

Nuspojave lijekova

Rudan, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:625123>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marina Rudan

Nuspojave lijekova

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marina Rudan

Nuspojave lijekova

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na zavodu za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ pod vodstvom prof. dr. sc. Ivete Merćep i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS KRATICA

PV (eng. pharmacovigilance) – farmakovigilancija

GSH (eng. glutathione) – glutation

P450 (eng. cytochrome P450) – skupina enzima (CYP) monooksigenaze koja sudjeluje u metabolizmu endogenih i egzogenih spojeva

HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode

DDI (eng. drug-drug interaction) – interakcije između lijekova

CYP3A4 (eng. cytochrome P450 3A4) – enzim uključen u metabolizam lijekova

MedDRA (eng. Medical Dictionary for Regulatory Activities) – Medicinski rječnik za regulatorne poslove

ASK – acetilsalicilna kiselina

GI – gastrointestinalni

NSAR – nesteroidni antireumatici

ACE (eng. Angiotensin Converting Enzyme) – angiotenzin-konvertirajući enzim

BKK – blokatori kalcijских kanala

AV - atrioventrikularni

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. FARMAKOVIGILANCIJA	4
3. BIOTRANSFORMACIJA LIJEKOVA	7
3.1. BIOTRANSFORMACIJA LIJEKOVA U TOKSIČNE METABOLITE	8
4. KLASIFIKACIJA NUSPOJAVA	9
4.1. KLASIFIKACIJA NUSPOJAVA S OBZIROM NA DOB I SPOL BOLESNIKA	11
4.2. NUSPOJAVE S OBZIROM NA ISTODOBNU PRIMJENU LIJEKOVA	13
4.2.1. INTERAKCIJE IZMEĐU LIJEKOVA NA RAZINI METABOLIZMA	13
4.2.2. INTERAKCIJE IZMEĐU LIJEKOVA I ENDOGENIH TVARI	14
4.3. NUSPOJAVE PREMA ORGANSKIM SUSTAVIMA	15
4.3.1. NAJČEŠĆE PRIJAVLJENE NUSPOJAVE	15
5. LIJEKOVI KOJI NAJČEŠĆE UZROKUJU NUSPOJAVE	17
5.1. NUSPOJAVE ANTIBIOTIKA	18
5.2. NUSPOJAVE NESTEROIDNIH ANTIREUMATIKA	19
5.3. NUSPOJAVE LIJEKOVA ZA LIJEČENJE KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA	20
5.3.1. NUSPOJAVE ACE INHIBITORA	20
5.3.2. NUSPOJAVE BLOKATORA KALCIJSKIH KANALA	20
5.3.3. NUSPOJAVE BETA BLOKATORA	21
5.3.4. NUSPOJAVE TIAZIDSKIH DIURETIKA	21
5.3.5. NUSPOJAVE STATINA	22
5.3.6. NUSPOJAVE ANTIARITMIKA	22
6. DIJAGNOSTICIRANJE NUSPOJAVA I SIGURNA PRIMJENA LIJEKOVA	24
6.1. PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA	25
7. LIJEČENJE NUSPOJAVA	27
8. ZAKLJUČAK	28
9. ZAHVALE	29
10. LITERATURA	30
11. ŽIVOTOPIS	34

SAŽETAK

Nuspojave lijekova, Marina Rudan

Nuspojave lijekova su štetne i neželjene reakcije na lijek koji je primijenjen u ispravnoj indikaciji i uobičajenoj dozi. Farmakovigilancija je skup mjera kojima se prikupljaju saznanja o štetnim i neželjenim učincima lijekova kako bi se prevenirale nuspojave i poboljšala sigurnost primjene istih. Nuspojave se klasificiraju u dvije temeljne grupe: nuspojave koje ovise o dozi lijeka ili nuspojave tipa A, i nuspojave koje ne ovise o dozi ili nuspojave tipa B. Također, nuspojave se dijele i s obzirom na težinu ishoda na blage, umjerene, teške i letalne. Dobna skupina koja bilježi najveći broj prijava nuspojava je ona u dobi od 41. do 64. godine, a prema spolu prevladavaju žene. Prema farmakoterapijskim skupinama, najveći se broj prijava nuspojava bilježi za antimikrobne lijekove, zatim nesteroidne antireumatike te lijekove za liječenje kardiovaskularnog sustava. Prijavljivanje nuspojava dužnost je zdravstvenih djelatnika, a omogućuje sigurniju primjenu lijekova te se na taj način preveniraju buduće nuspojave. Prijavljivanje nuspojava se vrši pomoću obrasca za prijavu koji se šalje Agenciji za lijekove i medicinske proizvode. Ozbiljne nuspojave zahtijevaju prekid terapije, a ostale procjenu rizika i koristi primjenjenog lijeka. Pri liječenju nuspojava važno je ne dodavati nove lijekove, osim ako nisu nužni, i imati jasan terapijski cilj.

KLJUČNE RIJEČI: nuspojave, lijekovi, farmakovigilancija, liječenje

SUMMARY

Side effects of medications, Marina Rudan

Side effects of medications are harmful and unwanted reactions to the medicine applied in the correct indication and the usual dose. Pharmacovigilance is a set of measures to gather information about the harmful and undesirable effects of drugs to prevent side effects and enhance the safety of their use. Side effects are classified into two basic groups: side effects depending on drug dose or type A, and side effect not depending on drug dose or type B. Also, based on the severity of the outcome, side effects are divided as mild, moderate, severe and lethal. The age group with the highest number of side effects reportings is 41 to 64, predominantly women. According to pharmacotherapeutic groups, the largest number of side effects reportings are for antimicrobial drugs, then non-steroidal anti-inflammatory drugs and drugs for the treatment of cardiovascular system. Reporting a side effects is a duty of healthcare professionals which allows safer use of the medication and thus prevents future side effects. Registration of the adverse reaction is done by using an application form sent to the Agency for Medicines and Medical Products. Severe side effects require abortion of therapy, and others require assessment of risk and benefit of the drug that is used. In the treatment of side effects it is important not to add new medications, unless it is necessary, and to have a clear therapeutic goal.

KEYWORDS: side effects, medicines, pharmacovigilance, treatment

1. UVOD

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), nuspojavom se smatra svaka štetna i neželjena reakcija na lijek koji je primijenjen u ispravnoj indikaciji i u uobičajenoj dozi bilo u terapijsku, profilaktičku ili dijagnostičku svrhu (1). Pojmom nuspojava obuhvaćeni su neželjeno djelovanje lijeka koje je vezano uz farmakološko djelovanje i nije nužno štetno, i štetna neželjena reakcija ili nuspojava u užem smislu koja ne mora biti vezana uz osnovno farmakološko djelovanje lijeka (1). Ozbiljnom nuspojavom smatramo onu nuspojavu koja dovodi do smrtnog ishoda ili ugrožava život, dovodi do hospitalizacije ili produljenja boravka u bolnici, te onu koja dovodi do bolovanja ili invalidnosti te oštećenja fetusa (1). Početkom upotrebe farmakoterapije počeli su se javljati i problemi nuspojava, ali je pozornost na njih usmjerena razmjerno kasno zbog raznih pogrešnih zaključaka da lijekovi ne mogu škoditi i da su nuspojave posljedica neprimjerenog terapijskog postupka te zbog ponekad teško utvrdive uzročno-posljedične veze između lijeka i nuspojave (1). Povod početku sustavnog praćenja nuspojava bila je talidomidska katastrofa s početka šezdesetih godina prošlog stoljeća, a sve veći broj lijekova, dostupnost lijekova velikom broju ljudi i starenje sveukupne populacije povećavaju mogućnost nastanka nuspojave.

Kada se govori o početku praćenja nuspojave lijekova, kao što je spomenuto, talidomid je odigrao značajnu ulogu. Talidomid se počeo upotrebljavati kao sedativ kasnih 1950-ih godina. Povučen je s tržišta 1961. godine zbog teratogenosti i neuropatije, odnosno zbog uzrokovanja urođenih anomalija (2). Ovaj događaj se smatra jednim od najvećih medicinskih tragedija modernog vremena. Nije poznato koliko je točno bilo žrtava ovog lijeka širom svijeta, ali procjenjuje se od 10 000 do 20 000. Od tog vremena za talidomid je ustanovljeno da je dragocjen za liječenje brojnih medicinskih stanja i on je ponovno u upotrebi u mnogim zemljama, iako je njegova upotreba ostala kontroverzna.

Također je vrlo dobro poznat i slučaj sa cerivastatinom koji pripada skupini statina, a koristio se za snižavanje razine kolesterola i prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Cerivastatin je povučen s tržišta 2001. godine zbog izvješća o fatalnoj rabdomiolizi. Zabilježena su 52 smrtna slučaja u bolesnika koji su koristili cerivastatin, uglavnom od rabdomiolize i njenog rezultirajućeg zatajenja bubrega. Rizici su bili veći u bolesnika koji su istovremeno koristili fibrate, što je dokazano nakon što je pronađena interakcija tih dvaju lijekova. Učestalost smrtnih slučajeva rabdomiolize s cerivastatinom bila je 16 do 80 puta veća nego kod drugih statina. Cerivastatin je također inducirao miopatiju ovisno o dozi kada se primjenjivao kao monoterapija, što je otkriveno tek kasnije (3).

Rofecoxib je COX-2 selektivni nesteroidni protuupalni lijek koji se koristio za liječenje osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, akutne boli, migrene i sličnih stanja, a poznat je i kao jedan od najčešće korištenih lijekova ikada povučenih s tržišta. Rofecoxib je povećavao rizik od srčanog i moždanog udara što je bilo povezano s dugotrajnim i visokim dozama (4).

Mnogo je pažnje posvećeno utvrđivanju populacija pacijenata koje su najviše ugrožene, najčešće odgovornim lijekovima i potencijalnim uzrocima nuspojava. Oko 5% svih hospitalizacija otpada na nuspojave lijekova, a 10%-20% hospitaliziranih pacijenata imat će barem jednu nuspojavu tijekom boravka u bolnici. Iako se brojne nuspojave lijekova prezentiraju blagim simptomima, neke mogu biti ozbiljne i uzrokovati smrt u oko 0.2% hospitaliziranih pacijenata. Troškovi zbrinjavanja nuspojava lijekova mogu biti visoki jer klinička slika nije uvijek jasna, pa su često potrebni dodatni laboratorijski testovi i procedure za istraživanje uzroka pacijentovih simptoma (5).

Interakcije lijekova se također smatraju jednim od glavnih uzroka nuspojava, te mogu uzrokovati neuspjeh liječenja, a da se pri tome ne pokrene neposredna, klinički vidljiva promjena na pacijentu. Farmakološki učinak koji proizlazi iz istovremene primjene lijekova mijenja pacijentov odgovor na liječenje, stoga se interakcije javljaju kada djelovanje jednog

lijeka (objekt/supstrat) biva promijenjeno prisutnošću drugog lijeka (precipitant/interakcijski lijek). Rizik od neželjenih nuspojava raste do 13% pri upotrebi dvaju lijekova, do 58% pri upotrebi pet lijekova i do čak 82% pri upotrebi sedam ili više lijekova. Prijašnja istraživanja su pokazala da približno jedna četvrtina starijeg stanovništva uzima dva ili više potencijalno interakcijskih lijekova, a više od polovice ovih kombinacija su dio uobičajenog režima liječenja (6).

Dobrovoljna su izvješćivanja o nuspojavama lijekova bitna jer omogućuju učenje iz iskustva. Dosadašnje studije ukazuju na rijetkost izvješćivanja o nuspojavama koje se mogu spriječiti i na velike razlike u obrascima izvješćivanja među različitim uslužnim područjima i među pojedinačnim bolničkim jedinicama. Budući da izvješćivanja o ovakvim incidentima ne obuhvaćaju prave stope nuspojava, zdravstvene organizacije bi trebale biti oprezne u tumačenju stope ili brojanja događaja dobivenih iz ovakvih izvora. Izvještavanje o incidentima također stvara nova saznanja o događajima koji se prije nisu nikada dogodili. Potencijalno štetni lijekovi koji se češće prijavljuju mogu pomoći u identificiranju procesa koji imaju potencijal za nanošenje ozbiljne štete. Ove mjere dovode do daljnjeg smanjenja učestalosti uobičajenih i lakše prepoznatljivih nuspojava (7).

Tijekom faze razvoja lijeka dobivamo brojne informacije o njegovoj terapijskoj aktivnosti, ali manje o njegovoj sigurnosti jer se klinička ispitivanja provode u kontroliranom okolišu, na ograničenom broju pacijenata te u specifičnom trajanju. Učinkovitost postmarketinškog nadzora izravno ovisi o aktivnom sudjelovanju zdravstvenih radnika. Zdravstveni stručnjaci su u najboljoj poziciji za izvještavanje o sumnjivim nuspojavama koje su uočene u svakodnevnoj brizi o pacijentima. Svi bi pružatelji zdravstvenih usluga trebali prijaviti nuspojave kao dio svoje profesionalne odgovornosti. Dakle, važna je svijest o farmakovigilanciji jer pomaže u poboljšanju izvješćivanja o neželjenim učincima lijekova (8).

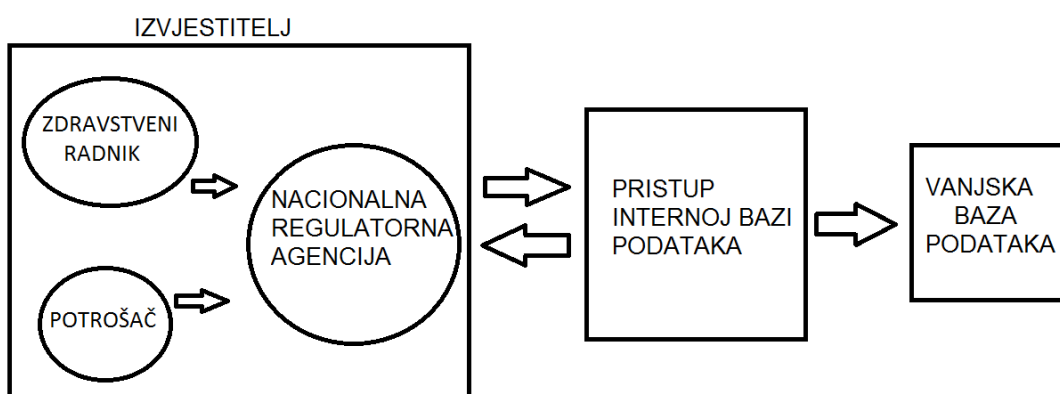
2. FARMAKOVIGILANCIJA

Farmakovigilancija podrazumijeva sve aktivnosti vezane uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nastanka nuspojava lijekova, kao i prikupljanje saznanja o škodljivosti primjene lijekova (9). Farmakovigilancija je prepoznata kao važan alat u regulatornom procesu za lijekove, za zaštitu javnog zdravlja te kao sastavni dio zdravstvene skrbi pacijenata. Također omogućuje zdravstvenim vlastima da nastave procjenjivati koristi i rizike tijekom životnog ciklusa lijeka i potencijalno otkrivanje rijetkih i ozbiljnih nuspojava koje nisu otkrivene prije marketinškog odobrenja. U isto vrijeme važno je osigurati dostupnost lijekova što je brže moguće pacijentima koji ih trebaju. Mora postojati dobra ravnoteža između količine i vrste podataka (npr. podaci o preživljavanju, podaci o farmakodinamici) koji su dostupni prije autorizacije i koji se mogu generirati nakon odobrenja (npr. veći broj izloženosti bolesnika). Dakle, nacionalne regulatorne agencije i industrija konstantno tragaju za pristupima koji se temelje na riziku a da još uvijek osiguravaju odgovarajuću učinkovitost i sigurnost.

Najčešće korištena metoda PV (pharmacovigilance) je spontano prijavljivanje sumnji neželjenih reakcija na lijekove i mnoge važne sigurnosne informacije se prikupljaju na ovaj način. Nedostaci spontanog izvješćivanja uključuju nepotpune informacije i osjetljivost na poznate ili nepoznate vanjske čimbenike (9).

Postoje razni registri (organizirani sustavi) koji koriste metode opažanja za prikupljanje uniformnih podataka o ishodima u populaciji koju obilježava određeno stanje ili izloženost. U idealnom slučaju registar sadržava kontrolnu skupinu, a ne samo pacijente kojima se propisuje određeni lijek. Sudjelovanje u registru je dobrovoljno i ovisi o praksi ili instituciji. Registri se koriste kao izvor podataka unutar kojeg mogu biti provedene epidemiološke studije.

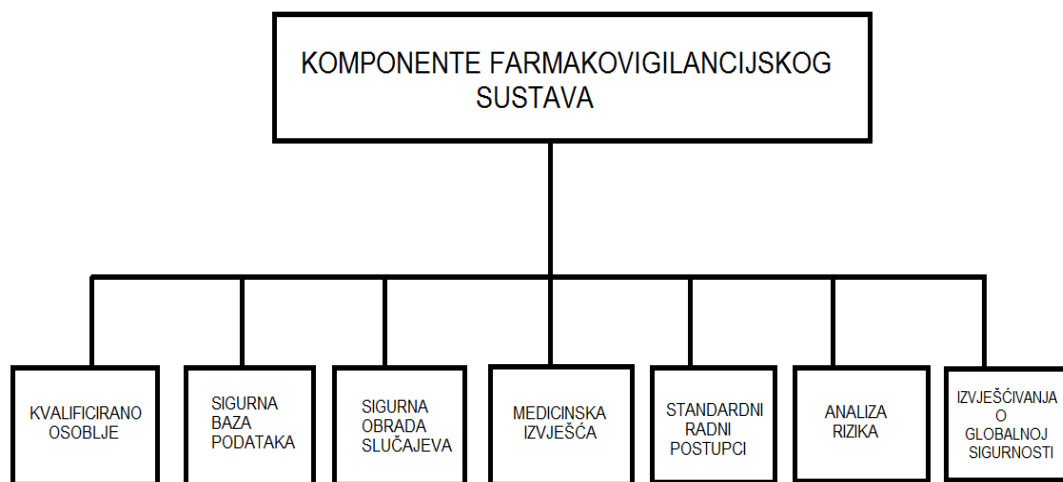
Ključni principi PV sustava za izvješćivanje trebaju biti jednostavni za korištenje kako bi omogućili izvješćivanje svakoj osobi, uključujući pacijente i zdravstvene radnike, i dobro strukturirani da bi olakšali smislenu analizu podataka.



Slika 1. Put izvještavanja o nuspojavama lijekova od izvjestitelja do konačne baze podataka

(9)

Iako ne postoji međunarodni standard koji diktira komponente adekvatnog farmakovigilancijskog sustava ili procesa koji se bave upravljanjem rizicima, postoji konsenzus među glavnim regulatorima da je farmakovigilancija nužna i važna za razvoj i komercijalizaciju lijekova. Količina i raznolikost prikupljenih relevantnih podataka su ogromne, stoga je presudno da se farmakovigilanciji pristupi sustavno i sažeto. Farmakovigilancija je jedini prikladan način za razvoj sigurnih lijekova, uvođenje istih na tržište te za opstanak lijekova na tržištu nakon odobrenja. Temeljeno na opsegu, postoje određene komponente koje su neophodne za potpuno funkcioniranje farmakovigilancijskog sustava, kao što su kvalificirano osoblje, medicinska izvješća i analiza rizika (10).



Slika 2. Komponente farmakovigilancijskog sustava (9)

3. BIOTRANSFORMACIJA LIJEKOVA

U općenitom smislu, lijek se definira kao tvar koja mijenja biološku funkciju svojim kemijskim učinkom. Odnos između doze lijeka i kliničkog učinka često je složen, a učinak malih doza lijeka obično se povećava razmjerno povećanju doze. Međutim, pri daljnjem povećanju doze lijeka, stopa rasta učinka se smanjuje – na kraju se mogu doseći doze lijeka pri kojima više nema daljnjeg povećanja učinka. Varijacije u odgovoru na lijek nastaju zbog raznih čimbenika kao što su promjene koncentracije lijeka koji djeluje na receptore, promjene broja ili funkcije receptora, promjene koncentracije endogenog liganda za receptore te zbog promjene postreceptorskih mehanizama (11). Dva temeljna farmakokinetička parametra su: volumen raspodjele (mjera zapremnine prividnog prostora u tijelu unutar kojeg se lijek nalazi) i klirens (mjera sposobnosti organizma da eliminira lijek) (11). Klirens je najvažniji čimbenik koji određuje koncentraciju lijeka u krvi, a na njega utječu tri čimbenika: doza, prokrvljenost organa ključnog za eliminaciju i intrinzična funkcija jetre ili bubrega. Promatrajući vremenski slijed učinka lijeka, on može biti neposredan, odgođen te kumulativan.

Vrijeme u kojem se većinom zbiva proces metaboličke biotransformacije je ono između apsorpcije lijeka u opću cirkulaciju i njegove eliminacije bubrezima. Sve se te reakcije svrstavaju u dvije grupe nazvane reakcijama faze I i faze II. Reakcije I. faze najčešće pretvaraju izvorni lijek u polarniji metabolit uvođenjem funkcionalne skupine i često su ti metaboliti inaktivni, dok se u reakcijama II. faze ti metaboliti konjugiraju s nekom endogenom supstancijom i tako nastaju polarne molekule koje se lako izlučuju. Glavni organ metabolizma lijekova je jetra, a druga tkiva koja pokazuju značajnu aktivnost su probavni sustav, pluća, koža, bubrezi i mozak (11).

3.1. BIOTRANSFORMACIJA LIJEKOVA U TOKSIČNE METABOLITE

Metabolizam lijekova i ksenobiotika nije uvijek neškodljiv proces eliminacije i detoksikacije spojeva, jer se za neke spojeve pokazalo da se metabolički transformiraju u reaktivne međuprodukte koji su toksični za različite organe. Takve reakcije obično nisu očite pri niskome stupnju izloženosti izvornom spoju kada su alternativni detoksikacijski mehanizmi još uvijek aktivni i kada dostupnost endogenih detoksikacijskih kofaktora (GSH, glukuronska kiselina, sulfati) nije ograničena. Ipak, ako se ovi izvori iscrpe, mogu se aktivirati toksični putevi biotransformacije, te rezultirati toksičnim učincima na organske sustave ili čak karcinogenezom. Tako je, na primjer, paracetamol (analgetik-antipiretik) siguran kada se koristi u terapijskim dozama, ali kada doza premaši terapijsku, dolazi do zasićenja glukuronidacijski i sulfatacijski puteva te postane važan metabolički put ovisan o P450 (12). Toksični učinci neće se razviti sve dok je jetreni GSH dostupan za konjugaciju, ali kada se on iscrpi, razvit će se hepatotoksičnost (13).

Zbog individualnih razlika u distribuciji i brzini metabolizma i izlučivanja lijeka, doza i učestalost primjene lijeka potrebne za postizanje djelotvornih terapijskih koncentracija variraju za pojedine bolesnike. Ove su razlike određene genetičkim, ali i brojnim negenetičkim čimbenicima kao što su dob, spol, veličina jetre, dnevni ritam, tjelesna temperatura i prehrambeni i okolišni čimbenici.

Vrlo mladi i vrlo stari bolesnici pokazuju povećanu osjetljivost na farmakološku ili toksičnu aktivnost lijeka u usporedbi s mladim odraslim osobama. Iako razlog tome može biti razlika u apsorpciji, distribuciji i eliminaciji, razlike u metabolizmu lijeka ipak igraju bitnu ulogu. Smanjena aktivnost metaboličkih enzima ili smanjena bioraspoloživost esencijalnih endogenih faktora mogu biti uzrok sporijeg metabolizma, a varijacije u metabolizmu lijeka ovisne o spolu upućuju na povezanost androgenih hormona sa bržim metabolizmom lijeka (14).

4. KLASIFIKACIJA NUSPOJAVA

Nuspojave se svrstavaju u dvije osnovne grupe: nuspojave koje ovise o dozi lijeka ili nuspojave tipa A, i nuspojave koje ne ovise o dozi lijeka ili nuspojave tipa B (1). Nuspojave tipa A predvidive su i posljedica su pretjeranog farmakološkog učinka lijeka, a mogu se pojaviti u svakog bolesnika (1). Naime, radi se o kvantitativno promijenjenom učinku lijeka primijenjenog u uobičajenoj dozi, a nuspojave nastaju kao posljedica previsoke koncentracije lijeka u plazmi (usporen metabolizam, usporena eliminacija, smanjen volumen raspodjele) ili zbog prevelike osjetljivosti receptora (veći učinak uz manju dozu) (1). Nuspojave tipa B su bizarne, nepredvidive i neovisne o farmakološkom učinku lijeka (1). Ovisne su o osobinama bolesnika (farmakogenetske osobine, imunološki procesi), pa se pojavljuju samo u nekih pacijenata. Moderna klasifikacija razlikuje čak šest vrsta nuspojava, uključujući dvije prethodno spomenute (1). Njihove su osobitosti prikazane u tablici 1.

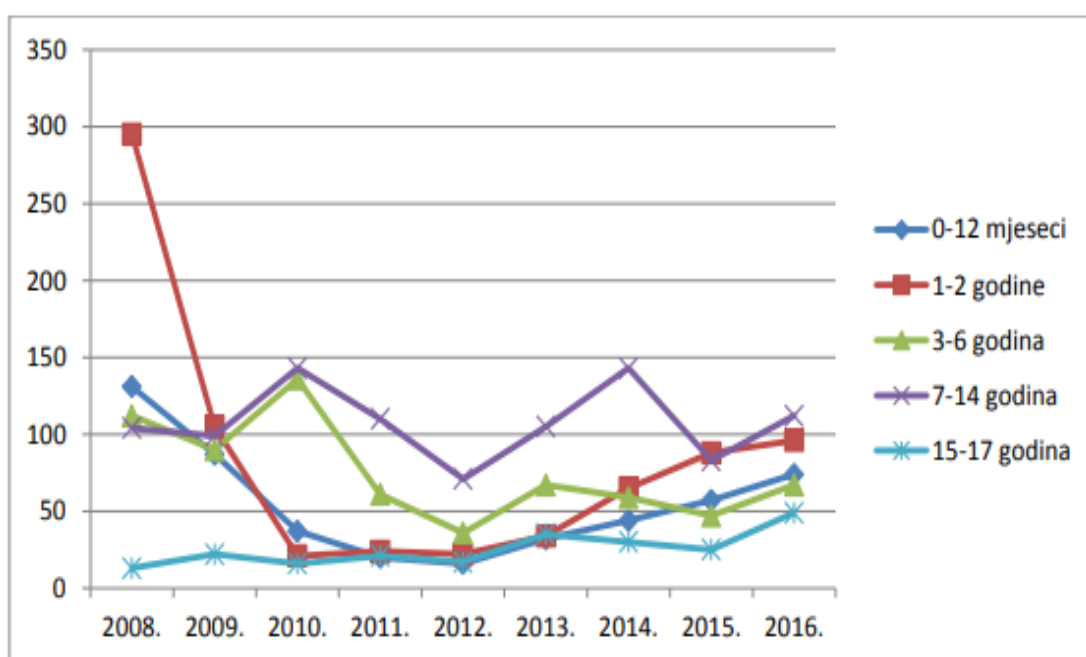
Nuspojave se također mogu podijeliti i s obzirom na težinu ishoda, pa tako postoje blage, umjerene, teške i letalne nuspojave. Za blage nije potrebno liječenje ni primjena antidota i ne produžavaju hospitalizaciju. Kod umjerenih je potrebna promjena terapije (npr. podešavanje doze, dodavanje jednog lijeka), ali se odgovorni lijek ne mora isključiti. Ponekad se hospitalizacija može produžiti, a ponekad je potrebno i specifično liječenje. Teške nuspojave su one koje mogu ugroziti život i primijenjeni lijek se mora isključiti, a nuspojava specifično liječiti. Letalne nuspojave izravno ili posredno uzrokuju smrtni ishod (11).

Tablica 1. Klasifikacija i obilježja nuspojava (1).

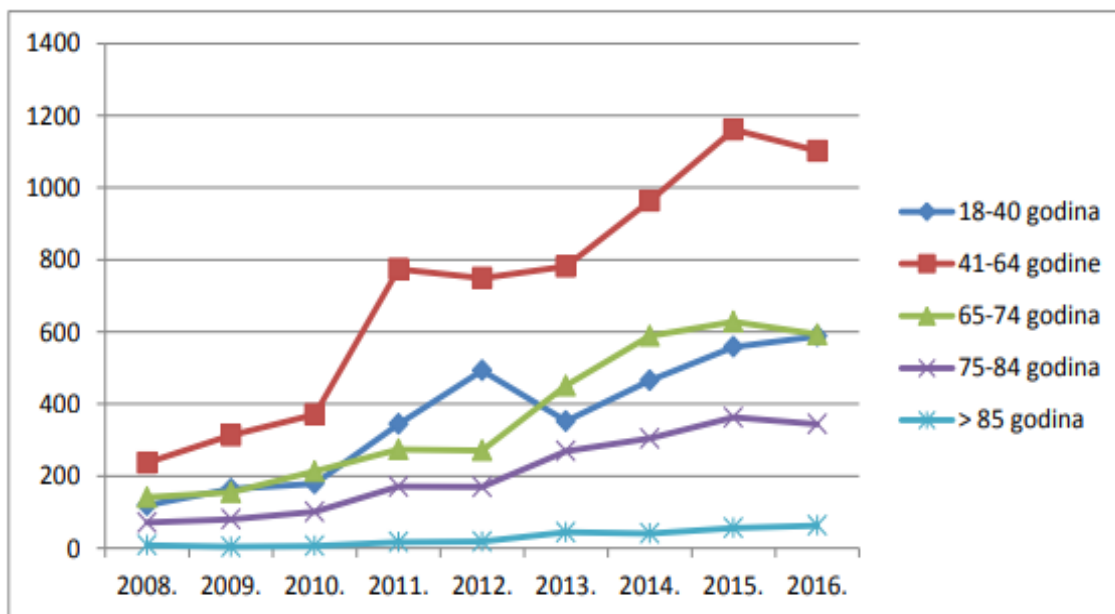
Nuspojava	Kratika od eng. (mnemotehnički)	Svojstva	Primjeri	Liječenje
A Ovisne o dozi	Augmented	-česte -vezane uz osnovni farmakološki učinak lijeka -predvidive -nizak mortalitet	-antikolinergički učinak tricikličkih antidepresiva	-smanjenje doze -dodatna terapija
B Neovisne o dozi	Bizarre	-rijetke -nisu vezane uz osnovni farmakološki učinak lijeka -nepredvidive -visok mortalitet	-preosjetljivost na penicilin	-prestanak uzimanja lijeka; izbjegavati u budućnosti
C Ovisne o dozi i duljini liječenja	Chronic	-rijetke -u vezi s kumuliranjem doze	-supresija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi uz liječenje	-smanjenje doze ili prestanak liječenja kortikosteroidima
D Vezane uz vrijeme (odgođeno)	Delayed	-rijetke -obično ovisne o dozi -javljaju se neko vrijeme nakon prestanka liječenja	-teratogeneza -kancerogeneza	-često neizlječive
E Posljedica ustezanja lijeka	End of use	-rijetka -javljaju se ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka	-sindrom sustezanja opijata -ishemija miokarda nakon sustezanja β -blokatora	-ponovno uvođenje lijeka uz postupno smanjenje doze do potpunog prestanka
F Neočekivan neuspjeh liječenja	Failure	-često -ovisne o dozi -često posljedica interakcija	-nedovoljna doza oralnog kontraceptiva uz istodobno uzimanje lijekova koji induciraju jetrene enzime	-povećanje doze -dodatna terapija

4.1. KLASIFIKACIJA NUSPOJAVA S OBZIROM NA DOB I SPOL BOLESNIKA

Iz HALMED-ovog izvješća za 2016. godinu, možemo primijetiti da je broj prijava sumnji na nuspojave u mlađim dobnim skupinama porastao s obzirom na prijašnje godine. Dobna skupina koja bilježi najveći broj prijava je ona između 41. i 64. godine, a skupina koja bilježi najmanji broj prijava je ona od preko 85 godina (15).

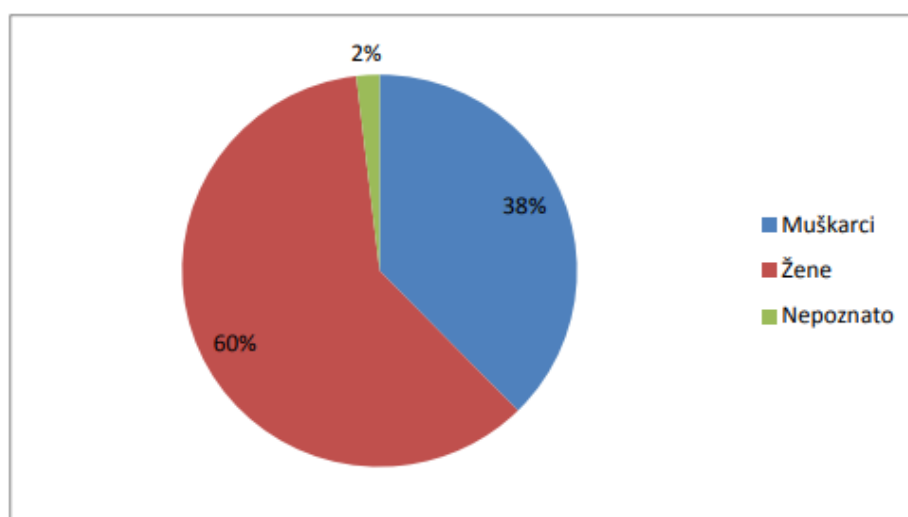


Slika 3. Pregled kretanja broja prijava nuspojave lijekova prema mlađim dobnim skupinama u razdoblju od 2008. do 2016. godine (15).



Slika 4. Pregled kretanja broja prijava nuspojava lijekova u dobi od 18 godina i starije u razdoblju od 2008. do 2016. godine (15).

HALMED-ova statistika za prijave sumnji na nuspojave pokazuje kako je zadnjih nekoliko godina veći broj prijava sumnji zaprimljen od korisnika lijeka ženskog spola (60%) (15).



Slika 5. Prijave sumnji na nuspojave lijekova prema spolu za 2016. godinu (15).

4.2. NUSPOJAVE S OBZIROM NA ISTODOBNU PRIMJENU LIJEKOVA

Ako se promatra odnos dobi pacijenata (korisnika lijeka) i broja lijekova koje istodobno koriste, u mlađih dobnih skupina najčešće prevladava primjena samo jednog lijeka u terapiji (prevenciji) bolesti, dok je u odraslim, posebice starijim dobnim skupinama prisutan trend istovremene primjene većeg broja lijekova (15). Kada se ocjenjuju takve prijave nuspojava, posebno se vodi računa o mogućim interakcijama istodobno primijenjenih lijekova (15). Interakcije lijekova smatraju se jednim od vodećih uzroka morbiditeta u svijetu te je zbog toga razumljivo što izazivaju veliku zabrinutost u pogledu sigurnosti pacijenata. Kombinacije lijekova mogu dovesti do događaja nuspojava tako što ciljno djeluju na metaboličke i farmakološke putove ili mijenjaju profil učinkovitosti i sigurnosti lijekova. Potencijalni DDI (drug-drug interaction) se procjenjuju za eksperimentalne lijekove prije kliničkog razvoja, a zatim se prate nakon ulaska na tržište pomoću programa za nadzor lijekova. Svi nepoželjni, ali i poželjni učinci primijenjenog lijeka u pacijenata uvelike ovise o farmakokinetičkim svojstvima, kao što su apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje, te o farmakodinamičkim svojstvima, kao što su interakcije s farmakološkim ciljevima (16).

4.2.1. INTERAKCIJE IZMEĐU LIJEKOVA NA RAZINI METABOLIZMA

Mnogi se supstrati zbog relativno visoke lipofilnosti nespecifično vežu na lipidnu membranu endoplazmatskog retikula, a ne samo na aktivna mjesta enzima, te na taj način mogu inducirati mikrosomske enzime, osobito nakon ponovljene primjene. Također, ovisno o razini lijeka koja ostane na aktivnome mjestu, oni mogu i kompetitivno inhibirati metabolizam drugog istodobno primijenjenog lijeka (17). Lijekovi induktori enzima su razni sedativi/hipnotici, antipsihotici, antikonvulzivi, lijek protiv tuberkuloze rifampin i insekticidi. Bolesnici koji redovito uzimaju barbiturate, sedative/hipnotike ili antipsihotike, mogu imati potrebu za većim dozama varfarina kako bi održali terapijski učinak. Međutim, ako se prestane s uzimanjem induktora, može doći

do smanjenja metabolizma antikoagulansa i krvarenja – toksičnog učinka koji slijedi kada se poveća razina antikoagulansa. Osim što induktor može pojačati metabolizam drugih lijekova, također može pojačati i svoj vlastiti. Stoga, ako se neki lijekovi uzimaju kontinuirano, može doći do nastanka farmakokinetičkog oblika tolerancije – pospješivanjem vlastitog metabolizma, progresivno se smanjuje terapijska djelotvornost (18). Suprotno tomu, pri istodobnoj primjeni dvaju ili više lijekova može doći do smanjenja eliminacije lijeka zbog sporijeg metabolizma, što rezultira produljenim farmakološkim učincima. Kada supstrat djeluje na enzim on ga može inhibirati i kompetitivno i ireverzibilno, a u oba slučaja dolazi do povećanja razine lijeka s posljedičnim toksičnim učincima. Tako je primjerice poznata akutna interakcija terfenadina (druga generacija antihistaminika) sa supstratima – inhibitorima CYP3A4 (ketokonazol, eritromicin ili sok od grejpa) koja rezultira fatalnim srčanim aritmijama (torsade de pointes), pa je zbog toga lijek povučen s tržišta (19). Također, cimetidin, lijek koji se koristi u liječenju peptičnog ulkusa, pospješuje farmakološko djelovanje antikoagulansa i sedativa, te nakon samo jedne doze cimetidina metabolizam sedativa smanjen je 63% (11).

4.2.2. INTERAKCIJE IZMEĐU LIJEKOVA I ENDOGENIH TVARI

Da bi se neki lijekovi inaktivirali, moraju se konjugirati s endogenim supstratima poput GSH, glukuronske kiseline ili sulfata (11). Različiti lijekovi mogu se natjecati za isti endogeni supstrat, tako da lijek koji najbrže reagira može oslabiti metabolizam drugog lijeka jer prethodno iscrpi razinu endogenog supstrata. Rezultati interakcija mogu biti pojačani farmakološki i toksični učinci (20).

Sve akutne ili kronične bolesti koje zahvaćaju funkciju ili građu jetre značajno utječu na hepatični metabolizam lijekova (11). Takva stanja su primjerice alkoholni hepatitis, aktivna ili inaktivna alkoholna ciroza, hemokromatoza, kronični aktivni hepatitis, bilijarna ciroza i akutni virusni hepatitis ili hepatitis induciran lijekovima (11).

4.3. NUSPOJAVE PREMA ORGANSKIM SUSTAVIMA

Nuspojave se navode prema klasifikaciji organskih sustava po MedDRA-i (Medical Dictionary for Regulatory Activities), koja je međunarodni standard i koja se koristi u kodiranju prijavljenih nuspojava. Najveći broj nuspojava bilježi se za probavni sustav (15,62%), zatim za poremećaje i reakcije na mjestu primjene (14,67%) te za poremećaje kože i potkožnog tkiva (13,42%) (15).

Liječnici najčešće prijavljuju nuspojave vezane uz reakcije na mjestu primjene, zatim poremećaje živčanog sustava i na trećem mjestu poremećaje kože i potkožnog tkiva (15).

Farmaceuti najčešće prijavljuju nuspojave vezane uz poremećaje probavnog sustava, zatim poremećaje vezane uz kožu i potkožno tkivo i na trećem mjestu poremećaje živčanog sustava (15).

Pacijenti/korisnici lijeka, baš kao i liječnici, najčešće prijavljuju nuspojave vezane uz reakcije na mjestu primjene. Na drugom mjestu nalaze se poremećaji vezani uz probavni sustav, dok se na trećem mjestu nalaze poremećaji živčanog sustava (15).

4.3.1. NAJČEŠĆE PRIJAVLJENE NUSPOJAVE

Najčešće se prijavljuju nuspojave kao što su mučnina, proljev, glavobolja i crvenilo, što su nuspojave većinom karakteristične za klasične sintetske lijekove. Riječ je o nuspojavama koje su korisnicima, odnosno prijaviteljima dobro uočljive, jasno vremenski povezane s primjenom lijeka (javljaju se ubrzo nakon početka primjene lijeka, a najčešće nestaju nakon prestanka primjene lijeka) te često značajno smanjuju kvalitetu života korisnika lijeka, iako uglavnom ne spadaju u ozbiljne nuspojave (21). Među najprijavljivanim nuspojavama u 2016. godini se prvi put našla i somnolencija (pretjerana pospanost), a u zadnje vrijeme se sve više prijavljuju i pokušaji suicida te namjerno predoziranje lijekom. Naime, tu se ne radi o nuspojavama u užem

smislu, odnosno nije riječ o štetnoj i neželjenoj reakciji na primjenu lijeka, već su u pitanju obrasci korištenja, odnosno načini na koje se lijek koristi (15).

Tablica 2. Najčešće prijavljene nuspojave lijekova na području RH u 2016. godini (15).

Nuspojava	Broj prijava u 2016. godini
Mučnina	264
Somnolencija	235
Proljev	209
Glavobolja	208
Crvenilo	201
Svrbež	197
Osip	193
Povraćanje	141
Slabost	135
Omaglica	128
Urtikarija	126
Kašalj	121
Vrućica	102
Umor	101

5. LIJEKOVI KOJI NAJČEŠĆE UZROKUJU NUSPOJAVE

Najveći broj prijava nuspojava otpada na antimikrobne lijekove, zatim na nesteroidne antireumatike te na lijekove za liječenje bolesti kardiovaskularnog sustava.

Tablica 3. Nuspojave lijekova prema farmakoterapijskim skupinama (22).

Farmakoterapijska skupina	Broj prijava	Postotak
antimikrobni lijekovi	16	26
NSAL	16	26
lijekovi za kardiovaskularne bolesti	9	14,5
anksiolitici, antidepresivi	8	13
antiepileptici	3	4,5
ostale prijave	10	16
Ukupno	62	100%

Penicilini, od antimikrobnih lijekova, uzrokuju najviše nuspojava, a većinom se radi o blagim kožnim reakcijama koje se liječe parenteralnom ili peroralnom primjenom antihistaminika (23). Rijetko se može razviti i teški oblik erythema exudativum multiforme, što posljedično zahtjeva kliničko liječenje (23). Osnovni razlog navedenome leži u neopravdano širokom propisivanju ove skupine lijekova. Nesteroidni antireumatici najčešće izazivaju nuspojave u obliku proljeva, mučnine i osipa, a od lijekova za liječenje bolesti kardiovaskularnog sustava najviše nuspojava prijavljuje se za nifedipin i digitalis što odgovara širokoj upotrebi tih lijekova (22).

5.1. NUSPOJAVE ANTIBIOTIKA

Antibiotici se smatraju jednim od najčešće primjenjivanih lijekova u kliničkoj praksi (23). Relativno su sigurni kada se rabe prema smjernicama i uputama, s tek rijetkim nuspojavama s obzirom na učestalost primjene. Nekoliko je mogućih mehanizama koji dovode do nastanak nuspojava, a to su najčešće: pojačani odgovor na već poznati farmakološki učinak lijeka, imunosni odgovor na lijek ili njegove metabolite i toksični učinak lijeka ili njegova metabolita. Neke su nuspojave specifične za određene lijekove, kao što je Stevens-Johnsonov sindrom nakon primjene sulfonamida, ali ipak, većina nuspojava može se javiti kod primjene bilo kojeg antibiotika (23). Jedni od najčešće primjenjivanih lijekova uopće su beta-laktamski antibiotici, a tu spadaju penicilini, cefalosporini, karbapenemi, cefamicini, monobaktami i inhibitori beta-laktamaza (23). Najčešće se primjenjuju za liječenje infekcija kože, respiratornih infekcija, uroinfekcija te infekcija središnjega živčanog sustava (24). Iako se penicilini uglavnom dobro podnose, nerijetko se povezuju sa širokim spektrom reakcija koje su posredovane tipom I preosjetljivosti (IgE-protutijela), a manifestiraju se kao svrbež, urtikarija, crvenilo lica, edem larinksa, angioedem, bronhospazam, hipotenzija i/ili anafilaksija (23). Također, ponekad može nastati i serumska bolest (tip III preosjetljivosti) koja se prezentira urtikarijalnim osipom, vrućicom, artritisom, limfadenopatijom, te katkad i glomerulonefritisom. Primjena beta-laktamskih antibiotika često se povezuje i s imunosno posredovanom destrukcijom polimorfonuklearnih leukocita što rezultira posljedičnom neutropenijom, vrućicom, osipom i eozinofilijom (25). Najčešće nuspojave aminoglikozida su oštećenje proksimalnih tubula bubrega te vestibularnog i/ili kohlearnog aparata, a nefrotoksičnost aminoglikozida opisana je u 5-25% bolesnika (26). Fluorokinoloni imaju tendenciju uzrokovanja blažih gastrointestinalnih smetnji, simptoma središnjega živčanog sustava i alergijskih reakcija. Makrolidi se koriste u liječenju urogenitalnih i respiratornih infekcija, a najčešće izazivaju nuspojave u vidu gastrointestinalnih smetnji poput mučnine, boli u trbuhu, povraćanja i proljeva, te rjeđe mogu izazvati i pankreatitis, tranzitornu kolestatsku žuticu i smetnje okusa

(23). U liječenju anaerobnih infekcija bitni su metronidazol i klindamicin, a upotreba klindamicina povezana je s većom učestalošću postantimikrobnog proljeva uzrokovanog s *C.difficile* (27).

5.2. NUSPOJAVE NESTEROIDNIH ANTIREUMATIKA

Nesteroidni antireumatici najčešće su upotrebljavani kao antipiretici, antiinflamatorici i analgetici, a niske doze acetilsalicilne kiseline (ASK) imaju antiagregacijski učinak te se zbog toga široko primjenjuju u sekundarnoj prevenciji koronarne i cerebrovaskularne bolesti (28). U ovu skupinu lijekova spadaju nesteroidni protuupalni lijekovi (nesteroidni antireumatici, NSAR), ASK i selektivni i neselektivni antagonisti ciklooksigenaze (28). NSAR su među najpropisivanijim lijekovima zbog svog širokog indikacijskog područja, a osim poznatih blagotvornih učinaka, ovi lijekovi imaju i vrlo česte nepoželjne gastrointestinalne (GI) nuspojave (28). Sve se češće primjenjuju i kombinacije NSAR, posebice kod bolesnika s reumatskim bolestima i koronarnom bolesti srca, a posljedično tome se povećava i rizik od GI komplikacija (28).

Ozbiljne GI nuspojave povezane s primjenom NSAR i ASK najčešće nastaju zbog sljedećih čimbenika: prijašnja anamneza bolesti GI trakta (4-5 puta viši rizik), primjena peroralnih antikoagulansa (10-15 puta viši rizik), visoke doze NSAR, primjena u visokorizičnih i bolesnika s komorbiditetima, te primjena ASK u obliku koji se otapa u crijevima (28). Akutna ozljeda sluznice želuca manifestira se petehijalnim krvarenjem, a nastaje pri dozi ASK od 600 mg i to već 15 do 30 minuta nakon jednokratne primjene (28). Za razliku od ASK, kod primjene neaspirinskih NSAR, akutne površinske ozljede sluznice GI sustava značajno su rjeđe. Kod dugotrajne primjene NSAR, najčešća nuspojava su ulkusi (oštećenja sluznice najmanje 5 mm u promjeru i u dubinu) (29).

5.3. NUSPOJAVE LIJEKOVA ZA LIJEČENJE KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA

Najčešće korišteni lijekovi iz ove skupine su antihipertenzivni lijekovi, što je i očekivano s obzirom na pojavnost hipertenzije u općoj populaciji. U praksi, najpropisivaniji lijekovi iz te skupine su ACE-inhibitori, blokatori kalcijских kanala, beta blokatori i tiazidski diuretici. Također, često se koriste i lijekovi za liječenje dislipidemija (statini) i antiaritmici (30).

5.3.1. NUSPOJAVE ACE INHIBITORA

Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima u kliničkoj su upotrebi preko 30 godina i s obzirom na raširenost primjene relativno su sigurni lijekovi (31). Oni inhibiraju konverziju angiotenzina I u angiotenzin II, a kako je angiotenzin II vazokonstriktor, mogu uzrokovati vazodilataciju i hipotenziju. Ipak, suhi kašalj je najčešća je nuspojava ove skupine lijekova i javlja se u 5-35% pacijenata neovisno o primijenjenoj dozi lijeka (31). Kašalj je češći u pacijenata liječenih radi srčanog popuštanja, osoba ženskog spola, nepušača i osoba kineskog porijekla nego u pacijenata s AH (arterijska hipertenzija) (31). Pojavnost kašlja varira, a može se pojaviti već unutar par sati od prve doze, ali i nakon nekoliko tjedana, pa i mjeseci uzimanja terapije (31). Kašalj prestaje za 1-4 tjedna po prestanku uzimanja ACE inhibitora. Ovisno o primijenjenom predstavniku skupine, učestalost kašlja varira, pa je tako najčešća pri uzimanju enalapрила (17,3%), zatim slijede fosinopril (14,7%), perindopril i kvinapril (14,3%), lizinopril (12,5%) i ramipril (8,3%) (31).

5.3.2. NUSPOJAVE BLOKATORA KALCIJSKIH KANALA

Blokatori kalcijских kanala (BKK) skupina su lijekova koja mijenja funkciju mnogih stanica inhibirajući kalcijske kanale (32). BKK u kardiovaskularnom sustavu izazivaju perifernu i koronarnu vazodilataciju, te također djeluju negativno inotropno inhibirajući kardiomiocyte, što

je neželjeni učinak ove skupine lijekova (32). Nifedipin, kao osnovni predstavnik prve generacije BKK, brzim nastupom djelovanja može izazvati brojne nepoželjne i potencijalno opasne nuspojave. Najčešća nuspojava ove skupine lijekova je nagli pad arterijskog tlaka, što za posljedicu ima simpatičku aktivaciju i refleksnu tahikardiju koja može biti opasna u koronarnih bolesnika. Od ostalih nuspojava navode se još crvenilo lica i glavobolja (32).

5.3.3. NUSPOJAVE BETA BLOKATORA

Djelovanje beta blokatora je inhibiranje učinaka djelovanja impulsa simpatičkih živaca i simpatomimetičkih tvari na beta-adrenergične receptore (33). Budući da beta blokatori imaju adrenolitsko djelovanje, njihove glavne nuspojave posljedica su upravo tog djelovanja. Najčešće nuspojave su povećan umor, bradikardija, hipotenzija, poremećaji spavanja, mučnina, povraćanje, bronhospazam zbog blokade bronhijalnih adrenoreceptora, proljev, glavobolje i vrtoglavice. Zbog supresije sinteze glukoze i stvaranja otpornosti na inzulin, ponekad može nastati i hipoglikemija. Također, neke od nuspojava mogu biti i smanjeni libido te impotencija, a ponekad može doći i do smanjenja funkcije bubrega uslijed smanjene perfuzije te do kožnih poremećaja. Beta blokatori su zbog svog djelovanja na smanjenje rada srca i krvnog tlaka kontraindicirani u situacijama kada je funkcija srca znatno oslabljena, a neka od tih stanja su: ozbiljna arterijska hipotenzija, akutno zatajenje srca (kardiogeni šok, plućni edem), te kronično zatajenje srca u dekompenzaciji (33).

5.3.4. NUSPOJAVE TIAZIDSKIH DIURETIKA

Tiazidski diuretici su derivati sulfonamida, a s obzirom na njihovu važnost i širinu upotrebe, smatraju se vrlo pouzadnim lijekovima s malo neželjenih efekata. Njihovo primarno djelovanje je povećanje diureze na način da inhibiraju resorpciju natrija i klora u distalnim tubulima. Najčešće nuspojave ove skupine lijekova su hipotenzija, slabost, hipokalijemija,

hiperglikemija, neravnoteža elektrolita, hiperuricemija, vrtoglavica, impotencija, pankreatitis, zatajenje bubrega, intersticijski nefritis, eritema multiforme te mišićni spazam. Kako tiazidi povećavaju izlučivanje kalija a smanjuju izlučivanje kalcija, kronična primjena može dovesti do smanjenja ekskrecije urične kiseline i posljedičnog nastanka gihta (34).

5.3.5. NUSPOJAVE STATINA

Statini su lijekovi koji se koriste za liječenje hiperkolesterolemije u svrhu primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (35). Pošto imaju nižu incidenciju javljanja nuspojava, smatraju se sigurnijim lijekovima od drugih hipolipemika. Kao najvažnije nuspojave valja izdvojiti one vezane za skeletne mišiće i jetru. Iako mehanizmi kojima nastaju toksični učinci na skeletne mišiće nisu do kraja razjašnjeni, smatra se da statini dovode do smanjenja sinteze koenzima Q10 koji je važan u energetske metabolizmu mišićnih stanica te tako dovode do miotoksičnosti (35).

U bolesnika na terapiji statinima, posljednjih se godina mijenja preporuka o potrebi praćenja razine transaminaza. U kliničkim ispitivanjima opaža se porast transaminaza u 0,5-3% osoba na terapiji statinima. Važnu ulogu imaju i interakcije drugih lijekova sa statinima (35).

5.3.6. NUSPOJAVE ANTIARITMIKA

Antiaritmici se koriste s ciljem uspostave pravilnog ritma srca (36). Antiaritmici su korisni u prevenciji teških ili čak letalnih aritmija čak i onda kada konverzija u sinusni ritam nije moguća. Postoji pet glavnih skupina antiaritmika: blokatori natrijskih kanala, blokatori beta-adrenergičnih receptora, blokatori kalijevih kanala, blokatori kalcijevih kanala te lijekovi s drugim ili nepoznatim mehanizmima djelovanja (36). Digitalis je pripadnik pete skupine antiaritmika i jedan je od lijekova s najčešćim nuspojavama iz ove grupe. Digitalis djeluje na

povećanje kontraktilnosti srca, smanjuje brzinu provođenja impulsa kroz AV-čvor te smanjuje broj otkucaja srca svojom parasimpatičkom aktivnošću (36). Zbog svog pozitivnog inotropnog djelovanja, digitalis je dugo bio lijek izbora za liječenje kroničnog zatajenja srca (36). Međutim, pozitivni učinci digitalisa zapažaju se samo pri nižim terapijskim koncentracijama, dok se pri višim koncentracijama digitalis često povezuje s povećanjem broja i težine nuspojava (36). Pošto mu je vrijeme poluživota dugo (40h), kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega postoji opasnost od njegove akumulacije. Glavne nuspojave digitalisa su: aritmije, atrijska tahikardija i atrioventrikularni blok (36). U bolesnika s hipokalemijom i smetnjama provođenja impulsa, primjena digitalisa je kontraindicirana (36).

6. DIJAGNOSTICIRANJE NUSPOJAVA I SIGURNA PRIMJENA LIJEKOVA

Jedan od pokazatelja medicinske kulture i edukacije je praćenje nuspojava lijekova. Da bi se lijekovi racionalno primjenjivali, potrebno je poznavanje njihovih nuspojava. „Glavni ciljevi praćenja nuspojava su rano otkrivanje nepoznatih nuspojava i interakcija, otkrivanje rizičnih čimbenika i mehanizama nuspojava, otkrivanje porasta učestalosti već poznatih nuspojava, kvantificiranje rizika nuspojava te analiza i protok informacija potrebnih u propisivanju i zakonodavstvu lijeka“ (1). Iako je učestalost nuspojava teško mjeriti zbog nedostatka podataka o točnom broju izloženih bolesnika određenom lijeku, razni podaci upućuju na učestalost od 10-20% (1). Postoje i određeni predisponirajući čimbenici za nastanak nuspojava kao što su dob, spol, metabolički profil bolesnika, te oštećenje funkcije bubrega ili jetre.

Poznato je da gotovo svaki lijek može izazvati nuspojavu. Pošto različiti lijekovi mogu uzrokovati istu nuspojavu, a samo jedan lijek može izazvati široki spektar nuspojava, to uvelike otežava njihovo dijagnosticiranje. Aditivi i korigensi koji se koriste u proizvodnji lijekova mogu također izazvati nuspojave, pa je stoga ispravnije govoriti o nuspojavama farmaceutskog proizvoda, a ne o nuspojavama aktivne supstancije u tom lijeku (1). Najviše poteškoća u procjeni veze između lijeka i nuspojave zadaje definiranje njihove uzročno-posljedične pojavnosti. Povezanost nuspojave i lijeka može biti sigurna, vjerojatna, moguća, uvjetna i sumnjiva (1). Sigurna povezanost podrazumijeva sve ono što se zna o lijeku, te prati logičan vremenski slijed nakon uzimanja lijeka. Kada se prestane s primjenom lijeka, povezanost nestaje, a nakon ponovne primjena ona ponovno nastaje (pozitivan *rechallenge*) (1). Vjerojatna povezanost se razlikuje od sigurne po tome što kod nje ne mora postojati „*rechallenge*“. Moguća povezanost može biti posljedica neke terapije ili bolesti, a informacija o prestanku uzimanja lijeka može biti nejasna ili čak nedostajati. Uvjetna povezanost se ne može objasniti bolešću i često ne odgovara podacima o lijeku, tako da su potrebni dodatni podaci. Kod

sumnjive povezanost podaci su nedostatni ili kontradiktorni, te ne odgovaraju niti jednom od navedenih kriterija (1). Kod procjenjivanja moguće povezanosti lijeka i nuspojave, potrebno je najprije provjeriti je li pacijent uistinu koristio lijek u propisanoj dozi i je li uočena nuspojava uslijedila nakon, a ne možda prije početka primjene lijeka. Zatim, potrebno je odrediti vremenski period između početka terapije i početka moguće nuspojave te procijeniti i druge moguće uzroke (1). Za sigurnu primjenu lijekova ključna je uloga zdravstvenih djelatnika u uočavanju i prijavljivanju svih sumnji na nuspojave (1).

6.1. PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA

Budući da su u svakodnevnom kontaktu s pacijentima i njihovom terapijom, zdravstveni su radnici (liječnici, ljekarnici, medicinske sestre, stomatolozi i dr.) u najboljem položaju za prijavljivanje nuspojave, te je ono njihova profesionalna, moralna i zakonska odgovornost, čak i onda kada povezanost nuspojave i određenog lijeka nije potpuno sigurna. Neke nuspojave mogu imati slične ili iste fiziološke i patološke putove nastanka kao različite bolesti, pa je stoga ponekad vrlo teško razlučiti nuspojavu od simptoma same bolesti. Prijaviti se trebaju sve sumnje na nuspojave, sve nuspojave, opažena povećanja u broju nuspojave na određeni lijek, sumnje na nuspojave koje su nastale kao posljedica interakcije lijeka s drugim lijekom, saznanja o zlouporabi lijekova i ovisnosti o lijeku, nuspojave povezane s predoziranjem i medikacijskim pogreškama te nedjelotvornost ili neispravnost lijeka.

Prijavljivanje nuspojave u Hrvatskoj vrši se putem propisanog obrasca koji je u svakom trenutku dostupan na *web*-stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (37). Ispunjeni obrazac može se dostaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode poštom, telefaksom, elektronskom poštom ili elektronskom prijavom. Obrazac se sastoji od 5 osnovnih dijelova: podaci o prijavitelju, podaci o nuspojavi, podaci o sumnjivom lijeku, drugi lijekovi u istovremenoj primjeni te ostali važniji anamnestički podaci. Pri ispunjavanju obrasca potrebno

je i procijeniti stupanj uzročno-posljedične veze između primjene lijeka i nuspojave. Agencija za lijekove i medicinske proizvode svaku prijavljenu nuspojavu prosljeđuje nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet uz zaštitu podataka o prijavitelju. Jednom godišnje Hrvatska liječnička komora i Hrvatska ljekarnička komora dobivaju popis prijavitelja od Agencije za lijekove i medicinske proizvode, te se zatim svaka prijava nuspojave boduje s 0,5 boda. Agencija za lijekove i medicinske proizvode ima ulogu posrednika u komunikaciji između prijavitelja i nositelja odobrenja. Odsjek za farmakovigilanciju Agencije za lijekove i medicinske proizvode šalje pisani odgovor zdravstvenim radnicima za svaku prijavljenu nuspojavu, te u odgovoru navodi podatke o očekivanosti, učestalosti, ozbiljnosti i mogućem mehanizmu nastanka nuspojave i preporuke o daljnjem postupanju s bolesnikom (38).

7. LIJEČENJE NUSPOJAVA

Većina nuspojava tipa B su teške, ozbiljne nuspojave i zahtijevaju prekid terapije (npr. anafilaktički šok), dok ostale nuspojave zahtijevaju procjenu rizika nuspojave/bolesti i koristi primijenjenog lijeka (1). Obično se spremnije prihvaćaju nuspojave, pa čak i one teže, što je prognoza bolesti koju liječimo lošija. Pri korištenju više lijekova istodobno, teže je odrediti koji je točno lijek izazvao nuspojavu, pa zbog toga treba ukinuti lijekove koji nisu nužni, i to jedan po jedan te dalje pratiti bolesnika (1). Nuspojave tipa A većinom se liječe smanjenjem doze, a ako se nuspojava ne povuče smanjenjem doze, a lijek je nužan, treba uvesti zamjenski lijek te početi simptomatsko liječenje nuspojave. Kod nuspojave tipa C može se pokušati liječenje smanjenjem doze, te ponekad valja i procijeniti rizik ukidanja lijeka. Nuspojave tipa D uglavnom se ne mogu izliječiti jer se radi o pojavi teratogenost i kancerogenost. Pri nuspojavama tipa E (zbog prestanka liječenja) treba ponovno uvesti lijek, a onda postupno smanjivati dozu, kao što je slučaj s beta-blokatorima i opijatima. Nuspojave tipa F (neuspjeh liječenja) liječe se prilagođavanjem doze ili ukidanjem drugog lijeka za koji se sumnja da je stupio u interakciju s prvim lijekom (1).

Pri liječenju nuspojava važno je imati jasan terapijski cilj, redovito revidirati terapiju, i ne dodavati nove lijekove bolesniku, osim ako to nije nužno. Također, bolesnika ne bi trebalo liječiti duže nego što je potrebno (1).

8. ZAKLJUČAK

Razvitkom medicine i moderne tehnologije postiglo se produljenje prosječnog ljudskog života, a samim time i povećala učestalost uporabe lijekova. Farmaceutska industrija svakim danom proizvodi i lansira na tržište sve veći broj lijekova što dovodi do povećanja broja prijava nuspojava, bez obzira na njihovu relativnu sigurnost. Nuspojave lijekova su neizbježne i nepredvidive jer njihova pojavnost ne ovisi samo o svojstvima lijeka, nego i o metaboličkim i genetskim svojstvima svakog pacijenta individualno. Populacija starije životne dobi prednjači u korištenju lijekova, a kako stariji pacijenti obično imaju više komorbiditeta, vjerojatnost nuspojava je veća nego kod ostalog dijela populacije. Ipak, najveći broj prijava nuspojava dolazi od strane radno aktivne populacije, što je razumljivo s obzirom na njihov udio u ukupnom broju stanovništva. Prijavljivanje nuspojava i svih zapaženih sumnji na neželjene učinke, ima vrlo važnu ulogu u prevenciji nuspojava i daljnjem korištenju i propisivanju lijekova. Dužnost je svih korisnika lijekova, ali i zdravstvenih radnika, prijavljivati sve nuspojave kako bi se bolje upoznala sva svojstva primijenjenih lijekova i kako bi se ubuduće spriječili slični događaji. Racionalna primjena lijekova od strane zdravstvenog osoblja temelj je u prevenciji nastanka neželjenih nuspojava. Smanjenjem broja nuspojava, smanjuju se i troškovi liječenja istih što je poželjno u svakom suvremenom društvu. Pri propisivanju lijekova, bitno je procijeniti omjer koristi i rizika od primjene lijeka i pomno pratiti svakog pacijenta kako bi se korigirale doze i vrste lijekova u svrhu najboljeg mogućeg ishoda. S obzirom na količinu lijekova u širokoj upotrebi, može se reći da je većina lijekova relativno sigurna, a fatalne nuspojave poprilično rijetke. Ključno je razborito propisivanje lijekova, ali i savjesna uporaba istih kako bi se sve neželjene nuspojave svele na najmanju moguću razinu.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Iveti Merćep na predlaganju teme, odvojenom vremenu te pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebnu zahvalnost želim izraziti svojoj obitelji na strpljenju, razumijevanju i bezuvjetnoj podršci jer bez njih ništa ne bi bilo moguće.

Hvala prijateljima i kolegama na svim lijepim trenucima tijekom studiranja.

10. LITERATURA

1. Vlahović-Palčevski V, Huić M. Nuspojave lijekova. *Medicina*. 2004;42(41):181-185.
2. Botting J. The History of Thalidomide. *Drug News Perspect*. 2002;15(9):604-611.
3. Ozaki H, Ishikawa CT, Ishii T, Toyoda A, Murano T, Miyashita Y, i sur. Clearance rates of cerivastatin metabolites in a patient with cerivastatin-induced rhabdomyolysis. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(2):189-92.
4. Scheen AJ. Withdrawal of rofecoxib (Vioxx): what about cardiovascular safety of COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs?. *Rev Med Liege*. 2004;59(10):565-9.
5. Schatz ST, Weber RJ. Adverse Drug Reactions. PSAP [Internet]. 2015 [pristupano: 29.4.2019.]. Dostupno na: <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B2.SampleChapter.pdf>
6. Secoli SR, Figueras A, Lebrao ML, Dias de Lima F, Ferreira Santos JL. Risk of Potential Drug-Drug Interactions among Brazilian Elderly. *Drugs and Aging*. 2010;27(9):759-770.
7. Leape L L. Reporting of adverse events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1633–38.
8. Saleh HA, Figueras A, Fourrier-Reglat A. Knowledge, Attitude and Practice of Health Professionals Towards Adverse Drug Reactions Reporting. *EJPMR*. 2016;3(8):12-21.
9. Pharmacovigilance. IFPMA [Internet]. 2015 [pristupano 5.5.2019.]. Dostupno na: <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/02/IFPMA-PV-Brochure.pdf>
10. Gagnon S, Schueler P, Fan JD. Pharmacovigilance and Risk Management. *Global Clinical Trials Playbook* [Internet]. 2012 [pristupano 5.5.2019.]. Dostupno na: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0010/96967/Pharmacovigilance-and-risk_link.pdf

11. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
12. Guengerich FP. Reactions and Significance of Cytochrome P-450 Enzymes. The Journal of Biological Chemistry. 1991;266(16):10019-10022.
13. Bhattacharya S, Shoda LK, Zhang Q, Woods CG, Howell BA, Siler SQ, i sur. Modeling drug-and chemical-induced hepatotoxicity with systems biology approaches. Front. Physiol. 2012;14(3):462.
14. Smith DA, Obach RS. Metabolites and Safety: What Are the Concerns, and How Should We Address Them?. Chem. Res. Toxicol. 2006;19:1570–1579.
15. Izvješće o nuspojavama za 2016. godinu. HALMED [Internet]. Pristupano: 8.5.2019. Dostupno na: http://new.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-nuspojavama-za-2016.pdf
16. Vilar S, Uriarte E, Santana L, Tatonetti NP, Friedman C. Detection of Drug-Drug Interactions by Modeling Interaction Profile Fingerprints. Plos One. 2013;8(3):e58321. doi: [10.1371/journal.pone.0058321](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058321)
17. Aronson JK. Communicating information about drug interactions. British Journal of Clinical Pharmacology. 2007;63(6):637–639.
18. Hansten PD, Horn JR, Hazlet TK. ORCA: Operational Classification of drug interactions. J Am Pharm Assoc. (Wash) 2001;41(2):161–165.
19. Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM, i sur. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. Drug Metabolism and Disposition. 1997;25(11):1228-33.

20. Zhang L, Zhang YC, Zhao P, Huang SM. Predicting Drug-Drug Interactions: An FDA Perspective. *AAPS J.* 2009;11:300-306.
21. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review. *Curr Drug Saf.* 2007;2(1):79–87.
22. Perinović R, Perić M, Tomić M. Nuspojave lijekova u općoj medicini. *Med Vjesn.* 1992;24(3-4):309-315.
23. Krajinović V. Nuspojave antibiotika. *Medicus.* 2017;26(1):47-51.
24. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017;177(9):1308-1315.
25. Lin E, Saxon A, Riedl M. Penicillin allergy: value of including amoxicillin as a determinant in penicillin skin testing. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(4):313-8.
26. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract.* 2014;27(6):573-7.
27. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3):742-748.
28. Čiček J. Neželjene nuspojave primjene nesteroidnih antireumatika i acetilsalicilne kiseline. *Kardio list.* 2008;3(3):16.
29. Shim YK, Kim N. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. *Korean J Gastroenterol.* 2016;67(6):300-12.
30. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Cardiovascular Drugs.* 1. izdanje. Oxford: Elsevier; 2009.

31. Ivanuša M. ACE inhibitori i arterijska hipertenzija – I dio. Plivamed.net [Internet]. 2010 [pristupano: 10.5.2019.]. Dostupno na: <http://www.kardio.hr/2010/04/14/ace-inhibitori-i-arterijska-hipertenzija/>
32. Zaputović L, Mavrić Ž, Vitezić D. Blokatori kalcijevih kanala – farmakologija. Plivamed.net [Internet]. 2011 [pristupano:10.5.2019.]. Dostupno na: <https://www.kardio.hr/2011/02/18/blokatori-kalcijevih-kanala-farmakologija/>
33. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: Recommendations for patient information. Int J Cardiol. 2013;168(4):3572–3579.
34. Barber J i sur. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(4):566–577.
35. Bielen L. Nuspojave statina. Medicus. 2017;26(1):41-46.
36. Bilušić M, Bilušić A. Antiaritmiци. Medicus. 2010;19(2):197-202.
37. Pravilnik o farmakovigilanciji [Internet]. Zagreb: Narodne novine; 2009. NN 125/2009. Pristupano: 20.5.2019. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2009_10_125_3091.html
38. Farmakovigilancija. HALMED [Internet]. Pristupano: 20.5.2019. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojavu/Postupak/>

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 9. prosinca 1994. godine u Zagrebu. Osnovnu školu Antuna Mihanovića završila sam 2009. godine s odličnim uspjehom, te sam iste godine završila i osnovnu glazbenu školu. Drugu gimnaziju u Zagrebu završila sam 2013. godine s odličnim uspjehom, a zatim sam iste godine upisala studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Na trećoj i četvrtoj godini studija bila sam članica zbora Medicinskog fakulteta „Lege artis“. Položila sam tečaj osnovnog održavanja života uz korištenje automatskih vanjskih defibrilatora (eng. *Basic life support, BLS*) *European resuscitation council* (ERC). Tijekom studija surađivala sam s prof. dr. sc. Robertom Likićem u pisanju rada „Budget impact analysis of online cognitive behavioural training programme (Deprexis) for the treatment of depression: a comparison between four European countries“. Služim se engleskim, njemačkim i talijanskim jezikom u govoru i pismu.