

# Lijekovi cjepiva

---

**Franković, Sven**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Karlovac University of Applied Sciences / Veleučilište u Karlovcu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:128:903803>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-03-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Karlovac University of Applied Sciences - Institutional Repository](#)



Veleučilište u Karlovcu  
Odjel Sigurnosti i zaštite  
Stručni studij sigurnosti i zaštite

Sven Franković

# **Lijekovi i cjepiva**

ZAVRŠNI RAD

Karlovac, 2017.

Karlovac University of Applied Sciences  
Safety and Protection Department  
Professional undergraduate study of Safety and Protection

Sven Franković

# **Medicaments and vaccines**

FINAL PAPER

Karlovac, 2017.  
Veleučilište u Karlovcu

Odjel Sigurnosti i zaštite  
Stručni studij sigurnosti i zaštite

Sven Franković

# **Lijekovi i cjepiva**

ZAVRŠNI RAD

Mentor:

Dipl. ing. pred. Vuk Zlatar

Karlovac, 2017.



**VELEUČILIŠTE U KARLOVCU**  
KARLOVAC UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES  
Trg J.J.Strossmayera 9  
HR-47000, Karlovac, Croatia  
Tel. +385 - (0)47 - 843 - 510  
Fax. +385 - (0)47 - 843 – 579



## **VELEUČILIŠTE U KARLOVCU**

Stručni / specijalistički studij: Sigurnost i zaštita

Usmjerenje: Zaštita na radu

Karlovac, 2017.

### **ZADATAK ZAVRŠNOG RADA**

Student: Sven Franković

Matični broj: 0415614043

Naslov: Lijekovi i cjepiva

Opis zadatka:

Objasniti pojam lijekova, ulogu i značaj lijekova za zdravlje stanovništva i ekonomiju. Opisati povijesni nastanak i razvoj lijekova, djelovanje lijekova, klasificirati lijekove, te navesti i opisati glavne skupine lijekova.

Sažeto opisati proizvodnju lijekova u suvremenom svijetu.

Zadatak zadan:  
08/2017.

Rok predaje rada:

Predviđeni datum obrane:

Mentor:  
Dipl. ing. pred. Vuk Zlatar

Predsjednik Ispitnog povjerenstva:

## PREDGOVOR

*Ovom prilikom htio bih se zahvaliti svojim roditeljima na pruženoj mogućnosti školovanja i stalnoj podršci kroz cijelo vrijeme mog školovanja.*

*Posebno se zahvaljujem profesoru i svom mentoru dipl. ing. Vuku Zlataru pred. na savjetima i cjelokupnoj pomoći pri pisanju završnog rada. Htio bih se još zahvaliti i cijelom Odjelu sigurnosti i zaštite, Veleučilišta u Karlovcu, na prenesenom znanju i pokazanom trudu tijekom školovanja.*

*Hvala svima još jednom na stečenom znanju i ukazanom povjerenju tijekom školovanja.*

Sven Franković

## SAŽETAK

Lijekovi su tvari ili smjese koje u određenim količinama, obliku i uvjetima primjene služe za liječenje bolesnika. Znanost koja se bavi proučavanjem porijekla, fizičkih i kemijskih osobina, sastava i djelovanja lijekova, sudbine u organizmu i eliminacije, te terapijske upotrebe lijeka naziva se farmakologija. Farmakologija se dijeli na: farmakokinetiku, farmodinamiku, farmakogenetiku, farmakoterapiju i kliničku farmakologiju.

Cjepiva su vrste biološkog preparata koji pomaže stvaranju otpornosti prema nekoj bolesti. U cjepivu se u pravilu nalaze tvari koje predstavljaju neku bolest, a te tvari mogu biti: mrtvi mikroorganizmi koji uzrokuju neku bolest ili toksini.

**KLJUČNE RIJEČI:** lijekovi, cjepivo, farmakologija, farmakoterapija

## SUMMARY

Medicaments are substances or mixtures which, in certain amounts, form and conditions of use, serve to treat the patient. Science that deals with the study of origin, physical and chemical properties, drug composition and their effects, body fatigue and elimination, and therapeutic drug use is called pharmacology. Pharmacology is divided into: pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenetics, pharmacotherapy and clinical pharmacology.

Vaccines are a type of biological preparation that helps to create resistance to some diseases. As a rule, the vaccine contains substances that present a disease and these substances can be dead microorganisms that cause a disease or toxins.

**KEY WORDS:** medicaments, vaccine, pharmacology, pharmacotherapy





## SADRŽAJ

ZAVRŠNI ZADATAK .....	I
PREDGOVOR .....	II
SAŽETAK .....	III
SADRŽAJ .....	IV
1. UVOD .....	1
2. LIJEKOVI KROZ POVIJEST .....	2
2.1. Najznačajniji lijekovi .....	3
2.2. Podrijetlo i uloga lijekova .....	5
3. VRSTE FARMAKOLOGIJE .....	7
3.1. Farmakodinamika .....	8
3.2. Farmakokinetika .....	9
3.3. Klinička farmakologija .....	11
3.3.1. Razvoj lijekova .....	12
3.4. Farmakokinetika .....	18
3.5. Farmakoterapija .....	19
4. KLASIFIKACIJA LIJEKOVA .....	21
4.1. ATK .....	22
4.2. Glavne skupine lijekova prema terapeutskom učinku .....	23

4.3. Načini djelovanja lijeka .....	27
4.3.1. Izlučivanje i vrijeme uzimanja lijeka .....	29
4.3.2. Interakcija lijekova .....	30
4.3.3. Nuspojave lijekova .....	31
4.4. Klasifikacija lijekova prema jačini djelovanja i izdavanje gotovih lijekova .....	32
4.5. Cjepiva.....	33
5. PROIZVODNJA LIJEKOVA .....	36
5.1. Proizvodnja prirodnih lijekova .....	36
5.2. Tehnološki procesi proizvodnje lijekova.....	37
5.2.1. Mehanički procesi .....	38
5.2.2. Toplinski procesi .....	39
5.2.3. Difuzijski procesi .....	40
5.3. Utjecaj proizvodnje lijekova .....	41
6. ZAKLJUČAK.....	43
7. LITERATURA .....	44
8. PRILOZI.....	46
8.1. Popis slika .....	46
8.2. Popis tablica .....	47

## 1. UVOD

Farmakologija je znanost u kojoj se proučavaju porijekla, kemijske i fizičke osobine, sastavi i djelovanje lijekova, sudbina u organizmu i eliminacija, kao i njihova terapijska upotreba. Zapravo, to je znanost koja proučava utjecaj lijekova na živo biće. Farmakologiju u doslovnom smislu riječi možemo prevesti kao nauku o lijekovima (grč. farmakos = lijek, logos = nauka ). Ona proučava djelovanje lijeka na organizam što nazivamo farmakodinamikom, te djelovanje zdravog ili bolesnog organizma na lijek što se zove farmakokinetika.

Farmakologija je proizašla iz farmacije koja predstavlja umijeće izrade lijekova po receptima liječnika na temelju znanstvenih spoznaja i po propisima farmakopeje. Stvaranje naučne farmacije započelo je krajem 19. st. i početkom 20. st. Važna promjena u proizvodnji lijekova dogodila se odvajanjem industrijske proizvodnje lijekova iz okvira laboratorijske proizvodnje. U okviru industrijske proizvodnje lijekova, danas se ubraja proizvodnja osnovnih ljekovitih pripravaka iz sirovina biljnoga, životinjskog i mineralnog podrijetla.

Pri primjeni lijekova moramo biti odgovorni i savjesni jer svaki lijek može postati i otrov ako se nepravilno koristi. Zato ću veći dio rada posvetiti lijekovima i njihovim karakteristikama. Jedan dio ovog rada posvetit će se današnjim problemima proizvodnje lijekova, misleći pri tome na omjer cijene proizvodnje današnjih lijekova i cijene gotovih lijekova i njihovu kvalitetu, odnosno učinak.

Kada govorimo konkretno o lijekovima, to su tvari koje utječu na neke fiziološke funkcije. Lijek je kemijski spoj koji utječe na organizam i njegove procese. Sam lijek je pripravak koji smo dobili kao rezultat kemijskih i biokemijskih istraživanja. On je ustvari krajnji proizvod kemijske i biokemijske industrije čija je svrha da smanjuje simptome neke bolesti ili da je spriječi u potpunosti.

## 2. LIJEKOVI KROZ POVIJEST

Značajniji razvitak lijekova započeo je sa razvitkom farmacije. Temelji se na prirodnim znanostima kao što su kemija, fizika, biokemija, botanika, a ima i nekoliko dodirnih točaka sa medicinskim disciplinama. Farmacija se može opisati kao upotreba ili davanje lijeka, odnosno umijeće izrade lijekova po receptima liječnika i to na temelju znanstvenih spoznaja i prema zakonima farmakopeje. Bavi se proučavanjem i izradom lijekova i potrebitih sredstava za liječenje. Njena je zadaća, nabavka, ispitivanje te izrađivanje lijekova i sredstava za liječenje. Jedna od zadaća je proučavanje i pronalaženje novih lijekova iz biljnog, životinjskog i mineralnog svijeta.[5]

Stvaranje naučne farmacije može se smatrati kraj devetnajstog i početak dvadesetog stoljeća nakon čega su uslijedila velika otkrića lijekova. Prije stvaranja naučne farmacije možemo spomenuti Grka Hipokrata koji je živio stotinjak godina prije Krista i koji je već poznao mnoge oblike lijekova. Sami Grčki liječnici su dijelili lijekove u 4 farmakološke skupine: lijekovi koji izazivaju toplinu, lijekovi koji hlade, koji vlaže, te lijekovi koji suše.[5] Hipokrat je prvi koji je medicinu oslobodio religije i praznovjerja, te je umjesto toga, kao glavni njen zadatak postavio promatranje prirode i bolesnika. Prihvata teoriju ranijih liječnika o farmakološkim skupinama lijekova, te ovisno o njihovom međudjelovanju daje sud da li je čovjek zdrav ili bolestan. Vodio se mišljenjem da liječenje mora biti korisno ili u najmanju ruku, da ne izaziva dodatne probleme, odnosno da ne škodi.[10]

Osnivačem farmaceutske tehnologije se naziva Grk Galen, ali on je živio u Rimu. On je izučavao da u svakoj drogi postoji djelatna tvar koju treba izdvojiti od balastnih tvari. U svježoj drogi ima više djelatnih tvari, te je zbog toga tu supstancu potrebno ekstrahirati i na taj način ju sačuvati, te od nje napraviti takav oblik u kojem će ju organizam prihvatiti na najbolji mogući način. Takve su postavke ostale do danas, ali s nekim razlikama. Današnje analitičke mogućnosti dopuštaju da se te djelatne tvari ustanove, te nakon toga izoliraju. [5]

## 2.1. Najznačajniji lijekovi

Kada govorimo o važnijim lijekovima i njihovim izumiteljima, svakako trebamo spomenuti Alexandera Fleminga. Nakon njegovih istraživanja 1928. godine, u široku primjenu je ušao penicilin. Riječ je o antibiotiku koji uništava bakterije u raznim organizmima. Inače, penicilin prvi je otkrio francuski student medicine Ernest Duchesne 1896. godine. Napravio je rad koji govori o antagonizmu, odnosno suprotnosti između bakterija i gljivica. Međutim, nije dokazao postojanje specifične antibakterijske supstance koja proizvodi gljivice, već je uspio samo zabilježiti antagonizam prema bakterijama.[11]

Flemingovo otkriće došlo je sasvim slučajno. Prilikom pregledavanja jednog od svojih brojnih eksperimenata, uočio je gljivičastu koloniju u jednoj od zdjelica punoj bakterija. Nakon pomnijeg promatranja, primjetio je da su stanice imale citolizu, odnosno dijeljenje stanica. U ovom slučaju, riječ je bila o citolizi potencijalno vrlo opasne bakterije. Prošlo je ipak još dosta godina dok se penicilin nije ušavršio u djelotvornu formulu.

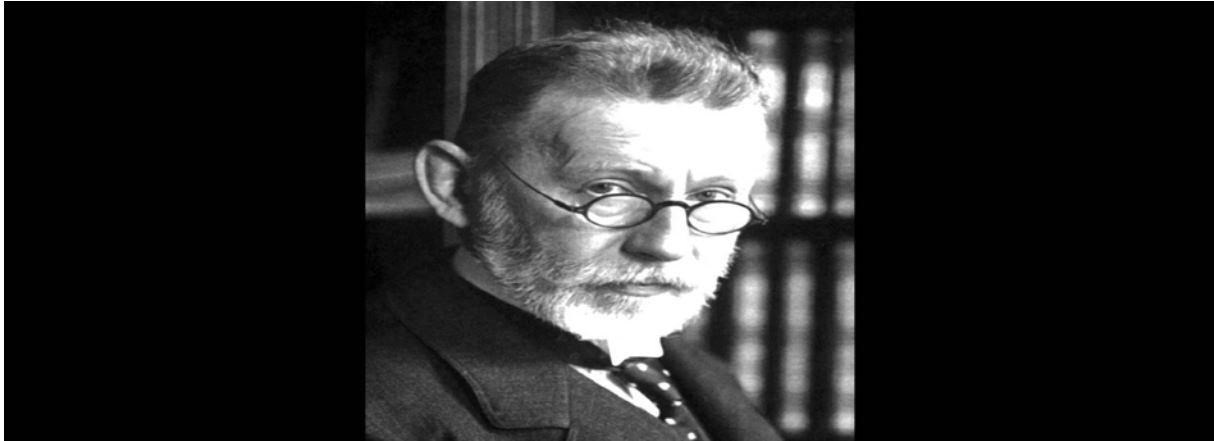


### Sl. 1. Alexander Fleming, izumitelj penicilina[11]

Svakako je važno spomenuti i skup znanstvenika okupljenih oko Fredericka Bantinga koji su izumili inzulin 1922. godine. Inzulin se koristi kod dijabetesa, bolesti kod koje je razina glukoze, odnosno šećera u krvi, previsoka. Frederick Banting, kanadski znanstvenik, je izumom inzulina zaslužio i Nobelovu nagradu iz područja medicine i fiziologije. Proveo je mnogo godina na istraživanju i eksperimentiranju vađenja inzulina iz gušterače. Iste godine je antidijabetičku supstancu primjenio na tinejdžeru Leonardu Thompsonu čime je postao prva osoba koja je primila inzulinsku injekciju kao dio tretmana za liječenje dijabetesa.

Od važnijih znanstvenika s početka prošlog stoljeća, može se još spomenuti i Frederick Hopkins koji je 1906. otkrio vitamine, kao i Gerhada Domagka koji je nekoliko godina kasnije otkrio prvi sulfa lijek koji se koristio za liječenje streptokoknih infekcija. Među hrvatskim izumima koji su postali poznati po cijelom svijetu, nalazi se zasigurno apaurin. To je jedna od najpoznatijih tableta za smirenje, čiji je izumitelj Franjo Kajfež, doktor kemijskih znanosti. Također, tim stručnjaka iz Plive otkrili su da je kemijski spoj azitromicin, dobar za liječenje bakterijskih infekcija. Nakon nekoliko godina su i patentirali lijek pod nazivom Sumamed. Engleski liječnik Edward Jenner zarazio je jednog dječaka blagom bolešću, te mu je pružio zaštitu od smrtonosnih boginja. Razvoj njegove metode, omogućio nam je zaštitu od mnogih, prije fatalnih bolesti.

Nužno je još spomenuti i njemačkog liječnika Paula Ehrlicha koji je otkrio da je moguće liječiti pacijente zaražene sifilisom. Otkrio je da se korištenjem arsfenamina može pomoći oboljelima. Lijek je proizveden 1910. godine pod nazivom Salvarsan.[12]



Sl. 2. Paul Ehrlich, izumitelj lijeka za sifilis[12]

## 2.2. Podrijetlo i uloga lijekova

Može biti prirodnog ili sintetičkog (umjetnog) podrijetla. Prirodnog podrijetla su stvari koje dobivamo iz biljaka, životinja i minerala. Sirovi, napola pripremljeni proizvodi biljnog, životinjskog i mineralnog podrijetla zovu se droge. Njihovim prerađivanjem i ekstrakcijom dobiva se aktivna supstanca koja ima ljekovito, odnosno farmakoterapijsko djelovanje. Znači poznajemo biljne i životinjske droge, te minerale ili soli. Biljne droge dobivamo iz svih dijelova biljaka kao što su cvijet, list, plod, sjeme, korijen, biljno ulje, biljne smole pa čak i iz kore i gomolja. U današnje vrijeme se nastoji izvući aktivna ljekovita supstanca iz biljke i vrlo rijetko se upotrebljava sama biljka ili njezini dijelovi. Izuzetak su samo čajevi.

Dvije važnije terapijski aktivne grupe koje ekstrahiramo iz biljaka jesu alkaloidi i glukozidi. Alkaloidi su vrlo aktivne supstance, te ih zato upotrebljavamo u malim dozama. To su prirodni organski spojevi koji sadrže dušik, a ponašaju se kao alkalije po čemu su i dobili ime. Najpoznatiji su morfin, kodein, atropin i nikotin. Glukozidi su također vrlo snažne biljne supstance koje u svom sastavu sadrže glukozu ili neki drugi šećer.

Životinjske droge koriste se znatno rjeđe od biljnih, uglavnom su to pripravci iz jetre, žuči, želuca, spolnih žlijezda, gušterače i štitnjače, te riblja ulja i svinjska mast. Što se tiče minerala i soli, većinom govorimo o solima natrija, kalcija, magnezija i željeza. Umjetnog porijekla su supstance koje se sintetiziraju u kemijskim laboratorijima farmaceutskih tvornica. Danas se zna točno kemijski sastav mnogih prirodnih ljekovitih supstanci, tako da se jako dobro sintetiziraju u laboratorijima, te po ničemu

ne zaostaju za svojim prirodnim uzorom. Na primjer, adrenalin dobivamo prirodno iz nadbubrežne žlijezde, ali ga je mnogo jeftinije proizvesti u kemijskoj tvornici. Također, danas se mogu kemijski sintetizirati mnogi antibiotici, a često su i jeftiniji od prirodnih.

Cjepiva stvaraju aktivnu imunost prema uzročniku raznih bolesti ili protiv njegovog toksina. Priređuju se od živih i mrtvih uzročnika. Uvođenjem živog ili mrtvog cjepiva u ljudski organizam, stimuliramo ga da aktivno proizvodi specifična antitijela protiv dotične bolesti. Zaključujemo da je to vrsta biološkog preparata koji pomaže u stvaranju otpornosti prema nekoj bolesti.

Prema zakonskim propisima, lijekove i cjepiva mogu propisivati samo liječnici i zubni liječnici i to oni koji imaju pravo samostalnog obavljanja stručne prakse. Propisivati se mogu samo oni lijekovi koji su stavljeni u promet na temelju Zakona o stavljanju lijekova u promet u našoj zemlji. Lijekovi se izdaju i propisuju u ljekarni samo na liječnički recept. Bez recepta se mogu izdavati samo oni za koje je to izričito odbreno. Tako je kod nas od poznatijih lijekova dozvoljeno izdavanje bez recepta za Aspirin, B-Complex, Caffetin, Dulcolax, Plivadon.

Što se tiče izdavanja lijekova, za to nam je potreban recept. Recept je javna isprava na koju se propisuje lijek. Svaki recept mora imati na zaglavlju štambilj ili pečat naziva radne organizacije, te prezime i ime izdavatelja. Liječnik ispisuje nazive gotovih lijekova bez skraćivanja, a nazive ostalih lijekova, u pravilu, na latinskom jeziku. Uputa o načinu upotrebe lijeka mora biti potpuno ispisana.

Potrošnja lijekova postala je svakodnevna potreba, ali i svakodnevna navika suvremenog čovjeka. Posljednjih godina troškovi farmaceutskih usluga u nekim zemljama čine preko 20% nacionalne zdravstvene službe. Broj recepata u ambulantama liječnika opće medicine nesnosno raste sa troškovima za lijekove iz dana u dan. U ukupnoj potrošnji lijekova na prvom mjestu su analgetici, lijekovi protiv prehlade, vitamini i antibiotici.

Uloga lijekova i cjepiva u današnjem svijetu je nemjerljiva. Tako je jedno istraživanje pokazalo da 50% stanovnika Melbourne svakodnevno koristi lijekove. A uzmimo u obzir i da s godinama života raste i broj potrošenih lijekova. Tako je uzimanje lijekova



kod osoba starijih od 55 godina u Velikoj Britaniji uzelo maha. Njih 52% uzimalo je lijek na recept, 32% bez recepta, a 44% na oba načina. Izgleda da je uzimanje lijekova u svijetu postala navika koju liječnici potiču i podržavaju. Neki to čine pod utjecajem reklame lijekova od strane proizvođača, neki zbog nesigurnosti u donošenju odluke, a ponekad tome kumuje i samo neznanje liječnika.

### **3. VRSTE FARMAKOLOGIJE**

Farmakologiju kao znanost možemo podijeliti na više grana kao što su: farmakodinamika, farmakokinetika, klinička farmakologija, farmakoinformatika, farmakogenetika i farmakoterapija.

Farmakodinamika proučava način na koji lijek sam ili više njih zajedno djeluju na star ili mlad, te zdrav ili bolestan organizam, dok se farmakokinetika bavi proučavanjem raspodjele, izlučivanja i apsorbcije lijekova iz zdravog ili bolesnog organizma. Klinička farmakologija bavi se procjenom korisnosti i najboljeg načina upotrebe nekog lijeka na živi organizam. Prije svega, njen zadatak je da bilježi djelotvornost i neželjene nuspojave lijeka. Kada govorimo o farmakoinformatici, možemo kazati da je to relativno nova grana farmakologije, a njen zadatak je pružanje podataka o lijekovima. Sličnosti možemo povući sa farmakopejom o kojoj ću nešto kasnije govoriti.[1]

Farmakogenetika je disciplina farmakologije koja se bavi proučavanjem genetskih faktora u reaktivnosti organizma na lijekove. Prva istraživanja vezana za farmakogenetiku, provedena su 1958. godine, međutim osnove za takva istraživanja su postavljena godinu dana ranije.[7]

Najznačajnija grana za nas krajnje korisnike je farmakoterapija pošto nam ona govori o praktičnoj primjeni lijekova. Obuhvaća sve metode koje je moguće upotrijebiti u skrbi i liječenju bolesnika sa ciljem da pomognemo prirodnim obrambenim snagama

da se povrati zdravlje oboljenome, da se ublaži bol ili tegoba, ili pak da se ublaži neka bolest ne utječući na njezin uzrok.[1]

Spomenimo ovdje i farmakopeju koja sadrži službene propise o izradi, propise o ispitivanju indentiteta, čistoće i kvalitete ljekovitih sredstava, o njihovu čuvanju i doziranju. Farmakopeja sadrži propise za one lijekove koji čine materiju medicine dotične zemlje.[5] U prijevodu, farmakopeja je službena državna knjiga u kojoj se nalaze svi propisi za izradu lijekova, njihove prepoznavanje, te propisi za njihove doziranje i čuvanje.[1]

### **3.1. Farmakodinamika**

Farmakodinamika proučava načine djelovanja lijekova na organizam, odnosno prati što lijek čini samom organizmu. Proučava vezanje za receptore, uključujući njihovu osjetljivost, postreceptorske učinke i kemijska međudjelovanja. Receptori su makromolekule koje mogu biti dio stanica ili organa, te se lijekovi u organizmu vežu za njih. Afinitet receptora prema lijeku određuje kakav će zapravo učinak imati lijek.

Na samu farmakodinamiku utječu fiziološke promjene zbog starosti, bolesti ili mogućoj nazočnosti drugih lijekova. Na učinke lijekova mogu utjecati razne stvari kao što su pothranjenost, genetske mutacije i neki oblici dijabetesa. Takva stanja mogu promijeniti kvalitetu vezivanja za receptore, mijenjaju razinu veznih bjelančevina ili smanjuju osjetljivost receptora.[9]

Jednostavnije možemo kazati da farmakodinamika proučava način na koji sam lijek ili više njih zajedno djeluje na zdrav ili bolestan organizam.[1] Nakon što se proguta, uštrca injekcijom ili apsorbira kroz kožu, većina lijekova ulazi u krvne stanice, cirkulira diljem tijela, te djeluje na niz ciljanih mjesta. Ovisno o vlastitim karakteristikama ili o načinu primjene, neki lijekovi djeluju samo na specifičnim mjestima.

Djelovanjem lijeka na ciljano mjesto koje smo željeli zaliječiti uobičajno dovodi do traženog učinka, međutim ponekad su moguće pojave nuspojava o kojima ću kasnije

govoriti. Do nuspojava ponekad dolazi zbog kemijskih interakcija lijeka s drugim stanicama, organima ili tkivima.[9]

Pri odabiru lijeka za liječenje neke bolesti, prije svega se gleda njegova efikasnost koja se može izračunati i grafički prikazati. Osim ako se učinak lijeka definira sa da ili ne, u tom slučaju se ne može grafički prikazati, nego se učinak doze opisuje medijalno.

Potrebno je još poznavati pojam tolerancije koja nam govori o postupnom smanjivanju učinka lijeka nakon kontinuirane primjene. Odnosno, kontinuirano korištenje lijeka uzrokovati će postepeno smanjivanje njegovog učinka. Dobro je znati i za pojam LD50 koji nam govori o potrebitoj dozi za smrt pedespostotne populacije neke životinjske vrste.

### **3.2. Farmakokinetika**

Za razliku od farmakodinamike, farmakokinetika proučava resorpciju, izlučivanje, metabolizam i raspodjelu lijekova iz zdravog ili bolesnog organizma.[1] Ona je razmjerno mlada farmacijska znanost, izrasla iz zanimanja za sudbinom aktivnih tvari unesenih u organizam u obliku farmaceutskih pripravaka. Ta je sudbina određena utjecajem organizma na pripravak i aktivnu tvar. Aktivne tvari izvrgnute su raznim fiziološkim procesima za vrijeme boravka u organizmu koji uzrokuju premještanje aktivnih molekula iz jednog tkiva u drugo i preobličavanje u molekule drugačijeg kemijskog svojstva.[7] Drugim riječima, raznim fiziološkim procesima kojima su aktivne tvari podvrgnute, potaknute su velike promjene u samom tkivu. Osim premještanja molekula iz jednog tkiva u drugo, moguće je i potpuno uklanjanje molekula iz organizma. Sa druge strane, aktivne tvari utječu na određene strukture i funkcije organizma kada dopiju do određenih mjesta, odnosno mjesta djelovanja.

Kao teorija farmakokinetika počiva na pretpostavci da se cjelokupna sudbina aktivnih tvari odražava u promjenama njihovih koncentracija u krvnoj plazmi.

Praktična se vrijednost farmakokinetike očituje:[7]

- Pri razvoju novih lijekova
- Pri zamišljanju farmakoterapijskih režima

- Pri laboratorijskom nadzoru nad tijekom farmakoterapije radi sprječavanja oštećenja
- Pri prognozama kasnih posljedica trovanja

Zbog složenosti organizma, njegovo se cjelokupno ponašanje prema unesenoj tvari ne može u potpunosti sagledati. Nastaju razni problemi prilikom praćenja sudbine tih tvari. Zbog toga, postavljen je tako zvana odjelna analiza čiji je naziv proizašao iz predožbe o raspoređivanju unesene tvari, radioaktivnim ili teškim izotopom po raznim prostorima organizma u kojima tvar može poprimiti različita stanja.

Primjena kliničke farmakokinetike najčešće je povezana s terapijskim praćenjem lijeka i njegovom uporabom, eliminacijom, apsorpcijom i doziranjem lijeka. Poznavanjem raspodjelnog vremena i razumijevanjem koncepcije stanja dinamičke ravnoteže, olakšava nam definiranje prikladnog vremena uzrokovanja. Kod lijekova čija kinetika eliminacije prati prvi red, između doze i koncentracije, postoji pravocrtni odnos koji nam služi za prilagodbu doze.[3]

Nažalost, tu ponekad dolazi do problema za ljekarnike pošto je od izuzetne važnosti razumijevanje farmakokinetike ako žele biti uključeni u složeno i samostalno doziranje upotrebom krvnih razina stanja dinamičke ravnoteže ili upotrebom podataka o krvnim razinama. Ako uzmemo u obzir raspon kliničkih slučajeva u kojima se klinička farmakokinetika može upotrijebiti, jasno nam je da ljekarnici moraju dobro razumijeti istu kako bi povećali vlastiti doprinos u skrbi za bolesnika.

Eliminacija se odnosi na uklanjanje lijekova iz tijela na različite načine. Osnovni načini eliminacije lijekova je izlučivanje nepromijenjenog lijeka kroz bubrege, metaboliziranje u nedjelatne tvari koje se najčešće odvija u jetri ili je riječ o kombinaciji oba načina.[3]

U doziranje lijeka spada apsorpcija, raspodjela i izlučivanje lijeka. Način doziranja uključuje dozu lijeka i interval između pojedinih doza lijeka. U mnogim lijekovima početna doza je ista kao i sve ostale. Najbolji primjer za to su antibiotici. Međutim

poznamo i veliku početnu dozu zvanu udarna doza, a nekada se doza prilagodi kliničkom učinku tijela. Najbolju ravnotežu postićemo kad uspijemo uspostaviti ravnotežu između unošenja lijeka i njegovog izlučivanja. Najmanja količina lijeka koja može izazvati ljekoviti učinak naziva se minimalna doza, a najveća koja je ljekovita, a ne može izazvati štetu se naziva maksimalna doza. Između njih se nalazi terapijska doza lijeka. Količina lijeka iznad maksimalne doze, ona koja izaziva trovanje se zove toksična doza, a ona koje može uzrokovati smrt, letalna doza.[1] Lijek se mora apsorbirati u krvotok ako želimo osjećati njegove učinke. Taj proces apsorpcije može ali i ne mora biti 100% uspješan. Dio primjenjene doze lijeka koji se apsorbira u krvotok se naziva bioraspoloživost. Osim bioraspoloživosti, vrlo koristan farmakokinetički parametar je konstanta brzina apsorpcije. Konstanta brzine apsorpcije je mjera brzine kojim se ljekoviti oblik apsorbira. Ovaj parametar je vrlo koristan za usporedbu različitih formulacija lijeka, posebice onih sa sporim oslobađanjem.[3]

### **3.3. Klinička farmakologija**

Prošlo je veoma kratko vrijeme otkako se farmakologija odvojila od fiziologije, a razvoj medicine, kemije i biokemije je uvjetovao postanak nove interdisciplinarne grane kliničke medicine, riječ je o kliničkoj farmakologiji. Neophodnost kliničke farmakologije uvjetovale su činjenica da se lijek duboko upleo u sve aspekte modernog društva. Lijekovi se uzimaju ne samo za liječenje bolesti nego radi i prevencije i drugih ciljeva. Međutim, s time dolazi i do velikih problema kao što je prije svega zloupotreba ljekovitih supstanci. I dok primjena i potrošnja lijekova nezaustavno raste, postaje sve očitije da znanstvene spoznaje o svim relativnim odnosima između lijeka i ljudskog organizma sve manje zadovoljavaju.

Situaciju pogoršava činjenica da brzina razvoja novih lijekova prelazi mogućnosti njihove adekvatne kliničke ocjene. Potencijal kemijskih laboratorija doveo je do suočavanja s velikim brojem lijekova s nesigurnim terapijskim djelovanjem i velikom potencijalnom toksičnošću.[6]

Što se tiče istraživačke aktivnosti, ona se uglavnom svodi na kliničko ispitivanje lijekova u različitim fazama. Kliničko ispitivanje lijekova sve se više razvija i sve je

složenije. Tu treba uzeti u obzir činjenicu da su nove potencijalne terapijske tvari sve snažnije, a tako moguće i sve toksičnije.[7]

Opću definiciju kliničke farmakologije teško je izvesti. Ispravno je u svakom slučaju da je nauka o uzajamnom djelovanju ljudskog organizma, bilo ono zdravo ili bolesno, i lijeka. Pod lijekom se ovdje smatra svaka supstanca ili proizvod koji se primjenjuje ili je namijenjen ispitivanju fizioloških reakcija ili patoloških stanja na korist onoga kojem se daje. U širem smislu klinička farmakologija obuhvaća i neke nemedicinske probleme budući da se od same proizvodnje pa skroz do primjene lijeka, prolazi kroz dosta etičkih, socijalnih i ekonomskih pitanja.

Zadaci kliničke farmakologije, mogu se podijeliti u tri podjednako važne skupine:[6]

- Istraživački
- Praktični
- Nastavni

### **3.3.1. Razvoj lijekova**

Razvoj novih lijekova možemo podijeliti u tri faze:

- otkrivanje lijeka,
- pretklinički razvoj lijeka i
- klinički razvoj.

U prvoj fazi govorimo o raznim molekulama među kojima se odabiru potencijalni kandidati. Nerijetko se obećavajući spojevi izdvajaju pomoću računalnog modeliranja ili poznavanjem patofizioloških mehanizama te sintezom molekula koje utječu na taj proces. Za vrijeme pretkliničkog razvoja, obećavajući spojevi se najčešće izučavaju na životinjama radi procjene željenih učinaka i toksičnosti. Tvari koje se pokažu dobrima, odnosno djelotvornima i podnošljivima, postaju kandidati za ispitivanje na ljudima. Da bi nešto tako bilo moguće, dozvolu treba odobriti etičko povjerenstvo i organ uprave koji tada izdaje odobrenje za ispitivanje eksperimentalnog lijeka na ljudima.

Nakon toga nastupa klinička faza koja je podjeljena u četiri stupnja razvoja. U prvoj fazi razvoja provjerava toksičnost za čovjeka, te se procjenjuje njegova podnošljivost

prema mogućem lijeku. Različite doze spoja daju se malom broju zdravih muškaraca da se utvrdi doza pri kojoj dolazi do znakova toksičnosti. U drugoj fazi razvoja lijeka ispituje se da li ispitivana tvar doista djeluje na ciljani poremećaj. Pri tome se određuje optimalan odnos doze i odgovora na nju.

Treća faza razvoja lijeka ujedno je i najvažnija za njegovo postojanje. Kada govorimo o trećoj fazi razvoja lijeka, ona zapravo procjenjuje učinke lijeka na većim skupinama bolesnika nebi li se potvrdila pretpostavljena terapijska namjena. U njoj se uz to novi lijek uspoređuje s već postojećima, s placebom ili s jednim i drugima. Cilj ove faze je zapravo provjera efikasnosti promatrane tvari i utvrditi učinke koji nisu primjećeni u ranijim fazama, bili oni dobri ili loši. Faza četiri se provodi nakon registracije novog lijeka. U nju se ubrajaju razna istraživanja koja uključuje veliki spektar ljudi. Ciljano se ispituju trudnice, djeca ili starije osobe da se provjeri da li možda kod tih ciljanih grupa ljudi dolazi do nekakvih problema s lijekom. Većinom se to odnosi na nuspojave pošto je lijek već dobio sva moguća dopuštenja za uporabu.[13]

U sljedećoj tablici ću prikazati parametre kojima se prati učinak lijeka. Ovo se sve odnosi na treću fazu razvoja lijeka. Učinci lijeka koji se ispituje prate se standarniziranim mjerenjem promjena unaprijed odabranih parametara. Detaljan opis tih mjerenja je najvažniji dio ispitivanja.

Tab. 1. Karakteristike dobrih parametara praćenja učinka lijeka[6]

1. Objektivnost – kvantitativni kriteriji koji se mogu točno mjeriti i brojčano izraziti
2. Specifičnost – kriterij prisutan kod malog broja bolesti; prisutan kod određene bolesti
3. Dinamičnost – brzo mijenjanje s promjenom toka i težine bolesti
4. Jednostavnost – kriterij je lako dohvatljiv bez poteškoća za ispitivača ili bolesnika

## 5. Reproducibilnost – ponavljanjem se dobivaju isti ili dovoljno slični rezultati

Izbor dovoljno objektivnih i kvantitativnih kriterija je kod nekih bolesti veoma lagan, dok je kod nekih drugih bolesti, nažalost, gotovo nemoguć. Standardiziranost tehnika je od visoke važnosti kao i u svakom drugom zanimanju, a u obzir se mora uzeti i mogućnost ljudske pogreške, odnosno nepouzdanost ljudskog faktora. Točnost dijagnoze, preciznost i sami uspjeh liječenja treba, što je manje moguće, prepustiti bolesnicima. Kretanje simptoma i toka bolesti treba također točno definirati kako bi se moglo pravovremeno i ispravno reagirati ako se za to ukaže potreba.[6]

Kako imamo dobre parametre praćenja razvoja lijeka, tako postoje i faktori koji ometaju ocjenu učinka. Odvojiti farmakodinamijsko djelovanje lijeka od biološke reakcije čitavog organizma, nije uvijek najjednostavniji zadatak. U općoj reakciji organizma na uzeti lijek farmakodinamijska komponenta ne mora uvijek imati centralno značenje. Jedino čovjek bez svijesti pokazuje samo farmakodinamijsko djelovanje lijeka. U sljedećoj tablici ću prikazati faktore koji mogu utjecati na ocjenu lijeka koji se ispituje. Iako se ispravnom kontrolom smanjuje važnost tih faktora, važno je napomenuti njihovo postojanje.

Tab. 2. Faktori koji mogu utjecati na ocjenu lijeka[6]

a) Psihički faktor (odnosi se na bolesnika i istraživača)



b) Bolesnik (odnosi se na spol, dob, stupanj ishranjenosti, ostale bolesti)
c) Bolest čijem liječenju je lijek namijenjen (stupanj, faza, težina, prognoza, valjanost prognoze, vremenska ograničenost)
d) Okolina (mjesto i vrijeme liječenja, klima)
e) Nusterapija ( produženo djelovanje prethodne terapije, ometanje učinka lijeka koji se ispituje lijekovima koje bolesnik prima za vrijeme trajanja pokusa, interakcija lijekova)

Zasigurno od svih navedenih faktora, najveću pozornost izaziva psihički faktor zbog velikog značenja u medicini. Radi uklanjanja tog faktora , koji igra ulogu kod liječnika ako vjeruje ili ne vjeruje u neki način liječenja i tako postaje neobjektivan u njegovoj procjeni, primjenjuje se tehnika placebo. Placebo je svako konkretno djelovanje koje ne ovisi o farmakodinamijskom učinku neke supstance. Čak to može biti i neki lijek, ali pod uvjetom da ne djeluje na bolest kod koje se primjenjuje. Placebo se obično primjenjuje u jednostrukim slijepim pokusima, gdje jedna od strana (bolesnik ili ispitivač), ne zna kakva se vrsta liječenja primjenjuje u tom trenutku liječenja.

Na kraju terapijskog pokusa rezultati se sažeto prikazuju i statistički obrađuju. Statistički podaci su važni iz tog razloga što daje odgovor na pitanje da li su možda rezultati liječenja mogli biti slučajni. Sada ću predstaviti dokumentaciju ispitivanja lijeka. Točno vođenje iste uvelike olakšava obradu podataka na kraju pokusa.

Tab. 3. Dokumentacija ispitivanja lijeka[6]

a) Plan ispitivanja
b) Test-liste (za svakog ispitanika posebno) razlikujemo: -primarne podatke; mogu biti fiksni (spol,dob) i varijabilni ( učinci lijeka, nuspojave) -sekundarni podaci ( dobivaju se sažimanjem primarnih podataka, na kraju pokusa)
c) Pismene upute za bolesnika ( obrasci u kojima bolesnik bilježi svoje tegobe)
d) Upute i standardi za provođenje mjera ( za pomoćno osoblje, laboratorij, mlađe

liječnike)
e) Ostale upute (npr. farmaceutu o opskrbi ispitanika lijekova)

Nakon toga nam slijedi prikaz rezultata liječenja. Prikaz nam slijedi nakon kompletne obrade svih činjenica i podataka dobivenih tijekom pokusa.

Tab. 4. Objavljivanje rezultata kliničkih pokusa[6]

a) Elaborati (širi prikaz lijeka koji se ispituje s farmakologijom, podacima iz literature, obično se to čini radi registracije novog lijeka u nekoj zemlji)
b) Članci u stručnim časopisima (uvod, opis metoda, usporedbe, mjerenja, diskusija dobivenih rezultata)
c) Prikazi na stručnim sastancima i diskusijama

To je sve što se tiče treće faze u kliničkom razvoju lijeka i slijedi još četvrta faza koja nije usko vezana uz prve tri kliničke faze. Više je usmjerena za davanje lijeka u širokoj praksi.

U četvrtj fazi kliničkog razvoja lijeka, pozornost je prebačena na davanje lijeka većem broju bolesnika jer se razmakom od nekoliko godina ukazuje na nove karakteristike lijeka. Ponekad se u toj fazi provode terapijski pokusi radi razjašnjavanja nekih posebnih aspekata primjene pojedinog lijeka. Pod pojmom posebnih aspekata se podrazumijeva interakcija lijekova, nuspojave, terapijska ekvivalentnost, povećanje terapijskog učinka i interindividualne reakcije.

Samo svaki 5. bolesnik prima samo jedan lijek. To znači da mnogo više bolesnika prima više lijekova u isto vrijeme. Pošto znamo da u organizmu dolazi do uzajmnog djelovanja, odnosno interakcije lijekova, to može veoma naštetiti njemu samom. Zato to u većini slučajeva nastojimo spriječiti kako nebi došlo do neželjenih reakcija. Postoji nekoliko razina na kojima mogu nastupiti interakcije lijekova.

Tab. 5. Razine na kojima mogu nastupiti interakcije lijekova[6]

1. U infuzijskoj boci (zbog miješanja inkompatibilnih tekućina)
2. Na mjestu apsorpcije (crijevo)
3. U plazmi (vezanje za bjelančevine plazme, odvija se nakon apsorpcije)
4. U tkivima (vezanje za stanice, tkivne bjelančevine)
5. Na receptoru (bakteriostatski i baktericidni antibiotici, nalorfin i morfin)
6. U jetri (indukcija mikrosomnih enzima jetre)
7. U bubregu (ometanje izlučevina-probenecid)

Mogućnost interakcije je veoma velika. Nesumnjiva je značajnost interakcije na terapijski učinak pojedinih lijekova. Ispitivanje same interakcije lijekova započinje veoma rano. Već u pokusima na životinjama i proteže se kroz sve faze ispitivanja lijekova. Zbog velike složenosti problema tek se u krajnjoj fazi dobivaju konačni podaci.

Primjenom jednakih doza lijeka istim putem često uzrokuje po jačini veoma različite reakcije organizma. Do njih dolazi zbog interindividualne razlike u reakciji na lijek. Također i ovdje je psihički faktor praktički najvažniji.

Tab. 6. Uzroci interindividualnih reakcija na lijekove[6]

1. Psihički faktor
2. Poremećaj apsorpcije, eliminacije
3. Hereditarne devijacije farmakolitskih enzima
4. Interakcija s drugim lijekovima
5. Interakcija sa supstancama iz čovjekove okoline
6. Razlike u osjetljivosti receptora, alergija, ostale vrste preosjetljivosti
7. Stečena otpornost na lijekove nepoznatog uzroka

U razvoju lijekova samo ću još spomenuti i nuspojave. Nuspojave izazvane lijekovima možemo pratiti na dva načina. Prvi je istraživanje uzroka nuspojave, a drugi je praćenje nuspojave koja ide u skupinu praktičnih zadataka kliničke farmakologije. Nuspojave se mogu relativno lako predvidjeti iz rezultata pokusa na životinjama, čak s preciznošću od 80%.

Tab. 7. Nuspojave kod primjene lijekova i njihovi osnovni mehanizmi[6]

<p>1. Predvidljive</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u predvidljive se ubrajaju interakcije aktivnih amina i inhibitora</li> </ul>	<p>2. Nepredvidljive:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- imunološke</li> <li>- zbog razlike u metabolizmu lijekova</li> <li>- zbog interakcije lijekova</li> <li>- zbog učinka bolesti na toksičnost lijeka</li> </ul>
---	--

### 3.4. Farmakogenetika

Farmakogenetika je disciplina farmakologije koja proučava ulogu genetskih faktora u reaktivnosti organizma na lijekove. Osnove za farmakogenetska istraživanja je postavio Motulsky, ukazavši na vezu između nasljeđa i specifičnog reagiranja nekih osoba na lijekove, dok je ova disciplina dobila naziv po Vogelu.

Na osnovu radova američkih i njemačkih genetičara, došlo se do saznanja da se nenormalno reagiranje na neke lijekove nasljeđuje. Nakon unošenja terapijske doze takve osobe reagiraju kao da su dobile toksičnu pa čak i letalnu dozu toga lijeka. Kako je riječ o prenosnoj osobini, preosjetljivost na pojedini lijek se javlja već prilikom prvog kontakta osobe sa lijekom.

Osnovne značajke preosjetljivosti na lijek su:[7]

- osobina se nasljeđuje i dolazi do izražaja prilikom prvog kontakta sa lijekom
- simptomi su specifični jer ovise o svojstvima lijeka na koji je osoba preosjetljiva
- intenzitet simptoma proporcionalan je sa unesenom količinom lijeka
- znakovi preosjetljivosti liječe se specifičnim mjerama, tj. upotrebom odgovarajućih antagonista

U današnje vrijeme su razvijene metode ispitivanja aktivnosti pojedinih enzimskih sistema koje omogućavaju predviđanje da li će neke osobe nenormalno reagirati na lijek, što je izuzetno bitno za članove obitelji kod kojih je utvrđeno da jedan član nenormalno reagira na lijek. Rezultati farmakogenetskih istraživanja ukazuju na potrebu sa mnogo više vodi računa o preciznijem i individualnijem doziranju lijekova. Traženja se preventivno odnose na izbjegavanje štetnih učinaka lijekova.

Subina lijeka u organizmu ovisi o mnogo procesa kao što su resorpcija, distribucija, vezivanje za proteine plazme, interakcija sa receptorima i biotransformacija. U tim procesima ključnu ulogu odigravaju enzimi čija je kvaliteta i kvantiteta genetski okarakterizirana. Također, proteini imaju bitnu ulogu u nastupanju i prestanku djelovanja većine lijekova. Samim time nije ni čudno da su mehanizmi koji su odgovorni za preosjetljivost na lijek, zapravo posljedica genetskih modifikacija specifičnih proteina.[7]

### **3.5. Farmakoterapija**

Farmakoterapija je znanost koja se isključivo bavi praktičnom primjenom lijekova. Karakteristike su joj specifičnost, djelotvornost, nuspojave, znatni troškovi. Postoje i razni drugi problemi koji počinju ocjenom potrebe za primjenom lijeka i izborom optimalnog lijeka ili kombinacije lijekova. Sve te karakteristike završavaju uzimanjem lijeka i praćenjem njegova učinka kod bolesnika.[7]

Svakodnevno se u svijetu proizvede na bezbroj lijekova. Pravljenje lijekova u ljekarni je već daleka prošlost, što su zamijenili gotovi pripravci na policama ljekarni. Razdoblje takozvane i već ranije spomenute galenske farmacije u kojoj je bitna stavka ručno pripravljanje lijekova iz raznih biljaka, dijelova životinjskih organa,

minerala je nestalo zajedno sa prošlim stoljećem. Čak i ranije, netom nakon konca drugog svjetskog rata nakon čega je farmaceutska industrija dobila nezamislivi zamah. Pojedine naše tvornice lijekova izvoze svoje gotove proizvode širom svijeta. Opskrba bolesnika lijekovima, vrši se na međunarodnoj suradnji svih naroda svijeta.[1]

Jedna od najznačajnijih farmaceutskih tvrtka je zasigurno švicarski Novartis koja zauzima prvo mjesto u svijetu u prodaji lijekova. Posjeduju i jednu veoma jako istraživačku i razvojnu kompaniju lijekova, a riječ je o Hoffmann-La Roche. Od američkih kompanija, značajnije su Merck, Pfizer i Johnson, a od britanskih AstraZeneca i GSK-a.

Uloga bolesnika u farmakoterapiji je od neopisivog značaja. U tom procesu bolesnik ima jako veliku ulogu pošto je i sam zadužen za liječenje vlastite bolesti. To se posebno odnosi na uvjete izvanbolničke zaštite. Iako se posjet liječniku uglavnom svodi na dobivanje recepata, nepridržavanje odredbi liječnika, prema rezultatima istraživanja, iznosi oko 50%, negdje više, negde manje, ovisi o uvjetima.

Nepridržavanje odredbi liječnika sastoji se od pogrešaka bolesnika: uzimanje pogrešnog lijeka, izostavljanje lijeka, nerazumijevanje cilja liječenja, trajanje terapije, neadekvatne doze ili vrijeme uzimanja, te u slučaju korištenja većeg broja lijekova dolazi do pogrešnog redoslijeda konzumiranja istih.[7]

Prekid uzimanja lijekova u trenutku kada se bolesnik osjeća bolje je posebno opasno kod nekih lijekova kao npr. antimikrobnih. Činjenica jest da su kriva stajališta u pogledu zdravlja, bolesti i liječenja veoma proširena i da je spremnost bolesnika da traži informacije o svim detaljima veoma važna. Utjecaj različitih informacija, a u velikom broju radi se o krivim informacijama putem okoline ili javnih glasila, koje bolesnik dobiva su u velikom broju slučajeva podcijenjeni. Sadržaj lijeka također nije idealan, dok je za bolesnika previše složen, za liječnika je prejednostavan.

Mora se napomenuti da ozbiljnost bolesti uvelike utječe na pridržavanje uputa o upotrebi lijeka. Tako da dolazimo da smo za pravilnu upotrebu lijeka ipak zaslužni sami, kao i u obrnutom slučaju. Složenost terapijske sheme, često neopravdano

propisivanje većeg broja lijekova, kao i dostupnost lijeka utječu na točnost uzimanja lijeka. U tome važnu ulogu igra i liječnik koji sa propisivanjem manjeg broja dokazano djelotvornih lijekova, može uvelike utjecati na poštivanje uzimanja lijeka i njegovih uputa. Tako da dolazimo do zaključka da će bolesnik točnije uzimati manji broj lijekova primijenjenih u manjem broju dnevnih doza.

Važnu ulogu u cijelom liječenju igraju i samo povjerenje u liječnika, spremnost na dijalog kao i određen nadzor nad uzimanjem zadane terapije. Kritične i ne previše sugestivne liječnike bolesnici manje vole i imaju manje povjerenja od onih koje nemaju te osobine, iako je često riječ o stručnijim liječnicima. Bolesnika prije svega treba informirati o važnosti uzimanja lijeka i o mogućim posljedicama u slučaju nepridržavanja o njihovu uzimanju. Određeno upozoravanje i plašenje kako da se smanji opasnost određene bolesti, odražavaju se pozitivno i motivirajuće na bolesnika, ponekad i do te mjere da se podvrgne dodatnim pregledima i odgovarajućim zdravstvenim mjerama.

Samoliječenje je još jedan aspekt uloge bolesnika u farmakoterapiji. Oko 30% lijekova bolesnici uzimaju bez prethodnog posavjetovanja s liječnicima. Samoliječenje je pozitivna stvar ako se radi o lijeku koji se može uzeti bez rizika, ali u bilo kojem drugom slučaju i ne baš jer može više štetiti nego donjeti koristi. Na kraju treba naglasiti da uloga bolesnika u farmakoterapiji uveliko ovisi o interakciji s liječnicima i razvijanju dijaloga. Treba se poraditi na poštivanju odredbi liječnika kao i sa druge strane na izbjegavanju propisivanja većeg broja lijekova.

#### **4. KLASIFIKACIJA LIJEKOVA**

Klasifikacija lijekova je njihovo razvrstavanje u pojedine klase ili razrede. Klasifikacija je zapravo svrstavanje raznorodnih lijekova u jedan logičan i pregledan sistem. Ona se može izvršiti na: terapijsku upotrebu, prema načinu djelovanja i prema kemijskom sastavu.

Za prvu grupu možemo reći da je bitan ljekoviti učinak kod pojedinih bolesti pa se za primjer mogu uzeti antidijabetici, antihipertenzivi i antimikrobna sredstva. Kod načina djelovanja lijeka za primjer se mogu uzeti blokatori receptora, inhibitori enzima za

djelovanje na molekularnom nivou ili na nivou stanice, tako da su predstavnici ove grupe diuretici, antikoagulansi. Za predstavnike lijekova prema njihovom kemijskom sastavu mogu navesti alkaloidne i glikozide.

Nomenklatura se odnosi na davanje imena lijeku. Tako razlikujemo podjelu na: puno kemijsko ime, nezaštićeno odobreno i zaštićeno ime. Puno kemijsko ime služi kemičaru da lako prepozna farmaceutsku supstancu analgetičkog djelovanja, a sami kemijski naziv lijeka se piše malim početnim slovom. Nezaštićeno odobreno je službeno ime naznačeno u farmakopeji, npr. parafin, metamizol i također se piše malim početnim slovom. Što se tiče zaštićenog imena, njega daju svom proizvodu pojedini proizvođači lijekova, najčešće tvornice lijekova. Proizvođač nastoji zaštititi vlastiti proizvod kako bi ga potrošači razlikovali od istog proizvoda neke druge tvornice.[1]

Kako u našoj, tako i u svjetskoj farmaceutskoj i liječničkoj literaturi, vrlo često se upotrebljava nezaštićeno odnosno generičko ime lijeka, koje se odnosi na neku skupinu ili vrstu supstanci kojoj neki lijek pripada. Riječ genus dolazi iz latinskog što označava neku vrstu, porodicu, rod, ali i porijeklo. Stvarni generički nazivi su imena skupina kojima lijekovi pripadaju. Za primjer se mogu uzeti sulfonamidi i salicilati.

Najvažnije je zapamtiti da svako nezaštićeno ime lijeka se mora pisati malim početnim slovom, a svako zaštićeno ime lijeka se mora pisati velikom slovom jer je to vlastito ime nekog ljekovitog tvorničkog proizvoda.

#### **4.1. ATK**

Anatomska terapijska kemijska (ATK) klasifikacija je informacija za liječnike. ATK sustav klasifikacije lijekova je izrađen od Svjetske zdravstvene organizacije, te se svake godine obnavlja. Klasifikacija razvrstava lijekove u 14 skupina prema anatomskim skupinama na koje djeluje grupa lijekova, s tim da podjela ide do 5. razine.[15]

Razine ATK sustava:[14]

1. razina – glavna anatomska skupina
2. razina – glavna terapijska skupina



3. razina – terapijska podskupina
4. razina – kemijsko-terapijska podskupina
5. razina – INN (internacionalni nezaštićeni naziv)

Prva razina označuje anatomsku glavnu grupu na koji lijek djeluje. Npr. **C**.

Tab. 8. Glavna anatomska skupina[15]

KOD	Glavna anatomska skupina
A	Probavni sustav i metabolizam
B	Krv i krvotvorni organi
C	Srce i krvožilje
D	Koža
G	Mokraća i spolni hormoni
H	Sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem
J	Sustavne infekcije (izuzev infekcija uzrovanе parazitima)
L	Zloćudne bolesti i imunomodulatori
M	Koštano-mišićni sustav
N	Živčani sustav
P	Infekcije uzrovanе parazitima
R	Sustav dišnih organa
S	Osjetila
V	Razno

Druga razina se sastoji od dva broja i označava glavnu terapijsku grupu kojoj pripada lijek. Npr. **C03**, Diuretik. Treća razina je označena latiničnim slovom i bliže određuje farmakološko-terapijsku podgrupu. Npr. **C03C**, brzodjelujući diuretik. Četvrta razina je također označena latiničnim slovom, ali označava farmakološko-kemijsku grupu. Npr. **C03CA**, sulfonamid. Peta razina se sastoji od dva broja i označava kemijsku supstancu. Za primjer koji slijedi ostale se može uzeti **C03CA01**, furosemid.[15]

#### 4.2. Glavne skupine lijekova prema terapijskom učinku

Slijedi podjela prema terapijskom učinku, imajući u vidu da slova označavaju glavnu anatomske skupine, a brojeke glavnu terapijsku skupinu. Navest ću značajnije terapijske skupine koja djeluje na određenu glavnu anatomske skupinu.

Tako za anatomske skupinu A, za terapijske učinke lijekova imamo:[14]

A01 – stomatološki lijekovi, lijekovi za liječenje bolesti ušne šupljine

A02 – antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti

A03 – spasmolitici i antikolinergici

A04 – lijekovi za suzbijanje mučnine i nagona za povraćanje (antimetici)

A05 – lijekovi s djelovanjem na žuč i jetreno tkivo

A06 – laksativi

A07 – lijekovi za suzbijanje proljeva i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem

A09 – lijekovi za olakšavanje probave, uključujući i probavne enzime

A10 - antidiabetici, lijekovi koji se primjenjuju u liječenju šećerne bolesti

A11 – vitamini

A12 – nadomjesci minerala

A16 – ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i metabolizam

Značajnije skupine lijekova koji djeluju na krv i krvotvorne organe su:[14]

B01 – antritrombociti, lijekovi s djelovanjem na mehanizam zgrušavanja krvi

B02 – antihemoragici, lijekovi koji poboljšavaju mehanizam zgrušavanja krvi

B03 – antianemici, lijekovi za liječenje slabokrvnosti

B05 – nadomjesci za plazmu i lijekovi za nadomještanje tekućina

Značajnije terapijske skupine lijekova s djelovanjem na srce: [14]

C01 – lijekovi s djelovanjem na srce

- C02 – antihipertenzivi, lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak
- C03 – diuretici
- C05 - vazoprotektivi, imaju zaštitno djelovanje na krvožilje
- C07 – blokatori receptora
- C08 – inhibitori kalcija
- C09 – lijekovi koji djeluju na renin-angitenzinski sustav
- C10 – hipolipemici, to su lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi

Od lijekova s djelovanjem na kožu (dermatika) važniji su:[14]

- D01 – antimikrotici dermatici, služe u liječenju kožnih bolesti
- D04 – antipruriticsi, anestici
- D05 – lijekovi za liječenje psorijaze
- D06 – antibiotici i kemoterapeutci za primjenu u liječenju kožnih bolesti
- D07 – kortikosteroidi
- D08 – antiseptici i sredstva za dezinfekciju
- D10 – lijekovi za liječenje akni

Što se tiče pripravaka s učinkom na urogenitalni sustav, izdvojiti ću slijedeće:[14]

- G01 – lijekovi s infektivnim i antiseptičkim djelovanjem za ginekološku primjenu
- G02 – ostali lijekovi za ginekološku primjenu
- G03 – spolni hormoni
- G04 – lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav

Od lijekova s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem, izdvojeni su:[14]

- H01 – lijekovi s djelovanjem na lučenje hipofiznih hormona
- H02 – kortikosteroidi
- H03 – lijekovi za liječenje bolesti štitnjače
- H04 – lijekovi s djelovanjem na lučenje hormona gušterače
- H05 – lijekovi s djelovanjem na mijenu kalcija

Lijekovi koji nam služe za liječenje sustavnih infekcija su:[14]

J01 – lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu

J02 – antimikotici, služe za liječenje gljivičnih infekcija

J04 – lijekovi za liječenje infekcija mikrobakterijama

J05 – lijekovi za čišćenje virusnih infekcija

J06 – serumi i imunoglobulini

J07 – cjepiva

Najznačajniji lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti su:[14]

L01 – citostatici

L02 – ovdje spadaju lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem

L03 – imunostimulatori, lijekovi s djelovanjem na imuni sustav

L04 – imunosupresivi

Liječenje koštano-mišićnih oboljenja nezamislivo je bez:[14]

M01 – lijekovi s protuupalnim i antireumatskim učinkom

M03 – mišićni relaksansi

M04 – lijekovi za liječenje gihta

M05 – lijekovi za liječenje bolesti kosti

Pripravci s djelovanjem na živčani sustav su:[14]

N01 – anestetici

N02 – analgetici, lijekovi za suzbijanje bolova

N03 – lijekovi za liječenje epilepsije

N04 – antiparkinsonici

N05 – psiholeptici

N06 – psihoanaleptici

N07 – ostali lijekovi s djelovanjem na živčani sustav

U skupinu P terapijskih lijekova spadaju:[14]

P01 – antiprotozoici

P02 – antihelminatici

P03 – antiparazitici

U skupini R koja se odnosi na dišni sustav, nailazimo na:[14]

R01 – lijekovi za liječenje bolesti nosa

R03 – antiasmatici

R05 – lijekovi za liječenje kašlja i prehlade

R06 – antihistaminici za sustavnu primjenu

R07 – ostali lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa

Lijekovi s djelovanjem na osjetila su:[14]

S01 – oftalmici, služe za liječenje bolesti oka

S03 – lijekovi za liječenje bolesti uha

I u zadnju skupinu V, od terapijskih lijekova spadaju:[14]

V01 – alergeni

V03 – lijekovi u druge terapijske svrhe

V04 – dijagnostici

V06 – umjetna sladila i nutrijencije

V07 – ostali pripravci

V08 – kontrastna sredstva

### **4.3. Načini djelovanja lijeka**

Prije samih pojašnjena djelovanja lijeka može se pojasniti i način unošenja lijeka u organizam. Da bi se način unošenja lijeka što lakše shvatilo, nije na odmet navesti oblike lijeka prema agregatnom stanju. Tako lijekovi mogu biti čvrsti, polučvrsti, tekući i plinoviti. U čvrste lijekove ubrajamo kapsule, tablete, čepiće i praškaste pripravke. U grupu polučvrstih lijekova spadaju kreme, paste i žele, dok u tekuće ubrajamo injekcije, kapljice, otopinu kao i miks više otopina.[4]

Tab. 9. Osnovni načini unošenja lijeka u organizam[4]

NAČIN UNOŠENJA LIJEKA U ORGANIZAM		OBLIK LIJEKA
ENTERALNO	PERORALNO (kroz usta)	Tablete, dražeje, kapsule, otopine
	SUBLINGVALNO (ispod jezika)	lingvalette
	REKTALNO (preko debelog crijeva)	supozitoriji, lijekovite klizme
PARENTERALNO	INTRAKUTANO ( u kožu)	injekcije
	SUPKUTANO ( pod kožu)	injekcije
	INTRAMUSKULARNO (u mišić)	injekcije
	INTRAARTIKULARNO (u zglob)	injekcije
	INTRAVENSKI (u venu)	injekcije, otopine
LOKALNO	PERKUTANO (preko kože)	masti, paste, kreme, otopine
	REKTALNO (kroz čmar)	supozitoriji, masti
	VAGINALNO (kroz rođnicu)	vaginalette
	SUBLINGVALNO (ispod jezika)	lingvalette
	ORALNO (u usnu šupljinu)	dražeje, otopine
	PREKO SLUZNICE UHA, GRCLA, NOSA	kapljice, masti

Lijekovi su, uz alkohol za koji se ne može točno odrediti broj lakših otrovanja kroz godinu dana, kod nas najčešći uzrok otrovanja. Dobro je poznata fraza da su otrovi u malim dozama lijekovi, a djelotvorni lijekovi u velikim dozama, otrovi. Praćenjem akutnih otrovanja, došlo se do spoznanje da se 50% ili više stanovnika Hrvatske truje upravo lijekovima. Poneki statistički podaci pokazuju da su neki lijekovi česti uzročnici otrovanja, a većina njih zapravo veoma rijetki.[2] Uzrok tome je zasigurno kriva primjena lijeka, ali i nepoznavanje djelovanja lijeka.

Način djelovanja jednog lijeka razlikuje se od djelovanja drugog lijeka. Lijek može djelovati na ograničenom mjestu, lokalno. Nakon apsorpcije dolazi do općeg

djelovanja. Mnogi lijekovi svoje djelovanje mogu ostvariti samo kad se spoje s odgovarajućim receptorom. Receptori se između ostalog brinu za ponašanje stanica pod utjecajem ranih regulatora. Njihova je zadaća zapravo dešifriranje poruka koje primaju. Tako postoje na odgovarajućim stanicama receptori za određene hormone, a oni sami se mijenjaju prilikom procesa prihvaćanja hormona. Oni su ujedno i mjesto prihvaćanja lijeka.

Prema dosadašnjim spoznajama, djelovanje lijekova počiva na:[1]

- kompetitivnoj inhibiciji enzimskih procesa
- stanju stanične membrane i njezinu otporu prolasku iona
- aktivnom transportu mehanizmu staničnih membrana
- biološkoj kompeticiji sa staničnim receptorima

Zahvaljujući tim poznatim mehanizmima, lijek može djelovati baš u onim stanicama i tkivima u kojima je njegovo djelovanje poželjno. Može djelovati na način koji želimo, a da nema nepovoljan utjecaj na normalne fiziološke organske procese u tijelu. Svaki lijek treba u nekoj određenoj koncentraciji stići u dodir sa tkivom ili stanicom gdje iziskuje svoje djelovanje. Na potrebito mjesto djelovanja ne stigne sva količina lijeka koja je unesena u organizam. Ponekad na potrebito mjesto djelovanja stigne samo mali dio, a veći dio bude razgrađen ili izlučen, a da nije uopće pokazao djelovanje. Tako neki lijek djeluje na mjestu gdje dođe u dodir sa stanicom ili tkivom, a neki pokazuje svoje djelovanje na nekom udaljenom mjestu.

#### **4.3.1. Izlučivanje i vrijeme uzimanja lijekova**

Lijekovi se iz organizma izlučuju razgrađeni ili nepromijenjeni raznim putevima. Prilikom izlučivanja lijeka veliku ulogu imaju mehanizmi aktivnog transporta kroz staničnu membranu .

Putevi izlučivanja lijeka su slijedeći:[1]

- bubrezi
- pluća
- jetra i žučni putevi

- majčino mlijeko
- koža

Izlučivanje preko bubrega spada u važnije puteve napuštanja lijekova iz organizma. Tim putem se izlučuje većina neisparljivih lijekova, dok se putem pluća izlučuju isparljivi odnosno plinoviti lijekovi. Lijek se izlučuje dokle god ga ima u krvi. Izlučivanje lijeka izdisanjem preko pluća ovisi o volumenu disanja, minutnom volumenu srca, koncentraciji lijeka u krvi i točki vrijenja lijeka. Preko jetre se izlučuju rendgenska kontrastna sredstva tako da ona lijekove odvajaju iz krvi, te ih nakon toga izluči zajedno sa žući. Lijek putuje sa žući u tanko crijevo, a ako je lijek topiv u masti odnosno liposolubiln, može se sa žući resorbirati i doći nazad u jetru. Kada govorimo o izlučivanju majčinim mlijekom, to se većinom misli na supstance topive u mastima. Kroz kožu se zapravo izlučuje minimalan broj lijekova i kemijskih spojeva. Mogu se izlučiti živa, bakar, etanol, fenol i neka eterska ulja.

Oboljela osoba uzima lijek prije, za vrijeme i nakon jela. Na prazan želudac se uzimaju lijekovi kad želimo da se brzo apsorbiraju, ali se ne daju lijekovi koji podražaju sluznicu želuca. Stoga se ujutro uzimaju razne mineralne vode, sredstva za liječenje crijevnih parazita i gorke soli za čišćenje. Za vrijeme jela daju se lijekovi koji potpomažu probavu, a poslije jela se daje većina lijekova, naročito oni koju smanjuju bol. Pred spavanjem se većinom uzimaju hipnotici, odnosno sredstva za spavanje.

#### **4.3.2. Interakcije lijekova**

Interakcije lijekova se definira kao promjena učinka jednog lijeka zbog prethodne ili istodobne primjene nekog drugo lijeka. Moguća je i drugačija definicija koja nam govori da se interakcija lijekova pojavljuje kada se farmakološki učinak dvaju ili više istodobno primjenjenih lijekova nije izravna funkcija njihovih pojedinačnih učinaka.[3] Međudjelovanje dvaju ili više lijekova, odnosno promjena koncentracije jednog lijeka u plazmi zbog djelovanja druge, osniva se na natjecanju dva lijeka, koji imaju afinitet za isto mjesto vezivanja. Kao rezultat tog natjecanja mijenja se koncentracija



slobodnog lijeka. Ako se dva lijeka jako vežu za bjelančevine, oni neće moći istisnuti jedan drugoga iz te veze, međutim, ako se jedan veže slabije za proteine plazme nego drugi, ovaj će ga istisnuti. Interakcije lijekova mogu biti željene i korisne, ili neželjene i štetne.[1]

Interakcije možemo podijeliti na farmakokinetičke i farmakodinamičke. U farmakokinetičke spada apsorpcija, distribucija, metabolizam lijekova i eliminacijske interakcije. U farmakodinamičke interakcije se ubrajaju interakcije antagonista, aditivne ili sinergističke interakcije, interakcije uzrokovane promjenama u transportnim mehanizmima lijeka kao i interakcije uzrokovane poremećajima ravnoteže elektrolita i indirektno farmakodinamičke interakcije.[3]

Antagonizam je pobijanje djelovanja jednog lijeka drugim. To znači da posjeduju suprotno farmakološko djelovanje. Za primjer se može uzeti histamin koji stišće bronhe i adrenalin koji ih širi. To se naziva prirodni antagonizam. Ako se oba lijeka natječu za isti prijemnik, tada govorimo o natjecanju ili kompetitivnom antagonizmu. Sinergizam je zajedničko djelovanje dva lijeka. Razlikujemo adiciju kada se učinci dva lijeka pribrajaju i potenciranje, odnosno pojačavanje djelovanja jednog lijeka drugim.[1]

U kliničkoj praksi izuzetno je važno prepoznati i spriječiti neželjene i štetne interakcije lijekova. Stoga se i mnogo područja farmakoterapije bavi baš time. Što se tiče mjesta izlaza lijeka iz organizma, važnije interakcije se odvijaju u bubrezima gdje utjecaj kemijske reakcije pH ima veliko praktično značenje za lijekove.

### **4.3.3. Nuspojave lijekova**

Problem nuspojava prilikom primjene lijekova bio je prepoznat još i za doba najranije medicine. Hipokrat je upozoravao na opasnost od lijekova, preporučujući da se lijekovi nikada ne propisuju prije negoli je bolesnik temeljito pregledan. U današnje vrijeme od temeljnog je značaja da farmaceut praktičar poznaje nuspojave lijekova, kao i njihove predispozicije, učestalost pojavljivanja i težinu, kako ih prepoznati te ovisnot o dozi lijeka, trajanju liječenja i mogućnosti prevencije.[3]

Nuspojave lijeka možemo definirati kao neželjeno djelovanje lijekova, od onog najblažeg pa do smrtonosnog. Razlikujemo predvidive i nepredvidive nuspojave. Predvidive ili očekivane nuspojave u vezi su s poznatim farmakološkim djelovanjem lijeka, a karakteristika im je da se mogu pojaviti kod svake osobe. Posljedica su interakcija lijekova ili neadekvatog doziranja lijeka pojedinom bolesniku. Nepredvidive nuspojave se mogu uočiti samo kod nekih osoba, a ne zna se točno kod kojih. Te nuspojave nisu u vezi s poznatim farmakološkim djelovanjem lijeka, nego su posljedica neuobičajnog odnosa između lijeka i bolesnikova organizma.[1]

Nepredvidive nuspojave uvjetovane od strane bolesnika se odnose na dob, spol, rasne i genetske razlike, te istodobnu primjenu više lijekova. Dokazano je da istodobna primjena više lijekova dovodi do učestalosti nuspojave. Učestalo propisivanje lijekova povezano je s težinom bolesti, a teže oboljele osobe mogu biti sklone nekim oblicima nuspojave. Što se tiče dobi, to se većinom odnosi na starije osobe koje češće pate od nuspojave nego mlađi bolesnici. Čini se da su neke nuspojave češće kod žena nego kod muškaraca, iako nije jasan razlog ove razlike. Rasne i genetske različitosti se mogu objasniti u različitosti u podnošenju lijekova i njihovu djelovanju na krajnje organe.[3]



Kada govorimo o farmakokinetičkim uzrocima, odnosno predvidljivim nuspojavama, one se odnose na apsorpciju, raspodjelu, izlučivanje i metabolizam lijekova. Do nuspojave kod apsorpcije dolazi zbog razlike u kinetici i ukupnoj količini apsorbiranog lijeka. Raspodjela lijeka u različitim tkivima i organima ovisna je o proroku krvi i tkivnom vezanju pa tu treba tražiti razloge nuspojave, dok su promjene u kinetici izlučivanja lijeka najčešći razlozi nuspojave kod izlučivanja.[3]

#### **4.4. Klasifikacija lijekova prema jačini djelovanja i izdavanje gotovih lijekova**

Kada govorimo o klasifikaciji lijekova prema jačini djelovanja raspoznavamo nekoliko skupina. Prvi na toj listi su lijekovi slabog djelovanja, a raspoznavamo ih prema crnim slovima na bijeloj podlozi. Čuvaju se na vidnom mjestu. Nakon njih slijede lijekovi jakog djelovanja. Njih prepoznavamo prema crvenim slovima na bijeloj podlozi i oni se čuvaju odvojeno od ostalih lijekova. Slijedeći na toj listi su lijekovi vrlo jakog djelovanja i prepoznavamo ih prema bijelim slovima na crnoj podlozi. Oni se također

čuvaju odvojeno, ali i pod ključem. Imamo još i opojna lijekovita sredstva, te radioaktivna sredstva koja se nalaze pod posebnim uvjetima čuvanja, a dijele se na lako zapaljiva sredstva i eksplozivna sredstva.

Tab. 10. Izdavanje gotovih lijekova[1]

R	Lijek se može izdavati samo na liječnički recept.
BR	Lijek se može izdavati i bez liječničkog recepta.
RS	Lijek se može izdavati samo na recept specijalističkog liječnika odgovarajuće grane medicine.
SZ	Lijek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj organizaciji.
Z	Lijek se može upotrebljavati samo u zdravstvenoj organizaciji.
ZR	Lijek se može upotrebljavati samo u zdravstvenoj organizaciji, ali se iznimno može izdati i na liječnički recept
	Gotovi lijekovi sa snažnim djelovanjem na psihofizičke sposobnosti. Na omotu moraju imati otisnut crveni trokut i upozorenje da snažno djeluju na psihofizičke sposobnosti. Za vrijeme liječenja tim lijekom zabranjeno je upravljati motornim vozilima ili pogonskim strojevima.
	Lijek može utjecati na psihofizičke sposobnosti, naročito ako se uzima s alkoholom ili depresorima centralnog nervnog sistema. Bolesnika treba upozoriti da o tom vodi računa, ako za vrijeme uzimanja lijeka upravlja motornim vozilima ili pogonskim strojevima.

## 4.5. Cjepiva

Cijepljenje je kao javnozdravstvena mjera jedno od većih uspjeha medicine 20. stoljeća. Cijepljenjem je spašeno više života nego bilo kojom drugom medicinskom intervencijom u povijesti. Cijepljenje je unošenje antigena u organizam. Svrha antigena je stvaranje protutijela, koja će pri susretu s mikroorganizmom od kojeg potječe, spriječiti razvoj bolesti. Protutijela su proizvedena od strane limfocita, obrambenih stanica organizma, koja ciljano uništavaju mikroorganizme. Za antigene

možemo reći da su ona specifična strana tijela koja izazivaju imunološku reakciju organizma. U samim cjepivima, antigeni su najčešće dijelovi mikroorganizma, njihovi dijelovi ili oslabljeni toksini.[8]

Znači, cjepiva stvaraju aktivnu imunost protiv uzročnika raznih bolesti ili protiv toksina uzročnika. Priređuju se od živih i mrtvih uzročnika. Uvođenjem mrtvog ili živog cjepiva u ljudski organizam, stimuliramo ga da aktivno stvara specifična zaštitna antitijela protiv dotične bolesti. Zaštita ne nastupa odmah nakon prve primjene cjepiva.[1] Cjepiva na tržište koja su odgovarajuće kakvoće, djelotvornosti, te sigurnosti za primjenu stavlja HALMED. HALMED je agencija za lijekove i medicinske proizvode. Nadležna je za odobravanje i provjeru kvalitete svih lijekova, uključujući i cjepiva koja se nalaze na hrvatskom tržištu. Postupak odobravanja cjepiva je dugotrajan i složen. Nakon svih potrebitih provjera za registraciju cjepiva, svaka serija cjepiva koja se pušta u promet podliježe se dodatnoj kontroli. Ukoliko se kliničkim ispitivanjima dokaže da je rizik veći od koristi, takvom se cjepivu uskrati registracija što znači da neće nikada izaći na tržište.[8] Poznajemo monovalentna i polivalentna cjepiva. Prva se odnose kada se cijepimo protiv samo jedne bolesti kao npr. tetanusa. Druga se odnose kada se aktivno i istovremeno cijepimo protiv više bolesti, npr. cjepiva protiv difterije i tetanusa.[1]

Cjepiva koja se uvode u upotrebu u Hrvatskoj, kontinuirano su praćena i analizirana. Analize se uglavnom odnose na odnos krvi i rizika, te se prema potrebi mijenja Program cijepljenja.[8] Nuspojave mogu biti lokalne kada govorimo o crvenilu i oteklini ili opće u kojima je riječ o povišenoj tjelesnoj temperaturi. Zabranjeno je cijepiti bolesnike koji boluju od bilo kakve akutne bolesti i oni koju imaju povišenu tjelesnu temperaturu.[1]

Osim individualne zaštite koju postizemo cijepljenjem, optimalnim programom cijepljenja i njegovom kvalitetnom provedbom postizemo kolektivnu zaštitu. To se odnosi na bolesti koje se prenose s čovjeka na čovjeka jer ako se postigne dovoljan obuhvat populacije cijepljenjem, prijenos bolesti će biti prekinut.[8]

Cjepiva dolaze u raznim oblicima pa tako razlikujemo tekuća i liofilizirana odnosno sušena. Tekuća prije primjene treba dobro protresti, a sušena otopiti priloženim

otapalom. Sva cjeviva treba čuvati daleko od bilo kakvog izvora svjetlosti i zračenja, na temperaturi od +4°C u hladnjacima.[1]

Cijepljenjem se postiže eliminacija bolesti i uzročnika. Tako su velike boginje eliminirane u svijetu, a dječja paraliza je eliminirana iz svih zapadnoeuropskih zemalja. Sustavno i planski u Hrvatskoj se cijepi duže od 50 godina. Provedbom programa obveznog cijepljenja u RH postignuta je eliminacije difterije (posljedni oboljeli datira iz 1974. godine) i poliomijelitisa (posljednji oboljeli datira iz 1989. godine). Od početka kontinuiranog cijepljenja, broj oboljelih od raznih bolesti se smanjo za preko 90%.[8]

Tako imamo sljedeće postotke smanjivanja pojedinih bolesti:

1. tuberkuloza 94%
2. tetanus 98%
3. ospice i rubeole 90%
4. hripavac i zaušnjaci 99%

Važno je cijepiti se prema kalendaru cijepljenja jer dio bolesti protiv koji se cijepimo su opasne i teške bolesti sa smrtnim ishodom (hripavac, dječja paraliza, tuberkuloza, hepatitis B), dok su druge uglavnom lakše bolesti (ospice i zaušnjaci) no i te bolesti mogu imati vrlo teške i po život opasne komplikacije kao što je npr. meningitis.

Osim kalendara cijepljenja koji se uglavnom odnosi na cijepljenje novorođenčadi i djece školske dobi, cijepljenje je obvezno i za još neke pojedine osobe u određenim situacijama. Novorođenčad se cijepi uglavnom protiv tuberkuloze, te cjepivom protiv hepatitsa B. Do 6 godina starosti se cijepe protiv tetanusa, difterije i dječje paralize, dok nakon toga slijedi cijepljenje protiv ospica i rubeole.

Cijepljenje je obvezno i:

- protiv tetanusa za ozlijeđene osobe
- protiv hepatitisa B za osobe koji se smatraju ovisnicima
- protiv bjesnoće za osobe ozlijeđene od bijesne životinje
- protiv žute groznice i kolere, odnosi se na osobe koje putuju u državu u kojoj postoje te bolesti
- protiv trbušnog tifusa, to vrijedi za osobe koje žive zajedno sa kliconošom trbušnog tifusa, te prema epidemiološkim indikacijama

Navesti ću neke od značajnih bolesti kojima se redovitim cijepljenjem barem djelomično stalo na put. Tuberkuloza je u mnogim slučajevima smrtonosna zarazna bolest. Širi se kapljičnim putem i kašljanjem ljudi. Uzrokuju je razni spojevi mikrobakterija. Protiv tuberkuloze se cijepimo BCG-om. To cijepivo ne može iskorijeniti zarazu, ali zato bitno smanjuje rizik od oboljenja. Hepatitis B je zapravo svaka upalna bolest jetre. Cijepljenjem protiv hepatitisa B u najranijoj životnoj dobi se stječe osobna zaštita od ove neizlječive bolesti, a cijepljenje je i mjera za sprečavanje ciroze i raka jetre. Difterija je bakterijska infekcija koja je prije uvođenja cijepljenja bila glavni uzrok smrti dojenčadi. Cijepljenjem protiv difterije se postiže zaštita od zaraze difterijskim toksinom no sam uzročnik ostaje nedirnut. Tetanus je bolest koja nastaje prodorom toksina bakterije u tijelo kroz rane i oštećenu kožu. Samo se redovitim cijepljenjem može osigurati kvalitetna zaštita. Hripavac je infekcija dišnog sustava uzrokovana bakterijom. Zbog karakterističnog zvuka prilikom kašlja naziva se još i magareći kašalj. Dječja paraliza je akutno infektivno oboljenje uzrokovano poliovirusom. Ospice, zaušnjaci i rebeola nisu toliko opasni, ali bi se prestankom cijepljenja kroz godinu dana mogla pojaviti epidemija među djecom koja bi za posljedice imala tešku upalu pluća, gnojnu upalu uha i upalu mozga.

## **5. PROIZVODNJA LIJEKOVA**

Kada govorimo o proizvodnji lijekova, razlikujemo tri osnovne metode proizvodnje lijekova. To su prirodni lijekovi, polusintetski na prirodnoj bazi i sintetski. Proizvodnja prirodnih lijekova se odnosi na ekstrakciju prirodnih sastojaka. Polusintetska sredstva

se proizvode modifikacijom prirodnih ljekovitih supstanci, dok su sintetska sredstva nastala kemijskim postupkom koji nazivamo sintezom.

### **5.1. Proizvodnja prirodnih lijekova**

Proizvodnja prirodnih lijekova se svodi na ekstrakciju prirodnih sastojaka, što znači da je iz biljke potrebno ekstrahirati djelotvornu tvar. Ekstrakcija je ravnotežno odvajanje sastavnice iz krute ili krapljevite smjese, pomoću drugog otapala. Najjednostavniji oblik dobivanja ekstrata je priprema čaja. Ekstrakti se obično proizvode od svježeg bilja, što znači da nakon početne kontrole i određivanja sadržaja vode, melju i umakaju u mješavinu etanola i vode. Upotrebljenu količinu etanola potrebno je uskladiti sa biljkom i njenim sastojcima, koji se potom ekstrahiraju. Ako se određenoj biljci prilagodi količina etanola, tada se većinom iz nje ispušta više djelotvornih tvari nego u vodi ili u biljnim uljima. Gotova tinktura tako sadrži najveću moguću količinu djelotvornih prirodnih tvari iz bilja. Tinkture su ekstrakti s etanolom u raznim koncentracijama.

Što se tiče radnih postupaka za izradu tinkture svježe se bilje nasjecka u rezač i potopi u mješavini alkohola i vode. Odnosno vrši se ekstrakcija. Pri određivanju količine alkohola potrebne za ekstrakciju treba voditi računa o količini vode koju biljka već sadrži. Nakon toga se biljka potopi u alkohol i tu ostaje uz redovito miješanje od nekoliko sati pa do nekoliko dana. Dužina ovisi o samoj vrsti biljke i njezinim karakteristikama. Na taj se način iz biljke oslobađa većina aktivnih sastojaka, a tinktura se istiskuje tek nakon završetka procesa ekstrakcije.

Neke se određene biljke mogu namočiti u mješavinu etanola i vode bez prethodnog sjeckanja. Tako je moguće da je kod nekih potreban i prekid ekstrakcije ako želimo spriječiti razgradnju sastojaka. Ostaci biljaka od ekstrakcije se kompostiraju, te sa tako ponovno uključuju u prirodno kruženje tvari.[16]

### **5.2. Tehnološki procesi proizvodnje lijekova**

Proizvodnja farmaceutskih lijekova sastoji se od pojedinačnih operacija. Tako npr. kod proizvodnje sirupa imamo rastvaranje, miješanje i filtriranje, a kod proizvodnje

tableta primjenjujemo usitnjavanje, prosijavanje, granuliranje, miješanje, sušenje i prešanje. Kod svih ovih postupaka zajednički je odnos energije i prijenosa materijala. Pri izvođenju osnovnih operacija, tvari od kojih se izrađuju preparati, podliježu samo fizičkim promjenama. Operacije pri kojima tvari podliježu samo fizičkim i kemijskim promjenama nazivaju se osnovni procesi.

Osnovne operacije se dijela na tri grupe:[17]

- mehaničke, primjenjuje se mehanička energija
- toplinske, koristi se toplinska energija
- difuzijske, karakteristična je pojava difuzije

U mehaničke spada usitnjavanje, filtriranje, centrifugiranje, miješanje, sedimentacija i presijavanje. U toplinske operacije ubrajamo prienos i razmjenu topline, kondenzaciju, destilaciju i toplinsku sterilizaciju. U difuzijske procese spadaju sušenje, rastvaranje, kristalizacija, adsorpcija i apsorpcija.



Sl. 3. Unutarnji izgled tvornice lijekova[18]

### 5.2.1. Mehanički procesi

Usitnjavanje je tehnološki proces gdje dolazi do smanjivanja čestica. Kod nekih tehnoloških procesa to je početna, a u nekim završna faza. Usitnjavanjem čestica se



u isto vrijeme omogućava supstancama da se rastavrajaju brže pošto su usitnjene. Fino usitnjavanje naziva se mljevenje, a grubo drobljene pa se prema tome strojevi za fino usitnjavanje nazivaju mlinovi, a za grubo drobilice. Da bi se uspješno izvelo usitnjavanje potrebno je poznavati metode uređaja zajedno sa fizičkim i kemijskim karakteristikama materijala. Presijavanje je operacija pri kojoj se sortiraju čestice prema veličini. U industriji nije toliko u primjeni, stoga je samo u ljekarna još zadržala svoje mjesto rada. U laboratorijskom radu pri izradi miješanih prašaka i izradi granulata koriste se sita koja nam koriste za presijavanje. Sita su uobičajno izrađena od metlanih žica koje mogu biti čelične, bakrene, brončane, a sve češće su u upotrebi sita od sintetskih plastičnih masa.

Miješanje je najvažnija i nezaobilazna farmaceutsko tehnološka operacija u pripremi svih farmaceutskih oblika. Mješanjem se ubrzava samo rastavranje i difuzijski proces, a pri ekstrakciji povećava toplinsku razmjenu pri zagrijavanju i hlađenju. Mješanjem se sprječava pregrijavanje na graničnim mjestima, te taloženje. Najvažniji cilj miješanja je postići homogenost, tako da svaki uzorak ima potpuno isti sastav. Filtriranje je proces gdje se čvrste čestice odvajaju od tekućih pomoću filtracijskog medija. Najvažniji dio uređaja za filtriranje je cjedilo koje propušta samo tekućinu, a zadržava čvrstu tvar. Procjeđena tekućina naziva se filrat, dok se zadržane čestice nazivaju talogom.

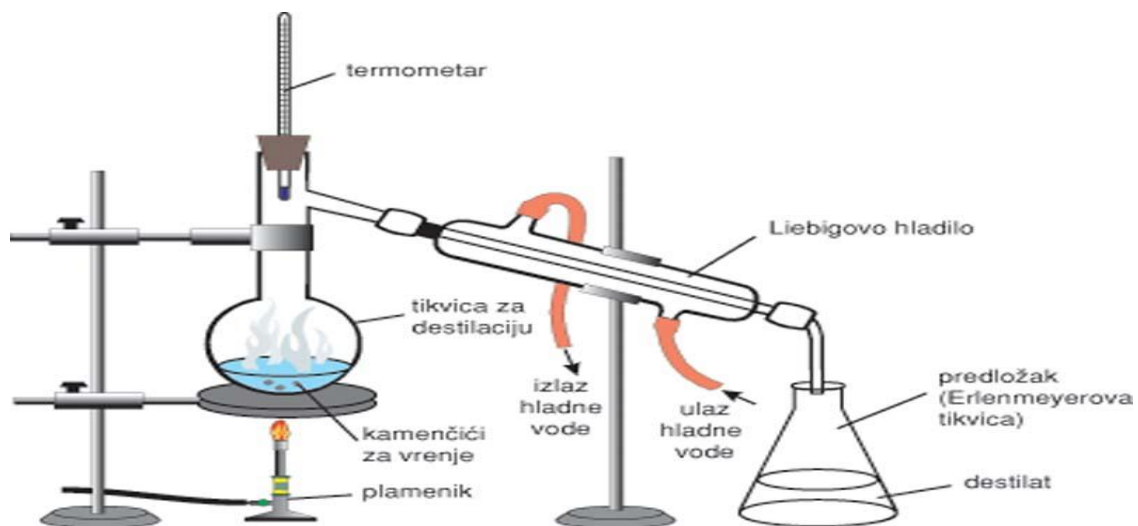
Sedimentacija ili taloženje je proces koji nam također služi za razdvajanje faza. Ona se sastoji od toga da tekućinu koja sadži kruće čestice zadrži da odstoji neko vrijeme kako bi se čestice nataložile, a iznad njih ostala čista tekućina. Posuda u kojima se odvija taloženja naziva se sedimentator. Centrifugiranje je tehnološka operacija pri kojoj se pomoću centrifugalne sile razdvajaju čvrste faze od tekućih zbog različitih težina. Centrifugiranje je moguće na principu filtriranja i sedimentacije, odnosno taloženja. Kod filtriranja sila se upotrebljava da potisne tekuće materijale kroz cjedilo, dok se kod taloženja centrifugalna sila koristi da se emulzija razdvaja na slojeve.[17]

### **5.2.2. Toplinski procesi**

Razmjena topline vrši se tako da toplinu prenosimo sa nositelja topline na masu koju želimo zagrijati. Ovom razmjenom temperature, masa se povećava, a nosilac topline

gubi toplinu, te se pri tome hladi. Pod pojmom isparavanja podrazumijeva se pojava pare iz neke tekućine i to na temperaturama ispod točke vrenja. Pri isparavanju bitna je masa koja ostaje nakon izvršene operacije. Kondenzacija je pojava prijelaza plinovitog u tekuće agregatno stanje, odnosno pojava suprotna isparavanju. Tako nastala tekućina se naziva kondenzat. Kondenzaciju olakšavaju čestice prašine i ioni, koji djeluju kao središta ili jezgre kondenzacije. Najčešće se koriste kondenzatori sa zmijolikim cijevima koji su izrađeni od bakra koji je dobar provoditelj topline. U laboratorijskom radu većinom se koriste stakleni kondenzatori.[17]

Destilacija je tehnološki proces gdje se primjenom topline razdvajaju isparljive tekućine od neisparljivih komponenata. Zagrijavanjem smjese u kotlu do vrenja nastaje para bogatija sastavnicom nižeg vrelišta koja je u dinamičkoj ravnoteži sa otopinom. Odvođenjem pare koja se kondenzira pri vrhu kotla, kapljevita se faza uz porast temperature vrenja obogaćuje sastavnicom višeg vrelišta. Jednostavnom kondenzacijom pare se može postići samo tzv. ravnotežna koncentracija. Pri suhoj destilaciji krute se tvari djelomičnim izgaranjem uz nedovoljno kisika zagrijavaju do temperature na kojoj se kemijski raspadaju i oslobađavaju jednostavnije kemijske spojeve u plinovitom stanju.[20]



Sl.4. Proces destilacije

### 5.2.3. Difuzijski procesi

U difuzijski proces ubrajamo radnju sušenja. Zadaća sušenja je uklanjanje vlage iz materijala. U najvećem broju slučajeva riječ je o vodi. Sušenje može biti prirodno ili pomoću uređaja. Prirodno sušenje podrazumijeva upotrebu prirodne topline.[17]

Što se tiče kristalizacije ona se sastoji u izdvajanju čvrste faze koja se nalazi u tekućem stanju. Odnosno ona izdvaja čvrste otopljene tvari iz otopine. Proces kristalizacije dijelimo na stvaranje jezgri uslijed narušavanja ravnoteže faza i rast nastalih jezgri u otopini. Za stvaranje velikog broja jezgara pogoduje brzo hlađenje, energično miješanje, visoka temperatura i mala molekularna težina otopljene materije. Mali broj jezgri daju krupne kristale, a obrnuto se dobivaju sitni kristali.[21] U proizvodnji lijekova, kristalizacija se sprovodi u cilju pročišćivanja supstanci.

Adsorpcija je fizičko kemijska pojava koja je vezana za promjenu kore na graničnim površinama. Adsorpcija je sposobnost neke čvrste tvari zvane adsorbens da na svojoj graničnoj površini veže molekule plina ili otopljene tvari iz otopina, formirajući tako adsorbat. Ona se najčešće provodi kako bi uklonili miris, boju i koloidne čestice.

Apsorpcija je kemijski i fizički proces pri kojem atomi, molekule ili ioni ulaze u određeni plin, tekućinu ili čvrsti materijal. Možemo reći da se oni upijaju. Razlika između adsorpcije i apsorpcije je baš u tome što se kod adsorpcije čestice prikupljaju na površini, dok se kod apsorpcije radi o ulasku čestica unutar tijela.[17]

### **5.3. Utjecaj proizvodnje lijekova**

Utjecaj proizvodnje lijekova na okoliš je enorman. Najveći dio lijekova koji se koriste za preventivu, ali i terapiju kod ljudi i životinja završava u otpadnim vodama, rijekama, jezerima i morima, ali također i u vodi za piće. U posljednje vrijeme objavljeno je preko nekoliko analitičkih studija koje pokazuju prisutnost raznih terapijskih skupina u okolišu kao što su: analgetici, antibiotici, hormoni, antidepresivi, antiupalni lijekovi i drugi.

Koncentracije lijekova u okolišu su zapravo veoma niske, ali to ne znači da nisu opasne jer su lijekovi kemikalije dizajnirane da izazivaju biološke učinke pri vrlo niskim dozama. Pojavljivanje određenog lijeka u okolišu je zapravo usko povezana sa intenzitetom njegove primjene. Znači što se neki lijek više koristi, više ga pronalazimo i u okolišu. Stanje je sve gore iz godine u godinu. Nažalost, lijekovi ne ostavljaju samo trenutne posljedice. Mnoga istraživanja su pokazala da lijekovi i njihovi metaboliti, odnosno njihova toksičnost i biološko djelovanje ima znatan utjecaj i na reprodukciju. Najviše se to odnosi na vodene organizme koji su stalno izloženi ostacima lijekova putem otpadnih voda.

Mnogi lijekovi u ljudskom tijelu prolaze proces biotransformacije što rezultira oslobađanjem znatnih količina metabolita. Oni se mogu dalje transformirati u postupku pročišćavanja vode. Produkti razgradnje lijekova mogu imati sličnu ili čak i veću toksičnost od same izvorne tvari. Znatna količina lijekova dospijeva u okoliš i putem nepravilnog zbrinjavanja neupotrijebljenih lijekova.

Od važnijih pronalazaka lijekova u okolišu valja spomenuti prisutnost lijekova u riječnim vodama u VB, te prisutnost ibuprofena i naproksena u otpadnim vodama u Kanadi.

Od značajnih primjera negativnog djelovanja lijekova na životinjski svijet je otkriće povezanosti neobično velike smrtonosti tri vrste ptica grabljivica u Indiji s analgetskim lijekom u širokoj upotrebi. Valja spomenuti i nepovoljan učinak etinilestradiola na ribe, te utjecaj antidepresiva na mriještenje školjaka.[22]

Za zakonske okvire za odobravanje novih lijekova za ljudsku upotrebu, zadužena je Europska komisija na osnovu Direktive 2001/83/EC. Iz te direktive su proizašle smjernice za lijekove koje opisuju postupak ocjene potencijalnog rizika za okoliš. Svaki novi lijek koji čeka odobrenje mora proći procjenu rizika za okoliš, te ako ju je zadovoljio može se izbaciti na tržište.

Kada govorimo o utjecaju lijekova na ekonomiju, možemo reći da je on zapravo i veći nego što je njihov utjecaj na okoliš. Stoga i ne čudi što se utjecajem lijekova na okoliš ne razbija previše glava. Za primjer možemo uzeti kako je svake godine, u odnosu na onu prošlu, zabilježen rast proizvodnje osnovnih farmaceutskih pripravaka i proizvoda u iznosu između 10 i 15 posto. Farmaceutska industrija drži poziciju jedne od vodećih visokotehnoloških industrija u Europskoj uniji. Njena se proizvodnja procjenjuje na preko 230 milijardi eura na godišnjoj razini. Dodajmo k tome da su ulaganja u nova istraživanja i razvoj enormno velika. Govorimo o preko 30 milijardi eura ulaganja samo u nova istraživanja i razvoj, to su također podaci na godišnjoj razini.

Nakon iznošenja takvih brojki jasno je da se veliki novci vrte u farmaceutskoj industriji. Što se tiče naše države, barate se podacima da je prosječna bruto plaća zaposlenih u farmaceutskoj industriji oko 15 tisuća kuna i da se svake godine povećava za 1%. Za usporedbu možemo uzeti podatke o prosječnoj bruto plaći u cijelom gospodarstvu. U istom razdoblju bruto plaća u farmaceutskoj industriji bila je za 70% viša od prosječne bruto plaće u gospodarstvu. Zvuči stvarno nevjerovatno. Iako u domaćoj industriji posluje preko 30 farmaceutskih poduzeća, već njih 10 najvećih ostvaruje preko 90% prihoda ukupnog sektora. Prema ostvarenim prihodima najviše se ističu Pliva, Belupo i JGL.

S obzirom na prihode zaposlenika u farmaceutskoj industriji možemo samo zamisliti koliki su stvarni prihodi farmaceutske industrije i kemijskih industrija koje proizvode bazne kemikalije i repromaterijal za te farmaceutske industrije. Proizvodnja lijekova i ostalih kemijskih pripravaka zahtjeva velika novčana ulaganja, ali je sasvim jasno s obzirom na na količinu prodaje lijekova kao i njihovu cijenu, da su se ulaganja višestruko isplatila dioničarima farmaceutske industrije. Stoga i ne čudi da se briga za okolišem svela na minimalnu razinu jer kao i u svemu vlada zakon novca.

## 6. Zaključak

Lijekovi i cjepiva su uvelike doprinjeli napretku ljudskog života, odnosno prije svega njegovom očuvanju. Ušli su u čovjekovu svakodnevnu primjenu stoga njihovu važnost nije potrebno previše niti spominjati pošto se jasno da iščitati iz značenja svakodnevne primjene. Lijek je kemijski spoj koji prvenstveno utječe na organizam i njegove procese, a rezultat je kemijskih i biokemijskih istraživanja. Zapravo riječ je o završnom proizvodu kemije i biokemijske industrije, sa zadaćom da smanjuje simptome neke bolesti ili da ju spriječi u potpunosti.

S obzirom da je riječ o svakodnevnoj primjeni lijekova, moramo biti veoma dobro upućeni o načinu primjene istih kako ne bi došlo do neželjenih posljedica jer svaki lijek može postati otrov u slučaju nepravilne upotrebe. To ne bi trebao biti problem jer se to većinom odnosi na razumijevanje uputa pošto lijekove koji su nam potrebni mogu izdavati samo liječnici i stomatolozi, a izdati ljekarnici na recept liječnika. Recept je javna isprava na koju se propisuje lijek..

Farmaceutska industrija svojim proizvodima na jedinstven način pridonosi gospodarskom rastu time što pospješuje zdravlje stanovništva, a uz to ima i najveću dodanu vrijednost po zaposleniku, najveći intenzitet istraživanja i razvoja, te naravno najveći trgovinski suficit od svih visokotehnoloških sektora. Međutim, ostali su još mnogi izazovi u farmaceutskom sektoru što se tiče proizvodnje lijekova i njihovoj adekvatnoj primjeni. Za primjer se može uzeti da nekom lijeku treba preko 20 godina da stupi u upotrebu od njegovog pronalaženja. Izazov sigurno leži i u činjenici da treba ozbiljno poraditi na suzbijanju kroničnih bolesti u Europi, koja za posljedicu ima stanovništvo koje veoma brzo stari.

Jedno od zadataka je sigurno i smanjivanje zdravstvenih nejednakosti jer je trenutna razlika neprihvatljiva. Nažalost, uzročnik tome je naravno novac kao i u većini stvari. Gledajući s aspekta novca dolazimo do problema efikasnosti liječenja koje se sigurno može podići na višu razinu, ali nije u krajnjem interesu industrije lijekova jer zdraviji

ljudi i efikasnije liječenje dovodi do gašenja brojnih radnih mjesta kao i smanjenja profita vlasnika farmaceutskih industrijskih kompanija.

## 7. Literatura

[1] **Živković, R.:** „Farmakologija“, Minerva, 1984 godina

[2] **Plavšić, F., Žuntar, I.:** „Uvod u analitičku toksikologiju“, Školska knjiga, 2006. godina, ISBN: 9530315627

[3] **Walker, R., Edwards, C.:** „Klinička farmacija i terapija“, Školska knjiga, 2004. godina, ISBN: 9530315473

[4] **Prlić N.:** „Zdravstvena njega“, Školska knjiga, 2006. godina, ISBN: 953-0-21608-4

[5] **Šercer A.:** „Medicinska enciklopedija 2“, Jugoslavenski leksikografski zavod, 1967. godina

[6] **Grmek, M. A.:** „Medicinska enciklopedija, Dopunski svezak“, Jugoslavenski leksikografski zavod, 1974. godina

[7] **Padovan, I.:** „Medicinska enciklopedija, Drugi dopunski svezak“, Jugoslavenski leksikografski zavod „Miroslav Krleža“, 1976. godina

[8] Cjepiva, [www.zzjkzz.hr/dokumenti/CIJEPLJENJE%20.pdf](http://www.zzjkzz.hr/dokumenti/CIJEPLJENJE%20.pdf), pristupljeno 31.08.2017.

[9] Farmakodinamika, [www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/klinicka-farmakologija/](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/klinicka-farmakologija/), pristupljeno 21.08.2017.

[10] Povijest medicine, <https://documents.tips/documents/povijest-medicine.html>, pristupljeno 24.08.2017.

[11] Penicilin, <https://hr.wikipedia.org/wiki/Penicilin>, pristupljeno 25.08.2017.

- [12] Paul Ehrlich, [https://en.wikipedia.org/wiki/Paul\\_R.\\_Ehrlich](https://en.wikipedia.org/wiki/Paul_R._Ehrlich), pristupljeno 25.08.2017.
- [13] Razvoj lijekova, [www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/klinicka-farmakologija/temelji-farmakoterapije/razvoj-lijekova](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/klinicka-farmakologija/temelji-farmakoterapije/razvoj-lijekova), pristupljeno 26.8.2017.
- [14] Klasifikacija lijekova, <http://svebolesti.info/lijekovi/atk-klasifikacija-lijekova/> pristupljeno 29.08.2017
- [15] ATK klasifikacija, [https://hr.wikipedia.org/wiki/AKT\\_klasifikacija](https://hr.wikipedia.org/wiki/AKT_klasifikacija), pristupljeno 29.08.2017.
- [16] Proizvodnja prirodnih lijekova, <http://salveopharma.hr/brand/echinaforce/jos-o-echinaforce/filozofija-a-vogla/>, pristupljeno 01.09.2017.
- [17] Proizvodnja lijekova, <http://mssgracanica.com/farmacija/INDUSTRIJSKA%20PROIZVODNJA%20LIJEKOVA%20IV%20RAZRED.pdf>, pristupljeno 02.09.2017.
- [18] Unutarnji izgled tvornice lijekova, <http://www.poslovni.hr/domace-kompanije/pharmas-pokrenuo-proizvodnju-u-tvornici-lijekova-u-zrenjaninu-221992>, pristupljeno 03.09.2017.
- [19] Destilacija, [http://www.alfaportal.hr/phocadownload/osnovna\\_skola/7\\_razred/kemija/galerija\\_slika/09.%20Postupci%20razdvajanja%20sastojaka%20iz%20smjesa/slides/9.7%20Destilacija.html](http://www.alfaportal.hr/phocadownload/osnovna_skola/7_razred/kemija/galerija_slika/09.%20Postupci%20razdvajanja%20sastojaka%20iz%20smjesa/slides/9.7%20Destilacija.html), 03.09.2017.
- [20] Destilacija, <https://hr.wikipedia.org/wiki/Destilacija>, 03.09.2017.
- [21] Kristalizacija, <https://bs.wikipedia.org/wiki/Kristalizacija>, 03.09.2017.



[22] Utjecaj proizvodnje lijekova, <file:///C:/Users/korisnik/Downloads/351.pdf>,  
03.09.2017.

## 8. PRILOZI

### 8.1. Popis slika

Sl.	1.	Alexander	Fleming,	izumitelj	
penicilina.....					3
Sl.	2.	Paul	Ehrlich,	izumitelj	lijeka za
sifilis.....					4
Sl.	3.	Unutarnji	izgled	tvornice	
lijekova.....					37
Sl.		4.		Proces	
desilacije.....					39

## 8.2. Popis tablice

Tab.1.	Karakteristike	dobrih	parametara	praćenja	učinka	
lijeka.....						13
Tab.2.	Faktori	koji	mogu	utjecati	na	ocjenu
lijeka.....						14
Tab.3.	Dokumentacija ispitivanja lijeka.....					15
Tab.4.	Objavljivanje		rezultata		kliničkih	
pokusa.....						15
Tab.5.	Razine	na	kojima	mogu	nastupiti	interakcije
lijekova.....						16
Tab.6.	Uzroci	interindividualnih		reakcija		na
lijekove.....						17
Tab.7.	Nuspojave	kod	primjene	lijekova	i	njihovi osnovni
mehanizmi.....						17
Tab.8.		Glavna				anatomska
skupina.....						22
Tab.9.	Osnovni	načini	unošenja	lijeka		u
organizam.....						27
Tab.10.		Izdavanje				gotovih
lijekova.....						32