvodnja lekova koji se upotrebljavaju za lečenje retkih bolesti (*eng*. orphan drugs) nije ekonomski isplativa, zbog malog broja obolelih u ukupnoj populaciji [1, 3]. Cene industrijski proizvedenih lekova za lečenje retkih bolesti su obično visoke, a vlade mnogih zemalja imaju programe subvencionisanja troškova njihove izrade. Nedavno sprovedene studije ukazuju da se troškovi lečenja retkih bolesti mogu značajno smanjiti, pored subvencionisanja troškova industrijske proizvodnje ovih lekova, primenom magistralnih lekova, kao i lekova za koje postoje pouzdani dokazi da su efikasni u terapiji određene retke bolesti, iako ona nije obuhvaćena indikacijama za koje su oni registrovani (*eng*. off-label use) [11].

Izrada magistralnih i galenskih lekova pruža mogućnost rešavanja problema kratkog roka upotrebe kod izrazito nestabilnih lekova, koji kao takvi nisu pogodni za industrijsku proizvodnju, s obzirom da je relativno dug period od trenutka proizvodnje

[1] Farmaceutski ekvivalenti su lekovi koji sadrže istu količinu iste aktivne supstance, odnosno aktivnih supstanci u istom farmaceutskom obliku, koji se na isti način primenjuju i odgovaraju zahtevima istih, odnosno uporedivih standarda (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, Službeni glasnik RS, br. 30/2010 i 107/2012).

leka do izdavanja pacijentu. Prilikom izrade ovakvih lekova farmaceut je dužan da posebnu pažnju posveti aspektu njihove stabilnosti, a naročito kroz pažljiv odabir pomoćnih supstanci/sastojaka, uslova i postupka izrade i pakovanja [3, 12].

Proizvođači mogu trajno obustaviti proizvodnju registrovanog leka (*eng.* discontinued drugs), obično zbog male potražnje i neisplative proizvodnje, pa je izrada farmaceutski ekvivalentnih magistralnih ili galenskih lekova jedan od načina da se podmire potrebe pacijenata [3].

U poslednjoj deceniji nestašice registrovanih lekova su sve češća pojava, ne samo na tržištima zemalja u razvoju nego i razvijenih zemalja [13, 14]. Najčešći razlozi za nestašicu su problemi u nabavci polaznih supstanci i proizvodnom procesu, ali i regulatorni problemi i nagle promene u poslovnim strategijama velikih proizvođača lekova [15]. Nestašice lekova se odražavaju na zdravlje pacijenata, jer imaju za posledicu odlaganje lečenja i/ili medicinskih procedura ili primenu drugih lekova koji nisu odgovarajući za postizanje terapijskog cilja. U razvijenim zemljama se ulažu sve veći napori da se preduprede nestašice lekova i razvijaju stategije za slučaj da preventivne aktivnosti ne spreče nestašicu. Često ove strategije obuhvataju izradu magistralnih i/ili galenskih lekova, kao privremeno rešenje, do ponovnog uspostavljanja proizvodnje i normalizacije snabdevanja tržišta [16].

Iako se generalno smatra da je izrada lekova u apotekama skuplja u odnosu na industrijsku proizvodnju, postoje i slučajevi kada je izradom magistralnih i galenskih lekova moguće smanjiti ukupne troškove zdravstvenog sistema. Na primer, dešava se da zbog relativno kratkog roka upotrebe pacijent ne iskoristi celokupnu količinu registrovanog leka. Izrada farmaceutski ekvivalentnog magistralnog leka u količini koju će pacijent iskoristiti u predviđenom roku upotrebe, mogla bi značajno da umanji troškove lečenja [3].

Na poslednjem svetskom kongresu Međunarodne farmaceutske federacije (International Pharmaceutical Federation, FIP), koji je održan od 31. avgusta do 5. septembra 2013. godine u Dablinu (Irska) [17] održana je celodnevna sesija posvećena izradi magistralnih i galenskih lekova. Kroz šest predavanja sagledani su aspekti: biofarmaceutskih principa značajnih za izradu lekova, faktora koje je potrebno razmotriti pri donošenju odluke da se izradi lek, smernica i standarda u izradi lekova u apoteci i obezbeđivanju njihovog kvaliteta, značaja izrade lekova u pedijatriji, značaja izrade sterilnih lekova, sa posebnim osvrtom na rekonstituisanje citotoksičnih lekova, i značaja izrade farmaceutskih preparata za primenu na koži. Tom prilikom je istaknuto da pored doprinosa specifičnim terapijskim potrebama pacijenata, izrada lekova doprinosi re-profesionalizaciji i profesionalnoj satisfakciji farmaceuta.

Od posebnog značaja je uloga farmaceuta u obezbeđivanju leka za bolesnika (najčešće dete), kada treba da izradi lek iz lekovite supstance ili, češće, iz registrovanog leka u istom ili drugom farmaceutskom obliku. Mnogi lekovi koji su potrebni za lečenje beba i male dece nisu dostupni na tržištu u pogodnom farmaceutskom obliku ili nisu

registrovani za upotrebu kod ove grupe pacijenata. Pedijatrijski pacijenti najbolje prihvataju tečne farmaceutske preparate za peroralnu primenu. Ukoliko nisu dostupni na tržištu lekova, mogu se pripremati *ex tempore* za pojedinačnog pacijenta iz lekovite supstance i pomoćnih supstanci ili iz dostupnih registrovanih lekova (najčešće tableta i tvrdih kapsula). Pre izrade tečnih farmaceutskih oblika za peroralnu primenu iz čvrstih farmaceutskih oblika farmaceut mora pažljivo da razmotri više faktora, kao što su fizičko-hemijske osobine aktivnih i pomoćnih supstanci i kompatibilnost lekovitih supstanci sa ekscipijensima, ali i kompatibilnost pomoćnih supstanci međusobno. Kod izbora formulacije, uvek bi trebalo da se izabere ona za koju u stručnoj literaturi postoje podaci o stabilnosti, eventualno i roku upotrebe, biološkoj raspoloživosti, efikasnosti i podnošljivosti magistralnog leka, sa ciljem da se osigura izrada leka najvišeg kvaliteta s obzirom da se ne ispituju svi parametri njihovog kvaliteta i ne prolaze kroz kliničke studije.

Značaj izrade magistralnih lekova je izražen i u slučaju dermatoloških oboljenja poput ekcema različite etiologije, praćenih suvom kožom i svrabom. Izradom leka za pojedinačnog pacijenta, obezbeđuje se dovoljna količina leka (potreba od oko 250 g preparata nedeljno) u pogodnoj, emolijentnoj podlozi. Na ovaj način može se izbeći potencijalno opasna praksa razblaživanja registrovanih lekova za lokalnu terapiju kod dece, naročito česta kod primene kortikosteroidnih kremova. Uz lek, farmaceut može izdati i samu (praznu) podlogu/bazu, koja na koži pacijenta treba da ostvari emolijentno dejstvo, čija je primena naročito značajna između dva tretmana kortikosteroidnim preparatima [9, 10].

U apotekama i galenskim laboratorijama apoteka i bolničkih apoteka u Republici Srbiji izrađuje se veliki broj različitih magistralnih ili galenskih lekova u različitim farmaceutskim oblicima: kapi za uši, tvrde kapsule, kapi, tečni sprejevi i (ređe) gelovi za nos, kapi za oči, gelovi i masti za oči, rastvori za grgljanje i ispiranje usta, rastvori za desni, gelovi za usnu sluznicu, rastvori, emulzije i suspenzije za primenu na koži, oralni rastvori, oralne suspenzije, sirupi, masti, kremovi, gelovi, paste, praškovi za primenu na koži, jednodozni oralni praškovi, supozitorije, rektalni rastvori i rektalne masti i kremovi, vagitorije, vaginalni rastvori i vaginalni kremovi i gelovi [5, 6, 18, 19]. Kao galenski lekovi mogu se izrađivati i određene intravenske infuzije, sterilni rastvori za posebnu namenu (rastvori za čuvanje i perfuziju organa za transplantaciju, rastvori za peritoneumsku dijalizu) i preparati za irigaciju [19].

Magistralni i galenski lekovi sadrže obično aktivne supstance koje se koriste u terapiji različitih poremećaja, kao što su oboljenja kože, oka, uha, sluzokože nosa, usne duplje, urogenitalnog, kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog trakta, poremećaj ravnoteže elektrolita, endokrinološki poremećaji, neurološke i psihijatrijske bolesti. Raznovrsnost i brojnost aktivnih i pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav farmaceutskih oblika lekova, farmaceutsko-tehnoloških operacija i opreme koja se upotrebljava u postupku izrade lekova, zahtevaju posedovanje širokih i sveobuhvatnih

znanja i veština, svojstvenih isključivo farmaceutima, kao i kontinuiranu stručnu edukaciju. Izrada i izdavanje magistralnih i galenskih lekova podrazumeva i neposredan kontakt i razmenu informacija između farmaceuta i pacijenta, kao i farmaceuta i lekara, što doprinosi unapređenju farmaceutske zdravstvene zaštite.

3. Propisi i standardi o magistralnim i galenskim lekovima u Srbiji

Izrada i promet magistralnih i galenskih lekova u Republici Srbiji je sastavni deo farmaceutske zdravstvene delatnosti i odvija se u skladu sa *Zakonom o zdravstvenoj zaštiti* (Sl. glas. RS 107/2005, 72/2009, 88/2010, 99/2010 i 57/2011) [20], *Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* (Sl. glas. RS 30/2010 i 107/2012) [21] i pravilnicima koji su pripremljeni i usvojeni u skladu sa ovim propisima: Pravilnik o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj *medicini* (Sl. glas. RS 85/2011 [19], *Pravilnik o uslovima za izradu galenskih lekova* (Sl. glas. RS 10/2012 [22], *Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek* (Sl. glas. RS 27/2008 i 31/2008) [23].

Prema *Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* [21] magistralni i galenski lekovi predstavljaju vrste lekova.

Magistralni lek je lek izrađen u apoteci po receptu (formuli) za određenog pacijenta, odnosno korisnika, a galenski lek je lek izrađen na osnovu važećih farmakopeja ili magistralnih formula u galenskoj laboratoriji apoteke, u malim serijama (najviše do 300 gotovih pojedinačnih pakovanja po seriji) i namenjen je za pacijente apoteke, odnosno druge zdravstvene ustanove, odnosno drugog oblika zdravstvene službe (privatna praksa) kada ne postoji ili nije dostupan lek za koji je izdata dozvola za lek [21].

Galenski lek može da se izrađuje i u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke u zdravstvenoj ustanovi koja obavlja zdravstvenu delatnost na sekundarnom ili tercijarnom nivou, u količini koja je potrebna za obezbeđivanje zdravstvene zaštite pacijenata te zdravstvene ustanove. Galenski lek izrađen u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke se ne može naći u prometu na veliko, odnosno, u prometu na malo, međutim, može se vršiti snabdevanje i drugih zdravstvenih ustanova na sekundarnom, odnosno tercijarnom nivou zdravstvene zaštite za potrebe pacijenata tih zdravstvenih ustanova, na osnovu ugovora o isporuci određene količine galenskog leka izrađenog u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke, uz saglasnost ministarstva nadležnog za poslove zdravlja. Izrada magistralnih lekova i izrada galenskih lekova u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke se ne smatra proizvodnjom [21].

Prema *Zakonu o zdravstvenoj zaštiti* apoteka je dužna da na vidnom mestu istakne ime ovlašćenog farmaceuta, koji je odgovoran za izradu galenskih, odnosno,

magistralnih lekova, dok je farmaceutskom tehničaru zabranjeno da samostalno izrađuje galenske, odnosno magistralne lekove [20].

Pravilnikom o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini [19] propisan je spisak galenskih lekova koji se upotrebljavaju u humanoj medicini. Ovaj spisak obuhvata 418 galenskih lekova koji se izrađuju u skladu sa monografijama *Magistralnih formula 2008* (MF 2008) čak 280 galenskih lekova, *Formula magistrales et reagentia 1979* (FM 1979) 101 galenski lek, *Pharmacopoea Jugoslavica editio quarta* (Ph. Jug. IV) 34 galenska leka, *Deutscher Arzneimitel Codex* (DAC) 2 galenska leka i *Pharmacopoea Helvetica editio VI* (Ph. Helv. VI) 1 galenski lek.

Uslovi u pogledu prostora, opreme, kadra, kao i drugi uslovi za izradu galenskih lekova i Dobra praksa u izradi galenskih lekova propisani su *Pravilnikom o uslovima za izradu galenskih lekova* [22]. Prema ovom pravilniku, galenski lekovi se izrađuju isključivo u galenskoj laboratoriji za koju je nadležno ministarstvo izdalo dozvolu za izradu galenskih lekova, a koja se odnosi na određeni farmaceutski oblik galenskog leka i određeni galenski lek. Prilikom izrade galenskih lekova neophodno je, između ostalog, ispuniti sledeće zahteve koji se odnose na polazne supstance, prostorije, opremu, osoblje i kontrolu kvaliteta:

- za izradu galenskih lekova upotrebljavaju se polazne supstance koje odgovaraju monografijama iz važećih farmakopeja (kada one postoje), odnosno one aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance i poseduju sertifikat Dobre proizvođačke prakse za mesto proizvodnje aktivne supstance (ovaj sertifikat nije neophodan, ako proizvođač poseduje važeći sertifikat o usklađenosti aktivne supstance sa monografijom Evropske farmakopeje) [24];
- oprema galenske laboratorije treba da bude pogodna za upotrebu, prema tehničkim karakteristikama i kapacitetu, može redovno da se održava, kalibriše, čisti, i po potrebi, dezinfikuje ili steriliše po propisanim postupcima. Opremu je neophodno instalirati na način koji sprečava svaki rizik od greške ili kontaminacije;
- galenska laboratorija treba da ima zaključen ugovor o radu s punim radnim vremenom na neodređeno vreme sa najmanje jednim diplomiranim farmaceutom specijalistom iz oblasti farmaceutske tehnologije, sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci, i najmanje dva farmaceutska tehničara sa srednjom stručnom spremom, odnosno strukovna ili viša farmaceutska tehničara, sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci. Ukoliko zdravstvena ustanova, odnosno galenska laboratorija obavlja samostalno i kontrolu kvaliteta galenskih lekova, neophodno je da ima i najmanje jednog diplomiranog farmaceuta, specijalistu iz oblasti ispitivanja i kontrole kvaliteta lekova, odgovornog za kontrolu kvaliteta, sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci i najmanje jednog farmaceutskog

tehničara sa srednjom stručnom spremom, odnosno strukovnog ili višeg farmaceutskog tehničara, sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci;

- galenska laboratorija je dužna da obezbedi da se pre puštanja u promet izvrši kontrola kvaliteta svake serije galenskog leka, kao i da poseduje potvrdu o izvršenoj kontroli kvaliteta za svaku seriju galenskog leka.

Pravilnik o uslovima za izradu galenskih lekova [22] sadrži i principe Dobre prakse u izradi galenskih lekova, koji se odnose na:

- odgovornost, obuku i higijenu zaposlenih u galenskoj laboratoriji,
- prostor i opremu (uključujući mere za sprečavanje unakrsne kontaminacije, održavanje higijene prostora za izradu galenskih lekova, održavanje prostora za izradu galenskih lekova, prostor kontrolne laboratorije, obeležavanje i kvalifikaciju opreme za izradu galenskih lekova),
- dokumentaciju o izradi i kontroli galenskog leka,
- procedure i uputstva (za različite procese izrade i kontrole),
- evidentiranje podataka o izvršenoj kontroli kvaliteta, čuvanju i dostupnost dokumentacije o svakoj izrađenoj seriji galenskog leka (najmanje godinu dana posle isteka roka upotrebe galenskog leka),
- prijem i čuvanje polaznih materijala i izrađenih galenskih lekova,
- provere koje bi trebalo izvršiti pre početka izrade galenskog leka (da li su tehnološki postupak i kvalitet polaznih supstanci, materijala za pakovanje i gotovog galenskog leka definisani i potvrđeni, na osnovu propisane dokumentacije koja sadrži najmanje skraćeni postupak izrade, normativ za izradu i specifikaciju opreme koja se koristi u izradi),
- validaciju postupka izrade galenskog leka i metoda analize,
- kontrolu kvaliteta (fizičko-hemijsku, mikrobiološku, farmaceutsko-tehnološku kontrolu svake dostavljene serije polazne supstance, materijala za pakovanje i svake serije galenskog leka, kontrolu uslova radne sredine, kao i sve druge kontrole koje su neophodne),
- izradu sterilnih galenskih lekova, polazne supstance za izradu sterilnih galenskih lekova, postupke izrade sterilnih galenskih lekova, prostor i opremu za izradu sterilnih galenskih lekova, zone kontrolisanog pritiska opremljene laminarnim strujanjem vazduha, kriterijume izbora klase čistoće vazduha, izradu i kontrolu kvaliteta sterilnog galenskog leka.

Obeležavanje izrađenih galenskih lekova regulisano je *Pravilnikom o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek* [23]. Na spoljnjem pakovanju galenskog leka koji je izrađen u galenskoj laboratoriji apoteke, kao i na pakovanju kod koga unutrašnje pakovanje ujedno predstavlja i spoljnje pakovanje, moraju da budu navedeni sledeći podaci:

- ime leka i internacionalni nezaštićeni naziv aktivne supstance (INN) ako postoji, odnosno generičko ili hemijsko ime, a ukoliko ne postoji INN, odnosno generičko ili hemijsko ime, navodi se opšteprihvaćeno ime aktivne supstance;
- aktivne supstance (izražene kvalitativno i kvantitativno po jedinici doziranja, po jedinici zapremine, ili po jedinici mase);
- farmaceutski oblik (u skladu sa standardnom terminologijom Evropske farmakopeje, odnosno nacionalne farmakopeje), jačina (sadržaj u odnosu na jedinicu mase, odnosno zapremine ili po jedinici pojedinačnog doziranja) (kada lek sadrži jednu ili dve aktivne supstance, odnosno, do tri aktivne supstance, u skladu sa odobrenjem Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije prilikom odobravanja spoljnjeg pakovanja leka) i veličina pakovanja (u jedinicama mase, zapremine ili broja jedinica (doza));
- spisak pomoćnih supstanci koje imaju potvrđeno dejstvo/ulogu (koje su navedene u Prilogu 1. ovog pravilnika), a za lekove u obliku injekcija, lekove za lokalnu primenu i lekove za oftalmološku primenu obavezno se navode sve pomoćne supstance;
- način primene leka;
- upozorenje da se lek mora čuvati van domašaja dece, kao i druga potrebna upozorenja;
- datum isteka roka upotrebe leka (mesec i godina, bez slovnih skraćenica, uz napomenu „važi do: mesec i godina". Lek može da se upotrebljava do poslednjeg dana navedenog meseca. Na spoljnjem pakovanju leka navodi se i podatak o roku upotrebe leka u toku korišćenja leka nakon rastvaranja ili razblaženja i ako je to potrebno nakon prvog otvaranja unutrašnjeg pakovanja);
- način čuvanja leka, ako postoje posebni uslovi čuvanja (npr. čuvati do 25 °C; čuvati do 30 °C, čuvati na 2-8 °C u frižideru, čuvati u zamrzivaču (na spoljnjem pakovanju leka nije neophodno da se navede temperatura čuvanja, pod uslovom da je lek stabilan na temperaturi do 30 °C), čuvati u originalnom pakovanju ili čuvati kontejner dobro zatvoren (ukoliko je lek osetljiv na vlagu), čuvati u originalnom pakovanju ili držati kontejner u spoljnjem pakovanju (pri čemu treba navesti tačan naziv kontejnera u skladu sa standardnim izrazima) (ukoliko je lek osetljiv na svetlost); ne čuvati u frižideru, ne zamrzavati);
- posebne predostrožnosti kod odlaganja i uništavanja lekova;
- broj serije leka;
- način korišćenja leka čiji je režim izdavanja bez recepta (u skladu sa standardnom terminologijom Evropske, odnosno nacionalne farmakopeje).

Na unutrašnjem pakovanju galenskog leka navode se najmanje sledeći podaci: ime leka i INN, ako postoji, odnosno generičko ili hemijsko ime, a ukoliko ne postoji INN, odnosno generičko ili hemijsko ime, navodi se opšteprihvaćeno ime aktivne supstance; jačina leka; farmaceutski oblik; datum isteka roka upotrebe leka (mesec i godina); broj serije leka. Ako je unutrašnje pakovanje malo (kontejner veličine 10ml ili manje, npr. bočica, ampula i sl.) kao i kod unutrašnjeg pakovanja kod koga nije moguće navesti sve podatke, na unutrašnjem pakovanju koje se nalazi u spoljnjem pakovanju leka navode se sledeći podaci: 1) ime leka i INN ako postoji, odnosno generičko ili hemijsko ime, a ukoliko ne postoji INN, odnosno generičko ili hemijsko ime, navodi se opšteprihvaćeno ime aktivne supstance; 2) način primene leka; 3) sadržaj izražen u jedinicama mase, zapremine ili po jedinici doziranja; 4) broj serije leka; 5) datum isteka roka upotrebe leka (mesec i godina).

Prema *Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* [21] svaka serija galenskog leka mora imati sertifikat analize koji izdaje laboratorija koja obavlja kontrolu kvaliteta, a koja je u sastavu galenske laboratorije ili laboratorije koja ima dozvolu nadležnog ministrastva. Kvalitet magistralnih i galenskih lekova kontroliše Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, tako što utvrđuje da li lek odgovara propisanim standardima kvaliteta leka, na osnovu laboratorijske kontrole kvaliteta (u skladu sa evropskom ili nacionalnom farmakopejom ili drugim farmakopejama ili proverenim metodama analize, odnosno magistralnim formulama), odnosno, procene dokumentacije o kvalitetu leka (ocenom sertifikata analize kvaliteta leka koji izdaje galenska laboratorija - dokumentaciona kontrola kvaliteta).

U skladu sa odredbama *Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* [21] za magistralne i galenske lekove se ne izdaje dozvola za lek, a cenu magistralnog leka utvrđuje zdravstvena ustanova u kojoj se magistralni lek izrađuje, dok cenu galenskog leka utvrđuje zdravstvena ustanova u čijoj je galenskoj laboratoriji izrađen galenski lek. Ovaj propis reguliše i način, postupak i uslove za uništavanje galenskih i magistralnih lekova kojima je istekao rok upotrebe, za koje je utvrđena neispravnost u pogledu njihovog propisanog kvaliteta, kojima je zabranjen promet ili koji su povučeni iz prometa.

Nadzor nad izradom magistralnih i galenskih lekova u Republici Srbiji sprovodi ovlašćeni farmaceutski inspektor, u skladu sa odredbama *Zakona o zdravstvenoj zaštiti* [20], kojim je predviđena: zabrana izrade, odnosno izdavanja magistralnih lekova, ako se ne izrađuju u skladu sa zakonom; zabrana prometa na malo galenskih lekova, ukoliko ne ispunjavaju uslove za stavljanje u promet propisane zakonom ili uslove u pogledu kvaliteta propisanih zakonom; povlačenje iz prometa na malo i uništavanje magistralnog, odnosno, galenskog leka, odnosno njegove serije, u slučajevima predviđenim zakonom.

Nakon stupanja na snagu *Pravilnika o uslovima za izradu galenskih lekova* (Službeni glasnik RS, br. 10/2012) i *Pravilnika o galenskim lekovima koji se*

upotrebljavaju u humanoj medicini (Službeni glasnik RS, br. 85/2011), prema podacima Ministarstva zdravlja Republike Srbije, do aprila 2013. godine dozvolu za rad dobilo je 9 galenskih laboratorija u zdravstvenim ustanovama na primarnom nivou zdravstvene zaštite, a od toga je jedna dobila odobrenje za izradu sterilnih farmaceutskih preparata (preparati za oči) i sklapanje ugovora o snabdevanju drugih zdravstvenih ustanova izrađenim galenskim lekovima. *Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* (Službeni glasnik RS, br. 30/2012) predviđen je dvogodišnji period za usaglašavanje u pogledu uslova za izradu galenskih lekova u galenskim laboratorijama. Od stupanja na snagu navedenih pravilnika, do aprila 2013. godine, ni jedna galenska laboratorija bolničke apoteke nije dobila dozvolu za izradu galenskih lekova, zbog neusaglašenosti sa navedenim pravilnicima. Budući da je izrada galenskih lekova u bolničkim apotekama od izuzetnog značaja za pacijente tih zdravstvenih ustanova, ovakva situacija nameće probleme u snabdevanju pacijenata pojedinim neophodnim galenskim lekovima (na primer, Ministarstvo zdravlja je 12. februara dalo tumačenje br. 515-01-06250-1/20121-20 da do momenta usklađivanja uslova za izradu galenskih lekova u ustanovama Klinički centar Srbije i Vojnomedicinska akademija, sterilni rastvor za konzerviranje i ispiranje organa prilikom hirurških intervencija (koji je neophodan kod operacija na srcu) *može se izrađivati kao magistralni lek, na zahtev lekara, dok zdravstvene ustanove na sekundarnom i tercijarnom nivou treba da izvrše uvoz farmaceutski ekvivalentnog registrovanog leka*).

U nekim apotekama u Srbiji izrađuju se kao magistralni lekovi, preparati istog ili sličnog sastava kao registrovani lekovi domaćih ili stranih proizvođača i obeležavaju zaštićenim imenom registrovanog leka, što je u suprotnosti sa stručnim propisima.

Magistralni i galenski lekovi treba da imaju odgovarajući kvalitet i terapijsku efikasnost i moraju biti bezbedni, iako se stavljaju u promet bez prethodno izdate dozvole. Za razliku od lekova koji se proizvode industrijski u skladu sa standardima Dobre proizvođačke prakse (*eng*. Good Manufacturing Practices, GMP) [25] i koji u pogledu kvaliteta moraju da ispune stroge regulatorne zahteve u postupku dobijanja dozvole za stavljanje u promet, standardi za obezbeđivanje kvaliteta lekova koji se izrađuju u apotekama i bolničkim apotekama još uvek nisu dovoljno razvijeni. To je neretko imalo za posledicu ugrožavanje zdravlja pacijenata, u prvom redu parenteralnim preparatima nezadovoljavajućeg mikrobiološkog kvaliteta, sadržaja bakterijskih endotoksina ili zbog krupnih grešaka u pogledu izbora ili sadržaja polaznih supstanci [2]. Velika pažnja mora se posvetiti kvalitetu polaznih supstanci koje se koriste za izradu magistralnih i galenskih lekova. S obzirom da prečišćena voda relativno brzo podleže mikrobiološkoj kontaminaciji i promeni pH vrednosti, u stručnoj literaturi se naglašava da se za izradu nesterilnih lekova treba koristiti prečišćena voda koja je neposredno pre primene ključala 5 minuta, a zatim ohlađena do potrebne ili sobne temperature. Nemački kodeks o lekovima/Nove recepturne formule (DAC/NRF) propisuju *konzervisanu vodu* koja se izrađuje rastvaranjem 0,025 %

propilparahidroksibenzoata i 0,075 % metilparahidroksibenzoata u prečišćenoj vodi i koristi se za konzervisanje određenih farmaceutskih preparata. Isti propis navodi da se mikroorganizmi ne razvijaju u preparatu u kome je sadržaj etanola veći od 20 % ili 2-propanola veći od 15 %. Kvalitet magistralnih lekova se ne kontroliše, a utvrđeno je da su moguće greške, posebno u sadržaju lekovite supstance (maksimalno odstupanje kod magistralnih lekova je do 10 %). U Srbiji nisu rađena slična ispitivanja.

Rok upotrebe magistralnih i galenskih lekova treba da bude obeležen na njihovoj ambalaži i dat na osnovu ispitivanja stabilnosti ili podataka iz stručnih propisa, odnosno stručne literature. DAC/NRF u okviru monografija farmaceutskih preparata daje i podatak o roku upotrebe ali i druge informacije [26]. Korisni podaci o temperaturi čuvanja, roku upotrebe prema hemijskoj i fizičkoj stabilnosti čvrstih i polučvrstih farmaceutskih oblika mogu se naći u prilogu I MF 2008.

4. Propisi i standardi o lekovima izrađenim u apoteci u svetu

Prvi korak učinjen je u SAD 1996. godine, kada je u Američku farmakopeju USP23/NF18, The Fifth Supplement) [27] uvedena monografija koja sadrži elemente dobre prakse u izradi lekova u apotekama (<1161> *Pharmacy Compounding Practices*), koja je 2000. godine preimenovana tako da se odnosi na izradu nesterilnih farmaceutskih preparata (<795> *Pharmaceutical Compounding-nonsterile preparations*) (USP24/NF19) [28]. Ova monografija sadrži zahteve za nesterilne farmaceutske preparate koji se izrađuju kao magistralni lekovi, u pogledu: odgovornosti osoblja koje izrađuje lek; prostorija i opreme; stabilnosti izrađenih lekova uključujući rok trajanja; izbora polaznih supstanci; uslova za izradu, farmaceutskih proračuna, izbora pakovanja i obeležavanja magistralnih lekova, u skladu sa farmaceutskim oblikom (tvrde kapsule, praškovi za peroralnu ili primenu na koži, emulzije, rastvori i suspenzije za peroralnu, rektalnu ili primenu na koži, supozitorije); postupka izrade; evidenciji o sastavu leka, dokumentaciji o poreklu i serijskom broju polaznih supstanci, postupku izrade, količini i roku trajanja leka; kontroli kvaliteta; informisanju pacijenta o pravilnoj upotrebi i čuvanju leka. Dodatna monografija američke farmakopeje koja se odnosi na izradu sterilnih farmaceutskih preparata u apotekama (<797> *Pharmaceutical Compounding-sterile preparations*), uvedena je 2004. godine u USP27/NF22 [29]. U ovoj monografiji pod sterilnim farmaceutskim preparatima koji se izrađuju u apotekama, gde spadaju rastvori za čuvanje i perfuziju organa i tkiva, implanti/implantati, sterilni preparati za inhalaciju, injekcije, praškovi za injekcije, preparati za irigaciju, sprejevi sa dozatorom i preparati za oči, podrazumevaju se: a) farmaceutski preparati kojima se manipuliše u skladu sa uputstvima proizvođača, pri čemu su oni izloženi potencijalnoj kontaminaciji, i b) preparati koji sadrže nesterilne polazne supstance ili dolaze u kontakt sa nesterilnim komponentama i opremom, i moraju se sterilisati pre primene. Ova monografija sadrži i zahteve za: odgovornost osoblja; obezbeđivanje kvaliteta sterilnih farmaceutskih preparata, uključujući

kriterijume za procenu nivoa rizika (nizak, srednji ili visok); verifikaciju postupka izrade i sterilizacije; obuku osoblja i evaluaciju poznavanja rada pod aseptičnim uslovima; kvalitet i kontrolu radnih uslova; opremu; verifikaciju automatizovane opreme koja se koristi pri izradi infuzija za parenteralnu ishranu; ispitivanja gotovih farmaceutskih preparata; čuvanje i rok upotrebe; obezbeđivanje kvaliteta izrađenih sterilnih farmaceutskih preparata nakon izrade, uključujući edukaciju i trening osoblja; pakovanje, rukovanje, čuvanje i transport; obuku pacijenata ili lica koja primenjuju preparat; nadzor nad pacijentima i izveštavanje o neželjenim dejstvima; program obezbeđivanja kvaliteta sterilnih farmaceutskih preparata. Pored navedenih monografija, još tri monografije u USP34/NF29 sadrže bliže zahteve u pogledu: dobre prakse u izradi lekova u apotekama (<1075> *Good Compounding Practices*), obezbeđivanja njihovog kvaliteta (<1143> *Quality Assurance in Pharmaceutical Compounding*) i proračuna koji prethode izradi (<1160> *Pharmaceutical Calculations in Prescription Compounding*) [30].

Savet Evrope je pokrenuo inicijativu za razvoj i harmonizaciju standarda za obezbeđenje kvaliteta i bezbednosti lekova koji se izrađuju u evropskim apotekama na simpozijumu „*European cooperation and synergy in quality standards beyond the European Pharmacopoeia*" koji je održan 2007. godine u Strazburu, pod okriljem Evropskog direktorata za kvalitet lekova i zdravstvenu zaštitu (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, EDQM). Na ovom skupu su izneta iskustva o izradi lekova u apotekama u Velikoj Britaniji, Francuskoj, Italiji, Nemačkoj i Belgiji. EDQM je 2009. godine organizovao ekspertsku radionicu pod nazivom „*Promovisanje standarda za obezbeđivanje kvaliteta i bezbednosti lekova koji se izrađuju u apotekama za potrebe pacijenata*", na kojoj je usvojen zaključak da je neophodno da se definišu standardi za ovu kategoriju lekova u cilju poboljšanja njihovog kvaliteta, terapijske efikasnosti i bezbednosti [31]. Na osnovu zaključaka na navedenim stručnim skupovima pripremljena je *Rezolucija o zahtevima za obezbeđivanje kvaliteta i bezbednosti lekova izrađenih u apotekama za pacijente sa specijalnim potrebama* (*Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*) [32], koju je Komitet ministara Saveta Evrope usvojio januara 2011. godine. Rezolucija CM/ResAP(2011)1 se odnosi na države koje imaju članstvo u Komisiji za Evropsku farmakopeju, gde spada i Republika Srbija. Svrha usvajanja ovog dokumenta je da se smanje razlike u pogledu kvaliteta i bezbednosti lekova za humanu upotrebu izrađenih u apoteci ili bolničkoj apoteci, u odnosu na industrijski proizvedene lekove. U okviru Rezolucije CM/ResAP(2011)1 razrađeni su sledeći principi:

1. *dodata vrednost lekova izrađenih u apoteci i odgovornosti zdravstvenih radnika* (lekovi izrađeni u apoteci imaju dodatu vrednost ako su potrebni određenom pacijentu ili grupi pacijenata sa specifičnim potrebama, zbog medicinskih,

farmaceutskih ili ličnih razloga, a na nacionalnom tržištu nije registrovan i/ili dostupan farmaceutski ekvivalentan lek; odluku da se izradi lek trebalo bi da donesu zajedno farmaceut i lekar);

2. postupak izrade (pre izrade farmaceut treba da izvrši procenu rizika, sa ciljem da odredi nivo sistema obezbeđivanja kvaliteta koji bi trebalo primeniti tokom izrade leka, pri čemu se razmatraju: farmaceutski oblik i put primene leka; količina koja se izrađuje; farmakološko dejstvo leka za predviđeni put primene; terapijska širina; postupak izrade; izdavanje/promet leka (primer modela za procenu rizika pri izradi lekova u apoteci prikazan je u Prilogu 1); preporučeno je da se izrada preparata „visokog rizika" odvija u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse [33], dok bi izrada lekova „niskog rizika" trebalo da se usaglasi sa PIC/S Smernicama Dobre prakse u izradi lekova u zdravstvenim ustanovama (PIC/S PE 010-3)[2] [34], a mogu se koristiti i druge smernice čijom primenom može da se obezbedi ekvivalentan kvalitet, u zavisnosti od nacionalnih propisa i smernica);
3. *dosije o leku* (dosije o leku trebalo bi da se zahteva samo kod galenskih lekova, budući da kod magistralnih lekova uglavnom nije moguće da se on kompletira, jer se time odlaže snabdevanje pacijenta lekom, već farmaceut i lekar koji propisuje lek razmatraju rizik koji za pacijenta predstavlja izrada leka bez dosijea, potreban nivo sistema obezbeđivanja kvaliteta, i rizik koji je povezan sa nedostupnošću leka; dosije o leku trebalo bi da sadrži: a) dokaze o dodatoj vrednosti leka izrađenog u apoteci; b) dokaze da aktivna supstanca, pomoćne supstance i pakovanje ispunjavanju relevantne zahteve, uzimajući u obzir specifične potrebe pacijenta; c) postupak izrade i, gde je primenljivo, ispitivanja; d) dokumentaciju o razvoju postupka izrade; e) način upotrebe leka, i to informacije za pacijenta i lekara koji je propisao lek; sadržaj i obim dosijea o leku (Prilog 2) zavise od procenjenog rizika, što se mora dokumentovati);
4. *registracija/autorizacija* (dobijanje dozvole za stavljanje u promet) (ako se lek izrađuje u potpunosti u skladu sa smernicama GMP u obimu koji je sličan

[2] Komitet PIC/S je usvojio Smernice Dobre prakse za izradu lekova u zdravstvenim ustanovama (*PIC/S Guide to Good Practices for Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments*) (PIC/S PE 010-3) aprila 2008. godine. Članice PIC/S-a su regulatorna tela iz 41 zemlje, a njihov glavni cilj je razvoj, harmonizacija i implementacija standarda za izradu lekova za humanu upotrebu u zdravstvenim ustanovama. Struktura dokumenta PIC/S PE 010-3 je slična strukturi smernica dobre proizvođačke prakse za industriju (*PIC/S PE 009-10*) i sadrži devet poglavlja i dva aneksa (Aneks 1 odnosi se na izradu sterilnih lekova, a Aneks 2 na izradu nesterilnih tečnih lekova, masti i kremova) [34].

industrijskoj proizvodnji i distribuira i ako se na tržištu nalazi registrovani lek ili farmaceutski ekvivalentan lek, kompetentna regulatorna tela treba da razmotre zahtev za izdavanje dozvole za lek koji je izrađen u apoteci);

5. *obeležavanje magistralnih i galenskih lekova* (na signaturi se navode: naziv, adresa i broj telefona apoteke u kojoj se izdaje lek; naziv i adresa apoteke u kojoj je izrađen lek; ime leka, ako postoji; kompletan kvalitativan sastav i količina aktivne supstance; serijski broj, ako postoji; rok upotrebe ili informacije o ograničenjima za upotrebu; posebni uslovi čuvanja ili upozorenja o rukovanju lekom; uputstvo za lek, upozorenja i mere predostrožnosti; put primene leka);
6. *usklađenost sa zahtevima farmakopeje* (kada je moguće, lek se izrađuje u skladu sa monografijom u nacionalnoj farmakopeji ili nacionalnim formulama, aktivne i pomoćne supstance, farmaceutski oblik i pakovanje moraju da budu usklađeni sa zahtevima odgovarajućih poglavlja i monografija Evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje, a kada oni nisu primenljivi ili ne postoje, hemijski, farmaceutski i mikrobiološki kvalitet polaznih supstanci mora da ispunjava zahteve za farmaceutsku upotrebu i to bi trebalo da se pokaže validiranim metodama);
7. *rekonstitucija lekova* (rekonstitucija registrovanih lekova izvodi se u bolničkoj apoteci prema uputstvu koje je navedeno u sažetku karakteristika leka ili uputstvu za lek, pod uslovom da su ispunjeni zahtevi za izradu sterilnih preparata; rekonstitucija lekova „niskog rizika" može da se sprovodi i na bolničkom odeljenju, a pre toga farmaceut treba da odobri pisane procedure i da obezbedi da osoblje uključeno u rekonstituciju ima odgovarajuću obuku; budući da se rekonstitucija ne smatra postupkom za izradu farmaceutskih preparata, nacionalna regulatorna tela treba da razviju, u saradnji sa relevantnim profesionalnim telima, specijalne propise ili vodiče/smernice);
8. *dozvola za izradu lekova* (apoteka mora da ima dozvolu za izradu lekova koja je izdata od strane kompetentnih regulatornih tela[3]; u nekim evropskim zemljama postoje kompanije u kojima se izrađuju lekovi za apoteke, i one moraju imati dozvolu za izradu/proizvodnju lekova uz potpunu usaglašenost sa smernicama GMP);
9. *transparentnost i bezbednost* (trebalo bi da postoji sistem za evidentiranje i praćenje svih problema u pogledu kvaliteta i bezbednosti koji se pojave tokom

[3] U RS za otvaranje apoteke i obavljanje zdravstvene delatnosti potrebno je rešenje zdravstvenog inspektora Ministarstva zdravlja o ispunjenosti uslova za njeno obavljanje.

izrade ili upotrebe izrađenih lekova, i o njima bi trebalo da se obaveste nacionalni nadležni organi, naročito u slučaju lekova „visokog rizika”; poželjno je da se vodi evidencija o svim galenskim lekovima, na nacionalnom nivou (ime i kompletan sastav lekova);

10. *racionalna upotreba* (poželjno je da se razvija saradnja sa stručnjacima na klinikama u cilju racionalne upotrebe lekova koji se izrađuju u apoteci);
11. *nadzor* (podaci iz dosijea o leku (o hemijskom, farmaceutskom i mikrobiološkom kvalitetu lekova) moraju biti dostupni za inspekciju ili na zahtev nadležnih organa, sa ovlašćenjima da obustave izradu lekova);
12. *komunikacija sa pacijentima i pružanje informacija o lekovima* (za lekove izrađene u apoteci nije neophodno uputstvo za lek, pa bi trebalo da se pacijentu saopšte najznačajnije informacije o upotrebi leka, uključujući terapijske indikacije u nekim specifičnim slučajevima, u skladu sa dosijeom o leku);
13. *distribucija lekova koji su izrađeni u apoteci* (apoteke ili kompanije[4] u kojima se izrađuju lekovi na zahtev drugih apoteka trebalo bi da primenjuju principe Dobre prakse u distribuciji (Good distribution practices, GDP); ne bi trebalo da se vrši izvoz/uvoz lekova koji su izrađeni u apoteci, između zemalja članica Konvencije o elaboraciji Evropske farmakopeje, osim u slučaju kada je to neophodno zbog specijalnih potreba pacijenata i ukoliko postoji bilateralni sporazum, sve dok se ne usaglase zahtevi za kvalitet za lekove za koje nije potrebno izdavanje dozvole i dok ne budu definisane kompetencije inspektorata).

Preporučeno je da vlade zemalja potpisnica Konvencije o elaboraciji Evropske farmakopeje uvrste principe Rezolucije CM/ResAP(2011)1 u nacionalnu regulativu u obliku smernica.

5. Farmaceutski preparati (Ph. Eur. 7.7)

U sedmom dodatku Evropske farmakopeje 7.0 (Ph. Eur. 7.7) [35], koji je stupio na snagu 2013. godine, uvedena je monografija pod naslovom *Farmaceutski preparati* (04/2013:2619 *Pharmaceutical preparations* (*Pharmaceutica*)), kao referentna monografija za standarde Evropske farmakopeje o aktivnim supstancama, pomoćnim supstancama i farmaceutskim oblicima, koji se primenjuju u izradi farmaceutskih preparata, ali nisu smernice kako da se preparat izradi. U ovoj monografiji farmaceutski preparati se definišu kao *lekovi koji sadrže aktivne supstance, mogu da sadrže pomoćne supstance (ekscipijense), u farmaceutskom obliku koji je pogodan za primenu, kada je*

[4] U nekim zemljama postoje kompanije koje imaju dozvolu za izradu lekova.

neophodno, nakon rekonstitucije, i u pogodnom i na odgovarajući način obeleženom pakovanju. Razlikuju se dve kategorije farmaceutskih preparata: farmaceutski preparati za koje se izdaje dozvola od strane kompetentnog regulatornog tela i farmaceutski preparati za koje se ne izdaje dozvola i izrađuju se zbog specifičnih potreba pacijenata, u skladu sa odgovarajućim propisima.

Farmaceutski preparati za koje se ne izdaje dozvola dele se u dve kategorije: farmaceutski preparati koji se izrađuju za pacijenta ili grupu pacijenata i izdaju se neposredno nakon izrade (*eng*. extemporaneous preparations) (što odgovara kategoriji magistralnih preparata); farmaceutski preparati koji se izrađuju unapred i čuvaju dok ne stigne zahtev za njihovo izdavanje (*eng*. stock preparations) (odgovarali bi galenskim preparatima). Ova monografija je usaglašena sa opštim monografijama farmaceutskih oblika u Ph. Eur. 7.0. Monografija *Farmaceutski preparati* (04/2013:2619) u Ph. Eur. 7.7 sadrži i etička načela i smernice koje se odnose na izradu farmaceutskih preparata za koje se ne izdaje dozvola, uključujući procenu rizika koja obuhvata:

- procenu kritičnosti različitih parametara (npr. kvalitet aktivnih supstanci, pomoćnih supstanci i kontejnera/unutrašnjeg pakovanja; postupak izrade; stepen i značaj ispitivanja; stabilnost preparata) za kvalitet preparata, i
- rizik koji farmaceutski preparat može da predstavlja za određenu grupu pacijenata.

Navodi se takođe da kvalitet polaznih supstanci mora da bude u skladu sa zahtevima odgovarajućih specifičnih monografija (kada postoje) ili opštih monografija Ph. Eur. 7.0 [36] (npr. *Supstance za farmaceutsku upotrebu* (*2034*), *Ekstrakti* (*0765*), *Preparati biljnih droga* (*1434*)). Kada ne postoje specifične monografije polaznih supstanci, njihov kvalitet mora da bude u skladu sa namenom i pratećim rizikom. Ukoliko fizičko-hemijske osobine aktivnih supstanci i funkcionalne karakteristike pomoćnih supstanci, kao što su raspodela veličina čestica, viskozitet, polimorfizam, imaju kritičan značaj za postupak izrade i kvalitet farmaceutskog preparata, one se moraju identifikovati i kontrolisati. Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata i izbor pakovanja treba da budu u skladu sa opštim monografijama Ph. Eur. 7.0 (*5.1.1. Metode izrade sterilnih preparata; 5.1.3. Efikasnost konzervisanja; 5.1.4. Mikrobiološki kvalitet nesterilnih farmaceutskih preparata i supstanci za farmaceutsku upotrebu; 5.1.8. Mikrobiološki kvalitet biljnih lekova za oralnu upotrebu; 3.1. Materijali koji se koriste za izradu ambalaže ;3.2. Kontejneri*). Lice odgovorno za izradu, u skladu sa procenjenim rizikom, mora da obezbedi, uz odgovarajući stepen pouzdanosti, da tokom celokupnog roka upotrebe farmaceutski preparat ima zadovoljavajući kvalitet i da je pogodan za predviđenu namenu. Za galenske preparate moraju da se utvrde uslovi čuvanja i rok upotrebe na osnovu rezultata analiza ili profesionalnom odlukom koja može da se zasniva na literaturnim podacima.

Monografijom *Farmaceutski preparati* (04/2013:2619) u Ph. Eur. 7.7 propisana su ispitivanja preparata koji se izrađuju bez dozvole, koja mogu da se sprovedu kod većine farmaceutskih preparata: izgled (npr. veličina, oblik i boja), identifikacija i određivanje sadržaja aktivnih supstanci i specifilnih pomoćnih supstanci (kao što su konzervansi), ispitivanje čistoća (npr. ispitivanje degradacionih proizvoda, rezidua rastvarača ili drugih srodnih nečistoća, sterilnosti, ispitivanje bezbednosti (npr. ispitivanje bezbednosti bioloških lekova), ujednačenost sadržaja kod jednodoznih farmaceutskih preparata, referentnih standarda. Obeležavanje i čuvanje farmaceutskih preparata treba da bude u skladu sa opštim monografijama farmaceutskih preparata Evropske farmakopeje 7.0.

6. Dobra apotekarska praksa u Srbiji

Farmaceutska komora Srbije (FKS) usvojila je dokument Dobre apotekarske prakse (DAP) u junu 2013. godine [37], koji je pripremljen na osnovu dokumenta Dobra apotekarska praksa, Zajedničke FIP[5]/SZO[6] smernice za Dobru apotekarsku praksu: Standardi za kvalitet farmaceutskih usluga[7]. DAP predstavlja osnovu za obezbeđivanje kvaliteta aktivnosti i usluga farmaceutske prakse. Neposredni ciljevi izrade standarda DAP-a su da se defininiše i standardizuje farmaceutska usluga i aktivnosti farmaceuta u apoteci, da se uniformišu procesi rada u apotekama što doprinosi povećanju kvaliteta usluge i proizvoda, da se definiše način rada koji doprinosi minimalizaciji grešaka u radu i dopune zahtevi koje apoteka mora da ispuni u smislu prostora, opreme i kadra, a koji su definisani zakonskim propisima.

Izrada magistralnih lekova u Republici Srbiji prepoznata je dokumentom DAP-a kao jedna od osnovnih aktivnosti farmaceuta u okviru uloge 1 (*Izrada, nabavka, skladištenje, čuvanje, distribucija, administriranje, izdavanje lekova i medicinskih sredstava, odlaganje farmaceutskog otpada*). U odeljku X ovog dokumenta navedeni su sledeći standardi za izradu i snabdevanje magistralnih lekova:

- nabavku polaznih (aktivnih i pomoćnih) supstanci potrebno je vršiti iz pouzdanih izvora snabdevanja;
- polazne supstance i materijal za pakovanje moraju biti farmakopejskog kvaliteta, odnosno ako nisu oficinalne, moraju odgovarati specifikaciji

[5] Međunarodna farmaceutska federacija (*fra*. Federation Internationale Pharmaceutique, FIP)

[6] Svetska zdravstvena organizacija (*eng*.World Health Organisation, WHO)

[7] Good Pharmacy Practice, Joint FIP/WHO Guidelines on GPP: Standards for quality of pharmacy services, 2011.

proizvođača, sa pratećim sertifikatom analize. Sertifikat analize je datiran, potpisan i sadrži naziv i adresu originalnog proizvođača supstance. Ako postoji bilo kakva sumnja u ispravnost dobijenog sertifikata ili supstance, mora se uraditi ponovna analiza i provera kvaliteta. Nakon prijema u apoteku obavezna je kvalitativna analiza u cilju identifikacije supstanci pomoću standardnih reagenasa u skladu sa uputstvom koje daje farmakopeja. Neophodno je vođenje evidencije izvršene kontrole i dodela internog kontrolnog broja (mora biti sledljiv do datuma prijema u apoteku, serije i roka upotrebe supstance, naziva dobavljača i ostalih relevantnih podataka). Interni kontrolni broj se upisuje na signaturu/etiketu pakovanja ispitane serije supstance, gde se mora upisati i rok trajanja supstance ukoliko to proizvođač nije označio. Pri otvaranju originalnog pakovanja, obavezno naznačiti datum otvaranja i vidno označiti da je pakovanje otvoreno (precrtavanjem). Materijal za pakovanje, odnosno primarna ambalaža koja je u kontaktu sa magistralnim lekom, mora imati potvrdu o zdravstvenoj ispravnosti, koju dostavlja dobavljač.

- neophodno je preduzeti sve korake da se obezbedi siguran sistem rada, tj. da radni uslovi omogućavaju bezbednost pacijenata i zaposlenih. Neispitane supstance i supstance koje nemaju odgovarajuću potrebnu dokumentaciju, moraju se čuvati na posebno izdvojenom i obeleženom mestu sve dok se ne obave radne aktivnosti koje omogućavaju da se mogu naći u prometu. Pri punjenju stojnica potrebno je proveriti ispravnost i identičnost signatura na stojnici i originalnom pakovanju. Potrebno je voditi evidenciju izrađenih lekova i obezbediti sledljivost izrađenog i izdatog leka;
- oprema, posuđe i predmeti koji se koriste za izradu magistralnih lekova moraju biti u ispravnom stanju, čisti i od pogodnog materijala. Pored svakog uređaja mora postojati pisano uputstvo o načinu upotrebe tog aparata. Neophodno je vršiti redovno održavanje, kontrolu ispravnosti rada i baždarenje/etaloniranje opreme i uređaja koji se koriste uz vođenje evidencije o navedenim aktivnostima. Ukoliko je oprema neispravna, na vidnom mestu mora biti jasno naznačeno „*neispravno, nije za upotrebu!*”;

izradu magistralnih lekova obavlja farmaceut uz saradnju farmaceutskog tehničara koji obavlja zadatke koje mu dodeli farmaceut i uz nadzor i prisustvo farmaceuta, a u pojedinim slučajevima izradu magistralnih lekova može obavljati farmaceutski tehničar, uz nadzor farmaceuta, po proskripcijama koje je pregledao i odobrio farmaceut. Izrada lekova se izvodi prema propisima farmakopeja ili drugih dostupnih stručnih propisa. Pre izrade neophodno je proveriti da li su koncentracije/doze aktivnih sastojaka u skladu sa važećim propisima farmakopeje i druge stručne literature, a po potrebi izvršiti korekciju. Korekcija se vrši i ako se uoči postojanje inkompatibilije. U izradi magistralnih lekova u aseptičnim uslovima neophodno je poštovati uslove i postupak koji zahteva aseptični način izrade magistralnih lekova.

Potrebno je voditi evidenciju o svim izrađenim magistralnim lekovima, a na signaturi se u momentu izrade obavezno upisuje datum izrade i rok upotrebe. Izrađene količine moraju biti evidentirane kroz evidenciju izrađenih lekova, a na signaturi se u momentu izrade, pored ostalih podataka, obavezno mora upisati datum izrade i rok upotrebe. U slučaju postojanja dileme vezane za tehnologiju izrade nekog magistralnog leka, potrebno je potražiti savet i mišljenje specijaliste farmaceutske tehnologije, odnosno uputiti pacijenta u apoteku gde radi specijalista farmaceutske tehnologije. Pakovanje se vrši u odgovarajuću ambalažu koja ima odgovarajući kvalitet koji je propisan farmakopejom. O svim izrađenim magistralnim lekovima u apoteci vodi se evidencija. Signiranje preparata je na srpskom jeziku u skladu sa važećim zakonskim propisima iz ove oblasti. Kod lekova namenjenih za spoljašnju upotrebu mora postojati naznaka „za spoljašnju upotrebu". Na signaturi je potrebno čitko napisati: kratko uputstvo o upotrebi leka, datum izrade leka, paraf farmaceuta koji je izradio lek, rok upotrebe (ukoliko je definisan u stručnim propisima), broj pod kojim je recept zaveden u evidenciji izrađenih magistralnih lekova, način čuvanja leka (u slučaju kada postoje posebni zahtevi za čuvanje leka), naziv i koncentraciju konzervansa ako ga lek sadrži. Ukoliko je potrebno, obezbediti pomoćnu signaturu koja daje dodatna uputstva ili upozorenja koja se odnose na lek.

U bolničkoj apoteci signiranje magistralnih lekova je na latinskom jeziku i bez uputstava, jer izrađeni lek ne ide u ruke pacijentu, već u ruke zdravstvenom radniku (ostali elementi su isti kao što je gore navedeno). Pakovanje se vrši u odgovarajuću ambalažu čiji kvalitet odgovara zahtevima farmakopeje. Ukoliko je potrebno, dati obimnije uputstvo pacijentu o upotrebi leka. Dužnost farmaceuta je da to uputstvo napiše na posebnom papiru i overi štambiljom i potpisom. Tokom izdavanja magistralnog leka, pacijentu obavezno skrenuti pažnju na način i dužinu korišćenja leka, način čuvanja, rok upotrebe neotvorenog i otvorenog leka (posebno važno kod lekova izrađenih u aseptičnim uslovima). Savetovanje pacijenata/korisnika obavlja se kao i kod ostalih lekova, u skladu sa opštim standardima savetovanja pacijenta u okviru Dobre apotekarske prakse (DAP) [37].

Farmaceutska komora Srbije (FKS) je zvaničnim obraćanjem Ministrastvu zdravlja, aprila 2013. godine, ukazala na trenutnu situaciju i između ostalog, istakla da se galenski lek ne može izrađivati kao magistralni, kao i da je neophodno proširenje spiska galenskih lekova koji se upotrebljavaju u humanoj medicini. FKS je dokument DAP dostavila Ministarstvu zdravlja RS na usvajanje; prvi tekst DAP-a dostavljen je 2008. godine, a najnoviji DAP je upućen u Ministarstvo zdravlja RS u junu 2013. Očekuje se razmatranje ovog značajnog dokumenta od strane Ministarstva zdravlja.

7. Zaključak

Savremeni koncept lečenja pacijenta kao pojedinca sa specifičnim terapijskim potrebama i potrebe zdravstvenih sistema da se obezbedi alternativno snabdevanje pacijenata lekovima u situacijama kada iz različitih razloga proizvođači lekova nisu u mogućnost da zadovolje potrebe tržišta, doprinose značaju izrade magistralnih i galenskih lekova. Stoga ovaj vid farmaceutske zdravstvene delatnosti zahteva kontinuirano unapređenje znanja i veština farmaceuta i usaglašavanje/harmonizaciju propisa i standarda za obezbeđivanje kvaliteta ove vrste lekova na međunarodnom i nacionalnom nivou (kao što su monografija Farmaceutskih preparata (04/2013:2619) u sedmom dodatku Evropske farmakopeje (Ph. Eur. 7.7), Rezolucija Saveta Evrope CM/ResAP (2011)1, monografije 795 i 797 u Američkoj farmakopeji (USP34/NF29) i deo Dobra praksa u izradi lekova u dokumentu Dobre apotekarske prakse (DAP) (FKS, 2013).

Prilog 1. ***Primer modela za procenu rizika pri izradi lekova u apoteci prema Rezoluciji CM/ResAP(2011)1*** [32]

Kriterijumi za procenu rizika *

1. Tip preparata

a. parenteralni preparati = 5
b. preparati za oči koji se primenjuju na ozleđeno oko ili pri hirurškim intervencijama = 4
c. preparati za inhalaciju = 4
d. sterilni farmaceutski oblici za oralnu, sublingvalnu i rektalnu primenu = 4
e. preparati za primenu na koži i preparati za transdermalnu primenu = 4
f. farmaceutski oblici za oralnu, sublingvalnu i rektalnu primenu = 3
g. preparati za oči koji se primenjuju na intaktno oko = 1
h. preparati za primenu na koži i preparati za transdermalnu primenu / nesterilni farmaceutski oblici = 1

2. Količina (broj gotovih pakovanja leka) koja se izrađuje tokom jedne godine

U zavisnosti od vrste preparata i količine koja se izrađuje tokom jedne godine, definiše se faktor rizika od 1 do 5, uzimajući u obzir nacionalnu legislativu i vodiče. Preporučuje se da se definiše poseban set faktora rizika (1-5) za sledeće vrste preparata, pri čemu je faktor rizika 1 kada se izrađuju vrlo male količine:

a. tečni preparati i čvrsti preparati (npr. praškovi);
b. preparati za oralnu upotrebu (čvrsti farmaceutski oblici);
c. preparati za rektalnu upotrebu;
d. preparati za primenu na koži i transdermalnu primenu;
e. preparati za oči.

3. Farmakološko dejstvo lekovite supstance**

a. vrlo jako = 5
b. jako = 3
c. slabo = 1

** Pri gradaciji farmakološkog efekta lekovite supstance trebalo bi razmotriti da li postoji monografija u Evropskoj ili nacionalnoj farmakopeji, njenu kancerogenost, mutagenost, ekotosikološki aspekt, rizik za alergije, terapijsku širinu, doziranje, stabilnost (uticaj svetlosti, kiseonika, temperature, promene pH), hemijski i mikrobiološki kvalitet.

4. Postupak izrade

a. punjenje pod aseptičnim uslovima = 5
b. završna sterilizacija = 4
c. rastvaranje, mešanje koje nije u svrhu rekonstitucije = 2
d. razblaživanje u cilju rekonstitucije = 2
e. punjenje (ne-sterilnih preparata) = 1

5. Snabdevanje

a. isključivo van apoteke = 5
b. uglavnom van apoteke (I:E ≈ 1:2) = 4
c. u apoteci i van apoteke (I:E ≈ 1:1) = 3
d. uglavnom u apoteci (I:E ≈ 2:1) = 2
e. isključivo u apoteci = 1

* Svakom kriterijumu dodeljen je faktor rizika. Vrednost faktora rizika kreće se od 1 do 5. Množenjem faktora rizika za svih pet grupa kriterijuma dobija se broj na osnovu koga se određuje nivo sistema obezbeđivanja kvaliteta koji je potreban tokom izrade preparata. Ako je broj veći od 100, izrada ima oznaku „visokog rizika”, a ako je manji od 100, izrada se smatra „niskorizičnom”.

Prilog 2. ***Sadržaj dosijea o leku koji se izrađuje u apoteci prema Rezoluciji CM/ResAP(2011)1)*** [32]
1. Dodata vrednost i postupak izrade leka a. opis postupka izrade; b. dokazi o dodatoj vrednosti leka.
2. Sastav a. uloga; b. dokazi da aktivna supstanca, pomoćne supstance i pakovanje ispunjavanju relevantne zahteve, uzimajući u obzir specifične potrebe pacijenta; c. specifikacije i sledljivost polaznih supstanci; d. specifikacije za materijale za pakovanje, i dr.;
3. Kontrola kvaliteta tokom izrade leka i kontrola gotovog leka a. specifični postupci; b. zapisi o izrađenim serijama.
4. Kontrola kvaliteta tokom izrade leka i kontrola gotovog leka a. uzorkovanje; b. analitičke metode; c. kriterijumi prihvatljivosti, i dr.
5. Rezultati o probnim serijama (informacije o razvoju leka i evaluacija postupka izrade, uključujući ispitivanja)
6. Validacija a. validacija postupka izrade; b. validacija analitičkih metoda.
7. Procena stabilnosti a. plan studije stabilnosti; b. razmatranje podataka o stabilnosti, i dr. c. uputstvo za lek.

Literatura

1. Remington – The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2012.
2. Lam C. Pharmacy compounding – regulatory issues [Internet]. Oakland (CA): Kaiser Permanente [cited 2013 Aug 10]. Available from: http://regulatory.usc.edu/Articles/PharmacyCompounding.pdf.
3. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 710.
4. Puckett A. Preventing Compounding Errors [Internet] Laramie (WY): University of Wyoming, School of Pharmacy [cited 2013 Aug 10]. Available from: http://pharmacyboard.state.wy.us/newsletters/WY122011.pdf.
5. Katalog magistralnih lekova/preparata i galenskih lekova/preparata koji se izrađuju u Apoteci „Beograd" [Internet]. Apoteka „Beograd" [cited 2013 Aug 10]. Available from: http://www.apotekabeograd.co.rs/download/katalog_lekova.pdf
6. Magistralni lekovi/preparati [Internet]. Apoteka „Beograd" [cited 2013 Aug 10]. Available from: http://www.apotekabeograd.co.rs/sr/preparati.php?c=2.
7. Fenton-May V. Preparation in the hospital pharmacy:from the past to the present and, hopfully, beyond; Eur J Hosp Pharm 2012;19.
8. Carvalho M, Taylor K, Tuleu C. Whay do we need hospital pharmacy preparation?; Eur J Hosp Pharm 2012;19.
9. Bubić Pajić N, Pantelić I, Savić S, Vuleta G. Tečni farmaceutski preparati za primenu u pedijatriji izrađeni ex tempore. Arh farm. 2012;62(3):252-66.
10. Vuleta G, Pantelić I, Savić S. Magistralni i galenski lekovi u dermatologiji – prošlost ili sadašnjost. Arh farm. 2013;63(2):129-46.
11. Dooms M, Pincé H, Simoens S. Do we need authorized orphan drugs when compounded medications are available? J Clin Pharm Ther. 2013;38(1):1-2.
12. The United States Pharmacopoeia 34, The National Formulary 29 (USP/NF), United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2011.
13. Kaakeh R, Sweet B, Reilly C, Bush C, DeLoach S, Higgins B et al. Impact of drug shortages on U.S. health systems. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(19):1811-9.
14. Johnson TJ. Drug shortages: An increasing problem for patients and clinicians. S D Med. 2011;64(1):14-5.
15. Ventola CL. The drug shortage crisis in the United States: causes, impact, and management strategies. P&T. 2011;36(11):740-57.
16. Fox E, Birt A, James K, et al. ASHP guidelines on managing drug product shortages in hospitals and health systems. Am J Health Syst Pharm. 2009;66:1399–406.

17. FIP World Congress 31. August – 5. September 2013. Dublin [Internet] Available from: http://www.fip.org/dublin2013/Dublin/2033/Welcome/
18. Magistralne formule 2008, Beograd: Farmaceutsko društvo Srbije; 2008.
19. Pravilnik o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini, Službeni glasnik RS, br. 85/2011.
20. Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Službeni glasnik RS, br. 107/2005, 72/2009, 88/2010, 99/2010 i 57/2011.
21. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije, Sl. glasnik RS, br. 30/2010 i 107/2012.
22. Pravilnik o uslovima za izradu galenskih lekova, Službeni glasnik RS, br. 10/2012.
23. Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek, Službeni glasnik RS, br. 41/2011.
24. Smernice Dobre proizvođačke prakse, Službeni glasnik RS, br. 86/2010.
25. Smernice Dobre proizvođačke prakse, Službeni glasnik RS, br. 28/2008.
26. Deutscher Arzneimittel Codex/Neues Rezeptur Formularium (DAC/NRF), Stuttgart: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn Deutscher Apotheker Verlag; 2007.
27. The fifth supplement of the The United States Pharmacopoeia, 23th rev., and The National Formulary 18th ed. (USP23/NF18, The Fifth Supplement). Rockville, MD, United States Pharmacopoeial Convention, 1996;3531-5.
28. The United States Pharmacopoeia, 24th rev., and The National Formulary 19th ed. (USP24/NF19). Rockville, MD, United States Pharmacopoeial Convention, 2000. 3531-5.
29. The United States Pharmacopoeia, 27th rev., and The National Formulary 22nd ed. (USP27/NF22). Rockville, MD, United States Pharmacopoeial Convention, 2004. 2350-70.
30. The United States Pharmacopoeia 34th edition, The National Formulary 29th edition (USP34/NF19), United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2011.
31. Expert Workshop Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients Proceedings. 24, September 2009, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Strasbourg.
32. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe, Comittee of Ministers, 2011, [cited 2013 Apr 15]. Available from: https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM
33. Commision Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2003; L 262/22 – 26.

34. PIC/S Guide to Good Practices for Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments [Internet]. 2008 Oct 01 [cited 2013 Aug 10]. Available from: http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf
35. European Pharmacopoeia 7th Edition, Supplement 7.7, Strasbourg, EDQM, 2012. 5291-3.
36. European Pharmacopoeia 7th Edition, Strasbourg, EDQM, 2010.
37. Dobra apotekarska praksa, Farmaceutska komora Srbije, 2013. Available from: http://www.farmkom.rs/index.php?option=com_content&view=article&id=282:dap-javna-rasprava&catid=92:fp-opsirnije

Extemporaneous drugs and stock preparations – legislation aspects and standards

Ljiljana Đekić*, Bojan Čalija, Gordana Vuleta

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical technology and cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

* E-mail: ljiljanadjek@gmail.com; Tel: +381113951359

Summary

Nowadays, registered drugs available on market do not always meet the needs of individual patients. This emphasizes importance of pharmaceutical skills and knowledge required for drug compounding. The need for compounded drugs has been driven by: limited choice of doses and dosage forms of registered drugs available on market (especially for pediatric patients), shortage of the orphan drugs, and requirements for combinations of two or more active pharmaceutical ingredients in the same dosage form. Furthermore, the problem of sudden drug shortages can be solved by drug compounding which is of great importance for every health care system. Current opinion of pharmaceutical practitioners concerning drug compounding is defined by documents such as: Ph. Eur 7.7 monograph Pharmaceutical Preparations (04/2013:2619), EU resolution CM/ResAP (2011)1, USP34/NF29 monographs 795 and 797, and Good Pharmacy Practice (part Good Compounding Practice).

***Keywords*:** extemporaneous drugs, stock preparations, pharmaceutical prepartions, legislation aspects of compounded drugs

Arh.farm. 2013;63: 470 – 472

Prilozi – Contributions

6. NACIONALNI KONGRES STUDENATA FARMACIJE

Šesti Nacionalni kongres studenata farmacije održan je u periodu od 20. do 23. decembra 2013. godine na Zlatiboru. Kongresu je prisustvovalo preko 200 studenata farmacije iz Beograda, Novog Sada i Niša. Nacionalni kongres studenata farmacije ima za cilj da okupi na jednom mestu studente farmacije sa svih fakulteta u Srbiji koji obrazuju ovaj profil, pruži im šansu da razmenjuju ideje, prate aktuelne trendove u struci i druže se.

Ove godine smo temom „Farmaceutska delatnost - šanse i izazovi" stavili farmaceuta u prvi plan. Cilj nam je bio da pripremimo studenta za ono što ga leka nakon diplomiranja i pružimo informacije o mogućnostima i izazovima u struci, pa se, između ostalog, neke od stvari koje su studenti mogli da čuju od predavača, vodećih stručnjaka u svojim oblastima u zemlji, bile šta zapravo radi jedan farmaceut u apoteci, šta u industriji i koliko je teško raditi na kliničkim ispitivanjima. Takođe, bilo je reči o unapređenju farmaceutske profesije, o tome šta čeka buduće magistre farmacije i kako da ostvare pravu sliku farmaceuta u javnosti.

Stručni deo kongresa pokazao nam je kakva je nova uloga farmaceuta u apoteci i šta podrazumeva farmaceutska zdravstvena zaštita, zatim kako farmaceutsku delatnost sprovode farmaceuti u okviru bolničke apoteke i šta podrazumevaju klinička ispitivanja lekova. Čuli smo i koje poslove farmaceuti obavljaju u Agenciji za lekove i medicinska sredstva, a objašnjena nam je i uloga medicinskih biohemičara u zdravstvenom sistemu. Saznali smo koje poslove u okviru predstavništva farmaceut može da obavlja i kako njegov posao izgleda, koja je uloga farmacuta u organizaciji i radu savremene fabrike za proizvodnju farmaceutskih proizvoda i kako možemo unaprediti položaj farmaceuta kroz stručna udruženja - Farmaceutsku komoru Srbije i Savez farmaceutskih udruženja Srbije.

Ove godine održana je i panel diskusija sa temom „Farmaceut u očima javnosti" tokom koje su studenti raspravljali o stavu opšte i stručne javnosti prema farmaceutu. Kao i prethodnih godina održane su i radionice. Saznali smo kako se pripremiti za razgovor za posao na „Poslovnom bontonu i poslovnoj komunikaciji" a radionica „Savetodavna uloga farmaceuta u urgentnoj kontracepciji" nam je kroz praktične primere odgovorila na nedoumice vezane za „pilulu za jutro posle".

Održali smo i akciju javnog zdravlja i obeležili nedelju zdravlja usta i zuba a radionica „Zdravlje zuba - uloga farmaceuta" približila je stomatologiju studentima farmacije. U radionici „Obrazovanje i uloga medicinskog biohemičara - Srbija i svet" bio je paralelno prikazan program studija medicinske biohemije u evropskim zemljama, članicama EC4 komiteta, i Srbije.

Održana je i prezentacija «NAPSer na dlanu», sa ciljem upoznavanja i uključivanja što većeg broja studenata u rad organizacije.

U pauzama predavanja prikazani su rezultati ovogodišnje ankete u okviru projekta *Evaluacija farmaceutskog kurikuluma,* kroz koji studenti imaju priliku da iskažu svoje mišljenje o studijskom programu koji pohađaju.

Društveni deo kongresa nije izostao ni ove godine. Prvo veče, uz „Pharmacy sticker party" podsetili smo se znanja iz farmakologije i farmakognozije. Druge večeri smo za noć napravili „Put oko sveta", a kongres smo zatvorili u velikom stilu, prednovogodišnjom žurkom uz muziku uživo.

Kongresu su prisustvovali predavači sa prethodnog NAPSer kongresa, predstavnici Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, predstavnik Evropske asocijacije studenata farmacije kao i kolege studenti iz Hrvatske i Bosne i Hercegovine.

Srdačno se zahvaljujemo partnerima, prijateljima, donatorima i sponzorima koji su prepoznali važnost ovog događaja za studente farmacije kao buduće nosioce struke i pomogli nam finansijski i materijalno da ga realizujemo i učinimo reprezentativnim.

Posebno se zahvaljujemo predavačima koji su prihvatili poziv da predavanjima i diskusijama podstaknu učesnike na kritičko razmišljanje. Takođe se zahvaljujemo pojedincima na trudu i vremenu koje su utrošili u diskusiji sa nama, pomažući nam da bolje razumemo situaciju u vezi sa temom ovogodišnjeg kongresa.

Kongres će nastaviti da se održava na godišnjem nivou. Pored kongresa, NAPSer realizuje i druge projekte i kampanje, sa idejom da informiše studente o aktuelnim trendovima u svetu farmacije i na taj način im pomogne da postanu kvalitetni i kompetentni zdravstveni stručnjaci, svesni mesta i značaja farmacije u zdravstvenom sistemu i farmaceuta u zdravstvenom timu.

NAPSer Tim 2013