

MEDICAL STUDENT

MEDICINAR

ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU



FARMACEUTSKA INDUSTRIJA

Potražite nas online

<http://medicinar.mef.hr>



IMPRESSUM

MEDICINAR

Glasnik studentica i studenata
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
izlazi polugodišnje, Vol 57, broj 1, Zima 2015.

UREDNIŠTVO

e-mail: medicinar@mef.hr
Web: http://medicinar.mef.hr/

Glavni i odgovorni urednik: Ivana Trivić (ivana.trivic.0@gmail.com)

Zamjenici glavnog urednika: Petra Radić
Ino Kermc

Urednički kolegij: Branimir Krtalić (Znanost)
Petra Radić (Studentski život)
Diana Didović (Društvo)
Filip Đerke (Tehnologija)
Filip Lončarić (Sport)
Ino Kermc (Fotografija)

REDAKCIJA

Suradnici: Matea Berović, Nikolina Bogdanić, Ema Bokulić, Siniša Čikić, Sara Fruk, Emina Horvat Velić, Lidija Hunjet, Miran Huzjak, Lucija Konosić, Frane Markulić, Anja Martić, Mario Mašić, dr. med, Hana Matković, doc. dr.sc. Dinka Pavičić Baldani, Ivana Dora Pupovac, Danko Relić, dr. med, Ana Siluković, Mateja Šegović, dr. med, Ema Šomen, Nikola Šoštar, Paula Šupraha, Zrinka Todorić, Ena Tolić, Karolina Veselski, Maja Vizjak

Autori fotografija i ilustracija: Ines Bosnić, dr. med, Siniša Čikić, Diana Didović, Ema Gudelj, Ino Kermc, Sara Marija Lovrenović, Anja Martić, Hana Matković, Lucija Matoškin, Tea Reljanović, Mateja Šegović, dr. med, Paula Šupraha, Andro Tvrdetić, Antun Vukičević

Lektura: Domagoj Vidović, prof.

Grafičko oblikovanje i prijelom: Pavao Prgomet

Logotip: Goran-Den Popović

Naslovnica: Ino Kermc

IZDAVAČ

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Adresa: Šalata 3, 10 000 Zagreb

Telefon: (01) 45 66 720

e-mail: mf@mef.hr

Web: http://www.mef.unizg.hr/

Matični broj: 080159956

Dekan: prof. dr. sc. Marijan Klarica

Tisak: Printera grupa d.o.o.
Ul. Dr.Franje Tuđmana 14,
10431, Sveta Nedelja

SADRŽAJ:

TEMA BROJA: Farmaceutska industrija

- 6 Povijest lijekova
- 8 Znanstveno uzdizanje (i etičko posrtanje)
- 11 Koliko se (i)racionalno propisuju lijekovi?
- 14 Iz prve ruke
- 18 Agencije za lijekove
- 21 Dobra znanost, dobar biznis

ZNANOST

- 25 Nastavni tekst: Kombinirana hormonska kontracepcija
- 29 Demencija postaje zarazna
- 32 Umjetni endotel
- 35 Lady Viagra
- 38 Tvoj mobitel vs. gripa
- 40 Shaken baby sindrom
- 43 CRISPR

STUDENTSKI ŽIVOT

- 45 Sazrijevanje u struci zahtijeva vrijeme i angažman
- 49 Profesionalna orijentacija
- 52 Obnova studentskih domova
- 54 Mladi za najmlađe
- 56 Cidade Maravilhosa
- 59 Top 10 ispod 50
- 62 Bilo jednom u Aziji

DRUŠTVO

- 65 Patient Zero
- 68 Imunološki zavod
- 72 Médecins Sans Frontières
- 75 Los Frikis
- 78 Hikikomori
- 80 Ljubav je na serveru

TEHNOLOGIJA:

- 83 3D printing u medicini
- 86 Dronovi na posebnom zadatku

SPORT:

- 89 Liječnici poznatih sportaša
- 92 Qomolangma



UREDNIŠTVO MEDICINARA ak.god. 2015./2016.
FOTOGRAFIJA: Ino Kermc



Dragi čitatelji,

Bila mi je iznimna čast stvarati broj koji je pred vama. Ovih riječi ovdje ne bi bilo bez prijašnjih urednica i urednika Medicinara koji su me podučavali i koji su mi na koncu dali svoje povjerenje i prepustili mi ovu zadaću. Svoju zahvalnost dugujem i kolegicama i kolegama urednicima i drugim suradnicima časopisa koji su pomogli u stvaranju stranica pred vama.

Za temu broja ovoga smo puta odabrali farmaceutske industriju.

O farmaceutskoj industriji zaista je već mnogo toga izrečeno. Pa ipak, pred vama se nalazi iskren pokušaj studenata medicine, okupljenih pod imenom Medicinar, da proniknu u tu nevjerojatno kompleksnu granu industrije bez koje bi današnja medicina bila nezamisliva i bez koje bi životi velikog dijela ljudi koje svakodnevno susrećemo u tramvaju, u bolnicama, pa i u vlastitim domovima bili sasvim drugačiji. Osvrćući se na prošlost, razmatrajući sadašnje prakse u razvoju, regulaciji i promociji novih lijekova te razgovarajući s liječnicima koji su odabrali raznovrsne karijere u farmaceutskoj industriji, nastojali smo stvoriti sažeti presjek i dati vama, našim čitateljima, što bolji uvid u ovu tematiku.

Novinari raznih internetskih portala i tiskovina, neslućeno poznatijih od ovog studentskog časopisa, otipkali su brojne retke posvećene spomenutoj temi. Novinski stupci ispunjeni su tako zapanjujućim pričama o znanstvenom i tehnološkom napretku, ali još češće vrtoglavim brojkama, osudama i kritikama na račun farmaceutske industrije. Gotovo uvijek, kao da je riječ o nekom nepisanom pravilu, jednu, dvije ili pet stranica kasnije, u istim novinama našla bi se i reklama za novi lijek. Pri dnu bi, sitnim slovima, stajalo tek: „Za obavijesti o indikacijama, mjerama opreza i nuspojavama upitajte svog liječnika ili ljekarnika“.

Neki od profesora znali su prokomentirati bezumni senzacionalizam kojim se često pristupalo ovoj temi, dok drugi nisu željeli davati dodatne opaske u nadi da će studenti tako ostati usredotočeni na stjecanje prijeko potrebnog medicinskog znanja.

Nadam se da ćete u ovom broju Medicinara pronaći odgovore na pitanja koja su vas zanimala, da će on oplemeniti vaše razumijevanje farmaceutske industrije, ali i da će vam pozornost privući i drugi, pomno skovani, članci i rubrike.

Od srca vam želim ugodno čitanje.

Vaša urednica,
Ivana Trivić

Uspon farmakologije i farmaceutske industrije

POVIJEST LIJEKOVA

Piše: Filip Đerke



© EggHeadPhoto / canstockphoto.com

Povijest lijekova duga je koliko i povijest ljudske civilizacije. Davno prije antike biljni su lijekovi bili u širokoj uporabi, pisale su se farmakopeje, a ljekarnički zanat i trgovina su cvjetali. Ništa imalo nalik znanstvenom pristupu nije se primjenjivalo. Danas, kada pričamo o farmaciji, znanosti koja se bavi pronalaženjem, oblikovanjem i izradom lijekova i ljekovitih pripravaka, naše su predodžbe posve drugačije. Govorimo o produktivnoj znanstvenoj disciplini koja zahvaljujući stalnom unaprjeđenju i primjeni tehnologije dolazi do brojnih novih spoznaja i iste uspješno pretvara u zavidne tržišne rezultate. Počeci farmakologije, a samim time i farmaceutske industrije, bili su tromi i skromni. Dugi niz godina liječnici su bili izučeni i vješti u postavljanju dijagnoze, ali su, kad je riječ o liječenju, uglavnom bili neučinkoviti. Ugledni liječnik Oliver Wendell Holmes napisao je 1860. godine: „Čvrsto vjerujem – kad bismo svu materia medica kojom se danas služimo mogli potopiti na dno mora, ljudskom bi rodu bilo puno bolje, a ribama puno gore.“ Sve do konca 19. stoljeća spoznaje o funkcioniranju ljudskoga tijela bile su rudimentarne pa nisu ni mogle biti temeljem za razvoj farmakologije kojoj je cilj razumijevanje učinka lijeka na ljudski organizam. Dodatnu otežavajuću okolnost predstavljalo je i vjerovanje kako su bolest i smrt “svete teme”. Tim tabuima nije se pristupalo objektivno, a kamoli znanstveno.

Samo (i donekle) prirodno

Klinička praksa potaknula je razvoj farmakologije, ali je znanost bilo moguće izgraditi samo na čvrstim temeljima poznavanja fiziologije, patologije i kemije. Preduvjeti za razvoj farmakologije ostvaruju se sredinom 19. stoljeća. Virchow 1858. postavlja staničnu teoriju, 1868. prvi se put koristi strukturna formula u opisu nekog kemijskog spoja, 1878. Pasteur otkriva da su bakterije uzročnici bolesti... U početku se farmakologija bavila isključivo proučavanjem djelovanja prirodnih tvari, uglavnom biljnih ekstrakata. Purifikacija aktivnih spojeva iz biljaka započela je s morfijem kojeg je njemački ljekarnik Friedrich Sertuerner 1805. godine dobio iz opijuma. U godinama koje su slijedile, izolirane su mnoge aktivne tvari. Čak i kada bi struktura novootkrivenih supstanci ostala nepoznata, ti su spojevi dokazivali da su upravo kemijske tvari, a ne

čarobne životne sile, te koje utječu na čovjekovo zdravlje. Dostojno se vodilo računa i o čistoći purifikacije te dozi primijenjene supstance. Prvi su se farmakolozi najviše usredotočili na lijekove dobivene iz biljaka, poput kinina, digitalisa, atropina, efedrina,

Dietil eter, prvi put pripremljen u 16. stoljeću, i dušikov oksid koji je 1799. godine pripremio Humphrey Davy, rabili su se najprije za razveseljavanje na zabavama, a tek kasnije kao opći anestetici

strijhnina i ostalih. Pregršt sintetskih tvari steklo je istaknuto mjesto u farmakologiji davno prije no što je i počela era sintetičke kemije. Dietil eter, prvi put pripremljen kao “slatko/plemenito ulje vitriola” (*lat. oleum dulci vitrioli*) u 16. stoljeću, i dušikov oksid koji je 1799. godine pripremio Humphrey Davy, rabili su se najprije

za razveseljavanje na zabavama, a tek kasnije kao opći anestetici. Amil nitrit, proizveden 1859., može se smatrati prvim “racionalnim” lijekom za anginu pectoris. Aspirin, jedan od najpoznatijih lijekova u povijesti, sintetiziran je 1853. godine, a da se pritom nije razmišljalo o njegovoj farmakološkoj primjeni. Više desetljeća kasnije aspirin je ponovno otkrio Felix Hoffman iz njemačke tvrtke Bayer, tragajući za lijekom koji bi njegovom ocu umanjio bolove u artritičnim zglobovima. Nedugo zatim Hoffman je resintetizirao već poznati diamorfin. Osim testiranja na životinjama, navodno ga je testirao i na sebi i svojim kolegama u Bayeru, koji su tom novom spoju dali ime heroin, po njemačkom terminu „heroisch“. Oba su proizvoda kasnije plasirana na tržište te su postigla povijesne uspjehe. Aspirin, jedan od prvih lijekova u formi tablete, i dan

danas je jedan od najprodavanijih bezreceptnih lijekova, dok je heroin zakonom zabranjen od 1920. godine. Iako je postigao velik uspjeh kao lijek protiv kašlja, te je zbog povoljne cijene bio popularan i među tadašnjim ovisnicima o morfinu, u konačnici su mu presudili brz razvoj tolerancije te brojni slučajevi ovisnosti.

Felix Hoffman iz njemačke tvrtke Bayer, tragajući za lijekom koji bi njegovom ocu umanjio bolove u artričnim zglobovima, pronašao je aspirin, a zaslužan je i za popularizaciju heroina. Oba proizvoda na tržištu su postigla povijesne uspjehe

© OleksandrLysenko / canstockphoto.com



Sintetski lijekovi

Premda su se prvi sintetički spojevi pojavili i nešto ranije, početkom 20. stoljeća zamah u razvoju sintetičke kemije promijenio je farmakologiju kao znanost, a sukladno s time mijenjala se i farmaceutska industrija. Uz već poznate opće anestetike, pojavili se i novi, lokalni anestetici, a u to vrijeme pojavljuju se i moćni sedativi i anksiolitici barbiturati. Paul Erlich 1909. godine otkriva arsenove spojeve kao novu terapijsku mogućnost u nošenju sa sifilisom te tog trenutka počinje i era antimikrobne terapije. Sljedeći su prijelomni trenutci bili otkriće sulfonamida, prvih antibakterijskih lijekova koje je 1935. g. otkrio Gerhard Domagk te uporaba penicilina. Na temelju starijega Flemingova rada penicilin su u vrijeme Drugog svjetskog rata usavršili Chain i Florey, čime su spašeni nebrojeni životi, a neki povjesničari nagađaju da

Na temelju starijega Flemingova rada, penicilin su, u vrijeme Drugog svjetskog rata, usavršili Britanac Chain i Australac Florey. Masovnom produkcijom penicilina spašeni su nebrojeni životi, a neki povjesničari nagađaju da je time promijenjen i tijek povijesti

je time promijenjen i tijek povijesti. U to su doba otkriveni brojni hormoni, neurotransmiteri i upalni posrednici te je spoznaja da kemijska komunikacija ima važnu ulogu u gotovo svim regulacijskim mehanizmima našega tijela označila veliko zajedničko područje izučavanja fiziologije i farmakologije. Konceptija "receptora" koju je 1905. g. prvi odredio Langley, a ubrzo su je prihvatili i farmakolozi poput Clarka, Gadduma, Schilda i ostalih, neprestano se proteže i u današnjoj farmakologiji. Biokemija se također pojavila kao zasebna znanost početkom 20. stoljeća, a

otkriće enzima i opis biokemijskih procesa postali su još jednom okosnicom za razumijevanje djelovanja lijekova.

Uzlazna putanja

Farmaceutska se industrija počela oblikovati u SAD-u tijekom druge polovice 19. stoljeća. Prvi lideri u području proizvodnje lijekova i medicinskih pripravaka bili su Eli Lilly, Abbott, Parke-Davis i Upjohn & Searle. Spajanjem potonjih dviju tvrtki nastaje danas poznati farmaceutske div Pfizer, a na tržištu su se početkom prošlog stoljeća pojavili i drugi poput Bayera i Johnson & Johnsona. Ove su tvrtke diljem planete ostvarile trilijunske zarade, a njihovi proizvodi izmijenili su medicinu do temelja, unaprijedivši zdravlje i kvalitetu života čitavog čovječanstva. Posljednjih godina, točnije od kraja 1990-ih, farmaceutska industrija ponovno se mijenja. Zbog sve viših troškova razvoja lijekova te želje za povećanje profita, počinju značajnija spajanja i preuzimanja u farmaceutskoj industriji. Godina 2000. ostat će posebno zapamćena po najvećem preuzimanju u povijesti farmaceutske industrije, kada je Pfizer za rekordnih 87 milijarda USD kupio Warner-Lambert. Farmaceutska industrija postala je daleko više od znanosti iz razvoja lijekova, ili tehnologije iza proizvodnje istih. Naime, suvremena farmakologija jest produkt onoga što se razvijalo iz drevne predznanstvene terapijke i steklo ugled odjenuvši se u ruho znanosti čim je to sredinom 19. stoljeća postalo moguće. I danas je prate tragovi njezine trgovačke prošlosti, jer farmaceutska je industrija postala golem biznis i većina farmakoloških istraživanja danas se zbiva u komercijalnom okružju, koje je sve velebnije i pragmatičnije.



© webring / canstockphoto.com

LITERATURA:

Buckel P. Recombinant proteins for therapy; *Trends Pharmacol Sci.* 1996;17:450-6
 Drews J. *In quest of tomorrow's medicine.* Springer Verlag. New-York; 1998.
 Porter R. *The greatest benefit to mankind.* Harper-Collins. London; 1997.

Znanstveno uzdizanje (i etičko posrtanje)

Piše: Branimir Krtalić

Očekivano trajanje života prosječnog Europljanina povećalo se za 30 godina u odnosu na isto u prethodnom stoljeću, a za takav se zdravstveni prosperitet može ponajprije okriviti šareni asortiman lijekova koji se obično mogu pronaći u svakoj lokalnoj ljekarni. Naravno, ako je taj isti Europljanin u prilici da si ih može priuštiti. Ponajviše zbog financijskih prepreka, zemlje u razvoju ne mogu se hvaliti brojnim stogodišnjacima i kao problem navoditi opterećenje mirovinskog sustava. U Sjevernoj Americi očekivana životna dob i nakon silnog medicinskog napretka iznosi tek malo više od 45 godina. Difterija i hripavac, nekoć bolesti koje su harale

Europom, danas su zahvaljujući cjepivima rijetkost na našim prostorima, ali ne i u siromašnijim dijelovima svijeta. Čini se da se fokus znanstvenih istraživanja tijekom godina posve usmjerio na kronične bolesti starije dobi, umjesto na neka stanja s većim mortalitetom i morbiditetom mlađe populacije, ali s manjim potencijalom za profit. Nekoliko velikih i mnoštvo manjih koraka u tehnologiji i znanosti prouzrokovalo je revoluciju u industriji razvoja lijekova, a posljedično i u našim životima. Bitno je, stoga, sagledati cjelokupnu sliku današnjeg procesa razvoja lijekova, kako s istraživačke i tehnološke strane, tako i sa stajališta etike.

U potrazi za (podobnim) kandidatom

Razvoj potencijalnog lijeka danas ima malo tog zajedničkog s davnim, alkemičarskim traženjem panaceje, čudnog lijeka za sve bolesti. Nova saznanja i eksplozivna napredak tehnologije omogućili su znatno drugačiji pristup. Važno obilježje novog pristupa je ne samo istraživanje potencijalnih lijekova već i otkrivanje dotad nepoznatih receptora koji bi mogli biti meta novih spojeva. Primjer takvog kreativnog rješavanja problema je pokušaj stvaranja boljih analgetika od onih koje danas imamo na raspolaganju. Umjesto da se samo iskušavaju novi spojevi naslijepo, provode se intenzivna istraživanja opioidnih receptora, kao i raznih drugih receptora koji možda sudjeluju u putu prijenosa bolnog podražaja. Ideja je otkriti kojom kombinacijom selektivnog aktiviranja opioidnih i/ili drugih receptora možemo postići dobru analgeziju, a da pritom ne dođe do razvoja tolerancije. Genetske analize pokazuju da samo za receptore sparnene s G-proteinima postoji preko 800 gena, zato ne čudi veliki optimizam kad su u pitanju nova otkrića i na području humane genetike. Otkrićem receptora značajnog u patogenezi određene bolesti istraživači mogu racionalnim dizajnom pokušati doći do novog potencijalnog lijeka. Drugi pristupi uključuju kemijsku promjenu poznatog lijeka, probiranje biološke aktivnosti velikog

Najveće zanimanje farmaceutske industrije pobuđuju bolesti zapadnog svijeta kao što su hipertenzija, pretilost ili dijabetes, pa i državne zdravstvene agencije poput američkog NIH više teže subvencioniranju tih istraživanja



© dolgachov, <http://www.canstockphoto.com/>

broja poznatih prirodnih spojeva ili kombiniranje poznatih lijekova za postizanje sinergističkog učinka. Sa svom tom tehnologijom na raspolaganju preostaje samo usmjeriti je na ciljnu bolest i nadati se povoljnom ishodu istraživanja. Kamo će ona biti usmjerena pitanje je koje se dotiče tržišnih prilika koliko i ljudskih života, ponekad možda i više. Najveće zanimanje farmaceutske industrije pobuđuju bolesti zapadnog svijeta, kronična stanja zastupljena u široj populaciji kao što su hipertenzija, pretilost ili dijabetes. Čak i državna agencija poput američkog NIH (The National Institutes of Health) više teži subvencioniranju istraživanja takvih bolesti. Primjer toga je brojka od 361 milijun dolara kojim NIH subvencionira istraživanje rezistencije na antibiotike, u odnosu na milijardu dolara kojom subvencionira istraživanje dijabetesa tip 2. Za liječenje kroničnih stanja u pravilu već postoji višestruki izbor lijekova, od kojih doduše, nijedan nije idealan za sve bolesnike. S druge strane, potencijalni antibiotici se relativno malo istražuju,

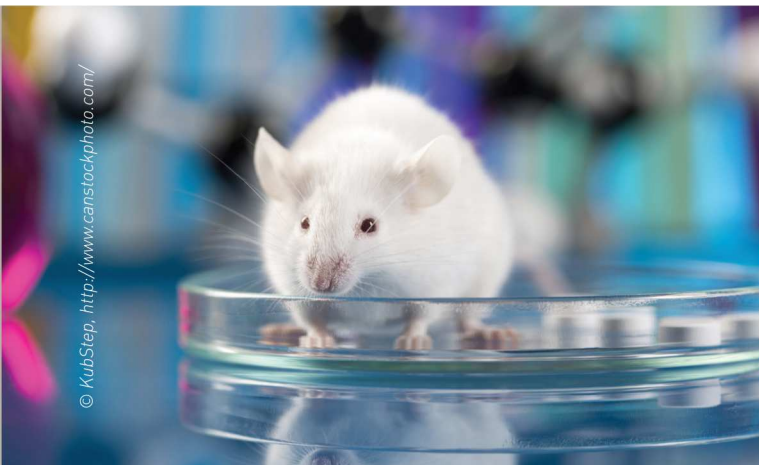
Samo 5 od 5000 testiranih spojeva proći će početni probir koji u prosjeku traje 3 i pol godine i ući u kliničku fazu istraživanja. Za većinu od njih jedna će od četiri kliničke faze imati nesretan završetak

a i oni koje već imamo na raspolaganju postaju sve manje učinkoviti zbog razvoja rezistencije bakterijskih sojeva. Posebna kategorija su tzv. zapostavljene tropske bolesti, uključujući Chagasovu bolest, ugriz zmiye ili Denga groznica. Jedina nada za mnogobrojne oboljele od zapostavljenih bolesti su napori pojedinih vlada i filantropija. Razlog

tzv. Big pharme, koja ima financijska sredstva i uvjete potrebne za potpuni razvoj lijeka do konačnog proizvoda i provedbu svih potrebnih kliničkih istraživanja.

(Ne)informirani pristanak?

Prije početka kliničke studije, nužno je dobiti informirani pristanak od dobrovoljaca kojima se moraju objasniti rizici i cilj istraživanja. Helsinška deklaracija donesena u lipnju 1964. godine od strane Svjetskog liječničkog udruženja obuhvaća temeljne etičke principe kada su u pitanju



nedovoljnom razvoju antibiotika može se pripisati i tome da farmaceutska industrija ne može zaraditi na lijekovima koji se poput antibiotika kratko koriste, za razliku od lijekova koji se primjenjuju godinama, pa i čitav životni vijek.

Kandidat nailazi na prve prepreke

Na primjeru hipotetskog istraživanja čiji je cilj pronalazak novog, i u usporedbi s postojećima učinkovitijeg, antihipertenziva možemo pojasniti proces u kojem se iz mora supstanci odabire ona koja će ući u kliničku fazu razvoja lijeka. Nakon što veći broj spojeva dobije oznaku kandidata, potrebno je za svaki pojedini spoj ustvrditi farmakološki profil, točnije afinitet vezanja molekule za receptor i saznati djeluje li ta molekula kao agonist, antagonist ili parcijalni agonist. Idući su korak eksperimenti na životinjskim modelima bolesti ukoliko su oni dostupni, pa bismo u slučaju našeg hipotetskog istraživanja kao model u istraživanju koristili životinje s hipertenzijom. Na životinjama će se provesti prvi testovi toksičnosti i sigurnosti lijeka kojima se mogu otkriti neki česti štetni učinci, ali ne i rijetke nuspojave. Sustavnim probiranjem dolazi se u konačnici do vodećeg spoja, glavnog kandidata za novi lijek kojem slijedi opsežno kliničko ispitivanje. Samo 5 od 5000 testiranih spojeva proći će početni probir koji u prosjeku traje 3 i pol godine i dobiti priliku okušati se u testovima na ljudima. Za otkrivanje novih ciljnih receptora i patofizioloških procesa obično su zaslužne javne ustanove poput sveučilišta i znanstvenih instituta. U tim ustanovama se često otkriju i molekule kandidati za nove lijekove, ali daljnje istraživanje, poglavito kemijsko i toksikološko, obično je pod okriljem farmaceutskih divova,

Troškovi razvoja procijenjeni na 2.6 milijardi dolara po lijeku u 2014. godini ne uključujući dodatnih 300 milijuna dolara koji se ulažu naknadno za istraživanje novih indikacija, režima doziranja i formulacija

biomedicinska istraživanja na humanim subjektima. Sukladno deklaraciji takvo je eksperimentiranje opravdano samo ukoliko dobrobit za pojedinca i društvo koje ono može donijeti nije moguće postići na drugi način. Esencijalno je poštovati neovisnost svakog ispitanika, zbog čega i postoji informirani pristanak, te izbjegavati sve nepotrebne rizike. Preduvjeti valjanog informiranog pristanka su ispitanikovo razumijevanje onoga što će potpisati te poznavanje svih relevantnih činjenica o istraživanju i mogućim rizicima. Ispitanik također ima pravo odustati od sudjelovanja u studiji, ukoliko to odluči. Pristanak je možda i najproblematičniji etički korak u kliničkom dijelu razvoja lijeka te nerijetko korak u sivu zonu pravila i morala. Naime, mnoga istraživanja provode se u nerazvijenim zemljama gdje je relativno jednostavno naći velik broj dobrovoljaca koji u potrazi za besplatnim liječenjem, pa i novcem, ne shvaćajući u potpunosti uvjete, brže i lakše pristaju sudjelovati nego što je to slučaj u razvijenim zemljama. Pitanje je koliko je pristanak koji daju neobrazovane i siromašne osobe trećeg svijeta informiran, a koliko se radi o pokušaju preživljavanja u teškim okolnostima, bez svijesti o riziku u koji se upuštaju. Siromašna populacija nekad jedino na taj način može doći do prijeko potrebne liječničke skrbi koju si ne mogu priuštiti zbog niskog životnog standarda. Ipak, nekima je teško oteti se dojmu da se često koriste kao pokusni kunići kako bi se osigurali lijekovi za buduće naraštaje bogatijih. Ako se razvija novi lijek za dijabetes tip 2 u Sjevernoj Americi, koliko će

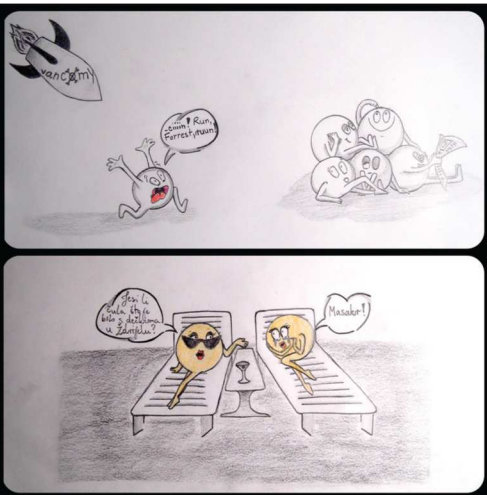
to uopće značiti tamošnjem stanovništvu? Nastup dijabetesa tip 2 obično je nakon četrdesete godine, upravo pred kraj očekivanog životnog vijeka tamošnjeg stanovništva, stoga će malobrojni imati 'sreću' da dožive nastup te bolesti, a kamoli da sebi priušte lijek.

bolesti koje ugrožavaju život lijek se može pustiti u promet i prije završetka treće faze. Tvrtka koja je razvila lijek ima ekskluzivno pravo prodaje kroz određeni period, 6 do 14 godina, ovisno o državi. To je vremenski prozor u kojem farmaceutska tvrtka nastoji

Da su brojke ponekad prenapuhane govori i činjenica da je jedna neprofitna udruga s manje od milijardu dolara razvila antimalarik koji je otada uspješno upotrijebljen preko 250 milijuna puta u 31 afričkoj zemlji



© Bialasiewicz, <http://www.canstockphoto.com/>



Autorica: Sara Marija Lovrenović

Klinička faza kao ključna faza razvoja

Jednom kad dobrovoljci daju informirani pristanak, slijedi prva faza kliničke studije koja uključuje manji broj zdravih ispitanika (20 do 100), a cilj je utvrditi najveću podnošljivu dozu lijeka. U prvoj fazi sudjeluju bolesni dobrovoljci kad su u pitanju lijekovi za koje se očekuje visoka toksičnost (poput lijekova za maligna oboljenja). U sljedećoj se fazi lijek ispituje na ciljanoj populaciji s određenom bolešću, i ona uključuje 100 do 200 ispitanika. Postoje i kontrolne skupine koje će dati uvid koliko je ispitivani lijek učinkovit u odnosu na dotadašnji lijek prvog izbora (ili u odnosu na placebo, ukoliko ne postoji drugi lijek). Upravo je ta faza ona u kojoj neuspjeh doživi najveći broj ispitivanih spojeva te samo četvrtina kandidata prođe tu fazu. Treća faza obuhvaća veći broj bolesnih ispitanika, lijek je u formulaciji kakva bi trebala biti na tržištu i moguće je uočiti širi spektar nuspojava. U slučaju uspjeha, sva prikupljena dokumentacija šalje se nadležnoj agenciji za lijekove. Nekad je potrebno i više od godinu dana kako bi lijek dobio odobrenje, ali u slučaju

povratiti uloženi novac i još povrh toga zaraditi pozamašnu svotu. Po isteku patenta konkurentske kompanije imaju pravo prodavati lijek koji je vjerna kopija zaštićenog originala. Takav novi lijek se naziva generičkim, i uzrok je znatnog pojeftinjenja nekih lijekova nakon određenog vremena. Nakon plasiranja lijeka na tržište započinje izuzetno važna četvrta faza ispitivanja, čiji su ispitanici svi potrošači lijeka. Zbog manjeg broja ispitanika u prethodnim fazama, skoro nikad se ne uoče neke rijetke nuspojave, već se za njih sazna tek kad lijek dopre do stotina tisuća ljudi. Neki kritiziraju da kliničke studije prekratko traju i da se zaključci o lijekovima ekstrapoliraju te da se ne ostavlja dovoljno vremenskog prostora da se otkriju nuspojave.

Razvoj ne završava prodajom lijeka

Za spojeve s novom kemijskom strukturom broj ispitanika može iznositi i do 5000, zbog čega se dobiju opsežni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka, ali i troškovi vrtoglavo rastu. Prema podacima koje navodi farmaceutska industrija, troškovi razvoja narasli su za 145% od 2003. godine, pa su tako procijenjeni na 2.6 milijardi dolara po lijeku u 2014. godini, ne uključujući dodatnih 300 milijuna dolara koji se ulažu naknadno za istraživanje novih indikacija, režima doziranja i formulacija. Za usporedbu, 300 milijuna dolara je prosječno koštao razvoj jednog lijeka 80-ih godina 20. stoljeća. Značajan dio troškova (neke procjene navode i do 25%) odnosi se na marketing i promociju lijeka. Ipak, ne slažu se svi da su troškovi istraživanja i razvoja lijekova tako veliki da opravdavaju astronomske cijene konačnog proizvoda. Andrew Witty, glavni izvršni direktor GlaxoSmithKline-a, tvrdi

da su te brojke prenapuhane i da su troškovi od više milijardi običan mit. U prilog toj tvrdnji govori činjenica da je jedna neprofitna udruga s manje od milijardu dolara razvila terapiju temeljenu na artemizininu za oboljele od malarije. Navedena terapija je upotrijebljena preko 250 milijuna puta u 31 afričkoj zemlji. Usto, čak polovica novca koji farmaceutska industrija koristi za istraživanje i razvoj dolazi od poreznih obveznika putem državnih subvencija i od filantropskih udruženja. Očito je da je čitav proces razvoja lijeka izuzetno kompleksan u današnje vrijeme. Vrlo mali broj testiranih spojeva uopće prođe pretkliničku fazu, a i većina onih koji prođu otpat će u jednoj od četiriju kliničkih faza. Desetak godina, rad znanstvenika, stotine ispitivača i tisuće ispitanika, uložene milijarde dolara, planina dokumentacije upućena nadležnoj agenciji za lijekove i agresivna marketinška kampanja put su novog lijeka od ideje do vaše obližnje ljekarne. Između svake od tih postaja nalaze se zapreke koje prijete propadanju lijeka kandidata, i što je najteže, etički ponori zbog kojih bi cijena novog lijeka bili ljudski životi, a ne samo šaka dolara. Iz tog razloga je važno njegovati humani pristup razvoju lijekova, pristup koji uključuje brigu za svakog ispitanika i mogućeg korisnika lijeka, bez usko-grudnog, komercijalnog pogleda na ljude kao sredstva zarade.

LITERATURA:

1. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Basic & Clinical Pharmacology, Eleventh Edition 2009; 96-105.
2. <http://www.scientificamerican.com/article/cost-to-develop-new-pharmaceutical-drug-now-exceeds-2-5b/>
3. <http://www.bu.edu/today/2012/the-dark-side-of-drug-trials/>
4. <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/themes/controversies/bigpharma.aspx>
5. http://report.nih.gov/categorical_spending.aspx

Za obavijesti o indikacijama, mjerama opreza i nuspojavama upitajte svog liječnika

Suvremeni čovjek živi u vremenima u kojima je važno ili čak nužno ostvariti što veći profit neovisno o posljedicama. Ta se činjenica reflektira prvenstveno na industrije. Svjesni smo kako postoji bezbroj trikova kojima se pokušava preveslati potrošača, a ti se trikovi kriju na svakom koraku – od lokalnog dućana pa sve do globalne razine. Farmaceutska industrija neminovno mora osigurati svoju dobit i ekspanziju. Međutim, koliko daleko to smije ići kad je njihov proizvod lijek, odnosno zdravlje? Koliko joj liječnici, koji su u direktnom kontaktu s pacijentom i koji su značajnim dijelom odgovorni za 'potrošnju', to omogućavaju? Suročeni smo sa šumom informacija koje do nas dolaze putem različitih medija – bombardirani smo reklamama o različitim analgeticima, lijekovima za potenciju, lijekovima za kašalj, lijekovima za prehladu, raspoloženje, ma za sve... Može li suvremeni čovjek odoljeti svim tim iskušenjima da bude zdraviji, sretniji, sposobniji za rad, dugovječniji? Ako je vjerovati reklamama, potrebno je samo uložiti dovoljno novca i ti će epiteti biti naši. Farmaceutska industrija svakako ulaže vrtoglave svote novca kako bi što uspješnije promovirala svoje proizvode.

Piše: Diana Didović

Koliko se (i)racionalno propisuju lijekovi?

Kako do potrošača

Količina novaca koju neke farmaceutske kompanije ulažu u promociju vlastitih proizvoda debelo premašuje svote koje ulažu u istraživanja pojedinih lijekova. 2005. godine je u SAD-u na farmaceutski marketing potrošeno 30 milijardi dolara i to redom: 56 % za besplatne uzorke, 25 % na plaće farmaceutskih prodajnih predstavnika koji promoviraju lijekove izravno liječnicima, 12.5 % za DTCA, 4 % na marketing u bolnicama i 2 % na reklame u medijima. *Direct-to-consumer (Pharmaceutical) Advertising* ili DTC(P)A je najuspješniji način oglašavanja, a glavna

meta tog oblika *farmapropagande* je potrošač, odnosno pacijent. U posljednjih nekoliko desetljeća DTCA je doživio svoj procvat (u SAD-u je od 1996. do 1999. doveo do porasta u propisivanju lijeka od 13 % do 22 %, ovisno o lijeku) te je danas najistaknutiji način 'zdravstvene komunikacije' s kojim se susrećemo. Unatoč tome što DTCA i dalje čini manji udio u budžetu izdvojenom za marketing, najbrže je rastući promotivni izdatak većine farmaceutskih kompanija. Istraživanja pokazuju da je utjecaj DTCA na zdravlje zajednice istovremeno blagotvoran i štetan. Zagovaratelji tog oblika promoviranja lijekova ističu kako on služi

educiranju pacijenata, uključuje ih u medicinske odluke te povećava vjerojatnost da će pacijent slijediti medicinske upute. Protivnici DTCA-a tvrde da DTCA prvenstveno služi nagovaranju pacijenata na korištenje određenog pripravka, te da se time promovira neprikladno korištenje lijekova i odvraća pacijente od boljih alternativa. Postoje brojne negativne kritike na račun postojećih pravnih regulativa kao previše popustljivih i neadekvatno provedenih. Prema WHO-u, konflikt interesa između opravdanih poslovnih ciljeva proizvođača, potreba dobavljača poput bolnica i pacijenata oko toga koji će se lijek i kako odabrati te kako će

Direct-to-consumer (Pharmaceutical) Advertising ili DTC(P)A je najuspješniji način oglašavanja, a glavna meta tog oblika farmapropagande je potrošač, odnosno pacijent.

© gpointstudio, <http://www.canstockphoto.com/>



se najracionalnije koristiti uvijek će postojati. Ovo je naročito istina tamo gdje su farmaceutske kompanije glavni izvor informacija o tome koji su lijekovi najučinkovitiji. Čak i u Ujedinjenom Kraljevstvu, gdje medicinska profesija dobiva više neovisnih i javno financiranih informacija nego većina drugih zemalja, 50 puta više novaca se ulaže na promotivne kampanje od strane farmaceutskih kompanija nego što država izdvaja za informiranje javnosti o zdravlju.

Iz ordinacije

Liječnici, posebice oni primarne zdravstvene zaštite, u svakodnevnom su radu opterećeni velikim brojem pacijenata i gomilom administrativnog posla poput pisanja doznaka za različita pomagala, a usporena računala i lijeni *software* nimalo im to ne olakšavaju. Razumljivo je da nemaju ni vremena, ni energije provjeravati informacije o (novim) lijekovima koje dobivaju putem uobičajenih kanala – predstavnici, promocije na kongresima i sl. Ne propitujući te izvore informacija, te ne dajući se i sami u potragu za drugim, nezavisnim izvorima, liječnici se u pravilu pasivno priključuju dominantnoj struji u kojoj farmaceutska industrija vodi glavnu riječ po pitanju propisivanja lijekova. Kad bi svaki liječnik promišljao i kritički pristupao svakoj medicinskoj

informaciji koja dolazi do njega putem različitih kanala mogao bi se uistinu ostvariti uspjeh, a to je zaštita pacijenata od nepotrebnog i u nekim slučajevima štetnog konzumiranja lijekova. Međutim, većina je liječnika zbog gore navedenih razloga jednostavno primorana dignuti ruke od takvog pokušaja jer kada bi svakodnevno pristupali problematici na taj način ne bi imali vremena u sezoni gripe tijekom jednog radnog dana pregledati osamdesetak, pa čak i više, šmrcavih pacijenata. S druge strane, postoje i oni koji su se voljno priključili dominantnoj struji i s njom aktivno surađuju. Prije nekoliko godina čak četvrtina liječnika zaposlenih u javnom sektoru na neki je način profesionalno surađivala s farmaceutskom industrijom. Prema službenim podacima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), 2012. godine je 2961 liječnik u RH primio honorar od farmaceutske industrije te je ukupan iznos koji im je uplaćen u istoj godini iznosio 28 083 396 kuna. Postavlja se i pitanje koliko se zapravo lijekova propisuje po defaultu? Prakticiramo li 'defenzivnu medicinu' zbog straha od

tužbe? Primjer toga svakako bi bilo propisivanje antibiotika u situacijama kada je liječnik gotovo posve siguran da je riječ o virusnoj respiratornoj infekciji. Zdravstvena politika sve se više zalaže za plan da se smanji potrošnja antibiotika te da se oni ne propisuju u situacijama kada to doista nije potrebno, primjerice u slučaju viroza. To je važno ne samo zbog uštede i izbjegavanja nuspojava već i kao prevencija razvoja rezistencije bakterija na antibiotike. Uz veliku potrošnju antibiotika kojoj smo danas svjedoci, uskoro bismo mogli početi gubiti bitku s bakterijskim bolestima. Nažalost, na ovom području i dalje nemamo učinkovite regulacije te se u svakodnevnoj praksi antibiotici i dalje prečesto propisuju pa govorimo o tzv. trendu propisivanja lijekova.

Koja je granica zdravlja i bolesti?

Lijekovi se danas prepisuju u sve većim količinama. S jedne je strane to sasvim logično – populacija stari te se broj kroničnih bolesnika s višestrukim komorbiditetima neprestano povećava. Ipak, nevjerojatno je da su svi 'potrošači' ujedno i bolesnici. Širenjem indikacija lijekova, a posebice širenjem definicija bolesti sve se više brišu granice između bolesti i zdravlja, a lijekovi imaju sve širu i širu primjenu. Posljednjih su godina najprodavanija i, shodno s tim, najprofitabilnija skupina lijekova hipolipemici. Statini, lijekovi čiji je učinak smanjenje



Pacijenti izdvajaju za zdravstveno osiguranje, informacije o liječenju dobivaju iz različitih izvora upitne pouzdanosti te u ordinaciji žele ostvariti svoja prava – žele dobiti svoj lijek i nezadovoljni su ako iz ordinacije odšetaju praznih ruku.

© Greatsky, <http://www.canstockphoto.com/>

Širenjem indikacija lijekova, izmjenama referentnih vrijednosti te proširenjem definicija bolesti sve se više brišu granice između bolesti i zdravlja, a lijekovi imaju sve širu i širu primjenu.

vrijednosti kolesterola u krvi (kako ukupnog tako i aterogenog LDL-a), u početku su bili propisivani za sekundarnu prevenciju pacijentima s hiperkolesterolemijom i srčanom bolešću. Postupno su se počeli primjenjivati za primarnu prevenciju vaskularnih bolesti što je objašnjeno njihovim antiaterosklerotskim (protuupalnim, antioksidacijskim i antitrombotičnim) učinkom. Danas je lista indikacija za primjenu statina puno 'deblja' te su oni indicirani kod svih koronarnih bolesnika i dijabetičara (čak i onih bez hiperkolesterolemije), u stanjima nakon moždanog udara, zdravim osobama s povećanim kardiovaskularnim rizikom te onima bez kardiovaskularnog rizika, ali s blagom hiperkolesterolemijom. Osim povećanja broja indikacija, u posljednjem smo desetljeću doživjeli promjenu referentnih vrijednosti lipidograma. Snižavanjem ciljnih granica kolesterola u krvi, proširuju se granice bolesti i plete se mreža u koju se hvataju mnogi zdravi ljudi. Mjesečna terapija atorvastatinom za jednog pacijenta u Hrvatskoj iznosi više od 250 kuna, što znači da godišnja terapija za 100 tisuća pacijenata iznosi više od 300 milijuna kuna. Je li enormna potrošnja i popularnost statina opravdana njihovom učinkovitošću? Učinkovitost bilo kojeg lijeka u određenoj populaciji morala bi se moći utvrditi na temelju objektivnih kliničkih studija. Međutim, koliko su te studije objektivne i koliko žele uistinu zaštititi pacijente, a koliko su pristrane, *profarmaceutske*? Pozitivan ishod ispitivanja lijeka je četiri do pet puta češći kad ga plaća farmaceutska industrija nego kad ga financira javni novac. Zanimljivo, u *statistikim studijama* žene su izrazito slabo zastupljene, ali su indikacije za propisivanje statina kod žena jednake onima za muškarce, bez iznimke. S obzirom na to da se vodi *globalni rat protiv kolesterola* veliki je broj zdravih žena potrošač ovih lijekova što znači da su izložene svim nuspojavama statinske terapije poput oštećenja jetre i bubrega, rabdomiolize i sl. No, što s *globalnim ratom protiv depresije*? U Velikoj Britaniji je u razdoblju od 1975. do 1998. godine propisivanje antidepresiva više nego udvostručeno. Jesmo li uistinu postali *toliko* bolesniji ili ovdje isto vrijede ista pravila kao za statine pa se i neka normalna stanja, poput žalovanja, doživljavaju kao bolest?



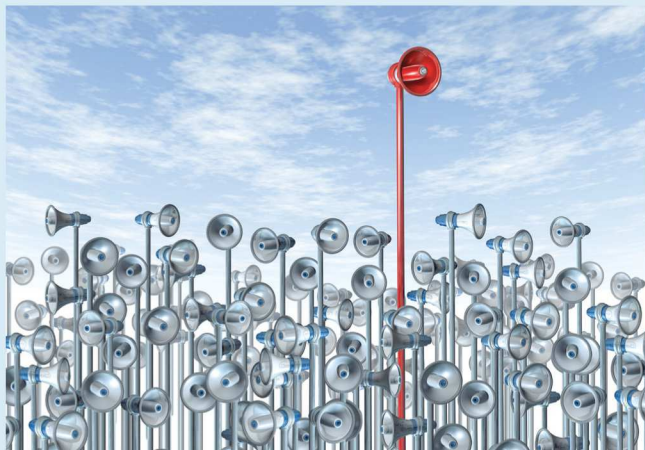
Autor: Andro Tvrdić

Tko je glavni krivac?

Neupitna je činjenica da su proizvođači farmaceutskih kompanija umnogome pridonijeli zdravlju populacije. Prije otkrića insulina i njegove široke dostupnosti, za koju je direktno bila odgovorna njegova masovna proizvodnja u farmaceutskoj industriji, očekivano trajanje života dijabetičara iznosilo je svega nekoliko mjeseci. Nekad je proizvodnja u pojedinoj *farmakompaniji* bila fokusirana na određenu skupinu lijekova ili čak samo jedan lijek. Danas svi proizvode sve, izgubio se fokus i specifičnost. Svima je cilj što više proizvesti i prodati. Pojedini generički lijek se na hrvatskom tržištu može naći u čak više od deset oblika. Kako bi se smanjilo opterećenje na zdravstveni sustav, liječnici su u tim situacijama primorani propisati najjeftiniji tvornički lijek što je u potpunosti opravdano. Činjenica je da i sami pacijenti traže medikamentoznu terapiju i vrše pritisak na liječnika da istu propišu, čak i onda kad bi simptomatska terapija bila sasvim dovoljna. Pacijenti izdvajaju za zdravstveno osiguranje, informacije o liječenju dobivaju iz različitih izvora upitne pouzdanosti te u ordinaciji žele ostvariti svoja prava – žele dobiti svoj lijek i nezadovoljni su ako iz ordinacije odšetaju praznih ruku. Medicina bi sasvim izgubila svoj značaj za čovječanstvo i bila bi znatno manje efikasna da ne postoji farmakoterapija. Liječnici koji ju propisuju trebaju u svakoj situaciji na prvo mjesto staviti zdravlje svog pacijenta, moraju se truditi biti dovoljno informirani i kritični prema informacijama koje do njih dolaze i odoljeti svim primamljivim ponudama koje im kucaju na vrata. Zadatak nije lagan.

LITERATURA:

1. Frosch DL, Grande D. Direct-to-consumer advertising of prescription drugs LDI Issue Brief 2010;15(3):1-4
2. Gajski L. Lijekovi ili priča o obmani. Knjižara Ljevak 2009
3. Kessler et al. Therapeutic-class wars – drug promotion in a competitive marketplace. NEJM 1994;331:20
4. Rosenthal et al. Demand Effects of Recent Changes in Prescription Drug Promotion. FHEP 2003;6:1
5. Ventola C. Direct-to-consumer Pharmaceutical Advertising: Therapeutic or Toxic? P.T. 2011



© focalpoint, <http://www.canstockphoto.com/>

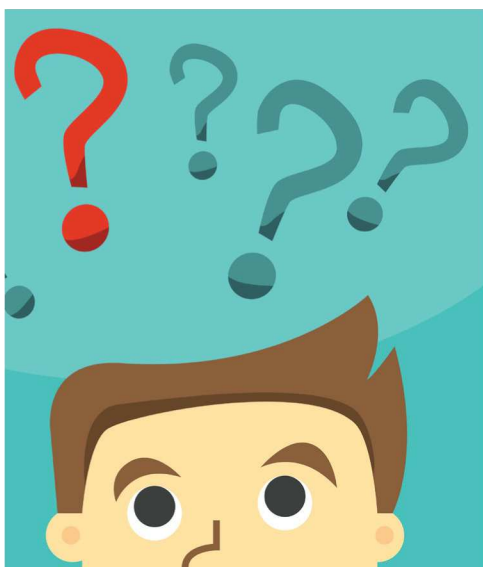
Intervju s liječnicima zaposlenima u farmaceutskoj industriji

IZ PRVE RUKE



© yurramos / canstockphoto.com

Piše: Filip Lončarić



© sabelskaya / canstockphoto.com

Tijekom studija samo se kratko susrećemo s područjima koja se bave razvojem, proizvodnjom i distribucijom lijekova. Još rjeđe dolazimo u kontakt s liječnicima zaposlenima u farmaceutskoj industriji. U glavama mnogih od nas postavlja se pitanje čime se sve može baviti liječnik nakon završenog studija u slučaju da ga zanima rad u ovome području. Odgovor je uistinu opsežan. Postoji niz poslova koji uključuju dizajn studija i izvješćivanje o studijama lijekova, praćenje sigurnosti i nuspojave lijekova, rad u regulaciji same industrije. Makar ne postoji klasični kontakt s pacijentima, liječnik se i dalje bavi medicinskim, kliničkim pitanjima. S druge strane zaposlenje je moguće i u organizacijskim i marketinškim sektorima u obliku savjetodavne uloge. Kao razlog odabira farmaceutske industrije kao radnog mjesta navode se želja za sudjelovanjem u zdravstvenoj skrbi na opsežnijoj razini, za sudjelovanjem u znanstvenim istraživanjima te interes za održavanjem svježine vlastitog znanja u određenom području. Neki se žele udaljiti od kliničkog rada te im se privlačnima čine mogućnosti putovanja. Medicinar je razgovarao s dva liječnika zaposlena u farmaceutskoj industriji: s dr. Mariom Radićem Filipovićem koji obavlja funkciju voditelja prodaje u tvrtki Jadran Galenski laboratorij u segmentu koji obuhvaća ginekologiju, pedijatriju, dermatologiju i ORL te s dr. Valentinom Galkowski koja je 2014. započela svoju karijeru u Plivi u području farmakovigilancije. Zanimao nas je njihov osobni pogled na svijet farmaceutske industrije i na poslove kojima se bave.

Intervju s dr. Mariom Radićem Filipovićem

M: Kako ste se i kada odlučili za karijeru u farmaceutskoj industriji?

Nakon završetka studija medicine u Zagrebu, iz obiteljskih sam se razloga vratio u Split. Nažalost, punih devet mjeseci proteklo je od stjecanja diplome do dobivanja redovnog staža, koji je onda trajao pune dvije godine. Odradio sam staž i položio državni ispit, a zatim sam kratko vrijeme radio na zamjenama u ambulantama opće medicine. Javljao sam se na natječaje za specijalizacije iz pedijatrije, otorinolaringologije, interne medicine... S vremenom je postalo očito da specijalizaciju neću dobiti redovnim putem te sam, suočen s činjenicom da je početkom 2001. godine nas liječnika samo u Splitu bilo oko stotinjak na Zavodu za zapošljavanje, odlučio okrenuti stranicu i pokušati dobiti radno mjesto u farmaceutskoj tvrtki. Namjera mi je bila da, barem privremeno, osiguram egzistenciju i pričekam „bolja vremena“ za povratak u kliničku medicinu. Na natječaj za jedno radno mjesto suradnika Jadran Galenskog laboratorija u Splitu prijavilo se preko 60 kandidata. Nakon tri kruga testiranja imao sam sreću da su se odlučili za mene i, eto, već 15 godina sam „privremeno“ u ovom poslu i to u istoj tvrtki.

M: Čime se točno bavite i kako izgleda prosječan radni dan u predstavništvu jedne farmaceutske tvrtke?

U početku sam radio kao stručni suradnik na terenu Dalmacije, zatim sam nekoliko godina proveo na mjestu Voditelja stručnih suradnika, a trenutno sam na poziciji Voditelja prodaje u segmentu koji obuhvaća ginekologiju, pedijatriju, dermatologiju i ORL te pokrивam teren čitave Hrvatske. Stručni suradnik ima dnevno zadanih desetak posjeta liječnicima ili farmaceutima. U posjetima kolegama promovira lijekove, prenosi rezultate studija i dotiče se drugih stručnih tema. Moj radni tjedan obično započinje čitanjem i odgovaranjem na *mailove*, planiranjem aktivnosti za predstojeće dane i nekolicinom telefonskih razgovora sa suradnicima i klijentima. Posao uključuje puno putovanja, što znači da ujutro sjednem u auto, dođem do recimo Zagreba, pređem u auto kolege i s njim odlazim na teren, u obiliske ambulanti i bolnica. Tu su još i brojni sastanci, edukacije, a sve je više i administrativnih poslova. Uglavnom, dan brzo prođe.



© noppadol / canstockphoto.com



Mario Radić Filipović, dr. med
Jadran Galenski Laboratorij

M: Koje su prednosti posla kojim se bavite u odnosu prema drugim zanimanjima u području medicine?

Stručnost i komunikacijske vještine te inicijativa, prilagodljivost i spremnost na stalno učenje su kvalitete koje moraju imati svi koji rade ovaj posao, dakle bez obzira jesu li liječnici ili farmaceuti. Posao je dinamičan, uključuje puno kontakta s liječnicima i farmaceutima te brojna putovanja. Česte su dodatne edukacije, sudjelovanja na kongresima, simpozijima, seminarima, a sve to je pokriveno od strane tvrtke. Prednost su, naravno i službeni automobil, mobitel i laptop. U slučaju izrazito lošeg vremena, može se i promijeniti plan za taj dan te se ne mora otići na teren. Nema dežurstava!

M: Što biste naveli kao glavne mane?

Sve ima i drugu stranu medalje. Dok prosječan vozač godišnje odvozi između 5 i 10 tisuća kilometara, ja sam u auto više od 60 000 km godišnje, a tome treba dodati i vrijeme provedeno u vozilima kolega i suradnika te putovanja avionom i autobusom. Planovi prodaje uvijek su visoki i teško dostižni. Kako država ne stimulira domaću farmaceutsku industriju, premda ona zapošljava velik broj visoko kvalificiranih ljudi, zahtjevi su u ovom poslu su iz dana u dan sve veći i sve je teže raditi u tim uvjetima. Ne ostaje puno prostora ni vremena za opuštanje, i stres je sve prisutniji.

M: Kako vi komentirate stanje farmaceutske industrije u Hrvatskoj s obzirom da smo malo tržište u usporedbi s nekim drugim zemljama?

Farmaceutska industrija svakako je jedna od ključnih industrija za razvoj i napredak nacionalne ekonomije i smatram da bi to svaka Vlada trebala znati. Postoje brojni mehanizmi u rukama Vlade koji bi mogli pokrenuti gospodarstvo, pa tako i stimuliranje domaće farmaceutske industrije. Otkad smo ušli u EU, brojne strane tvrtke



značajno su smanjile broj ljudi koje ovdje zapošljavaju jer imaju urede u susjednim zemljama iz kojih pokrivaju i Hrvatsku. Što se hrvatskih farmaceutskih tvrtki tiče, prostora za daljnji napredak, zapošljavanje i izvoz ima, ali trebalo bi ih biti i više. Nadam da će budućnost donijeti pozitivne pomake i stimulativne mjere od strane onih na čelnim državnim funkcijama.

M: Ima li prostora za doktore medicine u farmaceutskoj industriji u Hrvatskoj? Koje su opcije za mlade doktore u ovom području?

Čini mi se da se trend zapošljavanja doktora medicine u farmaceutskoj industriji zadnjih godina mijenja. Primjećujem da je sada sve više doktora veterinarske medicine, očito je tamo situacija puno teža što se tiče zapošljavanja nego što je slučaj s liječnicima. Ipak, za one koji se žele okušati u ovom području, opcije su brojne: od rada na promociji lijekova, sudjelovanja u izradi raznih studija, farmakovigilanciji, pravnoj regulativi...

M: Postoji li predrasuda o radu u farmaceutskoj industriji? Mislite li da studenti medicine nakon fakulteta pokazuju interes za rad u ovom području?

Vjerujem da su predrasude u vezi ovog posla vezane za ono što se izvana vidi: uglavnom mladi, lijepo odjeveni ljudi koji voze dobre aute i putuju.

Kod pacijenata predrasude su još i veće jer nas shvaćaju kao trgovačke putnike koji nešto prodaju njihovim liječnicima, a usput im krađu vrijeme. Povremeno i mediji donose senzacionalističke članke o sprezi liječnika i farmaceutske industrije što samo dodatno narušava ugled i jednima i drugima. Naravno, to je samo vanjština i jedna strana medalje, posao je vrlo zahtjevan i stresan i nisam siguran da su studenti dobro informirani o našem radu pa se nadam da će i ovaj intervju pomoći u razbijanju svih predrasuda o našem poslu.

M: Što biste savjetovali kolegama koji razmišljaju o radu u ovom području?

Mladim kolegama želim da nakon fakulteta odmah dobiju staž i specijalizaciju! Ukoliko im to ne uspije isprve, prije nego razmotre drugu opciju koja je nažalost po ovu državu sve aktualnija - a to je odlazak u inozemstvo; pokušajte se javiti na natječaj neke od farmaceutskih tvrtki. Nude vam dinamičan, pristojno plaćen posao uz mogućnost napredovanja. Pa ako vam se sviđa, ostanite. U slučaju da vam ne sviđa, dobit ćete nova znanja i iskustva te upoznati zdravstveni sustav i s njegove druge strane. Shvatit ćete kako funkcionira farmaceutska industrija bez koje ionako nema ni praktične medicine. Nakon tog iskustva se opet pokušajte vratiti u žrvanj našeg zdravstvenog sustava. Sretno!

Intervju sa dr. Valentinom Galkowski

M: Jeste li već tijekom studija medicine prepoznali svoj interes za rad u farmaceutskoj industriji? Kada ste donijeli tu odluku i što vas je na nju motiviralo?

Nisam razmišljala o radu u farmaceutskoj industriji tijekom studija jer mi je jedina asocijacija na to područje bilo farmaceutsko predstavništvo - a to me nije zanimalo. Sama farmakologija kao predmet bila mi je jako draga, ali sam zapravo u doba studija bila zalučena neuroznanostu i nadala sam se poslu na fakultetu. Danas pohađam poslijediplomski studij iz područja neuroznanosti, ali sam spletom okolnosti, kada je riječ o radnom mjestu, krenula u drugom smjeru. Nakon niza razočaranja na natječajima za dodjelu specijalizacije, svoje sam mjesto pronašla u Plivi, odnosno Tevi.



© AUTOR: Antun Vukčević

Valentina Galkowski, dr. med
Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

M: Od 2014.g radite u Plivi na odjelu za praćenje nuspojava lijekova. Kako izgleda tipičan dan na poslu?

Na odjelu farmakovigilancije radim od studenog 2014. godine. Moj posao je posao *periodic safety update report printera*, ili svakodnevije rečeno - posao *PSUR* pisara. Bavim se pisanjem najopsežnijeg oblika periodičkog izvješća u kojem se prate

nuspojave prijavljene na određeni lijek ili drugi proizvod, literaturni članci na istu temu objavljeni u danom periodu za koje se piše izvješće, prodaja proizvoda, izmjena regulativa, a ponekad i povlačenje proizvoda s tržišta. Krajnji cilj zapravo je odrediti ravnotežu između koristi i rizika primjene lijeka, odnosno procijeniti je li došlo do promjena u tom omjeru. Najteži izvještaj koji sam do sada pisala bio je za *fentanyl*, i to za *fentanyl* u novoj transmukozalnoj formulaciji. Takav izvještaj piše se jednom godišnje, u ovom slučaju u svibnju, i premda veoma zahtjevan, uvelike je oplemenio moja znanja te sam stekla vrijedno iskustvo pišući ga. Izvješća o sigurnosti lijekova razlikuju se ovisno o tome koja ih agencija za lijekove potražuje te o tome je li riječ o originalnom proizvodu tvrtke ili generičkoj inačici. Osim toga, bavimo se takozvanom *detekcijom signala*. To je u suštini praćenje nuspojava prijavljenih na određeni proizvod na mjesečnoj osnovi te procjena jesu li one uistinu vezane za proizvod te radi li se o nuspojavi koju ćemo na kraju dodati u dokument o sigurnosti tog lijeka. Svaka nuspojava utječe na spomenuti *benefit-risk balance* lijeka tako da se radi o vrlo važnim odlukama za proizvođača, ali i pacijenta. Uz to, obavljam i posao *safety physiciiana*, pa mi nijedan radni dan nije isti.

M: Spomenuli ste i posao safety physiciiana. Možete li objasniti o kakvom se radnom mjestu radi?

Posao *safety physiciiana* je nešto drugačiji, a meni i zanimljiviji. Naime, *safety physician* je liječnik koji prati jedan proizvod i njegovu sigurnost tijekom razvoja, ali i u post-marketingovom razdoblju. Također, *safety physiciiana* pišu takozvane *health hazard assessmente*. To su dokumenti koji se pišu kada dođe do, na primjer, kontaminacije određene serije lijeka, promjene svojstava i slično. Zadaća *safety physiciiana* je procijeniti utječe li incident na sigurnost pacijenata te je li potrebno da se čitava serija povuče s tržišta. Naravno, to je samo maleni dio farmakovigilancije.

M: Kako se prijavljuju nuspojave lijekova i kako se zdravstveni radnici potiču da sudjeluju u sustavu? Postoji li obaveza prijavljivanja sumnje na nuspojavu?

Prijavlivanje nuspojava se razlikuje od zemlje do zemlje, no temeljni princip je zajednički. Osoba koja prijavljuje nuspojavu može, ali i ne mora biti zdravstveni djelatnik. Po kontaktiranju centra za prijave nuspojava, liječnik koji ima funkciju *Local Safety Officer*a preuzme slučaj, kategorizira



© noppadol / canstockphoto.com

ga kao „ozbiljnog“ po zadanim kriterijima, ili „manje ozbiljnog“, a zatim *Data Entry tim* unosi slučaj u bazu te je on spreman za daljnji pregled. Također postoji poseban registar za proizvode koji se koriste u trudnoći ili nekim drugim specifičnim situacijama. U tim se situacijama još kompleksnije razmatraju nuspojave. Za neke originalne proizvode postoje programi u kojima pacijenti daju povratnu informaciju o proizvodu tako da ih medicinske sestre kontaktiraju i po potrebi prijavljuju nuspojave.

M: Kako biste opisali trenutno stanje farmakovigilancije i u kojem smjeru mislite da bi se područje moglo razviti?

Farmakovigilancija je relativno mlada grana farmaceutske industrije. Područje je zapravo stvoreno 60-ih godina nakon mračne priče koja je povezala pojmove talidomid i fokomeliju – vjerujem da više – manje svi znaju za tu epizodu. Kao područje

farmakovigilancija se izuzetno brzo i bogato razvija. Dapače, u ovom kratkom vremenu što radim u Tevi već vidim promjene i moram priznati da stalno učim. Forma izvještaja se kontinuirano mijenja, količina posla se kontinuirano povećava, a i mijenja se uloga *safety physiciiana* koji se počinju baviti širim spektrom poslova.

M: Kako vaši kolege s fakulteta gledaju na područje kojim se bavite? Biste li preporučili svoje područje mlađem kolegi ili kolegici?

Nisam baš sigurna kako kolege gledaju ovo područje jer mislim da smo jako neupućeni u temu farmakovigilancije. Kada sam se prijavljivala za posao, nisam ni sama u potpunosti poznavala taj pojam. Ako ništa drugo, definitivno bih preporučila da iskuse područje ukoliko ih privlači. Na svakome je da vidi hoće li se naći u tome ili ne.

M: I na kraju, procjenjujete li da je rad u farmaceutskoj industriji za vas trajan izbor karijere?

U slučaju da se ostvare planovi koje trenutno imam i ukoliko ostvarim napredak koji želim, ovo je moj definitivni izbor. No, budući da je rad u farmaceutskoj industriji svojevrсна lutrija i ništa nije sigurno, zadržavam mogućnost da se jednog dana ponovno prijavim na natječaju za neku specijalizaciju. Za svaki slučaj.



© Kakigori / canstockphoto.com

AGENCIJE ZA LIJEKOVE.

Piše: Petra Radić

Agencije za lijekove predstavljaju odgovorna tijela kojima je glavna svrha promoviranje i zaštita zdravlja kroz reguliranje i nadzor nad sigurnošću lijekova, hrane i bilo kakvih drugih tvari koje bi trebale služiti na korist čovjeku. Nastale su spontano: paralelno s razvitkom farmaceutske industrije, uvidjela se i potreba za odjeljivanjem ljekovitih preparata od onih koji to nisu. Premda se agencije za lijekove čine sveprisutnima u zapadnjačkom svijetu, podaci iz 2005. godine govore da u Africi samo 7% subsaharskih zemalja ima bilo kakav oblik regulative nad medicinskim proizvodima. WHO je 2001. godine započeo s objavljivanjem svjetskih smjernica za regulaciju medicinskih proizvoda, koje služe državama koje nemaju nužno svoje vlastite pravilnike. Jednako tako, postoje udruženja država kao što je Asian Harmonisation Working Party (AHWP), koja svojim radom zamjenjuju u nekim aspektima nacionalne institucije prilikom odobravanja medicinskih proizvoda. Bitno je napomenuti kako Hrvatska ima svoju krovnu organizaciju koja se bavi regulativom lijekova, a to je HALMED, nastao po uzoru na američku Food and Drug Administration, poznatiju i kao FDA.

© Baitong333 / canstockphoto.com



ZA SIGURNIJU BUDUĆNOST

FDA, savezna agencija američkog Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi, osnovana je 1906. godine. Njezin osnutak povezan je s usvajanjem Zakona o hrani i lijekovima čime je zabranjen međudržavni transport takozvane „krivotvorene“ robe, one koja sadržajem ne odgovara deklaraciji koju nosi. Zakon za čije je provođenje FDA zadužena, bio je tek prvi u nizu pravnih akata koje je Senat u godinama koje su slijedile bio primoran usvajati i mijenjati kako bi

pratio razvoj industrije, ali i spriječio ponavljanje nekih tragedija. Više od 100 ljudi preminulo je zbog konzumacije sulfanilamida 1937. godine, dotad korištenog u obliku tableta za liječenje streptokoknih infekcija, u obliku otopine jer je kao otapalo upotrijebljen otrovni dietilenglikol, poznat i kao antifriz. Tijekom godina na tržištu su se znali naći proizvodi poput maskare koja uzrokuje sljepilo te beskorisni lijekovi koji su bili promovirani kao spas od tuberkuloze ili dijabetesa. Regulative su postrožene i SAD je izbjegao talidomidsku tragediju koja je 1959. godine pogodila Europu. Dr. Frances Oldham Kelsey, jedan od zaposlenika agencije, na temelju vlastitih sumnji u sigurnost lijeka i postojećih zakonskih okvira prvi je odbio dati odobrenje za lijek te je FDA u konačnici zaustavila plasman lijeka na američko tržište. U svojoj stoljetnoj povijesti FDA je nastojala, potpomognuta drugim organima vlasti, spriječiti ponavljanje grešaka. S druge strane, kao jedan od ključnih problema isticane su i birokratske zavrzlake. Zabrinutost zbog duljine trajanja postupka odobrenja za stavljanje u promet lijekova dosegla je vrhunac 1980-ih s pojavom epidemije AIDS-a. Udruge HIV aktivista optužile su FDA da nepotrebno odgađa odobrenje lijekova za borbu protiv HIV-a. Kao odgovor na navedene kritike, Senat i FDA objavili su novi pravilnik za ubrzanje tog postupka kada su u pitanju po život opasne bolesti. Danas to podrazumijeva sve dijagnostičke i terapijske postupke kojima se može smanjiti smrtnost od bolesti poput AIDS-a, Alzheimerove bolesti, zatajenja srca i malignih oboljenja.

FDA, TRI MOĆNA SLOVA

FDA pod svojom jurisdikcijom ima ne samo lijekove na recept, bezreceptne lijekove, cjepiva i krvne pripravke, već i medicinske uređaje, kozmetiku, dodatke prehrani i prehrambene proizvode, duhanske proizvode, pa i životinjsku hranu i veterinarske proizvode. Jasno je kako ova agencija ima snažan utjecaj na život pojedinca, pa i njegovog kućnog ljubimca. Ovlaštena od strane Kongresa, provodi brojne zakone i

FDA pod svojom jurisdikcijom ima ne samo lijekove na recept, bezreceptne lijekove, cjepiva i krvne pripravke, već i medicinske uređaje, kozmetiku, dodatke prehrani i prehrambene proizvode, duhanske proizvode, pa i životinjsku hranu i veterinarske proizvode, laptope, mobitele, lasere...

propise te je čak uključena u kontrolu tržišta lasera, laptopa, mobitela, prezervativa, a posjeduje i nadzor nad spermom doniranom u procesima potpomognute oplodnje. Primjerice,

kako bi mobitel uopće mogao biti prisutan na tržištu, uz druge certifikate mora dobiti i odobrenje od FDA kojim se utvrđuje da ne emitira po zdravlje štetno zračenje. S druge strane, FDA u sklopu nadzora nad proizvodima od ljudskih stanica i tkiva, provjerava i doniranu spermu i oocite. Prema pravilniku kojim se određuje je li osoba prikladna za donaciju, FDA zadržava pravo testirati donora na cijeli niz bolesti i donirani sadržaj te osobe podvrgnuti inspekciji. FDA predvodi Povjerenik za hranu i lijekove, kojeg imenuje predsjednik uz savjet i suglasnost Senata, a on pak izvješćuje o svemu Tajnika zdravstva i socijalne skrbi, pri istoimenom Ministarstvu. Povjerenici su većinom liječnici, mahom internisti i klinički farmakolozi, no postoje među njima i farmaceuti i pravnici. Svi se oni već dugi niz godina na ovaj ili onaj način bave lijekovima. Mandat nije strogo definiran te je praksa da osoba ostaje na čelnome mjestu FDA dok to želi i dok uživa povjerenje Senata. Financije su svakako jedna od najbitnijih stavki u postojanju bilo kakve institucije pa je važno reći i o



© svanhorn / canstockphoto.com

kojim novčanim sredstvima FDA odlučuje. FDA regulira više od 1 bilijun (tisuću milijardi) dolara vrijednu robu, što čini oko 25% izdataka potrošača u SAD-u. Agencija sama odlučuje o financijama potrebnima za iduću fiskalnu godinu, a za 2014. godinu taj iznos bio je 4.7 milijardi američkih dolara. Otprilike 2 milijarde osiguravaju farmaceutске tvrtke, čiji rad izravno ovisi o odlukama institucije koju financiraju. Ostatak novca osigurava američka vlada putem odluka donesenih u Senatu.

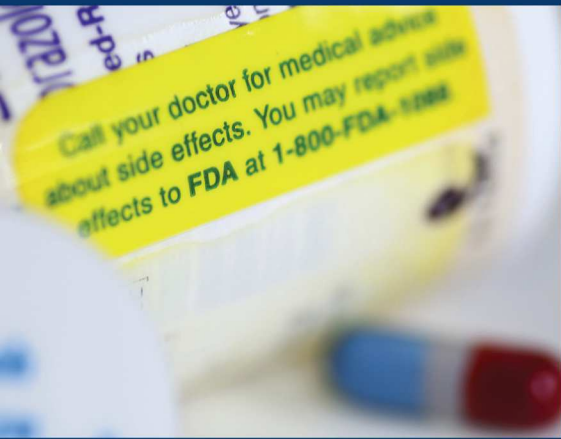
„FDA APPROVED” SKANDALI

Danas sintagma „FDA approved” otvara gotovo sva vrata. Budući da se radi o agenciji koja uživa velik ugled, ne čudi kako skandali vezani uz te dvije riječi odjekuju cijelim svijetom. Za početak je bitno razlučiti dva pojma, a to su *FDA cleared* i *FDA approved*. Prvi pojam zapravo definira proizvode koji su u svim svojim svojstvima jednaki proizvodima koji se nalaze na tržištu, dok pojam odobrenja znači da se radi o novome proizvodu za koji još nije u potpunosti dokazano da je siguran i efektivan te on podliježe danjem istraživanju i provjerama. Čitajući te stroge definicije, laici očekuju da se uz svu tu silnu regulativu ne može potkrasti kakva greška, no realnost je drugačija. Dvojica istraživača zaduženih za sigurnost lijekova u javnost su 2009. godine plasirali informaciju kako se na etiketama pojedinih lijekova ne nalaze sve vitalne informacije. To nažalost nije novost. Na tržište je 1999. godine izašao NSAID naziva Vioxx. Označen kao *FDA approved*, lijek je ubrzo privukao pažnju zbog povećanja učestalosti infarkta miokarda u korisnika lijeka. Tek

Europska agencija za lijekove (EMA) usklađuje rad postojećih nacionalnih regulatornih tijela. Time se smanjuju godišnji troškovi farmaceutskih tvrtki za oko 350 milijuna eura te se omogućuje ujednačenija zdravstvena skrb na razini čitave europske zajednice



© Autorica: Tea Reljanović



© JohnKwan / canstockphoto.com

je 2004. godine došlo do konačne potvrde štetnosti lijeka, kada se već preko 25 milijuna Amerikanaca njime liječilo. Vjeruje se da je preko 38 000 Amerikanaca umrlo uslijed korištenja lijeka, a da ih 160 000 ima trajne posljedice. Vjerojatno je poduža lista grijeha koje je napravila FDA, no zapravo je javnost uskraćena za veliku većinu informacija. One koje i ugledaju svjetlo dana često su frizirane kako ne bi nastala općenarodna pomutnja. Bilo kako bilo, životi, ali i smrti mnogih su u njihovim rukama.

NA STAROM KONTINENTU

Europska agencija za lijekove (EMA) je agencija Europske unije za procjenu medicinskih proizvoda, utemeljena 1995. zahvaljujući sredstvima Europske unije i farmaceutske industrije, kako bi se uskladio rad postojećih nacionalnih regulatornih tijela. Time se smanjuju godišnji troškovi farmaceutske tvrtke za oko 350 milijuna eura te se omogućuje ujednačenija zdravstvena skrb na razini čitave zajednice. EU je proizvođač približno jedne trećine novih lijekova na svjetskom tržištu svake godine, a EMA koordinira provjeru i praćenje proizvoda, razvoj smjernica te pruža znanstvene savjete sponzorima. Odbor uključuje po jednog predstavnika svake od 28 zemalja članica, dva predstavnika Europske komisije, dva predstavnika Europskog parlamenta, dva predstavnika udruga pacijenata, jednog predstavnika liječničkih organizacija i jednog predstavnika udruga veterinara. Agencija ustrojava decentralizira svoju znanstvenu procjenu lijekova, radeći kroz mrežu

od oko 4500 stručnjaka u cijeloj EU. Postupak kojim EMA ostvaruje ranije spomenute uštede za farmaceutske tvrtke i bolju skrb jest centralizirani postupak koji tvrtkama omogućava podnošenje jednog zahtjeva Agenciji za dobivanje centraliziranog marketinškog odobrenja, koje vrijedi u svim zemljama članicama EU i Europskog gospodarskog prostora (EEA). On je obavezan za sve lijekove dobivene biotehnoškim procesima, kao i za

praćenja sigurnosti primjene lijekova u RH. Hrvatska se nalazi među prvih deset država prema broju zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave lijekova na milijun stanovnika, što pokazuju najnoviji podaci Uppsala Monitoring Centra (UMC), suradnog centra Svjetske zdravstvene organizacije koji vodi svjetsku bazu nuspojava VigiBase. U 2014. godini u Hrvatskoj je zaprimljeno 3112 prijave na nuspojave nekog lijeka, cjepiva i

Hrvatska se nalazi među prvih deset država prema broju zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave lijekova na milijun stanovnika, što pokazuju najnoviji podaci Uppsala Monitoring Centra (UMC), suradnog centra Svjetske zdravstvene organizacije koji vodi svjetsku bazu nuspojava VigiBase

lijekove za liječenje AIDS-a, raka, dijabetesa, neurodegenerativnih i autoimunih bolesti. Za proizvode koji ispunjavaju ove uvjete, tvrtka podnosi zahtjev EMA-i za odobravanje i puštanje proizvoda u prodaju. Kada lijek bude odobren, to odobrenje vrijedi u svim državama Europske unije.

NA NAŠIM PROSTORIMA

HALMED ili Agencija za lijekove i medicinske proizvode osnovana je 2003. godine pod okriljem Hrvatskog zavoda za kontrolu lijekova i Hrvatskog zavoda za kontrolu imunobioloških preparata. Njen je osnivač Republika Hrvatska, dok nadzor nad zakonitošću rada obavlja Ministarstvo zdravlja. Agencija obavlja poslove vezane uz lijekove, medicinske proizvode i homeopatske preparate, ali je za život bolesnika i njihovih liječnika, posebno važna djelatnost farmakovigilancije, skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje i postupanje u slučaju nuspojava lijekova. Praksa prijave sumnji na nuspojave lijekova kod nas je započela 1974. godine, nepunih deset godina nakon Velike Britanije, kolijevke spontanog prijavljivanja nuspojava u svijetu. Povodom obljetnice, HALMED je na svojim internetskim stranicama priredio niz informativnih tekstova okupljenih u rubriku "40 godina spontanog prijavljivanja nuspojava u Hrvatskoj" kako bi pacijente i korisnike lijekova pobliže upoznao s važnošću i načinima prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova, kao i sa sustavom

dotatka prehrani, čime je broj prijave porastao u odnosu na 2013. za 25%. Nuspojave i dalje najviše prijavljuju liječnici (53%), a u manjem postotku i sami pacijenti. Farmakovigilancija je iznimno važna djelatnost u sklopu djelovanja agencija za lijekove, no ne treba zaboraviti ni druge aspekte njihova djelovanja. U doba globalne utrke za profitom i gomilanja informacija i proizvoda, apsolutno je nužno postojanje agencija za lijekove koje će nadzirati razvoj lijekova i drugih supstanci te njihov plasman na tržište kako bi se izbjegle brzooplete odluke koje mogu imati odjek u cijelom svijetu. Kada se pojave ozbiljne i smrtonosne nuspojave, već je prekasno.



© focalpoint / canstockphoto.com



Intervju s dr.sc.Vesnom Eraković Haber,
višom direktoricom Translacijskih
istraživanja i suradnji u Fidelity

DOBRA ZNANOST, DOBAR BIZNIS

Razgovarala: Ivana Trivić
Fotografije: Diana Didović

M: Završili ste Medicinski fakultet u Rijeci, nakon čega ste ondje i doktorirali. U kojem trenutku je započela Vaša karijera u farmaceutskoj industriji i kako?

Iskreno, nisam pomišljala na rad u farmaceutskoj industriji tijekom studija. Oduvijek me zanimala znanost te sam nakon odrađenog staža radila kao znanstveni novak na Zavodu za farmakologiju na projektu prof. dr. sc. Gordane Župan u Rijeci. Pred sam kraj mog doktorata kontaktirao me tadašnji direktor PLIVA istraživačkog instituta dr. sc. Radan Spaventi koji mi je ponudio posao. Kako su sredstva za financiranje istraživanja u akademskoj sredini bila ograničena, često smo, usprkos brojnim znanstvenim hipotezama i idejama, radili ono što smo si mogli priuštiti. PLIVA je, s druge strane, odlučila uložiti značajna sredstva u istraživanje i razvoj što je značilo i mogućnost provođenja kvalitetnih istraživanja sa znatno manje financijskih ograničenja. Zahvaljujući uspjehu azitromicina, izgradili smo zgradu, naručili najsuvremeniju opremu, pokrenuli brojne projekte, zaposlili mnoge mlade ljude i, ukratko, radili dobru znanost. Upravo je to motiviralo moju odluku da započnem karijeru u farmaceutskoj industriji: mogućnost bavljenja znanostju neograničenom skromnim novčanim sredstvima.

M: Uz obrazovanje na području medicine, stekli ste i diplomu MBA na IEDC Bled School of Management u Sloveniji. Koje ste vještine ondje stekli i kako Vam one pomažu u radu?

Ja sam prije svega znanstvenik, ali sam odmah po stjecanju titule doktora znanosti započela voditi različite projekte i grupe ljudi. Naravno da čovjek sam ima ili nema urođene predispozicije za takvu vrstu posla, ali potrebne su mu i određene vještine koje valja svladati. Imala sam odličnog poslodavca koji je jako puno ulagao u obrazovanje svojih ljudi, pa sam se i ja tako educirala na brojnim školama i tečajevima. Od Ministarstva gospodarstva dobila sam i stipendiju za Executive MBA

na Bledu. Farmaceutski svijet je vrlo dinamičan i puno se toga događa pa smo tako i mi, nakon odluke PLIVE da se fokusira na generički biznis, morali pronaći izvore financiranja za nastavak istraživanja u području novih originalnih lijekova. Na koncu nas je kupila multinacionalna tvrtka GlaxoSmithKline, a kasnije je uslijedio prelazak u Galapagos i konačno usmjeravanje Fidelity kao njihove zagrebačke podružnice, u područje ugovornih istraživanja. Sve su to bili veliki poslovni pothvati u kojima daleko lakše plivate ukoliko vas je netko uputio u osnove suvremenog poslovanja i dao vam alate da znate prepoznati što vas i vaš institut konkretno čini drugačijim, tko su vam potencijalni partneri, koja su sredstva potrebna, koje su mogućnosti dolaska do njih... Na Bledu sam shvatila i da mogu jako puno naučiti od kolega čije su karijere vezane za sasvim drugačija poslovna područja.

M: Tijekom dosadašnje karijere radili ste u nekoliko farmaceutskih tvrtki. Koje ste sve funkcije obavljali, koliko se one međusobno razlikuju?

U PLIVI sam bila koordinator Laboratorija za farmakodinamiku, voditelj istraživačkog projekta GlaxoWellcome-PLIVA d.d., direktor Novih Lijekova, direktor Istraživanja, član Upravnog odbora PLIVE i član Uprave PLIVA





Istraživačkog instituta. U GlaxoSmithKlineu sam bila direktor Biologije, a u Galapagosu dopredsjednik za Biologiju. U Fidelti sam obavljala funkciju višeg direktora Farmakologije i toksikologije, a sad sam viši direktor Translacijskih istraživanja i suradnji. U svim tim tvrtkama istraživanje i razvoj su tzv. *core business* – bez njih ne bi bilo ni tih tvrtki. Razlike su dakako u veličini, kako kompanija tako i spomenutih odjela, a postoje i neke razlike u pristupu istraživanjima i projektima. Farmaceutska industrija poznata je po stalnim reorganizacijama posla, ali je posao koji obavljam, neovisno o trenutnoj tituli, u svojoj srži uvijek ostaosličan.

M: Koji je fokus Vašeg znanstvenog rada i koje je njegovo mjesto u široj slici razvoja novih lijekova?

PLIVA je postigla veliku dobit plasmanom Sumameda, odnosno azitromicina, na tržište i prodajom licence za zapadno tržište Pfizeru, a zatim je i zaposlila velik broj stručnjaka s idejom da taj isti uspjeh ponovi. Kako su makrolidi u klinici pokazivali i niz učinaka koji se nisu mogli objasniti njihovim antimikrobnim djelovanjem, od samog dolaska u tvrtku radila sam na istraživanjima potencijalnih protuupalnih i imunomodulatornih lijekova, te naravno antibiotika. Posljednjih godina u fokus mog rada ušla je i onkologija, što je sasvim logično uzme li se u obzir da maligna oboljenja predstavljaju sve veći medicinski problem. Ovog se časa zajedno s drugim kolegama i liječnicima kliničarima bavim pretkliničkim testnim sustavima baziranim na humanim stanicama i tkivima. Dakle, područje mog rada su pretklinička istraživanja te sam prijelaz iz pretkliničkih u klinička istraživanja.

M: U medijima je puno govora o tome kako se razvijaju lijekovi samo za „bolesti zapadnog svijeta“ te kako je razvoj lijekova protiv zaraznih, ali i rijetkih bolesti u stagnaciji. Kako Vi to komentirate?

Farmaceutska industrija je biznis kao i svaki drugi i proizvodi ono za što postoji tržište čime si osigurava povrat uložених sredstava i ostvarivanje dobiti. Tvrdnja da se dominantno razvijaju lijekovi za zapadni svijet je dobrim dijelom istinita jer je to ekonomski model po kojem ne funkcioniра samo ova industrija već čitav svijet. Međutim,

postoje i drugi subjekti poput fondova EU, američkog NIH-a, filantropskih organizacija kakva je Bill Gates fondacija te fondova vlada koji financiraju rad na novim lijekovima, pa i antimikrobnim, koji nemaju potencijalno tržište koje bi osiguralo povrat uloženog. Brojne su i farmaceutske kuće koje ulažu dio svoje dobiti u takva istraživanja ili se udružuju sa spomenutim subjektima nudeći svoje znanje, opremu ili druge resurse i tako pomažu da se istraživanja nastave i uspješno privedu kraju. Što se rijetkih bolesti tiče, FDA i EMA izradile su listu takvih bolesti koje imaju tzv. „*orphan status*“ te kompanije koje rade na lijekovima za te bolesti dobivaju poticaje u obliku smanjenja poreza, oslobađanja od troškova vezanih uz

Tvrdnja da se dominantno razvijaju lijekovi za zapadni svijet je dobrim dijelom istinita jer je to ekonomski model po kojem ne funkcioniра samo ova industrija već čitav svijet. Međutim, postoje i drugi subjekti poput fondova EU, američkog NIH-a, filantropskih organizacija kakva je Bill Gates fondacija te fondova vlada koji financiraju rad na novim lijekovima.

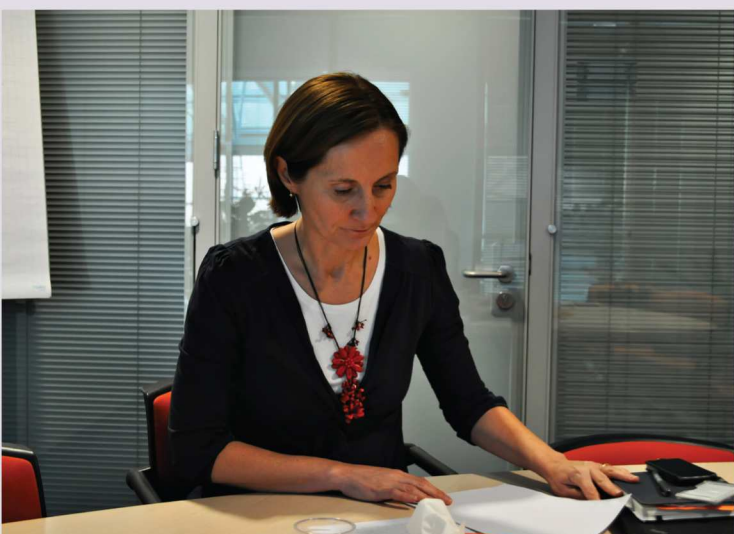
registraciju proizvoda pri regulatornim agencijama, mogućnosti financiranja iz „grantova“ ili ekskluzivnosti na tržištu. Rekla bih da danas postoji trend među biotehno-loškim tvrtkama koje nemaju kapacitete na tržište plasirati tzv. velik proizvod, kakav je npr. novi antihipertenziv ili anti-reumatik, da se fokusiraju na „*orphan diseases*“ i tako uspiju konačni proizvod dovesti na tržište.

M: Ima li u Hrvatskoj danas, godinama nakon uspjeha azitromicina koji je patentiran 1981. godine, istraživanja koja se bave pronalaskom novih lijekova i kakav je opseg tih nastojanja u odnosu na druge zemlje?

Koliko sam ja informirana, pored nas, aktivne su i neke druge tvrtke i akademske institucije. O opsegu je teško govoriti jer smo mi mala država koju je teško uspoređivati s većim i mnogoljudnijim zemljama. Azitromicin nas je svrstao u ekskluzivni klub od manje od 15 zemalja u svijetu u kojima su do tada u cjelokupnoj ljudskoj povijesti otkriveni novi lijekovi. Pretpostavljam da je broj tih zemalja sada veći, ali ne i značajno veći, glavnina novih lijekova i danas dolazi iz SAD-a i Velike Britanije. Važno je napomenuti kako brojne, naizgled nepovezane, istraživačke aktivnosti zajednički vode, kako ka akumulaciji znanja, tako i razvoju novih tehnologija. To je važan i neophodan preduvjet bez kojeg konačnog otkrića novog lijeka ni nema. Reći samo to da u Hrvatskoj nije otkriven novi originalni lijek od 1981. godine, znači ignorirati doprinos naših znanstvenika, tvrtki i institucija koji svojim djelovanjem omogućavaju da negdje netko uspješno napravi taj posljednji korak. Za istraživanja novih lijekova potrebna su značajna sredstva i kritičan broj školovanih ljudi na istom mjestu. Možda zvuči prizemno, ali postoje prednosti većeg broja kompanija i drugih subjekata na velikim istraživačkim lokacijama poput Bostona, Oxforda ili Cambridgea u odnosu na Zagreb, odnosno Hrvatsku. Usporedimo li tako Kopenhagen, kao jedan od

trenutno najaktivnijih i najproduktivnijih *biotech cluster*a, sa Zagrebom, jasno je kako je ondje prisutan veći broj farmaceutskih tvrtki i investitora. To ujedno znači i lakši pristup izvorima financiranja, ali i opremi i za rad potrebnim kemikalijama koje mi ovdje čekamo ne satima, već tjednima. Tema moje završne disertacije na poslovnoj školi u Bledu 2010. godina bila je upravo „Strateške opcije malog farmaceutskog istraživanja i razvoja u Hrvatskoj“. Uspoređujući mogućnosti kojima znanstvenik u Hrvatskoj raspolaže u odnosu na druge europske zemlje, došla sam do zaključka da su uvjeti nestimulativni i zaista se nadam da s ulaskom u EU pred nama stoji poboljšanje te slike.

M: Kako komentirate tekstove o “selidbi” kliničkih faza istraživanja lijekova u siromašnije zemlje svijeta u kojima se nerijetko spominju različite nepravilnosti?



Osobno ne sudjelujem u kliničkim istraživanjima, ali znam da se klinička istraživanja velikih farmaceutskih tvrtki rade u skladu s trenutno važećim pravnim regulativama, po definiranim procedurama te da se nalaze pod povećalom agencija za lijekove. Nisam sklona vjerovati da su etablirane farmaceutske kompanije sklone ulagati velika sredstva u skupa i dugotrajna istraživanja koja bi na koncu mogla biti osporavana na etičkoj ili drugoj osnovi. Takvo što ne predstavlja samo znanstveni neuspjeh, već i ozbiljan rizik za tužbe. S druge strane, negativan stav

Azitromicin nas je svrstao u ekskluzivni klub od manje od 15 zemalja u svijetu u kojima su do tada u cjelokupnoj ljudskoj povijesti otkriveni novi lijekovi. Pretpostavljam da je broj tih zemalja sada veći, ali ne i značajno veći.

prema provođenju kliničkih istraživanja novih lijekova mogao bi dovesti do situacije da bolesnici oboljeli od teških bolesti za koje danas nemamo adekvatan lijek, poput Alzheimerove bolesti ili nekih malignih bolesti, nemaju prilike biti uključeni u takva ispitivanja, jer su ona u njihovoj državi zabranjena ili je stjecanje dozvole za njihovo provođenje birokratska noćna mora. To nipošto nije dobro.

Najjednostavnije: ekstremi nisu dobri. Rješenje je da svaka zemlja ima vrlo dobro reguliran, vrlo agilna i dinamičan sustav odobravanja i kontrole bilo kakvih ispitivanja koja uključuju ljude.

M: Prema podacima HALMED-a Hrvati su u 2012. na lijekove potrošili više od 5 milijardi kuna. Kako mislite da će brojke izgledati za deset ili dvadeset godina?

Ako uzmemo u obzir da naša populacija stari i da učestalost bolesti koje su kroničnog karaktera raste, mislim da je svima jasno da će se liječiti sve veći broj ljudi i da će izdatci rasti. Ono što je također sigurno jest da se za dvadeset godina nećemo liječiti na isti način kao danas. Regenerativna medicina već kroči velikim koracima naprijed i moja je pretpostavka da ćemo u budućnosti biti u mogućnosti nadomjestiti bolesno tkivo zdravim i funkcionalnim. Brojna otkrića i nove tehnologije promijenit će lice medicine i terapiju na način koji mi danas ne možemo ni zamisliti. Moje je viđenje, koje nije sa stajališta ekonomije ekspertno, da će se trošiti sve više novca, ali da to nužno ne znači da ćemo sve više novca trošiti na lijekove. Mogući je čak i pad relativne potrošnje na lijekove, u odnosu na nove terapijske mogućnosti koje tek stižu ili će stići na tržište.

M: Do tada će i većina naših čitatelja studenata postati liječnici. Stječu li studenti tijekom studija adekvatnu razinu znanja da u svom budućem radu mogu donositi ispravne odluke po pitanju odabira lijeka za pacijenta?

Mislim da je nerealno, rekla bih i utopijski, očekivati da se na fakultetu steknu sva potrebna znanja za propisivanje farmakoterapije u budućoj praksi. Riječ je o iznimno zahtjevnom području jer na tržište neprestano pristižu novi lijekovi, nove formulacije ili pak nove kombinacije lijekova. Studij postavlja temelje i profesori, posebice farmakolozi i klinički farmakolozi, daju studentima sjajne smjernice kako nakon stjecanja diplome nastaviti vlastitu edukaciju. Neophodno je praćenje medicinske literature, kliničko iskustvo i kontinuirana edukacija. U današnje vrijeme, kada je medicina toliko razgranata i kada postoji dugi niz subspecializacija, sve je veći teret na liječnicima obiteljske medicine. Stariji pacijenti oboljeli od kroničnih bolesti u njihove ordinacije dolaze s preporukama različitih subspecialista od kojih svaki predlaže i propisuje dio, na koncu pozamašne pacijentove farmakoterapije. Pitanje je koliko je ispravno napisati sve te recepte, ako smo svjesni da je posve nemoguće očekivati jednake koncentracije svakog lijeka u krvi kao da ih se pije samostalno. Svjesni smo i povećanja broja i ozbiljnosti nuspojava pri subdoziranju odnosno predoziranju lijekova i mogućih posljedica interakcija lijekova.

M: Koje bi moglo biti rješenje za to?

Prvi je korak svakako prestati gledati na lijekove u svjetlu njihove primijenjene doze i početi promatrati



Danas se formiraju multidisciplinarni timovi u kojima liječnici kliničari doprinose svojim velikim znanjem o bolesti i pacijentima te u svojstvu kliničkog istraživača uz dopuštenje etičkog povjerenstva i informirani pristanak svojih pacijenata osiguravaju mogućnost istraživanja npr. na uzorcima krvi ili preostalom, operativno odstranjenom, kirurškom materijalu koji bi se inače neškodljivo uklonio.

koncentracije lijekova u krvi ili na mjestu njihova djelovanja koje nam puno bolje govore o stvarnom učinku lijeka. Kako bi informacija o koncentraciji lijeka u krvi postala lakše dostupna, potrebni su nam tehnološki koraci koji će to omogućiti i koje će biti relativno jednostavno implementirati u kliničku medicinu. To se može postići ili analitičkim mjerenjem koncentracija ili korištenjem dijagnostičkih markera kao neizravnih pokazatelja tih vrijednosti. Primjer potonje metode već i postoji u praksi, riječ je o titiranju doze antikoagulate terapije na temelju ponovljenog određivanja vrijednosti protrombinskog vremena.

M: Kakva je trenutačna suradnja liječnika s farmaceutskim tvrtkama i agencijama za lijekove? Može li se ona unaprijediti za dobrobit tih struka i pacijenata?

Rekla bih da je suradnja liječnika i farmaceutske industrije i agencija za lijekove korektna. Napredak se može ostvariti razvojem translacijske medicine i to je područje kojim se i sama bavim. Kako sam ranije spomenula, radim na razvoju pretkliničkih testnih sustava baziranim na humanim stanicama i tkivima. Posljednjih nekoliko desetljeća pretklinička ispitivanja novih lijekova se rade na staničnim linijama i na laboratorijskim životinjama te jedna od deset tisuća, pa i sto tisuća, ispitivanih supstanci na kraju završi na tržištu kao novi lijek. Ti modeli su veoma korisni, ali previše simplificiraju stvari, a ljudski organizam i bolest nisu nimalo jednostavni. U novije vrijeme formiraju se multidisciplinarni timovi u kojima liječnici kliničari doprinose svojim velikim znanjem o bolesti i pacijentima te u svojstvu kliničkog istraživača uz dopuštenje etičkog povjerenstva i informirani pristanak

svojih pacijenata osiguravaju mogućnost istraživanja npr. na uzorcima krvi ili preostalom, operativno odstranjenom, kirurškom materijalu koji bi se inače neškodljivo uklonio. Na taj način se, uz dopuštenje etičkih povjerenstava, dolazi do tkiva koja najvjernije predstavljaju ono što proučavamo i želimo liječiti. U toj fazi o istraživanja, koju Englezi nazivaju još i *discovery medicine*, mogu se istraživati (pato) fiziološki mehanizmi, potencijalni biljezi bolesti, mete djelovanja novih lijekova i učinak samih ljekovitih supstanci *ex vivo*. Time uspješnost dolaska relevantnih lijekova do bolesnika raste, a cijeli proces postaje efikasniji, jeftiniji i kraći.

M: Za kraj, što savjetujete studentima medicine koje zanima karijera u farmaceutskoj industriji?

Prvenstveno, vrijedi obratiti pažnju na to da je spektar poslova koje liječnici u sklopu farmaceutske industrije obavljaju vrlo šarolik te se sukladno tome treba temeljito informirati o mogućnostima koje industrija pruža. Treba imati na umu i da postoje brojne tvrtke čiji se opseg djelatnosti i onoga što te djelatnosti podrazumijevaju može veoma razlikovati, a da su sve one objedinjene imenom farmaceutska industrija. Moj je savjet stoga dobro se informirati. Kada se čovjek odlučuje za jednu specijalnost unutar liječničke profesije, onda on najvjerojatnije ima ideju kako će izgledati njegov život. U tom slučaju on nastavlja širiti i nadograđivati svoje medicinsko znanje i njegova karijera prati jedan, čini mi se, linearni put. U slučaju odabira karijere u farmaceutskoj industriji, važno je od početka biti svjestan da takva karijera znači vrlo dinamičan poslovan život što ima svojih prednosti, jer stječeš puno lateralnih znanja, ali ima i mana. Nije moguće predvidjeti kako će situacija izgledati za pet ili deset godina, niti sve promjene do kojih može doći. Ponekad mladi ljudi ne obrate previše pažnje na tu činjenicu, već su vođeni materijalnim beneficijama nekog konkretnog posla, ali je, po mom mišljenju, važnije ustvrditi odgovara li takav posao i životni put nečijem karakteru i odabrati posao u kojem ćete vi osobno uživati. Bude li tome tako, kao što kaže Alan Watts, američki filozof engleskog porijekla, sve okolnosti će se same od sebe posložiti.

NASTAVNI TEKST

Kombinirana hormonska kontracepcija

Piše: Prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani

Zavod za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Zbog neupitnog utjecaja na planiranje obitelji, kao i brojnih nekontracepcijskih dobiti, ova se metoda kontracepcije smatra jednim od najznačajnijih dostignuća dvadesetog stoljeća u području zdravstva

© winterling, <http://www.canstockphoto.com/>



1. Uvod

Kombinirana hormonska kontracepcija, popularna 'pilu-la', smatra se jednom od najučinkovitijih metoda reverzibilne kontracepcije. Pola stoljeća kliničkog iskustva, dobivenog praćenjem oko 300 milijuna žena diljem svijeta, učinili su kombiniranu hormonsku kontracepciju najviše istraživanim medicinskim preparatom u povijesti. Zbog neupitnog utjecaja na planiranje obitelji, kao i brojnih nekontracepcijskih dobiti, ova se metoda kontracepcije smatra jednim od najznačajnijih dostignuća dvadesetog stoljeća u području zdravstva. Temeljni razlog korištenja kombinirane hormonske kontracepcije je zaštita od neplanirane trudnoće, odnosno posljedičnih namjernih pobačaja. Godišnje se u svijetu učini 46 milijuna namjernih pobačaja ili 126 000 svaki dan. Od posljedica namjernog pobačaja u svijetu godišnje umre oko 47 000 žena, odnosno oko 220 000 djece ostaje bez svojih majki koje su umrle od posljedica namjernog pobačaja (1). U Republici Hrvatskoj (RH) prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) za 2013. godinu, pod oznakom O04 (legalno inducirani pobačaj) izvršen je 3 161 pobačaj (2). Ako se taj podatak postavi u odnos s brojem novorođenih u istoj godini, dobiven broj legalno induciranih prekida trudnoće na 1 živorođeno dijete od 0,79 pozicionira RH unutar država Europske unije (EU) s trenutno najnižim takvim omjerom. Takvu nisku stopu namjernih pobačaja prijavljuju zemlje koje imaju visoku stopu korištenja učinkovitih metoda kontracepcije (hormonske i

intrauterinog uloška) ili prijavljuju visoku pozitivnu stopu nataliteta. Prema izvještajima iz ginekoloških ordinacija primarne zdravstvene zaštite u RH u 2013. godini, zabilježeno je 88.928 posjeta u svrhu planiranja obitelji i/ili propisivanja jednog od kontracepcijskih sredstava, što predstavlja tek oko 9% od ukupnog broja žena fertile dobi (2). Navedeni postotak pozicionira RH na samo dno europske ljestvice. Takva niska razina korištenja u zemljama geografske Europe i centralne Azije zabilježena je jedino u Albaniji, Bosni i Hercegovini, Makedoniji i Azerbajdžanu. Uz stalno smanjivanje broja rođene djece u zadnjih pet godina, državne statistike tako ocrtavaju prilično zbnjujuću sliku ženskog reproduktivnog zdravlja u RH – vrlo niska stopa legalno induciranih pobačaja, pretpostavljena niska učestalost korištenja kontracepcije, uz negativni trend nataliteta. Ne ulazeći u analizu zbnjujuće slike reproduktivnog zdravlja žena u RH, činjenica je da u našoj zemlji nedopustivo niska stopa korištenja učinkovite kontracepcije. Prepoznati su brojni razlozi niske stope korištenja učinkovitih metoda kontracepcije u zemljama u razvoju, poput krive percepcije o sigurnosti modernih kontraceptiva od strane korisnica

© Hbak, <http://www.canstockphoto.com/>



ali i zdravstvenih djelatnika, osnovnog neznanja o reprodukciji i učinkovitosti pojedinih metoda kontracepcije, izostanka nacionalne populacijske politike te socijalnih normi glede spolnosti. Prema istraživanju provedenom u RH temeljni razlog nekorištenja hormonske kontracepcije su manjkavo znanje o reprodukciji uopće, neinformiranost o učinkovitosti pojedinih metoda kontracepcije te pogrešne informacije o hormonskoj kontracepciji koje nisu znanstveno utemeljene (3). To neminovno dovodi do straha od hormonskih kontraceptiva što za posljedicu ima korištenje manje pouzdanih metoda kontracepcije ili nekorištenje niti jednog oblika kontracepcije. Raspršiti strah, mitove i pogrešne stavove moguće je samo uz provođenje odgovarajuće edukacije i savjetovanja o djelovanju, sigurnosti, dobrobitima i rizicima kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

Prema istraživanju provedenom u RH temeljni razlog nekorištenja hormonske kontracepcije su manjkavo znanje o reprodukciji uopće, neinformiranost o učinkovitosti pojedinih metoda kontracepcije te pogrešne informacije o hormonskoj kontracepciji koje nisu znanstveno utemeljene

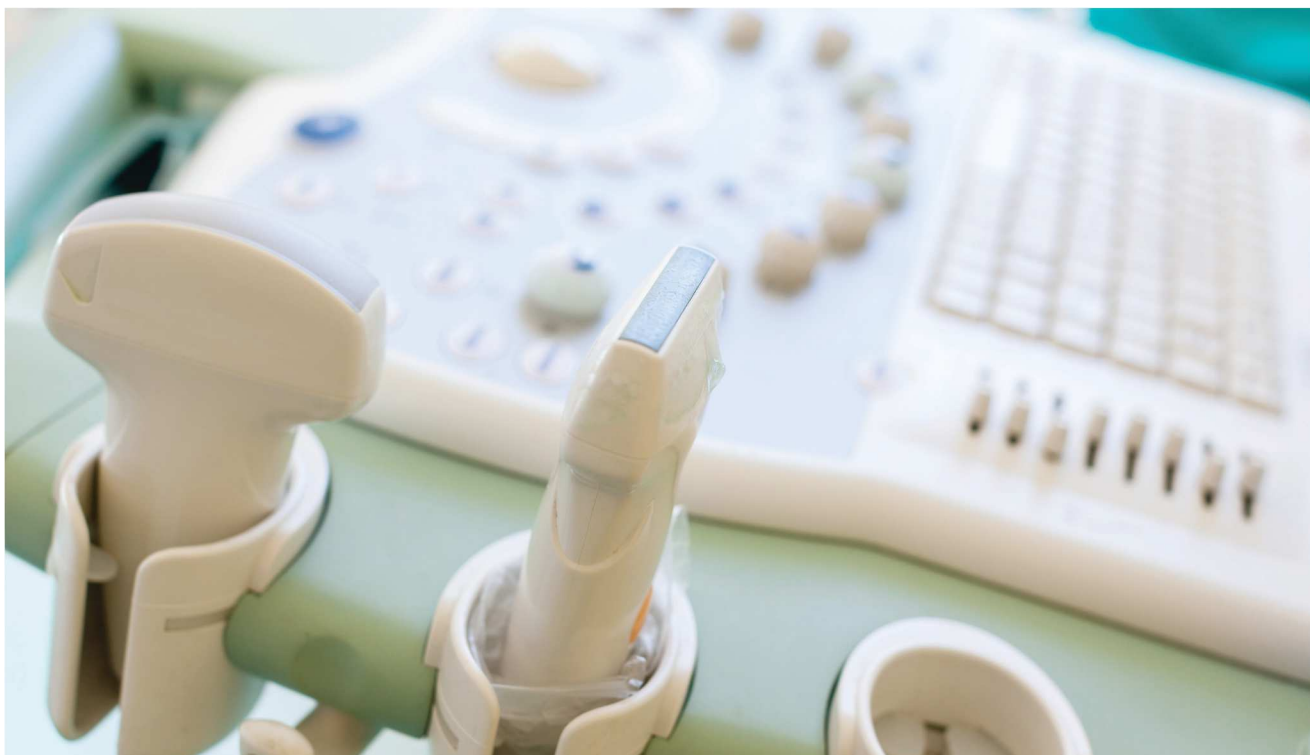
2. Nekontracepcijske dobrobiti kombinirane hormonske kontracepcije

Osim kontracepcije, kombinirani hormonski kontraceptivi imaju dokazane brojne nekontracepcijske dobrobiti, zbog čega se koriste kao lijek (tablica 1).

Pogrešno je vjerovanje da prethodno korištenje kombinirane hormonske kontracepcije umanjuje fertilitet. Kumulativna stopa zanošenja nakon prestanka korištenja kombinirane hormonske kontracepcije iznosi 83% nakon 6 mjeseci, odnosno 94% nakon godine dana od prestanka

Tablica 1. Nekontracepcijske dobrobiti zbog kojih se kombinirana hormonska kontracepcija koristi kao lijek (3).

DOBROBIT	UMANJEN RIZIK
Izvanmaternična trudnoća	90 %
Kontrola menstrualnog ciklusa	
- menoragija	50 %
- anemija	50 %
- disfunkcijska krvarenja	70 %
- dismenoreja	70–80 %
- predmenstrualni sindrom	60–70 %
Funkcionalne ciste jajnika	
- luteinske	75 %
- folikularne	50 %
Miom	17 %
Zdjelične upale	50 %
Endometrioza	20 %
Reumatoidni artritis	40 %
Osteoporoza	25 %
Benigne bolesti dojke	40 %
Maligne bolesti	
- rak jajnika	40–80 %
- rak endometrija	40–50 %
- rak debelog crijeva	40–50 %
Hiperandrogenizam	
- akne	70–90 %
- hirsutizam	30–50 %
Prevenција ateroskleroze	



korištenja kombinirane hormonske kontracepcije, što je komparativno stopi trudnoća nakon korištenja kondoma. Dugotrajno korištenje kombiniranih kontraceptiva može poboljšati fertilitnost, vjerojatno smanjenjem rizika nastanka zdjelične upalne bolesti, funkcionalnih cista jajnika te endometrioze.

3. Rizici kombinirane hormonske kontracepcije

Ovisno o postojanju preegzistentnih bolesti ili stanja, korištenje kombinirane hormonske kontracepcije može biti povezano s određenim zdravstvenim rizicima. Zbog toga se prije propisivanja kombinirane hormonske kontracepcije anamnezom, a po potrebi dodatnom laboratorijskom obradom trebaju izdvojiti osobe koje imaju kontraindikaciju za korištenje iste.

Jedini ozbiljan rizik kombinirane hormonske kontracepcije je potencijalni nastanak venske tromboembolije (VTE). Incidencija VTE kod zdravih žena reproduktivne dobi je vrlo niska i iznosi 4-5/10 000 žena. Uz korištenje kombinirane hormonske kontracepcije rizik VTE raste

Dugotrajno korištenje kombiniranih kontraceptiva može poboljšati fertilitnost, vjerojatno smanjenjem rizika nastanka zdjelične upalne bolesti, funkcionalnih cista jajnika te endometrioze



na 9–10/10 000 žena. Za komparaciju, rizik nastanka VTE u trudnoći iznosi 29/10 000 žena, a u puerperiju 300–400/10 000 žena. Rizik je proporcionalan razini estradiola u 'piluli'. Najviši rizik je na početku korištenja. Upravo zbog navedenog, kao i zbog izrazito brzog povrata fertiliteta nakon prestanka korištenja, pauze u korištenju 'pilula' ne samo da su neopravdane, nego i rizične. Povišen rizik nastanka VTE uz korištenje kombiniranih hormonskih kontraceptiva primarno se prepisuje estrogenskoj sastavnici koji blago povišuje sintezu prokoagulantnih čimbenika u jetri. Međutim, da bi nastala VTE, nije dostatno samo povišenje prokoagulantnih čimbenika, već i ostalih parametara poput staze krvi i oštećenja endotela koji onda dovode do zatvaranja Wirchovljevog kruga. Parametri koji povišuju rizik nastanka VTE uz korištenje kombinirane hormonske kontracepcije uključuju stariju dob, visok indeks tjelesne mase, mirovanje, vaskulitis, pušenje, korištenje droga. Postojanje nasljedne ili stečene trombofilije značajno povišuje rizik, no unatoč tome pretrage tih stanja kod svih potencijalnih korisnica hormonske kontracepcije se zbog rijetkosti stanja i skupoće izvođenja ne preporučuje.

Hepatocelularni adenomi se ekstremno rijetko javljaju u mladih žena. Kombinirana hormonska kontracepcija potiče rast postojećih adenoma. U slučaju da se adenomi dijagnosticiraju za vrijeme korištenja kombinirane hormonske kontracepcije, istu treba prestati koristiti.

Brojne su nove studije zaključile da korištenje kombinirane hormonske kontracepcije ne povišuje ili nosi marginalni rizik za nastanak karcinoma dojke (4). Čak i kod nosioca BRCA 1 i BRCA 2 mutacije, nije nađeno povišenje rizika raka dojke, ili je on marginalan. Velike kohortne studije pokazale su da rizik bilo kojeg karcinoma, s izuzetkom invazivnog karcinoma vrata maternice u HPV pozitivnih žena, nije povišen u korisnica oralne hormonske kontracepcije.

Kombinirana hormonska kontracepcija ne povišuje rizik za rak, niti ukupni mortalitet. Upravo suprotno, dvije velike kohortne studije su pokazale da je 10–45 manje žena razvilo rak, odnosno da je ukupni mortalitet smanjen za 52 slučaja na 100 000 žena godišnje upravo zbog djelovanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva na smanjenje pojedinih vrsta karcinoma i ishemijske bolesti srca (5,6).

Povišen rizik nastanka VTE uz korištenje kombiniranih hormonskih kontraceptiva primarno se prepisuje estrogenskoj sastavnici koji blago povišuje sintezu prokoagulantnih čimbenika u jetri. Međutim, da bi nastala VTE, nije dostatno samo povišenje prokoagulantnih čimbenika, već i ostalih parametara poput staze krvi i oštećenja endotela koji onda dovode do zatvaranja Wirchovljevog kruga

4. Zaključak

Iako se oralna hormonska kontracepcija smatra jednom od najučinkovitijih i najsigurnijih metoda reverzibilne kontracepcije, učestalost njenog korištenja u RH je niska, primarno zahvaljujući znanstveno neutemeljenom potenciranju mogućih rizika. Takav stav usmjerava žene prema neučinkovitim metodama kontracepcije koje nose visoki rizik nastanka neplaniranih trudnoća i njihovih najgorih posljedica – namjernih pobačaja. 'Pilule', kao ni bilo koji drugi lijek, nisu bezazlene, neophodan je probir prije početka korištenja, informiranost o kontraindikacijama, a odabir kontracepcije treba biti individualiziran.

LITERATURA:

1. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44529/1/9789241501118_eng.pdf zadnji pristup 7.11.2015.
2. Poljičanin T. i Benjak T. (ured.), 2014. Hrvatski znanstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zadnji pristup 7.11. 2015.
3. Šimunić V i sur. Dobrobiti i rizici oralne hormonske kontracepcije: FotoSoft, Zagreb, 2008
4. Cibula D, Gompel A, Mueck AO i sur.: Hormonal contraception and risk of cancer. Hum Reprod Update 2010; 16: 631–50.
5. Vessey M, Yeates D, Flynn S: Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. Contraception 2010; 82: 221–9.
6. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ: Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. BMJ 2010; 340: c927. doi:10.1136/bmj.c927.



Povezanost Alzheimerove
bolesti i priona

Demencija postaje zarazna

Piše: Emina Horvat Velić

© Thilien / canstockphoto.com

U listopadu 2015. svijetom se proširila bombastična vijest - jedna od najpoznatijih neuroloških bolesti današnjice s rastućim morbiditetom, Alzheimerova bolest (AD), možda je zarazna. Točni uzroci nastanka Alzheimerove bolesti nisu posve jasni, a postoji više teorija koje obuhvaćaju razne genetske i okolišne čimbenike. Odjednom je javnost suočena sa studijom koja iznosi teoriju da se tom teškom i zastrašujućom bolešću može tek tako zaraziti. Znači li to da ju možemo pokupiti kao gripu, kapljičnim prijenosom? Naravno da ne: u studiji, ali ne i na senzacionalističkim naslovnica, jasno se naglašava povezanost s prionima, glikoproteinskim molekulama koje su najpoznatije po uzrokovanju goveđe spongiformne encefalopatije kod ljudi, popularno nazvanom kravljje ludilo. Osim kravljeg ludila, vrlo poznata prionska bolest je i kuru-bolest ili sindrom smrtnog smijeha, koja je zabilježena među plemenima s Papue Nove Gvineje koja su prakticirala ritualni kanibalizam. Moždano tkivo su uglavnom jeli djeca, žene i stariji pripadnici plemena, nesvjesni činjenice da je inficirano oku nevidljivim česticama zbog kojih će umrijeti u bolovima. Sam naziv bolesti je izvedenica foreanske riječi za drhtaj, zbog nekontroliranih mišićnih grčeva koji su karakteristika svih prionskih bolesti. Kuru bolest se smatra najvećom epidemijom ljudskog priona, a vjerojatno je počela od jedne osobe koja je imala sporadičnu Creutzfeld-Jakobovu bolest (CJD). Može li se i Alzheimerova bolest, ukoliko se dokaže zaraznost, također smatrati sličnom epidemijom?

NEOČEKIVANA POVEZANOST

Po svojoj klasifikaciji, Alzheimerova bolest je neurodegenerativna bolest koja se razvija u mozgu, a karakterizira ju nakupljanje β -amiloidnih i tau proteinskih plakova u dijelovima mozga kao što su hipokampalni girus i amigdalne jezgre. Ti proteini su također krivo savijeni, kao što je slučaj s prionskim PrP-om. Upravo zbog tih dodirnih točaka (pojava plakova, atrofija neurona, napadanje središnjeg živčanog sustava), na samim počecima smatralo se da Alzheimerova bolest spada pod prionske bolesti, da

bi se kasnije ta hipoteza potpuno napustila; i smatrala besmislicom. Taj stav prevladavao je u znanstvenim krugovima sve do rujna 2015., kada je u poznatom znanstvenom časopisu „Nature“ objavljena nova studija koja donekle ide u prilog staroj hipotezi. Provedena studija je uključivala obdukcije nad tijelima osam osoba dobnog raspona između 36 i 51 godine, koje su u djetinjstvu dobivale injekcije hormona rasta. Hormon je bio izoliran iz hipofiza kadavera (kod kojih za vrijeme života nije bio zabilježen ikakav simptom CJD-a),



© focalpoint / canstockphoto.com

Zbog nekih dodirnih točaka, na samim počecima smatralo se da Alzheimerova bolest spada pod prionske bolesti, da bi se kasnije ta hipoteza potpuno napustila i smatrala besmislicom. Taj stav prevladavao je u znanstvenim krugovima sve do rujna 2015. i zanimljive studije objavljene u časopisu 'Nature'

ali su se u injekcijama nalazile i mutirane prionske čestice koje su u konačnici uzrokovale nastanak Creutzfeldt-Jakobove bolesti u tih osam osoba. Na sveopće iznenađenje, obdukcije su kod šest od osam osoba pokazale neuobičajeno visoke količine amiloidnih plakova, karakterističnih za Alzheimerovu bolest. Daljnja istraživanja su pokazala da nijedna od osoba nije imala ikakve genetičke predispozicije za razvoj bolesti te da su preminule premlade da imaju toliko nakupljenih plakova u mozgu (ako uspoređujemo s „normalnim“ tijekom Alzheimerove bolesti). Nameće se zaključak da su izolirani hormoni sadržavali prione te zasada još neidentificirane čestice koje su utjecale na razvoj i nakupljanje amiloidnih plakova, što nadalje vodi do zaključka da su te čestice po svoj prilici patogene, pa i infektivne. Ali na koji način se prenose, i u kojim uvjetima bi moglo doći do zaraze?

PRIONSKE BOLESTI OKO NAS

Što se tiče same Creutzfeldt – Jakobove bolesti, u načelu se razlikuju dvije varijante, od kojih je jedna varijanta uzrokovana goveđom spongiformnom encefalopatijom (vCJD), i takvi su sporadični slučajevi najčešći. Smrtonosna obiteljska nesanicica je pak autosomna dominantna bolest, iako se može i sporadično javiti kod pojedinaca koji nisu naslijedili ikakav gen za bolest. Može se otkriti pomoću genetskog testiranja, ali, kao što joj i samo ime sugerira, smrt nastupa do 36 mjeseci nakon početka simptoma. Pacijenti koji pate od smrtonosne obiteljske nesanicice i oboljeli od obiteljske verzije Creutzfeldt – Jakobove bolesti imaju mutaciju na istom kodonu za prionski protein.

Gerstmann–Sträussler–Scheinker sindrom je vrlo rijetka prionska bolest, također povezana s autosomnim dominantnim nasljeđivanjem. Sporadični slučajevi dosad nisu zabilježeni. Simptomi Gerstmann–Sträussler–Scheinker sindroma uključuju disartriju, progresivnu demenciju i ataksiju, što je ujedno i razlog zašto se smatra da mnogi slučajevi GSS-a krivo dijagnosticirani, što nadalje pridonosi neistraženosti bolesti. GSS se također može identificirati genetskim testiranjima. Kod životinja, prionske bolesti pogadaju, osim ovaca i goveda, porodicu Cervidae (razne vrste jelena), kune te mačke.

© Hali / canstockphoto.com



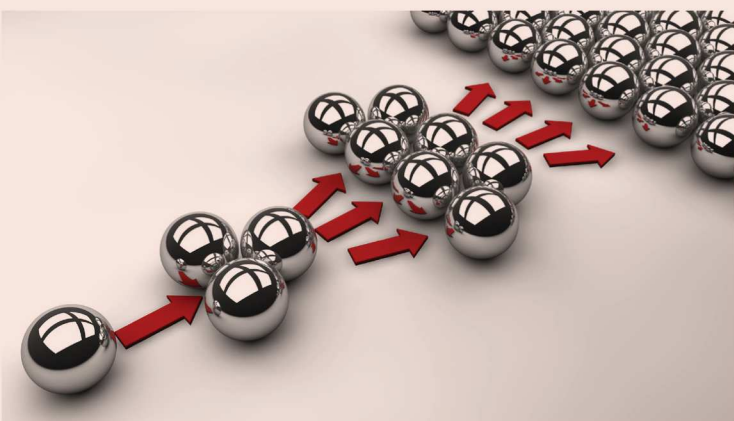
RAZLOG ZA BRIGU?

S obzirom da je praksa izolacije hormona rasta iz ljudskih tkiva odavno napuštena, takav prijenos možemo u današnjem kontekstu (vjerojatno) zanemariti. Ipak, postoji mala vjerojatnost unakrsne kontaminacije kirurških instrumenta tijekom neurokirurških zahvata i operacija, te bi se pozornost trebala obratiti i na sonde koje se koriste prilikom duboke stimulacije mozga (deep brain stimulation). Razloga za paniku zasad ipak nema; prijašnje studije nisu pokazale nikakve primjere prijenosa bolesti prilikom transfuzija krvi, a zasada još nisu zabilježeni slučajevi direktne zaraze zbog primjerice nedovoljno steriliziranih instrumenata. Svejedno, u prilog teoriji zaraznog Alzheimerera, ili barem njegove zarazne varijante govore animalne studije gdje su miševi genetski preinačeni radi ekspresije ljudskih proteina uspješno „zaraženi“ Alzheimerom, ali samo u smislu nakupljanja amiloidnih plakova. To bi također mogao biti i argument protiv hipoteze, jer u moždanom tkivu

analiziranom u studiji nisu pronađeni nikakvi drugi karakteristični znakovi koji bi upućivali na Alzheimerovu bolest, pa tako ni nakupljanje već spomenutog tau proteina. Ipak, neki znanstvenici su predložili teoriju da bi pacijenti zasigurno kasnije u životu razvili Alzheimerovu bolest, da nisu ranije preminuli zbog Creutzfeldt – Jakobove. Zanimljivo je da ovo nije prvi slučaj u kojem se jedna neurodegenerativna bolest povezivala s prionima i mogućim prenošenjem. Parkinsonova bolest, srodna Alzheimerovoj, koju također karakteriziraju demencija i nakupljanje proteinskih plakova u mozgu, bila je povezivana sa Shy-Dragerovim sindromom. Razlog tomu je bio taj što su pacijenti koji pate od tog sindroma pokazivali simptome izrazito slične simptomima Parkinsonove bolesti (kao što su tremor i ataksija), a konačna dijagnoza se može postaviti tek obdukcijom. Kao što je slučaj s prionskim bolestima, dolazi do nakupljanja plakova u mozgu, u ovom slučaju



© ferli / canstockphoto.com



© Jorgi2002 / canstockphoto.com

α -sinukuleinskih. Shy-Dragerov sindrom danas je poznat pod nazivom multipla sustavna atrofija (MSA) koji objedinjuje taj sindrom, striatonigralnu degeneraciju i olivopontocerebelarnu atrofiju. Iako se dugo sumnjalo na genetički uzrok tih bolesti, znanstvenici sa Sveučilišta u Kaliforniji su upravo u 2015. godini studijom potvrdili da MSA spada u prionske bolesti. Samim time se naravno postavilo pitanje o zaraznosti iste, ali su postojeći dokazi proturječni. Rizik za prijenos kod ljudi je minimalan i odnosi se samo na već spomenute neurokirurške zahvate. Također, iako manje poznata, MSA je zapravo češća nego Creutzfeldt – Jakobova bolest.

PREOSTALI KRIVCI

Osim ove nove hipoteze o zaraznom Alzheimeru, nastanak i razvoj bolesti se povezivao i s mnogim drugim brojnim genetičkim i ekološkim faktorima, kao što je to primjerice metal aluminij. Brojne studije provedene 1990-ih su navodile na neospornu povezanost povećanih koncentracija aluminija u mozgu i nastanka Alzheimerove

Zanimljivo je da ovo nije prvi slučaj u kojem se jedna neurodegenerativna bolest povezivala s prionima i mogućim prenošenjem. Parkinsonova bolest, srodna Alzheimerovoj, bila je povezivana sa Shy-Dragerovim sindromom

bolesti, temeljne na činjenici da su kod nekih pacijenata oboljelih od AD, prilikom obdukcije pronađene povećane koncentracije aluminija u moždanom tkivu. Smatralo se da bi do takvih povećanih koncentracija moglo doći zbog pretjerane konzumacije vode u kojoj se nalazi aluminij, konzumiranja hrane u kojoj se aluminij prirodno nalazi (kao što je krumpir), ili čak korištenjem antiperspiranta i dezodoransa. S obzirom da se aluminij smatra neurotoksičnim tvari, i moguć je njegov prolaz kroz krvno-moždanu barijeru, ta hipoteza se sa sigurnošću ne može u potpunosti odbaciti. Ipak, mnoge kontradiktorne studije također postoje, koje jasno pokazuju da između humane izloženosti povećanim koncentracijama aluminija i razvitka AD ne postoji korelacija. Predložena je i teorija da su povećane koncentracije aluminija u mozgu pacijenata s dijagnozom AD pronađene zbog različitih kemijskih supstanci korištenih za tretiranje moždanog

tkiva. Također ne smijemo zanemariti ni studiju iz listopada 2015. u kojoj španjolski znanstvenici tvrde da su pronašli poveznicu između razvoja Alzheimerove bolesti i gljivica pronađenih u mozgovima preminulih pacijenata. U svim ispitanim slučajevima su pronađene gljivice, ali problem leži u očiglednoj činjenici da moždana gljivična infekcija ne može objasniti sve slučajeve ove demencije, s obzirom da za vrlo rijetke slučajeve ipak postoje jasno utvrđeni genetski uzroci nastanka i razvoja. Jedini zaključak koji se iz cijele situacije s Alzheimerovom bolesti i njezinim mogućim prenošenjem i prionskim uzrokom može izvući je da definitivnog zaključka zapravo još uvijek nema. Studije veličine uzorka poput poput ove se generalno smatraju premalima da bi se nešto moglo statistički zaključiti i primijeniti na čitavu populaciju. Podupirući prijašnje nalaze o sličnosti Alzheimerove bolesti s prionskim bolestima, prva spomenuta studija

Osim ove nove hipoteze o zaraznom Alzheimeru, nastanak i razvoj bolesti se povezivao i s mnogim drugim brojnim genetičkim i ekološkim faktorima, kao što je to primjerice metal aluminij

možda prouzrokuje zbunjenost, ili čak strah kod nekih, iako nema dovoljno dokaza koji govore u prilog toj postavci. Ne postoji samo jedan uzrok Alzheimerove bolesti, već više njih, koji čak i međusobno kolaboriraju. U najmanju ruku, rasprava otvara mnoga vrata prema daljnjem razumijevanju bolesti, a buduća istraživanja možda i poluče spasonosne rezultate za oboljele od gore navedenih neurodegenerativnih bolesti...



© focalpoint / canstockphoto.com

LITERATURA:

1. Prusiner SB Prions Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95(23): 13363–13383.
2. Bird TD Alzheimer Disease Overview, GeneReviews 2015
3. Kelllett KA, Hooper NM. Prion protein and Alzheimer disease. Prion 2009;3(4):190–194.
4. Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. Int J Alzheimers Dis 2011; 2011: 276393.
5. Wadsworth JDF, Joiner S, Linehan JM, et al. The origin of the prion agent of kuru: molecular and biological strain typing. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2008; 363(1510): 3747–3753.



UMJETNI ENDOTEL

PREKRETNICA

U INTENZIVNOJ MEDICINI

Piše: Lucija Konosić

NAPREDAK INTENZIVNE MEDICINE I MOGUĆNOSTI KOJE ONA U DANAŠNJE VRIJEME PRUŽA BILE BI NEZAMISLIVE BEZ IZUMA MEHANIZAMA IZVANTJELESNE CIRKULACIJE. ODRŽAVANJE PROTOKA KRVI IZVAN TIJELA KLJUČAN JE DIO VRLO ŠIROKOG RASPONA POSTUPAKA KOJE MODERNA MEDICINA KORISTI SVAKODNEVNO, OD PLAZMAFEREZE I INTERMITENTNE (HEMODIJALIZA) ILI KONTINUIRANE NADOMJESNE BUBREŽNE TERAPIJE (CVVHD) DO IZVANTJELESNOG KRVOTOKA KOJI SE KORISTI PRI KIRURŠKIM ZAHVATIMA ILI ECLS-A (EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT) PRIKLADNOG ZA DUŽE KORIŠTENJE U JEDINICAMA INTENZIVNE SKRBI. PREMA NAJNOVIJIM PODACIMA ORGANIZACIJE ELSO (EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT ORGANIZATION), ČAK 59% ŽIVOTNO UGROŽENIH PACIJENATA U ČIJEM JE LIJEČENJU KORIŠTEN ECLS PREŽIVI, A TAJ POSTOTAK KONTINUIRANO RASTE, ŠTO JASNO GOVORI O ZNAČAJU OVE METODE I STALNOM NAPRETKU U NJEZINOM KORIŠTENJU. SUKLADNO SVOJOJ INVAZIVNOSTI, IZVANTJELESNA CIRKULACIJA NOSI I RIZIK RAZVOJA BROJNIH KOMPLIKACIJA, A NEKE OD NJIH PREDSTAVLJAJU VELIKI IZAZOV KLINIČARIMA I NAKON NEKOLIKO DESETAKA GODINA NJEZINOG KONTINUIRANOG KORIŠTENJA.

(PATO) FIZIOLOGIJA ZGRUŠAVANJA

Komplikacije izazvane izvantjelesnom cirkulacijom razlikuju se ovisno o vrsti i trajanju procedura pri kojima se ona koristi. Najčešći su problemi uzrokovani poremećajima koagulacije koji uključuju zgrušavanje krvi pri doticaju s umjetnom površinom koji mogu dovesti do kvara uređaja, ali što je još i važnije mogu biti uzrokom tromboembolijske epizode i životno ugrožavajućeg krvarenja, a javljaju se u čak 10–32% pacijenata kod kojih se te metode koriste. Moguće su plućna tromboembolija i cerebrovaskularni inzult. Normalan endotel sintetizira, izlučuje ili izražava na svojoj površini više od 12 različitih inhibitora i aktivatora koji reguliraju funkciju trombocita, smanjuju koagulaciju te potiču fibrinolizu i tako održavaju hemostazu. Cilj je pravilno održavane hemostaze spriječiti stvaranje ugruška u fiziološkim uvjetima, a potaknuti ga u uvjetima kada je to potrebno. S druge strane, dodir krvi s umjetnom površinom dovodi do aktivacije sustava zgrušavanja uz adsorpciju proteina, posebno fibrinogena, na površinu umjetnog materijala i otvaranja veznih mjesta za trombocite na njemu, rezultirajući stvaranjem ugruška. U nastojanju prevencije komplikacija, sistemna ili regionalna antikoagulacija postala je standard

kod primjene izvantjelesne cirkulacije. Zbog mnogih prednosti poput niske cijene, jednostavnog kontinuiranog praćenja koncentracije u krvi, lake titracije te mogućnosti reverzije učinka protaminom, heparin je i danas lijek izbora. No, njegove su nuspojave, posebno povećan rizik krvarenja te heparinom inducirana trombocitopenija, vrlo važna prepreka pri kontinuiranoj terapiji pacijenata

Danas se u prevenciji komplikacija izazvanih primjenom izvantjelesne cirkulacije sistemski primjenjuje heparin čije nuspojave uključuju povećan rizik krvarenja te heparinom induciranu trombocitopeniju, ali i aktivaciju imunskog sustava koja može dovesti do lokalnog oštećenja tkiva ili sindroma sustavnog upalnog odgovora

podvrgnutih postupcima poput višetjedne primjene ECLS-a. Također, mehanizam djelovanja heparina ovisi o vezanju za antitrombin III, čije se plazmatske koncentracije, kao i koncentracije samog lijeka, moraju pomno pratiti. Nadalje, heparin ne sprječava u potpunosti interakciju trombocita s površinom te indirektno može

poticati njihovu aktivaciju, disfunkciju te potrošnju. U praksi se takve komplikacije rješavaju vrlo pažljivim prilagođavanjem doza heparina i transfuzijama trombocita, no stalni su napori znanstvenika usmjereni rješenjima koja bi te probleme u potpunosti eliminirala. Još je jedna od mogućih komplikacija doticaja krvi i umjetnog materijala aktivacija imunostog sustava, posebice sustava komplemenata, koji, ovisno o intenzitetu, može izazvati lokalno oštećenje tkiva ili sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS - *systemic inflammatory response syndrome*) i eventualnom progresijom dovesti do disfunkcije ili zatajenja organa ili organskih sustava.

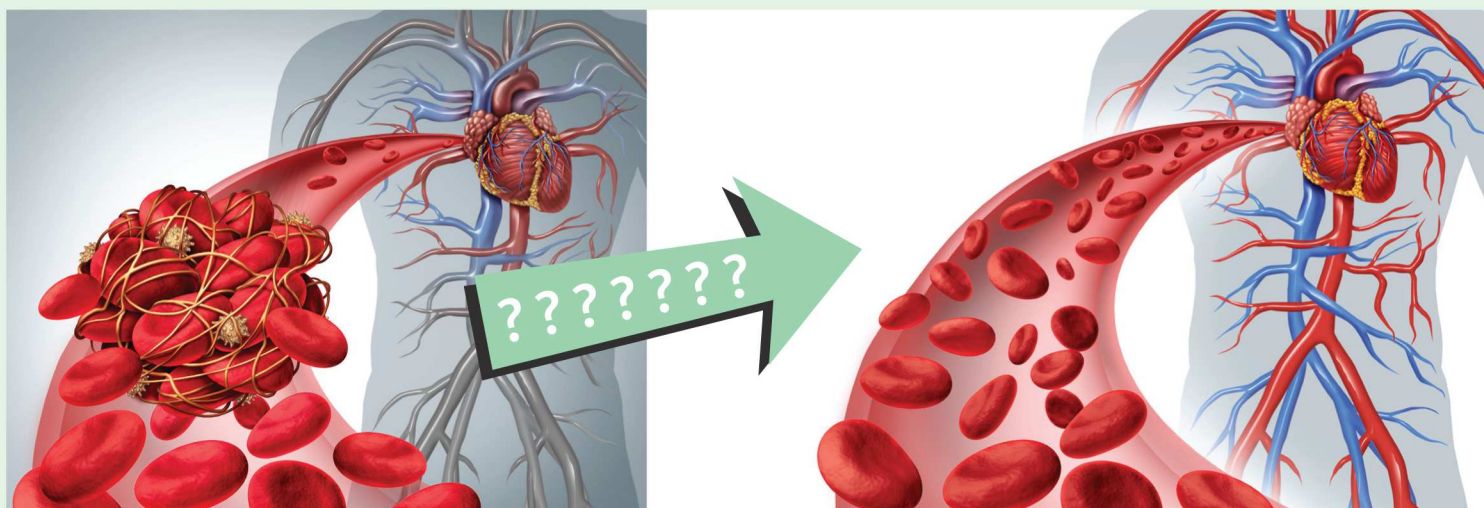
ENDOTEL 2.0

Godine istraživanja rezultirale su brojnim pokušajima prevencije ovih komplikacija, ali do danas još nije usavršen princip koji ne izaziva nuspojave. Na primjer, ideja korištenja heparina isključivo unutar uređaja za izvantjelesnu cirkulaciju u kombinaciji s reverzijom

nije moguća njihova aktivacija nijednim signalnim putem, a njihova je posebnost u odnosu na inhibitore koji se već koriste, poput acetilsalicilne kiseline, kratkotrajnost njihova djelovanja. Naime, učinak ovih faktora nije trajan, već se može usporediti s privremenom "anestezijom" trombocita čija se funkcija u potpunosti obnavlja kada više nisu izloženi djelovanju inhibitora. Utišavanju su podložni samo oni trombociti koji se nalaze u neposrednoj blizini stijenke žile, što traje tek nekoliko milisekundi.

POVEĆANI FOKUS NA NO

Posebna je pažnja znanstvenika posvećena upravo dušikovu monoksidu zbog jedinstvene mogućnosti korištenja tog faktora i u tekućem i u plinovitom stanju, odnosno primjene na površini materijala ili u sastavu plina korištenog u uređaju za protok krvi. Mehanizam djelovanja NO temelji se na njegovu visokom afinitetu za željezo u hemu. Vežanjem za hemoprotein, poseban oblik topljive gvaniilat-ciklaze, NO povećava stvaranje cGMP-a koji utječe na



njegova djelovanja protaminom rezultirala je neuspjehom zbog postupne sistemne heparinizacije pacijenta tijekom dužeg perioda korištenja, uzrokujući učinak isti onome kada lijek dajemo izravno u krvotok. Također, koncept antikoagulacije citratom, koji se i danas koristi u brojnim centrima diljem svijeta, rizičan je u bolesnika u kritičnom stanju jer hipokalcijemija koju izaziva može rezultirati daljnjom dekompenzacijom organskih sustava. Osim toga, u mnogim se uređajima na mjestu doticaja umjetnih površina s krvi koriste materijali s kovalentno vezanim heparinom. Ovakva lokalna antikoagulacija trebala bi spriječiti mnoge komplikacije, no istraživanja su pokazala da su razlike u aktivaciji kaskade zgrušavanja nedovoljne u odnosu na neobložene površine te da takav uređaj još uvijek zahtijeva sistemno korištenje heparina. Konačno rješenje komplikacija vezanih uz izvantjelesnu cirkulaciju mogla bi dati proizvodnja materijala koji bi imao sposobnost oponašanja antikoagulacijskih svojstava endotela. Istraživanja su pokazala da su za inhibiciju funkcije trombocita najvažniji endotelni faktori dušikov monoksid, prostaciklin i metaloproteinaze matriksa. U prisutnosti ova tri čimbenika trombociti su u potpunosti inhibirani te

funkciju trombocita putem nekoliko mehanizama. Jedan od učinaka je smanjenje utoka kalcija u trombocite što posljedično sprječava njihovu aktivaciju. Usto, inhibira ekspresiju glikoproteina IIb/IIIa na površini trombocita koji služi kao receptor za fibrinogen. Osim toga, djeluje na mnoge signalne puteve smanjenjem ili pojačavanjem aktivnosti ključnih glasnika za njihovo odvijanje. Brzo

“Umjetni endotel” trebao bi postizati učinke vrlo slične fiziološkim učincima dušikova monoksida njegovim kontroliranim otpuštanjem iz takozvanih NO donora, čime bi se omogućila regionalna antikoagulacija kratkoga djelovanja unutar samih uređaja

i lako vezanje NO za hemoproteine smanjuje njegovu lokalnu koncentraciju osiguravajući kratkotrajnost njegova djelovanja te omogućava normalnu funkciju trombocita koji mu nisu izloženi. “Umjetni endotel” trebao bi postizati učinke vrlo slične ovima kontroliranim otpuštanjem dušikova monoksida iz takozvanih NO donora. NO donorima nazivamo komplekse dušikova monoksida vezane za polimerske matrice kojima se

KRATKA POVIJEST

Heparin je jedan od najstarijih lijekova koji su još uvijek u širokoj upotrebi. Otkrio ga je 1916. godine Jay McLean, tada student druge godine medicine na sveučilištu Johns Hopkins. Ime je ove nove tvari njegov učitelj, fiziolog William Henry Howell, izveo iz grčkog izraza hepar jer je prvi puta izolirana iz tkiva jetre psa. Ubrzo su na životinjskim modelima dokazana antikoagulantna svojstva heparina, no McLean ga nije nastavio istraživati, već se posvetio svojim projektima otkrivanja novih prokoagulanata za kojima se u ratno vrijeme pokazivao veći interes. U Howellovom je laboratoriju istraživanje heparina nastavio novi student medicine, L. Emmett Holt Jr, te je desetak godina kasnije počela komercijalna proizvodnja lijeka. Iako su studije provedene na klinici Mayo već 1924. godine dokazale da heparin ima brojne nuspojave, poput glavobolje, vrućice i mučnine, njegova proizvodnja nikada nije bila obustavljena te se u različitim oblicima kontinuirano koristio sve do danas. Antikoagulacija heparinom kod procedure koja je uključivala izvantjelesnu cirkulaciju prvi je put korištena 1953. godine, pri operaciji atrijskog septalnog defekta 18-godišnje pacijentice čiji je krvotok tijekom 26 minuta operacije bio preusmjeren kroz uređaj za izvantjelesni krvotok.



oblažu dijelovi uređaja za izvantjelesnu cirkulaciju koji dolaze u izravan dodir s krvi. Polaganim otpuštanjem tog inhibitora zgrušavanja oni bi omogućili regionalnu antikoagulaciju kratkoga djelovanja. Ni razvoj ovog koncepta ne prolazi bez značajnih prepreka. Samo neki od važnijih problema s kojima su se znanstvenici suočavali pri usavršavanju "umjetnog endotela" bili su stvaranje toksičnog methemoglobina, oslobađanje karcinogenih nusproizvoda metabolizma nitrozamina, odvajanje NO donora od polimernih matrica i njihov ulazak u sistemnu cirkulaciju i ograničeno vrijeme otpuštanja dušičnog monoksida ovisno o debljini sloja polimera, no razvojem nekoliko generacija uređaja mnogi su od tih problema uspješno eliminirani, a preostala su rješenja u punom zamahu razvoja. Na primjer, problem ograničenosti količine NO koju bi ovakav "endotel" otpuštao mogao bi se riješiti korištenjem polimera sa spojevima bakra ili selena koji bi imali sposobnost generiranja tog faktora iz N-nitrozotiola normalno prisutnih u krvi. Problemi koji još uvijek stvaraju prepreku pri izradi uređaja za

izvantjelesnu cirkulaciju su nesklad malog promjera kanila postavljenih u krvne žile s debljinom sloja materijala kojima bi njihova unutrašnjost trebala biti obložena da bi otpuštanje dušikova monoksida trajalo tijekom cijele procedure, kao i činjenica da je NO nestabilan pri visokim temperaturama kakve se koriste u proizvodnji dijelova tih uređaja.

BUDUĆNOST AMBICIOZNOG PROJEKTA

Razvoj hemokompatibilnih površina mogao bi označiti prekretnicu u intenzivnoj medicini te značajno smanjiti rizike za pacijente čije liječenje i mogući oporavak ovise o procedurama koje koriste izvantjelesnu cirkulaciju

Najnovije generacije "umjetnog endotela" trebale bi osiguravati optimalnu prevenciju zgrušavanja djelujući na nekoliko razina kaskade. U razvoju su materijali koji bi, osim donora NO, sadržavali direktni inhibitor trombina, argatroban. Korištenjem ovog faktora umjesto heparina, isključila bi se opasnost razvoja heparinom inducirane trombocitopenije i njegovo djelovanje ne bi bilo ovisno o plazmatskim koncentracijama antitrombina III ključnima za funkciju heparina. Razvoj hemokompatibilnih površina projekt je bogat izazovima, no dugogodišnji predani rad doveo je znanstvenike vrlo blizu konačne realizacije te revolucionarne ideje. Uspješno stvaranje materijala koji su sa svakom novom generacijom proizvoda sve pouzdaniji, otporniji te učincima sličniji endotelu čini prognoze o njihovom skorom korištenju za svakodnevne kliničke potrebe sve vjerojatnijima, a taj bi događaj mogao označiti prekretnicu u intenzivnoj medicini te značajno smanjiti rizike za pacijente čije liječenje i mogući oporavak ovise o procedurama koje koriste izvantjelesnu cirkulaciju.

LITERATURA:

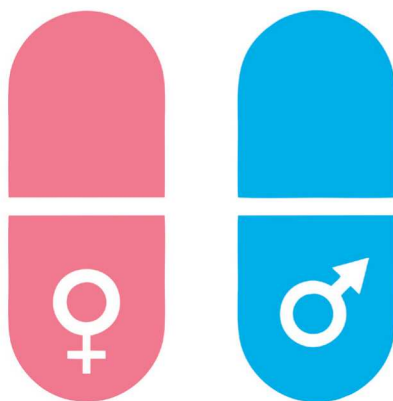
1. Derbyshire ER, Marletta MA. Biochemistry of soluble guanylate cyclase. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;191:17-31.
2. Major TC, Brisbois EJ, Jones AM, et al. The effect of a polyurethane coating incorporating both a thrombin inhibitor and nitric oxide on hemocompatibility in extracorporeal circulation. *Biomaterials* 2014;35:26:7271-7285.
3. Major TC, Handa H, Annich GM et al. Development and hemocompatibility testing of nitric oxide releasing polymers using a rabbit model of thrombogenicity. *J Biomater Appl.* 2014;29:4:479-501.
4. Major TC, Handa H, Brisbois EJ, et al. The Mediation of Platelet Quiescence by NO-Releasing Polymers via cGMP-Induced Serine 239 Phosphorylation of Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein. *Biomaterials* 2013;34:33:8086-8096.
5. Reynolds MM, Annich GM. The artificial endothelium. *Organogenesis* 2011; 7:1:42-49.



Intriga i kontroverze novog lijeka na tržištu

„Lady Viagra”

Piše: Miran Huzjak



I neupućeni u farmakologiju i farmaceutsku industriju čuli su da je ljetos u SAD-u odobren jedan vrlo zanimljiv i, na prvi pogled, pomalo neobičan lijek. Riječ je o tzv. „ženskoj Viagri”, odnosno flibanserinu koji će se prodavati pod zaštićenim imenom Addyi i čija je uloga povećati seksualnu želju i užitek u spolnom činu kod premenopauzalnih žena koje pate od poremećaja seksualne želje. Suprotno nadimku „ženska Viagra”, flibanserin nema gotovo nikakve veze s pravom Viagrom, tj. sildenafilom. Dok se Viagra uzima neposredno prije seksualnog kontakta i djeluje kao inhibitor cGMP fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) – enzima koji je pronađen u mnogim tkivima, ali u višim koncentracijama u corpusu cavernosumu i retini, flibanserin se uzima svakodnevno i meta mu se nalazi u središnjem živčanom sustavu gdje mijenja razine neurotransmitera i posljedično utječe na želju za spolnim odnosima. Dakle, flibanserin za razliku od sildenafilu ne utječe direktno na fizičke preduvjete za spolni odnos, već na psihološku komponentu spolnih odnosa. Poznato je da priče seksualne tematike lako dospjevaju na naslovnice, ali „škakljiva” priroda ovog lijeka nije bila jedini razlog tako čestog spominjanja u medijima – i odobrenje ovog lijeka za tržište pratile su kontroverze. Sporna je činjenica da je Sprout Pharmaceuticals, kompanija koja proizvodi ove (prikladno) ružičaste pilule, uspjela ishoditi odobrenje za ovaj lijek tek iz trećeg pokušaja, nakon što je duže vrijeme, uz pomoć raznih lobija i medija, vršila pritisak na Američku agenciju za hranu i lijekove (FDA).

Klasifikacijske nevolje

Prema navodima proizvođača, Addyi bi trebao liječiti hipofunkciju seksualne želje (eng. HSSD). Riječ je o stanju prihvaćenom kao posebna vrsta poremećaja seksualne funkcije posljednjih tridesetak godina i terminu koji se u praksi koristi i dan-danas, bez obzira što je 2013. godine uvedena preinaka u terminologiji. Naime, najnovije, peto izdanje Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (eng. DSM-5) koji izdaje Američka psihijatrijska udruga i u kojem su kategorizirani svi poznati mentalni poremećaji donosi brojne novitete: od preformulacija otprije poznatih bolesti do klasifikacije nekih novih bolesti. Prethodno spomenuti naziv zamijenjen je terminom poremećaj seksualnog uzbuđenja u žena (engl. FSAD). HSSD je u prošlom izdanju navedenog priručnika kategoriziran kao poremećaj spolnog i rodnog identiteta te je stoga bio oštro kritiziran od strane male, ali glasne grupe aseksualnih aktivista. Činjenica je da je ponekad vrlo teško razlučiti HSSD od aseksualnosti: HSSD je stanje koje može trajati cijeli život, neovisno o spolu, i zbog toga je u nekim slučajevima identičnih odlika kao aseksualnost. Postavljalo se pitanje – ako se HSSD smatra bolešću, ne bi li se onda i aseksualnost trebala smatrati



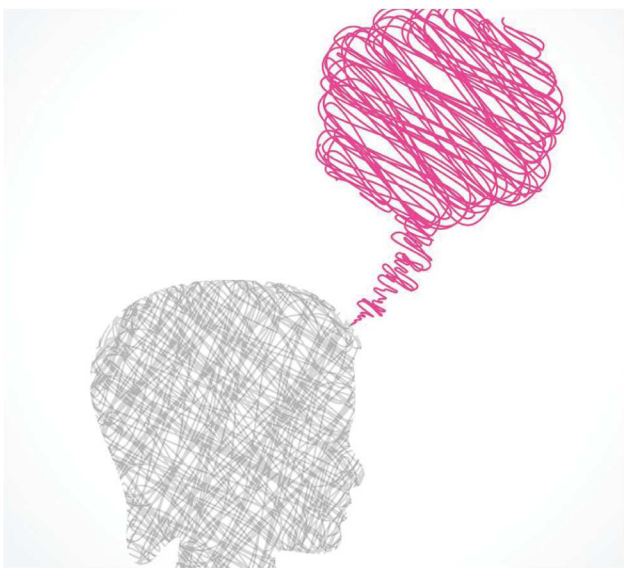
© HighwayStarz / canstockphoto.com

bolešću? Aseksualni aktivisti odlučno kažu ne, jer ako se homoseksualnost po današnjim kriterijima ne smatra bolešću, tvrde da nema razloga da bi se aseksualnost tretirala drukčije. Značenje nove klasifikacije je u tome što je stanje kao takvo preciznije određeno – HSSD, odnosno FSAD, više ne zahvaća širu populaciju ljudi, već je definiran isključivo kao problem premenopausalnih žena.

Flibanserin je u početku razvijan kao antidepresiv, no s vremenom su klinička istraživanja pokazala da mu je utjecaj na raspoloženje marginalan, ali da u određenog broja žena povećava seksualnu želju

Mora se uzeti u obzir da seksualnost kao kompleksan čimbenik ljudskog razvoja i psihe prolazi kroz konstantne promjene koje u sebi uključuju velik broj pojava za koje je nekad teško odrediti jesu li fiziološke ili patološke. Stoga je možda praktičnije usmjeriti pozornost na simptome, jer su simptomi kao jasni znaci bolesti koje se medicinar može "uhvatiti". Ipak, bez obzira na to koliko se polemiziralo je li nešto bolest ili nije, ako je to uzrok fizičkih ili psihičkih tegoba, onda zasigurno zaslužuje biti objekt istraživanja. Prema statistici, u generalnoj populaciji sve više dolazi do smanjenja broja seksualnih kontakata, što čak dovodi i do toga da se ljudi osjećaju krivima što nemaju takve želje. U tom pogledu zanimljiva je činjenica da je flibanserin u početku razvijan kao – antidepresiv.

© graphicsdunia4you / canstockphoto.com



Razvoj male ružičaste pilule

Početak razvoja nekog lijeka zapravo otkriva zanimljivu sliku o njemu. Viagra je u početku istraživana jer se činilo da ima blagotvoran učinak na stanja poput sistemske hipertenzije i angine pectoris, zato što djelujući kao PDE5-inhibitor povećava koncentraciju cikličkog gvanozin-monofosfata (cGMP) i posljedično uzrokuje relaksaciju arterijskih stijenki. Daljnja su klinička istraživanja pokazala da je taj blagotvoran učinak općenito slab kad su u pitanju navedena stanja, ali da pokazuje uspjeh pri liječenju plućne arterijske hipertenzije (PAH) i da se kod muških ispitanika javlja jedna zanimljiva (nus)pojava zbog

koje se Pfizer kasnije obogatio. Flibanserin je imao sličnu putanju kao i Viagra. Klinička su istraživanja u konačnici pokazala da je utjecaj flibanserina kao antidepresiva marginalan, ali da određenom broju žena povećava seksualnu želju. Tvrtka koja je u počecima razvijala flibanserin, Boehringer Ingelheim, naišla je na crveno svjetlo od strane FDA 2010. godine. Kao razlozi odbijanja navodili su

© AndreyPopov / canstockphoto.com



se premala učinkovitost lijeka i nuspojave koje bi potencijalno mogle ugroziti zdravlje i sigurnost korisnice lijeka te osoba u njenoj okolini pošto s obzirom na to da supstanca značajno umanjuje sposobnost upravljanja motornim vozilima. Boehringer Ingelheim je odlučio da je flibanserin svojevrsna financijska slijepa ulica te su prava na lijek prodana sadašnjem vlasniku, Sproutu, 2011. godine. Lijek je ponovno odbijen 2013., nakon čega se Sprout odlučio za drastičnu promjenu strategije. Prije Sprouta, stanje ispitanika pratilo se preko digitalnih dnevnika koje su ispitanici svakodnevno ispunjavali. Od njih se tražilo da upišu broj "zadovoljavajućih seksualnih događaja" i najvišu razinu seksualne želje. Kao što već možete pretpostaviti,

Sprout, farmaceutska tvrtka koja je lijek razvila, pokrenula je i (pseudo)feminističku kampanju: kako je moguće da za liječenje muške seksualne disfunkcije trenutno na tržištu postoji 26 lijekova, a da za liječenje najčešćeg slučaja seksualne hipofunkcije kod žena nema niti jednoga?

grupa koja je koristila flibanserin postigla je minimalno bolje rezultate od grupe koja je koristila placebo. S prelaskom lijeka u nove ruke, činilo se da su se rezultati u obje grupe poboljšali – broj seksualnih događanja se povećao, čak i onih zadovoljavajućih – što je i očekivano jer je i samo praćenje ispitanika formulirano na način da zahtijeva povećanje kontakata, ali je još uvijek u nekih ostala smanjena ili nepostojeća želja. Takvi su rezultati ukazivali da se rješenje problema ne krije u samom lijeku, već u analizi prikupljenih podataka.

Treća sreća za flibanserin

Nakon što je lijek po drugi puta odbijen, Sprout se odlučio na promjenu načina na koji se sakupljaju i obrađuju rezultati kliničkih istraživanja čime su eventualno postignuti



bolji rezultati bez promjene sastava lijeka u čiji je razvoj do tog trenutka uloženo već dosta novca. Naime, stanje ispitanika počelo se pratiti pomoću indeksa ženske seksualne funkcije (FSFI), upitnika osmišljenog 2000. godine i često korištenog za praćenje većeg broja seksualnih disfunkcija kod žena. Novitet u ovom pristupu je što FSFI omogućava praćenje seksualne aktivnosti kroz cijeli mjesec; mogu se izračunavati srednje mjesečne vrijednosti i lakše se dobiva "šira slika". Kod digitalnih dnevnika ispitanici su morali ispunjavati upitnik o stanju dan prije; u upitnik FSFI-ja se upisuje kakvo je bilo stanje u posljednja četiri tjedna. Tek na taj način je istraživanje pokazalo da flibanserin pokazuje bolje rezultate od placeba. Zaključak istraživanja glasio je da je flibanserin efektivan kod 8-13% ispitanika. U brojkama, to izgleda ovako: broj "zadovoljavajućih seksualnih događaja" je skočio s 2,8 na 4,5 puta mjesečno. Za usporedbu, kod žena koje su

Prema ekonomskim analitičarima, očekuje se da će se godišnje prodati količina lijeka u vrijednosti od 200 milijuna dolara, uzevši u obzir da se lijek koristi za stanje od kojeg pati između pet i devet milijuna žena samo u SAD-u

primale placebo taj isti broj je skočio s 2,7 na 3,7 puta mjesečno. Prema prije navedenom indeksu, iako se broj kontakata nije drastično promijenio, došlo je do određenog povećanja želje. Što se tiče mehanizma djelovanja, povećana želja nastaje jer flibanserin djeluje kao aktivator nekoliko receptora iz 5-HT1 obitelji receptora (serotoninski receptori), s posebno visokim afinitetom za 5-HT1A receptore u prefrontalnom korteksu. U istraživanjima pokazuje regionalnu selektivnost i podiže razine dopamina i noradrenalina, a spušta razine serotonina u prefrontalnom korteksu za koji je poznato da ima ulogu u kontroli ranju seksualnog uzbuđenja.

Glavnina nuspojava kretala su se od blagih do umjernih, a najčešće su nestajale do kraja liječenja. Spominju se mučnina, vrtoglavica, sniženje krvnog tlaka, umor, pospanost i narušen san. Također, simptomi se pojačavaju uzima li se flibanserin zajedno s hormonalnom

kontracepcijom ili alkoholom (kod 17% ispitanika krvni tlak značajno pada već nakon dvije čaše vina). Sprout se višestruko osigurao da se lijek odobri. Pokrenuta je kampanja naziva "Even the Score" čija je prava svrha bila izvršenje pritiska na FDA. Kampanja je uvela (pseudo) feministički aspekt u cijelu priču: kako je moguće da za liječenje muške seksualne disfunkcije trenutno na tržištu postoji 26 lijekova, a da za liječenje najčešćeg slučaja seksualne hipofunkcije kod žena nema niti jednoga. U to su se naravno uključili i mediji koji su dodatno proširili glas o flibanserinu i time samo neizravno pridonijeli odobrenju lijeka. Postoji i druga strana priče: kritičari ovakvog postupka naglašavaju da to predstavlja mogući početak jednog lošeg trenda u kojem tvrtke koje utroše dovoljno novca mogu vremenom prisiliti FDA na odobrenje nepotrebnih ili opasnih lijekova.

Sadašnjost i budućnost flibanserina

Addy se pojavio u ljekarnama polovicom listopada 2015. godine. Prema ekonomskim analitičarima, očekuje se da će se godišnje prodati količina lijeka u vrijednosti od 200 milijuna dolara, uzevši u obzir da se lijek koristi za stanje od kojeg pati između pet i devet milijuna žena samo u SAD-u. To su naravno samo pretpostavke; trebaju proći godine i godine da se tek nazre pravi utjecaj ovog lijeka na tržište, ali i na samo društvo. Vrlo je teško predviđati što će se dogoditi, ali sigurno je da je cijela situacija vrlo zanimljiva, ako ni zbog čega drugog, onda samo zato što diže golem broj pitanja vezanih uz određena fundamentalna ljudska stanja: pitanje seksualnosti, pitanje utjecaja okoline na stanje ljudi, određena pitanja liječničke etike, pitanje opravdanosti korištenja lijekova itd. Moguće je da se pitanje korisnosti flibanserina pretvori samo u jedan veliki medijski cirkus, ali bez obzira na to, svojom potencijalnom primjenom pobuđuje znatiželju mnogih, kako u medicinskom svijetu, tako i izvan njega. Analizirajući medijske izvještaje, nekako se čini da se od svih najmanje pitalo za mišljenje žensku populaciju kojoj je u prvom redu taj lijek namijenjen. Naravno, reakcije su vrlo različite: od žena koje tvrde da flibanserin predstavlja spas ne samo za njihov seksualni život, već i za njihov brak, do žena koje smatraju da je flibanserin „izmišljeni lijek“ za „izmišljenu bolest“.



© Autorica: Ema Gudelj

LITERATURA:

1. Montgomery, K.A. *Sexual Desire Disorders*. Psychiatry (Edgmont). 2008; 5(6): 50-55.
2. Basson R, Driscoll M, Correia S. *Flibanserin for Low Sexual Desire in Women: A Molecule From Bench to Bed?*. EBioMedicine 2015; 2(8): 772-773
3. <http://www.theatlantic.com/health/archive/2015/08/why-flibanserin-is-not-the-female-viagra/401789/>
4. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm458734.htm>
5. <http://edition.cnn.com/2013/03/27/health/viagra-anniversary-timeline/index.html>

Riznica podataka u svačijem džepu**TVOJ MOBITEL VS. GRIPA****Piše:** Sara Fruk

I dok borcima za privatnost nikako nije po volji postojanje mogućnosti praćenja svakog našeg koraka služeći se podacima preuzetima s naših mobitela, pojedini epidemiolozi u tome vide priliku za praćenje širenja gripe, Denga groznice ili pak neke druge značajne epidemije. Upravo su se gripom, uvijek aktualnom i rekurentnom bolešću, pozabavili stručnjaci sa Sveučilišta u Sjevernoj Karolini u nadi da će mobiteli otkriti tajne njezina širenja.

© Eraxion / canstockphoto.com

Problematični virus

Poznato je da je gripa (lat. *influentia*) akutna virusna infektivna bolest dišnog sustava karakterizirana izraženim općim simptomima poput visoke temperature, jake glavobolje, mialgije, artralgijske, mučnine, pospanosti i nemoći. Za jedno stanje s reputacijom blaže bolesti ima poprilično ozbiljne komplikacije kao što su pneumonija, miozitis ili encefalitis kod najranjivije populacije (djece te starijih i nemoćnih). Priča o *influenzi* se svake godine iznova aktualizira negdje u jesen kada se počinje provoditi preventivno cijepljenje. Cijepljenjem potičemo organizam na stvaranje

Trenutno diljem planete postoje 142 nacionalna mikrobiološka centra koji prate trendove širenja gripe i šalju uzorke izoliranog virusa Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji radi dodatne analize. Rezultat globalne suradnje su preporuke cjepnih sojeva virusa kojima se vode proizvođači cjepiva

specifičnih IgG protutijela koja će brže i efikasnije uništiti virus kada s njim tijekom epidemije dođemo u stvarni kontakt. Djelotvornost cjepiva je različita iz sezone u sezonu i od osobe do osobe. Ovisi o starosti i zdravstvenom stanju cijepljene osobe, o tome cijepi li se osoba svake godine te o tome koliko se cjepni soj virusa gripe podudara s onim sojem virusa gripe koji cirkulira među populacijom. Trenutno diljem planete postoje 142 nacionalna mikrobiološka centra koji prate trendove širenja gripe i šalju uzorke izoliranog virusa Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji radi dodatne analize. Rezultat globalne suradnje su preporuke cjepnih sojeva virusa kojima se vode proizvođači cjepiva. Riječ je o veoma „inteligentnom“ virusu, koji uvijek i iznova pronalazi načine kako svojim mutacijama nadvladati čovjekove napore. Epidemije se uglavnom javljaju između prosinca i travnja („bolest od Božića do Uskrsa“), a traju 4 do 6 tjedana. Budući da se prenosi kapljičnim putem, izravnim dodirnom i preko predmeta, godišnje u epidemiji oboli i do 20% pučanstva.

Kako biti korak ispred gripe?

Do sada smo obolijevanje od gripe sprječavali cijepljenjem. Premda je to odlična preventivna mjera kojom možemo obuhvatiti široki krug ljudi, cijepljenje je i relativno neselektivno. Jasno je da bi informacija koji će se ljudi vjerojatnije zaraziti virusom gripe, a koji neće, bila od silne koristi. Tada bi se svi napori mogli usmjeriti prema određenim pojedincima te bi osim cijepljenjem bilo moguće intervenirati i na druge načine, čime bi šanse za uspješnu intervenciju u cjelokupnoj populaciji bile mnogo veće. Liječnici bi mogli izravno surađivati s ljudima koji su svrstani u rizične skupine za obolijevanje od gripe te im skrenuti pozornost na njihove navike i savjetovati ih kako iste izmijeniti. Promjenom ustaljenih obrazaca, bilo to nedostatan pranje ruku ili nebriga o vlastitoj fizičkoj spremi, našli bismo se korak ispred virusa i lakše pobijedili gripu u igri nadmudrivanja. Koncept identifikacije potencijalnih bolesnika i širitelja bolesti u populaciji mogli bismo primijeniti i u borbi protiv drugih zaraznih bolesti. Međutim, takav pristup zahtijeva i pristup osobnim podacima. Drugim riječima, ukoliko bismo željeli pristupiti svakom pojedincu zasebno, morali bismo posjedovati informacije o njegovim navikama i dnevnom kretanju. Pitate li se koliko smo vremenski i tehnološki udaljeni od dostizanja tog cilja i koliko bi skupo bilo investirati u pomagala koja bi nam omogućila takvu uslugu? Odgovor leži u korištenju tehnologije koju već velika većina nas posjeduje: mobilnih telefona. To znači da bi se bez dodatnih ulaganja

Inovativnim korištenjem mobitela mogli bismo putem algoritma predvidjeti koliki je individualni rizik za obolijevanje te na taj način omogućiti brži i raznovrsniji način prevencije i reagiranja u slučaju obolijevanja od gripe

i opterećenja već rastegnutog budžeta javnozdravstvenog sustava cilj mogao postići vrlo brzo. Upravo je ta ideja i ranijih godina izazivala veliko zanimanje znanstvenika. Najprije su primijetili da vjerojatnost obolijevanja ovisi o više varijabli. Potom su pokušali pronaći neki obrazac, tj. formulu koja bi uzela u obzir te varijable - navike

ROUND

1



Sve navedeno primjenjivo je i na druge infektivne bolesti poput ebole koja je prošle godine harala Afrikom i novinskim stupcima diljem svijeta

djelovanja antivirusika, mogli bismo se uskoro naći pred zidom. Naime, prisutna je sumnja da nema nekog novog mehanizma djelovanja koji bi se mogao otkriti budući da se na samoj mikrobiološkoj razini već mnogo toga zna. Povrh toga, inovativnim korištenjem mobitela, mogli bismo putem algoritma predvidjeti koliki je individualni rizik za obolijevanje te na taj način omogućiti brži i raznovrsniji način prevencije i reagiranja u slučaju obolijevanja od gripe. Ovaj epidemiološki pristup nije primjenjiv isključivo na gripu, već i na druge infektivne bolesti. Postavlja se pitanje jesmo li koristeći ovu tehnologiju mogli izbjeći prošlogodišnju epidemiju ebole i hoćemo li moći spriječiti neku od budućih epidemija. I na kraju, kao što je već ranije spomenuto, ovim načinom ljude bi se kontinuirano pratilo. Mnogi bi takvu vrstu praćenja i prikupljanja podataka s privatnih telefona smatrali prevelikim zadiranjem u privatnost, što je i opravdano ako se prisjetimo da se radi o podacima koji obilježavaju svakoga od nas. Informacije o navikama, aktivnostima te zdravstvenom statusu, jedne su od najintimnijih. Lako je zamisliti etičke probleme koji bi primjerice iskrsnuli u slučaju praćenja oboljelih od HIV-a na ovaj način. Velika opasnost također leži u zlouporabi, jer je samo za pretpostaviti koliko bi prikupljeni podatci u krivim rukama mogli ugroziti dobrobit društva. Možda daleko više nego obolijevanje od gripe.

pojedince, njegovo ponašanje, kretanje, način na koji provodi vrijeme, posebice osobe s kojima dolazi u doticaj - i staviti ih u odnos s vjerojatnošću obolijevanja. U vrijeme provođenja tadašnjeg istraživanja, sporna prepreka u realizaciji bila je tehničke prirode. Naime, ispitanici su sami opisivali kako su proveli dan, gdje su bili, s kim su bili u kontaktu itd. Za zaključiti je da su se takvim načinom provedbe istraživanja dobivali nepouzdati dokazi te se faktori koji su utjecali na obolijevanje od gripe nisu mogli sa sigurnošću prepoznati.

suradnici sa Sveučilišta u Sjevernoj Karolini, autori nedavno objavljenog rada na tu temu, odlučili su iskoristiti prednosti multifunkcionalnog uređaja koju posjeduje gotovo svaka mlada osoba u modernom svijetu - mobitela. Izradili su aplikaciju koja precizno bilježi frekvenciju srca, krvni tlak, socijalne interakcije, razinu fizičke aktivnosti, navike, količinu sna itd. Stvaranjem aplikacije i pronalaskom dobrovoljaca moglo je početi „uhodjenje u ime znanosti“. Za vrijeme epidemije gripe u 2013. godini koristeći tu aplikaciju pratili su kretanje 103 ispitanika, studenata Sveučilišta u Michiganu. Uz dobivene objektivne podatke, važno je bilo i da ispitanici dnevno opisuju kako se osjećaju i prepoznaju li kakve simptome gripe. Po unosu i obradi podataka, postalo je jasnije koja je populacija osjetljivija odnosno otpornija. Potvrđene su i neke ranije pretpostavke, na primjer da je vrijeme potrebno za oporavak od gripe osoba koje puše cigarete ili piju alkoholna pića dulje u odnosu na one koji nemaju takve navike.

Mobiteli kao rješenje

No, s modernizacijom današnjeg društva i rastućom globalizacijom, novo rješenje, kako to često biva, počelo se nametati samo po sebi. Kako bismo dobili što vjerniji profil osobe, potrebno je imati kontinuirani uvid u svakodnevni život i to na najobjektivniji mogući način, sa što manjom primjesom subjektivnosti ili neiskrenosti ispitanika. Dr. Allison Aiello i

Budućnost borbe s gripom

Ako bismo nastavili put dosadašnjih napora koji je uglavnom bio usmjeren prema otkrivanju strukture virusa gripe, načinu njegovog ulaska u humane stanice i mehanizmima

LITERATURA:

1. Kalenic S et al. Medicinska mikrobiologija. Medicinska naklada 2013; 414-421.
2. http://www.huffingtonpost.com/entry/cell-phone-predict-flu_55d4c780e4b0ab468d9f6294
3. <http://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2015/09/08/437566559/cellphone-records-could-help-predict-next-dengue-outbreak>



© FabioBerti / canstockphoto.com

Shaken baby sindrom

Zločin bez svjedoka



© Valengilda / canstockphoto.com

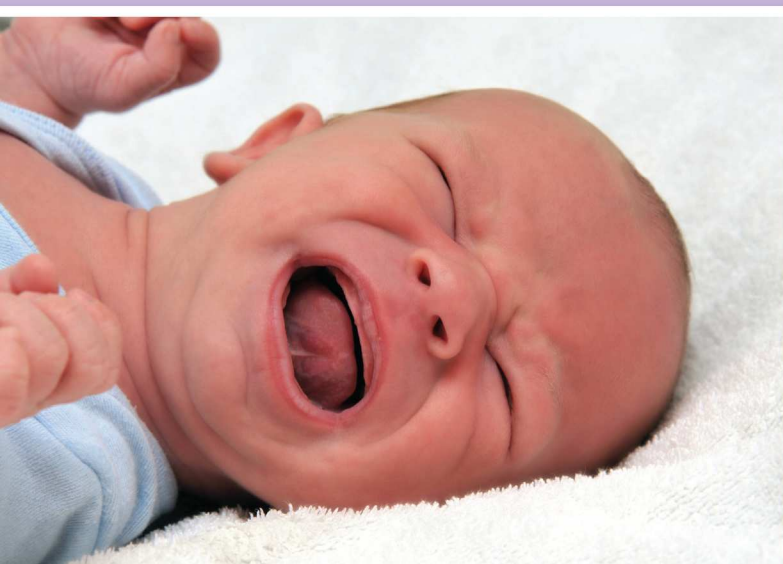
Jedan je umirovljeni britanski liječnik ove godine napunio 100 godina. Njegovo ime je Norman Guthkelch i on je kao dječji neurokirurg 22. svibnja 1971. u *British Medical Journalu* prvi iznio povezanost trešnje male djece od strane njihovih skrbnika s pojavom subduralnih hematoma u te djece. Njegovo je otkriće s vremenom preraslo u svojevrsan pokret. Danas su sve raširenija nastojanja da se roditelje educira o pravilnoj brizi za svoju tek rođenu djecu, ali i da se sve druge uputi u to što točno podrazumijevamo pod pojmom zlostavljanja, nečega što nipošto ne smijemo zanemariti. O sindromu tresenog djeteta danas se prema mišljenju brojnih liječnika ipak ne raspravlja dovoljno i zato je bitno progovoriti o ovoj temi. Velika je odgovornost upravo u rukama medicinske struke da otkrije sve relevantne činjenice i da ih što dosljednije prenese široj populaciji, zato što je to možda najbolji način da se roditelje uputi kako zaštititi zdravlje svojega djeteta i kako ga ne ugroziti.

“Samo sam ga htio umiriti”

Piše: Lidija Hunjet

Opsežna trauma glave – ovim se izrazom opisuje ono do čega dolazi za samo nekoliko kratkih trenutaka u kojima osoba snažno trese dojenče. Udarac glavom o neki obližnji predmet poput kolijevke samo dolijeva ulje na vatru. Zbog težine glave i još uvijek slabih mišića vrata dolazi

trijade; subduralnog hematoma, retinalnog hematoma i brzog oticanja mozga. Ni subarahnoidalno krvarenje nije rijetkost. Dijete povraća, teško diše, teško fokusira svoj pogled, iritabilno je, rigidno i letargično, zjenice su mu različite veličine i česta je pojava neuroloških ispada. Treba prepoznati da su ozljede moguća posljedica namjernog ili nenamjernog zlostavljanja i treba razgovarati sa skrbnicima djeteta koji najčešće, ali ne i uvijek, priznaju što se djetetu dogodilo i kako je do toga zapravo došlo. Po dolasku liječniku, roditelji su uznemireni, ne razumiju što su loše napravili i strahuju za svoje dijete. „Samo sam ga htio umiriti“, obično kažu. Iako se snažna trešnja djeteta na prvi pogled možda i ne čini kao životno ugrožavajući čin, očita je nerazboritost tako agresivnog načina umirivanja. Bez operacije, neurološki se ispadi obično pogoršavaju, a zbog pritiska hematoma na moždano tkivo dolazi do povećanog intrakranijalnog tlaka. Sve to može dovesti do najgoreg ishoda, smrti djeteta. I zato, važna je brza reakcija. U konačnom nam postavljanju dijagnoze najviše



© Kiep / canstockphoto.com

do akceleracijsko-deakceleracijskog pomaka, a mozak zbog tromosti zaostaje za gibanjem lubanje. Budući da se mozak pritom pomiče, a venski sinusi ostaju nepomični, kretanje mozga prilikom traumatskog zbivanja može prekinuti mostnu venu, i to najčešće na mjestu gdje vene probijaju duru. U težim slučajevima može doći i do razdora moždanog tkiva pa nastane lokalna hemoragijska nekroza. Posljedica svega jest pojava po život opasne



© praisaeng / canstockphoto.com

pomažu CT i MRI. No važno je napomenuti i da odabiru dijagnostičkih metoda treba pristupati s velikim oprezom zbog činjenice da su tako malena djeca posebice osjetljiva na posljedice zračenja. U slučaju smrtnog ishoda, kao dokaz da je zaista riječ o subduralnom krvarenju uslijed akceleracijsko-deceleracijske ozljede, post mortem se može provesti i imunohistokemijska metoda bojanja kojom se provjerava količina beta amiloida, čija se količina povećava u aksonskim ozljedama. Zadobivenim ozljedama se pristupa kirurški, i to najčešće kraniotomijom i drenažom hematoma. Postotak preživljenja tako ozlijeđene djece nije zadovoljavajući, statistika ukazuje na to da će jedno od četvero ozlijeđene dojenčadi umrijeti, a i ona koja prežive ostaju s vrlo teškim posljedicama poput sljepoće, gubitka sluha, mentalne retardacije, epilepsije, poteškoća u razvoju, problema u pamćenju i govoru, cerebralne paralize i sl. Upravo zbog ovakvih teških ishoda, najvažnije je zapamtiti da je ova vrsta traume u potpunosti preventivna.



© jkha / canstockphoto.com

Dijagnoza koja je podijelila medicinski svijet

Neupitno je kako se za prevenciju sindroma tresenog djeteta zalaže velik dio pedijatrijske struke. No niti sam Guthkelch, koji nas je s pojmom *shaken baby* sindroma i upoznao, nije mogao zamisliti kako će na temelju njegova rada i njegovih zaključaka brojni odvjetnici danas dobiti vjerodostojno pokriće za podizanje optužnica

Statistika ukazuje na to da će jedno od četvero dojenčadi pogođenih shaken baby sindromom umrijeti, a i ona koja prežive ostaju s vrlo teškim neurološkim posljedicama

za ubojstvo, i to za ono najokrutnije, ubojstvo nedužnog djeteta. Velika skupina liječnika, posebice pedijatar, smatra da je upravo agresivna trešnja djeteta presudni čin koji prethodi smrtonosnim posljedicama. S druge strane, skupina koju većinom čine forenzički patolozi, pa i sam Guthkelch, skeptično se pita je li baš *shaken baby* sindrom glavni uzrok smrti u svim slučajevima ili se ipak postavljanju dijagnoze treba pristupiti opreznije i uzeti u obzir da i brojni drugi uzroci mogu dovesti do subduralnih i retinalnih krvarenja i otečenog mozga. Uzroci koji se ne traže i ne uzimaju u obzir. Guthkelch danas radi na tome da se što točnije i što opreznije definiraju medicinske granice sindromu tresenog djeteta, smatrajući da se obje skupine liječnika i medicinskih stručnjaka trebaju

udružiti i tek zajedničkim razmatranjima doći do najboljih mogućih rješenja. Time nitko ne nastoji opravdati roditelje čija su djeca smrtno stradala od nekog oblika frustrirane trešnje, ali ih niti ne karakterizira sve redom kao okorjele zločince. Naprosto se smatra da je potrebna kvalitetna prevencija i bolja



© auero / canstockphoto.com

edukacija kako do takvih slučajeva ne bi niti došlo. Tada bi se izbjegle obiteljske tragedije u kojima dijete gubi život, a skrbnici završavaju iza rešetaka, sve zbog trenutka frustracije i nestrpljenja. Jedno od najpoznatijih suđenja vezanih uz sindrom tresenog djeteta jest suđenje iz 1997., kada je 18.-ogodišnja dadilja Louise

Znatno su ugrožena i djeca s posebnim potrebama, djeca koja nisu jedina u obitelji, djeca koja žive u obiteljima slabijeg imovinskog stanja, a i sam je muški roditelj veći rizični faktor nego ženski roditelj

Woodward osuđena za ubojstvo drugog stupnja nakon što je priznala da je agresivno tresla osmomjesečnog dječaka kojeg je tada čuvala. Ipak, nakon nekog vremena optužnica je odbačena i priznalo se kako je zaključak da je dadilja glavni krivac smrti djeteta ipak prebrzo donesen. Prozivalo se i roditelje zato što su tako maleno dijete ostavili na čuvanje nepoznatoj osobi, a u obzir su uzete i druge ozljede koje je dijete već ranije imalo i koje mu najvjerojatnije nisu nanesene od strane mlade dadilje. Louise je uvjetno puštena nakon 279 dana provedenih u zatvoru. Na temelju toga, a i brojnih drugih slučajeva, sasvim je jasno da u postavljanju dijagnoze *shaken baby* sindroma treba biti vrlo oprezan. Ukoliko se isti dokaže, vrlo je vjerojatno da će netko od odgovornih završiti u zatvoru i zato treba što točnije odrediti što je sve tome prethodilo i tko je zapravo najodgovornija osoba. Najgore bi bilo povrh smrti djeteta svaliti teret krivnje na roditelje, prije nego što je išta uopće dokazano. S druge strane, važno je otkriti takve slučajeve kako bi se uklonila mogućnost da će se neki takav ili sličan incident ponoviti.



© dolgachov / canstockphoto.com



© Denis_Kukareko / canstockphoto.com

Kad beba plače

Prema istraživanju, čak 40% roditelja nije svjesno činjenice da je trešnja novorođenčeta vrlo opasna. Često nisu svjesni da je bebina glava vrlo velika i teška u usporedbi s ostatkom tijela i da čini čak četvrtinu ukupne tjelesne težine. Ukoliko se glava ne pridržava rukom, ona vrlo lako i nekontrolirano pada prema straga

plača, u trenucima kada se osjećaju bespomoćnima i kao da gube kontrolu. U takvim trenucima ne mogu mirnim i prikladnim načinom umiriti djetetov plač. *Shaken baby* sindrom ili sindrom tresenog djeteta upravo je posljedica takve frustracije roditelja, koji, nedovoljno upućeni u djetetovu zdravstvenu osjetljivost, ne nalaze

obiteljima slabijeg imovinskog stanja, a i sam je muški roditelj veći rizični faktor nego ženski roditelj. Kako bi se što bolje pomoglo roditeljima, u SAD-u je osmišljen izraz kojim se opisuje period života djeteta od njegova dva tjedna pa do 4. mjeseca života, tzv. *“period of purple crying”*. To je potpuno nov način edukacije kojim se roditeljima želi dati do znanja da je djetetov plač normalan dio njegova razvoja te da je to pojava kojoj treba pristupiti smireno i odgovorno. Uzroci plača su mnogobrojni, bili oni psihološke ili fiziološke prirode, a među najčešćim uzrocima su dojenačke kolike. Ako se dijete ne može umiriti, najvažnija poruka koju se želi prenijeti roditeljima jest ta da je u redu ponekad pustiti dijete da plače, jer kako svaki plač ima svoj početak, tako ima i svoj kraj. I naposljetku, potrebno je pridržavati se vrlo jednostavnih uputa: Pažljivo držati. Puno voljeti. Nikada ne tresti!

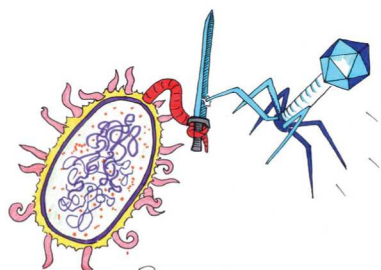
U SAD-u je osmišljen izraz kojim se opisuje period života djeteta od njegova dva tjedna pa do 4. mjeseca života, tzv. “period of purple crying”. Najvažnija poruka koju se želi prenijeti roditeljima jest ta da je u redu ponekad pustiti dijete da plače, jer kako svaki plač ima svoj početak, tako ima i svoj kraj

ili u stranu budući da mišići vrata još nisu dovoljno jaki kako bi je držali uspravno. Većina roditelja koji na taj način ozljeđuju djecu nisu zlostavljači i ne žele zlo svojoj djeci, već do toga obično dolazi kad su frustrirani zbog neispunjenih, nerealnih očekivanja koja postavljaju svom dojenčetu, ili su nervozni zbog neprestanog dječjeg

drugog načina za smirivanje djeteta od ovog grubog, za dijete i pogubnog poteza. Ova se trauma ubraja i među znatne uzroke mentalnog invaliditeta djece, a najčešće su pogođena djeca starosti između tri i osam mjeseci života. Znatno su ugrožena i djeca s posebnim potrebama, djeca koja nisu jedina u obitelji, djeca koja žive u

LITERATURA:

1. Damjanov I, Seiwert S, Jukic S, Nola M. Patologija. Medicinska naklada 2014; 802., 803.
2. Hinds T, Shalaby-Rana E, Jackson AM, Khademian Z. Aspects of abuse: abusive head trauma. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2015;45(3):71-9.
3. Mian M1, Shah J, Dalpiaz A, Schwamb R, Miao Y, Warren K, Khan S. Shaken Baby Syndrome: a review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2015;34(3):169-75.
4. Bartschat S, Richter C, Stiller D2, Banschak S. Long-term outcome in a case of shaken baby syndrome. *Med Sci Law.* 2015 pii: 0025802415581442
5. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ozljede-i-trovanja/traumatska-ozljeda-mozga>



Revolucija genetičkog inženjerstva na pomolu

CRISPR

Piše: Zrinka Todorčić

CRISPR ili *Clustered regularly interspaced short palindromic repeats* je dio prokariotske DNA koji se sastoji od kratkih ponovljenih sljedova DNA međusobno razdvojenih varijabilnim DNA *spacerima* ili razmaknicama, dok CAS označava CRISPR povezane proteine, s obzirom na to da se geni za te proteine obično nađu uz CRISPR lokus. CRISPR je otkriven 1987. pri proučavanju bakterije *E.coli*, no tada se nije znalo čemu služi. Prva pretpostavka bila je da je uključen u razdvajanje replikona, zatim se mislilo da se radi o pokretnim genetičkim elementima. Nekoliko godina poslije postavljena je nova hipoteza po kojoj je CRISPR sustav uključen u popravak DNA. Konačno je 2005. dokazano da *spaceri* sadržavaju sekvence DNA slične DNA poznatih bakteriofaga i plazmida i da je uloga CRISPR sustava imunost bakterija na fage. *Spaceri* su građeni od DNA plazmida ili virusa, dakle stranog genoma. *Spaceri* se ugrade u CRISPR lokus koji se može naći na kromosomu ili plazmidu. Transkripcijom nastaje CRISPR RNA koja prepoznaje strani DNA te nastali kompleks uništava virus. Dodavanjem *spacera* bakterija može prepoznati nove viruse što otvara brojne mogućnosti. Kada se genom modificira preko CRISPR-a, potomci nasljeđuju modifikaciju. Novi *spaceri* obično se dodaju jedan za drugim i na taj način čine kronološku evidenciju virusa s kojima su preci došli u kontakt. Zbog takvog načina djelovanja ovog neobičnog sustava, znanstvenici smatraju da će se njegovom primjenom u budućnosti moći liječiti genetske bolesti i tumori tako da se promijeni dio ljudskog genoma koji uzrokuje bolest, odnosno da se izbrišu odgovorni dijelovi genetskog koda. Danas je, naravno, ta ideja još uvijek hipotetska, ali se polažu velike nade u njeno ostvarenje. Bill Gates i članici mnogih uglednih tvrtki su u 2015. donirali velike svote novaca za projekte koji uključuju ovaj sustav. Očito se radi o znanstvenom otkriću s velikim potencijalom za unaprjeđenje liječenja ljudi u budućnosti.

Biološka podloga

CRISPR/CAS sustav ili imunološki sustav bakterije djeluje u tri koraka; adaptacija, ekspresija i interferencija. U prvom koraku umeću se novi *spaceri* u CRISPR lokus. Zatim dolazi do ekspresije *cas* gena i transkripcije CRISPR-a u dugu molekulu prekursora CRISPR DNA. Pre-crRNA se nakon toga obrađuje u zrele crRNA pomoću Cas proteina. U završnom koraku koji uključuje Cas3 i kompleks Cascade, prepoznata je ciljana nukleinska kiselina koja se uništi zajedničkim djelovanjem crRNA I i Cas proteina. CrRNA otkrivena je u *Streptococcus pyogenes*, gdje služi kao obrambeni sustav protiv virusa i plazmida. Tri su tipa CRISPR sustava. U prvom tipu svi pripadnici imaju različit ukupni broj gena, a pre-crRNA se prerađuje pomoću Cas5 ili Cas6. Obavezno imaju Cas3 koji ima nukleaznu i helikaznu domenu kojom cijepa stranu DNA. Pripadnici drugog tipa imaju ukupno četiri gena od kojih je jedan uvijek *Cas9*. TracrRNA (Trans-activating crRNA) prepoznaje ponavljajući slijed i cijepanje se vrši

pomoću RNAza III domaćina. Cas9 je multifunkcionalni enzim uključen u stvaranje crRNA i cijepanje strane DNA. Za treći tip sustava karakteristično je da Cas6 procesira crRNA. Svim trima tipovima zajedničko je prepoznavanje strane DNA bez obzira koje enzime uključivali.

Molekularni kirurg

Kada je riječ o primjeni u eukariotskim stanicama, apsolutna zvijezda priče je Cas9 kojeg bismo u kliničkoj

Znanstvenici smatraju da će pomoću CRISPR-a moći promijeniti dio ljudskog genoma koji uzrokuje bolest na način da izbrišu dijelove genetskog koda koji je uzrokuje

medicini mogli usporediti sa skalpelom. Cas9 ili CRISPR *associated protein 9* dio je adaptivnog imuniteta u *Streptococcus pyogenes*. SgRNA (Single Guide RNA) prepoznaje svoju komplementarnu sekvencu na strani DNA i PAM sekvencu i vodi Cas9

na mjesto gdje treba cijepati stranu DNA, malo uzvodno od PAM sekvence. PAM sekvenca ili *protospacer adjacent motif* je DNA sekvenca koja je dio virusa ili plazmida, ali ne i bakterijskog genoma zbog čega je bakterijska DNA zaštićena od razgradnje endonukleazama. Cas9 napravi dvostruki lom na tom mjestu, mijenja se okvir čitanja i nastaje preuranjeni STOP kodon. Zbog ovakvog načina djelovanja, CRISPR/CAS sustav ima mnoge zajedničke karakteristike s RNA interferirajućim mehanizmom u eukariota. Podsjetimo se, RNAi inhibira gensku ekspresiju tako što uništi određenu mRNA molekulu. Specifičnost ovog sustava je u tome što preko specifične tracrRNA-crRNA kimere omogućava detektiranje i popravljavanje više gena istodobno i na taj način omogućava uređivanje genoma. Prva istraživanja napravljena su *in vitro* na pojedinačnim plazmidima, a zatim su uslijedila na bakterijama, kvascima, ribama, pa i na svinjama. Od otkrića ovog sustava, mnogo se radi na njegovoj primjeni

koja bi koristila u raznim aspektima života. U biotehnologiji se koristi za imunizaciju industrijski važnih bakterija koje se koriste u proizvodnji

Kada je riječ o primjeni u eukariotskim stanicama, apsolutna zvijezda priče je Cas9 kojeg bismo u kliničkoj medicini mogli usporediti sa skalpelom

hrane. U agronomiji je CRISPR sustav našao primjenu u liječenju žita od gljivičnog oboljenja i na taj način se smanjuje ili u potpunosti eliminira primjena fungicida u kontroli bolesti.

Moguće primjene neobičnog sustava

Liječnicima je zasigurno najzanimljivija primjena CRISPR sustava u medicini, tj. u genskoj terapiji. U monogenim bolestima, poput cistične fibroze, anemije srpastih stanica ili Duchennove mišićne distrofije, jedna od najvećih prednosti u odnosu na dosadašnje liječenje je ta što se ovim načinom ne eliminira samo gen koji

kojoj je mutiran gen za bjelančevinu distrofin. Pomoću CRISPR/CAS sustava napravila bi se delecija mutiranog gena i insercija zdravog. Na taj način liječio bi se uzrok bolesti na genskoj razini i nikada se ne bi razvila klinička slika. Izrazito velika važnost ovog sustava je u tome što očekujemo primjenu u liječenju ne samo monogenih, već i poligenih bolesti. Ovaj sustav moguće je primijeniti i u tumorima u kojima je dokazana mutacija tumor supresorskih gena i onkogeni. Velika su očekivanja u infektivnim bolestima, jer su posljednja istraživanja pokazala moguću eliminaciju HIV-1 genoma i na taj način potencijalno izlječenje HIV infekcije.

Što nas čeka u budućnosti

Otkrićem CRISPR/CAS sustava, otvoren je pregršt novih mogućnosti za molekularnu biologiju i translacijsku medicinu. S obzirom na to da sgRNA endonukleazama može identificirati bilo koji dio genoma organizma koji nas zanima, moguće je proučavanje

CRISPR/CAS sustav je djelotvoran, jeftin, lako ga je dizajnirati i koristiti te se može primjenjivati u širokom spektru znanstvenih disciplina

genoma, važnosti i funkcije pojedinog gena, kao i kontrola regulatornih komponenti u genomu. Primjena ovog sustava mogla bi biti revolucionarna ne samo za genetiku i medicinu, već i za svakodnevni život. CRISPR/CAS sustav je djelotvoran, jeftin, lako ga je dizajnirati i koristiti i može se primjenjivati u širokom spektru znanosti. Omogućava nam razumijevanje prirodnih procesa, kao i uzroka bolesti. Ciljanim insercijama gena u organizmima od interesa, mogao bi omogućiti proučavanje izvanrednih vanjskih uvjeta kao što je visoka temperatura i sl. Osobito su velika očekivanja na polju infektivnih znanosti, cijeljenja

rana i regeneracije tkiva. Još jedno kontroverzno polje primjene ovog sustava može se naći u izmjeni genoma u embrionalnom razvoju, s ciljem stvaranja tzv. „dizajnerskih beba“. Naime, kao što je moguća promjena mutiranog gena u



© iDesign / canstockphoto.com

određenoj bolesti, tako je moguća i ekspresija preferiranog gena. To bi značilo da bi roditelji mogli izabrati inteligenciju, boju očiju ili bilo koje druge genetske odlike, na taj način oblikujući cjelokupnu osobnost svoga budućeg djeteta. Pobornici ideje o „dizajnerskim bebama“ navode progresivnost i potencijal unaprjeđenja civilizacije kakvu znamo, ali brojni su protivnici tog plana, tvrdeći da je to igranje Boga i da je svojevrsni pokušaj eugenike koji budi sjećanja na pokušaje stvaranja nadvrste iz bliske prošlosti. Također je prisutan stav da dužnost liječnika nije da igra ulogu inženjera koji prilagođava nerođenu djecu željama roditelja. CRISPR sustav zasigurno stavlja pred znanost visoka očekivanja i etička pitanja, ali iz straha zbog eventualne zlorabe ne smije se stati sa istraživanjima, nego treba znati gdje i kada je opravdana njegova primjena. Prerano je pretpostavljati kako će se stvari dalje razvijati, stoga nam samo ostaje s nadom čekati hoće li sva ta velika očekivanja biti opravdana.



© 4774344seen / canstockphoto.com

uzrokuje bolest, već se omogućava ekspresija novoga, funkcionalnog gena. U autosomno dominantnim bolestima, poput dominantnog oblika *retinitisa pigmentosuma*, moguće je inaktivirati mutirani alel i na taj način postići izlječenje. Laboratorijskim otkrićima očekuje se procvat i u liječenju mnogih bolesti koje su dosada bile neizlječive. Uzmimo za primjer Duchennovu mišićnu distrofiju. Radi se o X-vezanoj recesivnoj bolesti u

LITERATURA:

1. <http://www.techinsider.io/bill-gates-and-others-invest-in-edits-for-crispr-gene-editing-2015-8>
2. https://en.wikipedia.org/wiki/CRISPR#Society_and_culture
3. <http://arstechnica.com/science/2015/05/engineered-virus-protects-bacteria-while-eliminating-antibiotic-resistance/>
4. <http://www.radiolab.org/story/antibodies-part-1-crispr/>
5. <https://en.wikipedia.org/wiki/Cas9>

INTERVJU S NOVIM DEKANOM,
PROF.DR.SC. MARIJANOM KLARICOM

SAZRIJEVANJE

U STRUCI

ZAHTIJEVA VRIJEME

I ANGAŽMAN



Razgovarala: Ivana Trivić

Fotografije: Ino Kermc

M: Što smatrate svojim najvećim izazovom na početku dekanskog mandata?

Najveći izazov svakako predstavlja kadrovska obnova. Prema posljednjem nalazu revizije samo u nastavi je nedostajalo više od 70 djelatnika. Stanje je dodatno otežano zabranom zapošljavanja u javnim službama, uz stalan odlazak dijela nastavnog osoblja u mirovinu. Druga važna stvar je infrastruktura, jer, kako ste već vjerojatno čuli, Klinika za ortopediju i Klinika za dermatovenerologiju napuštaju svoje prostore na Šalati te će te zgrade biti potrebno ponovno staviti u funkciju. Osiguravanje financijskih sredstava kao i osmišljavanje korištenja tih prostora također predstavlja određeni izazov. Dio tih prostora već je dan na korištenje studentskim udrugama, a želimo i da studij sestrinstva i studij primaljstva koji je također u pripremi ondje nađu svoj dom te da se dio zgrade prenamijeni za poslijediplomsku nastavu. Za studente je svakako najzanimljiviji projekt osnivanja Centra za simulacijsku medicinu, gdje će studenti u nekadašnjim operacijskim salama i drugim prostorijama na lutkama i drugoj opremi imati prilike uvježbavati i usavršavati kliničke vještine od onih osnovnih poput postupaka oživljavanja do izvođenja manjih zahvata. Realizacijom tog projekta ostvarit će se značajni napredak u kvaliteti nastave.

M: Kakvo je Vaše viđenje stanja na pretklinici?

Pretkliničari odnosno nastavnici iz predmeta temeljnih medicinskih znanosti veoma su posvećeni držanju nastave, ali usto vode različite projekte i u pravilu su znanstveno najproduktivniji dio fakulteta. Nesumnjivo je da zapuštanje pretklinike nije dobro, a situacija je u ovom trenutku zabrinjavajuća. S jedne strane, velik dio problema predstavlja nedostatan i komplicirano financiranje znanstvene djelatnosti, a s druge strane bilježimo pad zainteresiranosti među diplomiranim liječnicima za bavljenjem ovim područjem. Prijeti nam pretvaranje

pretkliničkih katedri u katedre bez liječnika što neminovno donosi i pad kvalitete nastave i znanstvene djelatnosti. Lošija kvaliteta nastave znači i lošije svladavanje spoznaja iz temeljnih medicinskih znanosti što za posljedicu ima i kasnije slabije razumijevanje i usvajanje znanja na područjima kliničke medicine.

M: Kako planirate provesti kadrovsku obnovu s obzirom na postojeću zabranu zapošljavanja u javnim službama?

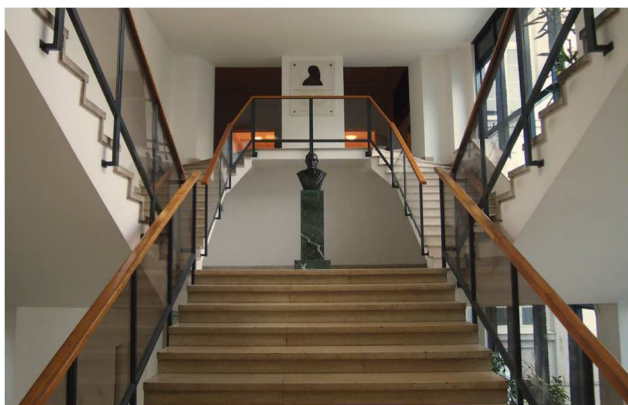
Dosada su se na našem fakultetu mladi liječnici mogli zaposliti kao asistenti i znanstveni novaci, pri čemu se rad znanstvenih novaka financirao izravno od strane Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa, neovisno o isplaćivanju plaća preostalog nastavnog osoblja pojedine

“Za studente je svakako najzanimljiviji projekt osnivanja Centra za simulacijsku medicinu, gdje će studenti u nekadašnjim operacijskim salama i drugim prostorijama na lutkama i drugoj opremi imati prilike uvježbavati i usavršavati kliničke vještine od onih osnovnih poput postupaka oživljavanja do izvođenja manjih zahvata.”

katedre. Zamrzavanjem zbirnog koeficijenta zaposlenika zatečenog 2013. godine, unutar katedre je dosada postojala fiksna svota novca koju je trebalo raspodijeliti na zaposlenike sukladno njihovim koeficijentima plaća te nije bilo stvarnog prostora niti za napredovanje (koje znači i porast koeficijenta plaća) niti za zapošljavanje novog kadra. Ministarstvo je nedavno sklopilo ugovor sa Sveučilištem prema kojem nam dopušta da koeficijente znanstvenih novaka pribrojimo svojim postojećim kao razvojne koeficijente. Na taj način kreira se prostor za zapošljavanje i napredovanje zaposlenika. Po našim procjenama, na ovaj ćemo način uspjeti zaposliti između 30 i 40 nastavnika i time bitno smanjiti kadrovski manjak.

M: Medicinski fakultet u Zagrebu ponosi se znanstvenoistraživačkim radom i brojnim uspjesima naših znanstvenika. Kakva je situacija sa znanstvenim radom studenata?

Prvenstveno treba istaknuti da smo u razdoblju vrlo slabog financiranja znanosti. To dakako ima posljedice i na znanstveni rad studenata te se unatoč, po mom iskustvu, velikom broju studenata koji je javljaju profesorima i docentima željni iskusiti znanost, vrlo malo toga u konačnici uspijeva realizirati. Studenti su svakako motivirani, nekada željom da osvoje Rektorovu ili Dekanovu nagradu, nekad samom željom da iskuse iz prve ruke kako znanstvenoistraživački rad izgleda. Oni svakako trebaju biti uporni i spremni na rad i tada za njih ne bi trebalo biti većih prepreka, posebice na katedrama prvih godina studija, gdje se nastavnici bazičnih predmeta uvijek trude regrutirati nove ljude za rad na projektima. Kada je riječ o klinici, situacija jest lošija jer je i istraživačkih projekata manje. Usto, studenti nisu dovoljno educirani, odnosno nisu licencirani pa sami ne smiju provoditi mjerenja, te je njihovo djelovanje ograničeno na pregledavanje povijesti bolesti i kreiranje tablica iz kojih se mogu donositi zaključci.



M: Brojni udžbenici iz kliničkih predmeta stari su ipod desetak godina, a studenti se žale na rijetkost prilika za stjecanje kliničkih vještina. Smatrate li da imate rješenje za taj problem?

Svjesni da studentima treba što više prilika za stjecanje kliničkih vještina, uveli smo longitudinalni predmet Temelji liječničkog umijeća kako bismo unaprijedili komunikacijske vještine studenata. Uz uvođenje nastave iz naprednog održavanja života, osigurali smo da studenti uz diplomu po završetku studija dobivaju i certifikat Europskog vijeća za reanimatologiju da su osposobljeni za izvođenje postupaka naprednog održavanja života. U planu je, kako sam i ranije spomenuo, i osnivanje Centra za simulacijsku medicinu koje će označiti velik pomak u našim naporima da pružimo studentima mogućnost usvajanja što većeg broja praktičnih vještina. Provodi se nova reevaluacija svih klinika koje sudjeluju u provođenju nastave na fakultetu i njihovog nastavnog osoblja. Želja nam je utvrditi i ispraviti manjkavosti po pitanju broj kvalificiranih nastavnika, udžbenika i prostora namijenjenih studentima. Na klinici je nerijetko zbog brojnosti obaveza profesora, držanje nastave prepušteno mlađim liječnicima, a to je isto nešto što ćemo nastojati korigirati. Kroz novi sustav evidencije, moći ćemo ustvrditi koliko je nastavno opterećenje svakog nastavnika i cijelih

predmeta te će Uprava fakulteta i Odbor za izbor nastavnika i suradnika Medicinskog fakulteta biti u mogućnosti donijeti bolje odluke vezane uz zapošljavanje novih ljudi.

M: Hoće li longitudinalni predmet Temelji liječničkog umijeća s vremenom dokinuti potrebu za pripravničkim stažem?

Najkraći odgovor je: ne. Odluku o pripravničkom stažu donosi Ministarstvo zdravlja kao državno tijelo zaduženo za propisivanje uvjeta koje pojedinac mora zadovoljiti da bi dobio liječničku licencu. To pitanje naprosto nije u nadležnosti fakulteta. Mi, dakako, pomažemo u organizaciji i provedbi pripravničkog staža i naše je stajalište da je staž potreban. Neovisno o njegovom trajanju, od iznimne je važnosti da on bude dobro osmišljen te da se svugdje jednako kvalitetno provodi. Time je omogućeno da se znanja i vještine stečene tokom studija obnove i podignu na višu razinu. Svjesni smo da se mladi ljudi po završetku studija ne osjećaju dostatno kompetentni samostalno snositi odgovornost za postupke u dijagnostici i liječenju pacijenata. Sazrijevanje u struci zahtijeva vrijeme i zahtijeva angažman. Provedbom pripravničkog staža te s polaganjem državnog ispita mladi stječu i sigurnost i samopouzdanje potrebno za rad u općoj praksi, na odjelima hitne pomoći ili za započinjanje specijalizacije.

M: Zagrebački Medicinski fakultet obrazuje više od polovice hrvatskih liječnika i više od tri četvrtine doktora znanosti na području biomedicine. Smatrate li da dostatno odlučuje o daljnjim sudbinama mladih koje je obrazovao?

Medicinski fakultet je jedna od najznačajnijih i najaktivnijih sastavnica zagrebačkog Sveučilišta, a brojni članovi našeg fakulteta djeluju i kao voditelji ili članovi ključnih odbora i povjerenstava na razini Sveučilišta. Naša je moralna obaveza da radimo na sustavnom poboljšanju znanstvenog, nastavnog i stručnog rada na Sveučilištu, ali i na jačanju šire društvene uloge Sveučilišta kao čelne ustanove za promicanje kritičkog mišljenja te zaštite i promicanja javnog interesa. Osim na razini Sveučilišta, i na samome fakultetu vođene su brojne rasprave o

“Hrvatska je mala zemlja i ne može svakoj osobi pružiti sve što ona želi. Uvijek će biti onih kojima je izazov otići i probiti se vani. Međutim, žalosno je kada se to počinje događati na razini čitavog sustava i kada puno onih koji bi rado ostali odlaze jer se ne mogu zaposliti na željenom radnom mjestu ili su im postojeći radni uvjeti loši.”

sudbinama naših studenata, budućih liječnika ove zemlje, te su zaključci u više navrata upućeni Ministarstvu zdravlja. S naše strane, smatram da smo zaista učinili sve u našoj moći, što pismenim ili usmenim putem, što osobnih zalaganjem naših profesora na utjecajnijim pozicijama, da ministru, njegovim pomoćnicima i drugim državnim djelatnicima damo što korisnije informacije i savjete, a na njima ostaje odluka.

M: Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu provode se dva doktorska studija, Biomedicina i zdravstvo te Neuroznanost. Kakvi su uvjeti upisa doktorskog studija i koji su mogući izazovi?



Doktorski studij prvotno je bio namijenjen liječnicima i budućim znanstvenicima na području temeljnih medicinskih znanosti, kao studij koji zahtijeva puno radno vrijeme. Međutim, i kliničari koji imaju ambicije postati nastavnicima moraju steći titulu doktora znanosti. Kako oni svakodnevno rade s pacijentima te istovremeno prolaze specijalističko usavršavanje, za njihove potrebe kreiran je fleksibilniji način svladavanja doktorskog studija koji dozvoljavanja njegovo produljenje s uobičajenih četiri, na sedam do osam godina trajanja. Nastojimo na doktorski

“Naša je moralna obaveza da radimo na sustavnom poboljšanju znanstvenog, nastavnog i stručnog rada na Sveučilištu, ali i na jačanju šire društvene uloge Sveučilišta kao čelne ustanove za promicanje kritičkog mišljenja te zaštite i promicanja javnog interesa.”

studij upisati one kandidate koji već znaju temu svoje disertacije i koji su započeli rad sa svojim mentorima ili je izvjesno da će to vrlo rano u početku svog doktorskog studija učiniti. To je ujedno i pouzdan pokazatelj da će čitava priča imati uspješan završetak. Naravno, nije loša ideja prijaviti se na doktorski studij već tokom obavljanja pripravničkog staža, ali nipošto nije dobro napamet ga upisati.

M: Neminovno je postaviti pitanje o odlasku liječnika iz Hrvatske. Koji je vaš komentar?

Sigurno je da je za kvalitetnu zdravstvenu skrb našeg stanovništva potreban veći broj liječnika, ali i ostalog zdravstvenog osoblja. Naš fakultet, kao najveći medicinski fakultet u državi, ima veoma važnu ulogu u rješavanju tog problema, zbog čega smo i prije nekoliko godina povećali upisne kvote za studij medicine. Hrvatska je mala zemlja i ne može svakoj osobi pružiti sve što ona želi. Uvijek će biti onih kojima je izazov otići i probiti se vani. Međutim, žalosno je kada se to počinje događati na razini čitavog sustava i kada puno onih koji bi rado ostali odlaze jer se ne mogu zaposliti na željenom radnom mjestu ili su im postojeći radni uvjeti loši. Napominjem

da je vrlo teško doći do točnih brojki i podataka, ali da je određen broj ljudi otišao nije nikakva tajna. Manje je poznato da se određen broj njih i vratio u Hrvatsku. Ljudi zaboravljaju da će se postojeći uvjeti u zdravstvu promijeniti jedino s ostankom naših kvalitetnih ljudi u domovini. Odlaskom najboljih, nestaje i ljudska snaga koja će voditi promjene.

M: Kako ocjenjujete tretman struke u medijima?

Mediji su skloni senzacionalizmu i kada se kroz prizmu članka i reportaža promatra liječnička struka moguće je steći potpuno krivi dojam da liječničke krugove potresaju brojne afere. Na medicinskim fakultetima i u sklopu Komore postoje etička i stegovna povjerenstva koja neprestano rade i mi svoje probleme unutar struke rješavamo. Naravno, uvijek i neizbježno postoje loši primjeri, ali njih je u stvarnosti znatno manje no što bi se iz medija dalo zaključiti. Premalo je članaka koji prenose istinite priče o dostignućima naših liječnika i koji nastoje promovirati zdravlje. Mi smo u svrhu promicanja struke nedavno u potpunosti izmijenili web stranice fakulteta kako bismo kreirali vlastiti medijski prostor gdje će biti dostupni podaci o znanstvenoj produkciji, nagradama i certifikatima koji su nam dodijeljeni, o postignućima naših studenata i nevjerojatnim razmjerima aktivnosti na našem fakultetu.

M: Medicinski fakultet u Zagrebu već dug niz godina njeguje i potiče aktivno sudjelovanje studenata u donošenju odluka i radu fakulteta. Zbog čega je to važno i kako je unaprijedilo život fakulteta?

Naš je stav da je svaki student ujedno i ravnopravni kolega te su stoga studentski predstavnici s različitih godina studija prisutni kao članovi Dekanskog kolegija, čine 15% Fakultetskog vijeća i prisutni su u brojnim povjerenstvima fakulteta kroz koje se i odvija život



studentski život

“Fakultet godišnje izdvaja oko 500 000 kuna vlastitih prihoda za financiranje studentskih aktivnosti. Pomažemo u organizaciji dvaju studentskih kongresa, podržavamo aktivnosti CroMSIC-a i EMSA-e, sportske aktivnosti studenata, rad različitih sekcija i naš studentski zbor „Lege artis.”

fakulteta. Na taj način studenti, bez cenzure, slušaju sve o problemima na koje fakultet pri svom radu nailazi i načinima na koje se pristupa rješavanju različitih pitanja. Predstavnici također iznose probleme studenata, od problema pojedinaca pri upisu, potraživanja dodatnih ispitnih rokova za određene grupe studenata sve do pitanja vezanih uz poboljšanje studentskog standarda. Spomenimo još da je Fakultetsko vijeće tijelo koje donosi sve odluke o nastavnim programima i izvedbi kolegija na Medicinskom fakultetu, a da se te odluke donose uz aktivno sudjelovanje studenata koji na taj način izravno ostvaruju dobit u vidu bolje i kvalitetnije nastave. Iz razloga što su studenti upoznati s čitavom lepezom aktivnosti na fakultetu, vjerujemo da su senzibilizirani na sve probleme s kojima se fakultet susreće i stoga imamo i dovoljno povjerenja u njih da im povjerimo sredstva za njihove aktivnosti.

M: Pohvalan je podatak da Medicinski fakultet izdvaja više sredstava za studentske aktivnosti od svih ostalih fakulteta pri Sveučilištu zajedno. Koji se sve projekti i aktivnosti financiraju?

Fakultet godišnje izdvaja oko 500 000 kuna vlastitih prihoda za studentske aktivnosti. Pomažemo u organizaciji dvaju studentskih kongresa, podržavamo aktivnosti CroMSIC-a i EMSA-e, podupiremo financijski sportske aktivnosti studenata, rad različitih sekcija poput Studentske sekcije za neuroznanost, Studentske kardiološke, pedijatrijske i brojnih drugih, nastojimo ravnopravno financirati i naš studentski zbor „Lege artis” te zahvaljujući našem zalaganju i zalaganju studenta imamo čak dva studentska časopisa koja redovito izlaze. U pregovorima smo i sa studentima i nastavnicima Likovne akademije, te u planu imamo daljnje širenje pozamašnjog obujma studentskih aktivnosti na fakultetu. Naš je cilj, bez iznimke, maksimalno razvijati sve talente studenata jer na kraju krajeva mnogi liječnici, zbog ugleda koji imaju u društvu, obnašaju različite funkcije i uronjeni su u donošenje odluka i djelovanje u raznim aspektima života.

M: Kao nekadašnji prodekan za upravu i poslovanje, a danas Dekan, smatrate li da ima prostora za još bolju preraspodjelu tih sredstava?

Mi smo dosada nastojali financirati apsolutno sve što je kvalitetno, što djeluje suvislo i ozbiljno. To je i razlog zbog kojeg su se izdvajanja za studentske aktivnosti tokom mogega mandata kao prodekana za upravu i poslovanje postupno popela s početnih 300 000 kuna na svotu od oko pola milijuna kuna. Potičući svakog studenta da razvije sve svoje talente, imajući na umu da pritom razvijamo

i njihov karakter te da se stvara mreža prijateljstva i poznanstava među našim studentima, nastojimo da to u praksi bude racionalno financiranje. Možda je najjednostavniji način da to ilustriram taj da spomenem da se o svemu vodi detaljna evidencija pa se tako prati i iskorištenost zakupljenih termina u dvoranama za sportske aktivnosti, imajući na umu koliki broj studenata zaista sudjeluje u aktivnostima.

M: Kada biste usporedili studij medicine nekad i sad, koliko se toga promijenilo od vremena kada ste Vi bili student? Što biste posebno pohvalili na studiju medicine danas?

Uvjeti studiranja danas neusporedivo su bolji nego u vrijeme kada sam ja bio student. Mislim da je osnovna prednost koju studenti danas imaju nad studentima nekad to što su puno bolje informirani o raznovrsnim mogućnostima i karijernim putovima koje završen studij medicine nudi. Puno se manje pažnje posvećivalo praktičnom aspektu nastave i studenti nisu sudjelovali u upravljanju Fakultetom i donošenju bitnih odluka. Nagomilalo se otada i znanja pa sam studij zahtjeva iscrpne sate i sate učenja, makar to nije nikakva novina.

“Veliko mi zadovoljstvo pruža podatak da se više od 80% studenata izjasnilo da bi ponovno odabrali studij medicine i to upravo na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.”

Svjesni smo tako i da je treća godina studija daleko najteža i želimo uvesti organizacijske promjene kako bismo rasteretili studente na toj godini. Mjesta za napredak uvijek ima. Veliko mi zadovoljstvo pruža podatak da se više od 80% studenata izjasnilo da bi ponovno odabrali studij medicine i to upravo na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. To pokazuje da su svjesni da imaju priliku učiti od znanstvenika i stručnjaka svjetskog kalibra te da je međunarodno priznata diploma koju dobivaju na kraju studija ključ koji otvara brojna profesionalna vrata u domovini i šire. Naravno, nadam se i želim vam da prepoznate prilike za osobni, profesionalni rast i za rad u Hrvatskoj i pridružite nam se u podizanju kvalitete biomedicine i skrbi za zdravlje našeg naroda.

