

Nazalni dekongestivi

Škunca, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:658052>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Marina Škunca

NAZALNI DEKONGESTIVI

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija 1 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Želim se zahvaliti izv.prof.dr.sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada, na pruženoj pomoći, strpljenju i vremenu koje mi je ukazala na zadnjoj stanici ovog studijskog putovanja. Hvala Vam na svemu, zaista.

Zahvalila bih se svojoj obitelji koji su bili tu kada mi je bilo najteže, slušali moje strahove i bodrili me unatoč svemu. To je jedino što su mogli i odradili su to najbolje što su mogli i znali. Također se želim zahvaliti svojim prijateljima koje sam stekla tokom ovog studija. Ne znam kako opisati zahvalu osobama koje su mi u teškim trenucima pružile ruku spasa. Zaista, kada se nemaš gdje okrenuti, te osobe su prepoznale trenutak i digle vas na noge. U tim trenucima sam shvatila kada su rekli da ću sresti prijatelje za cijeli život.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija i klinička slika nazalne kongestije	1
1.2. Patofiziologija nazalne kongestije	2
1.2.1. Alergijski rinitis	2
1.2.2. Rinosinusitis.....	4
1.3. Farmakoterapija nazalne kongestije.....	5
2. OBRAZLOŽENJE TEME	6
3. MATERIJALI I METODE	7
4. REZULTATI I RASPRAVA	8
4.1. Nazalni dekongestivi za lokalnu primjenu	9
4.1.1. Simpatomimetici	10
4.1.1.1. Oksimetazolin, ksilometazolin, nafazolin, tramazolin	11
4.1.2. Simpatomimetici, kombinacije bez kortikosteroida.....	14
4.1.2.1. Nafazolin, tetrizolin, ksilometazolin, fenilefrin uz klorfenamin.....	15
4.1.3. Antialergici bez kortikosteroida.....	16
4.1.3.1. Kromoglikanska kiselina, levokabastin, azelastin.....	17
4.1.4. Kortikosteroidi	19
4.1.4.1. Deksametazon, budenosid, flutikazon, mometazon, flutikazonfuroat, flutikazon u kombinacijama.....	20
4.1.5. Ostali lijekovi za liječenje bolesti nosa	22
4.1.5.1. Ipratropij bromid, kombinacije ostalih preparata za nos	23
4.2. Nazalni dekongestivi za sustavnu primjenu (pseudoefedrin).....	24
5. ZAKLJUČCI	26
6. LITERATURA.....	27
7. SAŽETAK/SUMMARY	30

SUMMARY 31

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

Svake godine pacijenti podliježu brojnim i neizbježnim prehladama, a u svrhu liječenja prisutnih simptoma na raspolaganju su brojni sistemski, lokalni, oralni ili topički lijekovi od kojih je većina dostupna u bezreceptnom režimu liječenja (eng. OTC – *over the counter*). Pacijenti, ali i ljekarnici se iz godine u godinu suočavaju sa sve širom lepezom dostupnih lijekova. Usljed raznovrsnosti pojedinačnih i kombiniranih proizvoda, pacijenti su najčešće zbunjeni te nesigurni koji od tih lijekova će biti najučinkovitiji u smanjenju njihovih određenih simptoma prehlade, a koji pak s druge strane mogu izazvati nuspojave. Stoga je od velike važnosti da ljekarnik, nakon razgovora s pacijentom, preporuči učinkovitu i sigurnu terapiju koja odgovara potrebama i željama pacijenta. Dva najranija i najčešća simptoma prehlade su nazalna kongestija i rinoreja, koji se obično javljaju istovremeno. Obje tegobe uzrokuju znatnu iritaciju nosne sluznice što većinu ljudi potakne da posegnu za samoliječenjem u svrhu olakšanja simptoma, bržeg izlječenja i oporavka (Graf i sur., 2009).

1.1. Epidemiologija i klinička slika nazalne kongestije

Nazalna kongestija u kliničkoj praksi opisuje se kao skup simptoma: punoća, začepljenost, smanjen/ograničen protok zraka, odnosno osjećaj "zbijenosti" u nosu. Stanja povezana s kongestijom uključuju nosne polipe; opstruktivnu apneju u snu i anatomske varijacije; no većina studija kao vodeće razloge nastajanja nazalne kongestije navodi alergijski rinitis i rinosinuitis (akutni i kronični), bolesti kod kojih je upravo kongestija glavni simptom. Kongestija također može imati sekundarne učinke na paranazalne sinuse, uši, grlo, glas i prsa koji se očituju kao nadraženo grlo, glavobolja, oštećenje sluha, smanjen osjet mirisa, pogoršanje astme, problematično hrkanje i poremećaj sna (Meltzer i sur., 2010).

Kongestija može biti uzrokovana i drugim rinološkim stanjima, kao što su ne-alergijski rinitis, virusni ili bakterijski rinitis i vazomotorni rinitis. Alergijski rinitis zahvaća čak četvrtinu populacije u svijetu i time predstavlja velik teret za društvo. Uz to, nazalna kongestija značajno

smanjuje kvalitetu života: dolazi do smanjenje dnevne produktivnosti na poslu ili u školi te se smanjuje vrijeme i kvaliteta noćnog spavanja budući da najviše pogađa mlađe osobe, u podjednakom omjeru muški i ženski spol. Prema izvješćima, u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), rinosinusitis godišnje pogađa desetine milijuna Amerikanaca što dovodi do enormnih troškova od 6 milijardi američkih dolara u ukupnim izdacima za zdravstvo. S obzirom na visoku učestalost, značajan društveni i ekonomski teret nazalne kongestije, ovaj simptom trebao bi biti u fokusu liječenja bolesnika s rinološkom bolestima, što podrazumijeva dostupnost učinkovitih i sigurnih lijekova s različitim farmakološkim karakteristikama (Stewart i sur., 2010).

1.2. Patofiziologija nazalne kongestije

Upala sluznice centralni je patofiziološki mehanizam koji je u pozadini mnogih specifičnih i međusobno povezanih faktora koji doprinose kongestiji, uključujući povećanu prokrvljenost, pojačanu nazalnu sekreciju, oticanje i edem sluznica. Upala povezana s alergijskim rinitisom i rinosinusitisom fizički može smanjiti veličinu nosnih prolaza (prohodnost) budući da inducira vazodilataciju čime se povećava protok krvi i vaskularna propusnost. Rezultat je udubljenje nazalnih venskih sinusoida, oticanje prednjih i donjih turbinata i ometanje nosnog protoka zraka, što u konačnici dovodi do nazalne kongestije. Uz to, povećana venska prokrvljenost može biti posljedica stanja kao što su Hornerov sindrom, nazalna refleksna simpatička distrofija, rinitis medikamentoza i liječenje α -adrenergičkim antagonistima. Međutim, udubljenje nazalnih venskih sinusoida i upala češće su povezani s uobičajenim poremećajima gornjih dišnih puteva, kao što su alergijski rinitis i rinosinusitis (Naclerio i sur., 2010).

1.2.1. Alergijski rinitis

Prevalencija alergijskog rinitisa u svijetu je u porastu, a javlja se u 10% do 30% odraslih i do 45% djece. Gotovo 50% bolesnika s alergijskim rinitisom imaju simptome i do 4 mjeseca u godini uz nazalnu kongestiju kao glavni simptom. Ostali simptomi alergijskog rinitisa uključuju svrbež u nosu, rinoreju, kihanje, kao i svrbež očiju, crvenilo i suženje očiju (Naclerio i sur., 2010).

Simptomi alergijskog rinitisa, uključujući nazalnu kongestiju nastaju prvenstveno zbog kombinacije ranog i kasnog alergijskog upalnog odgovora. Kod senzitiviranih osoba, antigen dolazi u kontakt s nosnom sluznicom, što dovodi do „cross-linkinga“ receptora za imunoglobulin E (IgE) na mastocitima. Time dolazi do degranulacije mastocita i oslobađanje velikih količina histamina i proteaza. Povrh toga, dolazi do sinteze i oslobađanja protuupalnih molekula rane faze imunskog odgovora, ponajviše leukotriena, prostaglandina, faktora nekroze tumora α (eng. TNF - tumor necrosis factor) i interleukina 4 (IL-4). Oslobađanjem ovih upalnih medijatora dolazi do oticanja/edema i izlučivanje tekućine, što rezultira kongestijom. Brojne studije ističu vrlo važnu ulogu leukotriena kao posrednika u alergijskom rinitisu. Cistein leukotrieni fiziološki se stvaraju u nosnim izlučevinama nakon izlaganja prirodnim alergenima, dok pod izloženošću višim koncentracijama alergena nastaju u većim količinama od onih u fiziološkim uvjetima. Također, mogu ubrzati sazrijevanje prekursora eozinofila, djeluju kao eozinofilni kemoatraktanti, odnosno promotori adhezije eozinofila, a s druge pak strane kao inhibitori apoptoze eozinofila. Poput leukotriena, tromboksani (TXA) su derivati arahidonske kiseline, oslobođeni iz mastocita i drugih upalnih stanice pronađeni analizom nazalne tekućine kao odgovora na utjecaj alergena. U animalnim modelima, agonisti TXA₂ povećavaju otpor protoku zraka kroz nosne putove i vaskularnu propusnost. Također, antagonisti receptora za TXA₂ smanjuju kongestiju, ali i oticanje nosne sluznice kod bolesnika s alergijskim rinitisom. Prostaglandin D₂ (PGD₂) je glavni prostanoid oslobođen u akutnoj fazi alergijskih reakcija i upravo onaj za koji se misli da je povezan s hipertrofičnom upalom u nosu i regrutacijom eozinofila na mjesto upale. Brojni drugi biomarkeri upale, kao što su: triptaza, N-alfa-tozil L-arginin metil ester - esteraza i eozinofilni kationski protein, također su prisutni na mjestu upale. Svi ovi medijatori upale zajedno potiču imunski odgovor u ranoj fazi te dovode do povećane venske propusnosti, rezultirajući rinorejom i kongestijom nosa. Kronični, odnosno kasni upalni imunski odgovor uključuje staničnu infiltraciju koja održava oticanje i edem tkiva, te dovodi do daljnjeg pogoršanja kongestije. Djelovanjem citokina te daljnjim oslobađanjem raznih medijatora upale, nosna sluznica postaje infiltrirana upalnim stanicama (eozinofilima, neutrofilima, bazofilima, mastocitima i limfocitima) koje dodatno pogoršavaju upalnu reakciju nosne sluznice. Eozinofili su prevladavajući tip stanica i karakteristični u kroničnim upalnim procesima kasnog imunskog odgovora i oslobađaju široku lepezu protuupalnih posrednika (cistein leukotriene, eozinofilni kationski protein, eozinofil peroksidazu i glavni bazični protein (MBP – eng. major basic protein). Te stanice, između

ostalog, služe kao izvor IL-3, IL-5, IL-13, faktora koji stimulira koloniju granulocita i makrofaga (GM-CSF – eng. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) te brojnih drugih proupalnih faktora (Naclerio i sur., 2010).

Uz eozinofile, ostale upalne stanice, npr. bazofili, mastociti, T stanice, također se akumuliraju unutar nazalnog epitela tijekom kasne faze imunskog odgovora. Aktivacijom leukocita uz migraciju na mjesta upale, dolazi do promjena u staničnoj membrani (povećane ekspresije integrina) koje rezultiraju prianjanjem leukocita na površinu endotela krvnih žila. Ključni upalni posrednik u kasnoj fazi imunskog reakcije je TNF- α koji dovodi do povećane regulacija neutrofila preko eozinofila. Dokazano je da je ovaj citokin aktivira T stanice, endotelne stanice, fibroblaste i makrofage povećavajući im brojnost receptora na staničnoj površini i potiče ih na otpuštanje dodatnih upalnih citokina. Proupalni interleukini (IL-1 β , IL-6, i IL-8) povišeni su u bolesnika s alergijskim rinitisom i potiču aktivaciju imunskih stanica tako da povećaju ekspresiju receptora za staničnu adheziju molekula (npr. selektina, integrina). Sve ovo zajedno doprinosi upali, povećanoj venskoj propusnosti, nazalnoj hiperreaktivnosti i kongestiji kao vodećim simptomima alergijskog rinitisa (Naclerio i sur., 2010).

1.2.2. Rinosinusitis

S druge pak strane, najčešći uzrok rinosinusitisa je virusna infekcija koja aktivira upalne putove produžuju trajanje simptoma čak i nakon što je virusna replikacija zaustavljena. Pored toga, procjenjuje se da se do 2% slučajeva virusnog rinosinusitisa zakomplicira sekundarnim bakterijskim infekcijama. Bez obzira na etiologiju, rinosinusitis se tipično klasificira kao akutni ili kronični, ovisno o trajanju simptoma. Sama patogeneza rinosinusitisa, poput alergijskog rinitisa, uključuje izlučivanje proupalnih citokina. Otkriveno je i da su razine kinina u nazalnom sekretu značajno povećane uz povišene razine IL-1, IL-6 i IL-8. Kinin djeluje na krvne žile tako što uzrokuje vaskularno istjecanje, također stimulira aferentna živčana vlakna u nosnoj sluznici, što dovodi do hiperreaktivnosti. Slično alergijskom rinitisu, kod akutnog rinosinusitisa također je značajno povećana infiltracija upalnih stanica, uključujući neutrofile i T stanice u nosnom epitelu i lamini propria. Patofiziologija kroničnog rinosinusitisa nije u potpunosti razjašnjena, no u uzorcima nosnog tkiva uzetih od pacijenata pokazalo se da dolazi do porasta razine leukotriena

C4, D4 i E4. Uočena je i povišena razina markera eozinofilne upale, kao što je eozinofilni kationski protein. Također, brojne studije dokazuju da su atopije učestalije kod pacijenata s kroničnim rinosinusitisom (Naclerio i sur., 2010).

1.3. Farmakoterapija nazalne kongestije

Glavni i osnovni uzrok začepjenosti nosa kod uobičajenih poremećaja gornjih dišnih putova kod odraslih je upala koja se obično očituje kao vazodilatacija, pojačano lučenje sekreta nosa i oticanje/edem kiva sluznice, što u konačnici rezultira poremećajem protoka zraka i osjećaja začepjenja nosa. Slijedom toga, farmakološka terapija kongestije usmjerena je na temeljne patofiziološke mehanizme, uključujući upalu (protuupalno djelovanje intranazalnih kortikosteroida) i posljedice upale, kao što je pojačana venska propusnost (vazokonstriktivno djelovanje nazalnih dekongestivna) (Meltzer i sur., 2010).

U terapiji i liječenju nazalne kongestije važno je strateški postupati. Postoji pet glavnih principa u svrhu (iz)liječenja koji obuhvaća farmakološke i nefarmakološke mjere, a to su:

- (1) dijagnosticiranje uzroka,
- (2) edukacija i praćenje bolesnika (edukacija i članova obitelji, a pacijenta treba upoznati s njegovim stanjem i željenim terapijskim ishodima),
- (3) izbjegavanje okolišnih čimbenika kad je to moguće (alergeni, iritansi),
- (4) farmakoterapija (brzi, učinkoviti i sigurni terapijski ishod),
- (5) imunoterapija alergenom (samo u bolesnika s alergijskim rinitisom s dokumentiranom osjetljivošću na specifične alergene) ili operacijom za pacijente kod kojih se stanje ne može kontrolirati prethodnim mjerama (Meltzer i sur., 2010).

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju nazalne kongestije povezane s različitim poremećajima gornjeg dišnog sustava uključuju oralne i intranazalne antihistaminike, antagoniste leukotrienskih receptora, oralne i intranazalne dekongestive i intranazalne kortikosteroide. U terapijske svrhe koriste se i intranazalni kromoni, topikalni lizin-aspirin, topikalni antikolinergici, sistemski kortikosteroidi, kapsaicin, mentol i to većinom kod bolesnika s rinitisom, ali njihova učinkovitost ublažavanja simptoma kongestije nije u potpunosti dokazana (Meltzer i sur., 2010).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Nazalna kongestija čest je simptom koji prati različita stanja, kao što su alergijske reakcije i rinosinusitis. Rezultat je velikog broja patofizioloških procesa u podlozi, pri čemu je upala sluznice nosa dominantna patofiziološka karakteristika.

Budući da su brojne farmakoterapijske mogućnosti dostupne pacijentima u bezreceptnom režimu liječenja, ovaj diplomski rad daje pregled dostupnih informacija o nazalnoj kongestiji, pojašnjenja o različitim patofiziološkim procesima i pregled moguće farmakoterapije. Također, prikazana je statistika potrošnje lijekova iz skupine R - *Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav* u Republici Hrvatskoj prema podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u 2018. godini.

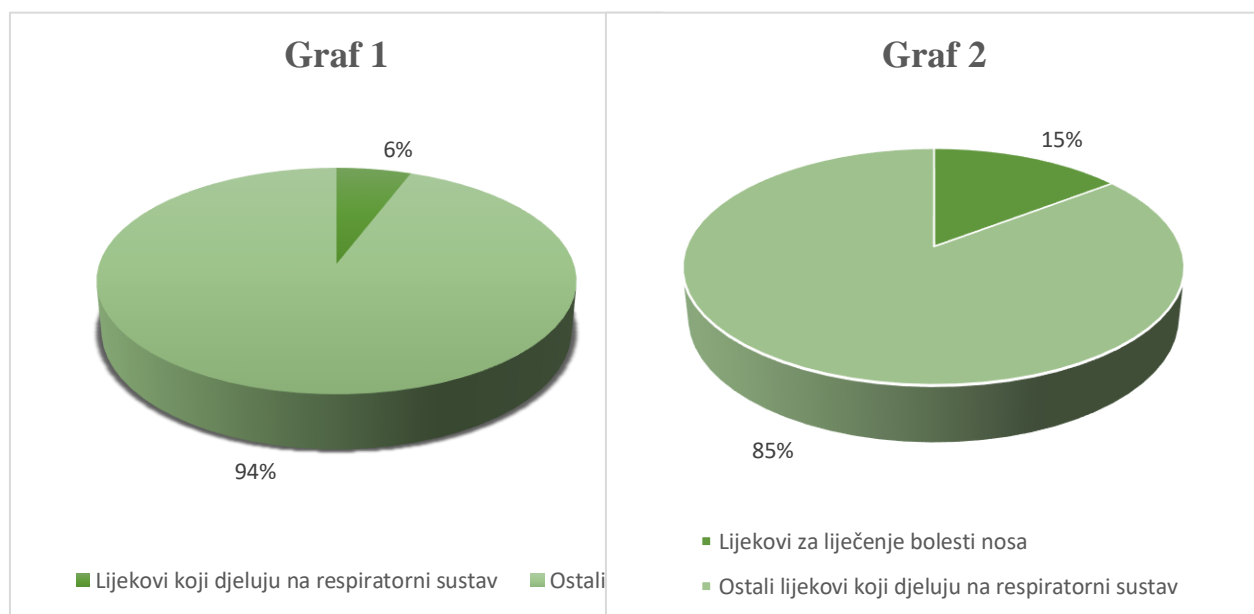
3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su udžbenici iz područja fiziologije, patofiziologije i farmakologije, te stručna i znanstvena literatura do koje se došlo pretraživanjem bibliografskih baza poput Pubmeda i Scopus. Također su pregledavane mrežne stranice različitih europskih i svjetskih udruženja poput mrežnih stranica Svjetskog farmakološkog udruženja (IUPHAR), kao i Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

U bibliografskim bazama pretraživanje znanstvenih i stručnih članaka temeljeno je na ključnim riječima i njihovim kombinacijama: *nasal congestion, pathophysiology, local decongestants, system decongestants, sympathomimetics, corticosteroids, pharmacology, pharmacotherapy, drug treatment.*

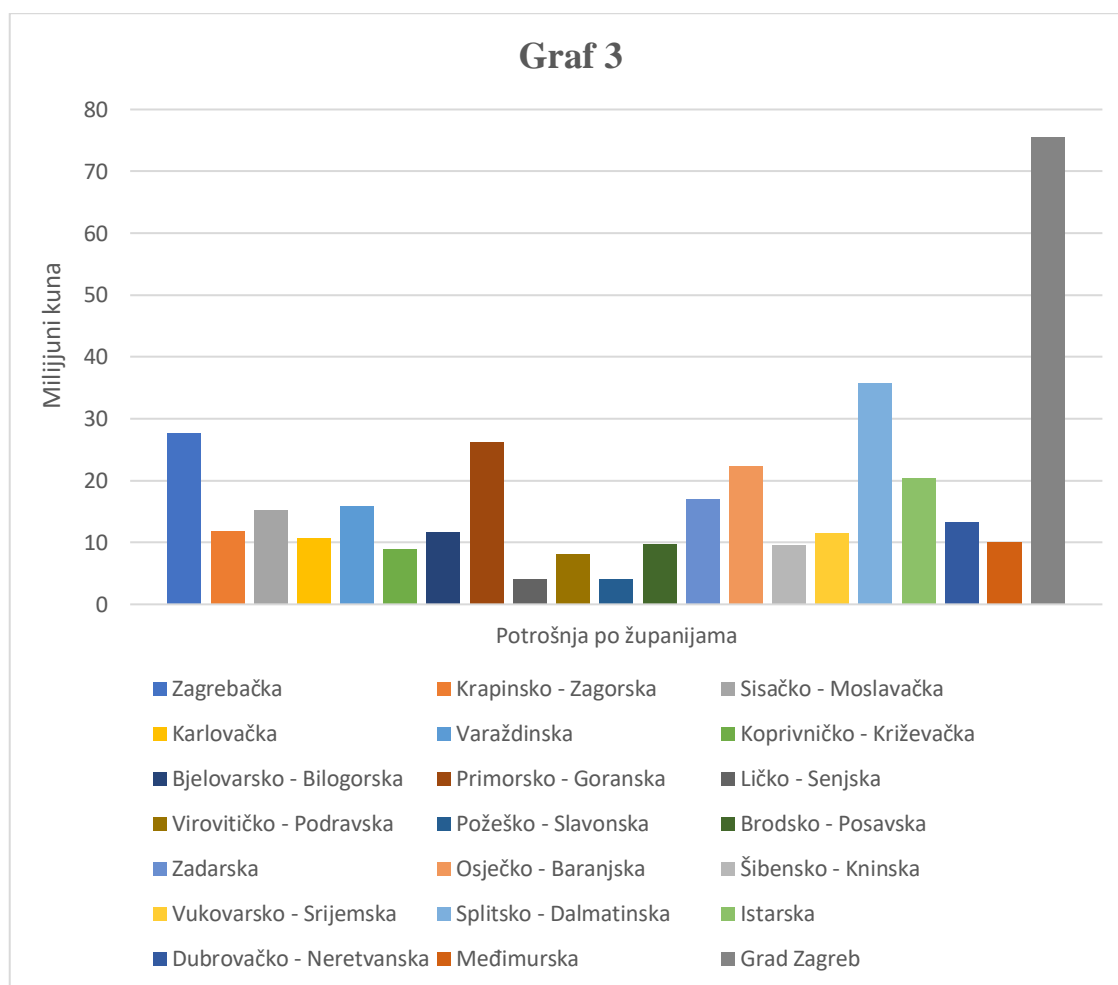
4. REZULTATI I RASPRAVA

U 2018. godini u Republici Hrvatskoj, najveći porast potrošnje u definiranim dnevnim dozama na tisuću stanovnika na dan (DDD/1000/dan) u odnosu na 2017. godinu prema anatomsko-terapijskih klasifikaciji (ATK) lijekova je upravo skupina R - *Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav* s porastom od 12,84%. Također, ukupna potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini iznosila je 6.625.538.657 kuna, a unutar te svote 6% (384.865.173 kuna) se potrošilo na lijekove koji djeluju na respiratorni sustav (Graf 1). Potrošnja novaca za lijekove u svrhu liječenje bolesti nosa u odnosu na ostale respiratorne bolesti iznosi 15%, odnosno 56.406.373 kune (Graf 2) (www.halmed.hr).

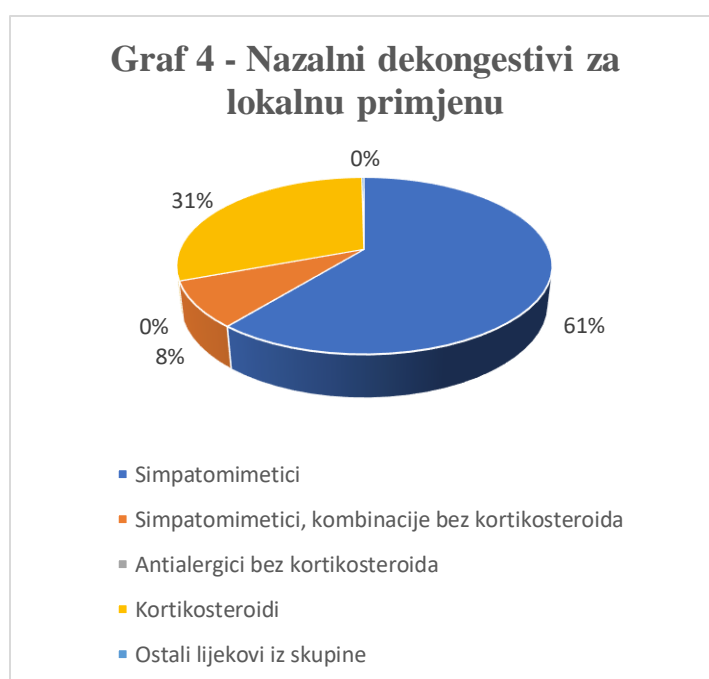


4.1. Nazalni dekongestivi za lokalnu primjenu

Rastući trend potrošnje lijekova u svrhu liječenja nazalne kongestije, posebice lokalnih nazalnih dekongestiva bilježi se diljem svijeta, stoga ni Hrvatska nije izuzetak tom globalnom trendu. Prema HALMED-ovim izvješćima i podacima za 2018.godinu, u grafu 3 prikazana je potrošnja lijekova u svrhu liječenja bolesti nosa u milijunama kuna po županijama. Shodno prikazu, ukoliko se izuzme Grad Zagreb, u svrhu samoliječenja kongestije nazalnim dekongestivima, najviše se troši u Splitsko-dalmatinskoj županiji, dok najmanje u Požeško-slavonskoj. (Graf 3) (www.halmed.hr).



S druge strane, unutar skupine nazalnih dekongestiva za lokalnu primjenu u svrhu liječenja bolesti nosa primjenjuju se simpatomimetici; simpatomimetici u kombinacijama bez kortikosteroida; antialergici bez kortikosteroidi; kortikosteroidi i ostali lijekovi iz skupine (ipratropij i razni kombinirani pripravci). Prema HALMED izvješćima u potrošnji dominiraju simpatomimetici (Graf 4), dok je potrošnja antialergika i ostalih lijekova unutar potrošnje od 55.690.839 kuna koliko se godišnje potroši za nazalne dekongestive za lokalnu primjenu, gotovo zanemariva (www.halmed.hr).



4.1.1. Simpatomimetici

Simpatomimetici su lijekovi koji oponašaju djelovanje endogenih agonista simpatičkog živčanog sustava. Primarni endogeni agonisti (neurotransmitori i hormoni) simpatičkog živčanog sustava su kateholamini: adrenalin, noradrenalin i dopamin. Vežu se na adrenergičke i dopaminske receptore.

Adrenergički α -receptori podijeljeni su u dvije skupine:

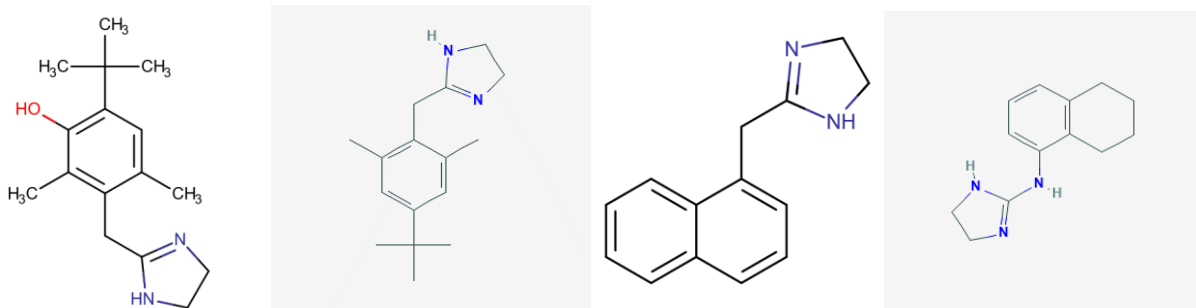
- (1) α 1-receptori: koji se nalaze na postsinaptičkoj membrani stanica glatke muskulature krvnih žila
- (2) α 2-receptori koji su smješteni na postsinaptičkoj i presinaptičkoj membrani.

Stimulacijom α 1-adrenoreceptora dolazi do aktivacije unutarstanične signalizacije, odnosno fosfolipaze C koja aktivira sekundarne glasnike: inozitol-trifosfat (IP3) i diacilglicerol (DAG), što u konačnici rezultira povećanjem koncentracije unutarstaničnog kalcija. Rezultat toga je kontrakcija glatke muskulature arteriola i prekapilarnih sfinktera.

Budući da je kod nazalne kongestije karakterična vazodilatacija i istjecanje unutarstanične tekućine te stvaranje edema, vazokonstrikcija posredovana simpatomimeticima dovodi do željenog smanjenja protoka krvi u nosnoj sluznici i dotoka krvi u erektilne sinusoide. Samim time smanjuje se otečenost nosne sluznice i otpor u nosu te povećava protok zraka (poboljšana ventilacija) kroz nos, odnosno olakšava se disanje i smanjuje osjećaj začepljenosti nosa (Westfall i sur., 2018; Passàli i sur., 2006).

4.1.1.1. Oksimetazolin, ksilometazolin, nafazolin, tramazolin

Oksimetazolin, ksilometazolin, nafazolin, tramazolin (nije registriran na hrvatskom tržištu) prema svojim kemijskim strukturama su derivati imidazola (Slika 1) s direktnim agonističkim učinkom na simpatomimetičke alfa adrenergične receptore u krvnim žilama (arteriolama) sluznice nosa (Westfall i sur., 2018; Passàli i sur., 2006). Za razliku od ostalih lijekova iz skupine, primijenjen intranazalno, ksilometazolin se može apsorbirati u količini koja ponekad može biti dovoljna da uzrokuje sistemske učinke, primjerice u kardiovaskularnom i središnjem živčanom sustavu (www.halmed.hr).



Slika 1: Prikaz kemijskih struktura, s lijeva na desno: oskimetazolin, ksilometazolin,

nafazolin i tramazolin (izvor: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00935>,

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5709>, <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06711>,

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tramazoline>)

Vazokonstriktorni učinak derivata imidozola traje duže od učinka derivata adrenalina. Produljeno djelovanje rezultat je vazokonstriktivne aktivnosti na kapacitet i otpor krvnih žila. Pri tome dolazi do značajnog smanjenja protoka krvi rezultirajući odgođenom eliminacijom lijeka i samim time njegovim produženim učinkom (Passàli i sur., 2006). Prilikom izdavanja lijekova u svrhu liječenja nazalne kongestije, odnosno lokalnih simpatomimetika, pacijentima treba objasniti primjenu i napomenuti da se mogu primjenjivati ograničeno i u točno propisanim dozama zbog sprječavanja povratne („rebound“) kongestije sluznice nosa. Kod povratnog učinka može nastati opstrukcija gornjih dišnih putova te rezultirati potrebom za još učestalijom primjenom lijeka. Također, opetavanom primjenom nazalnih dekongestiva, pospješuje se nastanak intranazalnog žarenja ili suhoće sluznice kao i razvoj kronične kongestije, atrofije sluznice nosa te trajnog oštećenja sa stvaranjem krasta (www.halmed.hr).

Interakcije simpatomimetika su brojne, no svakako valja istaknuti neke od najučestalijih i potencijalno fatalnih. Svi simpatomimetici unutar skupine mogu smanjiti učinkovitost beta-blokatora, metildope i drugih antihipertenzivnih lijekova uključujući i blokatore adrenergičkih neurona, stoga je potrebno praćenje pacijenata na antihipertenzivnoj terapiji. Konkomitantnom primjenom s MAO-A inhibitorima (ili su unutar 14 dana prekinuli s njihovom primjenom) može doći do hipertenzije. Za razliku od ostalih unutar skupine, oskimetazolin može dovesti do povećanog rizika od aritmija ukoliko je pacijent na terapiji sa srčanim glikozidima, dok

ksilometazolin može uzrokovati ventrikularne aritmije kod pacijenata sa sindromom dugog QT intervala. Kardiovaskularna toksičnost može se pojaviti kod istovremene primjene nafazolina i antiparkinsonika (bromokriptin). Dodatan oprez je potreban kod bolesnika sa feokromocitomom, dijabetesom, hipertireozom i hipertrofijom prostate (Dokuyucu i sur., 2015; drugbank.ca).

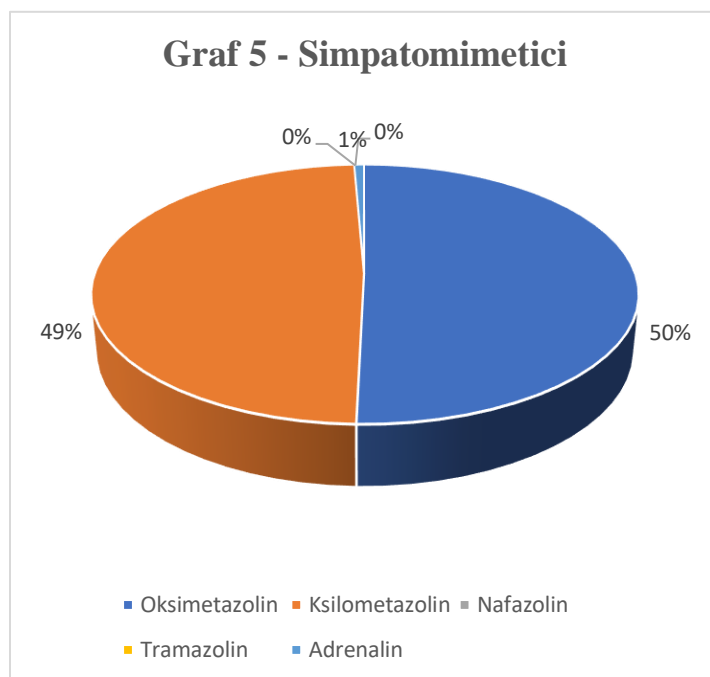
Tablica 1: Razlike u djelovanju između lokalnih simpatomimetika (www.halmed.hr)

	Oksimetazolin	Ksilometazolin	Nafazolin	Tramazolin
<i>Brzina nastupa djelovanja (min)</i>	Nekoliko	5-10	5-10	Nekoliko
<i>Duljina trajanja djelovanja (sati)</i>	6-8	10	4-6	10
<i>Farmaceutski oblik (kapi/sprej)</i>	0,025% (djeca 2-6 godina) 0,05% (stariji od 7 godina)	0,05% (djeca 2-6 godina) 0,1% (stariji od 7 godina)	0,5 mg/ml (stariji od 6 godina) 1 mg/ml (stariji od 12 godina)	Sprej; 0,1% (stariji od 12 godina)
<i>Max duljina primjene (dani)</i>	5	7	3-5	7

Iako vrlo rijetko, moguća su i predoziranja simpatomimeticima, a neki od simptoma mogu biti primjerice: mučnina, cijanoza, vrućica, spazmi, tahikardija, srčana aritmija, srčani arrest, hipertenzija, edem pluća, dispneja, psihički poremećaji. Samo liječenje predoziranja je moguće fentolaminom (sniženje krvnog tlaka - neselektivni alfa- adrenergički antagonist), a u teškim slučajevima može biti potrebna intubacija i mehanička ventilacija. U slučajevima slučajnog unošenja kroz usta, potrebno je primijeniti aktivni ugljen (adsorbent) i natrijev sulfat (laksativ) (www.halmed.hr; Eccles i sur., 2008).

Za razliku od ostalih iz skupine, za nafazolin ne postoji specifični antidot. U slučaju predoziranja provodi se simptomatsko liječenje prilikom kojeg treba održavati normalno disanje i rad srca. U slučaju pojave bradikardije mogu se primijeniti lijekovi s pozitivnim inotropnim učinkom (www.halmed.hr).

Što se tiče same potrošnje lijekova, unutar skupine simpatomimetika, u Republici Hrvatskoj se najčešće, u podjednakim omjerima, troše oksimetazolin i ksilometazolin, dok je potrošnja ostalih unutar skupine gotovo zanemariva. (Graf 5) (www.halmed.hr).

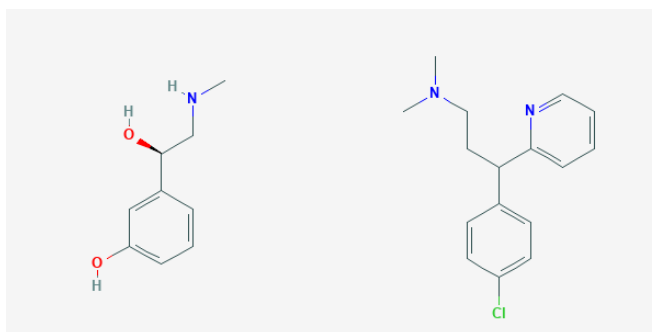


4.1.2. Simpatomimetici, kombinacije bez kortikosteroida

Lijekovi iz ove skupine prema svom mehanizmu djelovanja, identični su simpatomimeticima. U kombiniranim pripravcima za lokalnu upotrebu u svhu liječenja nazalne kongestije na hrvatskom tržištu nalaze se nafazolin, tetrizolin, ksilometazolin i fenilefrin (uz klorfenamin). Od navedenih na hrvatskom tržištu jedino se ksilometazolin može naći kombiniran s ipratropij bromidom ili dekspantenolom. Ipratropij bromid ima antikolinergičko (parasimpatolitičko) djelovanje te blokira muskarinske kolinergičke receptore u epitelu nosa, dok dekspantenol hidratizira epitel sluznice nosa smanjujući transepidermalni gubitak vode te održava mekoću i elastičnost sluznice (Ebner i sur., 2002).

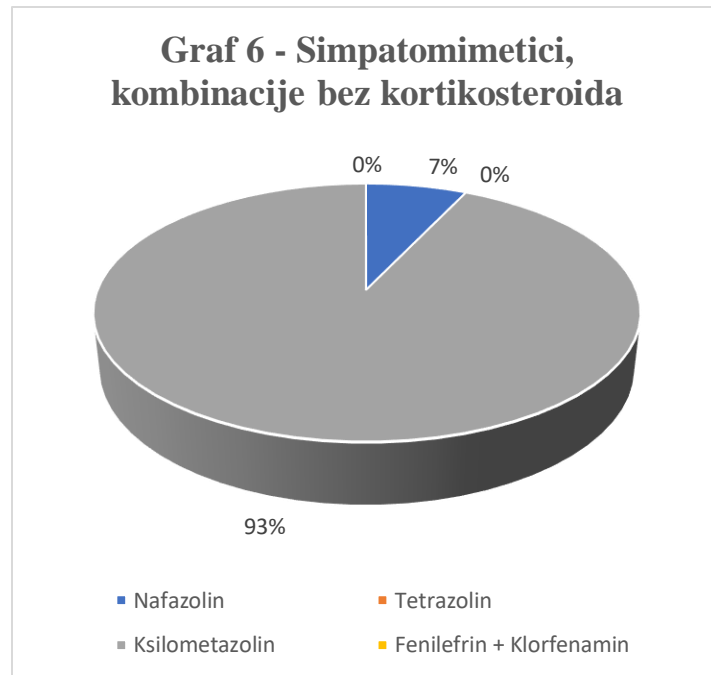
4.1.2.1. Nafazolin, tetrizolin, ksilometazolin, fenilefrin uz klorfenamin

Svi nabrojani simpatomimetici su prethodno opisani, osim kombinacije fenilefrina s klorfenaminom (Slika 2). Fenilefrin je simpatomimetički amin koji djeluje pretežno na α -adrenergičke receptore. Koristi se uglavnom za liječenje začepljenja nosa. Klorfenamin je derivat sintetskog alkilamina koji se koristi kod alergijskih reakcija, groznice, rinitisa, urtikarije i astme. Djeluje kao kompetitivni antagonist H1 histaminskih receptora histamina, a pokazuje i antikolinergičke i blage sedativne učinke. Na hrvatskom tržištu ih nema u obliku za nazalnu primjenu nego peroralnu (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).



Slika 2: Prikaz kemijskih struktura, s lijeva na desno: fenilefrin i klorfenamin (izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6041>, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2725>)

Prema financijskim izvješćima HALMED-a, unutar skupine s potrošnjom od 4.348.112 kuna prednjači ksilometazolin u kombiniranim pripravcima (Graf 6) (www.halmed.hr).



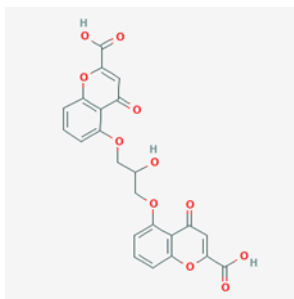
4.1.3. Antialergici bez kortikosteroida

Alergije su posljedica neprimjerene reakcije na različite tvari iz okoliša. T-pomoćničke stanice (Th) igraju ključnu ulogu u patogenezi alergijskih preosjetljivosti i reakcija. Th stanice aktiviraju složenu imunološku reakciju koja pokreće oslobađanje moćnih medijatora i pojačava aktivnost upalnih stanica, što zauzvrat izaziva upalni odgovor te dovodi do kliničkih simptoma alergijske bolesti (Nauta i sur., 2008).

Kod senzitiviranih osoba, antigen dolazi u kontakt s nosnom sluznicom, što dovodi do „cross-linkinga“ receptora za imunoglobulin E (IgE) na mastocitima. Time dolazi do degranulacije mastocita i oslobađanje velikih količina histamina i proteaza, te dolazi do sinteze i oslobađanja protuupalnih molekula rane faze imunosnog odgovora, ponajviše leukotriena, prostaglandina, TNF - α i IL-4. Oslobađanjem tih upalnih medijatora dolazi do oticanja/edema i izlučivanja tekućine, što rezultira kongestijom (Naclerio i sur., 2010).

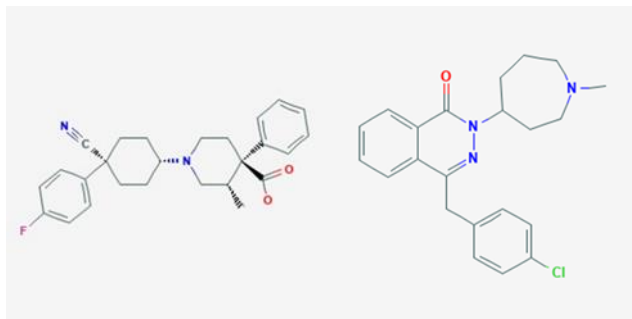
Postojeće terapijske opcije za alergijske bolesti usredotočene su na suzbijanje simptoma i upale. Budući da je kod nazalne kongestije karakterična vazodilatacija i istjecanje unutarstanične tekućine te stvaranje edema posredovana upalnim medijatorima, antialergijski lijekovi dovode do željenog smanjenja otečenosti nosne sluznice, smanjuje crvenilo, svrbež te sprječavanja vaskularne propusnosti (Barnes, 2018).

4.1.3.1. Kromoglikanska kiselina, levokabastin, azelastin



Slika 3: Kromoglikanska kiselina (izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cromolyn>)

Kromolin natrij (Slika 3) derivat je khelina, a otkriveno je da štiti ima antialergijski bez ikakvog bronhodilatatornog učinka. Nakon toga, razvijen je strukturno srodni lijek, nedokromil natrij, koji ima sličan farmakološki profil kao i kromolin. Iako je kromolin u prošlosti bio popularan zbog dobrog sigurnosnog profila, njegova se primjena naglo smanjila raširenijom uporabom učinkovitijih inhalacijskih kortikosteroida, posebno kod djece (Barnes, 2018). Stabilizator je mastocita s protuupalnim djelovanjem, vjerojatno interferira s antigenom posredovanim ulaskom kalcijevih iona u mastocite. To sprječava degranulaciju mastocita, što rezultira stabilizacijom mastocita i inhibicijom oslobađanja upalnih medijatora, poput histamina i leukotriena koji su uključeni u alergijske reakcije tipa I. Kromolin također sprječava oslobađanje medijatora upale iz eozinofila (Barnes, 2018).



Slika 4: Levokabastin i azelastin (izvor:

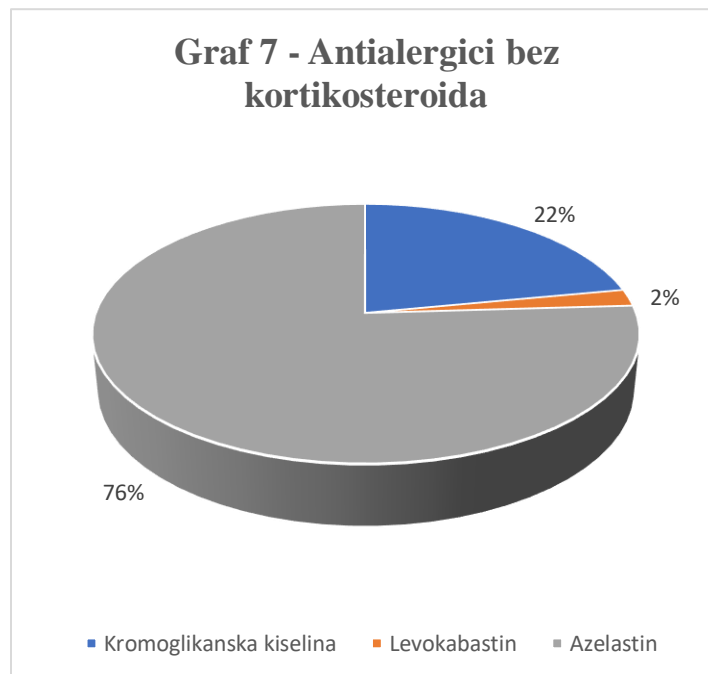
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501001/#LM156.drug-levels-effects>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azelastine>).

Levokabastin i azelastin (Slika 4) su antihistaminici, antagonisti su H1 histaminski receptora druge generacije. Indicirani su za simptomatsko liječenje sezonskog alergijskog rinitisa (npr. peludna groznica), akutnih pogoršanja alergijskog rinitisa i ne-alergijskog vazomotornog rinitisa. Vezanjem na H1 histaminske receptore spječavaju simptome koje različiti alergeni uzrokuju (Bernstein, 2007; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Podaci iz ispitivanja in vivo na animalnim modelima pokazuju da azelastin primijenjen u terapijski relevantnim dozama inhibira bronhokonstrikciju uzrokovanu leukotrijenima i čimbenikom aktivacije trombocita (PAF). Također se ne smije istodobno koristiti s alkoholom ili drugim depresorima središnjeg živčanog sustava (Bernstein, 2007).

Sukladno izvješćima o potrošnji lijekova HALMED-a za 2018.godinu, ukupna potrošnja antialergika bez kortikosteroida je vrlo mala (3225 kuna). Unutar skupine, potrošnja za azelastin je najveća (Graf 7) (www.halmed.hr).



4.1.4. Kortikosteroidi

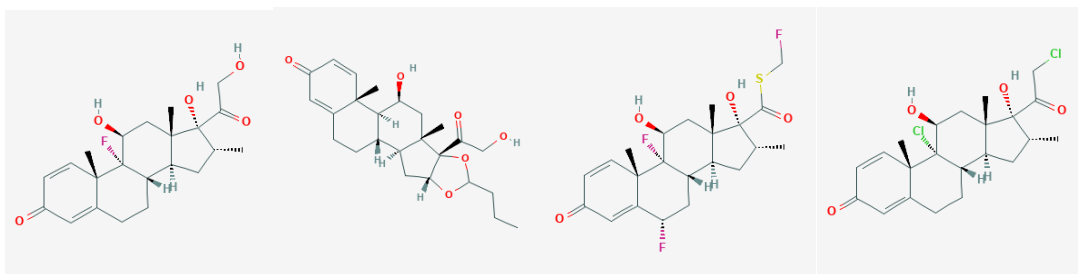
Kortikosteroidi - glukokortikoidi su lijekovi koji imaju protuupalno djelovanje. Imaju sposobnost inhibicije otpuštanja medijatora alergijske reakcije. Glukokortikoidi se vežu na specifične receptore u brojnim tkivima i reguliraju različite fiziološke funkcije u organizmu čovjeka.

Oni ulaze u ciljne stanice i vežu se za glukokortikoidne receptore (GR) u citoplazmi. Steroid-GR kompleks prelazi u jezgru, gdje se veže na određene ciljne gene, što rezultira povećanom (rijetko, smanjenom) transkripcijom gena, s naknadnom povećanom (ili smanjenom) sintezom odgovarajućih proteina. Glukokortikoidi mogu također komunicirati s faktorima transkripcije proteina i molekulama koaktivatora u jezgri i na taj način utjecati na sintezu određenih proteina. Izravno smanjuje odgovor upalnih stanica poput eozinofila, monocita, mastocita, makrofaga i dendritičnih stanica te broj citokina koje proizvode. Inhibicija otpuštanja proupalnih tvari kao što su IL-1, IL-5, IL-6 i TNF α i sl objašnjava mnoge protuupalne učinke steroida u upalnim stanjima (Barnes, 2018).

Kod nazalne kongestije djelovanjem kortikosteroidnih nazalnih dekongestiva dolazi do lokalnog vazokonstriktorskog učinka, smanjene vaskularne propusnosti i smanjenja upale (Passali i sur., 2016).

4.1.4.1. Deksametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, flutikazonfuroat, flutikazon u kombinacijama

Deksametazon, budezonid, flutikazon i mometazon (Slika 5) imaju antagonistički učinak na glukokortikoidne receptore te dolazi do inhibicije otpuštanja medijatora alergijske reakcije.



Slika 5: Prikaz kemijskih struktura, s lijeva na desno: deksametazon, budezonid, flutikazon, mometazon (izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5743>, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281004>, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311101>, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441335>)

Koriste se za liječenje simptoma sezonskog alergijskog rinitisa ili cjelogodišnjeg rinitisa, rinosinusitisa te liječenje nosnih polipa. Intranazalna terapija kortikosteroidima također ima učinak u ublažavanju simptoma alergijskog konjuktivitisa. Osnovni cilj liječenja je ublažiti simptome rinitisa, omogućiti disanje kroz nos, obnoviti osjet mirisa te spriječiti recidiv (Passali i sur., 2016; Remien i Bowman, 2019).

Posebna upozorenja su izdana za lokalnu primjenu glukokortikoida. Potreban je oprez kod primjene u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkuloznom infekcijom respiratornog trakta te u slučaju neliječenih gljivičnih, bakterijskih ili sistemskih virusnih infekcija. Bolesnici koji primaju kortikosteroide te imaju oslabljenu funkciju imunskog sustava, moraju biti upozoreni na povećan rizik od određenih infekcija (npr. vodenih kozica, ospica) (www.halmed.hr).

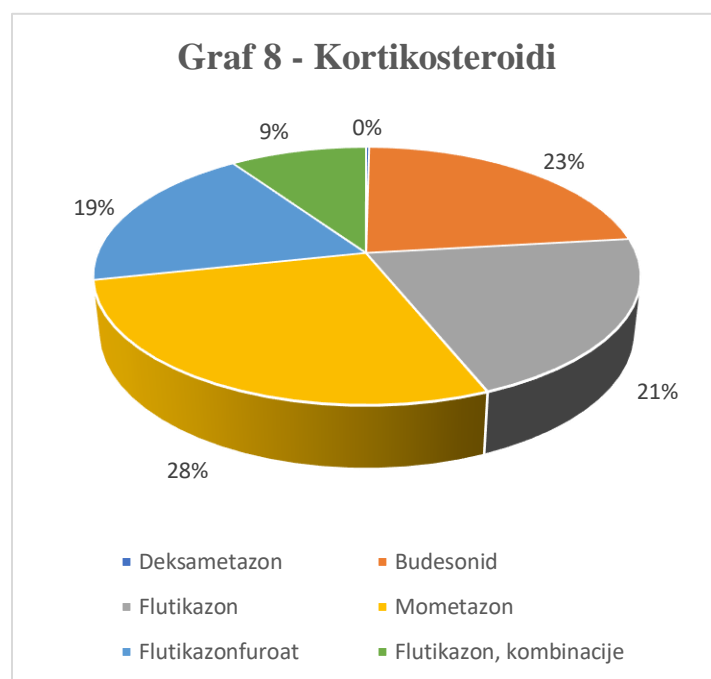
Također, premda primijenjeni lokalno, ponekad ostvaruju sistemske učinke, osobito kad se primjenjuju u visokim dozama tijekom dužeg razdoblja, međutim sistemski učinci su puno slabiji nego nakon oralne primjene kortikosteroida. Mogući sistemski učinci mogu uključivati Cushingov sindrom, cushingoidna obilježja, supresiju nadbubrežne žlijezde, zastoje u rastu u djece i adolescenata, niz psiholoških učinaka ili učinaka na ponašanje, psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (osobito u djece). Moguća je pojava poremećaja vida koji mogu uključivati kataraktu, glaukom i sl (www.halmed.hr).

Potreban je poseban oprez kod bolesnika koji nakon dugotrajne sistemske primjene kortikosteroida započnu primjenjivati kortikosteroide za lokalnu upotrebu. Ukidanje sistemskih kortikosteroida u tih bolesnika može dovesti do adrenalne insuficijencije tijekom nekoliko mjeseci dok se ne uspostavi funkcija osi hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda. U slučaju takvog prijelaza mogu doći do izražaja postojeća alergijska stanja kao što su alergijski konjunktivitis i ekcem, koji su prethodno bili suprimirani sistemskom terapijom (www.halmed.hr).

Metabolizam prethodno navedenih kortikosteroida odvija se preko CYP3A4 enzima. Istodobna primjena inhibitora CYP3A4, npr. ketokonazola, itraconazola, eritromicina s kortikosteroidima može dovesti do povećanja sistemske izloženosti kortikosteroidima i do nekoliko puta i povećanja rizika od pojave sistemskih nuspojava. Istovremena primjena s induktorima CYP3A4, kao što su efedrin, barbiturati, rifabutin, rifampicin, fenitoin i karbamazepin može dovesti do smanjenih koncentracija kortikosteroida te je u tom slučaju potrebno prilagoditi dozu (značajno za sistemske glukokortikoide) (Barnes, 2018; www.drugbank.ca).

No, budući da je sistemska bioraspoloživost vrlo mala pri intranazalnoj upotrebi, vjerojatnost klinički značajnijih interakcija je mala.

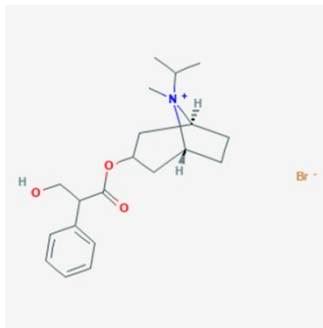
Sukladno izvješćima o potrošnji lijekova HALMED-a za 2018.godinu, potrošnja kortikosteroida iznosila je 16.943.690 kuna, od ukupnih 55.690.893 koliko se potrošilo za sve nazalne dekonjestive za lokalnu primjenu. Može se uvidjeti da trećina potrošnje svih nazalnih dekonjestiva otpada upravo na kortikosteroide. Premda su po ukupnoj potrošnji u kunama ispred simpatomimetika, po DDD/1000/dan su na drugom mjestu (simpatomimetici 10,06 DDD/1000/dan naspram 7,35 DDD/1000/dan za kortikosteroide). Unutar skupine, potrošnja za mometazona je najveća (Graf 8) (www.halmed.hr).



4.1.5. Ostali lijekovi za liječenje bolesti nosa

Unutar ove skupine ističe se lijek ipratropij bromid koji ima antikolinergičko (parasimpatolitičko) djelovanje te blokira muskarinske kolinergičke receptore u nosnom epitelu. Dolazi u kombinaciji s ksilometazolinom.

4.1.5.1. Ipratropij bromid, kombinacije ostalih preparata za nos



Slika 6: Prikaz kemijske structure ipratropij bromida (izvor <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/657308>)

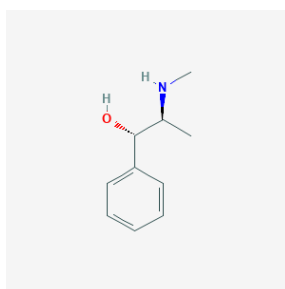
Ipratropij bromide (Slika 6) je kvarterni amonijev spoj s antikolinergičkim svojstvima kojima sprječava povećanje intracelularne koncentracije kalcija, posljedično djelovanju acetilkolina na muskarinskim receptore. Oslobođanje kalcija je posredovano sekundarnim glasnicima IP3 (inositol trifosfat) i DAG-a (diacilglicerol). Blokiranjem kolinergičkih receptora smanjuje se proizvodnja cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP), te dolazi do smanjene kontrakcije glatkih mišića i sekrecije žlijezda. Djelovanje intranazalnog ipratropija oponaša djelovanje atropina inhibirajući lučenje žlijezda slinovnica i sluznica, te dovodeći do smanjene sekrecije u dišnom sustavu uz ublažavanje simptoma rinoreje i bronhospazma zbog dilatacije glatkih mišića bronha.

Primjenjuje se kod bronhospazama povezanih s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB), koji uključuju emfizem i kronični bronhitis. Također je indiciran istodobno s inhalacijskim beta-2-agonistima u liječenju akutnog bronhospazma povezanog s kroničnom KOPB-om, kroničnim bronhitisom i astmom. U kombinaciji s ksilometazolinom koristi se za simptomatsko liječenje nosne kongestije i rinoreje povezane s običnom prehladom u odraslih (Saab i Aboeed, 2019).

Ne preporučuje se istodobna primjena ipratropij bromida s drugim antikolinergičkim lijekovima. Beta-adrenergici i derivati ksantina mogu pojačati bronhodilatacijski učinak. Rizik od akutnog glaukoma kod bolesnika koji su već imali glaukom uskog kuta može se povećati pri istodobnoj primjeni ipratropijevog bromida i beta-adrenomimetika (Saab i Aboeed, 2019).

4.2. Nazalni dekongestivi za sustavnu primjenu (pseudoefedrin)

U svrhu liječenja nazalne kongestije sistemskom primjenom u Hrvatskoj se jedino koristi pseudoefedrin (Slika 7) koji je po mehanizmu djelovanja simpatomimetik o kojima je već ranije pisano u ovom diplomskom radu.



Slika 7: Prikaz kemijske strukture pseudoefedrin (izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7028>)

Pseudoefedrin (stereoizomer efedrina) se najčešće koristi u oralnim pripravcima za ublažavanje nazalne kongestije. Dostupan je bez recepta u različitim krutim (brojni kombinirani bezreceptni lijekovi) i tekućim doznim oblicima (Westfall i sur., 2018).

Na hrvatskom tržištu može ga se naći u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom (neopioidni analgetik/antipiretik), ibuprofenom (nesterpidni protuupalni lijek), paracetamolom (antipiretik, analgetik), loratadinom (antihistaminik), klorfenamin (antihistaminik), dekstrometorfanom (antitusik) i askorbinskom kiselinom (vitamin C) (www.halmed.hr). Osim kao agonist adrenoreceptora, dovodi i do oslobađanja adrenergičkih medijatora iz završetaka postganglijskih živaca.

Problemi povezani s nezakonitom proizvodnjom metamfetamina iz pseudoefedrina potaknuli su raspravu o potencijalu zlorabe pripravaka s pseudoefedrinom te je predložena njegova zamjena s fenilefrinom, još jednim simpatomimetikom za sistemsku primjenu, međutim s manjom potentnošću i slabim kliničkim dokazima o učinkovitosti u nazalnoj dekongestiji (Eccles, 2007).

Sama potrošnja nazalnih dekongestiva za sustavnu primjenu u odnosu nazalnih dekongestiva a lokalnu primjenu unutar skupine lijekova za liječenje bolesti nosa je vrlo mala (715.480 kuna), odnosno tek 1% od ukupne godišnje potrošnje od 56.406.373 kuna (troškovi svih lijekova za liječenje bolesti nosa, lokalnih i sustavnih) (www.halmed.hr).

Budući da je ljekarnik zadnji u lancu zdravstvene skrbi ili u nekim slučajevima jedini zdravstveni djelatnik kojeg bolesnik posjećuje prije početka terapije, zadaća ljekarnika je pravilno informirati, savjetovati i osigurati sigurnu primjenu nazalnih dekongestiva. Zabilježen je rastući trend potrošnje lijekova iz ove skupine u 2018.godini. Ovaj trend ukazuje na problematiku na koju ljekarnik može utjecati. U slučaju blažih simptoma nazalne kongestije na koje se pacijent žali, osim farmakoterapije, postoje i drugi sigurniji načini liječenja, kao što su aromaterapija, fitoterapija ili obično ispiranje sluznice nosa s fiziološkom otopinom. Bolesnik često pribjegava jednostavnom i najbržem rješenju jer nema vremena „baviti“ se sobom. Sa pogoršanjem simptoma, često se koriste prekomjerne količine nazalnih dekongestiva u duljem periodu. Neracionalna primjena lijekova uslijed preduge primjene simpatomimetika može imati ozbiljne posljedice. Uslijed toga, javlja se stanje nazvano „rhinitis medicamentosa“ koju obilježava suhoća sluznice, razvoj kronične kongestije, atrofija sluznice nosa te trajno oštećenja sa stvaranjem krasta.

Jedan od pripravaka za nazalnu kongestiju koji je u slobodnoj prodaji je i pseudoefedrin. Kao analog strukturno sličan metamfetaminu, supstanci koja se zlorabljava, predstavlja prijetnu za moguću zlouporabu. Tu se javlja problem nezakonite proizvodnje metamfetamina iz pseudoefedrina, na što su ukazale mnoge organizacije diljem svijeta s ciljem da farmaceutske tvrtke racionaliziraju proizvodnju pseudoefedrina i da ga zamijene s nekim drugim nazalnim dekongestivom. Uloga ljekarnika je i prepoznavanje moguće zlouporabe pripravaka s pseudoefedrinom kako bi se na vrijeme poduzele određene radnje i spriječili daljnji problemi.

5. ZAKLJUČCI

Trend potrošnje lijekova u svrhu liječenja nazalne kongestije, posebice lokalnih nazalnih dekonjestiva je u porastu diljem svijeta, pa Hrvatska nije izuzetak. U 2018. godini u Hrvatskoj najveći porast potrošnje u odnosu na 2017. godinu prema ATK je upravo skupina R - Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav s porastom od 12,84%.

U sve prisutnijem samoliječenju, pacijenti sami rješavaju manje zdravstvene tegobe, a pritom je savjetovanje s ljekarnikom od iznimne važnosti. Nazalni dekonjestivi su dostupni u slobodnoj prodaji kao bezreceptni lijekovi i pacijent se vrlo lako odlučuje na njihovu primjenu. Najispravniji bi pristup liječenju nazalne kongestije bio da se, nakon razgovora s pacijentom i procjene intenziteta simptoma, započne s nefarmakološkim mjerama, ali i primjenom sigurnijih opcija, kao što su aromaterapija, fitoterapija te ispiranje nosne sluznice fiziološkom otopinom, nakon čega bi slijedila primjena jednog od nazalnih dekonjestiva. Ozbiljniji problemi, često vezani za alergijske reakcije u podlozi kojih je upala, najučinkovitije se liječe lijekovima iz supine glukokortikoida, što zahtijeva i uključenje liječnika.

Potrebno je naglasiti da je uloga ljekarnika u racionalnom izdavanju lijekova iz skupine nazalnih dekonjestiva vrlo bitna, od prvog susreta i razgovora s pacijentom, prepoznavanja simptoma, odabira odgovarajućeg lijeka, pravilnog savjetovanja, sve do praćenja terapije. Samo na taj način moguće je osigurati racionalnu, učinkovitu i sigurnu terapiju.

6. LITERATURA

Barnes PJ. Pulmonary Pharmacology. U: Goodman and Gilman`s The Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, urednici, New York, McGraw-Hill, 2018, str. 727-749.

Bernstein JA. Azelastine hydrochloride: a review of pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. *Curr Med Res Opin*, 2007, (10), 2441-2452.

Budesonide, 2005., <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01222> , pristupljeno 19.9.2019.

Chlorpheniramine, 2005., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2725>, pristupljeno 17.9.2019.

Dokuyucu R, Gokce H, Sahan M, Sefil F, Tas ZA, Tutuk O, Ozturk A, Tumer C, Cevik C. Systemic side effects of locally used oxymetazoline. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2), 2674–2678.

Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol*, 2002, 3(6), 427-433.

Eccles R, Eriksson M, Garreffa S, Chen SC. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *Am J Rhinol*, 2008, 22(5), 491-496.

Eccles R. Substitution of phenylephrine for pseudoephedrine as a nasal decongestant. An illogical way to control methamphetamine abuse. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63(1), 10–14.

Fluticasone, 2009., <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+90566-53-3> , pristupljeno 19.9.2019.

Graf P, Eccles R, Chen S. Efficacy and safety of intranasal xylometazoline and ipratropium in patients with common cold. Informa UK Ltd, 2009, str. 889.

Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini, 2019., <http://www.halmed.hr> , pristupljeno 17.9.2019.

Levocabastine, 2005., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levocabastine>, pristupljeno 20.9.2019.

Meltzer E, Caballero F, Fromer L, Krouse J, Scadding G. Treatment of congestion in upper respiratory diseases. *Int J Gen Med*, 2010, 3, 69-91.

Mometasone, 2005., <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00764> , pristupljeno 19.9.2019.

Naclerio R, Bachert C, Baraniuk J. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Genl Med*, 2010, 3, 47-54.

Nauta AJ, Engels F, Knippels LM, Garssen J, Nijkamp FP, Redegeld FA. Mechanisms of allergy and asthma. *Eur J Pharmacol*, 2008, 585(2-3),354-360.

Oxymetazoline, 2005., <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00935> , pristupljeno 17.9.2019.

Passàli D, Salerni L, Passàli GC, Passàli FM, Bellussi L. Nasal decongestants in the treatment of chronic nasal obstruction: efficacy and safety of use. *Expert Opin Drug Saf*, 2006, 5(6), 783-790.

Passali D, Spinosi MC, Crisanti A, Bellussi LM. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*, 2016, 11, 18.

Remien K, Bowman A. Fluticasone. [Updated 2019 May 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.

Saab H, Aboeed A. Ipratropium. [Updated 2019 Jun 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.

Sažetak opisa svojstava lijeka - Flixonase, 2014., <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 19.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka - Maxidex, 2017., <http://www.halmed.hr> , pristupljeno 19.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka - Nasonex, 2015., <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 19.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka - Nazol, 2016., <http://www.halmed.hr> , pristupljeno 17.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka - Operil, 2013., <http://www.halmed.hr/> , pristupljeno 17.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka - Tafen nasal, 2018., <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 19.9.2019.

Stewart M, Ferguson BJ, Fromer L. Epidemiology and burden of nasal congestion. *Int J Gen Med*, 2010, 3, 37-45.

Westfall TC, Macarthur H, Westfall DP. Adrenergic Agonists and Antagonists. U: Goodman and Gilman`s The Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, urednici, New York, McGraw-Hill, 2018, str. 191-223.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Nazalna kongestija se u kliničkoj praksi opisuje kao skup simptoma: začepljenost nosa, smanjen protok zraka, osjećaj “zbijenosti” u nosu. Stanja povezana s kongestijom uključuju nosne polipe, opstruktivnu apneju u snu i anatomske varijacije, ali većina istraživanja kao vodeće razloge nastajanja nazalne kongestije navodi alergijski rinitis i rinosinusitis. Trend potrošnje lijekova u svrhu liječenja nazalne kongestije, posebice lokalnih nazalnih dekonjestiva je u porastu diljem svijeta, pa Hrvatska nije izuzetak.

Nazalni dekonjestivi su skupina lijekova s različitim mehanizmima djelovanja, a najčešće se koriste vazokonstriktori sa simpatomimetskim djelovanjem. Prema načinu primjene dijele se na nazalne dekonjestive za lokalnu i sistemsku primjenu. U skupini za lokalnu primjenu nalaze se, osim simpatomimetika, i antialergici, kortikosteroidi te ostali lijekovi za liječenje bolesti nosa, dok u skupinu za sistemsku primjenu spada samo pseudoefedrin.

Nazalni dekonjestivi su dostupni u slobodnoj prodaji kao bezreceptni lijekovi i pacijent se vrlo lako odlučuje na njihovu primjenu. Uloga ljekarnika u racionalnom izdavanju lijekova iz skupine nazalnih dekonjestiva je vrlo bitna, od prvog susreta i razgovora s pacijentom, prepoznavanja simptoma, odabira odgovarajućeg lijeka, pravilnog savjetovanja, sve do praćenja terapije. Samo na taj način moguće je osigurati racionalnu, učinkovitu i sigurnu terapiju.

SUMMARY

Nasal congestion is described in clinical practice as a set of symptoms: clogging, decreased air flow, and a feeling of "tightness" in the nose. Congestion-related conditions include nasal polyps, obstructive sleep apnea, and anatomical variations, but most studies have identified allergic rhinitis and rhinosinusitis as the leading causes of nasal congestion.. The trend in the consumption of drugs for the treatment of nasal congestion, especially local nasal decongestants, is on the rise worldwide, so Croatia is no exception.

Nasal decongestants are a group of medicines used to treat nasal congestion, narrow the blood vessels and reduce swelling of the nasal mucosa. According to the route of administration, they are divided into nasal decongestants for topical and systemic administration. The group for topical treatment includes sympathomimetics, antiallergics, corticosteroids and other medicines specified for that condition, while the group for systemic treatment includes only pseudoephedrine.

Nasal decongestants are commercially available as over-the-counter medicines and the patient can easily decide on their use. The role of the pharmacist in the rational administration of nasal decongestants is very important, from first meeting and talking with the patient, recognizing the symptoms, choosing the right medication, proper counseling, until monitoring the therapy. This is the only way to ensure rational, effective and safe therapy.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

NAZALNI DEKONGESTIVI

Marina Škunca

SAŽETAK

Nazalna kongestija se u kliničkoj praksi opisuje kao skup simptoma: začepljenost nosa, smanjen protok zraka, osjećaj “zbijenosti” u nosu. Stanja povezana s kongestijom uključuju nosne polipe, opstruktivnu apneju u snu i anatomske varijacije, ali većina istraživanja kao vodeće razloge nastajanja nazalne kongestije navodi alergijski rinitis i rinosinusitis. Trend potrošnje lijekova u svrhu liječenja nazalne kongestije, posebice lokalnih nazalnih dekongestiva je u porastu diljem svijeta, pa Hrvatska nije izuzetak.

Nazalni dekongestivi su skupina lijekova s različitim mehanizmima djelovanja, a najčešće se koriste vazokonstriktori sa simpatomimetskim djelovanjem. Prema načinu primjene dijele se na nazalne dekongestive za lokalnu i sistemsku primjenu. U skupini za lokalnu primjenu nalaze se, osim simpatomimetika, i antialergici, kortikosteroidi te ostali lijekovi za liječenje bolesti nosa, dok u skupini za sistemsku primjenu spada samo pseudoefedrin.

Nazalni dekongestivi su dostupni u slobodnoj prodaji kao bezreceptni lijekovi i pacijent se vrlo lako odlučuje na njihovu primjenu. Uloga ljekarnika u racionalnom izdavanju lijekova iz skupine nazalnih dekongestiva je vrlo bitna, od prvog susreta i razgovora s pacijentom, prepoznavanja simptoma, odabira odgovarajućeg lijeka, pravilnog savjetovanja, sve do praćenja terapije. Samo na taj način moguće je osigurati racionalnu, učinkovitu i sigurnu terapiju.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 31 stranica, 7 slika, 8 grafičkih prikaza i 29 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: nazalna kongestija, patofiziologija, lokalni dekongestivi, sustavni dekongestivi, simpatomimetici, kortikosteroidi, farmakologija, farmakoterapija, farmakoterapija.

Mentorica: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr.sc. Renata Jurišić Grubešić, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta..*
Dr. sc. Živka Juričić, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2019.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

NASAL DECONGESTANTS

Marina Škunca

SUMMARY

Nasal congestion is described in clinical practice as a set of symptoms: clogging, decreased air flow, and a feeling of "tightness" in the nose. Congestion-related conditions include nasal polyps, obstructive sleep apnea, and anatomical variations, but most studies have identified allergic rhinitis and rhinosinusitis as the leading causes of nasal congestion.. The trend in the consumption of drugs for the treatment of nasal congestion, especially local nasal decongestants, is on the rise worldwide, so Croatia is no exception.

Nasal decongestants are a group of medicines used to treat nasal congestion, narrow the blood vessels and reduce swelling of the nasal mucosa. According to the route of administration, they are divided into nasal decongestants for topical and systemic administration. The group for topical treatment includes sympathomimetics, antiallergics, corticosteroids and other medicines specified for that condition, while the group for systemic treatment includes only pseudoephedrine.

Nasal decongestants are commercially available as over-the-counter medicines and the patient can easily decide on their use. The role of the pharmacist in the rational administration of nasal decongestants is very important, from first meeting and talking with the patient, recognizing the symptoms, choosing the right medication, proper counseling, until monitoring the therapy. This is the only way to ensure rational, effective and safe therapy.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 31 pages, 7 pictures, 8 charts and 29 references. Original is in Croatian language.

Keywords: nasal congestion, pathophysiology, local decongestants, system decongestants, sympathomimetics, corticosteroids, pharmacology, pharmacotherapy, drug treatment.

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Renata Jurišić Grubešić, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019.