

Propisivanje nesteroidnih protuupalnih lijekova u obiteljskoj medicini

Dananić, Antonio

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:105:367857>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antonio Dananić

**Propisivanje nesteroidnih protuupalnih lijekova
u obiteljskoj medicini**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na katedri za obiteljsku medicinu Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Venije Cerovečki Nekić, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Venija Cerovečki Nekić, dr. med

POPIS I ZNAČENJE KRATICA

LOM – Liječnik obiteljske medicine

NSPUL - Nesteroidni protuupalni lijekovi

ATK – Anatomske terapijske kemijske klasifikacije lijekova

DDD – Definirana dnevna doza

NYHA – engl. New York heart association

SSRI – engl. Selective serotonin reuptake inhibitor

ACE – Angiotensin converting enzyme

VAS – Vizualno analogna skala

IPP – Inhibitor protonске pumpe

ABZ – Akutno bubrežno zatajenje

KBB – Kronična bubrežna bolest

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

INR – engl. International normalized ratio

NICE – The National Institute for Health and Care Excellence

MAI – Medication appropriateness index

STOPP – engl. Screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions

START – engl. Screening tool to alert to right treatment

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. FARMAKOLOGIJA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA ...	4
2.1. Farmakodinamika i farmakokinetika	4
2.2. Indikacije, kontraindikacije, mjere opreza i interakcije	6
2.3. Varijabilnost učinka terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima	7
3. NEŽELJENI ISHODI TERAPIJE NESTEROIDNIM PROTUUPALNIM LIJEKOVIMA	9
3.1. Neželjeni ishodi terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima u gastrointestinalnom sustavu	9
3.2. Neželjeni ishodi nesteroidnih protuupalnih lijekova u kardiovaskularnom sustavu	12
3.3. Nesteroidni protuupalni lijekovi, bubrežna funkcija i hipertenzija	16
4. POTROŠNJA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA.....	19
4.1. Potrošnja nesteroidnih protuupalnih lijekova u Hrvatskoj	19
4.2. Inozemna potrošnja nesteroidnih protuupalnih lijekova	21
5. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI U OBITELJSKOJ MEDICINI	22
5.1. Uzorci propisivanja nesteroidnih protuupalnih lijekova u obiteljskoj medicini.....	22
5.2. Rizično propisivanje nesteroidnih protuupalnih lijekova i uloga smjernica.....	26
5.3. Multimorbiditet i polifarmacija, načela racionalnog propisivanja lijekova i alati za unaprijeđenje kvalitete i sigurnosti propisivanja.....	28
6. ZAKLJUČAK.....	33
7. ZAHVALE.....	35
8. POPIS LITERATURE	36
9. ŽIVOTOPIS	44

SAŽETAK

Propisivanje nesteroidnih protuupalnih lijekova u obiteljskoj medicini

Antonio Dananić

Propisivanje lijekova gotovo je svakodnevna aktivnost obiteljskog liječnika. Pri tome se treba voditi načelima racionalnog propisivanja i medicine zasnovane na dokazima kako bi pacijentu pružio što kvalitetniju uslugu. Nesteroidni antireumatici (NSAR) vrlo su često korištena skupina lijekova koja osim utvrđenih koristi sa svojom primjenom donosi i rizike neželjenih učinaka od kojih neki mogu biti vrlo ozbiljni. Prevalencija stanja koja predstavljaju indikaciju za njihovu primjenu je visoka, a ovdje je naglasak na starijoj populaciji u kojoj su multimorbiditet i polifarmacija gotovo pravilo, a upravo je u tim okolnostima primjena NSAR najrizičnija. Stoga treba primjenjivati načela racionalne farmakoterapije, ali i druge postupke za unaprijeđenje kvalitete propisivanja u svrhu povećanja sigurnosti pacijenta, učinkovitosti terapije i racionalnosti korištenja zdravstvenim resursima. Ovdje do izražaja dolazi važnost obiteljskoga liječnika koji se bavi svim dobnim skupinama i širokim spektrom zdravstvenih problema, a posebno je važna njegova uloga u liječenju kroničnih bolesti, zadaći koju je moguće kvalitetno obavljati jedino kroz dugotrajno praćenje pacijenata, sveobuhvatni pristup njihovom problemu i razvitak kvalitetnog odnosa kroz komunikaciju i uključivanje pacijenata te ojačavanje njihovih kapaciteta za prilagodbu i samostalno nošenje sa svojim problemima.

U ovom preglednom radu biti će obrađene najvažnije farmakološke karakteristike NSAR, pojedinosti njihove primjene u kliničkoj praksi sa posebnim osvrtom na njihovu ulogu u obiteljskoj medicini. Naglasak će također biti na glavnim rizicima vezanim uz njihovu primjenu i na problemima sa kojima se obiteljski liječnici susreću prilikom propisivanja lijekova ranjivoj skupini starijih pacijenata, a biti će istaknuta i važnost racionalnog propisivanja lijekova te neki od načina unaprijeđenja kvalitete i sigurnosti propisivanja.

Ključne riječi: Nesteroidni protuupalni lijekovi, obiteljska medicina, racionalno propisivanje lijekova, smjernice za propisivanje, indikatori sigurnosti propisivanja, prikladnost propisivanja, multimorbiditet, polifarmacija

SUMMARY

Prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs in family medicine

Antonio Dananić

Prescribing medications is family physician's everyday activity. In order to provide high quality care, it is necessary to practice evidence based medicine and apply principles of rational prescribing. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are extensively used class of medicines, but inspite well known benefit those agents sometimes carry substantial risk. These drugs are used in widespread conditions commonly seen among elderly patients with multimorbidity and polipharmacy, a combination of which requires special attention during prescribing. Hence, concordance with rational prescribing principles and application of prescribing safety indicators are of paramount importance in order to improve patient and resource related outcomes. Considering these circumstances, the importance of family physician's core competencies emerge, which include comprehensive, preson centered approach, longitudinal care over time, monitoring disease and treatment progress, and empowering patient to independently cope with his condition if possible

In this review, topics related to NSAIDs will be discussed, including pharmacological properties, NSAIDs associated benefits and risks, use in clinical practice with focus on family medicine and risk associated with application of these medications, mostly among elderly. Principles of rational prescribing and options to improve prescribing safety will also be considered.

Key words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, family medicine, principles of rational prescribing, prescribing guidelines, prescribing safety indicators, prescribing appropriateness, multimorbidity, polypharmacy

1.UVOD

Propisivanje lijekova vrlo je čest postupak u radu liječnika obiteljske medicine (LOM) prilikom skrbi za pacijenta i mora biti u skladu sa pravilima medicinske struke što znači da prati načela medicine zasnovane na dokazima i racionalne farmakoterapije. Stoga je razumljivo da je propisivanje lijekova jedan od pokazatelja kvalitete rada obiteljskog liječnika. Ovdje je liječnikova odgovornost višestruka; sa jedne strane treba razmotriti pacijenta kao zasebnu jedinku sa velikim brojem specifičnosti i karakteristika koje mogu utjecati na ishod farmakoterapije te mu kroz suradnju pokušati pružiti što kvalitetniju zdravstvenu uslugu, a sa druge strane nalazi se financijska odgovornost prema sustavu zdravstvene zaštite. Pacijentova dobrobit i očuvanje integriteta i razvoj kvalitetne komunikacije i suradnje važni su ciljevi odgovornog i savijesnog liječnika što naposljetku može uvelike doprinijeti poželjnim ishodima liječenja i izgradnji odnosa između liječnika i pacijenta.

U zemljama zapadne Europe i SAD-u, u okviru skrbi u obiteljskoj medicini više od 60% konzultacija obuhvaća propisivanje lijeka, dok se za zemlje južne Europe taj postotak penje do iznad visokih 90%. Nadalje, prisutan je trend porasta troškova proizvedenih propisivanjem lijekova, mjereno i financijski i u definiranim dnevnim dozama (DDD), kako na inozemnoj razini, tako i u Hrvatskoj. Što se tiče financijskih podataka vezanih uz propisivanje od strane liječnika obiteljske medicine, on na godišnjoj razini propisuje lijekova u vrijednosti od 50 000 do 100 000 eura. (1,2) Lijekovi sa protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, prema anatomsko terapijsko-kemijskoj klasifikaciji (ATK) skupina M 01, koji su u središtu interesa ovoga rada, u 2017. bilježe porast potrošnje od 7% u odnosu na godinu ranije. (3) Obzirom da su kronična stanja praćena boli i upalom u sklopu muskuloskeletnih bolesti glavna indikacija za njihovo propisivanje, a po brojnosti u obiteljskoj medicini su te dijagnoze na drugom mjestu sa udjelom od 12% od svih utvrđenih stanja (4), radi se o lijekovima koji se propisuju često. Bolna stanja su veliki problem ponajviše zbog sve većeg udjela rastuću starije populacije u kojoj je bol jedan od glavnih, ako ne i prvi po redu razlog za kontaktiranje obiteljskog liječnika. (5)

Broj osoba starije dobi u svijetu raste. U SAD-u se procjenjuje da će do 2030 ondje živjeti 72.1 milijun osoba starijih od 65 godina, dvostruko više nego što je to bio slučaj 2000. (6) Hrvatska se sa visokih 17% stanovništva starijeg od 65 godina može svrstati među zemlje sa

starom populacijom čime uvelike raste važnost tri problema vrlo često zastupljena u toj populaciji; multimorbiditeta, polifarmacije i polipragmazije. Multimorbiditet možemo definirati kao istovremeno prisustvo dviju ili više kroničnih bolesti. Polifarmaciju definiramo kao istovremeno, ali razborito, potrebno i svrsishodno liječenje sa više lijekova dok pojam polipragmazije označava neracionalno propisivanje ili uzimanje većeg broja lijekova. (2)

Razmatrajući učestaluu uporabu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL) kroz prizme visokog udjela starog stanovništva, multimorbiditeta, polifarmacije i polipragmazije, na vidjelo izlaze potencijalne opasnosti od primjene tih lijekova od kojih su neki dostupni i u slobodnoj prodaji, bez recepta. Postoje značajni rizici od neželjenih učinaka vezanih uz terapiju NSPUL od kojih najvažniji zahvaćaju gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav te bubrege i rizici od interakcija pri konkomitantnoj terapiji sa brojnim lijekovima koje starija populacija koristi. Barem 50% starijih od 65 boluje od dvije ili više kroničnih bolesti, a ta ista populacija koristi u prosjeku između 2 i 6 propisanih lijekova uz 1 do 3 lijeka iz slobodne prodaje. Uz to, poznato je da rizik od interakcija raste sa brojem lijekova u terapiji i procjenjuje se na 13% sa dva lijeka, 38% sa 4 lijeka te čak 82% sa 7 i više lijekova u terapiji. Ne smije se zaboraviti da fiziološke promijene u starijem organizmu i smanjenje funkcije jetara i bubrega, dva ključna organa u pogledu farmakokinetike nameću potrebu za dodatnim oprezom kod propisivanja i doziranja NSPUL. U 2008. je u SAD-u 31% pacijenata u dobi od 65 i više godina bilo hospitalizirano zbog neželjenih događaja vezanih uz lijekove. Zbog svega navedenog, propisivanje NSPUL, posebno populaciji starijih zahtjeva poznavanje pacijentovih faktora rizika, mogućnost procjene omjera koristi i rizika od terapije NSPUL, edukaciju pacijenta i mogućnost praćenja odgovora na terapiju u smislu učinkovitosti i neželjenih učinaka. (6)

Primjena načela racionalne farmakoterapije pri odluci o uvođenju NSPUL je strategija koju se ne smije zaobilaziti, a uključuje poznavanje pacijentovih dijagnoza i već prisutne farmakoterapije te utvrđivanje cilja terapije, izbor prikladnog agensa i doze, uključivanje pacijenta u proces donošenja odluke, edukaciju o rizicima primjene i očekivanim učincima i monitoriranje učinka terapije. (7) U kvalitetnoj skrbi za pacijente ključnu ulogu imaju prakticiranje medicine utemeljene na dokazima, kvalitetna komunikacija i temeljna načela prakticiranja obiteljske medicine koja svojim položajem i funkcijom unutar sustava zdravstvene zaštite predstavlja njegovu osovinu kroz svoje brojne specifičnosti. Pacijentima je u obiteljskoj medicini osigurana dostupnost zdravstvene zaštite s obzirom da liječnici obiteljske medicine sa

oko 18% čine najbrojniji udio liječnika u sustavu, a u njihovoj je skrbi registrirano oko 95% čitave populacije. (2)

LOM je liječnik prvog kontakta za pacijente kojima osigurava slobodan pristup u zdravstveni sustav i dostupnost zdravstvene skrbi, brine za sve pacijente bez obzira na dob, spol i prirodu zdravstvenog problema te racionalnom koordinacijom zdravstvenim resursima i regulacijom kontakata pacijenata sa višim razinama zdravstvenog sustava trudi se osigurati pacijentima prikladnu skrb, u skladu sa svojim znanjem, vještinama i iskustvom, kontrolirajući pritom opterećenje viših razina sustava. Pacijentima je omogućen kontinuitet skrbi, u zdravlju i bolesti, kroz dulji vremenski period, a kroz razvijanje odnosa i pacijentu usmjeren cjeloviti pristup osnažuje pacijentove kapacitete da se nauči nositi sa svojim stanjem, promovira zdravlje i nosi se sa pacijentovim problemima u više dimenzija, ne samo onoj tjelesnoj. To je srž holističkog pristupa, percepcije i bioloških i psihološko-socijalnih čimbenika individualno za svakoga pacijenta, u skladu sa biopsihosocijalnim modelom što u konačnici znači sveobuhvatnu i personaliziranu skrb. (8) Osim što je pacijenta potrebno štititi od bolesti, danas je sve naglašenija potreba i da ga štitimo od suvišnih medicinskih intervencija, što utjelovljuje načelo kvartatne prevencije. (9) Svaki lijek ima jedinstven odnos koristi i rizika koji dodatno odeđuju i karakteristike samoga pacijenta. Zadatak je LOM-a što preciznije odrediti taj odnos i kroz njega prikladnost uvođenja lijeka i zbog pacijentove dobrobiti i zbog financijske i zakonske odgovorosti. To je glavna uloga načela racionalne farmakoterapije i smjernica, a pošto se radi o vrlo složenom zadatku, bilo ga je nužno olakšati i informatizacijom obiteljske medicine i uvođenjem e-propisivanja (2), a mjesta za unaprijeđenje kvalitete propisivanja i dalje ima.

2.FARMAKOLOGIJA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA

Nesteroidni protuupalni lijekovi jedna su od najčešće korištenih skupina lijekova širom svijeta. Zbog svoga protuupalnog i analgetskog učinka u slučajevima boli slabijeg i srednje jakog intenziteta udružene sa brojnim akutnim i kroničnim stanjima, učestala uporaba je razumljiva pojava. Procjenjuje se da 20-30% populacije SAD-a i Europe pati od kronične boli donjeg dijela leđa, zglobova i kronične glavobolje. 10% odraslih u SAD-u navodi konzumaciju ovih lijekova tokom duljeg perioda, više od 3 puta tjedno kroz više od 3 mjeseca u godini. Koriste ih mnoge dobne skupine, ali ono što posebno brine jest činjenica da ih vrlo često koristi stanovništvo starije od 65 godina, dio populacije u kojem su multimorbiditet i polifarmacija česte pojave, a zbog svojih neželjenih učinaka, kontraindikacija i interakcija sa drugim lijekovima potreban je poseban oprez pri korištenju NSPUL u toj dobnoj skupini. (10) Problem dobiva na važnosti čak i više zbog dostupnosti nekih lijekova te skupine u slobodnoj prodaji, bez liječničkog recepta i samim time bez potrebnih upozorenja. Nadalje, udio starije populacije raste, a sukladno tome možemo očekivati i sve veću potrošnju NSPUL. Nažalost, ovi lijekovi kao niti jedan drugi, nisu lišeni neželjenih učinaka među kojima prevladavaju oni vezani uz gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav, a neki od tih mogu predstavljati vrlo ozbiljna životno ugrožavajuća stanja. Kada razmotrimo sve navedeno, jasno je da je za liječnika obiteljske medicine od iznimne važnosti vrlo dobro poznavanje farmakoloških i farmakoterapijskih karakteristika NSPUL.

2.1. Farmakodinamika i farmakokinetika

Terapijski učinci NSPUL proizlaze iz inhibicije proizvodnje barem 5 različitih prostanoida iz arahidonske kiseline, prekursora u reakciji koju katalizira enzim COX (ciklooksigenaza). Poznate su dvije izoforme tog enzima: konstitucijski prisutna COX-1 te upalom inducirana COX-2. Prostanoidi imaju brojne fiziološke uloge u održavanju homeostaze organizma, primjerice aktivacija trombocita u procesu koagulacije, gastroprotekcija želučane sluznice od oštećenja vrlo kiselim želučanim sadržajem, vazokonstrikcija i vazodilatacija, regulacija perfuzije bubrega i

volumnog statusa organizma. Prostaglandini koje stvara upalom inducirana COX-2 podržavaju upalni proces, a upravo je inhibicija toga procesa i posljedično nastale boli glavni cilj primjene ovih lijekova. Zbog vrlo važne modulatorske funkcije fizioloških procesa u brojnim tkivima našeg organizma pomoću složene mreže prostanoida i staničnih signalnih puteva koje oni pokreću, inhibicija njihove sinteze neizbježno vodi do neželjenih pojava od kojih su najvažnije vezane uz gastrointestinalni, kardiovaskularni sustav i bubrege. (11)

Što se farmakokinetičkih karakteristika tiče, NSPUL su većinom derivati slabih organskih kiselina: salicilne, octene, propionske te enolne. Brzo se apsorbiraju nakon oralnog unosa i već nakon 2 do 3 sata dosežu vršne plazmatske koncentracije. Ako se unesu neposredno oko obroka to može usporiti apsorpciju i smanjiti bioraspoloživost. Isti učinak daje i smanjenje kiselosti želučanog sadržaja. Velikim postotkom (95-99%) se vežu za proteine plazme, a stanja kod kojih je smanjena koncentracija plazmatskih proteina vode do porasta frakcije slobodne aktivne tvari što može dovesti do toksičnosti, a imaju i potencijal istiskivanja drugih lijekova sa veznih mjesta na plazmatskim proteinima, a takva interakcija može zahtijevati prilagodbu doze. U visokim koncentracijama prodiru u tkiva zahvaćena upalom gdje ostvaruju terapijski učinak. Većina ih postiže koncentracije u središnjem živčanom sustavu dostatne za centralni analgetski učinak. Biotransformacija u jetri i izlučivanje putem bubrega glavni su načini metabolizma i ekskrecije iz organizma i zato je potreban oprez sa njihovom primjenom u pacijentima sa prisutnom jetrenom i/ili bubrežnom insuficijencijom te prilagodba doze. Poluvijek eliminacije značajno varira među pojedinim pripadnicima skupine. Tako ibuprofen, ketoprofen, diklofenak i acetaminofen imaju poluvijek eliminacije u trajanju od 1-4 sata, dok on za celekoksib iznosi 10 sati a za naproksen od 10 do čak 25 sati. (11)

Nesteroidne protuupalne lijekove dijelimo na neselektivne inhibitore ciklooksigenaze i selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2. Većina su reverzibilni COX inhibitori, dok je acetilsalicilna kiselina neselektivni ireverzibilan COX inhibitor te, iako farmakološki spada u nesteroidne protuupalne lijekove, po ATK klasifikaciji svrstava se u dvije skupine: skupinu B 01 AC među neheparinske inhibitore agregacije trombocita i u skupinu analgetika i antipiretika N 02 B. Kao kardioprotektivni agens propisuje se na recept u primarnoj prevenciji infarkta miokarda, a kao bezreceptni lijek koristi se kao analgoantipiretik. Paracetamol koji također prema mehanizmu djelovanja pripada nesteroidnim protuupalnim lijekovima, prema ATK

klasifikaciji se svrstava u skupinu analgetika i antipiretika N 02 B. Svi ostali NSAR svrstani su u ATK skupinu M pripravaka sa djelovanjem na koštano-mišićni susstav. (12)

2.2. Indikacije, kontraindikacije, mjere opreza i interakcije

Nesteroidni protuupalni lijekovi upotrebljavaju se za široki raspon indikacija što uključuje akutna stanja poput ozlijeda lokomotornog sustava (uganuća, nagnječenja), glavobolje, dismenoričnih tegoba, postoperativne boli, akutnog uričnog artritisa, ali i kronične bolesti lokomotornog sustava poput bolova u donjem dijelu leđa, osteoartritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i reumatoidnog artritisa što ima važne sigurnosne implikacije zbog dugotrajnije uporabe. Kontraindikacije obuhvaćaju anamnestičke podatke o krvarenju iz gastrointestinalnog (GI) trakta i perforaciji uz raniju primjenu NSPUL, aktivni peptički ulkus ili druga stanja u GI traktu povezana sa mogućnošću krvarenja, teško zatajenje srca stupnja IV prema NYHA (engl. New York Heart Association) klasifikaciji, teško zatajenje jetre i teško zatajenje bubrega sa glomerularnom filtracijom ispod 30ml/min. (13)

Farmakodinamika inhibicije COX enzima i smanjenje sinteze prostaglandina i tromboksana čiji su fiziološki učinci izraženi u gastrointestinalnom, kardiovaskularnom sustavu, trombocitima i bubrezima objašnjava neke od navedenih kontraindikacija nepoštivanje kojih može rezultirati krvarenjem iz GI trakta, produljenim vremenom krvarenja, trombotskim incidentima vezanim uz koronarne i cerebralne arterije te posljedičnim kardijalnim ili cerebrovaskularnim inzulatom. Moguća je i dekompenzacija kronične srčane, bubrežne ili jetrene bolesti. Reakcije preosjetljivosti uz prethodnu primjenu tih lijekova u anamnezi, poput astme, bronhospazma, urtikarije i angioedema također predstavljaju kontraindikaciju. U posljednjem trimestru trudnoće NSPUL treba izbjegavati jer mogu izazvati komplikacije i u majke i u ploda poput produljene gestacije i otežanog poroda, većeg peripartalnog gubitka krvi majke te preuranjenog zatvaranja arterijskog duktusa, poremećaja bubrežne funkcije ploda i oligohidramnija. (14)

NSPUL ulaze u interakciju sa brojnim lijekovima od kojih se neki također vrlo često koriste. Ovdje će biti nabrojani samo najvažniji koji uključuju antikoagulanse, antitrombotike, kortikosteroide, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI- prema engl. Selective serotonin reuptake inhibitors), acetilsalicilnu kiselinu, diuretike, ACE inhibitore (engl. angiotensin

converting enzyme) i inhibitore angiotenzinskih receptora. Također treba izbjegavati istodobnu primjenu 2 ili više NSPUL. (13)

Mjere opreza koje će biti detaljnije obrađene u kasnijim poglavljima, potrebno je primjeniti kod pacijenata pod većim rizikom za pojavu neželjenih učinaka, a to poopćenno znači najkraću moguću primjenu najniže učinkovite doze, redovito praćenje pacijenata u smislu komorbiditeta i konkomitantne farmakoterapije, izbjegavanje štetnih interakcija kod polifarmacije te aktivnu prevenciju komplikacija i na koncu, izbjegavanje primjene NSPUL.

2.3. Varijabilnost učinka terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima

Produkti enzima COX-2 potenciraju akutni upalni odgovor kroz vazodilataciju, porast kapilarne permeabilnosti, kemoatrakciju leukocita i diferencijaciju i množenje imunskih stanica. To je patofiziološki temelj glavnih kliničkih znakova upale, a produkti koji ga pokreću identificirani su kao prostaglandin E₂ i proctaciklin. Oni također potenciraju signalizaciju pri nastanku bolnih impulsa u perifernim i centralnim neuronima povećavajući podražljivost nociceptivnog sustava. Inhibicija njihove sinteze mehanizam je protuupalnog i analgetskog učinka NSPUL, ali potrebno je razumjeti da je njihov analgetski potencijal u većoj mjeri ostvariv kod upalne boli, a manje kod boli neuropatskog porijekla u liječenju koje nisu toliko učinkoviti. (10) Općenito je prihvaćeno da je učinkovitost pojedinih NSPUL u dokidanju boli kod pojedinih kroničnih stanja poput osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa vrlo slična i da nema značajnih razlika između pojedinih agensa skupine NSPUL u potentnosti analgetskog učinka, pod uvjetom da se primjene u ekvipotentnim dozama. (15–17) Unatoč takvim podacima u literaturi, koji su uglavnom dobiveni u studijama pod kontroliranim uvjetima, poznato je da odgovor na terapiju NSPUL u pojedinih pacijenata može izrazito varirati čak i kada se koriste pri liječenju boli za koju se njihova efikasnost očekuje. (15)

Kvantifikacija analgetskog učinka nije lak zadatak jer je bol subjektivno iskustvo čije karakteristike ovise o brojnim čimbenicima o kojima ovdje neće biti rasprave. Ta kvantifikacija uglavnom se vrši na VAS (vizualno analogna skala) na kojoj pacijenti subjektivno kvantificiraju intenzitet svoje boli i njeno smanjenje nakon primjene NSPUL. (10) Rezultati metaanalize koja se bavila usporedbom analgetske potentnosti različitih NSPUL u pacijenata sa

osteoartritisom kuka i koljena navode da su se diklofenak i etorikoksib pokazali kao najpotentniji agensi sa vjerojatnošću od 1.0 za dosezanje prethodno dogovorene minimalne klinički relevantne razlike od 9mm naVAS skali od 0-100mm. Paracetamol se pokazao kao najslabiji analgetik dok se celekoksib pokazao slabijim i od ibuprofena i od naproksena sa vjerojatnošću dosezanja minimalne razlike od samo 0.27, naspram 0.78 ibuprofena i 0.83 naproksena. Uočeno je i povećanje učinka sa porastom doze. (18)

Nažalost, sve do danas nemamo kvalitetnu predodžbu o tome koji bi pojedini agensi iz ove skupine pružali najbolji analgetski učinak pojedinim pacijentima, iako su kliničari svjesni visoke varijabilnosti, kako za odgovor različitih pacijenata na terapiju istim agensom, tako i za djelovanje različitih agensa u istoga pacijenta. Zbog kompleksnosti mehanizama u nastanku boli, znatnih razlika među pojedincima i poteškoća pri objektivnoj evaluaciji učinka to je izazovno područje istraživanja na kojem su potrebne kvalitetne studije koje bi pružile bolje razumijevanje nastanka boli i kemijskih i farmakoloških razlika među pojedinim NSPUL te odnosa doze i učinka u pojedinim pacijenata. (10) Te informacije su nam potrebne kako bismo u složeni proces donošenja odluke o primjeni najprikladnijeg agensa za pojedinog pacijenta, osim rizika vezanih uz same pacijente i profila rizika pojedinih agensa mogli uvrstiti i očekivanu učinkovitost određenog agensa za našega pacijenta i dobiti što realniju procjenu odnosa rizika i koristi.

3. NEŽELJENI ISHODI TERAPIJE NESTEROIDNIM PROTUUPALNIM LIJEKOVIMA

3.1. Neželjeni ishodi terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima u gastrointestinalnom sustavu

Najčešći simptomi koji nastaju kao posljedica konzumiranja NSPUL vezani su uz GI sustav, a javljaju se u oko 40% pacijenata. Ti simptomi su brojni i raznoliki, a uključuju dispeptičke tegobe, abdominalnu bol, gubitak apetita, mučninu i povraćanje, proljev, disfagiju, odinofagiju, žgaravicu, hematemezu i melenu. Ozbiljne komplikacije poput krvarenja, striktura ili čak perforacija godišnje se javljaju u oko 1 do 2% stalnih konzumenata ovih lijekova. Patološke supstrate prisutne na sluznici gastrointestinalnog trakta u obliku subepitelnih krvarenja, erozija ili ulceracija moguće je endoskopski detektirati u 30-50% korisnika, ali najčešće se radi o samoograničavajućim lezijama koje spontano cijele i ne moraju uzrokovati nikakve simptome. Oštećenja nisu ograničena samo na gornji dio GI trakta već se mogu naći i u donjem dijelu. Težina oštećenja ne mora nužno korelirati sa intenzitetom simptoma i značajan dio pacijenata koji razviju ozbiljne nuspojave vezane uz gornji dio GI trakta nema simptoma prije dijagnoze. (11)

Izgledni mehanizmi koji su u podlozi oštećenja su višestruki. Možemo ih podijeliti na površinske lokalne učinke NSPUL na želučanu sluznicu i sustavne učinke koji nastaju zbog inhibicije obje izoforme enzima COX. Među lokalne učinke na sluznicu spada smanjenje učinkovitosti sluznične obrambene barijere povećanjem apoptoze epitelnih stanica, smanjenjem hidrofobnosti zaštitnog sloja sluzi i nadražajnim učinkom kiselog pH. Za razvoj oštećenja u GI traktu vjerovatno su važniji sustavni učinci zbog inhibicije COX enzima koji za posljedicu imaju smanjen protok krvi kroz želučanu sluznicu, smanjenu proizvodnju zaštitnog sloja sluzi i porast adherencije leukocita na endotel u mikrocirkulaciji sluznice. Također je zbog indukcije apoptoze otežano cijeljenje nastalog oštećenja. (19)

Pošto odsustvo simptoma nije pouzdan indikator istovremenog odsustva sluzničnih oštećenja, vrlo je bitno kod kandidata za terapiju NSPUL identificirati pojedine faktore rizika. U nekim slučajevima prva manifestacija gastrointestinalne toksičnosti NSAR može biti dramatična

klinička slika poput krvarenja iz gornjeg GI trakta. Zbog toga faktori rizika služe kao pokazatelji potrebe za prevencijom neželjenih događaja čiju pojavu ne treba čekati nego pokušati spriječiti. Studije slučajeva i kontrola i metaanalize su pokazale da je rizik za pojavu komplikacija u gornjem GI traktu 4 puta veći, a rizik za pojavu ulkusne polesti veći je 5 puta za korisnike NSPUL u odnosu prema populaciji koja ih ne koristi. Rizik je najveći tokom prvog mjeseca trajanja terapije, zatim ostaje povišen tokom terapije, a može perzistirati i do 2 mjeseca po završetku terapije. Faktori rizika za javljanje ozbiljnijih GI nuspojava, pogotovo krvarenja, uz terapiju NSPUL su dob starija od 65 godina, ranije postojanje ulkusa ili gastrointestinalnog krvarenja iz anamneze, infekcija sa *Helicobacter pylori*, simultana uporaba kortikosteroida, antikoagulansa i SSRI. Doza NSPUL, istovremena primjena 2 i više NSPUL te prisustvo i intenzitet drugih težih kroničnih bolesti poput srčanog zatajenja i kronične opstruktivne plućne bolesti također povećava rizik od krvarenja iz gornjeg dijela GI sustava u pacijenata liječenih NSPUL. (20)

Najvažniji od navedenih faktora rizika su starija životna dob te prijašnji ulkus i gastrointestinalno krvarenje u anamnezi, kao i istovremeno prisustvo više gore navedenih faktora rizika. Ako situaciju pogledamo kroz rizik izražen omjerom izgleda za pojavu krvarenja iz gornjeg dijela GI sustava, oni iznose 13.5 ako u anamnezi postoji podatak o ranijem nastupu kompliciranog ulkusa, 6.1 uz nekomplicirani ulkus u anamnezi, 8.9 uz istodobnu primjenu više NSAR, a 5.6 za dob između 70 i 80 godina. Štetni učinci NSPUL na gornji dio GI trakta dobro su poznati, ali treba voditi računa o tome da ti lijekovi izazivaju oštećenja i u donjem dijelu GI trakta što može dovesti do okultnog ili manifestnog gubitka krvi, anemije, ali i do striktura ili čak perforacija. Ta su oštećenja sve učestalija, dok se učestalost oštećenja u gornjem dijelu GI trakta smanjuje. (21)

Rizik od pojave GI komplikacija varira sa pojedinim NSPUL. Neselektivni NSPUL nose veći rizik koji je pritom ovisan o dozi. Prema sustavnom pregledu literature i metaanalizi obzervacijskih studija iz 2012. godine (22) relativni rizik od tih komplikacija za ibuprofen i celekoksib iznosio je manje od 2, za diklofenak i ketoprofen između 2 i 4, za naproksen između 4 i 5 a viši od 5 bio je za piroksikam. Što se tiče selektivnih COX-2 inhibitora celekoksiba i etorikoksiba, sustavni pregled randomiziranih studija iz 2007. godine pokazao je da znatno rijede uzrokuju ulkuse (relativni rizik, 0.26; 95% CI, 0.23-0.30) i komplikacije ulkusa (relativni rizik,

0.39; 95% CI, 0.31-0.50) ta da imaju bolju gastrointestinalnu podnošljivost u usporedbi sa neselektivnim NSPUL. (23) Bolju GI podnošljivost celekoksiba u usporedbi sa neselektivnim NSPUL potvrđuje i zbirna analiza randomiziranih kliničkih studija provedenih na pacijentima starijim od 65 godina iz 2011. Rezultati su pokazali da je 16.7% pacijenata liječenih celekoksibom prijavilo GI nuspojave, dok su se te nuspojave javile u 29.4% pacijenata na naproksenu, 26.5% pacijenata na ibuprofenu i 21% pacijenata na diklofenaku. Do prekida terapije zbog GI nepodnošljivosti došlo je u 4% pacijenata na celekoksibu dok je u slučaju naproxena 8.1% prestalo sa uzimanjem lijeka, a kod ibuprofena je to učinilo 7.3% pacijenata. Diklofenak je prestalo uzimati samo 4.2% pacijenata. Takvi podaci nisu iznenađujući s obzirom na to da je primarni cilj uvođenja selektivnih COX-2 inhibitora bio redukcija gastrointestinalnih nuspojava, no bitno je uočiti da iako farmakodinamski selektivni, ovi lijekovi nisu u potpunosti lišeni ove vrste nuspojava, pa čak i u slučaju njihove primjene u osoba sa povećanim rizikom trebalo razmisliti o mogućem uvođenju gastroprotektivnih agensa, poglavito inhibitora protonske pumpe (IPP). (24)

U EVIDENCE obzervacijskoj studiji (25) koja je provedena u 12 europskih zemalja sa ciljem kvantifikacije incidencije nekomplikiranih i komplikiranih GI događaja/ishoda na starijim pacijentima sa faktorima rizika za takve ishode, koji su liječeni NSPUL, neželjeni događaji češće su bili vezani uz gornji dio GI trakta nego uz donji. (12% naspram 1%) Incidencija nekomplikiranih GI događaja bila je 18.5 na 100 osoba-godina, dok je incidencija komplikiranih GI ishoda bila 0.7 na 100 osoba-godina. Neki od definiranih nekomplikiranih GI događaja uključivali su dispepsiju, ezofagitis, regurgitaciju, ezofagealne, gastične i duodenalne ulkuse i žgaravicu. Komplikirani događaji bili su definirani kao krvareći ulkusi, hematemeza, melena, divertikulitis i perforacija ulkusa. Među faktore rizika koje su imali pacijenti uključeni u studiju ubrajani su GI poremećaji u anamnezi, konkomitantna terapija sa acetilsalicilnom kiselinom, antikoagulansima, oralnim kortikosteroidima i SSRI i kronične bolesti poput dijabetesa, bolesti dišnog sustava i ishemične bolesti srca. Manjina pacijenata, njih 28% primala je gasroprotektivne agense dok je prema smjernicama ta brojka trebala biti veća. Zanimljiv je nalaz da su se neželjeni GI događaji češće javljali u pacijenata koji su koristili gastroprotekciju u obliku IPP što je objašnjeno izglednim većim početnim GI rizikom pacijenata koji su ih uzimali.

Zaključno, gastrointestinalne nuspojave su najčešće nuspojave vezane uz primjenu NSPUL, a osim u gornjem, mogu se pojaviti i u donjem dijelu gastrointestinalnog sustava. Intenzitet simptoma i lezija u GI traktu međusobno ne moraju biti u korelaciji čak niti u slučaju dramatičnih kliničkih slika koje se mogu javiti bez prethodnih simptoma zbog čega velika važnost leži u utvrđivanju prisutnih faktora rizika vezanih uz pacijenta, njegove komorbiditete i prisustvo drugih lijekova u terapiji. Pri tome veliku važnost ima kvalitetna anamneza, provjera relevantnih podataka prethodno zabilježenih u kartonu pacijenta, što uključuje komorbiditet kroničnih bolesti i konkomitantnu farmakoterapiju i znanje liječnika obiteljske medicine o potencijalnim rizicima primjene NSPUL u skupini pacijenata sa navedenim rizičnim čimbenicima. Također treba procijeniti korist od uvođenja COX-2 selektivnog NSPUL (koksiba) umjesto neselektivnih koji imaju manje povoljan profil po pitanju GI neželjenih učinaka, ili uvođenja IPP kao gastroprotektivne terapije.

3.2. Neželjeni ishodi terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima u kardiovaskularnom sustavu

Rizik od kardiovaskularnih neželjenih događaja vezan uz primjenu NSPUL jedna je od najintenzivnije proučavanih neželjenih reakcija na primjenu lijekova u povijesti. Dok se relativni rizik od gastrointestinalnih komplikacija primjene ovih lijekova kreće oko 4, za kardiovaskularne neželjene događaje, koji su ipak rijedi, relativni rizik uglavnom se kreće u rasponu od 1 do 2. Rizik je veći u pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim komorbiditetima, a pokazan je i proporcionalan odnos doze i pojavnosti tih komplikacija. Također, razni agensi iz ove skupine lijekova nose različit rizik. Tako je u jednom sustavnom pregledu literature koji je obuhvaćao kontrolirane populacijske obzervacijske studije za diklofenak dobiven relativni rizik od 1.40, za celekoksib 1.26. Ibuprofen je samo pri višim dozama (višima od 1200-1600mg/dan, ovisno o pojedinoj studiji) pokazivao relativni rizik od 1.18 a naproksen se pokazao kao najsigurniji sa rizikom od samo 1.09. Slični rezultati dobiveni su i u ostalim studijama. (26)

Predloženi patofiziološki mehanizmi kardiovaskularnih štetnosti koji su posljedica inhibicije COX-2 uključuju neravnotežu između vazodilatacijskih prostaglandina i vazokonstriktornih tromboksana što može dovesti do tromboze a poprište zbivanja je endotel. Važnu ulogu kao

mehanizmi ostvarenja kardiovaskularnih neželjenih učinaka igraju i retencija natrija i vode i ventrikularna remodelacija. Posljedice su porast izbačajnog opterećenja srcu kroz posljedični nastanak ili pogoršanje postojeće hipertenzije te pogoršanje kronične bubrežne bolesti. Ventrikularna remodelacija uz navedeno pogoduje razvitku ili akutizaciji od ranije postojećeg srčanog zatajenja. Ne treba zaboraviti i slabljenje kardioprotektivnog učinka aspirina jer neselektivni nsar koji su reverzibilni COX-1 inhibitori kroz farmakodinamsku interakciju umanjuju antiagregacijski učinak ireverzibilnog COX-1 inhibitora aspirina. (27)

Selektivni inhibitori COX-2 uvedeni su kako bi se reducirao rizik GI komplikacija, ali je uočeno da njihova uporaba povećava rizik od ishemičnih trombotskih kardiovaskularnih događaja, zbog čega su neki od predstavnika ove skupine povučeni sa tržišta. I dalje postoje kontroverze i neslaganja oko pitanja posjeduju li oni lošiji kardiovaskularni sigurnosni profil od neselektivnih COX inhibitora i je li upravo ta selektivnost zaslužna za trombotske neželjene događaje. Cilj metaanalize objavljene 2016 koja je obuhvaćala 24 randomizirana klinička pokusa i dvije prospektivne kohortne studije sa sveukupno 228,391 pacijentom bio je utvrđivanje povezanosti COX-2 selektivnosti nesteroidnih antireumatika i povišenog rizika od neželjenih kardiovaskularnih ishoda što uključuje infarkt miokarda, moždani udar, smrtni ishod po kardiovaskularnom incidentu i kombinaciju prethodno navedenih označenu kao složeni ishod. Uključeno je 7 NSPUL, 4 selektivna (lumirakoksib, rofekoksib, celekoksib i etorikoksib) i 3 neselektivna (diklofenak, ibuprofen, naproksen). Nakon provedenih višestrukih usporedbi lijekova međusobno, sa placeboom i po skupinama temeljem selektivnosti, jedino se rofekoksib pokazao kao rizičniji od svih ostalih za ishod infarkta miokarda, moždanog udara i složen ishod. Kad je taj lijek uklonjen iz usporedbi zbog jakim odudaranjem uzrokovanog narušavanja reprezentativnosti rezultata ostalih uključenih lijekova, nije pokazana značajna razlika u kardiovaskularnim ishodima ovisno o selektivnosti NSPUL temeljem čega iz ove metaanalize proizlazi zaključak da COX-2 selektivnost ne igra ključnu ulogu u povećanom kardiovaskularnom riziku sa primjenom NSPUL, tim više jer rezultati nekih studija pokazuju povećan rizik i sa neselektivnim NSPUL. Jedini preostali koksib na tržištu SAD-a je celekoksib dok su svi ostali povučeni sa tržišta zbog lošijeg kardiovaskularnog sigurnosnog profila. U Hrvatskoj je uz cekoksib na raspolaganju i etorikoksib. Kontroverze su i dalje prisutne oko COX selektivnosti NSPUL i povećanog CV rizika. (28)

Postoji velik broj studija provedenih na pacijentima sa već prisutnom kardiovaskularnom bolesti koje su za cilj imale odrediti rizik od kardiovaskularnih neželjenih događaja sa primjenom NSPUL. Prospektivna kohortna studija u Danskoj provedena u periodu između 2002-2011 na 61,971 pacijenata sa preboljenim infarktom miokarda i sa konkomitantnom kardioprotektivnom terapijom aspirinom, klopidigrelom ili oralnim antikoagulansima uz NSPUL pokazala je veći rizik od krvarenja i trombotskih ishemičnih incidenata poput tranzitornih ishemičnih ataka, ishemičnih moždanih udara, rekurentnih infarkta miokarda i kardiovaskularne smrtnosti. Omjer ugroženosti od krvarenja između korisnika NSAR i onih koji ih nisu konzumirali iznosio je 2.02 (95% CI; 1.81-2.26), a taj omjer je za kardiovaskularne incidente bio 1.40 (95% CI; 1.30-1.49). Takvi rezultati ukazuju na potreban oprez pri propisivanju NSPUL pacijentima sa preboljenim infarktom miokarda i onima koji nakon infarkta koriste acetilsalicilnu kiselinu kao kardioprotekciju. (29) Još jedna kohortna studija koja je analizirala rizik primjene NSPUL u pacijenata sa stabilnom aterotrombotskom bolešću provedena na uzorku od 44 095 pacijenata pokazala je povezanost primjene NSPUL i porast ugroženosti od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara, sa omjerom ugroženosti od 1.37 za infarkt miokarda, 1.21 za moždani udar. Također su češće bile hospitalizacije zbog srčanog zatajenja sa omjerom ugroženosti od 1.18. (30)

Vrijedne podatke pruža retrospektivna populacijska kohortna studija o kardiovaskularnim neželjenim ishodima uz terapiju NSPUL u zdravih pojedinaca. (bez hospitalizacije 5 godina prije prvog propisivanja NSPUL i bez definirane konkomitantne farmakoterapije do 2 godine prije propisivanja NSPUL) Mjereni ishodi bili su kardiovaskularna smrt, nefatalni i fatalni infarkt miokarda i nefatalni i fatalni moždani udar. Uporaba diklofenaka bila je povezana sa povećanim rizikom kardiovaskularne smrti, uz omjer izgleda 1.91 (95% CI; 1.62-2.42) a porast rizika bio je ovisan o dozi. Pokazan je i porast rizika za smrtonosni i nesmrtonosni moždani udar sa korištenjem ibuprofena (omjer izgleda 1.29; 95% CI; 1.02-1.63). Naproksen se i ovdje pokazao sigurnim jer nije bio povezan sa povišenim rizikom od kardiovaskularne smrti (omjer izgleda 0.84; 95% CI; 0.50-1.42). Sumarno, individualni agensi posjeduju različite stupnjeve kardiovaskularnog rizika. Brigu zadaju podaci za diklofenak koji je jedan od najčešće korištenih NSPUL širom svijeta unatoč ponavljanoj demonstraciji nezanemarivog kardiovaskularnog rizika. Nešto manji rizik postoji i za ibuprofen dok je naproksen siguran po pitanju ovog tipa rizika. (31)

Neka randomizirana klinička istraživanja I observacijske studije povezuju NSPUL i sa povećanim rizikom od zatajenja srca. U studiji slučajeva i kontrola provedenoj u 4 europske zemlje koja je istraživala povezanost prijema u bolnicu zbog srčanog zatajenja sa tekućom uporabom različitih agensa iz skupine NSPUL u proteklih 14 dana pokazala je 19% veći rizik od hospitalizacije uzrokovane srčanim zatajenjem među pojedincima koji su u posljednja 2 tjedna uzimali NSPUL u usporedbi sa bivšim korisnicima tih lijekova koji ih nisu konzumirali barem 6 mjeseci. Neki od agensa za koje je demonstriran povećan rizik bili su ibuprofen, diklofenak, naproksen i etorikoksib. Rizik je varirao među pojedinim agensima, te je bio u proporcionalnom odnosu sa dozom. (32) Da je poseban oprez potreban prilikom propisivanja NSPUL pacijentima koji boluju od srčane insuficijencije potvrđuje i Danska studija koja je također pokazala povećan rizik od egzacerbacije srčane insuficijencije i posljedične hospitalizacije u pacijenata sa srčanim zatajenjem u anamnezi koji su koristili NSPUL. Rizik je i ovdje bio povezan sa dozom te prisutan i za često propisivane ibuprofen i diklofenak između ostalih. (33)

Zanimljiv je pregled metaanaliza objavljen 2016. koji navodi na značajan utjecaj pristranih pogrešaka zbog čimbenika zabune koji lažno povećavaju kardiovaskularni rizik vezan uz primjenu NSPUL u pacijenata sa kroničnim upalnim i bolnim stanjima u kojih je kardiovaskularni rizik inherentno viši. Ovdje se ukazuje na mogućnost postojanja protektivnih kardiovaskularnih učinaka NSPUL zbog njihovog protuupalnog djelovanja u pacijenata sa reumatoidnim artritismom i osteoartritismom. Pregled navodi da Neselektivni NSPUL i celekoksib imaju sličan profil kardiovaskularnog rizika povećanje kojeg je u navedenih pacijenata vjerovatnije samo odraz intrinzičnog rizika zbog prisutnih upalnih stanja od kojih oni pate, a ne uzrok tog rizika. Ipak, autori ne zanemaruju rizike primjene u onih pacijenata koji uz kronična upalna stanja boluju i od kardiovaskularnih i renalnih komorbiditeta te se naglašava važnost kontrole krvnog tlaka i volumnog opterećenja srca te prikladna antikoagulacija. Točna procijena kardiovaskularnog rizika NSPUL u stvarnim životnim situacijama vrlo je važna i taj rizik ne bi se smio precijeniti jer bi to za pacijente moglo značiti uskraćivanje dobrobiti koju ova potentna skupina lijekova može pružiti, dok bi alternativna terapija opioidima za stariju populaciju predstavljala velik rizik. (34)

3.3. Nesteroidni protuupalni lijekovi, bubrežna funkcija i hipertenzija

Obje izoforme COX enzima prisutne su u raznim djelovima bubrega gdje imaju ulogu u održavanju bubrežnog protoka krvi i volumne homeostaze orgaanizma. Važnost COX-2 dolazi do izražaja kod starijih, kada prostaglandini nadoknađuju pad proizvodnje renina do kojeg dolazi u toj dobi. Zato uredna funkcija bubrega starijih osoba postaje ovisna o prostaglandinima, što je način kompenzacije za održavanje bubrežne funkcije u čestim kroničnim stanjima starijih ljudi poput kronične bubrežne bolesti, srčanog zatajenja i dehidracije, gdje je ona dodatno opterećena. (35) U tim slučajevima vrlo je važna dilatacija aferentne arteriole posredovana prostaglandinima koja održava bubrežni protok i stupanj glomerularne filtracije.

Dobro je poznata povezanost između akutnog bubrežnog zatajenja (ABZ) i uporabe NSPUL, a relativni rizik u usporebi sa populacijom koja ne koristi NSPUL procjenjen je u intervalu od 1.6 – 2.2. Postoji statistički značajan povišeni rizik od ABZ uz primjenu ibuprofena i naproksena, ali to ne vrijedi za diklofenak i meloksikam. Također, selektivan COX-2 inhibitor celekoksib nije pokazao statistički značajan rizik od ABZ. Čini se da NSPUL sa većom selektivnošću prema COX-2 ne donose statistički značajan rizik od ABZ, što se ne može reći za često korištene neselektivne NSPUL. (36) Za 16% svih akutnih bubrežnih zatajenja uzrokovanih lijekovima odgovorni su NSPUL, a osim što dovode do reverzibilnog akutnog zatajenja, mogu uzrokovati i akutni intersticijski nefritis, akutnu tubularnu nekrozu, papilarnu nekrozu te dovesti do hematurije i proteinurije. (37)

Kod pacijenata sa kroničnom bubrežnom bolešću (KBB) potreban je oprez sa primjenom NSPUL. U jednom sustavnom pregledu literature koji je analizirao povezanost primjene NSPUL i progresije KBB sa ciljem kvantifikacije rizika za progresiju, dobiveni su podaci da primjena nižih i srednjih doza NSPUL nije povezana sa statistički značajnim rizikom ubrzanе progresije KBB (ukupni omjer izgleda, 0.96; 95% CI: 0.86-1.07), ali primjena viših doza dovela je do statistički značajnog povećanog rizika (omjer izgleda, 1.26; 95% CI: 1.06-1.50) (38) U kohortnoj studiji na pacijentima sa reumatoidnim artritismom u kojih je procijenjivan učinak dugotrajnije terapije NSPUL na bubrežnu funkciju, rezultati su pokazali da je ubrzana progresija opadanja bubrežne funkcije povezana sa primjenom NSPUL samo kod skupine pacijenata koja je u početku imala uznapredovali poremećaj bubrežne funkcije, sa procjenjenom stopom

glomerularne filtracije manjom od 30 ml/min, uz zaključak da NSPUL iskazuju negativan učinak u smislu ubrzane progresije KBB samo kod njenih uznapredovalih oblika. (39) Kohortna studija provedena na 10,184 pacijenta starija od 66 godina pokazala je da uporaba visokih doza NSPUL povećava rizik ubrzane progresije KBB u starijoj populaciji sa prethodno dijagnosticiranom KBB, savjetujući opreznu uporabu svih NSPUL u takvih pacijenata uz izbjegavanje dugotrajnije izloženosti, pogotovo u višim dozama. Mjereni primarni ishod bio je pad GFR od 15 ml/min ili više. (40)

Inhibicija proizvodnje prostaglandina važnih za bubrežnu funkciju dovodi do retencije natrija i tekućine što može uzrokovati porast krvnog tlaka. Učinak je najizraženiji kod pacijenata sa kompromitiranom bubrežnom funkcijom i u hipertoničara, dok bubrežna funkcija a ni krvni tlak nisu narušeni u zdrave i normotenzivne populacije koja konzumira NSPUL. Neselektivni NSPUL mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora i beta blokatora i diuretika i tako narušiti kontrolu krvnog tlaka. (41) Čini se da svi NSPUL dovode do porasta krvnog tlaka, ali u slučajevima međusobne usporedbe tog učinka, rezultati su vrlo heterogeni i međusobno suprotstavljeni. Jedna metaanaliza pokazala je prosječni porast srednjeg arterijskog tlaka od 5 mmHg. Nadalje, nije uočen veći rizik za porast krvnog tlaka uz uporabu celekoksiba u usporedbi sa neselektivnim NSPUL. Novonastala ili pogoršana postojeća hipertenzija zabilježena je u 2,7% pacijenata koji su koristili celekoksib i 2,6% onih na diklofenaku, a sa ibuprofenom je to bio slučaj kod 4,2% ispitanika. (16) Retrospektivna kohortna studija koja je istraživala učinak NSPUL na vrijednosti krvnog tlaka u hipertoničara pokazala je mali porast sistoličkog krvnog tlaka uz uporabu NSPUL, a poglavito ibuprofena. Pacijenti koji su u terapiji imali ACE inhibitore ili antagoniste kalcija u kombinaciji sa NSPUL iskusili su porast sistoličkog krvnog tlaka od 3 mmHg dok su NSPUL u kombinaciji sa beta blokatorima doveli do porasta tog tlaka od 6 mmHg. Porast krvnog tlaka u pacijenata sa kombinacijom više antihipertenziva nakon primjene NSPUL nije bio statistički značajan. (42)

Iz navedenih podataka možemo zaključiti da je potrebno imati na umu učinke NSPUL na volumnu homeostazu organizma u pacijenata koji boluju od kronične bubrežne bolesti i hipertenzije te antagoniziranje učinaka antihipertenziva na krvni tlak kada se uz njih u terapiji primjenjuju NSPUL. Obzirom na broj oboljelih od hipertenzije i učestalost propisane antihipertenzivne terapije, u slučaju konkomitantne primjene NSPUL potrebne su češće kontrole

krvnog tlaka, a kod oboljelih od kronične bubrežne bolesti potrebno je redovito kontrolirati bubrežnu funkciju.

4. POTROŠNJA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA

Prema anatomsko terapijskoj klasifikaciji (ATK) NSPUL su svrstani u skupinu pripravaka sa djelovanjem na koštano-mišićni sustav (M) te u dvije podskupine, onu za sustavnu primjenu sa protuupalnim i antireumatskim učinkom (M01) i podskupinu lokalnih pripravaka protiv boli u zglobovima i mišićima (M02). Treba spomenuti i dva lijeka koji iako dijele isti mehanizam djelovanja, zbog nekih farmakodinamskih i farmakokinetičkih razlika nisu svrstani u ovu ATK skupinu i zbog toga nisu u fokusu ovoga rada. To su acetilsalicilna kiselina (skupina B 01 AC-inhibitori agregacije trombocita i skupina N 02 B – ostali analgetici i antipiretici) i paracetamol (N 02 B – ostali analgetici i antipiretici) (12)

Neki agensi iz ove skupine dostupni su u lijekarnama bez recepta, čine znatan udio u njihovoj ukupnoj potrošnji, a potrošači nisu uvijek svjesni potencijalnih opasnosti koje donosi njihova konzumacija. NSPUL su lijekovi koji se često propisuju u ordinacijama obiteljske medicine, a najvažniji razlozi koji objašnjavaju učestalost njihova propisivanja leže u nekoliko činjenica. Bol i prateća upala spadaju u česte razloge zbog kojih pacijenti traže liječničku pomoć a prevalencija bolesti i stanja koje zahtjevaju ovu vrstu terapije je visoka i prisutne su u širokom rasponu dobnih skupina. Također, poznata je činjenica da u razvijenim zemljama raste udio populacije starije od 65 godina a samim time raste i broj degenerativnih bolesti koštano-mišićnog sustava koje su jedna od glavnih indikacija za primjenu ovih lijekova.

4.1. Potrošnja nesteroidnih protuupalnih lijekova u Hrvatskoj

Prema izvješću Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o potrošnji lijekova u Hrvatskoj od 2013. do 2017. godine, NSPUL (M 01) su u 2017. godini bili na 7. mjestu prema potrošnji među svim terapijskim skupinama mjerenoj u definiranim dnevnim dozama (DDD) sa potrošnjom od 54.89 DDD/1000/dan. Po financijskoj potrošnji 2017. godine među svim terapijskim skupinama, skupina M 01 zauzela je 13. mjesto sa 139,3 milijuna kuna, dok je skupina M 02 bila na 45. mjestu sa 28,2 milijuna kuna. NSPUL (M 01) u potrošnji mjerenoj u DDD/1000/dan bilježe rast od prosječno 6% godišnje u razdoblju od 2013. do 2017., a u financijskoj potrošnji za isto razdoblje bilježe rast od 4,6% godišnje. Unutar skupine M 01

postoje 5 podskupina nesteroidnih antireumatika koji se razlikuju po kemijskoj strukturi i u manjoj mjeri farmakokinetici. Tu u potrošnji po DDD/1000/dan dominiraju derivati propionske kiseline (Ibuprofen, Ketoprofen, Naproksen) sa 70,5% a slijede ih derivati octene kiseline (diklofenak, indometacin) sa potrošnjom od 23,3%. Na kraju su oksikami (meloksikam, piroksikam) sa 5,4% te koksibi (celekoksib) sa zanemarivom potrošnjom zbog preporuka o sigurnosti primjene i upozorenja o kardiovaskularnim rizicima primjene. Među svim lijekovima skupine NSPUL (M 01 A) uvjerljivo prevladavaju dva, ibuprofen i diklofenak sa 71% potrošnje u DDD/1000/dan. Izvanbolnička potrošnja Diklofenaka je 12,3 DDD/1000/dan (20. mjesto u izvanbolničkoj potrošnji), a Ibuprofen sa 27,18 DDD/1000/dan zauzima 8. mjesto u ukupnom poretku potrošnje svih lijekova, 2. mjesto u ukupnoj financijskoj potrošnji sa 88.6 milijuna kuna, a 1. mjesto u izvanbolničkoj financijskoj potrošnji sa 87.5 milijuna kuna Ovdje treba napomenuti da na potrošnju bezreceptnog ibuprofena otpada 41% ukupne potrošnje u kunama (38,7 milijuna kuna) što znači da na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) pada 50 milijuna kuna. Ketoprofen je sa 8 DDD/1000/dan 29. od prvih 30 lijekova u vanbolničkoj potrošnji. (3)

Zaključno, u ukupnoj potrošnji lijekova 2017. godine koja je iznosila 6.13 milijarde kuna na izvanbolničku potrošnju otpada 62% ili 3.78 milijarde kuna. Sistemski (M 01 A) i lokalni (M 02 A) pripravci nesteroidnih antireumatika u izvanbolničkoj potrošnji sudjeluju sa 167,4 milijuna kuna što je 4,5% cijelokupne izvanbolničke potrošnje. Ibuprofen je na prvom mjestu liste izvanbolničkih lijekova po financijskoj potrošnji sa 87,5 milijuna kuna, od toga 41 % zauzimaju bezreceptni pripravci ibuprofena, a 59% se propisuje na recept. Među prvih 30 lijekova u izvanbolničkoj potrošnji nalaze se 3 nesteroidna antireumatika: ibuprofen na 8. mjestu sa 26.8 DDD/1000/dan, diklofenak na 20. mjestu sa 11.52 DDD/1000/dan i ketoprofen na 29. mjestu sa 8.05 DDD/1000/dan. Unutar same skupine nesteroidnih antireumatika, više od 90% potrošnje otpada na derivate propionske i octene kiseline, većinom ibuprofen, diklofenak i ketoprofen, a rjeđe su to naproksen i indometacin. U navedenom razdoblju od 2013. do 2017. prisutan je opći trend porasta potrošnje lijekova, a taj trend prate i nesteroidni protuupalni lijekovi. (3)

4.2. Inozemna potrošnja nesteroidnih protuupalnih lijekova

Istraživanje na uzorku populacije SAD-a u 2010. godini pokazalo je da je bilo oko 30 milijuna redovitih konzumenata NSPUL, a definicija „redovitog“ bila je konzumiranje od najmanje 3 puta na tjednoj razini u periodu duljem od 3 mjeseca. Bio je to porast od 41% u odnosu na 2005. godinu. (43) Na primarnoj razini u SAD-u oko 20% konzultacija odnosi se na zbrinjavanje boli, a na godišnjoj razini se za liječenje kronične boli propiše NSPUL u vrijednosti oko 2 milijarde američkih dolara. (44) Najčešće korišteni agensi su diklofenak i ibuprofen na koje otpada 40% globalne prodaje NSPUL korištenih u indikaciji osteoartritisa. Ne računajući potrošnju u slobodnoj prodaji, najčešće propisivani NSPUL u SAD-u su ibuprofen i naproksen, a propisivanje diklofenaka češće je u Ujedinjenom Kraljevstvu. Učestalost dugotrajnije uporabe povećava se sa dobi, tako da se procjenjuje da 10-40% populacije starije od 65 godina koristi propisane NSPUL ili one iz slobodne prodaje na dnevnoj razini. Istraživanje u SAD-u provedeno na više od 2000 odraslih pokazalo je da oko 30% njih redovito koristi bezreceptne NSPUL iz slobodne prodaje za liječenje artritisa ili nekog drugog oblika kronične boli. (45)

5. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI U OBITELJSKOJ MEDICINI

Nesteroidni protuupalni lijekovi igraju vrlo važnu ulogu kao raspoloživa farmakoterapijska mjera. Razloge za važnost njihove uloge u medicini možda je najbolje početi razmatrati kroz broj i učestalost indikacija u kojima se oni koriste i učinak koji se od njih očekuje. Nakon toga, potrebno je razmotriti onu manje privlačnu stranu medalje koja ukazuje na rizike koje donosi njihova primjena. Zatim je potrebno razmišljati o distribuciji njihovih indikacija u određenim dobnim skupinama populacije sa naglaskom na rast udjela pacijenata starije životne dobi u kojih su prisustvo multimorbiditeta i polifarmacije okolnosti koje treba uzeti u obzir prilikom donošenja odluke o omjeru koristi i rizika od primjene NSPUL. U tim slučajevima od pomoći mogu biti smjernice o primjeni NSPUL u skladu sa medicinom utemeljenom na dokazima, pridržavanje načela racionalne farmakoterapije ali i pojedini alati koji sadrže kriterije za unaprijeđenje kvalitete propisivanja, a sve to u svrhu unaprijeđenja sigurnosti pacijenata u skrbi liječnika obiteljske medicine.

5.1. Uzorci propisivanja nesteroidnih protuupalnih lijekova u obiteljskoj medicini

Bol koštano-mišićnog porijekla jedna je od najčešćih pritužbi u ordinaciji liječnika obiteljske medicine, a NSPUL tom prilikom čine najpropisivaniju skupinu lijekova u toj indikaciji. (46) U Hrvatskoj je u djelatnosti opće medicine u 2017. godini utvrđeno ukupno 76,390 dijagnoza reumatoidnog artritisa i drugih upalnih poliartropatija, 138,003 dijagnoza osteoartritisa i 554,811 dijagnoza dorzopatija. Najviše dijagnoza osteoartritisa bilo je u dobi starijoj od 65 godina dok su reumatoidni artritis i ostale upalne artropatije te dorzopatije bile najzastupljenije u dobi od 20.-64. godine, iako su te dijagnoze bile brojne i u dobi starijoj od 65 godina. Broj dijagnoza svih muskuloskeletnih bolesti iznosio je 1,105,769 što ih svrstava na 2. mjesto po brojnosti utvrđenih stanja u općoj medicini, sa udjelom od 12%. Od toga je 690,777 bilo u dobi od 20. do 64. godine dok je 381,267 bilo u dobi starijoj od 65 godina. (4) Slični podaci vidljivi su i u australskoj studiji o prevalenciji artritisa, kronične boli u leđima, gihta, osteoporoze, spondiloartropatija i

reumatoidnog artritisa. Rezultati su pokazali da su navedena stanja bila prisutna u 17% pacijenata u obiteljskoj medicini. Od navedenih stanja, uvjerljivo najveću učestalost pokazali su artritis od kojih je patilo gotovo 10% istraživane populacije te kronična bol u leđima koja je bila prisutna u njih 6.7%. Osteoartritis je bio razlog za posjet liječniku obiteljske medicine kod 2,7 na 100 konzultacija, a bol u leđima kod 2,6 na 100 konzultacija i time su se svrstali među 10 najčešćih razloga za posjet liječniku obiteljske medicine, a češći razlozi konzultacijama bili su jedino metabolička stanja i depresija. Nadalje, pacijenti koji su болоvali od navedenih koštano mišićni bolesti učestalije su posjećivali obiteljskog liječnika nego oni bez tih bolesti u anamnezi. Navedene bolesti češće su bile prisutne u ženskog spola, njihova prevalencija rasla je sa dobi, a pacijenti su vjerovatnije bili nižeg socioekonomskog statusa, bivši ili aktivni pušači, niže razine tjelesne aktivnosti, a u komorbiditetima su se isticali srčano zatajenje i kronična opstruktivna bolest pluća. (47) Obzirom na to da su koštano-mišićne bolesti najčešća, ali ne i jedina indikacija za uporabu NSPUL, u svijetlu epidemioloških podataka o proširenosti tih bolesti može se zaključiti da se radi o često propisivanim lijekovima u obiteljskoj medicini.

U longitudinalnom retrospektivnom istraživanju provedenom u 3 ordinacije obiteljske medicine u Zagrebu objavljeni su relevantni podaci vezani uz njihovu uporabu u obiteljskoj medicini. Od ukupno broja pacijenata, njih 5716, NPUL je propisan u njih 1194 u promatranom razdoblju od godine dana. Najčešći razlog za propisivanje bile su bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva sa 67.8%, a slijedile su ih ozlijede i posljedice uzrokovane vanjskim uzrokom sa 6.9%. Uvjerljivo najzastupljenije podskupine koštano-mišićnih bolesti među indikacijama bile su dorzopatije i artropatije, a najčešća dijagnoza bol u leđima sa 37.2%. Češće su propisivani ženskom spolu (65%), medijan dobi pacijenata kojima su propisani bio je 54 godine, a 45% pacijenata kojima su propisani činili su umirovljenici. Štoviše, kako je rasla dob raslo je i propisivanje NSPUL pa je najveći broj pacijenata kojima su propisani, njih 427 imalo više od 65 godina. U 30% slučajeva propisan je ibuprofen, diklofenak i ketoprofen u 25%, a u 20% meloksikam. Najmanje su se koristili indometacin i piroksikam. Što se tiče stanja koja iziskuju mjere opreza pri primjeni NSPUL, praćenje učinaka terapije i pažljivu evaluaciju omjera koristi i rizika, 38.4% pacijenata koji su dobili NSPUL болоvalo je od kardiovaskularnih bolesti, najčešće hipertenzije, ali prisutne su bile i fibrilacija atriya, srčana insuficijencija, cerebrovaskularne bolesti i preboljeli infarkti miokarda. Drugi su po zastupljenosti sa 16.8% bili gastrointestinalni komorbiditeti, najčešće gastroduodenitis i refluksna bolest. Renalni

komorbiditete imalo je 1% pacijenata. Visoki udio pacijenata je u terapiji već imao lijekove sa kojima NSPUL ulaze u interakciju, što također iziskuje oprez i praćenje učinaka terapije. 34% je u terapiji imalo diuretik, 25% ACE-inhibitor, 8% SSRI, a 3.6% je bilo na varfarinu. Gastroprotektivnu terapiju u obliku IPP imalo je 13.5% ispitanika. Čak 14% pacijenata koristilo je više od jednog NSPUL. Ukupna financijska potrošnja za NSAR u tri ambulante iz istraživanja iznosila je 72,719kn, što je udio od oko 2% u ukupnoj potrošnji tih ambulanti. Iz navedenog je vidljivo da se radi o jeftinim lijekovima koji se propisuju često. Učestalost propisivanja NSPUL ovisi o dobnoj strukturi populacije u pojedinoj ordinaciji i raste sa dobi pacijenata. Zbog veće vjerojatnosti prisustva rizičnih komorbiditeta i nepoželjnih interakcija sa konkomitantnim farmakoterapeutcima u starijih, potreban je dodatan oprez pri propisivanju ili uporaba nekog drugog analgetika, paracetamola ili opioida. (48) U retrospektivnoj analizi propisivanja analgetika u obiteljskoj medicini u Švedskoj, 80% oralnih analgetika propisanih za liječenje muskuloskeletne boli bili su NSPUL, a ostalih 20% slabiji opioidi. Taj omjer ostao je stalan tokom petogodišnjeg perioda analiziranog u studiji. U starijoj dobi udjeli propisanih NSPUL i opioida nešto su se promijenili u korist opioida u odnosu na populaciju mlađu od 65 godina, ali su i dalje veliku većinu propisanih analgetika sa 70% činili NSPUL. Udio propisanih selektivnih NSPUL koksiba konstantno se smanjivao u periodu trajanja studije od 2004 do 2008 što se povezuje sa povlačenjem rofekoksiba i valdekoksiba 2004. i 2005. sa globalnog tržišta zbog uočene povećane incidencije kardiovaskularnih neželjenih događaja. (46) Nešto drugačiji obrazac propisivanja demonstrirala je analiza primjene lijekova pri prvoj konzultaciji sa pritužbom o koštano-mišićnim stanjima provedena u ordinacijama obiteljske medicine u Ujedinjenom Kraljevstvu. Cilj je bio odrediti osobine pacijenata i okolnosti povezane sa određenim obrascima odlučivanja liječnika. Samo za 42% tih pacijenata je propisan lijek, a najčešće propisivani, u 47% slučajeva, bili su NSPUL. U ostalih 53% slučajeva propisivanja, propisani su bili slabiji analgetici (paracetamol), umjereno jaki ili jaki analgetici (opioidi). Starija životna dob bila je povezana sa manjom vjerojatnošću propisivanja NSPUL dok je nepostojanje komorbiditeta značilo veću vjerojatnost propisivanja NSPUL. Iako nije potvrđeno, moguće je da je u većine ostalih pacijenata kojima nije propisan lijek, iskorištena neka od nefarmakoloških mjera poput edukacije, psiholoških intervencija, vježbi te fizikalne terapije ili čak kirurške intervencije, u skladu sa tamošnjim smjernicama. (49)

Zanimljivo je promotriti i stavove liječnika obiteljske medicine o propisivanju NSPUL u svrhu čega je provedeno kvalitativno istraživanje u obliku intervjua sa 15 liječnika obiteljske medicine. Liječnici su često „vagali“ između potencijalne dobrobiti i rizika za pacijente, a većina je bila mišljenja da u mlađih pacijenata bez komorbiditeta dobrobit nadjačava rizik. Zabrinutost je postojala oko primjene NSPUL u djece i starijih pacijenata sa komorbiditetima, iako su ponekad i rizici prihvaćeni zbog cijenjenog analgetskog potencijala NSPUL. U nekim slučajevima su i iskustva liječnika utjecala na promjenu sklonosti propisivanja pojedinih NSPUL, a negdje su pozitivna iskustva pacijenata bila odlučujući faktor u izboru pojedinog agensa. Svi su pri procjeni rizika u obzir uzimali gastrointestinalne, kardiovaskularne i renalne faktore rizika i interakcije sa drugim lijekovima, opet sa fokusom zabrinutosti na stariju populaciju i osobe sa relevantnim komorbiditetima, ali nisu bili sigurni koliki je rizik te kako ga procijeniti i kako prosudbu primjeniti u pojedinim pacijenata. Postojala je svijest o interakcijama sa određenim antihipertenzivima, SSRI, acetilsalicilnom kiselinom i pogotovo antikoagulansima. Strategije za redukciju rizika uključivale su izbjegavanje NSPUL i korištenje drugih opcija liječenja, izbor pojedinog agensa sa povoljnijim sigurnosnim profilom za pojedinog pacijenta. Također je korišteno načelo korištenja u najmanjoj efektivnoj dozi kroz najkraće moguće vrijeme, a poticana je i uporaba po potrebi umjesto kontinuirane. Za redukciju gastrointestinalnih rizika su korišteni IPP ili antagonisti histaminskih H₂ receptora, dok neki nisu bili skloni dodavanju novog lijeka za ublažavanje neželjenih učinaka već postojećeg. Liječnici su bili svjesni problema dostupnosti NSPUL u slobodnoj prodaji i smatrali su da je važno da lijekarnik pruži pacijentima informacije o rizicima primjene, a kao prepreke takvom postupanju naveden je nedostatak vremena i nepoznavanje pacijentove povijesti bolesti od strane lijekarnika. Prilikom donošenja kompleksne odluke o propisivanju NSPUL u pojedinim pacijenata, potrebne su jasnije i praktičnije, lakše primjenjive smjernice za jednostavnije donošenje odluka u određenim situacijama u kliničkoj praksi i o proporcijama rizika primjene u pojedinim pacijenata. (50)

5.2. Rizično propisivanje nesteroidnih protuupalnih lijekova i uloga smjernica

Postoji mnoštvo pokušaja racionalizacije uporabe i savjeta ekspertnih skupina o sigurnom propisivanju NSPUL. Multidisciplinarni panel europskih stručnjaka, ovisno o veličini gastrointestinalnog i kardiovaskularnog rizika savjetuje primjenu neselektivnih NSPUL ako je bilo koji od tih rizika nizak, IPP uz neselektivne NSPUL ili selektivnih COX-2 inhibitora koksiba u pacijenata sa rizikom od gastrointestinalnih komplikacija, a NSPUL sa većom selektivnošću prema COX-2 bi trebalo, zbog povezanosti sa češćim trombotskim ishemičnim događajima, izbjegavati u pacijenata sa višim kardiovaskularnim rizikom kod kojih bi bolji izbor bio naproksen uz IPP. Pritom je kardiovaskularni rizik definiran kao visok, ako je 10-godišnji rizik srčane smrti viši od 10%. (51) NSPUL bi po mogućnosti trebalo izbjegavati u pacijenata koji boluju od srčanog zatajenja, uznapredovale kronične bubrežne bolesti i jetrene ciroze kako bi se izbjegla mogućnost akutne bubrežne insuficijencije, a uz to NSPUL izazivaju porast srednjeg arterijskog tlaka od prosječno 5 mmHg. Savjetuje se oprez i kod primjene NSPUL u populaciji koja pati od astme, rekurentnih sinusitisa i nosnih polipa jer može doći do tzv. aspirinom okinute respiratorne bolesti u kojoj dolazi do bronhokonstrikcije i simptoma rinitisa nakon njihove primjene. Prevalencija tog stanja u općoj populaciji je oko 0.07% dok u pojedinaca sa astmom može biti i do 21%. Što se tiče interakcija, trebalo bi izbjegavati simultanu primjenu NSPUL i antikoagulansa, a ako to nije moguće, mora se predvidjeti porast INR (engl. International Normalized Ratio), osigurati monitoring INR i prilagodbu doze varfarina, te primjeniti gastroprotekciju. U pacijenata sa KBB i onih koji su na terapiji ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora trebalo bi pratiti serumske razine kreatinina. (14) Prema NICE (engl. National Institute for health and Care Excellence) smjernicama o farmakološkom liječenju osteoartritisa, NSAR bi trebalo uvesti u terapiju tek nakon što se iscrpe mogućnosti paracetamolom ili lokalnim pripravcima NSPUL. Preporuča se korištenje najmanje moguće doze u najkraćem mogućem vremenu, a ako se razmatra dugotrajnija terapija, trebalo bi uvesti i IPP. Smjernice navode i da svi NSPUL posjeduju sličnu učinkovitost, ali variraju u profilima gastrointestinalnog, kardiovaskularnog i renalnog rizika, te da bi izbor agensa trebao biti određen pacijentovim faktorima rizika, a učinak terapije održavan pod nadzorom. Ako osoba koja boluje od osteoartritisa, a mora uzimati acetilsalicilnu kiselinu, preporuča se korištenje druge vrste analgetika umjesto NSAR. (52)

Da situacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi nije uvijek idealna, vidljivo je iz nekoliko primjera. Studija koja je analizirala uporabu gastroprotekcije u starijih pacijenata u obiteljskoj medicini pokazala je da je samo jedna trećina pacijenata starijih od 65 godina koji su bili na dugotrajnijoj terapiji NSPUL, u prosjeku 3.9 mjeseci, primala gastroprotektivnu koterapiju. (53) Kohortna studija provedena u Nizozemskoj u periodu između 2000. i 2012. pokazala je primjenu gastroprotektivne strategije u 48% pacijenata pod visokim rizikom od krvarenja iz gornjeg GI trakta, a unatoč pozitivnom učinku smjernica, znatan dio pacijenata pod rizikom nije primao gastroprotektivne agense. (54) Djelomično pridržavanje smjernica glede propisivanja koksiba u pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima u godinama koje su slijedile nakon izdavanja smjernica pokazano je u britanskoj studiji o utjecaju nacionalnih smjernica na trendove propisivanja NSPUL u obiteljskoj medicini (55) i u američkoj studiji koja se bavila istim pitanjem. (56) U obje je studije zabilježen pad propisivanja koksiba, ali taj pad u američkoj studiji nije bio statistički značajan, a britanska je studija pokazala da je pad propisivanja koksiba neplanirano zahvatio i dio populacije koji nije bolovao od kardiovaskularnih bolesti, sugerirajući neželjen učinak smjernica na smanjenje dostupnosti koksiba kao učinkovite terapije kod dijela pacijenata bez kardiovaskularnih komorbiditeta. Ovdje valja podsjetiti na rezultate već spomenutog zagrebačkog istraživanja koji su pokazali da je čak 38.4% imalo nepoželjne kardiovaskularne komorbiditete od kojih je najčešća bila hipertenzija, a velik broj pacijenata je primao antihipertenzive čiji je učinak u nekoj mjeri antagoniziran istodobnom primjenom NSPUL. Od ostalih interakcija vrijedi spomenuti da je 3.6% primalo varfarin a 7.8% SSRI, u oba slučaja povećavajući rizik od krvarenja. Gastroprotekcija je primjenjena u 13.5%, a tek nešto viši postotak pacijenata je imao gastrointestinalni komorbiditet (16.8%). Obujam propisivanja NSPUL ovisio je o dobnoj strukturi populacije u skrbi pojedinog obiteljskog liječnika. (48) Studija prevalencije rizičnog propisivanja NSPUL u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazala je da je kod 9.5% pacijenata koji su bili pod rizikom od neželjenih ishoda uz terapiju NSAR, ta terapija propisana. (57)

Svijest pacijenata o rizicima terapije NSPUL relativno je niska i postoji potreba za edukacijom pacijenata, pogotovo onih pod povećanim rizikom, tim više zbog dostupnosti nekih NSPUL u slobodnoj prodaji. (58,59) Istraživanje provedeno na starijim osobama kojima su propisani NSPUL pokazalo je da je samo 30% njih bilo svjesno glavnih rizika uporabe NSPUL, te da su pri edukaciji pacijenata najistaknutiju ulogu imali liječnici, a manje važnu ulogu su igrali

lijekarnici ili pisana uputa o lijeku, a to ukazuje na potrebu za suradnjom liječnika i lijekarnika pri podizanju svijesti pacijenata o rizicima lijekova koje uzimaju. (60) Velik broj različitih smjernica koje savjetuju o uporabi NSPUL u kliničkoj praksi mogu stvarati poteškoće i nejasnoće kod liječnika kojima je teško pratiti brzo rastuću literaturu te postoji potreba za standardiziranim i šire prihvaćenim smjernicama što bi razjasnilo situaciju u vezi propisivanja NSPUL rizičnim skupinama, pretežito starijim osobama sa brojnim komorbiditetima i polifarmacijom. (6)

Odluka o propisivanju NSPUL nije uvijek jednostavna i u takvim situacijama poželjno je služiti se smjernicama koje mogu olakšati odluku, ali ne služe njenom beskompromisnom nametanju. Liječnik obiteljske medicine skrbi o svojim pacijentima u realnosti svakodnevice te je odluka o izboru terapije u konačnici njegova i pacijentova, a ona se ne mora uvijek slagati sa smjernicama, niti takvo neslaganje mora značiti neprikladno liječenje jer utemeljen izbor u dogovoru sa pacijentom uz svijest o odudaranju od preporuka razlikuje se od grubog zanemarivanja preporuka struke.

5.3. Multimorbiditet i polifarmacija, načela racionalnog propisivanja lijekova i alati za unaprijeđenje kvalitete i sigurnosti propisivanja

Starija životna dob, prisustvo gastrointestinalnih, kardiovaskularnih i renalnih komorbiditeta, polifarmacija i mogućnost interakcija lijekova sa neželjenim posljedicama faktori su rizika koji otežavaju odluku o propisivanju NSPUL i zahtjevaju primjenu mjera opreza, detaljnu evaluaciju omjera koristi i rizika kod svakog pacijenta zasebno i u konačnici, mnogo vremena prilikom obrade takvih pacijenata. Prema procjenama iz 2017. u Hrvatskoj je udio osoba starijih od 65 godina bio 19.8%, dakle svaki peti stanovnik. Porast udjela te dobne skupine prisutan je otkad postoje mjerenja, a od 2001. je kod nas porastao za 4%. (4) U SAD-u je 2000. bilo oko 35 milijuna osoba starijih od 65 godina, a predviđa se da će se do 2030. taj broj udvostručiti. (6) Globalno, populacija stari, a dob je glavna odrednica multimorbiditeta koji je definiran kao prisustvo dvije ili više kroničnih bolesti u pojedinca, uz narušenu fizičku, ali nekada i psihološku i socijalnu komponentu zdravlja.

Osim dobi, važne odrednice multimorbiditeta su socioekonomski status i ženski spol, u kojeg je nešto češći. Posljedica multimorbiditeta je često traženje liječničke pomoći i veliko opterećenje zdravstvenog sustava, pogotovo primarne zdravstvene zaštite u kojoj multimorbiditet postaje pravilo, a ne iznimka. U općoj praksi Ujedinjenog Kraljevstva, osobe sa multimorbiditetom su konzultirale svoga liječnika 9.35 puta na godišnjoj razini, dok su osobe bez multimorbiditeta to učinile 3.75 puta na godinu. (61) U Europskoj Uniji brojka osoba sa multimorbiditetom procjenjuje se na oko 50 milijuna, a od kronične boli muskuloskeletnog porijekla pati oko 100 milijuna ljudi. Ako ubrojimo i koštano-mišićne bolesti, prevalencija multimorbiditeta u općoj praksi doseže 58% pacijenata. (62) Multimorbiditet nije ograničen samo na starije osobe. Procjena njegove prevalencije vrlo je varijabilna zbog razlika u definicijama, ali ako koristimo onu ranije navedenu, on zahvaća 13% osoba u dobi između 15. i 44. godine, 43% osoba između 45. i 64. godine i 67% osoba starijih od 65. (63)

Multimorbiditet sa sobom nosi još jednu važnu posljedicu, a to je polifarmacija. Najčešće korištena definicija polifarmacije u literaturi je numerička, koja ju definira kao korištenje 5 ili više lijekova na dnevnoj razini. Važno je prepoznati da takva definicija ne uzima u obzir prisutne komorbiditete u datoga pacijenta pa je teško zaključiti o prikladnosti i sigurnosti primjene svih tih lijekova u pacijenata izvan kliničkog konteksta, samo na temelju brojeva. Zato polifarmacija ne znači nužno i neprikladno liječenje, ali je činjenica da je povezana sa neželjenim događajima u vidu češćih neželjenih reakcija i ishoda liječenja, duljim hospitalizacijama, ponovnim hospitalizacijama nedugo po otpustu, pa i višim mortalitetom. (64) Stariji od 65 godina često u terapiji imaju 2 do 6 propisanih lijekova, a uz to uzimaju od 1 do 3.4 nepropisanih lijekova iz slobodne prodaje. Jasno je da rizik od neželjenih interakcija lijekova raste sa brojem lijekova u terapiji, pa je procjenjen na 13% sa 2 lijeka, 38% sa 4 lijeka i 82% sa 7 i više lijekova u terapiji. Liječnicima, lijekarnicima, a i samim pacijentima često nije lako voditi računa kod velikog broja lijekova u terapiji, a za starije je taj izazov još veći. (6) Takva situacija može rezultirati čestim hospitalizacijama zbog neželjenih događaja i dodatnim troškovima. U SAD-u je 2011. bilo 5.1 milijun posjeta hitnom prijemu povezanih sa lijekovima. Od toga je 49% bilo vezano uz zlorabu ili nepravilno korištenje dok je 45% bilo vezano uz neželjene reakcije. (65) U okolnostima multimorbiditeta i polifarmacije treba voditi računa o većem riziku neprikladnog propisivanja, interakcija između lijekova međusobno i između lijekova i bolesti te pogrešaka pri

medikaciji jer bilo što od navedenoga može dovesti do neželjenih događaja tokom primjene farmakoterapeutika. (66)

Sve navedeno upućuje na veliku važnost primjene načela racionalne farmakoterapije. Propisivanje lijekova jedna je od najvažnijih mjera kojom se liječnici koriste kako bi spriječavali razvoj bolesti, njenu progresiju, umanjili tegobe svojih pacijenata ili ih pak u potpunosti izliječili. Ponekad se propisivanje lijeka može pokazati kao vrlo kompleksna zadaća jer je između brojnih opcija potrebno odabrati onu koja će u individualnog pacijenta biti učinkovita, a istovremeno će rizici za tog pacijenta biti svedeni na minimum. Pritom treba poštivati pravila struke, voditi se načelima medicine utemeljene na dokazima, a istovremeno sva znanja i raspoložive dokaze razmatrati u kontekstu našeg pacijenta čijim posebnostima terapija treba biti prilagođena. Također je bitno voditi računa o razumnom raspolaganju resursima ali i poštovati pacijentov izbor. Prvi korak u logičnom slijedu postupaka koji će u konačnici rezultirati optimalno pruženom farmakoterapijom jest postavljanje dijagnoze, prognoze bolesti i cilja liječenja u čijem će formiranju sudjelovati i sam pacijent kojega je prethodno potrebno dobro informirati. Slijedi izbor lijeka i određivanje režima terapije, pri čemu je potrebno raspolagati relevantnim informacijama o raspoloživim agensima, ali i dobro poznavati pacijentovo zdravstveno stanje, eventualno prisutne faktore rizika i već postojeće lijekove u terapiji. Tu je naglasak na komorbiditetima, reviziji konkomitantne farmakoterapije, interakcijama među lijekovima i određivanju omjera koristi i rizika za što su ključni kvalitetna komunikacija i vrijeme. Naposljetku, potrebno je pratiti učinak liječenja i procijeniti nužnost modifikacije farmakoterapije. (67) Liječnik obiteljske medicine često se nalazi u nezavidnom položaju jer s jedne strane stoji preporuka bolničkog liječnika specijalista koji je naložio propisivanje lijeka pacijentu nakon obrade koja je često usmjerena na jedan organski sustav, dok sa druge strane postoji pritisak i želja pacijenata za propisivanjem lijeka. Takav splet okolnosti može rezultirati polipragmazijom koja se definira kao nepotrebna i neprikladna primjena većeg broja lijekova u pacijenta. U takvim situacijama do izražaja dolazi specifičnost obiteljskog liječnika koji mora imati sveobuhvatan pristup pacijentu i sam pokušati odlučiti što je za pacijenta najbolje i prilagoditi tj. individualizirati terapiju pacijentu prema načelima racionalne farmakoterapije. U toj zadaći mu može pomoći i klinički farmakolog, u čiju ambulantu obiteljski liječnik može uputiti pacijente koji imaju kompleksan farmakoterapijski režim kojim liječnik obiteljske medicine nije u stanju samostalno ravnati. (68)

Liječnik obiteljske medicine ovlašten je za propisivanje lijekova na teret zdravstvenoga osiguranja što implicira zakonsku odgovornost za svaki propisani lijek i odgovornost za potrošnju lijekova na teret zdravstvenoga osiguranja. 2012. je u Hrvatskoj uvedeno e-propisivanje lijekova, temeljem informatičkog sustava koji povezuje ordinacije obiteljske medicine, ljekarne i HZZO. U takvom sustavu HZZO kao osiguravatelj ima pristup informacijama o lijekovima propisanim od strane LOM-a što mu omogućava praćenje propisivanja svakog LOM-a i kontrolu troškova za lijekove. Glavne prednosti takvog sustava su pojednostavljenje propisivanja i za liječnike i za pacijente, ali postoje i negativne strane, poglavito u vidu nedovoljnog kontroliranja kroničnih bolesnika. Također, zasad u takvom sustavu nisu dostupni podaci o primjerenosti propisane terapije, što uključuje indicaciju za koju je lijek propisan, u kojeg je pacijenta propisan i kakav je učinak liječenja. (2) Za tu svrhu, postoje razvijeni alati koji sadrže niz kriterija za procjenu kvalitete propisivanja baš u smislu prikladnosti farmakoterapije sa naglaskom na stariju populaciju u koje su problem polipragmatizacije i rizici i najizraženiji. Oni se mogu podijeliti na implicitne, od kojih je poznat MAI (engl. medication appropriateness index), te na eksplicitne setove kriterija od kojih su poznati Beersovi kriteriji Američkog društva za gerijatriju (69) te STOPP (engl. screening tool of older people's prescriptions) i START (engl. screening tool to alert to right treatment) kriteriji koji su međusobno komplementarni, na način da STOPP upozorava na neprikladno uvođenje lijeka, a START na neprikladno propuštanje uvođenja indiciranog lijeka u terapiju. MAI se kao set implicitnih kriterija nije pokazao kao praktičan za rutinsku klinički primjenu, dok su STOPP/START kriteriji pokazali značajnu korist u kliničkoj primjeni. (66) Postoji i set indikatora sigurnosti propisivanja u obiteljskoj medicini razvijen od strane liječnika opće prakse u Ujedinjenom Kraljevstvu. (70)

Navedeni eksplicitni kriteriji za sigurno propisivanje koji se odnose na NSPUL dobro se slažu i vrlo su slični pa ih vrijedi detaljno obraditi. Prema Beersovim kriterijima, preporuča se izbjegavanje dugotrajne uporabe neselektivnih NSPUL zbog povećanog rizika GI krvarenja ili razvoja ulkusa u pacijenata sa rizičnim čimbenicima. Primjenu treba razmotriti jedino ako alternativna terapija nije učinkovita i ako pacijent uz NSPUL koristi i gastroprotektivni agens. Visokorizične skupine obuhvaćaju one starije od 75 godina, pacijente koji primaju kortikosteroide, antikoagulanse ili antitrombocitne agense. Pritom gastroprotekcija primjenom IPP smanjuje rizik, ali ga ne eliminira u potpunosti. Rizik ovisi o dozi, a raste i sa trajanjem

terapije; Kod 1% pacijenata koji ih koriste 3-6 mjeseci te 2-4% pacijenata koji to čine godinu dana dolazi do razvoja ulkusa, obilnog krvarenja ili perforacije. Preporuča se oprez kod primjene NSPUL u pacijenata sa početnim srčanim zatajenjem, a izbjegavanje u onih sa uznapredovalim zatajenjem srca zbog potencijalne retencije tekućine i egzacerbacije srčanog zatajenja primjenom NSPUL, uključivši i neselektivne i selektivne. Poželjno je izbjeći primjenu NSPUL u pacijenata sa uznapredovalim stupnjevima kronične bubrežne bolesti kod kojih je vrijednost glomerularne filtracije manja od 30ml/min jer mogu ubrzati progresiju KBB ili dovesti do akutne insuficijencije. Od interakcija između lijekova koje u starijih treba izbjegavati, spominje se istovremena primjena NSPUL i kortikosteroida te varfarina zbog povećanog rizika krvarenja. Ako je istodobna primjena neizbježna, potrebno je osigurati gastroprotekciju i monitoriranje učinaka terapije. (69). Među STOPP kriterijima nalaze se tri dosad nespomenute stavke koje ukazuju na potencijalnu neprikladnost terapije NSPUL; njihova primjena u pacijenata sa umjerenom i visokom hipertenzijom (100-109/160-179 mmHg i >110/180 mmHg), dugotrajna primjena (>3 mjeseca) NSPUL kod blage boli uzrokovane osteoartritisom, u kojem slučaju bi paracetamol bio prikladnija i jednako učinkovita opcija i dugotrajna primjena NSPUL kod kronične terapije gihta gdje ne postoji kontraindikacija za alopurinol. (71) Panel od 12 stručnjaka za područje obiteljske medicine, kao indikator rizičnog propisivanja smatra i istovremenu primjenu dva ili više NSAR na dulje od 2 tjedna. (70) Kao učinkovit način smanjivanja učestalosti pogrešaka pri propisivanju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, pokazala se i intervencija farmaceuta u vidu opsežnije povratne informacije liječniku obiteljske medicine putem računala, a kao potencijalni problem pokazala se cijena takve intervencije. (72)

Zaključno, pacijenti starije životne dobi sa problemom multimorbiditeta, polifarmacije i polipragmazije česti su gosti u ordinaciji liječnika obiteljske medicine koji je zbog položaja obiteljske medicine u sustavu zdravstvene zaštite i njenih temeljnih načela, kontinuiteta i sveobuhvatnosti skrbi dužan pružiti kvalitetnu i sigurnu medicinsku skrb ravnajući se načelima racionalne farmakoterapije i medicine utemeljene na dokazima te u suradnji sa pacijentom procijeniti potencijalne koristi i rizike uvođenja lijeka u terapiju, ali i stati na kraj neprikladnom i potencijalno štetnom propisivanju, u skladu sa načelom kvartarne prevencije. (9)

6. ZAKLJUČAK

NSPUL učinkovita su terapija u brojnim indikacijama, a ponajviše u kroničnim stanjima obilježenima boli i upalom. Njihovu primjenu kompliciraju neželjeni ishodi od kojih su najčešći odnose na gastrointestinalni sustav, zatim bubrežnu funkciju i krvni tlak a rijeđe se javljaju oni vezani uz kardiovaskularni sustav. Ti rizici rastu sa primjenjenom dozom NSPUL te sa trajanjem terapije, stoga se u pacijenata sa rizičnim faktorima savjetuje najkraća moguća uporaba najniže učinkovite doze. Poseban oprez LOM treba posvetiti pacijentima starije životne dobi zbog toga što u toj dobnoj skupini raste prevalencija komorbiditeta kroničnih bolesti, a sukladno tome raste i broj lijekova u terapiji starijih pacijenata. Obadvije okolnosti zahtjevaju oprez pri primjeni NSAR zbog opasnosti od povećane učestalosti neželjenih ishoda. To između ostaloga uključuje češće praćenje takvih pacijenata te uvođenje nove te prilagodbu postojeće farmakoterapije, a posljedica je porast troškova skrbi i opterećenja za zdravstveni sustav.

Pojedini agensi iz skupine NSPUL razlikuju se po profilu navedenih rizika te je terapiju potrebno prilagoditi pacijentima koji pak sami po sebi posjeduju brojne osobine koje mogu utjecati na omjer koristi i rizika primjene NSPUL, a najvažnije su spomenuti multimorbiditet i polifarmacija. Također može postojati varijabilnost učinka koju još uvijek ne možemo predvidjeti pa i pacijentovo iskustvo može biti važno prilikom odabira određenog agensa. Upravo je zbog sigurnosti pacijenata i što povoljnijih ishoda liječenja prilikom propisivanja NSPUL potrebno poštivati načela racionalne farmakoterapije te koristiti raspoložive alate koji mogu olakšati donošenje ispravne odluke i smanjiti učestalost pogrešaka pri propisivanju. Vrlo važan korak bila je informatizacija sustava zdravstvene zaštite koja je otvorila brojne mogućnosti unaprijeđenja kvalitete skrbi, neke od kojih tek treba ostvariti.

Dostupnost, kontinuitet i sveobuhvatna skrb kroz biopsihosocijalni model u pristupu pacijentu osnovne su odlike obiteljske medicine, na kojoj leži posebna odgovornost i spram pacijenata i spram sustava zdravstvene zaštite. Takav pristup pacijentima odražava se i na propisivanju koje treba prakticirati prema pravilima struke, ali složenost tog zadatka nekada

nadilazi stručne preporuke koje nisu uvijek dorasle kompleksnosti stvarnih životnih situacija sa kojima se susreću svi liječnici, a pogotovo liječnici obiteljske medicine.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Veniji Cerovečki Nekić na pomoći i uputama pri izradi ovoga rada i na velikoj ljubaznosti i strpljenju.

Zahvaljujem se roditeljima koji su me podizali i odgajali najbolje što su mogli i svima koji su mi tokom studija bili potpora, sa naglaskom na ujaka i bliske prijatelje.

Najveće hvala djevojci Martini na neumornom poticanju, podršci i motivaciji.

8. POPIS LITERATURE

1. Tabak D, Tabak V, Bukmir L, Zavidl T, Cerovečki V. Propisivanje lijekova – svakodnevnica u radu obiteljskog liječnika. *Med Fam Croat.* 2017;25(1-2):45–55.
2. Katić M, Švab I i sur. *Obiteljska medicina.* Zagreb: Alfa d.d.;2013.
3. Draganić P, Škribulja M, Oštarčević S. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2013.-2017. Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED [pristupljeno 03.07.2019.]
Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-od-2013-do-2017-godine/17>
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski Zdravstveno-Statistički Ljetopis za 2017. godinu. Stevanović R, Capak K, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [pristupljeno 03.07.2019.]. Dostupno na https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Ljetopis_2017.pdf
5. Kruschinski C, Wiese B, Dierks ML, Hummers-Pradier E, Schneider N, Junius-Walker U. A geriatric assessment in general practice: Prevalence, location, impact and doctor-patient perceptions of pain. *BMC Fam Pract.* 2016;17(1):1–8.
6. Taylor R, Lemtouni S, Weiss K, Pergolizzi J V. Pain Management in the Elderly: An FDA Safe Use Initiative Expert Panel’s View on Preventable Harm Associated with NSAID Therapy. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2012;2012:1–9.
7. Maxwell S. Therapeutics and good prescribing. U: Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID, ur. *Davidson's principles and practice of medicine.* Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2014. Str. 17-40.
8. Allen J, Gay B, Crebolder H, Heyrman J, Švab I, Ram P. The european definition of general practice/family medicine [Internet]. European Academy of Teachers in General Practice 2005. [Pristupljeno 03.07.2019.]. Dostupno na:

<https://euract.woncaeurope.org/publications>

9. Kuehle T, Sghedoni D, Visentin G, Gervas J, Jamouille M, Gervas J. Quaternary prevention: a task of the general practitioner. [Internet]. [Pristupljeno 03.07.2019.]. Dostupno na: https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/177926/1/2010-18-368_ELPS_engl.pdf
10. Grosser T, Theken KN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase Inhibition: Pain, Inflammation, and the Cardiovascular System. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(4):611–22.
11. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, ur. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13. izd. San Diego, CA; 2018.
12. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2014.
13. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
14. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician* [Internet]. 2009 [Pristupljeno 03.07.2019.]; 80(12):1371–8. Dostupno na: <https://www.aafp.org/afp/2009/1215/p1371.html>
15. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis - an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015;13(1).
16. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality [Pristupljeno 03.07.2019.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22091473>
17. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: A Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1152–60.
18. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip

- osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):21–33.
19. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-Related Injury to the Gastrointestinal Tract: Clinical Picture, Pathogenesis, and Prevention. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(3):433–64.
 20. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 3):1–8.
 21. Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data--a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology*. 2010;49(Suppl 2):ii3–10.
 22. Castellsague J. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications A systematic review and meta analysis of observational studies (the SOS project). *Eur J Pharmacol*. 2012;183(3):714.
 23. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, i sur. Gastrointestinal Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Cochrane Collaboration Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(7):818–28.
 24. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1359–66.
 25. Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: The EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):675–81.
 26. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(9):e1001098.
 27. Marsico F, Paolillo S, Filardi PP. NSAIDs and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Med*. 2017;18:40–3.
 28. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm*

- Ther. 2017;42(1):27–38.
29. Olsen AMS, Gislason GH, McGettigan P, Fosbøl E, Sørensen R, Hansen ML, i sur. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(8):805–14.
 30. Kohli P, Steg PG, Cannon CP, Smith SC, Eagle KA, Ohman EM, et al. NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherothrombotic disease. *Am J Med.* 2014;127(1).
 31. Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sørensen R, Schramm TK, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(4):395–405.
 32. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, i sur. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016;354:i4857.
 33. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbol EL, i sur. Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated With Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure. 2015;169(2):141–9.
 34. Zingler G, Hermann B, Fischer T, Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(11):1479–92.
 35. Walker C, Biasucci LM. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med.* 2018;130(1):55–71.
 36. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 2015;26(4):285–91.
 37. Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, Fontana A, Santangelo A, Tari DU, i sur. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: A population-based case control study. *PLoS One.* 2015;10(4):1–14.

38. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: A systematic review. *Fam Pract*. 2013;30(3):247–55.
39. Möller B, Pruijm M, Adler S, Scherer A, Villiger PM, Finckh A. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):718–23.
40. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID Use and Progression of Chronic Kidney Disease. *Am J Med*. 2007;120(3):1–7.
41. Hörl WH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals*. 2010;3(7):2291–321.
42. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, Blalock SJ, Brater DC, Murray MD. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012; 12:93
43. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(5):43–50.
44. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, Stegeman AE, Fikru B, Bawa WA, et al. Cost of Pain Medication to Treat Adult Patients with Nonmalignant Chronic Pain in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2016;20(9):921–8.
45. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: Update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*. 2012;32(6):1491–502.
46. Jakobsson J. Musculoskeletal pain: Prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004-2008- a retrospective patient record review. *J Pain Res*. 2010;3:131-135.
47. González-Chica DA, Vanlint S, Hoon E, Stocks N. Epidemiology of arthritis, chronic back pain, gout, osteoporosis, spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis among 1.5 million patients in Australian general practice: NPS MedicineWise MedicineInsight

- dataset. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):1–10.
48. Kovačić T, Peček I, Kranjčević K, Stojanović-Špehar S. Propisivanje nesteroidnih antireumatika u obiteljskoj medicini. *Med Jad.* 2015;45(1–2):49–59.
 49. Ndlovu M, Bedson J, Jones PW, Jordan KP. Pain medication management of musculoskeletal conditions at first presentation in primary care: analysis of routinely collected medical record data. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15(1):1–11.
 50. McDonald J, McBain L, Dowell AC, Morris C. GPs' views and experiences of prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative study. *BJGP Open.* 2017;1(2):bjgpopen17X100869.
 51. Burmester GR, Lanas A, Biasucci L, Hermann M, Lohmander S, Olivieri I, i sur. The appropriate use of non-steroidal antiinflammatory drugs in rheumatic disease: Opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):818–22.
 52. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: care and management, clinical guideline. [Internet] National Institute for Health and Care Excellence; 2014 [Pristupljeno 03.07.2019.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>
 53. Al Khaja KAJ, Veeramuthu S, Isa HA, Sequeira RP. Prescription audit of NSAIDs and gastroprotective strategy in elderly in primary care. *Int J Risk Saf Med.* 2017;29(1–2):57–68.
 54. Warlé-Van Herwaarden MF, Koffeman AR, Valkhoff VE, Jong GW, Kramers C, Sturkenboom MC, i sur. Time-trends in the prescribing of gastroprotective agents to primary care patients initiating low-dose aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):589–98.
 55. Chen Y, Bedson J, Hayward RA, Jordan KP. Trends in prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: Influence of national guidelines in UK primary care. *Fam Pract.* 2018;35(4):426–32.
 56. Pham TT, Miller MJ, Harrison DL, Lloyd AE, Crosby KM, Johnson JL. Cardiovascular disease and non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing in the midst of evolving guidelines. *J Eval Clin Pract.* 2013;19(6):1026–34.

57. Guthrie B, Yu N, Murphy D, Donnan PT, Dreischulte T. Measuring prevalence, reliability and variation in high-risk prescribing in general practice using multilevel modelling of observational data in a population database. *Heal Serv Deliv Res.* 2015;3(42):1–140.
58. Karakitsiou M, Varga Z, Kriska M, Kristova V. Risk perception of NSAIDs in hospitalized patients in Greece. *Bratisl Med J.* 2017;118(7):427-30.
59. Phueanpinit P, Pongwecharak J, Krska J, Jarernsiripornkul N. Knowledge and perceptions of the risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs among orthopaedic patients in Thailand. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(5):1269–76.
60. Schmitt MR, Miller MJ, Harrison DL, Farmer KC, Allison JJ, Cobaugh DJ, i sur. Communicating non-steroidal anti-inflammatory drug risks: Verbal counseling, written medicine information, and patients' risk awareness. *Patient Educ Couns.* 2011;83(3):391-7.
61. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: A retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2011;61(582):12–21.
62. Duffield SJ, Ellis BM, Goodson N, Walker-Bone K, Conaghan PG, Margham T, et al. The contribution of musculoskeletal disorders in multimorbidity: Implications for practice and policy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(2):129–44.
63. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poncel-Falcó A, i sur. Multimorbidity patterns in primary care: Interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One.* 2012;7(2).
64. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):1–10.
65. Crane EH. Highlights of the 2011 Drug Abuse Warning Network (DAWN) Findings on Drug-Related Emergency Department Visits [Internet]. Center for Behavioral Health statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. [Pristupljeno 03.07.2019.] Dostupno na: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/DAWN127/DAWN127/sr127-DAWN-highlights.htm>

66. Amanda H Lavan, Paul F Gallagher, Denis O'Mahony. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging*. 2016;11:857–866.
67. Maxwell S. Rational prescribing: The principles of drug selection and assessment of efficacy. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2009;5(1):26–8.
68. Francetić I. Propisivanje lijekova. *Genera* [pristupljeno 03.07.2019.] Dostupno na: <http://www.genera.hr/hr/36/propisivanje-lijekova/#.XRzgy-gzbiIW>
69. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, i sur. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94.
70. Spencer R, Bell B, Avery AJ, Gookey G, Campbell SM. Identification of an updated set of prescribing-safety indicators for GPs. *Br J Gen Pract*. 2014;64(621):181–90.
71. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med*. 2010;1(1):45–51.
72. Avery AJ, Rodgers S, Cantrill JA, Armstrong S, Cresswell K, Eden M, i sur. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): A multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2012;379(9823):1310–9.

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Antonio Dananić

Adresa: Laslovski put 17

Kontakt: e-mail: antoniiodananic92@gmail.com ; mobitel: 092 3274 359

Datum i mjesto rođenja: 07.09.1992. ; Zagreb

Državljanstvo: RH

OBRAZOVANJE:

Medicinski fakultet u Zagrebu, smjer doktor medicine 2012.-2019.

Druga gimnazija Zagreb, opća gimnazija, 2007.-2011.

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE:

Znanje svjetskih jezika: engleski (govori i piše)

Poznavanje rada na računalu: MS Office, Internet