

# Digitalni lijekovi

---

**Paar, Elizabeta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:163:023252>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-29**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Elizabeta Paar**

# **Digitalni lijekovi**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Oblikovanje lijekova Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Marija Juga.

*Zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Mariju Jugu na pruženoj mogućnosti za izradu, svim savjetima i potpori prilikom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Hvala svima koji su bili uz mene za vrijeme studiranja, osobito mojim roditeljima na bezuvjetnoj podršci.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1 Učestalost i liječenje mentalnih bolesti .....	1
1.2. Digitalna medicina.....	2
1.3. Ostali inovativni terapijski sustavi.....	4
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	5
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	7
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	8
4.1. Digitalne tehnologije.....	11
4.1.1. Nove tehnologije za poboljšanje adherencije na lijekove.....	12
4.1.1.1. Tehnologije farmaceutskih baza podataka i automatizirana upozorenja .....	13
4.1.1.2. Sustavi za daljinsko praćenje uzimanja lijekova.....	13
4.1.1.3. Kombinacija osobnih i elektroničkih tehnoloških intervencija .....	14
4.1.1.4. Nedostatci novih tehnologija za poboljšanje adherencije .....	14
4.2. Digitalni lijekovi .....	15
4.2.1. Digitalni oblik aripiprazola – Abilify MyCite.....	17
4.2.1.1. Nedostatci Abilify MyCite .....	24
4.2.1.2. Evergrin strategija pri odobrenju Abilify MyCite .....	25
4.2.2. ID-Cap sustav.....	26
4.2.3. AiCure sustav .....	30
4.2.4. Obećane koristi digitalnih lijekova: poboljšana adherencija i skrb o bolesniku .....	31
4.2.5. Etički problemi digitalnih lijekova .....	32
4.2.5.1. Etički problemi vezani uz bolesnika .....	32
4.2.5.2. Etički problemi vezani uz liječnika.....	33
4.2.5.3. Društveni etički problemi.....	35
4.3. NSS-2 Bridge.....	36
4.4. Dugodjelujući injekcijski antipsihotici .....	37
4.5. Transdermalni terapijski sustavi u psihijatrijskoj skrbi.....	39
4.6. Implantati s produljenim oslobađanjem lijekova .....	42
4.7. Nazalna primjena psihotropnih lijekova .....	46
4.8. Oralna nanomedicina u liječenju mentalnih bolesti .....	48
4.9. Usporedba digitalnih lijekova s ostalim inovativnim terapijskim sustavima .....	51
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	53
<b>6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA</b> .....	55
<b>7. LITERATURA</b> .....	56
<b>8. SAŽETAK/SUMMARY</b> .....	60
<b>9. Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card</b> .....	

# 1. UVOD

## 1.1 Učestalost i liječenje mentalnih bolesti

Mentalne bolesti vodeći su globalni uzročnici invaliditeta i morbiditeta (Dening i sur., 2016). Prisutne su kod 13% svjetske populacije pri čemu taj udio raste zbog društvene izolacije za vrijeme pandemije koronavirusa. Neke od mentalnih bolesti su anksioznost, depresija, ovisnost, bipolarni poremećaj, shizofrenija, poremećaji hranjenja i opsesivno-kompulzivni poremećaj ([www.singlecare.com](http://www.singlecare.com)). Kronične mentalne bolesti, kao što su shizofrenija i depresija, zahtijevaju dugotrajnu skrb i imaju ozbiljni utjecaj na bolesnike i njihove obitelji, zdravstvene sustave i cjelokupno društvo (Medic i sur., 2013).

Farmakološka terapija predstavlja temelj liječenja mentalnih bolesti (Greene i sur., 2018). Zbog toga što su mentalne bolesti kronične i/ili relapsirajuće, adherencija na propisane lijekove temelj je za sprječavanje relapsa i kontinuiran uspjeh u liječenju ovih bolesti. Pojam adherencija opisuje stupanj u kojem bolesnik uzima propisane lijekove pritom se pridržavajući režima doziranja (Medic i sur., 2013).

Shizofrenija je kronična mentalna bolest koja uključuje širok raspon emocionalnih i kognitivnih disfunkcija (Shirley i Perry, 2014). Incidencija iznosi 1/10000 u godini, rasprostranjenost u svijetu 1%, a rizik pojave za vrijeme života 1% (Preda i Shapiro, 2020). Bolest je karakterizirana pozitivnim (naprimjer deluzije, halucinacije, neorganiziran govor i ponašanje) i negativnim simptomima (naprimjer avolucija, alogija i smanjeno izražavanje emocija). Liječenje shizofrenije primarno se temelji na primjeni antipsihotika. Antipsihotici uglavnom djeluju antagonistički na dopaminske D<sub>2</sub> receptore (Shirley i Perry, 2014). Koriste se u dugotrajnoj terapiji shizofrenije i pritom su učinkoviti u liječenju psihoza i smanjenju rizika od relapsa. Međutim, u većoj mjeri nisu učinkoviti u liječenju drugih aspekata bolesti i imaju zabrinjavajuće nuspojave (Kahn i Giannopoulou, 2015).

Loša adherencija je vodeći globalni javnozdravstveni problem (Granger i Bosworth, 2011). Adherencija na lijekove važna je odrednica kliničkih ishoda za bolesnike u širokom rasponu kliničkih okruženja. Adherencija je osobito važna u području psihijatrije gdje liječenje traje mjesecima ili godinama te prijevremeni prekid terapije može imati ozbiljne posljedice za zdravlje

i kvalitetu života bolesnika (Siegel, 2005). Praćenje režima liječenja antipsihoticima važno je zbog maksimiziranja terapijskih ishoda u bolesnika sa shizofrenijom. Iako su antipsihotici uglavnom učinkoviti u regulaciji psihotičnih simptoma u shizofreniji, namjerna i nenamjerna neadherencija na antipsihotike glavni je izazov u uspješnom liječenju bolesti. Postotak neadherencije visok je u bolesnika sa shizofrenijom (40-60%) i predstavlja jedan od glavnih čimbenika rizika za relaps (Shirley i Perry, 2014). Nuspojave antipsihotika često su iscrpljujuće, a uključuju povećanje tjelesne mase, seksualnu disfunkciju, mučninu i povraćanje. Takve nuspojave mogu dovesti do toga da bolesnici samostalno mijenjaju dozu lijeka ili prestanu uzimati lijekove (Flore, 2021). Nadalje, psihički bolesnici su neadherentni zbog jedinstvenih izazova, kao što su manjak svijesti o samoj bolesti i kognitivno oštećenje uzrokovano psihozom (Vallejos i Wu, 2017). Procjenjuje se da je potpuna adherencija na antipsihotike prisutna u jednog od tri bolesnika sa shizofrenijom te da najmanje 50% bolesnika nije u potpunosti adherentno u nekom trenutku tijekom liječenja (Papola i sur., 2018).

Praćenje adherencije je složeno te uključuje izravne i neizravne metode. Primjeri izravnih metoda su direktno promatranje terapije i laboratorijski testovi. Neizravne metode su samoprocjena, brojanje tableta, učestalost izdavanja lijekova i elektronski poklopci za bočicu (Vallejos i Wu, 2017). Trenutačne metode za kvantifikaciju neadherencije nisu u potpunosti pouzdane. Elektronički poklopci bilježe datum i vrijeme otvaranja bočice, ali su ograničeni nepostojanjem dokaza je li bolesnik zaista uzeo lijek u ispravnoj dozi. Brojanje tableta i učestalost izdavanja lijekova komplicirani su za praćenje i ne daju informaciju o trenutku ingestije lijeka. Nadalje, praćenje koncentracije lijeka u krvi ili urinu može biti netočno zbog iznenadne suradnje bolesnika pri čemu adherencija poraste pet dana prije posjeta liječniku i nakon toga se ponovno smanjuje (Vallejos i Wu, 2017).

## **1.2. Digitalna medicina**

Digitalna medicina uključuje kombiniranje tehnoloških otkrića u informacijskoj tehnologiji, umjetnoj inteligenciji i tehnologiji velikih podataka s otkrićima farmaceutskih, biotehnoloških kompanija i kompanija medicinskih proizvoda (Klugman i sur., 2018). U zdravstvenom se sustavu proizvodi i konzumira velika količina podataka. U ovom kontekstu,

digitalna medicina ima sve važniju ulogu. Digitalno zdravlje je široki pojam koji obuhvaća tehnološka rješenja povezana sa zdravljem i medicinom, kao što su telemedicina i elektronički zdravstveni kartoni, dok je pojam digitalne medicine uži. Digitalna medicina se odnosi na proizvode koji prolaze strogu kliničku kontrolu i koji će u konačnici imati izravni učinak na dijagnostiku, sprječavanje, praćenje ili liječenje bolesti, stanja ili sindroma. Digitalna medicina obuhvaća širok raspon uređaja kao što su oni za mjerenje temperature, sposobni za automatsko otkrivanje dijabetičkog ulkusa ili klinički odobrene aplikacije za prestanak pušenja kombinirane s video lekcijama i nikotinskom nadomjesnom terapijom (Martani i sur., 2020).

Proizvodi digitalne medicine imaju neke sličnosti, ali i razlike u odnosu na tradicionalne lijekove. Dok se tradicionalni lijekovi primarno oslanjaju na otkriće novih djelatnih tvari, proizvodi digitalne medicine ovise o tehnološkim elementima u pokušaju kombinacije inovativne tehnologije s tradicionalnim lijekovima (Martani i sur., 2020). Uređaji digitalne medicine prisni su na taj način da dodiruju površinu tijela ili su ingestirani, umetnuti ili implantirani u tijelo osobe. Nadalje, bilježe informacije koje mogu biti pohranjene, praćene i podijeljene (Klugman i sur., 2018).

Jedna od prednosti digitalne medicine je razvoj novih pristupa za poboljšanje adherencije (Klugman i sur., 2018). Dok pouzdana identifikacija adherencije još uvijek predstavlja izazov, digitalni lijekovi smatraju se obećavajućima u pružanju „izravnih dokaza“ primjene lijeka (Swartz, 2018). Digitalni lijekovi (eng. *digital pills*, DPs) predstavljaju kombinacije lijekova i uređaja koji prikupljaju i prenose podatke o bolesniku u kliničkom i istraživačkom okruženju s ciljem praćenja zdravstvenih i životnih navika te osobito ponašanja bolesnika prilikom uzimanja lijekova (Martani i sur., 2020). Cilj DPova je isporuka povratnih informacija bolesnicima i liječnicima s ciljem preciznog i pravovremenog donošenja medicinskih odluka uz istovremeno poboljšanje kliničkih ishoda i smanjenje ukupnih zdravstvenih troškova (Plowman i sur., 2018).

U studenom 2017. godine Američka agencija za hranu i lijekove odobrila je prvi DP, Abilify MyCite, s antipsihotikom aripiprazolom kao djelatnom tvari (Diedericks, 2019). Aripiprazol je ugrađen s probavljivim senzorom, koji komunicira s flasterom, aplikacijom na pametnom telefonu i mrežnim portalom (Flore, 2021). Još jedan sustav sa probavljivim senzorom je ID-Cap. Senzor je ugrađen u kapsulu i pritom ne zahtjeva vanjski flaster. ID-Cap šalje radio signale koje hvata obližnja antena. Testiran je na opioidima, antiretrovirusnim i ostalim lijekovima. Nadalje, AiCure je sustav vizualnog prepoznavanja gdje pametni telefoni mogu dokumentirati

uzimanje lijeka. Uspješno je primijenjen za liječenje pacijenata s tuberkulozom ([www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)).

### **1.3. Ostali inovativni terapijski sustavi**

Unatoč rastućoj rasprostranjenosti i troškovima liječenja mentalnih bolesti, razvoj novih terapijskih agensa značajno je usporio. U posljednjih četiri desetljeća na tržište je dospjelo tek nekoliko novih lijekova, a farmaceutske kompanije ulažu manje sredstava u razvoj psihotropnih lijekova. Molekularne mete psihotropnih lijekova nisu se mijenjale već više od pet desetljeća. S obzirom na to da se razvoj novih lijekova pokazao složenijim nego što se očekivalo, potiče se istraživanje usavršavanja svojstava i učinkovitosti postojećih lijekova. To se može postići prenamjenom starih meta u nove indikacije ili poboljšanjem dostave i farmaceutskog oblika s ciljem unaprjeđenja učinkovitosti, suradljivosti i profila nuspojava. Iz perspektive razvoja lijeka, korištenje lijekova koji su već odobreni za druge indikacije može značajno smanjiti potrebne resurse i vrijeme prije nego što proizvod dođe na tržište (Quintana i sur., 2016).

Napredak u tehnologijama dostave lijekova doveo je do razvoja inovativnih terapijskih sustava koji su osmišljeni za poboljšanje terapijskih ishoda. Nove platforme za isporuku lijekova mogle bi biti superiorne u odnosu na konvencionalne formulacije zbog bolje sigurnosti i učinkovitosti koje su postignute pomoću produženog učinka lijeka, jednostavnije sheme doziranja te ciljanom isporukom kontroliranih količina lijeka čime se izbjegavaju nuspojave i tolerancija (Siegel, 2005). Primjeri novih terapijskih sustava uključuju tekuće oblike, dugodjelujuće injekcije, transdermalne terapijske i implantacijske sustave, nazalne lijekove te oralne nanolijekove.



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Suradljivost bolesnika u liječenju kroničnih bolesti vrlo je izazovna i DP pritom omogućuje zdravstvenim djelatnicima temeljito praćenje bolesnika na daljinu (El Hadidi i Rosano, 2020). Poticaj za razvoj DPova je poboljšanje adherencije, što zauzvrat rezultira boljim zdravstvenim ishodima i smanjenim troškovima zdravstvene skrbi. Međutim, trenutačno nema podataka kliničkih ispitivanja koji pokazuju da senzor u DPu može dosljedno pratiti ingestiju u stvarnom vremenu ili poboljšati adherenciju. Nadalje, digitalni aripiprazol propisuje se bolesnicima koji boluju od psihotičnih bolesti. Takvi bolesnici često doživljavaju paranoju i DP bi mogao imati dodatni negativan utjecaj na takvo stanje. S druge strane, zagovornici digitalne tehnologije tvrde da će njezino korištenje povećati mogućnost otkrivanja simptoma, poboljšati adherenciju i kvalitetu života za bolesnike koji koriste aplikacije za mentalno zdravlje i DPove (Cosgrove i sur., 2020). Dok su DPovi u medijima predstavljeni kao inovativni i obećavajući lijekovi, treba još utvrditi hoće li i u kojoj mjeri pomoći u rješavanju problema neispravne primjene lijeka (Van Biesen i sur., 2019).

Ideja za integraciju tradicionalnih lijekova u DPove, s ciljem automatskog prikupljanja i dijeljenja podataka o bolesnicima, prati veliki broj etičkih problema. Smatra se da prikupljanje podataka preko DPova može utjecati na autonomiju pojedinca, predstavlja neugodan oblik nadzora, uvodi elemente prisile u liječenje, utječe na odnos između liječnika i bolesnika, ugrožava privatnost i preuveličava ideju odgovornosti za zdravlje (Martani i sur., 2020).

Proizvođači lijekova razvili su strategije za širenje tržišnog monopola nakon što najviše upotrebljavanom lijeku istekne patent. Takve strategije nazivaju se evergrin strategije (eng. *evergreening*) no još uvijek je upitna korist takvog pristupa. Evergrin strategija predstavlja patentiranje neznatne preinake postojećeg lijeka kao novi izum što omogućuje proizvođačima da se njihov lijek smatra novim kemijskim entitetom. Kada je patent za aripiprazol istekao i prihodi od prodaje su pali, proizvođači Otsuka Pharmaceutical i Proteus Digital Health podnijeli su zahtjev za tržišno odobrenje digitalne verzije aripiprazola koja je mnogo skuplja od klasičnog lijeka (Cosgrove i sur., 2020).

Nakon odobrenja prvog DPa Abilify MyCite, predviđa se digitalizacija i drugih tradicionalnih lijekova. Programeri DPova tvrde da će takva digitalizacija biti vrlo korisna za liječenje kroničnih bolesti kao što su dijabetes tipa 2, hipertenzija, hepatitis C i Alzheimerova bolest. Ponašanje prilikom uzimanja kronične terapije često je suboptimalno i DPovi bi mogli predstavljati rješenje ovog problema (Martani i sur., 2020).

Cilj ovog diplomskog rada je istražiti literaturne podatke i pregledno prikazati najnovija saznanja o principu funkcioniranja i primjeni digitalnih tehnologija i lijekova. Također će se napraviti usporedba digitalnih lijekova s ostalim inovativnim terapijskim sustavima.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U izradi ovog preglednog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature kao što su baze podataka (Scopus i Google Scholar) te mrežne stranice sa srodnom tematikom, uključujući mrežne stranice Abilify MyCite, Bridge™, SingleCare i Live Science. Više od 95% diplomskog rada temeljeno je na radovima objavljenim u znanstvenim časopisima. Pretraživanje je provedeno pomoću ključnih riječi vezanih uz određeno potpoglavlje ovog diplomskog rada. Iz relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji podaci o pojedinim sustavima za isporuku lijekova te su pregledno prikazani u ovom diplomskom radu.

#### 4. REZULTATI I RASPRAVA

Postoje različite farmakološke opcije za liječenje mentalnih bolesti. Zbog toga što su mentalne bolesti kronične, često je potrebno dugotrajno liječenje. Terapija antipsihoticima uglavnom je doživotna i iz tog je razloga oralna primjena antipsihotika preferiran put primjene, prvenstveno zbog svoje neinvazivnosti i praktičnosti. Čvrsti oralni oblici lijekova često su ograničeni čimbenicima kao što su niska topljivost lijeka u vodi, interakcija lijeka s hranom u probavnom sustavu nakon primjene, visoki stupanj metabolizma tijekom prvog prolaska kroz jetru i kratko poluvrijeme eliminacije što zahtjeva učestalo doziranje lijeka (Dening i sur., 2016).

Postoje različiti izazovi i barijere za učinkovitu oralnu primjenu lijekova. Psihotropni lijekovi djeluju u mozgu i zbog toga trebaju imati određeni stupanj lipofilnosti da bi mogli prijeći krvno-moždanu barijeru. Molekule lijeka mogu se transportirati kroz krvno-moždanu barijeru na tri glavna načina: pasivnom difuzijom, nosačem posredovanim transportom te endocitozom ili transcitozom. Psihotropni lijekovi uglavnom prolaze kroz krvno-moždanu barijeru pasivnom difuzijom zahvaljujući svojim povoljnim lipofilnim svojstvima i niskoj molekularnoj masi. Dobra lipofilnost psihotropnih lijekova, koja je potrebna za *in vivo* učinkovitost, uglavnom ima za posljedicu nisku topljivost u vodi. Niska topljivost u vodi uzrokuje značajne probleme pri oralnoj primjeni lijekova. Da bi se lijek apsorbirao, prvo se mora, prije apsorpcije putem enterocita u sistemske cirkulacije, otopiti u gastrointestinalnoj tekućini. Razne formulacijske strategije dostupne su za savladavanje niske topljivosti u vodi, kao što su priprava prolijeva, smanjenje veličine čestica, kompleksacija s ciklodekstrinom i kristalne modifikacije. Unatoč tome što je strategija priprave soli psihotropnih lijekova pokazala dobre rezultate, takav pristup nije prikladan za sve lijekove i često nije u mogućnosti riješiti dodatne probleme s isporukom lijeka koji dolaze uz nisku topljivost u vodi. Nove formulacijske strategije stoga su potrebne kako bi se spriječilo taloženje molekula iz otopine prije nego dođe do apsorpcije lijeka. Nadalje, kod nekih se psihotropnih lijekova apsorpcija i bioraspoloživost povećava postprandijalno, a ovaj je fenomen zabilježen kod lijekova koji su slabo topljivi u vodi. U tom slučaju, primjena lijeka zajedno s hranom može rezultirati pretjeranim farmakološkim odgovorima ili toksičnim učinkom. U takvom slučaju potrebne su prilagodbe doze lijekova. Osim niske topljivosti u vodi i ograničene

permeabilnosti, oralna apsorpcija psihotropnih lijekova ograničena je ekstenzivnim presistemskim metabolizmom. Oralna bioraspoloživost lijeka ovisi o frakciji oralno primijenjene doze koja se apsorbirala iz gastrointestinalnog trakta (GITa), frakciji te doze koja dolazi iz crijeva u hepaticnu portalnu venu i frakciji koja ulazi u sistemsku cirkulaciju nakon metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Metabolizam lijekova može se također dogoditi unutar epitela sluznice GITa prije sistemske apsorpcije lijeka. Enzimi sustava citokrom P450 su najvažniji enzimi za metabolizam lijekova i prisutni su u hepatocitima i epitelu GITa. Visoki stupanj metabolizma prvog prolaska kroz jetru mnogih psihotropnih lijekova ima za posljedicu nisku oralnu bioraspoloživost i neprihvatljivu terapijsku učinkovitost. Izazovi za učinkovitu oralnu isporuku lijekova sažeto su prikazani u Tablici 1 (Dening i sur., 2016).

Tablica 1. Čimbenici koji dovode do niske oralne bioraspoloživosti psihotropnih lijekova (preuzeto i prilagođeno prema Dening i sur., 2016)

<b>Fizikalno-kemijska svojstva lijekova</b>	<b>Biološke barijere</b>
Niska topljivost u vodi	Varijabilno vrijeme transporta u probavnom sustavu
Niska permeabilnost	Transmembranski efluks lijekova
Ograničena stabilnost	Presistemski metabolizam

Dostupni su tekući oralni oblici za primjenu psihotropnih lijekova. Takvi oblici poboljšavaju suradljivost i osiguravaju autonomiju bolesnika u usporedbi s čvrstim oralnim i injekcijskim oblicima. Korisni su za bolesnike koji imaju probleme s ingestijom tableta ili kapsula, kao što su djeca ili osobe starije životne dobi. Osim toga, pomažu nesuradljivim ili uznemirenim bolesnicima u okolnostima akutne skrbi. Još jedna korist takvih lijekova je u jednostavnijem praćenju ingestije lijeka s ciljem osiguranja suradljivosti. Uznemireni bolesnici mogli bi prije odabrati tekuće oblike umjesto čvrstih oralnih psihotropnih lijekova. Neki tekući oblici mogu se promiješati sa sokom, što može pomoći u poboljšanju suradljivosti u djece. Antipsihotici dostupni u tekućem oralnom obliku registrirani u Sjedinjenim Američkim Državama prikazani su u Tablici 2 (Prabhakar i Balon, 2010).

Tablica 2. Pregled antipsihotika dostupnih u tekućem obliku za oralnu primjenu koji su registrirani u Sjedinjenim Američkim Državama (preuzeto i prilagođeno prema Prabhakar i Balon, 2010)

Zaštićeno ime	Generičko ime	Koncentracija djelatne tvari	Pomoćne tvari
Abilify	Aripiprazol	1 mg/mL	Dinatrijev edeteat, fruktoza, glicerol, mliječna kiselina, metilparahidroksibenzoat (E218), propilenglikol, propilhidroksibenzoat (E216), natrijev hidroksid, saharoza, pročišćena voda, aroma naranče
Thorazine	Klorpromazin	10 mg/5 mL	Hidroksietilceluloza, glicerol (E422), sorbitol 70%, kloridna kiselina, aspartam, limunska kiselina monohidrat, Sunset Yellow (E110), polisorbitat 20, koncentrirani etanol, eterično ulje zvjezdastog anisa, natrije benzoat, pročišćena voda
Prolixin	Flufenazin	2.5 mg/5 mL	Etanol, glicerol, pročišćena voda, natrijev benzoat
Haldol	Haloperidol	2 mg/mL	Pročišćena voda, mliječna kiselina, metil parahidroksibenzoat (E218)
Eskalith, Lithobid	Litij	8 meq/5 mL	Etanol, limunska kiselina, sorbitol, pročišćena voda, arom brusnice, natrijev benzoat
Loxitane	Loksapin	25 mg/mL	Propilen glikol, kloridna kiselina i natrijev hidroksid. Pripravak je dostupan kao koncentrat koji se primjenjuje pomiješan sa sokom naranče ili grejpa.
Serentil	Mesoridazin	25 mg/mL	Etanol, limunska kiselina, bojilo E129, aroma, metilparahidroksibenzoat (E218), propilhidroksibenzoat (E216), pročišćena voda, sorbitol, natrijev citrat
Risperdal	Risperidon	1 mg/mL	Pročišćena voda, benzojeva kiselina (E 210),
Mellaril	Tioridazin	30 mg/mL, 100 mg/mL	Etanol, sorbitol, glicerol, pročišćena voda, kloridna kiselina, natrijev hidroksid, metilparahidroksibenzoat (E218), propilhidroksibenzoat (E216)
Stelazine	Trifluoperazin	10 mg/mL	Natrijev benzoat, propilen glikol, anhidrična limunska kiselina, natrijev citrat, sukraloza, aroma naranče, kurkumin (E100), pročišćena voda

## 4.1. Digitalne tehnologije

Digitalne tehnologije i alati puno obećavaju. Pandemija koronavirusa pokazala je korisnost platforma telemedicine i aplikacija za mentalno zdravlje tijekom karantene i društvene izolacije. Međutim, takve tehnologije predstavljaju i izvjestan rizik za pojedinca i društvo. Rizik nije vezan samo uz privatnost, već i uz probleme autonomije i djelovanje aplikacija za mentalno zdravlje na korisnika (Cosgrove i sur., 2020). Digitalne tehnologije mogu pružiti širok spektar novih pristupa u zdravstvenoj skrbi, uključujući kontinuirano i daljinsko praćenje, digitalnu fenotipizaciju, daljinsko upravljanje bolestima te samoprocjenu, samopraćenje i samoupravljanje (Klugman i sur., 2018).

Problem u području psihijatrije predstavlja manjak biomarkera i objektivnih mjera za dijagnosticiranje mentalnih bolesti. Umjesto subjektivne samoprocjene i skale depresije, psihijatri i neuroznanstvenici okreću se prema digitalnoj fenotipizaciji, koja se promovira kao objektivna način predviđanja i mjerenja osobina, ponašanja i raspoloženja. Digitalna fenotipizacija omogućuje kvantifikaciju fenotipa pojedinca, u svakom trenutku i na licu mjesta, korištenjem podataka s pametnih telefona i drugih osobnih digitalnih uređaja. Ova tehnologija koristi senzore koji mogu pratiti lokaciju, ponašanje i obrasce govora pojedinca (naprimjer intonaciju glasa). Analizom interakcije između osobe i računala, fokus nije samo na sadržaju – što osoba tipka, nego i kako tipka. Obrasci i vrijeme korisničke aktivnosti, na dodirnom zaslonu uređaja, prikupljaju se i analiziraju pomoću strojnog učenja. Međutim, nema dovoljno dokaza koji bi išli u prilog tvrdnji da digitalna fenotipizacija može predvidjeti ponašanje ili simptome (Cosgrove i sur., 2020).

2018. godine razvijena je aplikacija za pametni telefon, za koju se navodi da može otkriti te čak i predvidjeti pogoršanje simptoma bolesti. Aplikacije za mentalno zdravlje, kao i većina aplikacija, prikupljaju, koriste i daju podatke o korisnicima. Istraživanje je pokazalo da većina aplikacija za pametne telefone nije transparentno u vezi prikupljenih informacija o korisniku (Cosgrove i sur., 2020).

Nova istraživanja pokazuju da pasivni podatci, kao što je vrijeme provedeno skrolajući ili tipkajući na pametnom telefonu, mogu biti korišteni za identifikaciju pojedinaca koji su pod rizikom od suicidalnog ponašanja ili relapsa simptoma shizofrenije. Osim toga, aplikacije koje prikupljaju takve podatke mogu biti korisni alati da upozore zdravstvene djelatnike na potrebnu

intervenciju pomoću sučelja koje ima „prednost“ da ne mora tražiti suradnju korisnika. Ova „prednost“ s druge strane predstavlja povredu privatnosti bolesnika. Nadalje, recentno istraživanje pokazalo je da korištenje aplikacija za mentalno zdravlje može povećati tjeskobu korisnika, uključujući pojačanu paranoju i strah od relapsa (Cosgrove i sur., 2020).

Dakle, danas je pomoću digitalne fenotipizacije moguće identificirati i kategorizirati osobe koje su pod rizikom od mentalnih bolesti. Međutim, pritom može doći do identifikacijskih pogrešaka. Jedan primjer bizarnog, ali vjerojatnog ishoda korištenja aplikacije za mentalno zdravlje je slučaj kada digitalno ponašanje osobe korelira sa samoubojstvom. U tom slučaju, bit će pozvana hitna služba za prisilnu hospitalizaciju osobe, čak i ako ta osoba nije imala subjektivno iskustvo pokušaja samoubojstva. Povećana upotreba netransparentnih taktika za praćenje te poteškoće u ispravljanju identifikacijskih pogrešaka i netočnih informacija predstavljaju jasnu ugrozu prava bolesnika (Cosgrove i sur., 2020).

#### **4.1.1. Nove tehnologije za poboljšanje adherencije na lijekove**

Iako su mnoge varijable povezane s adherencijom, samo neke od njih su jaki prediktori. Jednostavna kontrolna lista i procjena adherencije prilikom prvog kliničkog kontakta te integracija podsjetnika temeljenih na tehnologiji s osobnom komunikacijom u početku mogu pomoći bolesnicima i pružateljima skrbi. Problemi postojećih intervencija za adherenciju su širok opseg resursa, nedostatak specifičnosti u pogledu sadržaja i isporuke te nepraktičnost u svakodnevnom kliničkom okruženju. Tehnološke intervencije mogu biti kategorizirane u dvije skupine: automatizirani sustavi za detekciju i podsjećanje te osobni sustavi s elektroničnom komponentom (Granger i Bosworth, 2011).



#### **4.1.1.1. Tehnologije farmaceutskih baza podataka i automatizirana upozorenja**

Tehnologije farmaceutskih baza podataka identificiraju obrasce adherencije bolesnika pri podizanju novo propisanih lijekova i obnavljanju recepata, pružanjem javno dostupnih kontakata s bolesnicima izvan vremenskih ograničenja bolničkih ili kliničkih posjeta. Ljekarnici su dostupni i pogodni za većinu bolesnika i pružatelja skrbi u obitelji, pouzdan su izvor informacija i sposobni su identificirati i riješiti potencijalne kontraindikacije u vezi propisanih lijekova. Podatci prikupljeni u ljekarni omogućuju identifikaciju i analizu broja dana u kojima bolesnici imaju pristup lijekovima pomoću omjera posjedovanja lijekova (eng. *medical possession ratio*, MPR) ili kumulativnog manjka lijekova (eng. *cumulative medication gap*, CMG). Osim toga, sustavi elektroničkih podataka mogu biti programirani za generiranje podsjetnika u obliku telefonskih poziva u vezi obnavljanja recepata za bolesnike (Granger i Bosworth, 2011).

#### **4.1.1.2. Sustavi za daljinsko praćenje uzimanja lijekova**

U suprotnosti sa sustavima podsjetnika generiranih u ljekarni, sustavi za daljinsko praćenje kod kuće omogućuju bolesnicima da stvore i odgovore na vlastite podatke. Bolesnici ili pružatelji skrbi bilježe i prijavljuju simptome (naprimjer kratkoća daha ili povećanje tjelesne mase) i s njima povezano doziranje lijekova, koje mogu pregledati pružatelji skrbi za procjenu trendova. Osim toga, sustavi za daljinsko praćenje nude mogućnost obrazovanja u vezi terapije. Rizik predstavlja korisnička pogreška. Bolesnici trebaju biti vješti i odabrati spajanje na elektronički sustav te pružatelji skrbi trebaju biti dostupni i odgovoriti bolesniku (Granger i Bosworth, 2011).

#### **4.1.1.3. Kombinacija osobnih i elektroničkih tehnoloških intervencija**

Kombinacija osobnih s automatiziranim podsjetnicima i okidačima pokazala je najučinkovitije rezultate za poboljšanje adherencije na terapiju i poboljšanje kliničkih ishoda. Osim toga, postignuto je zadovoljstvo u vezi informacija, ispravnost aktivne liste lijekova te bolji odnos između bolesnika i pružatelja skrbi (Granger i Bosworth, 2011).

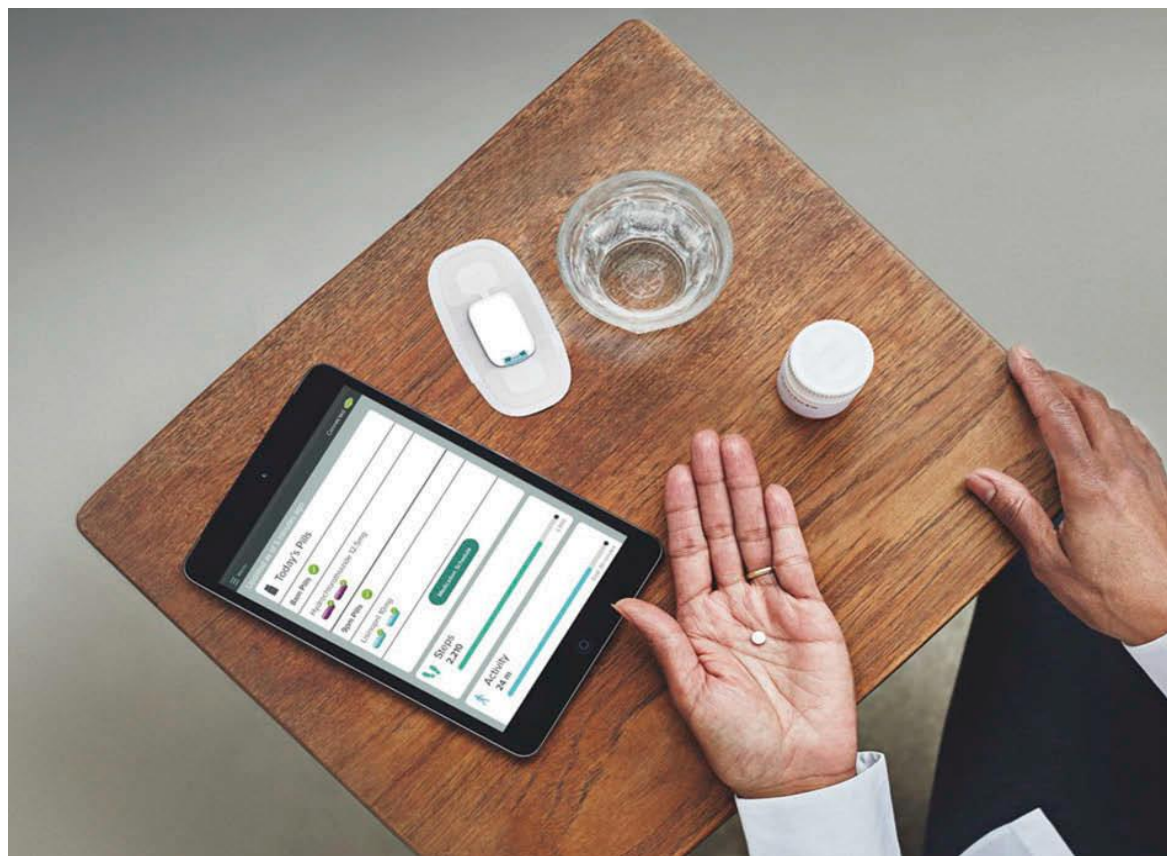
#### **4.1.1.4. Nedostatci novih tehnologija za poboljšanje adherencije**

Opisane intervencije za poboljšanje adherencije su dugotrajne, skupe i zahtijevaju naporan rad. Prateći telefonski pozivi, česti kontakti s bolesnikom i neograničena dostupnost pružatelja skrbi financijski opterećuju zdravstveni sustav. Mnoge intervencije nisu uspjele pokazati dugoročnu učinkovitost. Intervencije samopomoći u kasnom stadiju kroničnih bolesti osobito su problematične u pogledu standardizacije, zato što su bolesnici, koji se ne osjećaju dobro, sve više ovisi o drugima radi lakše skrbi, uključujući i uzimanje lijekova (Granger i Bosworth, 2011).

## 4.2. Digitalni lijekovi

Dok se digitalno zdravlje usredotočuje na prikupljanje, upravljanje i analizu podataka, novi oblici digitalne medicine kombiniraju tehnologiju s lijekovima (Klugman i sur., 2018). DPovi predstavljaju integraciju tradicionalnih lijekova i probavljivih senzora, čime se omogućuje praćenje ponašanja prilikom uzimanja lijekova i prikupljanje podataka o ostalim zdravstvenim i životnim navikama. Primijećeno je, da na taj način, DPovi sudjeluju u poboljšanju komunikacije s bolesnikom i savjetodavnih intervencija zdravstvenih djelatnika (Martani i sur., 2020).

Sustav digitalne medicine (eng. *digital medicine system*, DMS) osmišljen je s ciljem pomoći zdravstvenim djelatnicima u objektivnoj procjeni adherencije bolesnika na propisane lijekove. DMS elektronički potvrđuje adherenciju na oralne lijekove, djeluje daljinski i periodički te daje centralizirane informacije (Papola i sur., 2018). DPovi se sastoje od tri komplementarna elementa: probavljivog senzora, nosivog flastera i mobilne aplikacije koja je spojena na vanjski mrežni poslužitelj. Probavljivi senzor je mali digitalni biljeg koji se nakon ingestije aktivira želučanim tekućinama i pritom oslobađa signal kojeg detektira nosivi flaster. Nosivi flaster lijepi se na abdomen bolesnika i on ne bilježi samo podatak o ingestiji senzora, već i ostale fiziološke podatke, kao što su puls i broj koraka u danu. Sve informacije, koje su prikupljene preko nosivog flastera, automatski se prenose na mobilnu aplikaciju na pametnom telefonu. Nadalje, aplikacija učitava podatke na internetski mrežni portal i ti podatci mogu biti dostupni samom bolesniku, njegovoj obitelji i zdravstvenim djelatnicima (Martani i sur., 2020). Sustav digitalne medicine prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Sustav digitalne medicine koji uključuje probavljivi senzor, višestruko upotrebljivi flaster i mobilnu aplikaciju (preuzeto iz Plowman i sur., 2018)

Sustav obložene tablete i probavljivog senzora uspješno je primijenjen u transplantaciji bubrega, dijabetesu, hipertenziji i hiperkolesterolemiji (Vallejos i Wu, 2017). DPovi mogu biti korisni za starije bolesnike s politerapijom ili neke druge bolesnike s kompliciranim terapijskim režimom kao u slučaju liječenja tuberkuloze. Nadalje, DPovi bi se mogli primijeniti za praćenje i kontrolu bolesnika na terapiji opioidima i bolesnika koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima. Još jedna primjena mogla bi biti u slučaju prekida institucionalizacije psihijatrijskih bolesnika i odobrenja ambulantnog režima liječenja ([www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)). Tvrtka Proteus Digital Health do sada je razvila petnaest DPova za kardiovaskularne i metaboličke bolesti, sedam za infektivne bolesti uključujući tuberkulozu, hepatitis C i virus humane imunodeficijencije (eng. *human immunodeficiency virus*, HIV), a u fazi razvoja su DPovi za liječenje karcinoma (Van Biesen i sur., 2019).

Provedeno je randomizirano pilot kliničko istraživanje u kojem se koristio digitalni senzor za praćenje suradljivosti bolesnika koji boluju od hipertenzije te dijabetesa tipa 2. Svrha ovog istraživanja bila je procjena sposobnosti novog DPa da snizi arterijski krvni tlak i glikirani hemoglobin u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom i dijabetesom tipa 2. Preliminarni rezultati istraživanja pokazali su da je skupina bolesnika, koji su uzimali DPove, imala statistički značajno smanjenje arterijskog krvnog tlaka i LDL-kolesterola i veću vjerojatnost da će postići ciljni krvni tlak nego bolesnici koji su uzimali tradicionalne lijekove (El Hadidi i Rosano, 2020).

#### **4.2.1. Digitalni oblik aripiprazola – Abilify MyCite**

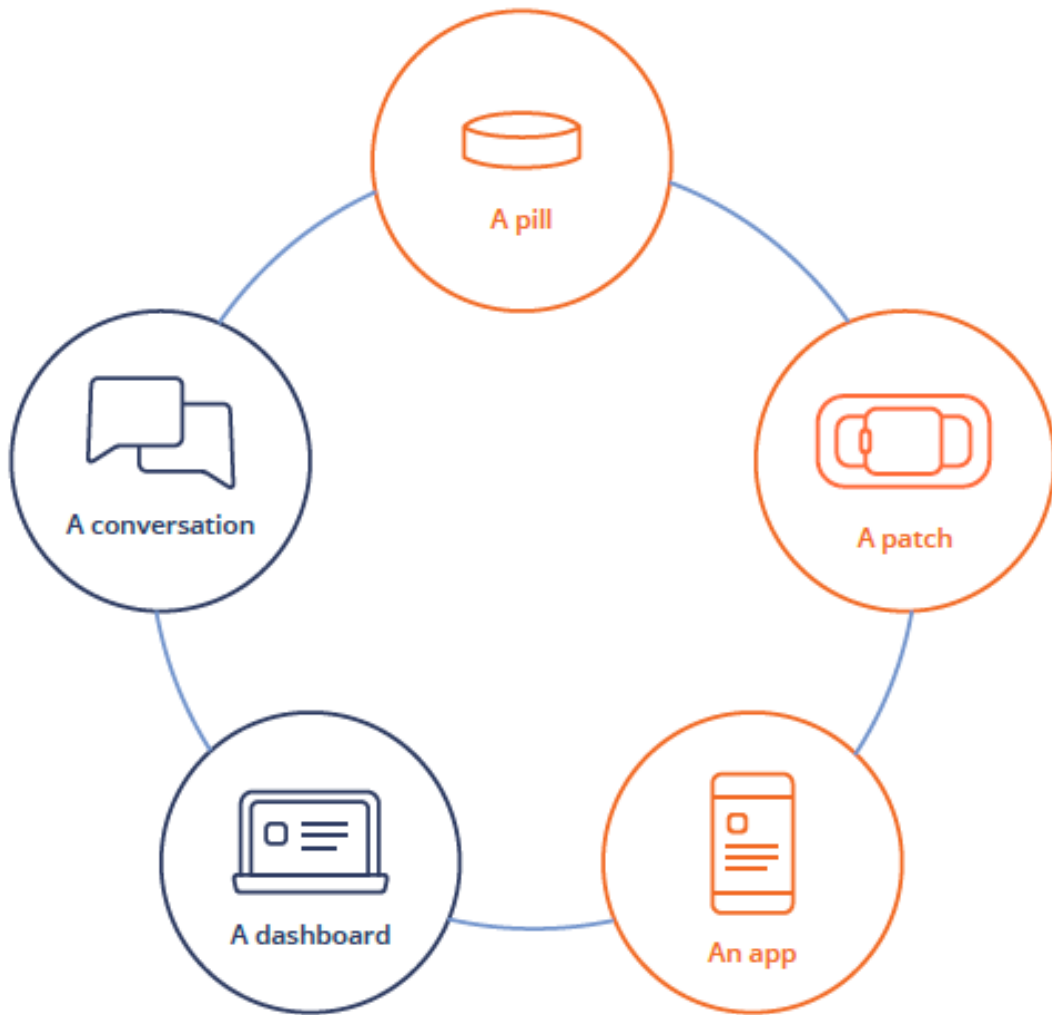
Abilify (aripiprazol), odobren kao antipsihotik 2002. godine, izabran je za prvi DP ([www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)). Aripiprazol je atipični antipsihotik s niskim stopama motoričkih i metaboličkih nuspojava koje su uobičajeno prisutne kod primjene drugih antipsihotika. Lijek je parcijalni agonist dopaminskih D<sub>2</sub> receptora i serotoninskih 5-HT<sub>1A</sub> receptora te antagonist serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub> receptora. Zbog jedinstvenog mehanizma djelovanja, aripiprazol se ubraja u antipsihotike treće generacije (Preda i Shapiro, 2020). Radi se o lijeku koji je slabo topljiv u vodi i dobro se apsorbira nakon oralne primjene. Međutim, lijek podliježe opsežnoj metaboličkoj razgradnji tijekom prvog prolaska kroz jetru te efluksu djelovanjem P-glikoproteina što dovodi do male oralne bioraspoloživosti i povećanog rizika od nuspojava povezanih s primjenom visokih doza (Piazzini i sur., 2020).

Abilify MyCite (Slika 2) je digitalni oblik aripiprazola ([www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)). Razvijen je u suradnji tvrtki Proteus Digital Health, tehnološke kompanije iz Kalifornije odgovorne za proizvodnju probavljivog senzora i japanske farmaceutske kompanije Otsuka Pharmaceutical odgovorne za proizvodnju djelatne tvari aripiprazola (Diedericks, 2019). Aripiprazol u Abilify MyCite dolazi u dozama od 2, 5, 10, 15, 20 i 30 mg ([www.abilifymycite.com](http://www.abilifymycite.com)). Indiciran je u liječenju shizofrenije, akutnih maničnih i miješanih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa 1 i kao dodatna terapija za veliki depresivni poremećaj u odraslih osoba (Papola i sur., 2018).

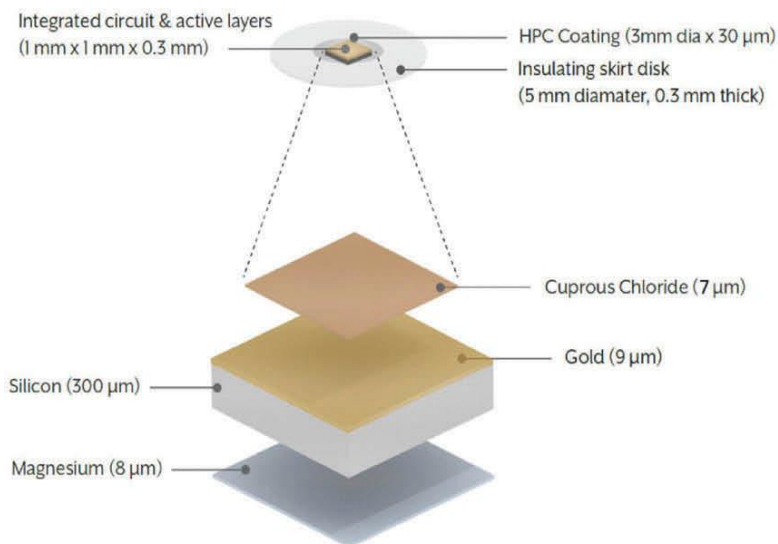


Slika 2. Pakiranje Abilify MyCite (preuzeto iz [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com))

Abilify MyCite je prvi lijek s ugrađenim DMSom za praćenje ingestije, odnosno sensorom koji se aktivira po primjeni oblika u probavnom sustavu bolesnika (eng. *ingestible event marker*, IEM). Sadrži četiri glavna elementa koji međusobno komuniciraju radijskom vezom na malim udaljenostima (eng. *Bluetooth*): tableta koja se sastoji od djelatne tvari aripiprazola i senzora koji šalje signal flasteru, aplikacija na pametnom telefonu i mrežni portal (Slika 3) (Flore, 2021). IEM u Abilify MyCite je mikrosenzor izrađen od dijetalnih minerala bakrovog klorida i magnezija te silikona u vrlo malim količinama. Senzor sadrži tri funkcionalne komponente: aktivne slojeve, integrirani strujni krug i izolacijski rubni disk, kao što je prikazano na Slici 4 (Plowman i sur., 2018). Bakar, magnezij i silikon sigurni su sastojci koji se inače nalaze u različitoj hrani ([www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)). Količina minerala koja se oslobađa u tijelu značajno je manja od onih količina koje se uobičajeno unesu hranom. Senzor je dizajniran na način da se može ugraditi u svaku tabletu ili kapsulu tijekom standardnog postupka proizvodnje (Plowman i sur., 2018).



Slika 3. Abilify MyCite sustav (preuzeto iz [www.abilifmycite.com](http://www.abilifmycite.com))



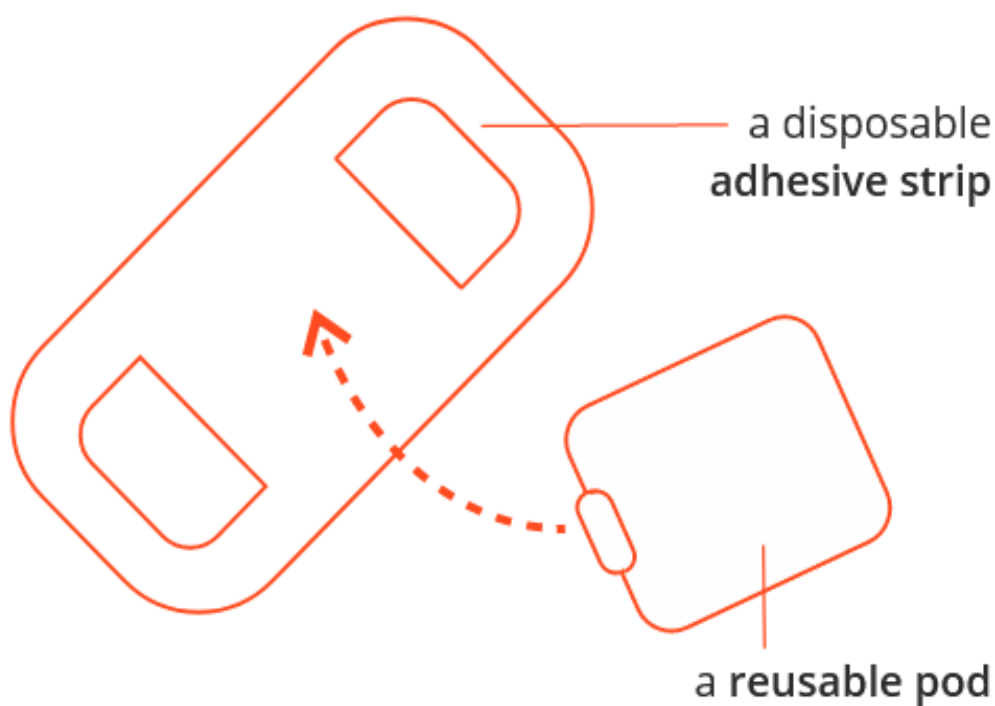
Slika 4. Shematski prikaz i fotografija probavljivog digitalnog senzora (preuzeto iz Plowman i sur., 2018)

Senzor se aktivira u tijelu bolesnika po primjeni oblika (Plowman i sur., 2018). U kontaktu sa želučanom tekućinom, bakrov klorid i magnezij aktiviraju i pokreću uređaj i pritom stvaraju signal koji se prenosi na flaster (Flore, 2021). Integrirani strujni krug stvara moduliranu struju kao signal u otopini vode ili bilo kojoj drugoj tekućini s polarnim molekulama, kao što je klorovodična kiselina u želudcu koja otapa tabletu i oslobađa senzor. S obzirom na to da je ljudsko tijelo električki provodljivo, senzor u MyCite flasteru može registrirati promjene. Modulirana struja može kodirati jedinice i nule, što je slično signalu frekvencijske modulacije. Princip rada je sličan elektrokardiogramu gdje se bilježe promjene električne struje u tijelu radi praćenja otkucaja srca. Senzor u MyCite flasteru isto bilježi promjene, pri čemu je struja vrlo mala, ali je dovoljna za njegovo pokretanje ([www.livescience.com](http://www.livescience.com)). Potrebno je nekoliko minuta da flaster detektira signal ([www.info-farmacija.com](http://www.info-farmacija.com)). Nakon aktivacije, senzor se probavlja i eliminira iz tijela izmetom (Goold, 2019).

MyCite flaster načinjen je od jednokratne ljepljive trake i višekratne Bluetooth podatkovne čahure što je prikazano na Slici 5. Ljepljiva traka drži čahuru pričvršćenu i stavlja se na trbuh, ispod prsa i iznad pupka. Smještaj MyCite flastera prikazan je na Slici 6. Čahura se na početku liječenja samo jednom spaja na ljepljivu traku i služi za višestruku upotrebu. Flaster se ne smije stavljati na oštećenu kožu niti na mjesto gdje je nedavno uklonjen flaster ([www.abilifymycite.com](http://www.abilifymycite.com)). Može se



nositi za vrijeme različitih aktivnosti, uključujući vježbanje i kupanje. Ipak, visoka razina aktivnosti i voda mogu dovesti do odvajanja flastera od kože. Iz tog razloga, potrebno ga je promijeniti svakih 7 dana. Flaster šalje informacije o datumu i vremenu primjene lijeka i o aktivnosti bolesnika preko Bluetooth veze na aplikaciju na pametnom telefonu. Osim toga, bilježi fiziološke parametre kao što su puls, fizička aktivnost, položaj tijela i površinska temperatura (Vallejos i Wu, 2017).



Slika 5. Građa MyCite flastera (preuzeto iz [www.abilifymycite.com](http://www.abilifymycite.com))

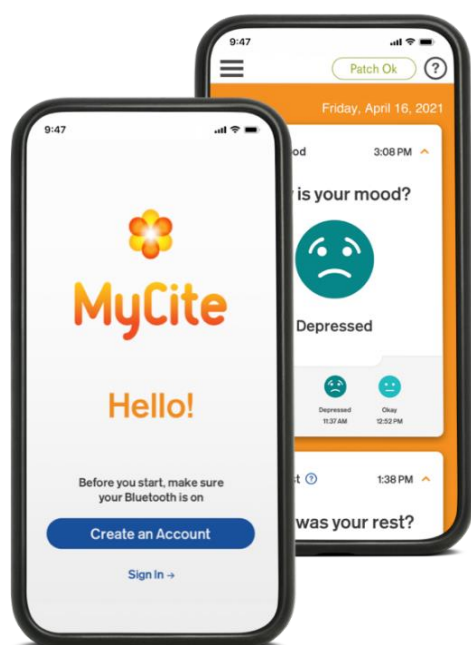


Slika 6. Smještaj MyCite flastera (preuzeto iz [www.abilifymycite.com](http://www.abilifymycite.com))

Mobilna aplikacija (Slika 7) omogućuje bolesnicima nadopunu informacija o njihovom raspoloženju i drugim zdravstvenim parametrima ([www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)). Podatci u aplikaciji imaju za cilj dati bolesniku potpunu sliku o tome kako se osjeća tijekom terapije. Aplikacija automatski zapisuje kada je bolesnik uzeo tabletu, razinu fizičke aktivnosti (broj koraka) i vrijeme odmaranja ([www.abilifymycite.com](http://www.abilifymycite.com)). Bolesnici mogu zabilježiti i ocijeniti kvalitetu spavanja i raspoloženje tijekom dana preko funkcija „*My Rest*“ (pomoću zvjezdica) i „*My Mood*“ (pomoću emotikona) (Flore, 2021). Potrebno je između 30 minuta i dva sata da mobilna aplikacija detektira ingestiju lijeka. Podatci se šifriraju prije nego što se šalju na aplikaciju. Aplikacija se spaja na mrežni portal, gdje liječnik i osobe kojima je to dopušteno mogu vidjeti podatke (Goold, 2019). Sustav omogućuje svakodnevnu razmjenu podataka sa zdravstvenim timom pri čemu bolesnik ne mora pamtiti sve događaje između dva pregleda ([www.abilifymycite.com](http://www.abilifymycite.com)). Ne postoji nezavisna baterija, antena ili prijenos radiofrekvencije (Plowman i sur., 2018).

Abilify MyCite je lijek koji se propisuje na recept i bolesnik pritom treba podijeliti podatke o primjeni lijeka s liječnikom. Međutim, bolesnik može sam odlučiti hoće li drugim osobama

odobriti pristup podacima o spavanju, raspoloženju i aktivnostima na mrežnom portalu (Flore, 2021). Uz liječnika koji je propisao DP, bolesnik može dati pristup podacima i do četiri druge osobe, uglavnom članovima obitelji ili skrbniku. Navedene osobe primaju elektronički zapis o primijenjenom lijeku ([www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)). Bolesnik kontrolira pristup podacima preko mobilne aplikacije, može ga zabraniti i može se isključiti iz sustava za razmjenu podataka u bilo koje vrijeme (Goold, 2019).



Slika 7. Abilify MyCite mobilna aplikacija (preuzeto iz [www.abilifymycite.com](http://www.abilifymycite.com))

Tehnologija digitalnog aripirazola podvrgnuta je istraživanjima u više od 120 kliničkih studija u razdoblju od 13 godina pri čemu do danas nije zabilježen niti jedan ozbiljan štetan događaj lijeka ili neočekivan štetan učinak uređaja. Kontinuirano istraživanje primjene Abilify MyCite u svakodnevnom životu pokazuje dosljednu izvedbu i izuzetno visoko zadovoljstvo bolesnika i ocjene uporabljivosti. Više od 90% bolesnika izvještava da je DMS jednostavan za korištenje i motivirajući u poboljšanju njihovog zdravlja (Plowman i sur., 2018). Neki psihijatri preporučaju početak primjene Abilify MyCite u bolesnika koji su doživjeli prvu psihotičnu epizodu s obzirom

na to da kod njih postoji veća vjerojatnost da prestanu uzimati lijek u slučaju povlačenja simptoma bolesti ([www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)).

#### **4.2.1.1. Nedostatci Abilify MyCite**

Uređaj može komplicirati dnevnu rutinu bolesnika. Poteškoće vezane uz nosivi flaster su potreba za njegovim mijenjanjem svaki tjedan, potreba za depilacijom kože i problemi vezani uz znojenje. Drugo, kao razlozi za neuzimanje propisanih lijekova često se navode osjećaj prisile i kontrole. DP bi mogao pogoršati ove subjektivne osjećaje, osobito u bolesnika s visokom razinom sumnjičavosti, paranoidnih misli i u onih s iskustvima vanjske kontrole misli i tjelesnih funkcija. Treće, nije u potpunosti jasno je li moguća manipulacija funkcijom senzora u tableti, naprimjer otapanjem tablete u vodi ili drugim tekućinama (Papola i sur., 2018).

Neki čimbenici, poput loše veze ili ako bolesnik nema pametni telefon uz sebe, mogu utjecati na dosljednost i pouzdanost detektiranih, prikupljenih i prenesenih podataka. Postoji mogućnost kašnjenja u detekciji primjene tablete i ponekad se detekcija možda uopće neće dogoditi. Nadalje, Abilify MyCite nije namijenjen za praćenje u stvarnom vremenu i hitnim slučajevima ([www.abilifymycite.com](http://www.abilifymycite.com)).

Abilify MyCite može povećati rizik od smrti u starijih osoba koje boluju od psihoze povezane s demencijom. U slučaju djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba koje uzimaju antidepresive, Abilify MyCite može povećati rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Nije poznato je li Abilify MyCite siguran i učinkovit za primjenu u djece. Neke ozbiljne nuspojave su moždani udar, neuroleptički maligni sindrom, tardivna diskinezija, problemi s metabolizmom kao što su hiperglikemija i dijabetes, ortostatska hipotenzija i padovi ([www.abilifymycite.com](http://www.abilifymycite.com)).

Abilify MyCite mnogo je skuplji u odnosu na generički oralni oblik aripiprazola. Dok klasični oralni oblik košta manje od 20 dolara, cijena digitalnog oblika iznosi gotovo 1700 dolara mjesečno (El Hadidi i Rosano, 2020). Zbog visoke cijene, lijek je nedostupan za mnoge bolesnike (Vallejos i Wu, 2017).

#### **4.2.1.2. Evergrin strategija pri odobrenju Abilify MyCite**

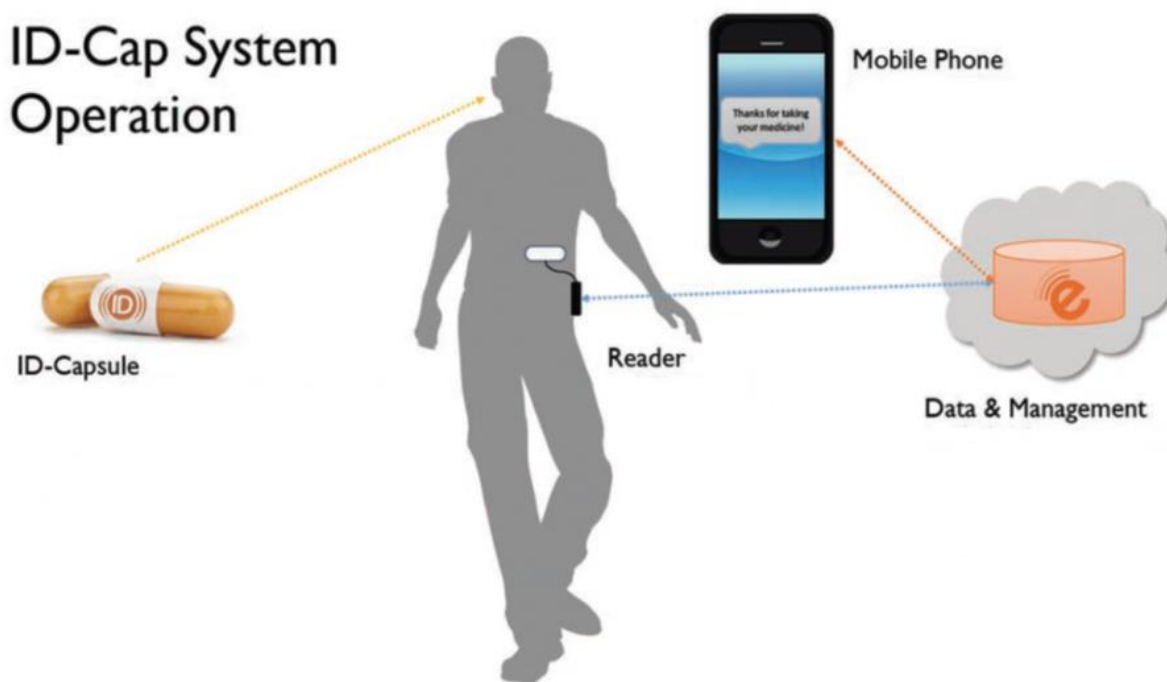
Farmaceutska industrija suočava se s određenim problemima, uključujući krizu inovacija koja dovodi do gubitka povjerenja u javnim i zdravstvenim ustanovama, pojačanu konkurenciju digitalnih zdravstvenih ponuda iz tehnološke industrije te poslovni i regulatorni model koji nije u skladu s tehnološkim promjenama, a potreban je u digitalno doba. Zbog toga, opravdava se promocija i usvajanje novih digitalnih zdravstvenih tehnologija. Kompanija Otsuka Pharmaceutical razvila je način kako spriječiti značajne gubitke zbog isteka patenta lijeka Abilify. S obzirom na to da je kompanija bila pod vremenskim pritiskom da produži rok trajanja lijeka, obratila se kompaniji Proteus Digital Health s ponudom da licencira Abilify u kombinaciji sa senzorom (Diedericks, 2019).

Proizvodnja i marketing DPova praćeni su intenzivnim promoviranjem njihovih koristi pri čemu je najveći naglasak na pozitivnim učincima na adherenciju. Međutim, malo je objavljenih dokaza koji sugeriraju da DPovi uistinu poboljšavaju adherenciju. Abilify MyCite nije namijenjen niti odobren za poboljšanje adherencije (Diedericks, 2019).

Dostupan je pregled dokaza koji su dostavljeni Američkoj agenciji za hranu i lijekove za odobrenje Abilify MyCite. Iz pregleda se vidi da je odobrenje temeljeno na slabim dokazima pri čemu nisu provedena prospektivna, dvostruko-slijepa, randomizirana kontrolirana istraživanja u kojima se digitalni aripiprazol uspoređuje s ne-digitalnim oblicima aripiprazola, aktivnim usporednim lijekovima ili placeboom (Cosgrove i sur., 2019). Dostavljeni podatci ograničeni su samo na istraživanja gdje se radila procjena mogu li bolesnici uzimati DP u navedenim indikacijama. Podatci o remisiji, kvaliteti života ili kliničkom ishodu liječenja nisu dostavljeni (El Hadidi i Rosano, 2020). Ovdje se može vidjeti primjena evergrin strategije, odnosno ponovno patentiranje postojećeg lijeka sa senzorom kao novi izum za ponovno dobivanje ili zadržavanje tržišne ekskluzivnosti. Nadalje, znanstveni članci i popularni mediji naglašavaju koristi DPova bez znanstveno utemeljenih dokaza. Kao posljedica toga, zdravstveni djelatnici mogli bi donositi medicinske odluke temeljene na informacijama u korist farmaceutskoj industriji, ali ne nužno i na znanstveno utemeljenim informacijama (Cosgrove i sur., 2019).

#### 4.2.2. ID-Cap sustav

Digitalna zdravstvena kompanija EtectRx osmislila je još jedan probavljivi senzor koji se zove ID-Cap ([www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)). ID-Cap također je klasificiran kao IEM i koristi se za detekciju kapsule unutar GITa (Flores i sur., 2016). Za razliku od Abilify MyCite, EtectRx sustav je uloženi u kapsulu. Princip rada je prijenos radio signala niskog intenziteta na uređaj za očitavanje umjesto na flaster. Kompanija trenutno radi na ugradnji čitača u narukvice ili maske za mobitel (Goold, 2019). ID-Cap sustav prikazan je na Slici 8.



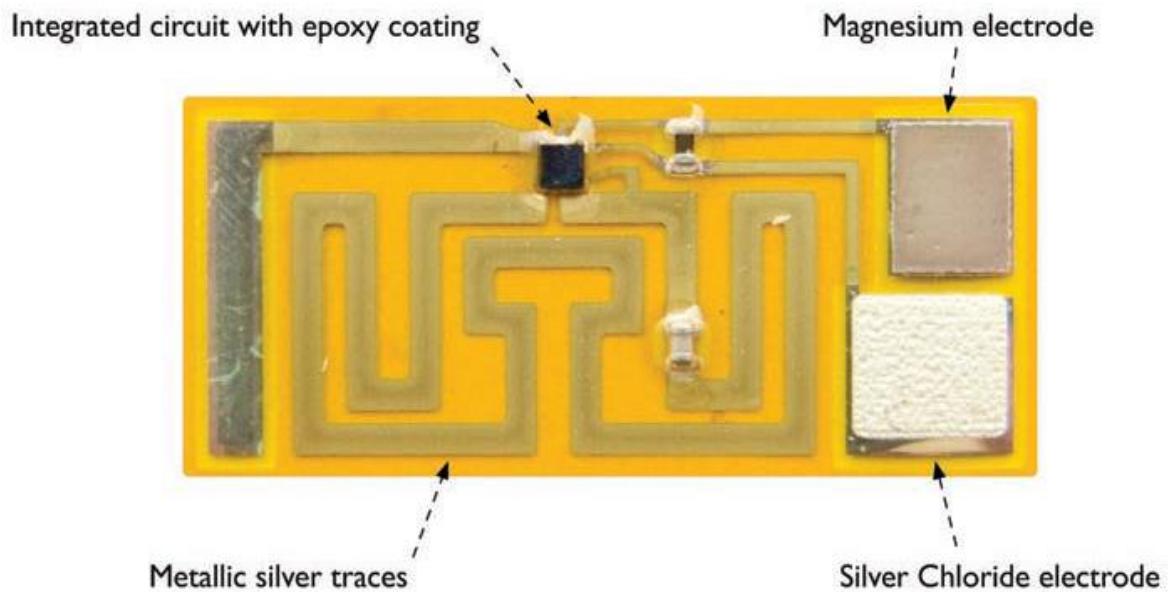
Slika 8. Pregled ID-Cap sustava (preuzeto i prilagođeno prema Flores i sur., 2016)

ID-Cap sustav čine tri glavne komponente:

1. ID-oznaka, probavljiva komponenta koja šalje informacije iz unutrašnjosti tijela
2. ID-Cap čitač, vanjski prijemnik koji bilježi podatke s ID-oznake
3. Informacijski sustav koji se koristi za praćenje ingestije, upravljanje podacima i slanje poruka bolesnicima (Flores i sur., 2016).

ID-oznaka (Slika 9) je mali biokompatibilan probavljivi uređaj dimenzija 23 mm x 10,5 mm x 300 µm koji se sastoji od integriranog strujnog kruga na fleksibilnom filmu. ID-oznaka ima izložen senzor koji dolazi u kontakt sa želučanom tekućinom. Izloženi metalni elementi senzora, magnezijev i srebrov klorid, služe kao baterija koja pokreće ID-oznaku s ciljem generiranja komunikacijskog signala unutar tijela. Nekoliko minuta nakon ingestije ID-oznake, želučani elektrolit klorid uključuje sićušnu bateriju na površini ID-oznake. Ovaj proces je neovisan o pH želučane tekućine. Nadalje, ID-oznaka generira radiofrekvencijski signal koji prolazi kroz tijelo i može ga detektirati ID-Cap čitač. Prijenos signala u tijelu čovjeka ima prosječno trajanje od 30 minuta. Nakon slanja digitalnih signala ID-Cap čitaču, ID-oznaka postane neaktivna i netaknuta se izlučuje izmetom. Svi materijali ID-oznake su biokompatibilni i poznato je da su sigurni ili su bili sigurno korišteni u drugim odobrenim probavljivim medicinskim uređajima. ID-oznaka može se ugraditi u kapsulu (Slika 10) s ciljem pružanja podataka o adherenciji za dozu lijeka koja se formulira kao kapsula (Flores i sur., 2016).

ID-Cap čitač (Slika 11) je nosivi baterijski digitalni radio primopredajnik koji detektira signal s ID-oznake. Čitač ima tri opcije za učitavanje podataka na softverski sustav: mobilno, preko Bluetootha i univerzalne serijske sabirnice (eng. *Universal Serial Bus*, USB). Pohranjeni i šifrirani podatci prenose se s ID-Cap čitača na središnju bazu podataka (Slika 12) (Flores i sur., 2016).



Slika 9. ID-oznaka (preuzeto iz Flores i sur., 2016)



Slika 10. ID-kapsula – standardna kapsula s ugrađenim probavljivim bežičnim senzorom (preuzeto iz Flores i sur., 2016)





Slika 11. ID-Cap čitač – prima digitalne signale s ID-kapsule i šalje ih u središnju bazu podataka (preuzeto iz Flores i sur., 2016)



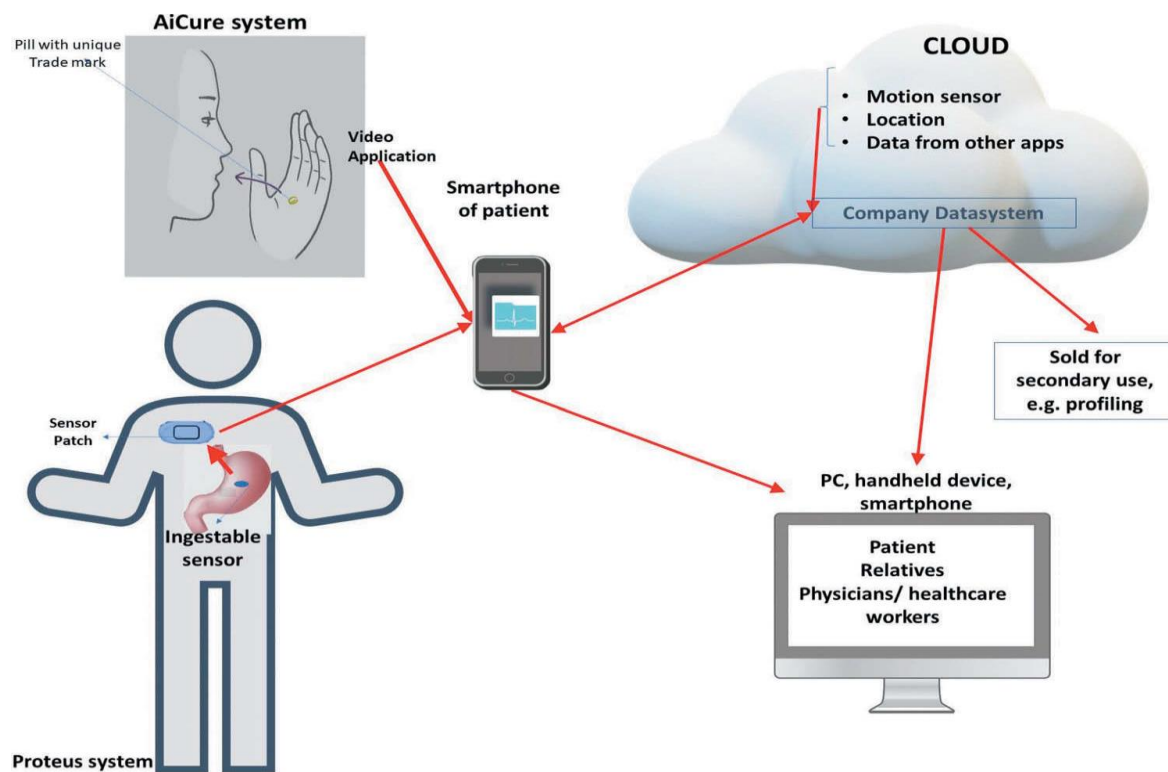
Slika 12. Sustav za upravljanje podacima – spremište informacija o ingestiji u stvarnom vremenu i podsjetnik za bolesnika (preuzeto iz Flores i sur., 2016)

Istraživanje na ID-Cap sustavu pokazalo je točnost od 98% u detekciji primjene oralnih lijekova na razini svake doze. Ova tehnologija pruža jedinstveni uvid u korištenje lijekova i objektivne dokaze adherencije i neadherencije s ciljem poboljšanja planova liječenja i protokola kliničkih istraživanja. ID-Cap se pridružuje drugim povezanim zdravstvenim uređajima koji se mogu koristiti neovisno ili na integriran način kako bi se potkrijepili dostupni podatci za personaliziranu medicinu. Ovaj sustav je perspektivan za buduću preobrazbu kliničkih istraživanja

i razvoja lijekova, poboljšanje zdravstvene skrbi i ishoda pružanjem važnih podataka o adherenciji, informiranjem o ključnim odlukama i davanjem novih uvida u ponašanje za vrijeme uzimanja lijekova (Flores i sur., 2016).

### 4.2.3. AiCure sustav

AiCure sustav temelji se na prepoznavanju i analizi slike lica. Mobilna aplikacija podsjeća bolesnika i snima video za provjeru stvarne primjene odgovarajućeg lijeka. AiCure računalni sustav prati i pohranjuje podatke. Da bi se izbjeglo da se bolesnici pretvaraju da su uzeli tabletu ili da uzmu tabletu sličnog oblika i boje, AiCure je osmislio identifikacijski sustav koji prepoznaje samo one tablete čija je površina obložena složenim uzorkom. AiCure prikuplja biometriju, slike, snimke glasa i internetski promet bolesnika i predstavlja se kao tvrtka za analizu bihevioralnih podataka. Usporedba AiCure sustava i IEMa prikazana je na Slici 13 (Van Biesen i sur., 2019).



Slika 13. Usporedba senzora koji se aktivira po primjeni oblika u probavnom sustavu bolesnika i AiCure sustava (preuzeto iz Van Biesen i sur., 2019)

#### **4.2.4. Obećane koristi digitalnih lijekova: poboljšana adherencija i skrb o bolesniku**

Adherencija je u stvarnosti mnogo složenija od samog uzimanja lijeka svaki dan. Sposobnost za adherenciju na režim liječenja znači osiguranje društvene i financijske potpore, dobru komunikaciju s liječnikom i pozitivno uvjerenje o zdravstvenoj skrbi (Swartz, 2018). Hoće li DPovi zaista poboljšati adherenciju još uvijek nije u potpunosti jasno. Korištenje DPova moglo bi se smatrati neopravdanim ako praćenje terapije zapravo ne poboljšava adherenciju. U kontekstu bolesnika, to bi značilo nepotrebnu intervenciju (Goold, 2019). DPovi mogli bi pomoći bolesnicima kod kojih je razlog neadherencije zaboravljanje (Rosenbaum, 2018). Međutim, podsjetnik na pametnom telefonu umjesto primjene DPa bio bi dovoljan za rješavanje problema zaboravljanja (Van Biesen i sur., 2019). Nadalje, bolesnici ne uzimaju svoje lijekove iz mnogih razloga (naprimjer nuspojave i vlastita uvjerenja o lijekovima) pri čemu DPovi neće pomoći. S druge strane, praćenje terapije može ublažiti negativne učinke drugih čimbenika neadherencije, kao što su starija životna dob i komplicirani terapijski režimi (Goold, 2019). Argumenti koji idu u prilog DPovima, usredotočuju se na činjenicu da neadherencija ne ugrožava samo pojedinog bolesnika, već i zdravlje i sigurnost javnosti. Naprimjer, izravno praćenje osoba, koje boluju od tuberkuloze, omogućuje pružateljima skrbi identifikaciju nuspojave i navodno smanjenje prijenosa bolesti (Silva i Snyder, 2018). Iako samo digitalno praćenje ne može adresirati mnoge psihološke čimbenike neadherencije, ako povratne informacije potaknu na razmišljanje izvan okvira zaboravljanja, može se dati prilika da se razumije razlog neadherencije umjesto da se samo podsjeti bolesnika da uzme lijek. Ipak, najbolji način poboljšanja adherencije, umjesto primjene DPa, trebao bi biti dugačak i temeljit razgovor između liječnika i bolesnika u vezi uvjerenja i ponašanja prilikom uzimanja lijekova. Postoji zabrinutost da bi DPovi mogli zamijeniti interakciju između liječnika i bolesnika, umjesto da je olakšaju (Rosenbaum, 2018).

Za pojedinog bolesnika, praćenje primjene lijeka znači da se liječnici ne moraju oslanjati na izjave bolesnika o uzimanju svojih lijekova. Na taj način, liječnicima je omogućeno da zauzmu informiraniji pristup o skrbi o bolesniku što može imati za posljedicu bolje zdravstvene ishode. Naprimjer, ako liječnik zna da bolesnik uzima lijek u krivo vrijeme ili u krivoj dozi, može istražiti koji su razlozi za to (Goold, 2019).

#### **4.2.5. Etički problemi digitalnih lijekova**

DPovi imaju nedvojbeni potencijal za poboljšanje zdravstvene skrbi općenito i za pojedinog bolesnika i mogu uštediti vrijedne zdravstvene resurse koji bi se inače utrošili na liječenje posljedica neispravne primjene lijekova. Međutim, digitalna tehnologija nije bez svojih potencijalnih nedostataka (Goold, 2019).

##### **4.2.5.1. Etički problemi vezani uz bolesnika**

Korištenje DPova u kompetentnih bolesnika mora biti sporazumno (Goold, 2019). Informirani pristanak osigurava autonomiju bolesnika dobrovoljnim pristajanjem ili odbijanjem sudjelovanja u pokusu, proceduri ili istraživanju. Osim informiranog pristanka, korištenje proizvoda digitalne medicine može zahtijevati korisnički ugovor. Kada bolesnik registrira svoj uređaj ili aplikaciju digitalne medicine, od njega će se tražiti suglasnost. Na taj način, bolesnik je uključen u dva procesa: treba dati pristanak za proizvod koji liječnik propisuje i za uvjete koje određuje farmaceutska kompanija, što može uzrokovati zbunjenost i predstavlja problem za njegovu autonomiju. To znači, ako se bolesnik ne slaže s korisničkim ugovorom, on neće dobiti svoj uređaj. Maksimalno poticanje autonomije bolesnika znači davanje potpunog prava za pristanak ili odbijanje korištenja svojih podataka u daljnjim istraživanjima (Klugman i sur., 2018).

U težoj su poziciji bolesnici koji nisu sposobni potpisati informirani pristanak. U tom slučaju, odluka o skrbi može se donijeti u njihovo ime i pritom mora biti u njihovom najboljem interesu. Najvjerojatnije je da će DPovi biti korisni u slučajevima kada bolesnik nije u potpunosti kompetentan, ali se ipak može očekivati da će uzeti svoj lijek. U slučaju mentalnih bolesti, kao što su anoreksija ili bipolarni poremećaj, neadherencija može biti dio poremećaja i pritom bi praćenje terapije bilo izuzetno važno s ciljem jačanja bolesnikove neovisnosti. DPovi bi mogli pomoći osobi u fazi bolesti gdje postoji mogućnost da više neće ispravno uzimati lijekove (Goold, 2019).

Bolesnici koji koriste DPove odgovorni su za svoje podatke. Trebaju odlučiti kome će odobriti pristup svojim podacima, davanjem dopuštenja na mrežnom portalu ili preko *push*

notifikacija. Podatci se mogu podijeliti s liječnicima, članovima obitelji, prijateljima, farmaceutskim proizvođačem, hardverskim i softverskim kompanijama i osiguravateljima. Poštivanje bolesnika zahtjeva dostupne i jasne informacije o tome što se čini i tko ima pristup njihovim podacima. Javljaju se problemi vezani uz privatnost prikupljenih osobnih podataka. Prijenos podataka sa senzora preko flastera na mobilnu aplikaciju pod rizikom je od hakiranja, presretanja i ometanja (Klugman i sur., 2018).

Pristanak bolesnika na liječenje DPovima može biti kompromitirano vanjskim utjecajima. Liječnici ponekad zahtijevaju od bolesnika da pristanu na određene uvjete ponašanja kako bi ih nastavili liječiti (naprimjer redoviti dolazak na pregled, testiranje urina). Liječnik bi teoretski mogao reći da želi liječiti bolesnika samo ako on pristane na korištenje DPa. S druge strane, bolesnik bi mogao smatrati da mu DP zaista može pomoći, a da se liječnik pritom ne slaže s njegovim korištenjem ili specifikacijama korisničkog ugovora (Klugman i sur., 2018).

Iako je digitalni sustav siguran, postoji rizik da bi tehnologija mogla zakazati. Bolesnik može postati zavisan o digitalnom sustavu, ali ponekad uređaji prestanu ispravno raditi. Može doći do trošenja baterije, kvarenja softvera ili pada mreže. Korisnička pogreška čest je problem i više se javlja kod kompliciranih uređaja s flasterima sa senzorom, baterijama i softverima. Ukoliko DP ne radi kao što je deklarirano, može doći do gubitka povjerenja bolesnika u digitalnu medicinu i u najvećoj mjeri može naštetiti njegovom zdravlju (Klugman i sur., 2018). Naprimjer, bolesnik može preskočiti dozu lijeka ako pametni telefon pogrešno sugerira da je ona već uzeta ili se može predozirati ako već uzeti lijek nije registriran. Također, bolesnik bi mogao biti kažnjen za radnje koje je sustav pogrešno registrirao (Van Biesen i sur., 2019).

#### **4.2.5.2. Etički problemi vezani uz liječnika**

U slučaju tradicionalnih lijekova, liječnik propisuje lijek na recept, bolesnik ga podiže u ljekarni, uzme ga kako je propisan ili ne i nakon nekog vremena liječnik i bolesnik razgovaraju o tome je li lijek djelovao. S druge strane, digitalna medicina mijenja odnos između liječnika i bolesnika, što može donijeti i koristi i probleme. Digitalna medicina bliža je telemetriji (daljinskom mjerenju), gdje se bolesnik prati kontinuirano i temeljito, što bi teoretski moglo dovesti do boljih zdravstvenih ishoda i nižih troškova zdravstvene skrbi. Liječnik bi provodio manje vremena sa

svakim bolesnikom zbog toga što su podaci dostupni prije njihovog susreta. Kontrolni pregledi mogli bi biti rjeđi zbog toga što bi liječnik redovito imao podatke o bolesnikovom raspoloženju i automatski zabilježenoj adherenciji. Posljedično, jedan liječnik bi istodobno mogao liječiti više bolesnika (Klugman i sur., 2018).

Liječnik može provjeriti adherenciju bolesnika prijavom na mrežni portal. Može vidjeti koliko često i kada je bolesnik uzeo lijek i koji je uzrok neučinkovitosti terapije, neadherencija ili sami lijek. Temelj odnosa između liječnika i bolesnika je povjerenje, u kojemu je cilj pomoći bolesniku. Zauzvrat, liječnik vjeruje bolesniku da želi ozdraviti i da će slušati njegove upute. Međutim, liječnik ponekad razvije sumnju o neadherenciji, iako bolesnik tvrdi suprotno. Pomoću DPova, provjera adherencije neovisna je o bolesnikovoj izjavi (Klugman i sur., 2018).

Odnos između farmaceutske industrije i liječnika također dolazi u pitanje. Osiguravatelji mogu koristiti DPove za praćenje i procjenu liječnika. Ako farmaceutska kompanija želi demonstrirati da njihova tehnologija poboljšava zdravstvene ishode i smanjuje troškove, u korisničkom ugovoru može zahtijevati pristup medicinskoj dokumentaciji. Liječnici se mogu osjećati kao da su pod nadzorom farmaceutskih kompanija i osiguravatelja i zbog toga može doći do narušavanja profesionalne autonomije (Klugman i sur., 2018). Budući da farmaceutske kompanije mogu nadzirati koje lijekove liječnik propisuje, moglo bi doći do neželjenog pritiska na liječnika da propiše skuplji DP (Van Biesen i sur., 2019).

Zbog toga što liječnici imaju pristup bolesnikovim podacima, bolesnici očekuju da ih oni stalno provjeravaju. Ukoliko liječnik ima nekoliko stotina bolesnika, dnevna ili tjedna provjera svačijeg mrežnog portala zahtjeva više vremena. DPovi zapravo mogu produljiti vrijeme bavljenja liječnika s adherencijom bolesnika. Naprimjer, ako se javi nekakav problem, bolesnici bi mogli preskočiti kontrolni pregled zbog toga što misle da će ih liječnik automatski kontaktirati. Korisnički ugovori i obrasci informiranog pristanka precizno objašnjavaju da liječnik nema obvezu provjeravati bolesnikove podatke. Osiguravatelj bi također mogao očekivati od liječnika da redovito provjerava bolesnika zbog toga što nema smisla primjene alata digitalne medicine ukoliko on neće biti korišten. Postavlja se pitanje, ako dođe do štetnog ishoda, je li liječnik koji ne vodi računa o podacima bolesnika odgovoran za to (Klugman i sur., 2018).

#### 4.2.5.3. Društveni etički problemi

Neki etički problemi primjene DPova su izvan odnosa između liječnika i bolesnika (obitelji). S većom povezanošću i više informacija koje uređaji digitalne medicine čine dostupnima, treće osobe mogle bi pokazati interes za bolesnikove podatke. Nadalje, s obzirom na visoku cijenu takvih uređaja, oni nisu dostupni svim bolesnicima. Posljednje, potrebna je javna transparentnost kada se prijave štetni događaji s ciljem osiguranja povjerenja društva. Ako se dogodi da su uređaji hakirani ili se otkriju novi problemi, važno je da bolesnici i liječnici dobiju pravovremene informacije (Klugman i sur., 2018).

DPovi predstavljaju skuplju alternativu u odnosu na tradicionalnu terapiju. Osiguravajuća društva mogu zahtijevati dokaze koristi dodatnih troškova. Cilj bolje adherencije je sprječavanje skuplje skrbi kasnije. Stoga, osiguravatelji mogu zahtijevati pristup podacima o bolesniku koji pokazuju da oni zaista koriste DPove ili mogu zahtijevati od liječnika prijavu na mrežni portal određeni broj puta tjedno (Klugman i sur., 2018).

DPovi zahtijevaju korištenje pametnog telefona za slanje informacija sa senzora na server u informatičkom oblaku i na mrežne portale. Međutim, svi bolesnici si ne mogu priuštiti pametne telefone. Ako je posjedovanje pametnog telefona uvjet za korištenje proizvoda digitalne medicine, ovaj sustav je manje dostupan osobama koje pripadaju nižem društvenoekonomskom statusu. Etički je poželjno, prema načelima društvene pravde, osigurati da bolesnikov pristup DPovima nije ovisan o njegovom društvenoekonomskom statusu (Klugman i sur., 2018).

### 4.3. NSS-2 Bridge

NSS-2 Bridge (Slika 14) prvi je uređaj odobren za smanjenje akutnih simptoma ustezanja od opioida. Sastoji se od malog električnog stimulatora živaca smještenog iza uha. Uređaj šalje električne impulse granama petog, sedmog, devetog i desetog mozgovnog živca i okcipitalnim živcima preko perkutano implantiranih elektroda blizu živčanih završetaka u i oko uha (Voelker, 2018). Radi se o nekiruriškom uređaju bez lijeka koji koristi neuromodulaciju. U istraživanju provedenom na 73 ovisnika o opioidima, NSS-2 Bridge pokazao se kao brz, siguran i učinkovit uređaj. Ublažavanje simptoma počinje već za 20 minuta. Propisuje se na recept i primjenjuje ga kvalificiran zdravstveni radnik. Uređaj pruža pet dana kontinuiranog ublažavanja simptoma ([www.masimo.com](http://www.masimo.com)).



Slika 14. NSS-2 Bridge uređaj (preuzeto iz [www.masimo.com](http://www.masimo.com))



#### 4.4. Dugodjelujući injekcijski antipsihotici

Odluka o prijelazu bolesnika s oralnih na dugodjelujuće injekcijske (eng. *long-acting injectable*, LAI) antipsihotike temelji se na dva razmatranja: potencijalna korist za bolesnika ili slaba adherencija na oralne oblike antipsihotika (Meyer, 2018). Jedan od razloga za razvoj LAI antipsihotika je poboljšanje adherencije. Primjena antipsihotika u rasponu od svaka dva tjedna do tri mjeseca može poboljšati zdravstvene ishode u bolesnika sa shizofrenijom (Greene i sur., 2018). Iako liječnici biraju LAI antipsihotike tek kada se pokaže neučinkovitost oralnih oblika, postoje dokazi za njihovu primjenu kao prve linije liječenja (Biagi i sur., 2017).

LAI antipsihotici imaju brojne prednosti pred oralnim oblicima. Ciljevi LAI antipsihotika su održavanje stabilnih plazmatskih koncentracija lijeka u periodu između primjene injekcija, smanjena potreba za podsjećanjem bolesnika da uzmu svoj lijek, sprječavanje naglog pada razine lijeka u krvi ako se propusti injekcija, izbjegavanje problema bioraspoloživosti koji se javljaju kod oralnih oblika (problemi apsorpcije iz GITa i metabolizam prvog prolaska kroz jetru) i smanjenje rizika od slučajnog ili namjernog predoziranja. Nadalje, olakšavaju redovni kontakt između liječnika i bolesnika, omogućuju liječnicima da isključe neadherenciju kao razlog relapsa i ukoliko bolesnik preskoči injekciju, preostaje vremena da se spriječe štetne posljedice (Biagi i sur., 2017). LAI antipsihotici mogu značajno pojednostaviti dnevnu rutinu bolesnika, smanjiti potrebu za kontrolom bolesnika i poboljšati subjektivni stav prema lijekovima i cjelokupnu kvalitetu života (Papola i sur., 2018).

Antipsihotici, koji se primjenjuju u LAI obliku, su aripiprazol monohidrat (Abilify Maintena), aripiprazol lauroksil (Aristada), haloperidol dekanat, flufenazin dekanat, mikrosfere risperidona, paliperidon palmitat i olanzapin pamoat (Meyer, 2018). LAI aripiprazol može biti učinkovit u kontroli simptoma i održavanju dugoročne stabilnosti u shizofreniji i bipolarnom poremećaju (Rapinesi i sur., 2019). Abilify Maintena je liofilizirani prašak kristala aripiprazola monohidrata sa srednjom veličinom čestica 1 – 10  $\mu\text{m}$  (pretežno 2 – 4  $\mu\text{m}$ ). Čestice aripiprazola su slabo topljive što rezultira sporim i produljenim otapanjem i apsorpcijom u sistemske cirkulacije (Meyer, 2018), pri čemu poluvrijeme života aripiprazola iznosi 28 dana, a maksimalne plazmatske koncentracije u prosjeku se postižu za 5 – 7 dana (Shirley i Perry, 2014). Poput drugih LAI antipsihotika, prašak se rekonstituira sa sterilnom vodom u vodenu suspenziju za neposredno prije

primjene (Meyer, 2018). Injekcija se primjenjuje u glutealni ili deltoidni mišić. Abilify Maintena, u dozama od 300 i 400 mg jednom mjesečno, odobren je u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi za terapiju održavanja shizofrenije u odraslih bolesnika koji su stabilizirani oralnim oblikom aripiprazola. Istraživanja su pokazala da se radi o dobro podnošljivom antipsihotiku s visokim stopama adherencije i niskim stopama relapsa. Zbog specifičnog mehanizma djelovanja, Abilify Maintena ima učinke na pozitivne i negativne simptome shizofrenije što je pokazano u kliničkim istraživanjima. Prijavljeno je poboljšanje pozitivnih i negativnih simptoma, popraćeno smanjenjem epizoda razdražljivosti, što omogućuje bolesnicima da povećaju društveno i radno funkcioniranje. Nadalje, recentno istraživanje, u kojemu je provedena procjena stope hospitalizacije u bolesnika koji su zamijenili oralne antipsihotike s Abilify Maintena, pokazalo je da se u tom slučaju broj hospitalizacija značajno smanjio (Biagi i sur., 2017). Sigurnost i tolerancija ovoga lijeka usporediva je s oralnim aripiprazolom. Učinkovita kontrola simptoma i smanjena stopa nuspojava (naprimjer seksualne disfunkcije, hiperprolaktinemije, ekstrapiramidalnih simptoma) čine ovaj oblik osobito prikladnim za bolesnike koji doživljavaju nuspojave pri primjeni drugih antipsihotika (Biagi i sur., 2017).

Aristada je suspenzija aripiprazol lauroksila (Meyer, 2018). Dostupna je u dozama od 441, 662, 882 i 1064 mg. Istraživanje provedeno na obje formulacije LAI aripiprazola pokazalo je njihovu učinkovitost u prevenciji relapsa i liječenju svih faza shizofrenije. Na početku njihove primjene, potrebna je istodobna primjena oralnog aripiprazola, s ciljem stabilizacije serumske koncentracije lijeka (Rapinesi i sur., 2019).

Potencijalni nedostaci LAI su smanjena fleksibilnost primjene, produljeni period titracije za postizanje optimalne doze i potrebno dulje vrijeme za postizanje ravnotežnog stanja u odnosu na oralne oblike (Biagi i sur., 2017). Problematična je i bol na mjestu primjene injekcije (Papola i sur., 2018). Negativan stav prema LAI antipsihoticima može spriječiti njihovu upotrebu. Liječnici mogu biti neskloni njihovom propisivanju iz mnogih razloga, uključujući pogrešno uvjerenje da su LAI antipsihotici povezani s više štetnih učinaka. Bolesnici mogu odbiti LAI antipsihotike zbog stigme, straha od injekcija, vremenskih ograničenja i cijene. Postoje i druge barijere kao što je manjak medicinskih djelatnika za primjenu injekcija i nesklonost osiguravatelja da pokriju troškove ako ne postoji jasna dokumentacija o prethodnoj neadherenciji (Greene i sur., 2018).

#### 4.5. Transdermalni terapijski sustavi u psihijatrijskoj skrbi

Transdermalni terapijski sustavi (eng. Transdermal Therapeutic Systems, TTSs) općenito sadrže tri komponente: adheziv, djelatnu tvar i promotor apsorpcije lijeka. Dostupno je nekoliko vrsta TTSa koji se mogu klasificirati u spremišne, matriksne i iontoforetske sustave. Spremišni sustavi sastoje se od pokrovnog sloja, spremišta lijeka (formuliranog kao viskozna otopina ili gel) i membrane koja kontrolira oslobađanje lijeka. Matriksni sustavi sastoje se od pokrovnog sloja, adhezivnog sloja u koji je uklopljen lijek te zaštitnog sloja koji se uklanja prije primjene flastera na kožu. Kada se spremišni i matriksni sustav primijene na kožu, uspostavlja se difuzijski gradijent i lijek ulazi u rožnati sloj kože. Lijek prolazi kroz intercelularne lipide u rožnatom sloju procesom difuzije, što predstavlja ograničavajući korak pasivne transdermalne isporuke lijeka. Stoga, lijekovi prikladni za transdermalnu primjenu su oni umjerene lipofilnosti ( $\log P_o/w$  1-4) i niske molekulske mase (< 500 Da) te moraju biti kemijski stabilni za vrijeme pohrane i primjene flastera. Transdermalni iontoforetski sustav koristi niskonaponsku električnu struju kao pokretačku snagu za prijenos lijeka kroz rožnati sloj. Iontoforeza uključuje elektroforetsko gibanje električki nabijenih molekula, dok se slabo nabijene i nenabijene molekule kreću kroz elektroosmotski tok. Stopa isporuke lijeka korelira s dostavljenom električnom strujom (Stevens i sur., 2015).

TTSi mogu biti korisni za psihijatrijske bolesnike zahvaljujući prednostima kao što su učinkovita kontrola koncentracije lijeka u plazmi, poboljšana podnošljivosti, sposobnost vizualne provjere suradljivosti i izbjegavanja metaboličke razgradnje lijeka tijekom prvog prolaska kroz jetru. Prednosti i nedostaci TTSa sažeto su prikazani u Tablici 3 (Citrome i sur., 2019).

Tablica 3. Prednosti i nedostaci transdermalnih terapijskih sustava (preuzeto i prilagođeno prema Citrome i sur., 2019)

<b>Prednosti</b>	<b>Nedostaci</b>
Jednostavnost primjene i minimalna invazivnost.	Ograničen broj lijekova koji su prikladni za transdermalnu primjenu zbog strukture kožne barijere i molekularnih svojstava lijekova.
Smanjena učestalost i produljeni intervali primjene (uobičajeno se flaster mijenja jednom dnevno, dva puta ili jednom tjedno) što predstavlja potencijal za poboljšanje adherencije.	Potrebno je određeno vrijeme za početak djelovanja lijeka što nije prikladno u akutnim situacijama.
Omogućena vizualna provjera suradljivosti bolesnika.	Flaster je potrebno ispravno primijeniti da bi se osigurala isporuka lijeka.
Korisno za bolesnike s problemima gutanja i odbojnošću prema oralnim ili injekcijskim oblicima lijekova.	Okolišni čimbenici i čimbenici na mjestu primjene (naprimjer vlažnost, masna koža, temperatura) mogu utjecati na varijabilnost u adheziji i apsorpciji.
Omogućena titracija do optimalne doze prilagodbom vremena aplikacije flastera.	Moguće odljepljivanje flastera i prekid terapije.
Učinkovita kontrola plazmatskih koncentracija lijeka uz smanjen rizik od predoziranja te poboljšanu podnošljivost lijeka.	Moguća iritacija na mjestu primjene flastera.
Izbjegavanje metabolizma prvog prolaska kroz jetru zbog čega se može smanjiti doza primijenjenog lijeka.	Moguća stigmatizacija ili sram bolesnika ako druge osobe primijete flaster.
Jednostavan i siguran prekid liječenja ukoliko je to potrebno.	
Smanjenje nuspojava u GITu u usporedbi s oralnim oblicima lijekova. Potencijalno poboljšana podnošljivost lijeka.	
Zaštita nestabilnih ljekovitih tvari od razgradnje u GITu. Smanjenje nuspojava u GITu u usporedbi s oralnim oblicima lijekova.	
Smanjeni učinci hrane na lijek, smanjen potencijal za lijek-lijek interakcije u GITu i/ili učinci na apsorpciju u usporedbi s oralnim oblicima lijekova. Zaštita nestabilnih ljekovitih tvari od inaktivacije u GITu.	

Inovacije u transdermalnoj isporuci lijekova dovode do razvoja novih terapijskih oblika za različita psihijatrijska i neuropsihijatrijska stanja. Trenutačno dostupni TTSi i odobrene indikacije u psihijatrijskim i neuropsihijatrijskim bolestima u Sjedinjenim Američkim Državama prikazani su u Tablici 4. Prvi transdermalni oblik, koji je postigao značajan uspjeh, je nikotinski flaster za prestanak pušenja koji je doveo do popularizacije transdermalnog oblika u općoj populaciji i potaknuo razvoj drugih TTSa. Do sada još nema odobrenih transdermalnih antipsihotika, ali karakteristike TTSa su odgovarajuće potrebama liječenja bolesnika sa shizofrenijom. U razvoju su dva TTSa za primjenu antipsihotika: aripiprazol jednom tjedno i asenapin jednom dnevno (Citrome i sur., 2019).

Tablica 4. Odobreni transdermalni terapijski sustavi za liječenje psihijatrijskih i neuropsihijatrijskih bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama (preuzeto i prilagođeno prema Citrome i sur., 2019)

<b>Zaštićeno ime</b>	<b>Generičko ime</b>	<b>Indikacija koju je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove</b>	<b>Off-Label primjena</b>
Transderm Scop	Skopolamin	Kinetoza	Sijaloreja povezana s upotrebom klozapina
Catapres-TTS	Klonidin	Hipertenzija	Poremećaj aktivnosti i pažnje, posstraumatski stresni poremećaj, poremećaji spavanja
Duragesic	Fentanil	Kronična bol	-
Butrans	Buprenorfin	Kronična bol	Terapijski rezistentna depresija
Nicoderm CQ, Habitrol	Nikotin	Prestanak pušenja	Pojačavanje neuroleptičkog učinka u liječenju Touretteovog

			sindroma, poremećaja aktivnosti i pažnje i depresije
Alora, Climara, Estraderm, Menostar, Vivelle, Vivelle-Dot, Minivelle	Estrogen	Umjereni do teški menopauzalni simptomi, prevencija postmenopauzalne osteoporoze	Predmenstrualni disforični poremećaj, postporođajna depresija
Androderm	Testosteron	Odgođeni pubertet, hipogonadizam, palijativna terapija karcinoma dojke	Depresija, osobito u muških osoba s hipogonadizmom, starijih muškaraca i HIV bolesnika; ženski hipoaktivni poremećaj spolne želje
Daytrana	Metilfenidat	Poremećaj aktivnosti i pažnje u djece i adolescenata	Poremećaj aktivnosti i pažnje u odraslih, depresija
Emsam	Selegilin	Depresija u odraslih osoba	-
Neupro	Rotigotin	Parkinsonova bolest	-
Exelon	Rivastigmin	Demencija	-

#### 4.6. Implantati s produljenim oslobađanjem lijekova

Implantacijski terapijski sustavi (eng. *implantable drug delivery systems*, IDDSs) osobito su prikladni za lijekove kod kojih nije moguća oralna primjena, nepravilno se apsorbiraju iz GITa ili mogu imati koristi od doziranja specifičnog za mjesto. Mogu se koristiti u sistemskom i lokalnom liječenju. U sistemskoj primjeni, implantati se najčešće primjenjuju subkutano, ili intramuskularno pri čemu se ugrađeni lijek iz implantata isporučuje i apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Implantati su obično dizajnirani s ciljem kontroliranog oslobađanja lijeka u sistemsku cirkulaciju što omogućuje prilagodbu brzine oslobađanja tijekom duljeg vremenskog razdoblja, u rasponu od nekoliko dana do nekoliko godina. Implantat za lokalnu primjenu postavlja se na

specifično mjesto na tijelu gdje lijek djeluje lokalno i ima zanemarljivu sistemsku apsorpciju (Kumar i Pillai, 2018).

Postoje brojne izvedbe i hibridi implantata koji se mogu svrstati u više kategorija. Međutim, moguća je široka podjela na pasivne i aktivne implantacijske sustave. Pasivni sustavi se nadalje mogu podijeliti na biorazgradive i nerazgradive implantate. Pasivni implantati predstavljaju relativno jednostavne, homogene i pojedinačne uređaje koji se sastoje od lijeka uklopljenog u biokompatibilni sustav matriksnog ili spremišnog tipa iz kojih se lijek oslobađa pasivnom difuzijom. Aktivni implantati koriste metodu ovisnu o energiji koja pruža pozitivnu pokretačku snagu za prilagodbu otpuštanja lijeka. Posljedično, omogućuju mnogo precizniju prilagodbu doze i isporuke lijeka nego pasivni sustavi. Međutim, aktivni sustavi su značajno skuplji (Kumar i Pillai, 2018).

IDDSi nalaze sve veću primjenu u području kontracepcije i hormonske nadomjesne terapije, liječenja kroničnih bolesti, onkologije, u liječenju boli i neurologiji (Kumar i Pillai, 2018). U bolesnika sa shizofrenijom, sustavi kontroliranog i produljenog oslobađanja antipsihotika od velikog su značaja. Primjer takvog sustava je subkutani MedLaunch Implantacijski Program, koji je za dostavu antipsihotika risperidona razvila kompanija Endo Pharmaceuticals (Kumar i Pillai, 2018).

Izazove za IDDS-e predstavljaju biokompatibilnost, suradljivost bolesnika, regulatorni aspekti i isplativost takvog sustava. Biokompatibilnost je presudan parametar dizajna za uspješnu izvedbu s obzirom na dugi period implantacije. Većina IDDS-a je u neposrednoj blizini kritičnih unutrašnjih organa i u bliskom kontaktu s tkivima. Zbog toga, biokompatibilnost s ljudskim tijelom je neophodna. Materijal od kojeg je implantat načinjen mora biti kemijski inertan, nekancerogen, hipoalergenski i mehanički stabilan na mjestu implantacije. Ne smije biti podložan fizikalnim ili kemijskim promijenama djelovanjem lokalnog tkiva i ne smije uzrokovati upalne odgovore na mjestu implantacije. Drugo, što se tiče suradljivosti bolesnika, neki IDDSi zahtijevaju manju operaciju za implantaciju i vađenje implantata, što smanjuje bolesnikovu suradljivost. Suradljivost bolesnika je uobičajeno manja ako implantat uzrokuje bol i nelagodu (Kumar i Pillai, 2018). Provedeno je istraživanje stavova i uvjerenja bolesnika o implantatima za liječenje mentalnih bolesti. Utvrđeno je da su bolesnici gotovo jednako podijeljeni u pozitivnim i negativnim stavovima prema implantatima. S obzirom na to da se u implantate može ugraditi više lijekova

istodobno, može se pomoći bolesnicima s kompliciranim terapijskim režimima. Pozitivan stav prema implantatima imaju bolesnici koji kao razlog neadherencije navode zaboravljivost ili prekasno podizanje lijekova u ljekarni. Negativan stav prema implantatima povezan je sa sklonošću prema oralnim oblicima lijekova, osjećajem kontrole i manjkom volje da se isproba nešto novo (Irani i sur., 2004). Treće, u pogledu regulatornog aspekta, IDDSi nose brojne rizike za sigurnost i privatnost bolesnika. Kibernetički napadi na telemetrijski povezane uređaje mogu ugroziti sigurnost bolesnika, u najgorem slučaju s fatalnim posljedicama. Nadalje, IDDSi pohranjuju i prenose vrlo osjetljive medicinske podatke koje je potrebno zaštititi. Četvrto, kompleksnost IDDSa, osobito u usporedbi s oralnim oblicima lijekova, čini regulatorno odobrenje za neke farmaceutske kompanije prekomjerno skupim i predugačkim. Treba se raditi na tome da implantati postaju isplativi i prikladni za bolesnika. Ovaj trend indicira da će budući IDDSi vjerojatno biti manji, manje invazivni i više specifični za mjesto. U budućnosti, implantacijski sustavi trebali bi smanjiti troškove liječenja, povećati učinkovitost lijekova i poboljšati suradljivost bolesnika (Kumar i Pillai, 2018).

Idealni IDDS trebao bi značajno smanjiti potrebu za učestalom primjenom lijeka. Kao takav, trebao bi biti ekološki prihvatljiv, biokompatibilan, sterilan i lako dostupan medicinskom osoblju za početak ili prekid terapije. Nadalje, treba omogućiti kontrolirano oslobađanje lijeka u optimalnoj dozi, treba imati jednostavnu proizvodnju i biti isplativ. Pregled svojstava idealnog IDDSa prikazan je u Tablici 5 (Kumar i Pillai, 2018).



Tablica 5. Svojstva idealnog implantacijskog terapijskog sustava (preuzeto i prilagođeno prema Kumar i Pillai, 2018)

<b>Svojstva idealnog IDDSa</b>	<b>Potencijalne koristi</b>
<b>Lokalizirana isporuka</b>	Lijek se oslobađa u neposrednoj blizini implantata. Učinak može biti difuzija, ograničena na specifično mjesto implantacije.
<b>Poboljšana suradljivost bolesnika</b>	Izbjegnuta je učestala primjena lijeka za vrijeme implantacije. Suradljivost je ograničena na jednokratnu implantaciju i potencijalno uklanjanje ukoliko je to potrebno.
<b>Smanjene sistemske nuspojave</b>	Kontrolirano oslobađanje tijekom duljeg vremenskog razdoblja i lokalizirano doziranje smanjuju štetne učinke izvan mjesta djelovanja. Izbjegavaju se lokalni maksimumi i minimumi plazmatske koncentracije lijeka.
<b>Niža doza</b>	Izbjegnuti su učinci metabolizma prvog prolaska kroz jetru lokaliziranom implantacijom lijekova specifičnih za određeno mjesto čime se smanjuje doza lijeka potrebna za osiguranje sistemske bioraspoloživosti.
<b>Poboljšana stabilnost lijeka</b>	Omogućena je zaštita lijeka koji se brzo razgrađuje u GITu i hepatobilijarnom sustavu.
<b>Prikladnost izravne primjene</b>	Boravak u bolnici ili kontinuirano praćenje zdravstvenog osoblja možda neće biti potrebno za kronične bolesti.
<b>Lagani prekid isporuke lijeka</b>	Ako se jave nuspojave ili alergijske reakcije na lijek, prekid liječenja uklanjanjem implantata je moguć.

#### 4.7. Nazalna primjena psihotropnih lijekova

Smatra se da nazalna primjena osigurava izravne i neizravne puteve apsorpcije psihotropnih lijekova u središnji živčani sustav (eng. *central nervous system*, CNS) što je presudno za liječenje bolesti mozga. Izravni prijenos iz nosa u mozak putevima njušnog i trigeminalnog živca, nakon primjene lijeka u nosnu šupljinu i apsorpcije kroz njušni i respiratorni epitel, omogućuje neinvazivan način zaobilaznja krvno-moždane barijere kao ključne prepreke za dostavu lijeka u CNS. U usporedbi s drugim oblicima lijekova, kao što su oralni i injekcijski, nazalna primjena pruža jednostavnost primjene, smanjenu sistemsku izloženost, brži početak djelovanja, poboljšanu suradljivost bolesnika i veću bioraspoloživost zbog izbjegavanja metabolizma tijekom prvog prolaska kroz jetru. Neinvazivnost nazalne primjene osobito je značajna u pedijatriji i hitnim psihijatrijskim stanjima. Također, neinvazivnost primjene poželjna je u kroničnoj terapiji zbog toga što može dovesti do poboljšanja udobnosti bolesnika, suradljivosti i smanjenja rizika od ozljeda uzrokovanih ubodom igle. Naprimjer, bolesnici pokazuju povećanu sklonost prema nazalnom obliku inzulina umjesto intravenozne primjene inzulina (Quintana i sur., 2016).

Postoji četiri izazova za nazalnu primjenu lijekova koji djeluju u CNSu koji su presudni za njihovu učinkovitost. Prvi izazov je put apsorpcije lijekova. Nazalno primijenjeni lijek apsorbira se izravno u CNS putem živčanih vlakana trigeminalnog i njušnog živca te neizravno kroz sistemsku cirkulaciju nakon apsorpcije putem sluznice nosne šupljine. Završeci njušnog i trigeminalnog živca, nalaze se na respiratornom epitelu koji je smješten u teško pristupačnoj gornjoj stražnjoj regiji nosne šupljine, pa je neophodno osigurati depoziciju formulacije upravo na tom mjestu, što predstavlja značajan tehnološki izazov. Također, neophodno je bolje razumijevanje puteva apsorpcije kako bi se poboljšala dostava psihotropnih lijekova u CNS. Drugo, fizikalno-kemijski čimbenici, kao što su stabilnost, lipofilnost i molekularna masa djelatne tvari, značajno utječu na nazalnu apsorpciju lijekova. Na primjer, samo lipofilne molekule manje veličine mogu lako prijeći krvno-moždanu barijeru. Treće, fiziološke karakteristike, napose prisustvo sluzi i djelovanje mukocilijarnog sustava čišćenja ograničava nazalnu primjenu lijekova. Zadnje, pri svakoj primjeni lijeka treba osigurati odgovarajuće i reproducibilno odlaganje pripravka u nosnoj šupljini te dostatno zadržavanje na mjestu primjene kako bi se postigla odgovarajuća apsorpcija i posljedično terapijski relevantna bioraspoloživost nazalno primijenjenog lijeka. To je naročito

izazovno kod lijekova peptidne i proteinske strukture koje karakterizira relativno niska bioraspoloživost nazalnom primjenom (Quintana i sur., 2016).

Patološke promjene i bolesti nosa i nosne šupljine značajno utječu na nazalnu primjenu lijekova. U slučaju prehlade ili alergije, otečenost sluznice i začepljenost nosa mogu mijenjati nazalnu bioraspoloživost primijenjenog lijeka iz dana u dan. Drugi čimbenici koji mogu ograničiti odlaganje aerosola u nosnoj šupljini su devijacija septuma, nosni polipi i upala sluznice. Stoga, neophodan je pregled nosne šupljine prije prelaska na terapiju nazalnom primjenom lijeka. Mnogobrojni čimbenici vezani uz samu primjenu nazalnog oblika lijeka (kut primjene, primjena uz udah ili bez udara i slično) značajno utječu na odlaganje lijeka u nosnoj šupljini, a time i na njegovu apsorpciju i posljedično mogu utjecati na farmakodinamički odgovor (Quintana i sur., 2016).

Razvijaju se razne tehnologije za učinkovitu nazalnu primjenu lijeka te izravnu dostavu u CNS. Uglavnom se baziraju na korištenju mukoadhezivnih terapijskih sustava u kombinaciji s različitim nosačima nanometarskih dimenzija koji se primjenjuju pomoću raspršivača ili stlačenog inhalata opremljenog dozirnim ventilom (Quintana i sur., 2016).

Nazalna primjena antipsihotika mogla bi potencijalno biti korisna s obzirom na to da osigurava brži početak djelovanja lijeka uz istovremeno smanjenje sistemskih nuspojava, ali još nisu dostupni podatci registriranih kliničkih ispitivanja koji bi potvrdili te pretpostavke. Zbog svoje lipofilnosti, antipsihotici mogu uspješno prijeći krvno-moždanu barijeru nakon oralne primjene. Međutim, nazalna primjena mogla bi omogućiti bržu dostavu u CNS. Provedeno je istraživanje nazalne primjene haloperidola, pri čemu su podatci iz istraživanja pokazali da je nazalna apsorpcija bila dvostruko brža nego pri intramuskularnoj primjeni haloperidola što je osobito važno u hitnim i akutnim slučajevima. Osim toga, nazalna primjena antipsihotika u hitnim slučajevima je sigurnija zbog toga što je izbjegnuta ozljeda uzrokovana ubodom igle (Quintana i sur., 2016).

#### 4.8. Oralna nanomedicina u liječenju mentalnih bolesti

Razvoj nanoformulacija trenutno dostupnih lijekova predstavlja način za optimizaciju oralne primjene lijeka uz postizanje maksimalne terapijske učinkovitosti. Nanomedicina uključuje primjenu nanotehnologije u biomedicinskom području, s naglaskom na izradi pametnih terapijskih nanosustava s ciljem postizanja optimalnog terapijskog učinka lijeka te potencijalom za primjenu u medicinskoj dijagnostici. Veličina terapijskih nanosustava je u rasponu od nekoliko nm do 1  $\mu\text{m}$ . Najznačajniji terapijski nanosustavi uključuju nanoemulzije, čvrste lipidne nanočestice, nanostrukturirane lipidne nosače, liposome, dendrimere, polimerne micle ili nanočestice i nanosuspencije, odnosno nanokristale. Glavne značajke nanoterapijskih sustava i primjeri psihotropnih lijekova koji su u njih uklapani prikazani su u Tablici 6. Istraživanja su pokazala da ovakvi sustavi značajno unapređuju oralnu primjenu dostupnih psihotropnih lijekova. Neke od koristi primjene terapijskih sustava nanometarskih veličina su poboljšanje oralne bioraspodivnosti lijeka, smanjenje nuspojava i ublažavanje učinka hrane na apsorpciju lijeka (Dening i sur., 2016).

Tablica 6. Pregled terapijskih nanosustava s psihotropnim lijekovima (preuzeto i prilagođeno prema Dening i sur., 2016)

<b>Nanomedicinski sustav</b>	<b>Glavne značajke</b>	<b>Primjer psihotropnog lijeka</b>
<b>Samoemulgirajući terapijski sustavi</b>	Fizički stabilne, izotropne smjese ulja, površinski aktivne tvari, suotapala i otopljenih molekula lijeka. Smjesa unutar GITa spontano emulgira u emulziju ili nanoemulziju tipa ulje u vodi koje značajno pridonose apsorpciji lijeka.	Amisulpirid
<b>Micle temeljene na lipidima</b>	Sastoje se od amfifilnih fosfolipidnih molekula koje se same sklapaju u vodenom mediju. Služe za inkapsuliranje lijekova, slabo topljivih u vodi, unutar svoje hidrofobne jezgre.	Diazepam

<b>Liposomi</b>	Male vezikule sastavljene od fosfolipidnog dvosloja koji okružuje unutarnju vodenu fazu. Mogu se koristiti za isporuku hidrofobnih ili hidrofilnih molekula lijeka. Zbog razgradnje unutar GITa, više se istražuju za intravenoznu, transdermalnu i nazalnu primjenu.	Midazolam
<b>Čvrste lipidne nanočestice</b>	Sastoje se od čvrste lipidne jezgre okružene slojem stabilizatora, odnosno emulgatora. Obećavajuća su formulacijska strategija za poboljšanje <i>in vivo</i> djelovanja i oralne bioraspoloživosti lijekova.	Klozapin
<b>Nanostrukturirani lipidni nosači</b>	Razvijeni su s ciljem poboljšanja svojstava čvrstih lipidnih nanočestica kao što su ograničen kapacitet punjenja lijekova i restrukturiranje lipida ovisno o vremenu. Predstavljaju kombinaciju čvrstih i tekućih lipida koja stvara porozni lipidni matriks čvrst na sobnoj i tjelesnoj temperaturi.	Iloperidon
<b>Polimerne micelle</b>	Agregati amfifilnih makromolekula koje se same sklapaju u vodenom mediju. Sastoje se od hidrofobne jezgre koja je okružena hidrofilnom koronom. Omogućuju solubilizaciju lijekova slabo topljivih u vodi što može poboljšati njihovu oralnu bioraspoloživost.	Risperidon
<b>Nanočestice biorazgradljivih polimera</b>	Prirodni i sintetički polimeri se koriste za njihovu izradu. Imaju povoljne značajke kao što su jednostavnost pripreme, potencijal za prilagodbu fizikalno-kemijskih svojstava, mogućnost površinskih promjena i dobra stabilnost.	Alprazolam

<b>Dendrimeri</b>	Hiper-razgranati sintetički polimeri koji se mogu prilagoditi veličinom, oblikom i površinom što omogućuje ugradnju širokog raspona molekula lijeka.	Risperidon
<b>Nanosuspenzije i nanokristali</b>	Nanokristali predstavljaju jednostavnu formulaciju koja se koristi za lijekove slabo topljive u vodi. Sastoje se od 100% lijeka i ne sadrže pomoćne tvari. Nanosuspenzije su disperzije nanokristala u tekućem mediju (vodenom ili nevodenom) i uglavnom zahtjevaju stabilizaciju pomoću površinski aktivne tvari ili polimernih ekscipijensa.	Nanosuspenzija aripiprazola
<b>Farmaceutski kokristali</b>	Mogu biti definirani kao stehiometrijski molekularni kompleksi molekule lijeka i netoksičnog koformera povezanih nekovalentnim vezama. Poboljšavaju topljivost lijekova slabo topljivih u vodi.	Iloperidon
<b>Mezoporni nanonosai</b>	Sadrže pore veličine 2 – 50 nm čime se dobiva veliki volumen pora i površina za enkapsulaciju molekula lijeka. Može se postići produljeno oslobađanje i/ili povećano otapanje lijekova slabo topljivih u vodi.	Duloksetin hidroklorid

#### **4.9. Usporedba digitalnih lijekova s ostalim inovativnim terapijskim sustavima**

Svaki spomenuti inovativni terapijski sustav ima svoje prednosti i nedostatke te lijekove i indikacije gdje bi njihova primjena bila korisna. Za razliku od ostalih sustava, DPovi kombiniraju djelatnu tvar s tehnologijom, odnosno senzorom. Omogućuju svakodnevnu dostavu informacija liječniku i drugim osobama, što ostali inovativni terapijski sustavi ne omogućuju. Zbog toga, bolesnik ne mora pamtiti sve događaje između kontrolnih pregleda. Dakle, DPovi su razvijeni s ciljem svakodnevnog praćenja bolesnika i njihovog ponašanja prilikom uzimanja lijekova, dok su ostali inovativni terapijski sustavi razvijeni s ciljem poboljšanja svojstava i isporuke djelatnih tvari pa mogu dovesti do poboljšanja adherencije.

DMS je dosta složen i kompliciran za uporabu jer se sastoji od više elemenata. Zbog toga je potrebna edukacija bolesnika o pravilnoj primjeni. Osim toga, bolesnik treba posjedovati pametni telefon što može predstavljati problem za osobe koje se njime ne znaju služiti (naprimjer osobe starije životne dobi) ili ga zbog visoke cijene ne mogu nabaviti. Abilify MyCite je vrlo skupi lijek. S druge strane, sustave kao što su injekcijski i implantacijski, primjenjuju obučeni zdravstveni djelatnici. Međutim, u takvom slučaju, problematičan može biti manjak zdravstvenih djelatnika koji znaju primijeniti takve sustave.

DP treba uzeti svaki dan što može biti osobito komplicirano za bolesnike s politerapijom. Nasuprot tome, primjenom LAI oblika, TTSa ili IDDSa smanjuje se učestalost primjene lijeka i bolesnika se pritom ne treba svakodnevno podsjećati da uzme propisani lijek čime se pojednostavljuje dnevna rutina bolesnika. Ipak, primjena DPova mogla bi potaknuti pozitivan osjećaj bolesnika da drže svoju bolest pod kontrolom i da su liječnici dostupniji i redovito provjeravaju njihovo stanje. Naprimjer, primjenom LAI antipsihotika, kontakt između liječnika i bolesnika bio bi samo jednom mjesečno što je značajno manje nego kod primjene DPova.

Nadalje, oralno primijenjen digitalni aripiprazol prolazi kroz ekstenzivan metabolizam u jetri što dovodi do smanjene bioraspoloživosti. Primjenom LAI oblika, nazalnih oblika, TTSa i IDDSa izbjegava se potencijalna razgradnja lijeka u GITu i tijekom prvog prolaska kroz jetru čime se posljedično smanjuju problemi vezani uz stabilnost lijeka i bioraspoloživost. Ako se poveća bioraspoloživost, može se smanjiti doza primijenjenog lijeka i potencijalno poboljšati

podnošljivost, što izravno pridonosi adherenciji bolesnika. DPovi, TTSi i IDDSi nisu namijenjeni za primjenu u hitnim psihijatrijskim slučajevima jer je potrebno određeno vrijeme da lijek počne djelovati. Za hitne situacije bili bi prikladniji tekući oralni, injekcijski i nazalni oblici.

Prednost DPova pred LAI oblicima i IDDSima je u bezbolnom načinu primjene kroz usta. Kod primjene LAI oblika može se javiti odbojnost prema injekciji, a kod IDDSa odbojnost prema manjoj operaciji koju je potrebno napraviti za postavljanje implantata. S druge strane, DPovima se može predozirati, dok je kod TTSa i IDDSa taj rizik značajno smanjen. Ako bolesnik ima odbojnost prema oralnim i injekcijskim oblicima, za njega bi bili primjereni TTSi i IDDSi. Kod bolesnika koji imaju probleme s oralnom primjenom čvrstih farmaceutskih oblika, prikladni su i tekući oralni oblici. Ako se javi štetna reakcija, kod TTSa i IDDSa moguć je jednostavan i siguran prekid liječenja. IDDS, TTS i nosivi flaster u DMSu su vidljivi što bi moglo dovesti do stigmatizacije bolesnika ukoliko ih druge osobe primijete. Nazalni oblici lijekova mogli bi imati prednost pred ostalim inovativnim terapijskim sustavima jer omogućuju izravnu isporuku lijeka u CNS što je osobito važno kod bolesti kao što je shizofrenija. Kod telemetrijski povezanih uređaja IDDSa i DMSa postoji opasnost od kibernetičkih napada. Dok DPovi i ostali sustavi sadrže djelatnu tvar, NSS-2 Bridge je primjer inovativnog sustava koji ne sadrži farmakološku tvar i djeluje na živce principom neuromodulacije pri čemu dolazi do ublažavanja simptoma ustezanja od opioida.

Dosadašnji pristup liječnika je takav da propisuju nove terapijske oblike samo kada se pokaže neučinkovitost klasičnih oralnih oblika. Međutim, trebalo bi mijenjati stavove i razmišljanja tako da se novi terapijski oblici propisuju kao prva linija liječenja, ako za to postoji indikacija i ako se pokaže kao najbolji odabir za bolesnika. Međutim, s druge strane, postoji mogućnost da liječnik može zahtijevati od bolesnika da prihvati novi terapijski sustav unatoč tome što on ima sklonost prema klasičnom oralnu obliku.



## 5. ZAKLJUČCI

Loša adherencija na lijekove kod mentalnih bolesti predstavlja veliki terapijski problem i to osobito u shizofreniji. DPovi predstavljaju kombinaciju digitalne tehnologije s lijekovima i razvijeni su s ciljem praćenja ponašanja prilikom uzimanja lijekova i obećanim poboljšanjem adherencije. Abilify MyCite, digitalni aripiprazol, je prvi odobreni DP. Glavni elementi DPova su tableta sa senzorom i djelatnom tvari, nosivi flaster, mobilna aplikacija i mrežni portal s dostupnim podacima o bolesniku. U kontaktu sa želučanom tekućinom, senzor se aktivira i šalje električni signal nosivom flasteru na koži. Nadalje, podatci s nosivog flastera prenose se preko Bluetootha na aplikaciju na pametnom telefonu. Osim same ingestije lijeka, flaster bilježi i fiziološke parametre kao što su puls i broj koraka u danu. Preko mobilne aplikacije bolesnik može zabilježiti podatke o zdravstvenim i životnim navikama. Bolesnik svakodnevno može ocijeniti kvalitetu sna i svoje raspoloženje. Osim Abilify MyCite, obećanje daje i ID-Cap sustav koji se istražuje za detekciju primjene kapsule. Princip rada ID-Cap sustava je prijenos radio signala niskog inteziteta sa senzora u kapsuli, u trenutku kontakta sa želučanom tekućinom, na uređaj za očitavanje umjesto na nosivi flaster. Također pruža jedinstveni uvid u terapiju bolesnika. Postoji i AiCure sustav, koji se temelji na snimanju videa i analizi slike lica, za provjeru je li bolesnik zaista uzeo propisani lijek.

DMS omogućuje redovitu komunikaciju između liječnika i bolesnika i pravovremene intervencije ako je potrebno. Liječnik više ne treba ovisiti o izjavama bolesnika o uzimanju lijeka, već preko DMSa može vidjeti je li bolesnik uzeo propisani lijek u točno vrijeme. Međutim, postoje brojni etički problemi vezani uz primjenu DPova. Mogu se podijeliti na etičke probleme vezane uz bolesnika, vezane uz liječnika i društvene etičke probleme. Vezano uz bolesnika, bolesnici trebaju potpisati informirani pristanak i korisnički ugovor, imaju odgovornost za svoje podatke, njihov pristanak na liječenje DPovima može biti kompromitiran vanjskim utjecajima i postoji rizik da bi digitalna tehnologija mogla zakazati. Vezano uz liječnika, mijenja se odnos između liječnika i bolesnika, provjera adherencije neovisna je o bolesnikovoj izjavi što može narušiti povjerenje u njihovom odnosu, farmaceutska industrija može vršiti pritisak na liječnika i bolesnici bi mogli od liječnika očekivati da ih stalno provjeravaju. Društvene etičke probleme predstavljaju zainteresiranost trećih osoba za podatke o bolesniku, visoka cijena i nedostupnost DPova svim

bolesnicima te potreba za transparentnošću u slučaju štetnih događaja. Postavlja se pitanje je li pri odobrenju prvog DPa Abilify MyCite primijenjena evergrin strategija. Postoji mogućnost da je Abilify MyCite dizajniran tako da bi se izbjegli veliki gubitci prilikom isteka patenta lijeka Abilify.

Napravljena je usporedba DPova s konvencionalnim i inovativnim terapijskim sustavima – tekućim oralnim oblicima, LAI oblicima, TTSima, IDDSima, nazalnim oblicima, oralnim nanomedicinskim oblicima i uređajem NSS-2 Bridge. Svaki od navedenih inovativnih terapijskih sustava ima svoje prednosti i nedostatke te okolnosti u kojima bi njihova primjena bila korisna. Također, i bolesnici pokazuju različitu sklonost prema pojedinom obliku. Dok su ostali sustavi prvenstveno osmišljeni s ciljem poboljšanja svojstava i isporuke djelatnih tvari (naprimjer bioraspoloživosti i stabilnosti u GITu), DPovi su osmišljeni s ciljem svakodnevnog praćenja bolesnika i poboljšanja adherencije. Međutim, za sada postoji malo dokaza i Abilify MyCite nije namijenjen niti je odobren za poboljšanje adherencije. Potrebno je provesti još kliničkih ispitivanja s naglaskom na istraživanje adherencije, procjenu kvalitete života i kliničkih ishoda pri uzimanju DPova s obzirom na to da takvih istraživanja nedostaje. Također je potrebno motivirati liječnike da propisuju inovativne terapijske sustave u prvoj liniji liječenja, ukoliko su oni indicirani i bolesnici ih prihvaćaju. Dakle, u slučaju DPova, ali i drugih inovativnih terapijskih sustava, potrebna je temeljita edukacija liječnika i bolesnika.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

cm – centimetar

CMG – eng. *cumulative medication gap*

CNS – središnji živčani sustav (eng. *central nervous system*)

Da – atomska jedinica mase (Dalton)

DP – digitalni lijek (eng. *digital pill*)

DMS – sustav digitalne medicine (eng. *digital medicine system*)

GIT – gastrointestinalni trakt

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. *human immunodeficiency virus*)

IDDS – implantacijski terapijski sustav (eng. *implantable drug delivery system*)

IEM – senzor koji se aktivira po primjeni oblika u probavnom sustavu bolesnika (eng. *ingestible event marker*)

LAI – dugodjelujući injekcijski (eng. *long-acting injectable*)

LDL – lipoprotein niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein*)

meq/mL – miliekvivalent po mililitru

mg – miligram

mg/mL – miligram po mililitru

mm – milimetar

MPR – eng. *medical possession ratio*

nm – nanometar

TTS – transdermalni terapijski sustav (eng. *Transdermal Therapeutic System*)

USB – univerzalna serijska sabirnica (eng. *Universal Serial Bus*)

µm – mikrometar

## 7. LITERATURA

Abilify MyCite (aripiprazole tablets with sensor), 2021, <https://www.abilifymycite.com>, pristupljeno 25.7.2021.

Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, Mascarini A, Brambilla G, Ornaghi A, Santambrogio J, Clerici, M, Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Literature Review and Practical Perspective, with a Focus on Aripiprazole Once-Monthly. *Adv Ther*, 2017, 34 (5), 1036-1048.

Bridge™ (Drug-free Opioid Withdrawal Device), 2021, <https://www.masimo.com>, pristupljeno 9.8.2021.

Citrome L, Zeni CM, Correll CU, Patches: Established and Emerging Transdermal Treatments in Psychiatry. *J Clin Psychiatry*, 2019, 80 (4):18nr12554.

Cosgrove L, Karter JM, McGinley M, Morrill Z, Digital Phenotyping and Digital Psychotropic Drugs: Mental Health Surveillance Tools That Threaten Human Rights. *Health Hum Rights*, 2020, 22 (2), 33-39.

Cosgrove L, Cristea IA, Shaughnessy AF, Mintzes B, Naudet F, Digital aripiprazole or digital evergreening? A systematic review of the evidence and its dissemination in the scientific literature and in the media. *BMJ Evid Based Med*, 2019, 24, 231-238.

Dening TJ, Rao S, Thomas N, Prestidge CA, Oral nanomedicine approaches for the treatment of psychiatric illnesses. *J Control Release*, 2016, 223, 137-156.

Diedericks H, Digital Pills and Promises: Ethical Regulation of Digital Medication. Proceedings of the 9th International Conference on Digital Public Health, 2019, 63-67.

El Hadidi S, Rosano G, Evidence beyond the digital medication pill. *Eur Heart J*, 2020, 6 (2), 72-74.

FDA Approves First 'Digital' Pill: How Does It Work? 2017, <https://www.livescience.com>, pristupljeno 16.8.2021.

Flore J, Ingestible sensors, data, and pharmaceuticals: Subjectivity in the era of digital mental health. *New Media Soc*, 2021, 23 (7), 2034-2051.

Flores GP, Peace B, Carnes TC, Baumgartner SL, Buffkin DE, Euliano NR, Smith LN, Performance, Reliability, Usability, and Safety of the ID-Cap System for Ingestion Event Monitoring in Healthy Volunteers: A Pilot Study. *Innov Clin Neurosci*, 2016, 13 (9-10), 12-19.

Goold I, Digital tracking medication: big promise or Big Brother? *Law Innov Technol*, 2019, 11 (2), 203-230.

Granger BB, Bosworth H, Medication Adherence: Emerging Use of Technology. *Curr Opin Cardiol*, 2011, 26 (4), 279-287.

Greene M, Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS, Medication adherence or discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ*, 2018, 21 (2), 127-134.

Irani F, Dankert M, Bresinger C, Bilker WB, Nair SR, Kohler CG, Kanes SJ, Turesky BI, Moberg PJ, Ragland JD, Gur RC, Gur RE, Siegel SJ, Patient Attitudes towards Surgically Implantable, Long-Term Delivery of Psychiatric Medicine. *Neuropsychopharmacol*, 2004, 29 (5), 960-968.

Kahn RS, Giannopoulou A, The safety, efficacy and tolerability of Abilify Maintena for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15 (9), 969-981.

Klugman CM, Dunn LB, Schwartz J, Cohen IG, The Ethics of Smart Pills and Self-Acting Devices: Autonomy, Truth-Telling, and Trust at the Dawn of Digital Medicine. *Am J Bioeth*, 2018, 18 (9), 38-47.

Kumar A, Pillai J, Implantable drug delivery systems: An overview. U: Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs. Grumezescu, A.M., Elsevier Inc., 2018, 473-511.

Martani A, Geneviève LD, Poppe C, Casonato C, Wangmo T, Digital pills: a scoping review of the empirical literature and analysis of the ethical aspects. *BMC Med Ethics*, 2020, 21 (1), 1-13.

Medic G, Higashi K, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, Kahn RS, Dosing frequency and adherence in chronic psychiatric disease: systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9 (1), 119-131.

Mental health statistics, 2021, <https://www.singlecare.com>, pristupljeno 3.7.2021.

Meyer JM, Converting oral to long-acting injectable antipsychotics: a guide for the perplexed. *CNS Spectr*, 2017, 22 (S1), 14-28.

Papola D, Gastaldon C, Ostuzzi G, Can a digital medicine improve adherence to antipsychotic treatment? *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2018, 27 (3), 227-229.

Piazzini V, Landucci E, Urru M, Chiarugi A, Pellegrini-Giampietro DE, Bilia AR, Bergonzi MC, Enhanced dissolution, permeation and oral bioavailability of aripiprazole mixed micelles: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *Int J Pharm*, 2020, 583:119361.

Plowman RS, Peters-Strickland T, Savage GM, Digital medicines: clinical review of the safety of tablets with sensors. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17 (9), 849-852.  
Prabhakar, D., Balon, R., Liquid formulations: A practical alternative. *Curr Psychiatry*, 2010, 9 (11), 87.

Preda A, Shapiro BB, A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19 (12), 1529-1538.

Quintana DS, Guastella AJ, Westlye LT, Andreassen OA, The promise and pitfalls of intranasally administering psychopharmacological agents for the treatment of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 2016, 21 (1), 29-38.

Rapinesi C, Kotzalidilis GD, Mazzarini L, Brugnoli R, Ferracuti S, De Filippis S, Cuomo I, Giordano G, Del Casale A, Angeletti G, Sani G, Girardi P, Long-Acting Injectable (LAI) Aripiprazole Formulations in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Clin Drug Investig*, 2019, 39 (8), 713-735.

Rosenbaum L, Swallowing a Spy – The Potential Uses of Digital Adherence Monitoring. *N Engl J Med*, 2018, 378 (2), 101-103.

Shirley M, Perry CM, Aripiprazole (ABILIFY MAINTENA®): A review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia. *Drugs*, 2014, 74 (10), 1097-1110.

Siegel SJ, Extended Release Drug Delivery Strategies in Psychiatry: Theory to Practice. *Psychiatry*, 2005, 2 (6), 22-31.

Silva DS, Snyder J, The ethics of new technologies to track drug adherence. *CMAJ*, 2018, 190 (40), E1209-E1210.

Stevens JR, Coffey, MJ, Fojtik M, Kurtz K, Stern TA, The Use of Transdermal Therapeutic Systems in Psychiatric Care: A Primer on Patches. *Psychosomatics*, 2015, 56 (5), 423-444.

Swartz AK, Smart Pills for Psychosis: The Tricky Ethical Challenges of Digital Medicine for Serious Mental Illness. *Am J Bioeth*, 2018, 18 (9), 65-67.

Technology at the Service of Therapeutic Compliance, 2017, <http://www.info-farmacia.com>, pristupljeno 1.7.2021.

Vallejos X, Wu C, Digital Medicine: Innovative Drug-Device Combination as New Measure of Medication Adherence. *J Pharm Technol*, 2017, 33 (4), 137-139.

Van Biesen W, Decruyenaere J, Sideri K, Cockbain J, Sterckx S, Remote digital monitoring of medication intake: methodological, medical, ethical and legal reflections. *Acta Clin Belg*, 2019, 76 (3), 209-216.

Voelker R, Digital Pill Gains Approval. *JAMA*, 2018, 319 (1), 14.

## 8. SAŽETAK

Mentalne bolesti vodeći su globalni uzročnici morbiditeta i mortaliteta. Farmakološka terapija predstavlja temelj liječenja mentalnih bolesti, a adherencija na lijekove u njihovom slučaju izuzetno je važna zbog dugotrajnog liječenja i ozbiljnih posljedica ako se liječenje prijevremeno prekine. Shizofrenija je kompleksna kronična mentalna bolest koja se liječi antipsihoticima. Namjerna i nenamjerna neadherencija na antipsihotike predstavlja glavni problem u liječenju shizofrenije, koja se javlja zbog ozbiljnih nuspojava antipsihotika i zbog toga što bolesnik nije svjestan bolesti. Prvi odobreni digitalni lijek Abilify MyCite sadrži antipsihotik aripiprazol kao djelatnu tvar. Radi se o sustavu digitalne medicine koji uključuje tabletu sa probavljivim senzorom i djelatnom tvari, nosivi flaster, aplikaciju na pametnom telefonu i mrežni portal. Radi na principu prijenosa digitalnog signala sa senzora na nosivi flaster u trenutku kada senzor dođe u kontakt sa želučanom tekućinom. Podatci o primjeni lijeka, ali i drugi podatci o zdravstvenim i životnim navikama na mrežnom portalu dostupni su liječniku i osobama kojima bolesnik odobri pristup. Još jedan digitalni sustav koji se istražuje je ID-Cap sustav sa senzorom ugrađenim u kapsulu. Radi na principu prijenosa radio signala niskog inteziteta na uređaj za očitavanje u trenutku kada kapsula dođe u kontakt sa želučanom tekućinom. AiCure je sustav vizualnog prepoznavanja koji snima video i temelji se na analizi slike lica s ciljem provjere je li bolesnik uzeo propisan lijek. Sustavi digitalne medicine razvijeni su s ciljem poboljšanja adherencije što rezultira boljim zdravstvenim ishodima i smanjenim troškovima zdravstvene skrbi. Međutim, do sada nema kliničkih dokaza da digitalni lijekovi mogu dosljedno pratiti ingestiju u stvarnom vremenu ili poboljšati adherenciju. Zbog toga se postavlja pitanje je li pri odobrenju Abilify MyCite primijenjena evergrin strategija za produljenje roka trajanja lijeka Abilify. Nadalje, digitalne lijekove prate brojni etički problemi kao što su negativni utjecaj na autonomiju i privatnost bolesnika, subjektivni osjećaj prisile i kontrole, narušeno povjerenje u odnosu između liječnika i bolesnika i utjecaj farmaceutskih kompanija na liječnika. Napravljena je usporedba digitalnih lijekova s ostalim konvencionalnim i inovativnim terapijskim sustavima. Dok su digitalni lijekovi osmišljeni primarno s ciljem svakodnevnog praćenja ponašanja prilikom uzimanja lijekova, ostali inovativni terapijski sustavi osmišljeni su s ciljem poboljšanja svojstava i isporuke lijekova što posljedično dovodi do poboljšanja adherencije. Potrebno je provesti klinička istraživanja s naglaskom na procjenu adherencije i kvalitete života bolesnika koji uzimaju digitalne lijekove i educirati liječnike i bolesnike o inovativnim terapijskim sustavima.



## **8. SUMMARY**

Mental disorders are the leading global cause of mortality and morbidity. Pharmacological therapy represents the basis for treatment of mental disorders and medication adherence is in their case extremely important due to long-term treatment and serious consequences if the treatment is stopped prematurely. Schizophrenia is a complex chronic mental illness that is treated with antipsychotics. Intentional and unintentional non-adherence to antipsychotics is the main problem in treatment of schizophrenia, which occurs due to the serious side effects of antipsychotics and because the patient is unaware of the illness. The first approved digital medication Abilify MyCite contains the antipsychotic aripiprazole as the active substance. It represents the digital medicine system which contains a tablet with an ingestible sensor and active substance, a wearable patch, an application on a smartphone and a web portal. It works on the principle of transmitting the digital signal from the sensor to the wearable patch in the moment when the sensor comes into contact with gastric fluid. Data on drug ingestion, as well as other data on health and life habits on the web portal are available to the doctor and other individuals, to whom the patient grants access. Another digital system in research is the ID-Cap system, with a sensor built in the capsule. It works on the principle of transmitting a low-intensity radio signal to a reading device when the capsule comes into contact with gastric fluid. AiCure is a visual recognition system which records video and is based on facial image analysis to verify that the patient has taken the prescribed medication. Digital medicine systems have been developed with the explanation for improving adherence which results in better health outcomes and reduced healthcare costs. However, there is no clinical evidence which suggest that digital medications can consistently monitor medication ingestion in real time or improve adherence. Therefore, the question arises as to whether the Abilify MyCite approval has used evergreening to extend the lifetime of the medication Abilify. Furthermore, digital medications are accompanied by several ethical issues such as the negative impact on patient autonomy and privacy, the subjective feeling of coercion and control, the disturbed trust in the relationship between doctor and patient and the impact of pharmaceutical companies on doctor. The comparison of digital medications with other conventional and innovative therapeutic systems was made. While the digital medications are primarily designed to monitor medication-related behaviour on a daily basis, other innovative therapeutic system are designed to improve drug properties and delivery, which in turn can lead to improved adherence. Clinical research should be

conducted with an emphasis on assessing the adherence and quality of life of patients who take digital medications, and doctors and patients should be educated about innovative therapeutic systems.

## 9. Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### Digitalni lijekovi

Elizabeta Paar

#### SAŽETAK

Mentalne bolesti vodeći su globalni uzročnici morbiditeta i mortaliteta. Farmakološka terapija predstavlja temelj liječenja mentalnih bolesti, a adherencija na lijekove u njihovom slučaju izuzetno je važna zbog dugotrajnog liječenja i ozbiljnih posljedica ako se liječenje prijevremeno prekine. Shizofrenija je kompleksna kronična mentalna bolest koja se liječi antipsihoticima. Namjerna i nenamjerna neadherencija na antipsihotike predstavlja glavni problem u liječenju shizofrenije, koja se javlja zbog ozbiljnih nuspojava antipsihotika i zbog toga što bolesnik nije svjestan bolesti. Prvi odobreni digitalni lijek Abilify MyCite sadrži antipsihotik aripiprazol kao djelatnu tvar. Radi se o sustavu digitalne medicine koji uključuje tabletu sa probavljivim senzorom i djelatnom tvari, nosivi flaster, aplikaciju na pametnom telefonu i mrežni portal. Radi na principu prijenosa digitalnog signala sa senzora na nosivi flaster u trenutku kada senzor dođe u kontakt sa želučanom tekućinom. Podatci o primjeni lijeka, ali i drugi podatci o zdravstvenim i životnim navikama na mrežnom portalu dostupni su liječniku i osobama kojima bolesnik odobri pristup. Još jedan digitalni sustav koji se istražuje je ID-Cap sustav sa senzorom ugrađenim u kapsulu. Radi na principu prijenosa radio signala niskog inteziteta na uređaj za očitavanje u trenutku kada kapsula dođe u kontakt sa želučanom tekućinom. AiCure je sustav vizualnog prepoznavanja koji snima video i temelji se na analizi slike lica s ciljem provjere je li bolesnik uzeo propisan lijek. Sustavi digitalne medicine razvijeni su s ciljem poboljšanja adherencije što rezultira boljim zdravstvenim ishodima i smanjenim troškovima zdravstvene skrbi. Međutim, do sada nema kliničkih dokaza da digitalni lijekovi mogu dosljedno pratiti ingestiju u stvarnom vremenu ili poboljšati adherenciju. Zbog toga se postavlja pitanje je li pri odobrenju Abilify MyCite primijenjena evergrin strategija za produljenje roka trajanja lijeka Abilify. Nadalje, digitalne lijekove prate brojni etički problemi kao što su negativni utjecaj na autonomiju i privatnost bolesnika, subjektivni osjećaj prisile i kontrole, narušeno povjerenje u odnosu između liječnika i bolesnika i utjecaj farmaceutskih kompanija na liječnika. Napravljena je usporedba digitalnih lijekova s ostalim konvencionalnim i inovativnim terapijskim sustavima. Dok su digitalni lijekovi osmišljeni primarno s ciljem svakodnevnog praćenja ponašanja prilikom uzimanja lijekova, ostali inovativni terapijski sustavi osmišljeni su s ciljem poboljšanja svojstava i isporuke lijekova što posljedično dovodi do poboljšanja adherencije. Potrebno je provesti klinička istraživanja s naglaskom na procjenu adherencije i kvalitete života bolesnika koji uzimaju digitalne lijekove i educirati liječnike i bolesnike o inovativnim terapijskim sustavima.

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

Rad sadrži: 62 stranice, 14 grafičkih prikaza, 6 tablica i 40 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: digitalni lijek, inovativni terapijski sustav, senzor, adherencija, antipsihotik

Mentor: **Dr. sc. Mario Jug**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Mario Jug**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Anita Hafner**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2021.

## 9. Basic documentation card

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

Diploma thesis

### Digital medications

**Elizabeta Paar**

#### SUMMARY

Mental disorders are the leading global cause of mortality and morbidity. Pharmacological therapy represents the basis for treatment of mental disorders and medication adherence is in their case extremely important due to long-term treatment and serious consequences if the treatment is stopped prematurely. Schizophrenia is a complex chronic mental illness that is treated with antipsychotics. Intentional and unintentional non-adherence to antipsychotics is the main problem in treatment of schizophrenia, which occurs due to the serious side effects of antipsychotics and because the patient is unaware of the illness. The first approved digital medication Abilify MyCite contains the antipsychotic aripiprazole as the active substance. It represents the digital medicine system which contains a tablet with an ingestible sensor and active substance, a wearable patch, an application on a smartphone and a web portal. It works on the principle of transmitting the digital signal from the sensor to the wearable patch in the moment when the sensor comes into contact with gastric fluid. Data on drug ingestion, as well as other data on health and life habits on the web portal are available to the doctor and other individuals, to whom the patient grants access. Another digital system in research is the ID-Cap system, with a sensor built in the capsule. It works on the principle of transmitting a low-intensity radio signal to a reading device when the capsule comes into contact with gastric fluid. AiCure is a visual recognition system which records video and is based on facial image analysis to verify that the patient has taken the prescribed medication. Digital medicine systems have been developed with the explanation for improving adherence which results in better health outcomes and reduced healthcare costs. However, there is no clinical evidence which suggest that digital medications can consistently monitor medication ingestion in real time or improve adherence. Therefore, the question arises as to whether the Abilify MyCite approval has used evergreening to extend the lifetime of the medication Abilify. Furthermore, digital medications are accompanied by several ethical issues such as the negative impact on patient autonomy and privacy, the subjective feeling of coercion and control, the disturbed trust in the relationship between doctor and patient and the impact of pharmaceutical companies on doctor. The comparison of digital medications with other conventional and innovative therapeutic systems was made. While the digital medications are primarily designed to monitor medication-related behaviour on a daily basis, other innovative therapeutic system are designed to improve drug properties and delivery, which in turn can lead to improved adherence. Clinical research should be conducted with an emphasis on assessing the adherence and quality of life of patients who take digital medications, and doctors and patients should be educated about innovative therapeutic systems.

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

Thesis includes: 62 pages, 14 figures, 6 tables and 40 references. Original is in Croatian language.

Keywords: digital medication, innovative therapeutic system, sensor, adherence, antipsychotic

Mentor: **Mario Jug, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Mario Jug, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Anita Hafner, Ph.D. Associate Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. Assistant Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2021.