Nuspojave antitrombotika

Uzeirbegović, Sabina

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:544099

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Sabina Uzeirbegović

NUSPOJAVE ANTITROMBOTIKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2017.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv.prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Specijalistički rad obranjen je dana 31. ožujka 2017. godine u predavoanici KB Dubrava, pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr. sc. Srećko Marušić, znanstv. sur.

KB Dubrava, Zagreb

2. izv. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 55 listova

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić Vrca. U radu su korišteni podaci Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Iskreno se zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrca na savjetima i potpori tijekom izrade ovog rada. Također zahvaljujem Nikici Mirošević Skvrce te ostalim kolegama is Odjela za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju HALMED-a na susretljivosti i pomoći pri prikupljanju podatka bez kojih ovaj rad ne bi bio moguć.

S A Ž E T A K

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je analizirati učestalost i karakteristike prijavljenih nuspojava antitrombotika (skupina B01 ATK klasifikacije lijekova) te ih usporediti s nuspojavama ostalih lijekova s osvrtom na mogući utjecaj interakcija kao rizičnog faktora za nastanak nuspojava antitrombotika. Poseban je osvrt dan na nove oralne antikoagulanse (NOAK) obzirom da su klinička ispitivanja i iskustvo nakon stavljanja u promet pokazali da pojava velikog krvarenja, uključujući i događaje koji su doveli do smrti, nisu ograničeni samo na antagoniste vitamina K i heparine niske molekularne težine, nego predstavljaju značajne rizike i kod novih oralnih antikoagulansa.

MATERIJALI I METODE

Provedena je retrospektivna opservacijska studija nuspojava antitrombotika (ATK: B01) prijavljenih HALMED-u, u razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2015. Podaci su analizirani obzirom na dob i spol bolesnika, vrstu, ozbiljnost, očekivanost, ishod, pripadnost organskom sustava nuspojave te prijavitelju, s osvrtom na učestalost nuspojava antitrombotika u ukupnom broju prijavljenih nuspojava. Uočene potencijalne i aktualne interakcije u primjeni antitrombotika analizirane su koristeći interakcijske programe (Micromedex i Stockley) te su opisani slučajevi nastali kao posljedica najčešćih aktualnih interakcija.

Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom.

REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2015. zaprimljeno je 286 prijava sumnji na nuspojava lijekova iz skupine B01. Najveći broj prijava zaprimljen je za lijekove iz skupine antagonista vitamina K (34,5%) i njihovog najpoznatijeg predstavnika varfarina. Udio nuspojava antitrombotika koje ispunjavaju bar jedan od kriterija ozbiljnosti iznosio je 50,9% (145/286) u odnosu na sve prijave na nuspojave antitrombotika. Raspodjela ozbiljnih i ne-ozbiljnih nuspojava približno je slična i za lijekove iz skupine novih oralnih antikoagulansa (NOAK) u navedenom razdoblju gdje je od ukupnog

broja prijavljenih nuspojava za lijekove iz ove skupine 48,2% (41/85) nuspojava označeno kao ozbiljne dok je 51,8 % (44/85) označeno kao ne-ozbiljne. S fatalnim ishodom zabilježeno je 68 nuspojava koje su prikupljene iz 17 prijava sumnji na nuspojave. Od 286 zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave antitrombotika, 69,6% (199/286) prijava uključivalo je u terapiji više od jednog lijeka, 44,5% (127/286) prijava tri ili više lijekova u terapiji te čak 21% (60/286) prijava s više od šest lijekova u terapiji. U prijavama nuspojava antitrombotika identificirano je 61,8% (123/199) prijava s potencijalnim interakcijama antitrombotika od kojih je 30 prijava ocijenjeno da su nastale kao posljedica aktualne interakcije lijekova, odnosno 15,1% (30/199) slučajeva u kojem je pacijent uzimao više od jednog lijeka bilo je uzrokovano interakcijama. Od 30 prijava ocijenjenih da su nastale kao posljedica aktualne interakcije lijekova, 17 ih je bilo ozbiljnih nuspojava (56,6%).

ZAKLJUČAK

Udio ozbiljnih nuspojava antitrombotika znatno je veći od udjela ozbiljnih nuspojava prijavljenih za sve lijekove. Najviše nuspojava antitrombotika zabilježeno je za varfarin za kojeg je ujedno identificirano i najviše aktualnih interakcija. Nuspojave uzrokovane aktualnim interakcijama antitrombotika ozbiljnije su u usporedbi s nuspojavama ostalih lijekova te često zahtijevaju hospitalizaciju. Obzirom na ozbiljnost nuspojava ove skupine lijekova, potreban je povećani oprez pri njihovoj primjeni te edukacija zdravstvenih radnika i pacijenata.

SUMMARY

OBJECTIVES

The objective of this paper is to analyse frequency and characteristics of reported adverse drug reactions (ADRs) of antithrombotic agents (B01 subgroup of ATC classification system) and to compare them with adverse drug reactions (ADRs) of other drugs as well as to assess drug-drug interactions as the risk factor and possible cause of antithrombotic agents' ADRs. Particular consideration is given to novel oral anticoagulants (NOAC) since clinical trials and clinical experience following the marketing of these drugs have shown that major bleeding and adverse drug events are not limited only to vitamin K antagonists and low molecular weight heparins but also pose a significant risk with the use of novel oral anticoagulants (NOAC).

MATERIAL AND METHODS

A retrospective observational study of antithrombotic agents' (ATC B01) adverse drug reactions (ADRs) reported to HALMED in the period of January 1, 2014 to December 31, 2015 was performed. The data were analysed with regard to age and gender of a patient, type, seriousness, expectedness, outcome, distribution to system organ class (SOC) and reporter of the ADRs including the assessment of the antithrombotic agents' ADRs in reference to the total number of the reported ADRs.

Observed potential and actual drug-drug interactions of antithrombotic agents were analysed using drug interaction programs (Micromedex and Stockley) and cases caused by most frequent actual drug-drug interactions were described.

Data were analysed using descriptive statistics.

RESULTS

In the period from January 1, 2014 to December 31, 2015, a total of 286 reports of adverse drug reactions (ADRs) were received for drugs with B01 ATC code. The highest number of the reports was received for drugs belonging to the subgroup of vitamin K antagonists (34.5%) and its most known representative warfarin. Percentage of antithrombotic agents’ ADRs fulfilling at least one of the

criteria of seriousness was 50.9% (145/286) in relation to the total number of all ADRs reported for antithrombotic agents. Distribution of serious and non-serious ADRs was similar for novel oral anticoagulants (NOAC) for the observed time period and out of total number of reported ADRs for NOACs, 48.2% (41/85) was identified as serious and 51.8 % (44/85) as non-serious. 68 ADRs collected from 17 ADR's reports were identified with fatal outcome. Out of 286 ADR reports for antithrombotic agents, 69.6% (199/286) involved more than one drug, 44.5% (127/286) reports involved three or more drugs and almost 21% (60/286) reports involved more than six drugs in the therapy. In the ADRs reports for antithrombotic agents, 61,9% (123/199) reports were identified with potential drug-drug interactions caused by antithrombotic agents and out of which 30 reports were assessed as caused by actual drug-drug interaction, that is, 15.1% (30/199) cases in which patient used more than one drug were caused by drug-drug interactions. 17 reports out of 30 reports assessed as caused by actual dug-drug interaction were serious ADRs (56.6%).

CONCLUSION

The percentage of antithrombotic agents' serious ADRs is significantly higher than the percentage of serious adverse reactions reported for all drugs. The highest number of antithrombotic agents' ADRs and actual drug-drug interactions were identified for warfarin. ADRs caused by actual drug interaction of antithrombotic agents were more serious in comparison with ADRs caused by other drugs and had required frequent hospitalisations. Considering the seriousness of ADRs caused by this group of drugs, an increased vigilance is needed with the use of these drugs as well as education of healthcare professionals and patients.

SADRŽAJ:

1 UVOD 1
1.1. Hemostaza 1
1.2. Koagulacijska kaskada 2
1.3. ATK sustav klasifikacije lijekova 4
1.4. Antitrombotici (skupina B01 ATK klasifikacije lijekova) 5
1.4.1. Antagonisti vitamina K (B01AA) 6
1.4.2. Heparini (B01AB) 8
1.4.3. Inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina) (B01AC) 9
1.4.4. Enzimi (B01AD) 10
1.4.5. Novi oralni antikoagulansi (NOAK) 11
1.5. Nuspojave, signali 14
1.6. Interakcije lijekova 17
2 CILJ ISTRAŽIVANJA 19
3 MATERIJALI I METODE 20
4 REZULTATI 24
5 RASPRAVA 38
6 ZAKLJUČAK 44
7 LITERATURA 45
8 POPIS SKRAĆENICA 53
9 ŽIVOTOPIS 54

1 UVOD

1.1. Hemostaza

Hemostaza je precizno reguliran dinamički proces održavanja tekućeg stanja krvi koji odgovara na ozljede krvnih žila stvaranjem ugruška i tako ograničava i prekida krvarenje. Sustav hemostaze sastoji se od krvne žile, trombocita, plazmatskih čimbenika koagulacije i sustava fibrinolize te njihovih inhibitora. Oštećenjem krvne žile aktiviraju se tri mehanizma odgovorna za zaustavljanje krvarenja: kontrakcija krvne žile, stvaranje trombocitnog ugruška (adhezija i agregacija) te stvaranje i održavanje fibrina (sustav koagulacije) [1]. Hemostaza se uobičajeno dijeli na primarnu i sekundarnu. Primarna hemostaza postiže se kombinacijom vazkonstrikcije, adhezije i agregacije trombocita te ima privremenu učinak jer može doći do ponovnog krvarenja ako se u ugrušak ne ugradi fibrinska mreža. Sekundarna hemostaza podrazumijeva stvaranje fibrinskog ugruška koji pomaže održati hemostatski ugrušak sve do kompletnog cijeljenja [1]. Tromboza je patološko stanje koje nastaje kao posljedica neodgovarajuće aktivacije hemostatskih mehanizama. Arterijska tromboza je obično povezana s aterosklerozom, a arterijski tromb čini tzv. „bijeli tromb“ koji se uglavnom sastoji od trombocita i leukocita u fibrinskoj mreži. Obično je udružen s aterosklerozom te ometa protok krvi, uzrokujući ishemiju ili smrt tkiva iza opstrukcije. Venska tromboza obično je povezana s krvnim zastojem, a venski tromb ili tzv. „crveni tromb“ ima malen udio trombocita i veliki udio fibrina. Tromb se može otkinuti te stvoriti embolus koji može zapeti u plućima ili, ako dolazi iz lijevog srca ili karotidne arterije, u mozgu i drugim organima, uzrokujući smrt ili druge teške posljedice [2].

Lijekovi mogu djelovati na hemostazu i trombozu na tri različita načina djelujući na: koagulaciju ili zgrušavanje krvi (stvaranje fibrina), funkciju trombocita te uklanjanje fibrina (fibrinoliza).

Laboratorijsko praćenje hemostaze

Većina klinički važnih hemostatskih poremećaja laboratorijski se otkriva osnovnim koagulacijskim pretragama (pretrage probiranja u hemostazi) u koje ubrajamo: protrombinsko vrijeme (PV),

aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), fibrinogen (Fb) i rjeđe trombinsko vrijeme (TV) te broj trombocita.

Protrombinsko vrijeme (PV) mjeri vrijeme zgrušavanja plazme tj. brzinu nastanka ugruška u sekundama te otkriva otklone na vanjskom i zajedničkom putu zgrušavanja tj. ovisi o aktivnostima FII, FV, FVII, FX i fibrinogena. Koristi se kao pretraga laboratorijskog praćenja oralne antikoagulacijske terapije s antagonistima vitamina K (varfarin). PV se izražava u sekundama i iznosi obično oko 12 sekundi ili u postotcima (veći ili jednak 70%) te najčešće kao internacionalni normalizirani omjer (INR), tj. odnos PV pacijenta prema kontrolnoj laboratorijskoj vrijednosti, gdje INR kompenzira razlike između reagensima u različitim laboratorijima. INR se izračunava kao (PV pacijenta / PV kontrole)^{ISI} gdje je PV kontrole izračunata srednja vrijednost PV iz bazena zdravih davatelja krvi, a ISI označava vrijednost ovisno o tromboplastinu i ima vrijednost 0,8-2,4 [3]. Normalna vrijednost INR iznosi 1,0 dok preporučena vrijednost INR-a kod terapije varfarinom srednjeg intenziteta iznosi 2,0-3,0 dok kod terapije visokog intenziteta 2,5 -3,5. Vrijednost INR > 4,5 povećava rizik za krvarenja 6 puta dok vrijednost INR > 7,0 povećava rizik 40 puta [4].

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) koristi se kao metoda laboratorijskog praćenja heparinske terapije. Dobiveni rezultat ovisi o aktivnostima FII, FV, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII i fibrinogena [4].

Mjerenje aktivnosti *fibrinogena (Fb)* koristi se za praćenje trombolitičke terapije i kao rizičnog faktora arterijske tromboze [4].

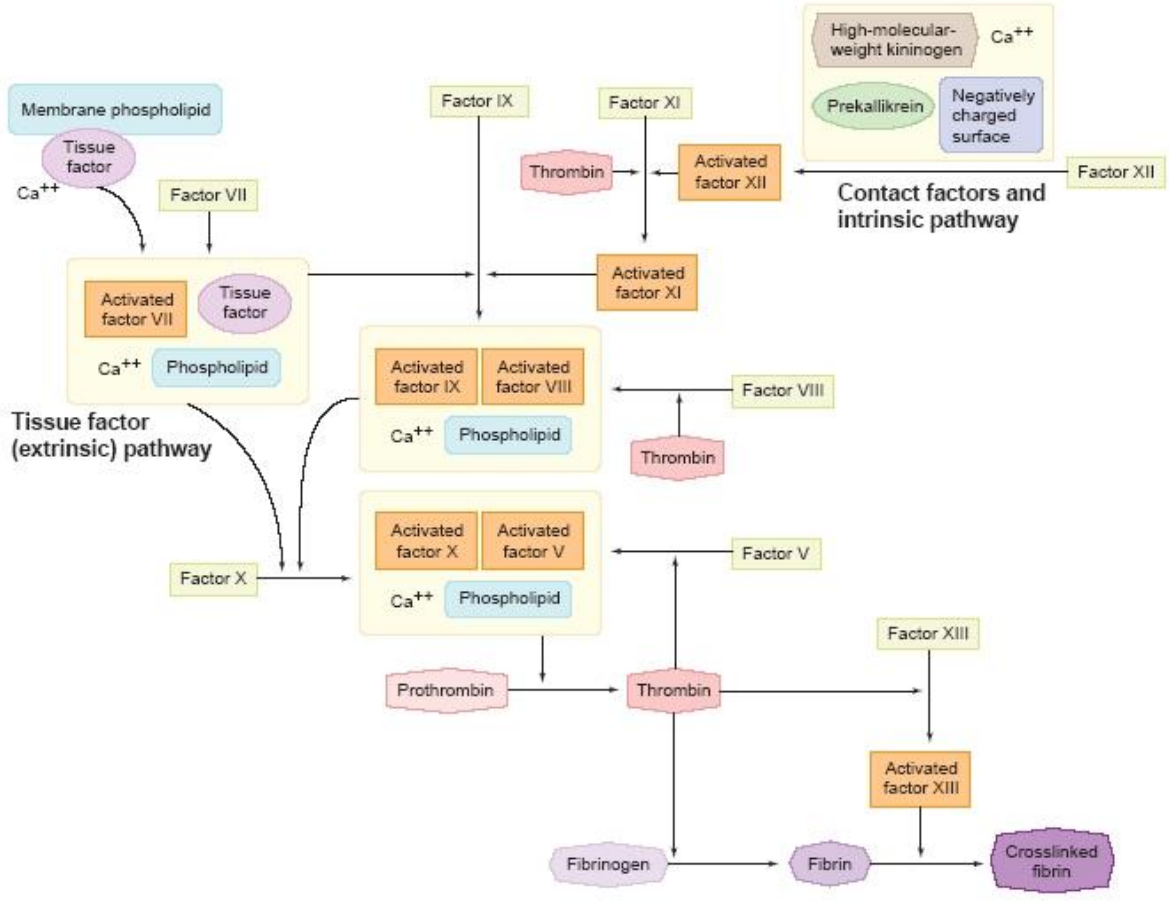
Trombinsko vrijeme (TV) se koristi kao pretraga probiranja na poremećaje nastajanja fibrina, sumnje na afibrogenemiju i disfibrinogenemiju te za razlikovanje poremećaja stvaranja fibrina od stanja uslijed prisustva heparina u uzorku [4].

1.2. Koagulacijska kaskada

Koagulacija ili zgrušavanje krvi označuje pretvaranje tekuće krvi u čvrst gel ili ugrušak. Glavni događaj je trombinom izazvano pretvaranje topljiva fibrinogena u netopljive niti fibrina, kao posljednji korak u složenoj enzimskoj kaskadi. Faktori za taj proces nalaze se u krvi kao inaktivni prekursori proteolitičkih enzima i kofaktori. Aktiviraju se proteolizom, a aktivni oblici označuju se sufiksom „a“.

Faktori XIIa, XIa, IXa i trombin (IIa) su serinske proteaze. Aktivacija male količine jednog faktora katalizira stvaranje veće količine sljedećeg faktora; posljedično, kaskada omogućuje mehanizam „pojačanja“ sustava. Kaskadni sustav enzimskog ubrzavanja kontrolira se pomoću inhibitora od kojih je najvažniji antitrombin III, koji inhibira sve serinske proteaze u toj kaskadi [2].

Postoje dva puta aktivacije koagulacijskog sustava, a to su vanjski i unutarnji put. Aktiviranje unutarnjeg ili vanjskog puta pokreće zajednički put zgrušavanja koji dovodi do stvaranja fibrinskog ugruška [5]. Oba se puta sastaju na razini faktora X, pri čemu započinje zajednički put aktivacije. Vanjski put započinje aktivacijom faktora VII, a unutarnji aktivacijom faktora XII. Glavni kaskadni događaj nakon aktivacije faktora X je pretvorba protrombina (faktor II) u trombin, a trombin je odgovoran za pretvorbu fibrinogena (faktor I) u fibrin, koji polimerizira i stvara ugrušak. Svi se faktori koagulacije sintetiziraju u jetri kao inaktivni proenzim, osim faktora VIII (von Wilebrandov faktor) koji nastaje u endotelu i megakariocitima.



Slika 1. Koagulacijska kaskada (*Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers. 2007. Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. Dec. 2016*)

1.3. ATK sustav klasifikacije lijekova

Prema ATK sustavu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), djelatne tvari razvrstane su u različite skupine prema anatomskim cjelinama na kojima se očituje glavni učinak lijeka (1. razina) te nadalje na četiri niže razine, što ukupno čini pet različitih razina. Nakon glavne anatomske skupine koja predstavlja 1. razinu slijedi terapijska podskupina (2. razina), farmakološka/kemijska podskupina kao 3. i 4. razina te INN – međunarodno nezaštićeno ime (kemijska tvar) kao 5. razina ATK sustava.

Tablica 1. *Razina 1. ATK klasifikacije, podjela*

ATK klasifikacija, razina 1
A Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari
B Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe
C Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav
D Lijekovi koji djeluju na kožu – dermatici
G Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni
H Sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona
J Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija
L Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori
M Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav
N Lijekovi koji djeluju na živčani sustav
P Lijekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima
R Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav
S Lijekovi koji djeluju na osjetila
V Različito

Podjela antitrombotika prema ATK sustavu

Prema ATK sustavu anitrombotici (B01) predstavljaju glavnu terapijsku skupinu (2. razina ATK klasifikacije) koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na mehanizam zgrušavanja krvi (antitrombotici). Terapijska skupina antitrombotika dijeli se na sljedeće kemijsko – terapijske podskupine: antagonisti vitamina K, heparini, inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina), enzimi, izravni inhibitori trombina, izravni inhibitori faktora Xa te ostali antitrombotici.

Tablica 2. *Podjela antitrombotika prema ATK sustavu klasifikacije*

B01 Antitrombotici
B01AA antagonisti vitamina K
B01AB heparini
B01AC inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina)
B01AD enzimi
B01AE izravni inhibitori trombina
B01AF izravni inhibitori faktora Xa
B01AX ostali

1.4. Antitrombotici (skupina B01 ATK klasifikacije lijekova)

Antitrombotici su lijekovi koji se koriste u liječenju i prevenciji razvoja tromboze i tromboembolije. Tromboza je patološki proces stvaranja i širenja ugruška u cirkulaciji. U venskom dijelu cirkulacije ugrušak se sastoji od trombocita i eritrocita, dok je u arterijskom dijelu cirkulacije građen uglavnom od trombocita s manje fibrina. Glavna uloga antitrombotika je sprječavanje stvaranja ugruška ili proširenje već postojećeg tromba. Spadaju među najčešće korištene lijekove u medicinskoj praksi jer veliki broj bolesti uzrokuje sklonost razvoju trombozi, kao što su primjerice cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti te su općenito najčešće bolesti u populaciji.

Terapija antitromboticima obuhvaća antikoagulantnu, antiagregacijsku i fibrinolitičku terapiju lijekovima koji se koriste u profilaksi i liječenju različitih kliničkih stanja kao što su atrijska fibrilacija, periferne arterijske bolesti, cerebrovaskularne bolesti te liječenje ishemijske bolesti srca. U antitrombotike ubrajamo antikoagulanse (antagoniste vitamina K i heparine), inhibitore agregacije trombocita te fibrinolitike. U ovom radu pobliže su opisani antitrombotici za koje su u prijavljene sumnje na nuspojavu HALMED-u u razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2015.

Tablica 3. *Popis antitrombotika (B01) odobrenih u RH na dan 29.6.2016. objavljenih na stranicama HALMED-a*

Naziv	Djelatna tvar	ATK	Lijek je stavljen u promet u RH	Naziv	Djelatna tvar	ATK	Lijek je stavljen u promet u RH
Heparin Belupo	heparinum	B01AB01	Da	Fragmin	dalteparinum	B01AB04	Ne
Antithrombin III	Antithrombinum III	B01AB02	Ne	Fragmin	dalteparinum	B01AB04	Da
Antithrombin III	Antithrombinum III	B01AB02	Da	Fragmin	dalteparinum	B01AB04	Ne
Persantin 75 mg	dipyridamolum	B01AC07	Da	Fragmin	dalteparinum	B01AB04	Ne
Angiclod 75 mg	clopidogrelum	B01AC04	Da	Fragmin	dalteparinum	B01AB04	Ne
Klopidogrel	clopidogrelum	B01AC04	Da	Fragmin	dalteparinum	B01AB04	Ne
Aska pro 100 mg	acidum	B01AC06	Da	Fragmin	dalteparinum	B01AB04	Da
Aggrenox	dipiridamolum,	B01AC30	Da	Fragmin	dalteparinum	B01AB04	Da
Andol PRO 100	acidum	B01AC06	Da	Fragmin	dalteparinum	B01AB04	Da
Andol PRO 75	acidum	B01AC06	Da	Kybernin P	Antithrombinu	B01AB02	Ne
Actilyse 10 mg	alteplasum	B01AD02	Ne	Varfarin	warfarinum	B01AA03	Da
Actilyse 20 mg	alteplasum	B01AD02	Ne	Klopidex 75	clopidogrelum	B01AC04	Da
Actilyse 50 mg	alteplasum	B01AD02	Da	Martefarin 3	warfarinum	B01AA03	Da
Angiox*	bivalirudin	B01AE06		Martefarin 5	warfarinum	B01AA03	Ne
Arixtra*	fondaparinux	B01AX05	Da	Clopidogrel /	clopidogrel /	B01AC30	
ATryn*	antithrombin alfa	B01AB02		Zontivity*	vorapaxar	B01	
Brilique*	ticagrelor	B01AC24	Da	Clopidogrel	clopidogrel	B01AC04	
Ceprotin*	human protein C	B01AD12		Kengrexal*	cangrelor	B01AC25	
Clopidogrel	clopidogrel	B01AC04		Fraxiparine	nadroparinum	B01AB06	Da
Clopidogrel	clopidogrel	B01AC05		Fraxiparine	nadroparinum	B01AB06	Da
Clopidogrel HCS*	clopidogrel	B01AC04		Fraxiparine	nadroparinum	B01AB06	Da
Clopidogrel Krka*	clopidogrel	B01AC04		Fraxiparine	nadroparinum	B01AB06	Da
Clopidogrel Krka	clopidogrel	B01AC03		Cardiopirin	acidum	B01AC06	Da
Clopidogrel	clopidogrel	B01AC04		Clexane	enoxaparinu	B01AB05	Da
Clopidogrel	clopidogrel	B01AC04		Clexane 2000	enoxaparinu	B01AB05	Da
Clopidogrel TAD*	clopidogrel	B01AC06		Clexane 4000	enoxaparinu	B01AB05	Da
Clopidogrel Teva	clopidogrel	B01AC04		Clexane 6000	enoxaparinu	B01AB05	Da
Clopidogrel Teva	clopidogrel	B01AC05		Clexane 8000	enoxaparinu	B01AB05	Da
Clopidogrel	clopidogrel	B01AC04		Lixiana*	edoxaban	B01	
DuoCover*	clopidogrel /	B01AC30		Klopidogrel	clopidogrelum	B01AC04	Da
DuoPlavin*	clopidogrel /	B01AC30	Da	Kogrel 75 mg	clopidogrelum	B01AC04	Da
Efient*	prasugrel	B01AC22		Pigrel 75 mg	clopidogrelum	B01AC04	Da
Eliquis*	apixaban	B01AF02	Da	Tagren 250	ticlopidinum	B01AC05	Da
Grepid*	clopidogrel	B01AC04		Andol 100 mg	acidum	B01AC06	Da
Integrilin*	eptifibatide	B01AC16	Da	Eptifibatid	eptifibatide	B01AC16	
Iscover*	clopidogrel	B01AC04		Clexane 30	enoxaparinu	B01AB05	Ne
Metalyse*	tenecteplase	B01AD11		Remodulin 1	treprostinilum	B01AC21	Da
Plavix*	clopidogrel	B01AC04	Da	Remodulin 2,5	treprostinilum	B01AC21	Da
Pradaxa*	dabigatran	B01AE07	Da	Remodulin 5	treprostinilum	B01AC21	Da
Rapilysin*	reteplase	B01AD08		Remodulin 10	treprostinilum	B01AC21	Ne
Ventavis*	iloprost	B01AC11	Da	Aspirin	acidum	B01AC06	Da
Xarelto*	rivaroxaban	B01AX06	Da	Atenativ 50	antithrombinu	B01AB02	Da
Clopidogrel BGR*	clopidogrel	B01AC03		Uptravi*	selexipag	B01AC27	
Zyllt*	clopidogrel	B01AC04					
Defitelio*	defibrotide	B01AX01					
*Lijek je odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka.							

1.4.1. Antagonisti vitamina K (B01AA)

Antagonisti vitamina K derivati su 4-hidroksikumarina koji se koriste za liječenje i prevenciju tromboembolijskih bolesti kao što su duboka venska tromboza, plućna embolija, infarkt miokarda i moždani udar. Antikoagulacijski učinak temelji se na inhibiciji enzima koji sudjeluju u redukciji

vitamina K (vitamin K epoksid reduktaza i vitamin K reduktaza) i njegovog 2,3 epoksida u vitamin KH_2, nužnog za karboksilaciju koagulacijskih proteina ovisnih o vitaminu K (protrombinski faktor VII, IX i X) s γ-glutamatnom kiselinom kako bi postali koagulacijski aktivni. Inhibitori koagulacije ovisni o vitaminu K, protein C i njegov kofaktor protein S također su zahvaćeni do odgovarajuće razine.

Varfarin (B01AA03)

Varfarin je sintetički kumarinski antikoagulans, najznačajniji je predstavnik skupine antagonista vitamina K. Dostupan je kao racemična smjesa R- i S- enantiomera, od kojih je S-enantiomer 3-5 puta aktivniji i metabolizira se u jetri djelovanjem enzima CYP2C9, koji je odgovoran za 85% metabolizma varfarina. Terapijski učinak varfarina neophodno je laboratorijski pratiti mjerenjem INR zbog svoje uske terapijske širine, utjecaju prehrane i lijekova koji se istodobno koriste te postojanja interindividulanih razlika u njegovom učinku. Opisani su genski polimorfizmi CYP2C9, a najučestaliji polimorfni aleli u populaciji bijelaca su CYP2C9*2 i CYP2C9*3 te su povezani s fenotipom sporih metabolizatora i posljedično potrebom za nižom dozom lijeka. Također su dokazani i polimorfizmi u genu za podjedinicu 1 enzima vitamin K epoksid reduktaze (VKORC1), također odgovorni za interindividualne razlike u osjetljivosti na varfarin [4].

Pretjerani antikoagulantni učinak i krvarenja uzrokovana varfarinom mogu se zaustaviti prekidom liječenja i primjenom oralnog ili parenteralnog vitamina K (fitonadion), svježe smrznute plazme, koncentrata protrombinskog kompleksa i rekombinantnim faktorom VIIa (rVIIa).

Acenokumarol (B01AA07)

Acenokumarol je racemična smjesa S- i R- enantiomera. Obzirom da se S- enantiomera brzo izlučuje (u plazmi $t_{1/2}$ ‹ 2 h), R- enantiomer najviše doprinosi farmakološkom učinku. Acenokumarol je 4'-nitro analog varfarina, kratkodjelujuća tvar čije je vrijeme polueliminacije iz plazme oko 8 sati, što je oko četvrtinu vremena polueliminacije racemičnog varfarina. Kao i kod varfarina, glavni put eliminacije racemične smjese acenokumarola je putem biotransformacije i to 6- i 7- hidroksilacije [6].

1.4.2. Heparini (B01AB)

Heparin (B01AB01)

Heparin je indiciran za liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije, nestabline angine pektoris, akutne periferne arterijske okluzije, prevencije zgrušavanja krvi pri vantjelesnoj cirkulaciji te tijekom postupka hemodijalize. Pojačava inhibitorno djelovanje heparinskog kofaktora antitrombina III na nekoliko aktiviranih faktora koagulacije, čime inhibira faktore koagulacije IIa (trombin) IXa, Xa, XIa i XIIa, stvarajući s njima kompleks i izazivajući konformacijsku promjenu u molekuli antitrombina III. Heparin ubrzava stvaranje kompleksa antitrombin III – trombin te na taj način inaktivira trombin i sprječava pretvorbu fibrinogena u fibrin i posljedično sprječava rast postojećih tromba [7] .

Dalteparin (B01AB04)

Dalteparin je niskomolekularni heparin koji se dobiva ekstrakcijom iz svinjske mukoze. Dolazi u obliku natrijeve soli dalteparinnatrija koji se proizvodi kontroliranom depolarizacijom heparina. Sadrži jako kisele polisaharidne lance prosječne molekulske težine od 5000. Antitrombotički učinak postiže potenciranjem inhibicije faktora Xa i trombina. Ima relativno malen učinak na funkciju i adheziju trombocita u usporedbi s heparinom te stoga slabo utječe na primarnu hemostazu [8]. Koristi se za liječenje duboke venske tromboze i embolije pluća te prevenciju zgrušavanja u izvan tjelesnom sustavu za vrijeme hemodijalize i hemofiltracije bolesnika s akutnom i kroničnom bubrežnom insuficijencijom, za liječenje nestabilne angine pektoris i infarkta miokarda bez ST-elevacije te produljenu profilaksu u bolesnika s karcinomom [9].

Enoksaparin (B01AB04)

Enoksaparin je niskomolekularni heparin koji se dobiva kontroliranom depolimerizacijom putem alkalne hidrolize benzil estera nefrakcioniranog heparina. Antikoagualantni učinak je posredovan interakcijom s antitrombinom III koji onda inaktivira serinske proteaze kao što su faktor IIa (trombin), IXa i Xa. Enoksaparin neizravno inhibira konverziju protrombina u trombin i reducira trombinom posredovanu pretvorbu fibrinogena u fibrin i tako sprječava stvaranje ugruška [10]. Indiciran je za

profilaksu venske tromboembolije u bolesnika s umjereno rizičnim i visoko rizičnim operativnim zahvatima, profilaksu tromboembolije dubokih vena kod ležećih bolesnika s akutnim bolestima (srčana insuficijencija stupnja – NYHA III ili IV, akutna respiratorna insuficijencija, akutna infekcija ili akutna reumatska bolest povezana s najmanje jednim faktorom rizika venske tromboembolije) te za liječenje utvrđene tromboze dubokih vena s plućnom embolijom ili bez nje, nestabilne angine pektoris i ne-Q infarkta miokarda, tijekom akutne faze uz istodobnu primjenu acetilsalicilne kiseline, akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST segmenta, u kombinaciji s trombolitikom [11].

Nadroparin (B01AB06)

Nadroparin je niskomolekularni heparin snažnog inhibitornog djelovanja na faktor Xa i nešto slabijeg djelovanja na faktor IIa u usporedbi sa standardnim heparinnatrijem ili heparinkalcijem. Omjer aktivnosti anti-Xa i anti IIa kreće se između 2,5 i 4 [12]. Indiciran je za prevenciju tromboembolije pri kirurškim i ortopedskim zahvatima i prevenciju zgrušavanja tijekom hemodijalize u bolesnika vrlo visokim rizikom od razvoja tromboze (zatajivanje disanja, infekcije dišnih putova i slabost) te za liječenje tromboembolija, nestabilne angine pektoris i infarkta miokarda [9].

1.4.3. Inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina) (B01AC)

Klopidogrel (B01AC04)

Klopidogrel je tienopiridinski derivat koji ireverzibilno inhibira receptore za adenozin difosfat (ADP) na površini trombocita [13]. Klopidogrel je predlijek koji se u jetri pretvara u aktivni metabolit pomoću enzima CYP2C19. Aktivni metabolit klopidogrela selektivno inhibira vezanje ADP za receptor $P2Y_{12}$ na trombocitima te posljedično ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa i tako inhibira agregaciju trombocita [14]. Indiciran je za prevenciju aterotrombotičnih događaja u odraslih bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda te odraslih bolesnika koji boluju od akutnog koronarnog sindroma, kao i za prevenciju aterotrombotičnih i tromboembolijskoh događaja u fibrilaciji atrija odraslih bolesnika [14].

Acetilsalicilatna kiselina (B01AC06)

Acetilsalicilatna kiselina inhibira agregaciju trombocita tako što sprječava sintezu tromboksana A_2 u trombocitima. Djelovanje acetilsalicilatne kiseline posljedica je ireverzibilne inhibicije cikoloksigenaze (COX-1), enzima koji sudjeluje u nastanku prostaglandina. Inhibicija je osobito izražena kod trombocita obzirom da oni ne mogu ponovno sintetizirati taj enzim. Koristi se za sekundarnu prevenciju srčanog udara u bolesnika sa srčanim udarom u povijesti bolesti, za sekundarnu prevenciju moždanog udara u bolesnika s moždanim udarom u povijesti bolesti te za sprečavanje tromboembolije nakon operativnih ili intervencijskih zahvata na krvnim žilama [15].

Tikagrelor (B01AC24)

Tikagrelor spada u skupinu cikolpentiltriazolopirimidina (CPTP) koji direktno djeluje kao selektivni antagonist $P2Y_{12}$ receptora koji se reverzibilno veže i sprječava ADP-om posredovanu, o $P2Y_{12}$ ovisnu aktivaciju i agregaciju trombocita. Tikagrelor ne sprječava vezanje ADP-a, ali sprječava ADP-om izazvan prijenos signala kada je vezan na $P2Y_{12}$ receptore. Također, podiže lokalne endogene razine adenozina inhibicijom uravnotežujućeg transportera nukleozida-1 (ENT-1) [16]. Primijenjen istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom, indiciran je za prevenciju antitrombotičnih događaja kod odraslih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ili infarktom miokarda u anamnezi i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskog događaja [16].

1.4.4. Enzimi (B01AD)

Ova skupina lijekova obuhvaća lijekove s fibrnolitičkim učinkom koji razmjerno brzo razgrađuju trombe katalizirajući stvaranje serinske proteaze plazmina iz prekursorkse inaktivne molekule plazminogena [13]. Glavna indikacija za primjenu fibrinolitičkih lijekova je akutni infarkt miokarda, unutar 12 sati od nastupa simptoma [2]. Iz ove skupine lijekova u Hrvatskoj su odobreni tenekteplaza, reteplaza i alteplaza, ali je za sada alteplaza jedina u prometu u Hrvatskoj.

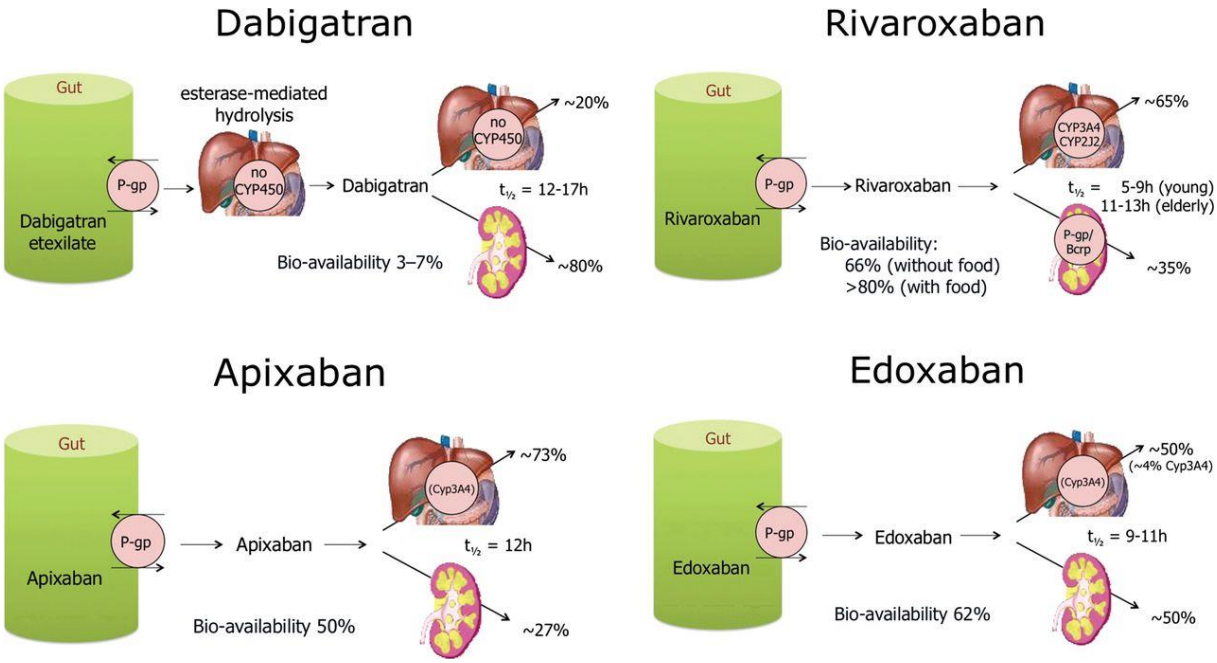
Alteplaza (B01AD02)

Alteplaza je rekombinantni humani tkivni aktivator plazminogena koji aktivira plazminogen izravno u plazmin. Vezanjem na fibrin, aktivira se inducirajući konverziju plazminogena u plazmin, što dovodi do otapanja ugruška fibrina [17]. Aktivniji je na plazminogenu koji je vezan za fibrin nego na plazminogenu u plazmi, pa stoga djeluje selektivno na tromb [2]. Indiciran je za trombolitičko liječenje u akutnom infarktu miokarda i akutnoj masivnoj plućnoj emboliji s hemodinamskom nestabilnošću te za fibrinolitičko liječenje u akutnom ishemijskom moždanom udaru [17].

1.4.5. Novi oralni antikoagulansi (NOAK)

Pojavom novih oralnih antikoagulansa omogućeno je više opcija prilikom izbora antikoagulantne terapije, ali kao i svi antikoagulansi i novi oralni antikoagulansi imaju povećan rizik za nastanak krvarenja. NOAK u usporedbi s antagonistima vitamina K imaju predvidljivi učinak bez potrebe za rutinskim laboratorijskim praćenjem, manje interakcija s hranom i lijekovima, kraće vrijeme polueliminacije te poboljšani omjer učinkovitosti/sigurnosti [18]. U nove oralne antikoagulanse ubrajamo dabigatran (direktni inhibitor trombina) te rivaroksaban, apiksaban i edoksaban (direktni inhibitori faktora Xa). Svi navedeni lijekovi odobreni su u Hrvatskoj te se, izuzev edoksabana, nalaze na hrvatskom tržištu. Iako ovi lijekovi ne zahtijevaju rutinsko laboratorijsko praćenje, mjerenje razine NOAK-a može se savjetovati kod bolesnika koji su iskusili prethodno krvarenje ili su pod povećanim rizikom od krvarenja kao što su primjerice bolesnici s malom ili velikom tjelesnom masom, bubrežnom insuficijencijom, stariji od 75 godina te na terapiji drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od krvarenja (antitrombocitini lijekovi, NSAID) [19,20]. Svi NOAK lijekovi kontraindicirani su kod klinički značajnih krvarenja, zdravstvenih stanja koja predstavljaju značajan rizik za veliko krvarenje kao što su nedavne gastrointestinalne ulceracije, prisutnost zloćudnih novotvorina s visokim rizikom krvarenja, nedavne ozljede mozga ili leđne moždine, nedavni kirurški zahvat na mozgu, nedavna intrakranijalna krvarenja, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne krvožilne abnormalnosti, istodobno liječenje s drugim antikoagulansima npr. nefrakcioniranim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin, nadroparin), derivatima heparina

(fondaparinuks), peroralnim antikoagulansima (varfarin i drugi) osim u slučaju promjene terapije sa ili na taj lijek ili kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama koje su potrebne da bi se centralni venski ili arterijski kateter održao otvorenim [21]. Imajući u vidu interakcije hrane i lijekova u primjeni varfarina, u kliničkoj praksi važno je obratiti pozornost i pri primjeni NOAK-a obzirom na dosadašnje ograničeno kliničko iskustvo u njihovoj primjeni. Primjerice u primjeni dabigatrana važno je paziti kada se lijek kombinira s jakim inhibitorima ili induktorima P-glikoproteina; rivaroksaban i vjerojatno apiksaban su kontraindicirani u kombinaciji lijekova koji snažno inhibiraju i CYP3A4 i P-glikoprotein, a oprez je neophodan kad se kombiniraju s lijekovima koji su snažni inhibitori jednog od ova dva puta. NOAK lijekovi stupaju u interkacije s NSAID, antiagregacijskim lijekovima (acetilsalicilatna kiselina, klopidogrel) te inhibitorima protonske pumpe što može dovesti do nuspojava. Istodobna primjena NOAK-a i NSAID, opioida, statina ili nitrata pokazuje veću tendenciju klinički značajnog krvarenja u usporedbi sa samostalnom primjenom NOAK-a [22]. Također se ne smije zanemariti i potencijalni učinak bezreceptnih lijekova (npr. gospina trava) na primjenu NOAK-a obzirom da i oni mogu stupati u klinički značajne interakcije.



Slika 2. Apsorpcija i metabolizam novih oralnih antikoagulansa (*H. Heibuchel et al*. 2013 May;15(5):625-51. doi: 10.1093/europace/eut083)

Najveći nedostatak u primjeni NOAK-a je nepostojanje, izuzev za dabigatran, specifičnih antidota za poništavanje učinka lijeka. Do sada jedini odobreni antidot je idarucizimab (Praxbind), specifični antagonist dabigatrana koji poništava učinak dabigatrana [23]. Idarucizimab je humano monoklonsko antitijelo koje pokazuje specifičnost vezanja za dabigatran 300 puta jače nego na trombin te tako neutralizira učinak lijeka dok njegova primjena bez prisutnosti dabigatrana ne pokazuje prokoagulantni učinak i ne utječe na parametre koagulacije [23,24,25,26]. Uskoro bi u SAD-u mogao biti odobren andeksanet alfa, specifični antidot za direktne inhibitore faktora X, obzirom da su dosadašnji rezultati ANNEXA-4 (*ANdexanet alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors*) studije obećavajući jer su pokazali da je anti-faktor Xa aktivnost smanjena za 89% u pacijenata koji su na terapiji rivaroksabanom, odnosno 93% u pacijenata na terapiji apiksabanom. Andeksanet alfa je rekombinantni modificirani humani faktor Xa „mamac" protein sa izrazito jakim afinitetom za FXa inhibitore [27].

Dabigatran (B01AE07)

Dabigatraneteksilat je predlijek koji se nakon peroralne primjene brzo apsorbira i putem hidrolize katalizirane esterazom u plazmi i jetri pretvara u svoj aktivni oblik dabigatran. Dabigatran je snažan, kompetitivan, reverzibilan direktni inhibitor trombina. S obzirom da trombin (serin proteaza) omogućava konverziju fibrinogena u fibrin tijekom koagulacijske kaskade, njegova inhibicija sprječava razvoj tromba. Dabigatran također inhibira slobodni trombin, trombin vezan na fibrin i agregaciju trombocita induciranu trombinom. Indiciran je u primarnoj prevenciji venskih tromboembolijskih događaja u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena, prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u odraslih osoba s nevalvularnom fibrilacijom atrija (NVAF), s jednim ili više čimbenika rizika te liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) kao i prevenciji rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba [28].

Rivaroksaban (B01AF01)

Rivaroksaban je visokoselektivni, direktni inhibitor faktora Xa. Inhibicijom faktora Xa prekida se unutarnji i vanjski put kaskade zgrušavanja krvi, čime se inhibira stvaranje trombina i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II), a nisu pokazani ni učinci na trombocite. Primijenjen istodobno samo s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) ili s ASK-om uz klopidogrel ili tiklodipin indiciran je za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma s povišenim srčanim biomarkerima. Rivaroksaban indiciran je i u prevenciji venske tromboembolije u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena, prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji imaju jedan ili više čimbenika rizika te liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencije ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije u odraslih bolesnika [29].

Apiksaban (B01AF02)

Apiksaban je snažan, reverzibilan, izravan i visokoselektivan inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa. Za antitrombotsku aktivnost ne iziskuje antitrombin III. Apiksaban inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa koji je vezan za ugruške te aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema izravan učinak na agregaciju trombocita, ali neizravno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Inhibicijom aktivnosti faktora Xa apiksaban sprječava stvaranje trombina i nastanak tromba. Indiciran je u prevenciji tromboembolijskih događaja u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena, prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji imaju jedan ili više čimbenika rizika te liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) kao i u prevenciji ponavljajućih DVT i PE u odraslih [30] .

1.5. Nuspojave, signali

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) od 2005. godine vodi nacionalnu bazu nuspojava lijekova (*VigiFlow*) u kojoj su prikupljene sve prijave sumnji na nuspojave u Hrvatskoj.

Nuspojave su prikupljene iz prijava zdravstvenih radnika i nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji su zakonski obvezni prijaviti svaku sumnju na nuspojavu lijeka, a od 2009. godine pacijenti ili njihovi skrbnici također mogu prijaviti sumnju na nuspojavu. Ukupni broj prijava sumnji na nuspojavu upisan u nacionalnu bazu nuspojava obuhvaća: spontane prijave sumnji na nuspojave izravno prijavljene HALMED-u od strane zdravstvenih radnika, nositelja odobrenja te pacijenata ili njihovih skrbnika, nuspojave zabilježene u Republici Hrvatskoj u objavljenim literaturnim podacima, ukupni broj prijava sumnji na ozbiljne neočekivane nuspojave (SUSAR) iz kliničkih ispitivanja koja se provode u Republici Hrvatskoj te prijava sumnji na nuspojave iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, prijave sumnji na nuspojave dodataka prehrani te prijava sumnji na nuspojave kozmetičkih proizvoda. Sukladno Zakonu o lijekovima (Narodne novine 76/13, 90/14), zdravstveni radnici u doticaju s pacijentom, proizvođači lijeka, nositelji odobrenja, nositelji odobrenja za paralelni uvoz, uvoznici te veleprodaje lijekova obvezni su o sumnjama na nuspojave lijeka, osobito o ozbiljnim i neočekivanim izvijestiti HALMED. Ozbiljne nuspojave zdravstveni radnik obvezan je prijaviti najkasnije 30 dana od dana saznanja, a ukoliko je posljedica ozbiljne nuspojave bila smrt osobe, nuspojavu treba prijaviti bez odgode [31].

Nuspojave upisane u nacionalnu bazu nuspojava lijekova (*Vigiflow*) klasificirane su prema klasifikaciji organskih sustava prema medicinskom rječniku za regulatorne poslove (MedDRA).

MedDRA (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) je medicinski rječnik za regulatorne poslove sa sistematičnom, medicinski valjanom terminologijom s naglaskom na jednostavan unos podataka, pretraživanje, analizu i prikaz, kao i s odgovarajućom ravnotežom između osjetljivosti i specifičnosti unutar regulatornog okružja [19]. Ovaj rječnik razvila je Međunarodna konferencija za harmonizaciju i tehničke zahtjeve za registraciju humanih lijekova (engl. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*) i koristi se u kodiranju prijavljenih nuspojava i predstavlja standard za međunarodnu komunikaciju. Rječnik obuhvaća medicinske dijagnoze, sindrome, simptome i znakove, neželjene reakcije, indikacije, nazive radioloških, laboratorijskih i drugih pretraga, kirurške i medicinske procedure te socijalne okolnosti. Nuspojave u informacijama o lijeku koje se odobravaju uz svaki lijek (sažetak

opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku) navedene su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i.

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek [19,31,32]. Nuspojavom se smatraju i štetni i neželjeni učinci koji su posljedica i medikacijskih pogrešaka te primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet uključujući pogrešnu uporabu i zlouporabu lijeka [19,32]. Prema definiciji ICH E2A, nuspojava podrazumijeva i najmanju mogućnost uzročno-posljedične povezanosti između primjene lijeka i nuspojave, odnosno povezanost se ne može isključiti [33]. Nuspojava u kliničkim ispitivanjima je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek bez obzira na primijenjenu dozu.

Štetan događaj je svaki štetan i neželjen znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima) vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji za razliku od nuspojave, ne mora biti uzročno-posljedično povezan s primjenom lijeka te može biti ozbiljan i ne-ozbiljan [31,32].

Spontana prijava je svaka prijava nuspojave dobivena nepoticanom komunikacijom prijavitelja s nadležnim tijelom, nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili drugom organizacijom u kojoj se opisuje nuspojava kod pacijenta koji prima jedan ili više lijekova i koja ne proizlazi iz ispitivanja ili bilo kojeg drugog oblika organiziranog prikupljanja podataka [31].

Medikacijska pogreška sukladno smjernici Europske agencije za lijekove (*Good Practice Guide on Recording, Coding, Reporting and Assessment of Medication Errors, EMA/762563/2014*) definirana je kao nenamjerna pogreška u procesu liječenja lijekovima koja vodi, ili ima potencijal nanijeti štetu pacijentu [34].

Sigurnosni signal je informacija o novom ili poznatom štetnom događaju koji je potencijalno uzrokovan primjenom lijeka, a temeljem kojeg se pokreće dodatna istraga. Prisutnost sigurnosnog signala ne potvrđuje povezanost lijeka i prijavljenog štetnog događaja. Štetni događaj može biti simptom druge bolesti ili uzrokovan drugim lijekom koji bolesnik uzima. Stoga je ocjena sigurnosnih signala nužna kako bi se utvrdilo postoji li uzročno-posljedična povezanost između primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja. Signali se prikupljaju iz različitih izvora, uključujući spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave, klinička ispitivanja i znanstvenu literaturu. Važan izvor signala je EudraVigilance, europska baza nuspojava lijekova. Ocjena sigurnosnih signala dio je rutinskih

farmakovigilancijskih aktivnosti kroz koje se aktivno prati i upravlja omjerom koristi i rizika lijeka [35, 36].

1.6. Interakcije lijekova

Interakcija se definira kao farmakološki ili klinički učinak kombinacije lijekova različit od očekivanog ako se lijekovi daju u monoterapiji odnosno interakcija je promjena učinka jednog lijeka ako se istodobno ili prije primijeni drugi lijek [37]. Pojavljuju se kada farmakološki učinak dvaju ili više istodobno primijenjenih lijekova nije izravna funkcija njihovih pojedinačnih učinaka već se djelovanje lijeka, osim drugim lijekom, može promijeniti zbog interakcije s hranom, dodacima prehrani, pušenjem, alkoholom, bolestima [38]. Mogu se podijeliti na farmakokinetičke, farmakodinamičke i mješovite/kombinirane interakcije.

Farmakokinetičke interakcije nastaju tijekom apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja lijeka iz tijela. Tijekom apsorpcije može doći do ireverzibilnog vezanja lijekova u GI traktu stvaranjem kelata te se posljedično smanjuje apsorpcija lijeka. Interakcija se obično može izbjeći ako se odvoji primjena lijekova tijekom 2 sata [37]. Tijekom raspodjele može doći do natjecanje za veze s proteinima u plazmi (npr. salicilati i drugi NSAID potiskuju iz veze peroralne antikoagulanse). Na razini metabolizma postoje: induktori i inhibitori mikrosomalnih jetrenih enzima [37]. Općenito vrijedi pravilo da induktori enzima smanjuju koncentraciju supstrata (npr. rifampicin kao induktor enzima CYP2C9 smanjuje koncentraciju varfarina što zahtijeva povećanje doze varfarina kako bi se postigao njegov odgovarajući učinak), dok inhibitori enzima povećavaju koncentraciju supstrata (npr. amiodaron inhibira CYP2C9 i time povećava koncentraciju varfarina što povećava rizik krvarenja, zbog čega je preporučeno dozu varfarina smanjiti za 30-50% prilikom uvođenja amiodarona u terapiju i kontrolirati protrombinsko vrijeme) [39]. Farmakodinamičke interakcije uključuju: kompetitivni antagonizam (na razini receptora: npr. vitamin K smanjuje učinke oralnih antikoagulansa – VKA) te funkcionalni sinergizam i antagonizam na različitim receptorima ili mehanizmima koji dovode do istog ili suprotnog učinka [37]. Učinak jednog lijeka mijenja se zbog prisutnosti drugog lijeka na mjestu njegova djelovanja te farmakodinamička interakcija može biti posljedica izravnog učinka lijeka

na receptoru, ili češće, kombinacija međudjelovanja na receptoru i interferencije biokemijskih i fizioloških mehanizama. U ovaj tip interakcija svrstavamo i interakcije uzrokovane promjenama u transportnom mehanizmu lijeka, interakcije uzrokovane poremećajima ravnoteže elektrolita i indirektne farmakodinamičke interakcije [38].

Mješovite/kombinirane interakcije nastaju tijekom primjene dvaju ili više lijekova koji i sami mogu imati toksični učinak na isti organ. Primjerice, istodobna primjena dvaju nefrotoksičnih lijekova može uzrokovati oštećenje bubrega, iako su primijenjeni u dozi koja nije dostatna za izazivanje takvih oštećenja [37]. Također, neki lijekovi mogu potencirati organsku toksičnost drugih lijekova, iako sami nemaju toksičnih učinaka na ciljni organ [40].

Obzirom da se antitrombotici najviše koriste u starijoj populaciji koja najvećim dijelom istodobno uzima više lijekova u terapiji neophodno je obratiti posebnu pozornost na veću učestalost interakcija. Zbog većeg broja lijekova u terapiji starije populacije povećava se inhibicija mikrosomalnih enzima jetre, što povećava izglede za interakcijama. Ako se istodobno primjenjuje dva lijeka, izgledi za interakcije u osoba starije dobi iznose oko 5%, ako se koristi pet lijekova izgledi za interakcije rastu do 50%, a ako se istodobni primijeni osam lijekova izgledi za interakcije iznose i do 100% [41]. Zbog toga su česte i pogreške u terapiji starijih osoba, što dovodi do brojnih nuspojava koje se opažaju u 10-25% pacijenata starije dobi [41].

2 CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je analizirati učestalost i karakteristike prijavljenih nuspojava antitrombotika (skupina B01 ATK klasifikacije lijekova) te ih usporediti s nuspojavama ostalih lijekova s osvrtom na mogući utjecaj interakcija kao rizičnog faktora za nastanak nuspojava antitrombotika. Poseban je osvrt dan na nove oralne antikoagulanse (NOAK) obzirom da su klinička ispitivanja i iskustvo nakon stavljanja u promet pokazali da pojava velikog krvarenja, uključujući i događaje koji su doveli do smrti, nisu ograničeni samo na antagoniste vitamina K i heparine niske molekularne težine, nego predstavljaju značajne rizike i kod novih oralnih antikoagulansa.

3 MATERIJALI I METODE

U ovom radu analizirane su sve prijave sumnji na nuspojave lijekova koje po ATK sustavu klasifikacije svrstavamo u skupinu antitrombotika (B01) zaprimljene u HALMED u razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2015.

Nuspojave su analizirane obzirom na dob i spol bolesnika, očekivanost, ozbiljnost, povezanost, vrstu (mehanizam nastanka), ishod, pripadnost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i te prijavitelju s osvrtom na učestalost nuspojava antitrombotika u ukupnom broju prijavljenih nuspojava.

Ozbiljna nuspojava/ozbiljan štetni događaj je svaka nuspojava/štetni događaj koji uključuje sljedeće: smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećega bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju/manu od rođenja i ostala medicinski značajna stanja [31]. Ozbiljne nuspojave koje se svrstavaju u kategoriju medicinskih značajnih temelje se na nuspojava kodiranim prema MedDRA-i te su uvrštene na popis "*Important medical events*" (IME) kojeg HALMED redovito objavljuje na svojim internetskim stranicama.

Obzirom na očekivanost nuspojava može biti očekivana ili neočekivana [19]. Neočekivana nuspojava je svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka, odnosno u uputi za ispitivača za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima [31].

U ovom radu je povezanost nastanka nuspojave i primijenjenog lijeka stupnjem njihove uzročno posljedične veze procijenjena koristeći standardnu metodu Svjetske zdravstvene organizacije (WHO-UMC) za procjenu uzročno-posljedične povezanosti. Ovu standardnu metodu za praćenje nuspojava WHO-UMC razvila je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) u suradnji s nacionalnim centrima koji sudjeluju u programu međunarodnog praćenja nuspojava. Kriteriji za procjenu stupnja povezanosti nuspojave s primjenom lijeka prema WHO-UMC klasifikaciji navedena je u tablici 4.

Tablica 4. *Kategorije ocjene uzročno-posljedične povezanosti nuspojave s primjenom lijeka prema WHO-UMC (2015)*

Ocjena povezanosti	Kriteriji ocjenjivanja
Sigurna	Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski su sigurno povezani s uzimanjem lijeka Ne može se objasniti bolešću ili drugim lijekovima Odgovor na prestanak uzimanja lijeka (*dechallenge*) mora biti klinički uvjerljiv Događaj mora biti farmakološki ili fenomenološki definitivan (i.e. objektivan i specifičan medicinski poremećaj ili poznati farmakološki fenomen) *Rechallenge* zadovoljavajući (ponovno pojavljivanje simptoma nakon ponovnog uzimanja lijeka), ako je potrebno
Vjerojatna	Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski su vjerojatno povezani s uzimanjem lijeka Nije vjerojatno povezan s bolešću ili drugim lijekovima Odgovor na prestanak uzimanja lijeka (*dechallenge*) mora biti klinički vjerojatan *Rechallenge* nije potreban
Moguća	Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski su vjerojatno povezani s uzimanjem lijeka, ali također mogu biti objašnjeni bolešću ili drugim lijekom Informacija o prestanku uzimanja lijeka može biti nedostupna ili nejasna
Nije vjerojatna	Vremenska povezanost događaja ili laboratorijske abnormalnosti nije vjerojatno povezana s uzimanjem lijeka, ali nije nemoguća Bolest ili drugi lijekovi daju moguće objašnjenja
Neklasificirana	Događaj ili laboratorijska abnormalnost postoji Potrebno je više podataka za ocjenu ili se trenutno procjenjuju dodatni podaci
Nije moguće ocijeniti	Prijava upućuje na nuspojavu Ne može se ocijeniti jer su podaci nedovoljni ili kontradiktorni Dodatni podaci ne mogu se pribaviti ili potvrditi

Prema mehanizmu nastanka nuspojave možemo podijeliti u šest skupina označenih slovima A do F [42]. Prva moderna farmakološka klasifikacija nuspojava klasificirala ih je u dvije osnovne skupine, odnosno tip A koja obuhvaća nuspojave ovisne o primijenjenoj dozi te u tip B koja obuhvaća nuspojave neovisne o primijenjenoj dozi [43]. Kasnije su, zbog lakšeg pamćenja, nuspojave tipa A nazvane *„augmented“* te nuspojave tipa B *„bizarre“*. Potom se klasifikacija proširila na dodatne dvije skupine, tip C (c*hronic*) koja obuhvaća nuspojave ovisne o dozi i vremenu primjene te tip D (*delayed*) koja označava odgođene reakcije [44]. Posljednja skupina podijeljena je na još dodatnu skupinu, tip E (*end of use*) koja obuhvaća nuspojave ustezanja te u konačnici je uvedena i dodatna skupina, tip F (*failure*) koja označava neočekivani izostanak terapijskog učinka [453]. Klasifikacija i obilježja nuspojava prikazane su u tablici 5 [42] .

Tablica 5. *Klasifikacija nuspojava (Prema I.R. Edwards, Jeffrey K Aronson. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management Lancet 2000; 356: 1255-59)*

Vrsta nuspojave		**Obilježja**	**Primjeri**	**Liječenje**
A: ovisna o dozi	*Augmented*	česte Povezane s farmakološkim djelovanjem lijeka predvidljive niska smrtnost	toksični učinci: toksičnost digoksina, serotoninski sindrom uz primjenu SSRI neželjeni učinci: antikolinergički učinci tricikličkih antidepresiva	smanjiti dozu ili prestanak uzimanja lijeka uzeti u obzir moguće učinke prateće terapije
B: neovisne o dozi	*Bizarre*	manje česte nisu povezane s farmakološkim djelovanjem lijeka nepredvidljive visoka smrtnost	imunološke reakcije: preosjetljivost na penicilin idiosinkrazijske reakcije: maligna hipertermija, pseudoalergija	prestanak primjene i izbjegavanje lijeka u budućnosti
C: ovisne o dozi i vremenu	*Chronic*	manje česte ovisne o kumulativnoj dozi lijeka	kortikosteroidima uzrokovana supresija osi hipotalamus-hipofiza - nadbubrežna žlijezda	smanjiti dozu ili prestanak uzimanja lijeka; prestanak primjene može biti postepeni
D: ovisne o vremenu	*Delayed*	manje česte obično ovisne o dozi pojavljuju se ili postaju vidljive nakon prestanka uzimanja lijeka	Teratogenost Kancerogenost tardivna diskinezija	često se ne mogu liječiti
E: ustezanje	*End of use*	manje česte javljaju se brzo nakon prestanka uzimanja lijeka	reakcija ustezanja na opijate ishemija miokarda (nakon prestanka uzimanja β-blokatora	ponovna primjena lijeka uz postepeno smanjenje doze do prestanka uzimanja lijeka
F: neočekivani izostanak terapijskog učinka	*Failure*	česte ovisne o dozi često uzrokovane interakcijama lijekova	neodgovarajuće doziranje oralnih kontraceptiva, osobito kada se koriste u kombinaciji sa specifičnim induktorima enzima	povećanje doze lijeka uzeti u obzir moguće učinke prateće terapije

U ovom radu obrađene nuspojave klasificirane su u tri osnovne skupine A, B ili F. Pojedine prijave svrstane su u obje skupine A i B obzirom da jedna prijava može sadržavati više nuspojava, a koje mogu pripadati različitim skupinama.

Ishodi nuspojava definirani su sukladno ICH smjernici E2B(R2) te su obrađene nuspojave svrstane u sljedeće kategorije: oporavak bez posljedice, oporavak s posljedicom, oporavak u tijeku, nuspojava u tijeku, smrt te nepoznato [46]. Smrtni ishod je označen ukoliko je postojala mogućnost povezanosti s nuspojavom/događajem. Imajući u vidu poteškoću u odluci između „nuspojava/događaj uzrokovala je smrt“ te „nuspojava/događaj značajno je doprinijela smrtnom ishodu“, ICH smjernica oba slučaja uvrštava u istu kategoriju.

Kroz tražilicu *Search and statistics* nacionalne baze *VigiFlow* ispisane su sve prijave nuspojava za lijekove B01 ATK skupine za navedeno razdoblje na temelju kojih je rađena analiza. Usporedba nuspojava antitrombotika s podacima o prijavama nuspojavama svih lijekova za navedeno razdoblje rađena je prema ispisima iz baze *Vigiflow* te podacima iz objavljenih Izvješća HALMED-a o nuspojavama za 2014. i 2015.

Interakcije lijekova provjeravane su koristeći on-line interakcijske programe (*Stockley's Interaction Checker* i *Micromedex*).

Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom.

4 REZULTATI

Tijekom razdoblja od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2015. u HALMED-u je zaprimljeno ukupno 6631 prijava sumnji na nuspojave lijekova od kojih je 286 prijava za lijekove iz ATK skupine B01 (antitrombotici) što u prosjeku iznosi 4,3 % (286/6631) prijava u odnosu na ukupan broj prijava (tablica 6.).

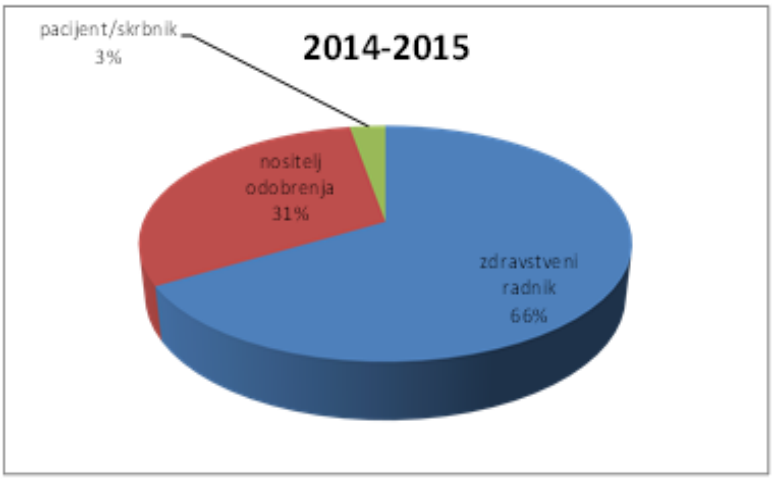
Tablica 6. *Ukupni broj prijava sumnji na nuspojavu te za skupinu B01 ATK klasifikacije (antitrombotici)*

Godine	Broj prijava sumnji na nuspojavu	Broj prijava sumnji na nuspojavu za skupinu B01
2014.	3112	117 (3,8%)
2015.	3519	169 (4,8%)
ukupno	6631	286 (4,3%)

Gotovo sve nuspojave antitrombotika prijavljene u 2014. – 2015. prikupljene su spontanim prijavljivanjem nuspojava HALMED-u izravno od strane zdravstvenih radnika i pacijenata/skrbnika ili spontanim prijavama proslijeđenim od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Manji broj prijava antitrombotika koje je proslijedio nositelj odobrenja bilo je prikupljeno iz objavljenih literaturnih podataka o nuspojavama zabilježenim u Republici Hrvatskoj (n=3) te iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja (n=12). Od 286 zaprimljenih nuspojava antitrombotika najviše sumnji na nuspojave prijavili su zdravstveni radnici 66% (190/286), manji broj nositelji odobrenja 31% (88/286) te neznatan broj pacijenti/skrbnici 3% (8/286) (tablica 7).

Tablica 7. *Raspodjela prijava sumnji na nuspojavu prema prijavitelju*

Prijavitelj	2014	2015	2014-2015	%
zdravstveni radnik	77	113	190	66%
nositelj odobrenja	37	51	88	31%
pacijent/skrbnik	3	5	8	3%
ukupno	117	169	286	100%

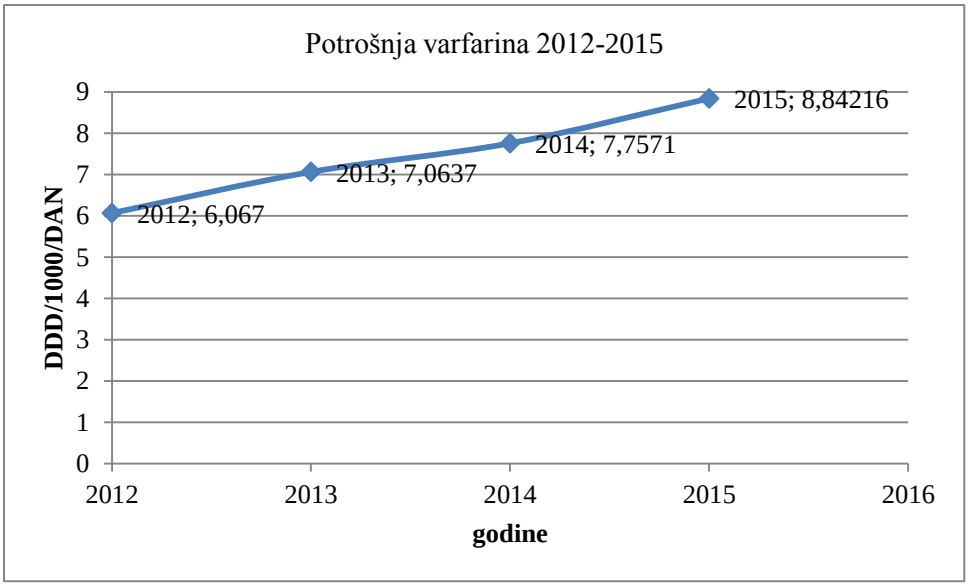


Slika 3. *Raspodjela prijava sumnji na nuspojavu prema prijavitelju 2014-2015*

2015. godina u odnosu na 2014. pokazuje lagani trend rasta ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave, što se može objasniti sve većoj educiranošću zdravstvenih radnika o potrebi prijava nuspojava, jednostavnijim putem prijave putem on-line aplikacije za prijavu nuspojava te sve većom spoznajom pacijenata i njihovih skrbnika da i sami mogu prijaviti nuspojave. U 2015. godini povećao se i broj sumnji na nuspojave antitrombotika, što se osim općim trendom rasta broja prijava, može objasniti većom potrošnjom novih lijekova iz ATK skupine B01 u Hrvatskoj, kao što su dabigatran te rivaroksaban i apiksaban, poznati pod zajedničkim nazivom novi oralni antikoagulansi (NOAK), a što potvrđuju i podaci HALMED-a o godišnjoj potrošnji ovih lijekova za razdoblje 2012. - 2015. (Tablica 9.). Povećana potrošnja lijekova iz skupine NOAK nije utjecala na potrošnju varfarina obzirom da je njegova potrošnja prema podacima HALMED-a za razdoblje od 2012. – 2015. nastavila linearno rasti. (Tablica 8.).

Tablica 8. *Potrošnja varfarina za razdoblje 2012-2015*

INN	**varfarin**			
godina	ATK	KUTIJA	IZNOS	DDD/1000/DAN
2015	B01AA03	322 593	9 553 046	8,4216
2014	B01AA03	299 265	8 873 242	7,7571
2013	B01AA03	272 383	8 075 461	7,0637
2012	B01AA03	237 763	7 053 078	6,0670



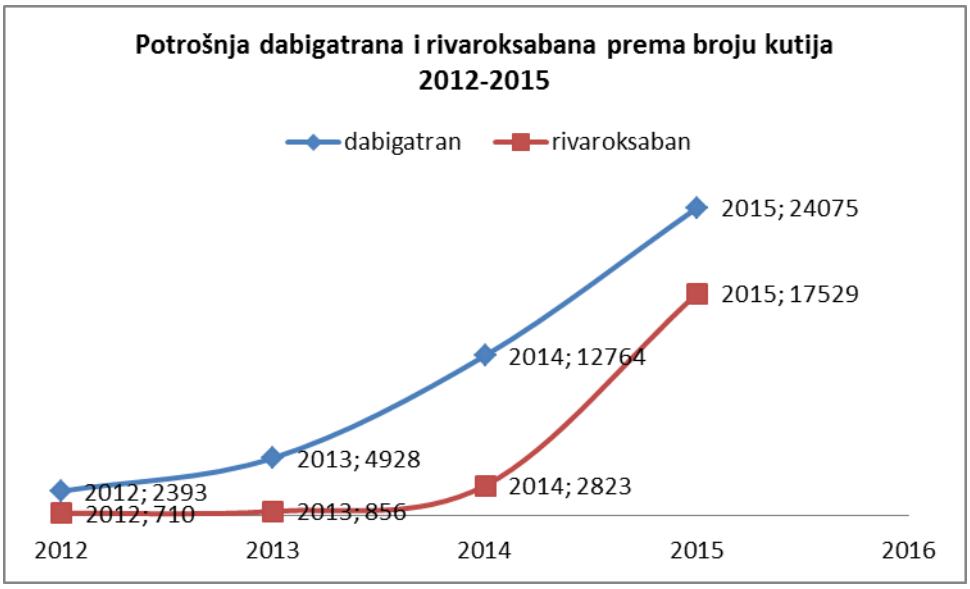
Slika 4. *Potrošnja varfarina za razdoblje 2012 -2015 izražena u DDD[1]/1000/dan (definirana dnevna doza na 1000 stanovnika na dan)*

Tablica 9. *Podaci o potrošnji dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana za razdoblje 2012-2015*

INN	**dabigatran**			
godina	ATK	KUTIJA	IZNOS	DDD/1000/DAN
2015	B01AE07	24 075	11 755 689	0,3293
2014	B01AE07	12 764	6 099 269	0,00*
2013	B01AE07	4928	1 704 219	0,00*
2012	B01AE07	2393	771 595	0,00*
INN	**rivaroksaban**			
godina	ATK	KUTIJA	IZNOS	DDD/1000/DAN
2015	B01AF01	17 529	8 022 820	0,5514
2014	B01AF01	2 823	1 233 070	0,0828
2013	B01AF01	856	550 518	0,0131
2012	B01AF01	710	391 631	0,0085
INN	**apiksaban**			
godina	ATK	KUTIJA	IZNOS	DDD/1000/DAN
2015	B01AF02	145	15 151	0,0009
2014	/	/	/	/
2013	/	/	/	/
2012	/	/	/	/

**** DDD[1] (definirana dnevna doza) vrijednost postoji, samo je premala da bi se prikazala***

[1] Definirana dnevna doza (DDD) definirana je kao prosječna dnevna doza održavanja za lijekove korištene u njihovoj glavnoj indikaciji kod odraslih osoba. DDD se dodjeljuje onim lijekovima koji imaju ATK šifru, a određuje se temeljem procjene međunarodne primjene lijeka, imajući u vidu da se nacionalne terapijske tradicije te odobrene doze i indikacije često uvelike razlikuju. Stoga se DDD treba smatrati tehničkom mjernom jedinicom [77].



Slika 4. *Potrošnja dabigatrana i rivaroksabana prema broju kutija za razdoblje 2012-2015 (izražena prema broju kutija zbog premalene vrijednosti DDD za prikaz potrošnje u promatranom razdoblju)*

U 286 prijava sumnji na nuspojava lijekova iz skupine B01, prijavljeno je ukupno 800 nuspojava, od kojih je obzirom na očekivanost bilo 259 očekivanih te 541 neočekivanih nuspojava što upućuje da se nuspojave još uvijek ne prijavljuju u dovoljnom broju obzirom da je broj neočekivanih nuspojava gotovo dvostruko veći jer informacije o lijeku ne sadrže navedene nuspojave.

Broj lijekova za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu veći je od ukupnog broja prijava jer u jednoj prijavi sumnje na nuspojavu može biti više od jednog lijeka pod sumnjom. Ukupan broj lijekova za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu u razdoblju 2014. – 2015. iznosi 7959, od kojih se 391 odnosi na cijelu skupinu B, dok za skupinu B01 (antitrombotici) iznosi 307 odnosno 3,9% (307/7959) u odnosu na ukupan broj lijekova. U odnosu na ukupan broj lijekova skupine B za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu u navedenom razdoblju, 78,5% (307/391) prijava odnosi se na antitrombotike (B01).

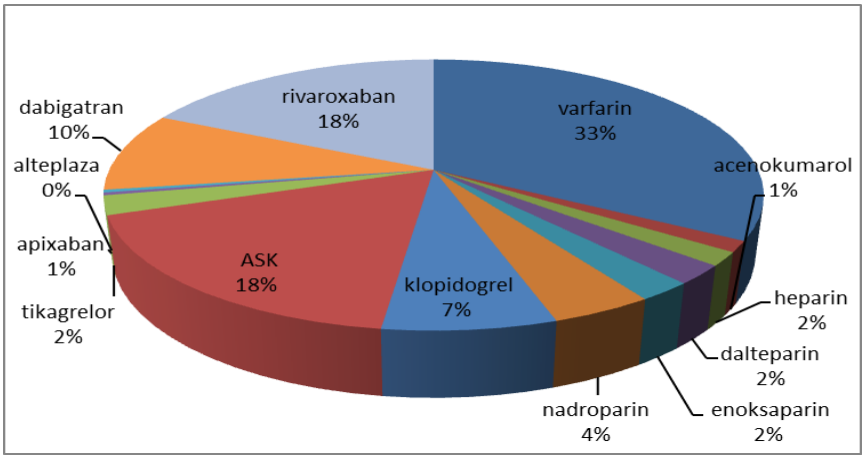
Tablica 10. *Apsolutni broj lijekova za koje je u 2014. i 2015. prijavljena sumnja na nuspojavu (Podaci preuzeti iz izvješća HALMED-a za 2014. i 2015.godinu)*

ATK klasifikacija, razina 1	**2014**	**2015**
A Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari	248	300
B Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe	163	228
C Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav	737	647
D Lijekovi koji djeluju na kožu – dermatici	23	25
G Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni	131	132
H Sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona	100	166
J Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	763	728
L Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	698	912
M Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav	219	195
N Lijekovi koji djeluju na živčani sustav	451	513
P Lijekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima	7	3
R Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav	162	188
S Lijekovi koji djeluju na osjetila	64	74
V Različito	41	41
	3807	4152
Ukupno	7959	

Raspodjela prema broju lijekova iz skupine antitrombotika za koje je prijavljena nuspojava očekivano pokazuje najveći broj prijava za lijekove iz skupine antagonista vitamina K (34,5%) i njihovog najpoznatijeg predstavnika varfarina, obzirom da se radi o lijeku poznatom po značajnom profilu nuspojava (krvarenja), a koji je, uz acetilsalicilatnu kislinu, i dalje najčešće korišteni lijek iz B01 skupine u Hrvatskoj [47,48]. S dolaskom novih lijekova iz skupine antitrombotika na tržište, napose novih oralnih antikoagulansa, uočen je i trend rasta prijava za ove lijekove, odnosno skupine izravnih inhibitora trombina (dabigatran) te izravnih inhibitora faktora Xa (rivaroksaban). Osobito je veliki porast prijava uočen za rivaroksaban obzirom da je porast broja sumnji na nuspojavu ovog lijeka bila i najveća (s 10,7 % u 2014. na 23,3 % u 2015. u odnosu na ukupan broj prijava za lijekove iz skupine antitrombotika). Povećan broj prijava za rivaroksaban može se objasniti gotovo peterostruko većom potrošnjom lijeka u 2015. godini u odnosu na 2014. (tablica 9.)

Tablica 11. *Apsolutni broj lijekova iz skupine antitrombotika (B01) za koje je u 2014. i 2015. prijavljena sumnja na nuspojavu*

ATK klasifikacija	2014	2015	Ukupno 2014-2015
B Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe	163	228	391
B 01 Antitrombotici	131	176	307 (78,5%)
B 01AA antagonisti vitamina K	**44**	**62**	**106 (34,5%)**
B 01AA03 varfarin	*41*	*59*	100
B 01AA07acenokumarol	*1*	*3*	4
B01AB heparini	**9**	**23**	**32 (10,4%)**
B01AB01heparin	*2*	*3*	5
B01AB04 dalteparin	*2*	*5*	7
B01AB05 enoksaparin	*3*	*4*	7
B01AB06 nadroparin	*2*	*11*	13
B01AC inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina)	**51**	**32**	**83 (27,0 %)**
B01AC04 klopidogrel	*15*	*7*	22
B01AC06 acetilsalicilatna kiselina	*35*	*19*	54
B01AC24 tikagrelor	*1*	*6*	7
B01AD enzimi	**1**	**0**	**1 (0,3%)**
B01AD02 alteplaza	*1*	*0*	1
B01AE izravni inhibitori trombina	**12**	**17**	**29 (9,5%)**
B01AE07 dabigatran	*12*	*17*	29
B01AF izravni inhibitori faktora Xa	**14**	**42**	**56 (18,3%)**
B01AF01 rivaroksaban	*14*	*41*	55
B01AF02 apiksaban	*0*	*1*	1



Slika 6. *Raspodjela apsolutnog broja prijava sumnji na nuspojave*

Prema klasifikaciji organskih sustava za koje su zaprimljene nuspojave antitrombotika, najviše ih je zabilježeno za organski sustav (SOC, engl. System Organ Class) *Poremećaji probavnog sustava* (20,63%) te za SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (14,00%).

Tablica 12 . *Udjeli zaprimljenih nuspojava antitrombotika prema organskim sustavima*

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	*Broj nuspojava u 2014*	*Udio nuspojava u 2014. (%)*	*Broj nuspojava u 2015*	*Udio nuspojava u 2015. (%)*	*Broj nuspojava u 2014-2015*	*Udio nuspojava u 2014-2015 (%)*
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	21	6,95%	31	6,22%	52	6,50%
II. Srčani poremećaji	3	0,99%	5	1,00%	8	1,00%
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
IV. Poremećaji uha i labirinta	3	0,99%	3	0,60%	6	0,75%
V. Endokrini poremećaji	0	0,00%	1	0,20%	1	0,13%
VI. Poremećaji oka	8	2,65%	6	1,20%	14	1,75%
VII. Poremećaji probavnog sustava	64	21,19%	101	20,28%	165	20,63%
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	48	15,89%	64	12,85%	112	14,00%
IX. Poremećaji jetre i žuči	6	1,99%	1	0,20%	7	0,88%
X. Poremećaji imunološkog sustava	4	1,32%	3	0,60%	7	0,88%
XI. Infekcije i infestacije	1	0,33%	1	0,20%	2	0,25%
XII. Pretrage	23	7,62%	36	7,23%	59	7,38%
XIII. Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	22	7,28%	38	7,63%	60	7,50%
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	1	0,33%	0	0,00%	1	0,13%
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	5	1,66%	5	1,00%	10	1,25%
XVI. Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
XVII. Poremećaji živčanog sustava	12	3,97%	62	12,45%	74	9,25%
XVIII. Stanje vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	0	0,00%	1	0,20%	1	0,13%
XIX. Psihijatrijski poremećaji	4	1,32%	5	1,00%	9	1,13%
XX. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	7	2,32%	22	4,42%	29	3,63%
XXI. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	1	0,33%	3	0,60%	4	0,50%
XXII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	16	5,30%	27	5,42%	43	5,38%
XXIII. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	30	9,93%	39	7,83%	69	8,63%
XXIV. Socijalne okolnosti	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
XXV. Operativni i medicinski postupci	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
XXVI. Krvožilni poremećaji	23	7,62%	44	8,84%	67	8,38%
UKUPNO	302	100,00%	498	100,00%	800	100,00%

Raspodjela prema spolu pacijenata koji su iskusili nuspojave antitrombotika bilo je ukupno 146 žena, 122 muškaraca te 18 nepoznatih. Raspodjela prema spolu po godinama 2014. i 2015. pokazuje da je veći broj prijava sumnji na nuspojavu zaprimljen za bolesnike ženskog spola što je u skladu s dosadašnjim trendom svih prijava obzirom na spol. Prema godišnjim Izvješćima HALMED-a o nuspojavama od 2007.-2015. godine, svake godine je u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave

zabilježen veći broj prijava za osobe ženskog spola Više objavljenih radova o raspodjeli prijava nuspojava prema spolu također pokazuju da žene imaju veći rizik od razvoja nuspojava [49,50,51].

Tablica13. *Prijava sumnji na nuspojave prema spolu za 2014.-2015.*

Spol	2014/svi	2015/svi	2014 (B01)	2015 (B01)	ukupno B01
muškarci	1118	1305	49	73	122 (43%)
žene	1860	2025	57	89	146 (51%)
nepoznato	134	189	11	7	18 (6%)
ukupno	3112	3519	117	169	286 (100%)

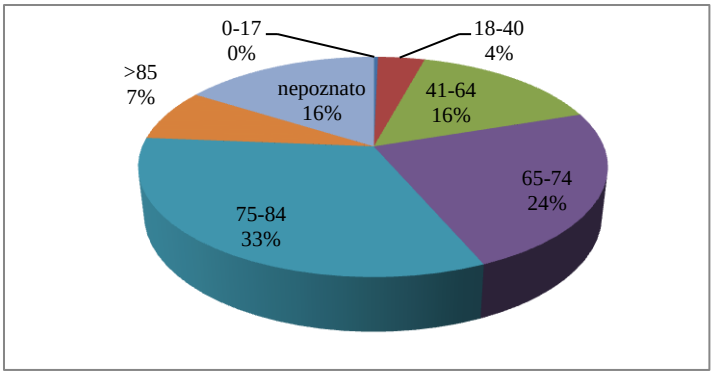
Raspodjela prijava sumnji na nuspojave antitrombotika prema dobi pacijenta pokazuje da je najveći broj nuspojava prijavljen u populaciji u dobnoj skupini od 75-84 godina, što je očekivano obzirom da se radi o populaciji koja uobičajeno primjenjuje više lijekova u terapiji te moguće prisutne komorbiditete u starijih pacijenata. Broj prijava nuspojava antitrombotika za ovu dobnu skupinu čini 33% (93/286) u odnosu na ukupni broj prijava antitrombotika te u usporedbi s postotkom prijava svih nuspojava lijekova za dobnu skupinu 75-84 u ukupnom broju prijava je trostruko veći za navedeno razdoblje.

Tablica 14. *Raspodjela prijava sumnji na nuspojave lijekova prema dobi bolesnika u 2014. i 2015. (Prema podacima preuzetim iz izvješća HALMED-a za 2014. i 2015.godinu)*

Dob bolesnika	(0-17)	(18-40)	(41-64)	(65-74)	(75-84)	>85	nepoznato	*Ukupno*
2014	341	465	963	589	304	41	409	3112
2015	300	558	1161	628	363	56	453	3519
Ukupno	641	1023	2124	1217	667	97	862	6631
	10%	15%	32%	18%	10%	1%	13%	

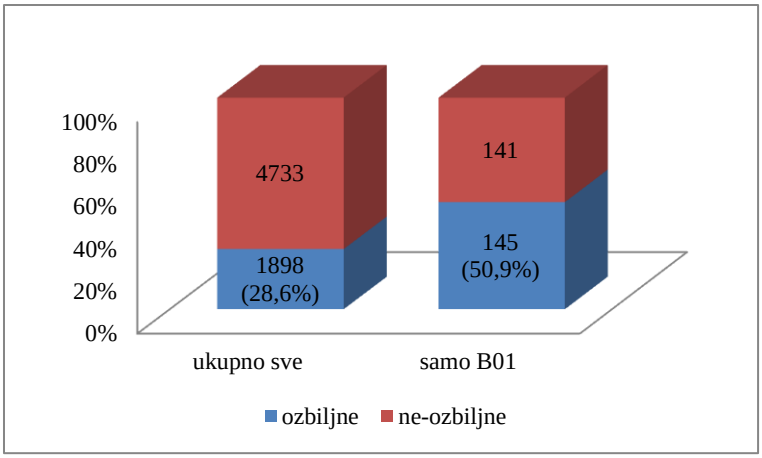
Tablica 15. *Raspodjela prijava sumnji na nuspojave antitrombotika prema dobi bolesnika za razdoblje 2014-2015.*

Dob bolesnika	(0-17)	(18-40)	(41-64)	(65-74)	(75-84)	>85	nepoznato	*Ukupno*
2014	1	5	25	30	32	6	18	117
2015	0	6	20	38	61	16	28	169
Ukupno	1	11	45	68	93	22	46	286
	0%	4%	16%	24%	33%	8%	16%	



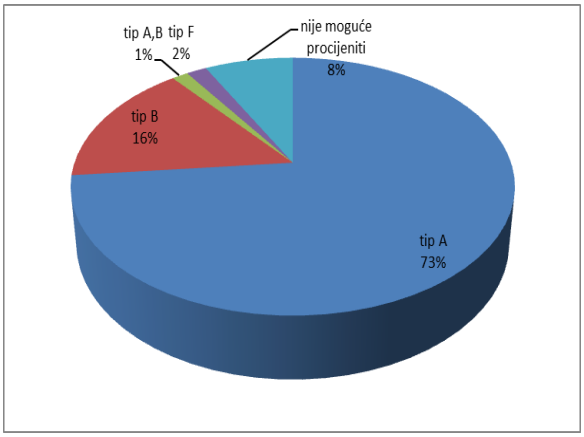
Slika 6. *Raspodjela prijava sumnji na nuspojave antitrombotika prema dobi bolesnika 2014-2015*

Ukupni broj prijava ozbiljnih nuspojava u razdoblju od 1.1.2014. do 31.12.2015. godini iznosio je 1898 [47,48], odnosno 28,6% (1898/6631) u odnosu na ukupni broj prijava. U ukupnom broju prijava ozbiljnih nuspojava, 145 prijava odnosilo se na ozbiljne nuspojave antitrombotika odnosno 7,6 % (145/1898) u odnosu na ukupni broj prijava ozbiljnih nuspojava. Gledajući samo zaprimljene nuspojave antitrombotika za navedeno razdoblje, udio nuspojava koje ispunjavaju bar jedan od kriterija ozbiljnosti iznosio je 50,9% (145/286) u odnosu na sve prijave na nuspojave antitrombotika što pokazuje da je više od polovice svih prijavljenih nuspojava antitrombotika bilo ozbiljno. Raspodjela ozbiljnih i ne-ozbiljnih nuspojava približno je slična i za lijekova iz skupine NOAK u navedenom razdoblju gdje je od ukupnog broja prijavljenih nuspojava za lijekove iz ove skupine 48,2% (41/85) nuspojava označena kao ozbiljna dok je 51,8 % (44/85) označena kao ne-ozbiljna. Očekivano, najviše ozbiljnih nuspojava antitrombotika prijavljeno je za antagoniste vitamina K (varfarin i acenokumarol), 45,5% (66/145) u odnosu na ukupni broj ozbiljnih nuspojava antitrombotika (n=145). Za lijekove iz skupine NOAK (dabigatran i rivaroksaban) identificirana je 41 ozbiljna nuspojava odnosno 28,3% (41/145) u odnosu na ukupni broj ozbiljnih nuspojava antitrombotika.



Slika 8. *Raspodjela nuspojava prema ozbiljnosti za sve zaprimljene nuspojave i samo za skupinu B01 za 2014-2015*

Prema tipu nuspojava antitrombotika identificirano ih je 73,4% (210/286) prijava tipa A, 15,7% (45/286) prijava tipa B, 1,4% (4/286) prijava tipa A i B, 1,7% (5/286) prijava tipa F i 7,7% (22/286) prijava nije bilo moguće procijeniti.



Slika 9. *Raspodjela nuspojava antitrombotika prema tipu nuspojava za 2014-2015*

Tablica 16. *Raspodjela nuspojava anitrombotika prema tipu nuspojava za 2014-2015*

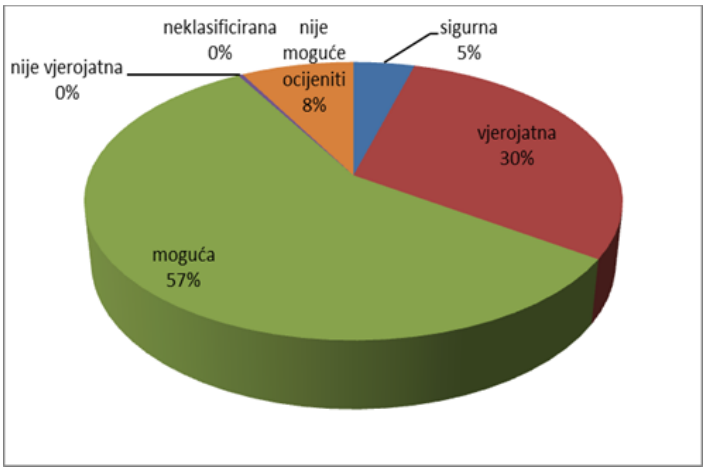
tip A	tip B	tip A,B	tip F	nije moguće procijeniti
210	45	4	5	22

Povezanost primijenjenih antitrombotika s pojavom nuspojava ocijenjena je kao sigurna, vjerojatna, moguća, nije vjerojatna, neklasificirana te nije moguće ocijeniti. Obzirom da je u nekim prijavama zaprimljeno više nuspojava od kojih su neke ocijenjeno različito, tako ocijenjene nuspojave svrstane su u obje ocijenjene kategorije stoga je ukupni broj veći od samog broja prijava. Najveći broj

nuspojava, odnosno 57%, ocijenjeno je kao moguće te potom 30% (87/294) nuspojava kao vjerojatne. Manji broj tj. 4% je ocijenjen kao siguran što je očekivano, obzirom da za svrstavanje nuspojave u kategoriju sigurne potrebno je potvrditi nuspojavu pozitivnim *rechallange*-om.

Tablica 17. *Raspodjela nuspojava antitrombotika prema povezanosti pojave nuspojave i primjene lijeka*

povezanost	**2014**	**2015**	**ukupno**	%
sigurna	10	3	13	5%
vjerojatna	53	36	87	30%
moguća	107	62	169	57%
nije vjerojatna	0	1	1	0%
neklasificirana	0	0	0	0%
nije moguće ocijeniti	8	16	24	8%
ukupno	178	118	294	100%



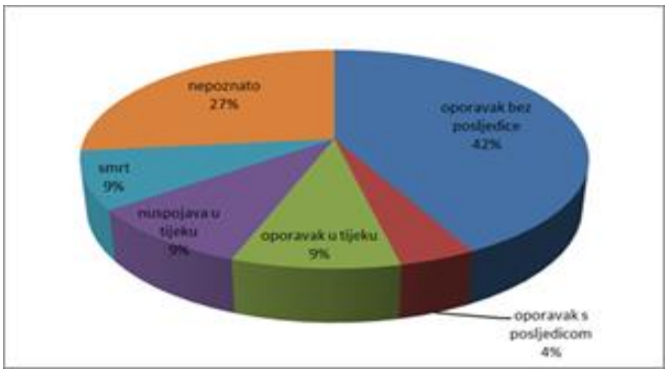
Slika 10. *Raspodjela povezanosti nuspojava antitrombotika s primjenom lijeka za 2014-2015*

Prema ishodu nuspojava, od ukupno 800 nuspojava antitrombotika prikupljenih iz 286 prijava sumnji na nuspojave antitrombotika, najveći postotak ishoda odnosi se na oporavak bez posljedice 42% i nepoznato 27 % (iz prijave se nije moglo zaključiti, nije dostavljeno dovoljno podataka za zaključak ili je sam prijavitelj u prijavi označio nepoznat ishod). S fatalnim ishodom zabilježeno je 68 nuspojava koje su prikupljene iz 17 prijava sumnji na nuspojave. U svim slučajevima radilo se o starijoj populaciji prosječne starosti 83 godine (u rasponu od 72 do 90 godina) s prisutnim komorbiditetima te polipragmazijom. Zbog ozbiljnih stanja pacijenata u kojima su se primjenjivali ovi lijekovi (varfarin i dabigatran) teško je isključiti mogućnost utjecaja podležeće bolesti na smrtni ishod i procijeniti

povezanost primjene lijeka i nuspojave s fatalnim ishodom. U 16 slučajeva povezanost primjene lijeka i nuspojave koja je pridonijela smrtnom ishodu procijenjena je kao moguća te samo u jednom slučaju kao vjerojatna. U 14 slučajeva koji su završili sa smrtnim ishodom u terapiji je od antitrombotika bio primijenjen samo varfarin, u jednom slučaju samo dabigatran, dok su u preostala dva slučaja bila primijenjena dva antitrombotika u terapiji (dabigatran+acetilsalicilatna kiselina te dabigatran+varfarin). U posljednja dva slučaja ocijenjeno je da su uz ostale rizične čimbenike (visoka životna dob, prisutni komorbiditeti) smrtnom ishodu doprinijele i aktualne interakcije dabigatrana i acetilsalicilatne kiseline odnosno varfarina i dabigatrana. U slučajevima koji su završili sa smrtnim ishodom u 4 slučaja uz ostale rizične čimbenike identificirano je i predoziranje varfarinom, u dva slučaja naveden je mogući pojačan učinak varfarina zbog prisutnih komorbiditeta dok su u tri slučaja smrtnom ishodu pridonijele i aktualne interakcije lijekova.

Tablica18. *Ishodi nuspojava antitrombotika za razdoblje 2014-2015*

ishod nuspojave		
oporavak bez posljedice	339	42%
oporavak s posljedicom	33	4%
oporavak u tijeku	72	9%
nuspojava u tijeku	74	9%
smrt	68	9%
nepoznato	214	27%
ukupno	800	100%



Slika 11. *Ishodi nuspojava antitrombotika za razdoblje 2014-2015*

Od 286 zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave antitrombotika, 69,6% (199/286) prijava uključivalo je u terapiji više od jednog lijeka, 44,5% (127/286) prijava tri ili više lijekova u terapiji te čak 21% (60/286) prijava s više od šest lijekova u terapiji. U prijavama koje su uključivale u terapiji više od jednog lijeka identificirano je 61,8% (123/199) prijava s potencijalnim interakcijama antitrombotika od kojih je 30 prijava ocijenjeno da su nastale kao posljedica aktualne interakcije lijekova, odnosno 15,1% slučajeva u kojem je pacijent uzimao više od jednog lijeka bilo je uzrokovano interakcijama (tablica 19). Od 30 prijava ocijenjenih da su nastale kao posljedica aktualne interakcije lijekova, 17 ih je bilo ozbiljnih nuspojava (56,6%).

U ocjeni aktualne interakcije lijekova u obzir su uzete samo one prijave nuspojava koje su ocijenjene kao sigurne, vjerojatne ili moguće. Najveći broj aktualnih interakcija zabilježeno je za varfarin (22 prijave) dok su za lijekove iz skupine NOAK zabilježene tri aktualne interakcije koje su uključivale interakciju dabigatrana i amiodarona, dabigatrana i varfarina te rivaroksabana i acetilsalicilatne kiseline. Među aktualnim interakcijama varfarina, najviše ih je zabilježeno s mikonazolom (n=4), simvastatinom (n=4), amiodaronom (n=3) te ciprofloksacinom (n=3). Od 30 prijava uzrokovanih aktualnim interakcijama u kojima je jedan od lijekova pripadao skupini antitrombotika, 17 ih je uzrokovalo ozbiljne nuspojave od kojih su 3 prijave završile fatalno te je procijenjeno da su aktualne interakcije doprinijele smrtnom ishodu. Slučajevi koji su završili sa smrtnim ishodom bili su 86-godišnja pacijentica preminula zbog obilnog intestinalnog krvarenja bez specifične lokacije krvarenja te je ocijenjeno da je aditivni učinak u primjeni dabigatrana i acetilsalicilatne kiseline pridonio smrtnom ishodu; zatim 85-godišnja pacijentica preminula zbog masivne hematohezije gdje je ocijenjeno da je aditivni učinak dabigatrana i varfarina pridonio smrtnom ishodu. U ovom slučaju identificirana je i medikacijska pogreška obzirom da pacijentica vjerojatno nije prestala koristiti varfarin koji je bio isključen iz terapije zbog ponavljajućih epizoda prolaznih cerebralnih ishemijskih napadaja te je u terapiju uveden dabigatran. Posljednji slučaj koji je završio sa smrtnim ishodom, a gdje je identificirana aktualna interakcija lijekova (varfarin i sulfametoksazol/trimetoprim) bio je 82-godišnji pacijent s brojnim komorbiditetima (hipertenzija, hemiplegija, senzomotorna afazija, KOBP, fraktura femura, renalna insuficijencija) koji je preminuo od posljedica hemoragijskog šoka i krvarenja iz probavnog trakta te je procijenjeno da je uz brojne komorbiditete aktualna interakcija varfarina sa

sulfametoksazol/trimetoprimom potencirala učinak varfarina pridonijevši nastanku nuspojave i fatalnom ishodu.

Tablica 19. *Identificirane aktualne interakcije s antitromboticima za 2014-2015*

	Parovi lijekova	**Najčešće prijavljene nuspojave**	**Mehanizam interakcije**
varfarin (22)	varfarin-simvastatin (4)	mijalgija, epistaksa, melena	kompeticija za CYP3A4 metabolizam
	varfarin-simvastatin/fenofibrat	INR povišen	kompeticija za CYP3A4 metabolizam; aditivni anitkoagulacijski učinak
	varfarin-mikonazol (4)	INR povišen, krvarenje iz usta	inhibicija CYP2C9 metabolizma
	varfarin-ASK (3)	epistaksa, krvarenje ulkusa na želucu	aditivni učinak
	varfarin-cefuroksim	INR povišen, makroskopska hematurija	aditivni učinak
	varfarin-ciprofloksacin (3)	INR povišen, anemija	poremećaj sinteze vitamina K
	varfarin-amiodaron (3)	epistaksa, INR povišen	inhibicija metabolizma varfarina
	varfarin-alopurinol	petehije	inhibicija metabolizma varfarina
	varfarin-sulfametoksazol/trimetoprim	krvarenje iz probavnog trakta	poremećaj sinteze vitamina K, inhibicija CYP2C9 metabolizma varfarina sa sulfametoksazolom
	varfarin-propafenon	hematom	smanjeni klirens varfarina
dabigatran (3)*	dabigatran-varfarin	intestinalno krvarenje	aditivni učinak
	dabigatran-amiodaron	akutno zatajenje bubrega	interakcija na razini transportnih proteina -inhibicija efluksnog prijenosnika P-gp
	dabigatran-ASK	intestinalno krvarenje	aditivni učinak
rivaroksaban (1)	rivaroksaban-ASK	gingivalno krvarenje	aditivni učinak
klopidogrel (2)**	klopidogrel-ASK (2)	krvni podljevi, modrice	aditivni učinak
ASK[1] (1)	ASK-alendronat	žgaravica	nepoznat
acenokumarol (1)	acenokumarol-amoksicilin/klavulanska kiselina	INR povišen, hematom	nepoznat

[1]ASK-acetilsalicilatna kiselina
*interakcija s varfarinom pribrojana je ukupnom zbroju za dabigatran
** interakcije s ASK pribrojane su ukupnom zbroju za klopidogrel

5 RASPRAVA

Spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave predstavlja temelj postmarketinškog praćenja sigurnosti primjene lijeka jer omogućava brzo otkrivanje potencijalnih signala vezanih uz sigurnu primjenu lijeka odnosno rano otkrivanje nuspojava što je osobito važno za otkrivanje nuspojava s vrlo niskom frekvencijom pojavljivanja [52]. Iako spontano prijavljivanja nuspojava pokazuje određena ograničenja, koja se uglavnom odnose na nedovoljno prijavljivanje nuspojava, varijabilnu kakvoću prijavljenih podataka te nedostatak informacija o izloženosti lijeku ipak daje vrlo vrijedne podatke o učestalosti i vrsti nuspojava koje mogu potencijalno nastati prilikom primjene lijeka te ukazati na nastanak interakcija pri primjeni više lijekova. Nedovoljno prijavljivanje nuspojava je glavni nedostatak farmakovigilancije te je iznimno važno potaknuti zdravstvene radnike i pacijente na prijavljivanje nuspojava jer se na taj način najbolje širi znanje o najučinkovitijem načinu primjene lijeka u različitih skupina bolesnika koji se primjerice nisu mogli naći u kliničkim ispitivanjima lijeka prije stavljanja lijeka u promet. Iako smo i u Hrvatskoj suočeni s nedovoljnim prijavljivanjem nuspojava, godišnja izvješća HALMED o nuspojavama ipak pokazuju da broj prijava raste iz godine u godinu, a to je potvrdilo i ovo istraživanje jer je broj prijava nuspojava antitrombotika porastao za 18% u 2015. godini u usporedbi s 2014. godinom. Broj prijava nuspojava antitrombotika očekivano je bio najveći za varfarin jer je i njegova potrošnja, uz acetilsalicilatnu kiselinu, bila najveća u ovom razdoblju iz ove skupine lijekova. S dolaskom novih oralnih antikoagulansa na tržište povećao se broj prijava nuspojava za lijekove iz ove skupine i to ponajviše za rivaroksaban što se može objasniti značajno povećanom potrošnjom ovog lijeka u 2015. godini.

Prema organskom sustavu za koje su zaprimljene nuspojave antitrombotika najviše ih je bilo za *Poremećaje probavnog sustava* potom za *Opći poremećaji na mjestu primjene* te njihov udio ne odstupa od omjera zaprimljenih nuspojava za sve lijekove u Republici Hrvatskoj za navedeno razdoblje prema organskom sustavu [47,48]. Ovi rezultati podudaraju se sa sličnim studijama nuspojava gdje se *Poremećaji probavnog sustava* te *Opći poremećaju na mjestu primjene* nalaze među organskim sustavima za koje se najčešće prijavljuju nuspojave [53,54].

Raspodjela prema spolu pacijenta pokazala je da je pojava nuspojava kod žena veća nego u muškaraca što je u skladu s rezultatima prve studije temeljene na intenzivnoj farmakovigilanciji provedene u Izraelu i Njemačkoj [51]. Studija je pokazala da žene u dobi od 55 do 100 godina imaju veći rizik od nastanka nuspojava u usporedbi s muškarcima te da dob i broj lijekova u terapiji nije povezan s izrazito većom učestalošću nuspojava u žena već da drugi čimbenici specifični za spol moraju postojati. Više pažnje potrebno je posvetiti drugim potencijalno rizičnim čimbenicima, ne samo socijalnim i psihološkim, već farmakogenetičkim i farmakodinamičkim čimbenicima [51]. Veću incidenciju nuspojava u žena također potvrđuju do sada objavljena godišnja Izvješća HALMED-a o nuspojavama u razdoblju od 2005. do 2015.

Najveći broj nuspojava antitrombotika u promatranom razdoblju zabilježen je za dobnu skupinu 75-84 godina što je u usporedbi s ukupnim brojem prijava sumnji na nuspojavu za sve lijekove za navedenu dobnu skupinu u promatranom razdoblju više nego trostruko. Obzirom da je primjena antikoagulacijske terapija najčešća u dugotrajnoj prevenciji tromboembolijskih bolesti starije populacije te je osobito izraženo u prevenciji moždanih udara u starijih pacijenata s fibrilacijom atrija gdje je tromboprofilaksa najvažnija, najveći broj nuspojava za ovu dobnu skupinu je razumljiv obzirom da se radi o populaciji s najvećim rizikom razvoja nuspojava [55]. Starija populacija uz dugotrajnu primjenu rizičnih terapija, višestruke komorbiditete, izloženosti polifarmaciji te zbog starosti mogućih smanjenih funkcionalnih i kognitivnih sposobnosti, predstavlja veliki rizik za pojavu nuspojava te je u primjeni antitrombotika neophodno provoditi intenzivnu farmakovigilanciju.

Ovo istraživanje pokazalo je da je značajno veći udio ozbiljnih nuspojava antitrombotika u usporedbi s ukupnim brojem nuspojava za sve lijekove zabilježenim za promatrano razdoblje. Naime, postotak ozbiljnih nuspojava antitrombotika gotovo je dvostruko veći u usporedbi s postotkom ozbiljnih nuspojava svih ostalih lijekova. Najčešće zabilježene ozbiljne nuspojave svih antitrombotika bila su krvarenja iz probavnog sustava, epistaksa i povišeni INR, dok je za heparine od ozbiljnih nuspojava najčešće bila prijavljena heparinom inducirana trombocitopenija. U više radova identificirano je da ozbiljne nuspojave nastale kao posljedica primjene varfarina, heparina ili niske doze acetilsalicilatne kiseline mogu dovesti do povećanog broja hospitalizacija [50,56,57]. Udio ozbiljnih nuspojava samo za lijekove iz skupine NOAK za promatrano razdoblje ne odstupa značajno od udjela ozbiljnih

nuspojava svih antitrombotika. U slučaju ozbiljnih nuspojava NOAK lijekova najčešće su zabilježena krvarenja iz probavnog trakta i cerebrovaskularni incidenti.

Prema tipu nuspojava antitrombotika očekivano je najviše zabilježeno nuspojava tipa A što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima nuspojava opisanim u literaturi [47,48,51]. Ove nuspojave povezane su s doziranjem i pojačanim farmakološkim učinkom lijeka te se mogu predvidjeti, a u većini slučajeva smanjenjem doze primijenjenog lijeka mogu se povući ili smanjiti svoj intenzitet. Obzirom da je najviše nuspojava zabilježeno za varfarin, koji je lijek uske terapijske širine te supstrat enzima CYP2C9, dio prijavljenih nuspojava tipa A mogao bi se smanjiti u pacijenata s niskom aktivnošću ovog enzima prethodnim provođenjem genotipizacije CYP2C9 prije uzimanja lijeka [58]. Ovo istraživanje također je potvrdilo da je spontano prijavljivanje nuspojava, unatoč svojim ograničenjima, vrijedan izvor podataka u otkrivanju nuspojava nastalih kao posljedica interakcija lijekova. U promatranom razdoblju identificirano je 61,8 % (123/199) potencijalnih interakcija u ukupnom broju prijava nuspojava antitrombotika te 15,1% (30/199) aktualnih interakcija antitrombotika, odnosno slučajeva u kojim je pacijent u terapiji koristio više od jednog lijeka, što ukazuje na gotovo dvostruko veću učestalost nuspojava antitrombotika nastalih kao posljedica aktualnih interakcija lijekova u usporedbi s rezultatima studije N. Skvrce et al. u kojoj su analizirane nuspojave svih lijekova [59], a gdje je identificirano je ukupno 38,7% potencijalnih interakcija te 7,8% aktualnih interakcija. Rezultati ove studije pokazuju da je udio ozbiljnih nuspojava u prijavama ocijenjenim da su nastale kao posljedica aktualnih interakcija antitrombotika dosta visok te iznosi 56,6% (17/30) što je u skladu s rezultatima studije N. Skvrce et al. gdje je njihov udio iznosio 56,4% te da su nuspojave uzrokovane aktualnim interakcijama ozbiljnije te često zahtijevaju hospitalizaciju.

Najviše aktualnih interakcija antitrombotika za promatrano razdoblje zabilježeno je za varfarin. Najčešće prijavljene aktualne interakcije bile su prijavljene pri istodobnoj primjeni varfarina s mikonazolom, simvastatinom, ciprofloksacinom te amiodaronom. Aktualna interakcija varfarina s mikonazolom primijenjenog lokalno dovela je do povišenja INR-a te krvarenja iz usta. Iako se često pretpostavlja kako je istodobna primjena gela mikonazola i varfarina sigurna zbog niske bioraspoloživosti (25-30%) iz oralne sluznice zabilježene su nuspojave kao posljedica interakcije između ova dva lijeka [60, 61,62]. Mikonazol je snažan inhibitor metaboličkog enzima CYP2C9, a

glavni metabolički enzim u biotransformaciji varfarina je također CYP2C9 [63, 64]. Genetički polimorfizam gena, koji kodira enzim CYP2C9, također je mogao povećati osjetljivost pacijenta za razvoj nuspojave. Spori metabolizatori CYP2C9 imaju smanjenu aktivnost ovog enzima i može se očekivati da se klinički značajna inhibicija CYP2C9 dogodi pri niskim koncentracija mikonazola. Stoga je neophodno pratiti pacijente koji istodobno uzimaju lokalno primijenjeni mikonazol i varfarin obzirom na mogućnost nastanka neželjene nuspojave.

Od identificiranih aktualnih interakcija varfarina sa simvastatinom u dva slučaja došlo je do stvaranja modrica, blage epistakse te mijalgije dok je u jednom slučaju došlo do ozbiljne nuspojave koja je dovela do velikog povišenja INR-a, melene, povraćanja i bolova u abdomenu gdje je prijavitelj naveo i moguće predoziranje varfarinom. U literaturi se u nekoliko radova opisuje interakcija varfarina sa simvastatinom. Istodobna primjena ovih lijekova povezana je sa smanjenim klirensom i S- i R varfarina (10-20%) te snižene razine 10-hidroksimetabolita (60 %) [65]. Put preko 10-hidroksimetabolita je važan uglavnom za R-varfarin i katalizira ga primarno CYP3A4 (iako su CYP1A2 i CYP2C19 također uključeni) [66]. Simvastatin je dobro poznati supstrat za CYP3A4 i jedan od mogućih mehanizama interakcije je inhibicija klirensa R-varfarina preko CYP3A4. Obzirom da R-varfarin inhibira metabolizam S-varfarina, inhibicija CYP3A4 može objasniti zašto je simvastatin imao učinak na smanjenje klirensa oba stereoizomera varfarina [66, 67]. Jačina interakcije između simvastatina i varfarina razlikuje se između pacijenata što upućuje i na genetsku predispoziciju što se također treba uzeti u obzir pri istodobnoj terapiji ova dva lijeka. U radu Andersson ML et al. istražen je učinak CYP2C9*2 i CYP2C9*3 polimorfizama na interakciju simvastatina i varfarina te je utvrđeno da je neophodno znatno snižavanje doze (29%) varfarina kod nositelja alela CYP2C9*3, u usporedbi sa nenositeljima. Također je utvrđeno da iako je alel CYP2C9*2 imao značajan učinak na doziranje varfarina, u usporedbi s CYP2C9*3 nije imao učinak na interakciju simvastatina i varfarina [68]. Obzirom na usku terapijsku širinu varfarina te moguće genetske predispozicije za pojačani učinak lijeka, uputno je napraviti genotipizaciju pacijenata na terapiji varfarinom, osobito u slučaju uvođenja novog lijeka u terapiju sa sličnim metabolizmom.

U slučajevima identificirane aktualne interakcije varfarina i ciprofloksacina, u dva slučaja je zabilježeno povišenje INR-a, a u jednom koagulopatija bez znakova aktivnog krvarenja. U literaturi je

opisano da istodobna primjena ciprofloksacina s varfarinom može dovesti do povećanja INR-a te posljedično do povećanog rizika od krvarenja [69]. U retrospektivnoj kohortnoj studiji provedenoj na američkim veteranima, uočeno je 48% do dvostruko veće povećanje rizika krvarenja koje je dovelo do hospitalizacije pacijenata na istodobnoj terapiji antibiotika s varfarinom. Mehanizam koji je doveo do interakcije je promjena u intestinalnoj flori koja sintetizira vitamin K. U navedenoj studiji ciprofloksacin je svrstan u skupinu antibiotika s visokim rizikom za interakciju s varfarinom te je preporuka, kada je moguće, zamijeniti ciprofloksacin antibiotikom s niskim rizikom za krvarenje kao što su klindamicin i cefaleksin [70]. Ukoliko je istodobna primjena varfarina i ciprofloksacina neizbježna, preporuča se češće nadzirati INR-vrijednosti kod pacijenta, osobito u vrijeme započinjanja te prestanka terapije antibiotikom [69,70].

U identificiranim aktualnim interakcijama varfarina s amiodaronom najčešće prijavljene nuspojave bile su epistaksa, glavobolja, hematurija i povišen INR. Istodobna primjena ova dva lijeka uzrokuje produljenje protrombinskog vremena te može dovesti do komplikacija uzrokovanih krvarenjem. Amiodaron smanjuje metabolizam varfarina u tjedan dana po početku primjene i može trajati od jedan do tri mjeseca po prestanku terapije amiodaronom [71,72,73]. Ukoliko je potrebno istodobno koristiti amiodaron i varfarin u terapiji, potrebno je smanjiti dozu varfarina za jednu trećinu do jednu polovinu te nadzirati protrombinsko vrijeme obzirom da istodobna primjena povećava protrombinsko vrijeme do 100% nakon 3 do 4 dana terapije [74].

Za nove oralne antikoagulanse (NOAK) identificirano je nekoliko interakcija, od kojih je jedna između dabigatrana i varfarina okarakterizirana i kao medikacijska pogreška obzirom da je istodobna primjena ova dva lijeka kontraindicirana. Od drugih interakcija NOAK lijekova identificirana je interakcija dabigatrana s amiodaronom te acetilsalicilatnom kislinom. Interakacija dabigatrana s amiodaronom odvija se na razini P-glikoproteina. Amiodaron inhibira P-glikoprotein što rezultira povećanim koncentracijama dabigatrana u plazmi, stoga je potreban oprez pri njihovoj istodobnoj primjeni [75] te obzirom na dugačak poluvijek amiodarona potencijal za interakciju može postojati tjednima nakon prekida njegove primjene. Interakcija dabigatrana odnosno rivaroksabana s acetilsalicilatnom kiselinom vjerojatno se temelji na aditivnom učinku pri istodobnoj primjeni antiagregacijskih lijekova i oralnih antikoagulansa. Antiagregacijski lijekovi produljuju vrijeme

krvarenja, dok rivaroksaban sam po sebi ne produljuje vrijeme krvarenja, ali se čini da pojačava ovaj učinak ako se primjenjuje istodobno s aspirinom [76]. U promatranom razdoblju udio aktualnih interakcija identificiranih za NOAK lijekove je razmjerno mali (n=4), što se može objasniti znatno manjom potrošnjom ovih lijekova u usporedbi s varfarinom za promatrano razdoblje. U 4 identificirane aktualne interakcije NOAK lijekova 2 su ocijenjene ozbiljnima te iako NOAK predstavlja potencijalnu prednost u terapiji u odnosu na varfarin, ne smije se zanemariti nedostatak dugotrajnog kliničkog iskustva u primjeni ovih lijekova te je neophodno pozorno pratiti njihovo primjenu te identificirati potencijalne nuspojave ovih lijekova.

6 ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju utvrđeno je da se nuspojave antitrombotika pojavljuju češće u žena te u populaciji dobne skupine 74-85. Najviše nuspojava antitrombotika zabilježeno je za organske sustave *Poremećaji probavnog sustava* te za *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* te je više od polovice nuspojava anitrombotika ocijenjeno ozbiljnim što je znatno više u usporedbi s nuspojavama u ukupnom broju svih lijekova. Najviše nuspojava zabilježeno je za varfarin za kojeg je ujedno identificirano i najviše aktualnih interakcija. Nuspojave novih oralnih antikoagulansa (NOAK) obzirom na ozbiljnost pokazuju isti trend jer ih je gotovo polovica ocijenjena ozbiljnim. Obzirom na NOAK skupinu, najviše nuspojava zabilježeno je za rivaroksaban, a čiji je porast potrošnje u promatranom razdoblju bio najveći iz ove skupine lijekova. Udio ozbiljnih nuspojava antitrombotika znatno je veći od udjela ozbiljnih nuspojava prijavljenih za sve lijekove. Nuspojave uzrokovane aktualnim interakcijama antitrombotika ozbiljnije su u usporedbi s nuspojavama ostalih lijekova te često zahtijevaju hospitalizaciju. Udio nuspojava uzrokovanih interakcijama antitrombotika znatno je veći od udjela nuspojava uzrokovanih interakcijama svih lijekova. Obzirom na ozbiljnost nuspojava ove skupine, potreban je povećani oprez pri njihovoj primjeni te edukacija zdravstvenih radnika i pacijenata.

7 LITERATURA

1. Zupančić-Šalek S, Stančić V. Hemostaza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna Medicina. Naklada Ljevak; 2008, str. 918-920

2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006; str. 314-329.

3. Parag G, Juretić D. Standardizacija oderđivanja protrombinskog vremena (PV) u kontroli oralne antikoagulantne terapije.Biochemia medica 1995; 5 (2-3):77-85

4. Coen Herak D, Miloš M. Hemostaza i laboratorijska dijagnostika poremećaja hemostaze. U: Sertić J. Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi. Medicinska naklada, 2015; str. 533-546

5. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwits M, ur. The Merc Manual of Diagnosis and Therapy, Merck Research Laboratories, 2006; 1072-1076

6. Thijssen HH, Flinois JP, Beaune PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. Drug Metab Dispos. 2000 ; 28(11):1284-90

7. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka, Heparin Belupo 25 000 IU/5 ml otopina za injekciju (heparinnatrij). Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Heparin-Belupo-25-000-IU5-ml-otopina-za-injekciju/6306/ Accessed: 10/9/2016

8. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka, Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (dalteparinnatrij). Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Fragmin-10000-IU-anti-Xa04-ml-otopina-za-injekciju-u-napunjenoj-strcaljki/10173/
Accessed: 10/9/2016

9. Bagatin J, Carević V, Bagatin K. Jesu li svi niskomolekularni heparini jednaki. MEDICUS 2010. Vol. 19, No. 2, 191 - 196

10. Iqbal Z, Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opinion on Pharmacotherapy. (2011) 12(7):1157-1169

11. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka, Clexane 10.000 IU anti-Xa/1,0 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (enoksaparinnatrij). Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-

lijekova/Clexane-10000-IU-anti-Xa10-ml-otopina-za-injekciju-u-napunjenoj-scarontrcaljki/11538/ Accessed:15/9/2016

12. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka, Fraxiparine 2850 IU anti-Xa/0,3 ml otopina za injekciju. Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Fraxiparine-2850-IU-anti-Xa03-ml-otopina-za-injekciju/11370/ Accessed:15/9/2016

13. Zehnder JL. Lijekovi za liječenje poremećaja koagulacije. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada, 2011; str.587-603

14. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka, Pigrel 75 mg filmom obložene tablete (klopidogrel). Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Pigrel-75-mg-filmom-oblozene-tablete/11810/ Accessed: 16/9/2016

15. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka, Aspirin protect 100 mg želučanootporne tablete (acetilsalicilatna kiselina). Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aspirin-protect-100-mg-zelucanootporne-tablete/12559/ Accessed: 16/9/2016

16. European Medicines Agency: Product information, Brilique (EMEA/H/C/001241-II/0033). Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001241/human_med_001398.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Accessed:15/09/2016

17. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka, Actilyse 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju i infuziju (alteplaza). Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Actilyse-10-mg-prasak-i-otapalo-za-otopinu-za-injekciju-i-infuziju/8880/ Accessed: 15/09/2016

18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M i sur. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrilation. Europace. 2015;17(10):1467-507.

19. Pravilnik o farmakovigilanciji, Narodne novine br. 83/13. Available at: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html Accessed: 15/8/2016

20. Vodanović M, Pulanić D, Boban A, Zadro R, Zupančić Šalek S, Nemet D. Novi antikoagulantni lijekovi - mehanizam djelovanja, indikacije, antidoti. U: Bilten KROHEMA. 2016; 8 (1):19-23

21. Pismo zdravstvenim djelatnicima o važnosti pažljive primjene lijekova Eliquis (apiksaban), Pradaxa (dabigatran eteksilat) i Xarelto (rivaroksaban). Available at: http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2013/Pismo-zdravstvenim-djelatnicima-o-vaznosti-pazljive-primjene-lijekova-Eliquis-apiksaban-Pradaxa-dabigatran-eteksilat-i-Xarelto-rivaroksaban/907/ Accessed: 15/9/2016

22. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. International Journal of Clinical Practice . 2010; 64 (7): 956–967

23. European Medicines Agency: Product information, Praxbind (EMEA/H/C/003986). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf Accessed: 27/07/2016

24. Aronis KN, Hylek EM. Who, when, and how to reverse non-vitamin K oral anticoagulants. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41(2):253-72

25. Schiele F, van Ryn J, Canada K i sur. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood.2013; 121(18):3554–3562.

26. Glund S, Moschetti V, Norris S I sur. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. Thrombosis and Haemostasis. 2015; 113(5):943–951.

27. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW i sur. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. New England Journal of Medicine. 2016; 375 (12):1131-1141

28. European Medicines Agency: Product information, Pradaxa (EMEA/H/C/000829-II/0089). Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124__ Accessed: 28/01/2016

29. European Medicines Agency: Product information, Xarelto (EMEA/H/C/000944-II/0042/G). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf Accessed: 15/09/2016Pirmohamed M,

30. European Medicines Agency: Product information, Eliquis (EMEA/H/C/002148-N/0036). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf Accessed: 23/03/2016

31. Zakon o lijekovima, Narodne novine br.76/13, 90/14. Available at: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html Accessed: 23/8/2016

32. European Medicines Agency: GVP Module VI, Management and reporting of adverse reactions to medicinal 5 products (Rev 2) EMA/873138/2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/08/WC500211714.pdf Accessed: 10/10/2016

33. ICH Harmonised Tripartite Guideline,Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A, Current Step 4 version dated 27 October 1994. Available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf Accessed: 10/10/2016

34. European Medicines Agency: Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors, (EMA/762563/2014). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196979.pdf Accessed: 1/10/2016

35. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Annex I, Definitions (Rev 3) EMA/876333/2011Rev3*. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf Accessed: 15/10/2016

36. European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IX, Signal managemet. EMA/827661/2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf Accessed: 15/10/2016

37. Makar-Aušperger K, Huić M, Francetić I. Interakcije lijekova. U: Vitezić D, Francetić, ur. Klinička farmakologija, Medicinska naklada Zagreb, 2014; 214-226

38. Lee A, Stockley IH. Interakcije lijekova. U: Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga, 2004;23-32

39. Integral baza lijekova. Primjeri interakcije lijekova. Available at: http://www.interakcije-lijekova.com/primjeri-interakcija-lijekova.html Accessed: 28/9/2016

40. Horn J.R. Važne interakcije između lijekova i njihovi mehanizmi. U: Katzung B.G, Masters S.B, Trevor A.J. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada, 2011;1131-1144

41. Duraković Z. Interakcije lijekova u starijoj dobi, MEDIX. 2011. 94/95: 280-284Zopf Y, Rabe C,

42. I.R. Edwards, Jeffrey K Aronson. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255-59

43. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. U: Davies DM ur. Textbook of Adverse Drug Reactions. Oxford: Oxford University Press, 1985:12-38.

44. Grahame-Smith DG, Aronson JK. Adverse drug reactions. U: The Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford, Oxford University Press, 1984:132-57.

45. Hartigan-Go KY, Wong JQ. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. U: Aronson JK ur. Side Effects of Drugs, Annual 23, A Worldwide Yearly Survey of New Dana in Adverse Drug Reactions. Amsterdam, Elsevier Science, 2000

46. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Maintenance of the ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports E2B(R2).Step 4 version. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/Step4/E2B_R2__Guideline.pdf Accessed: 15/10/2016

47. Izvješće Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj za 2014. godinu. Available at: http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/Izvjesce_o_nuspojavama_u_2014.pdf Accessed: 15/7/2016

48. Izvješće Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj za 2015. godinu. Available at: http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2015.pdf Accessed: 15/7/2016

49. Patel H, Bell D, Molokhia M i sur. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. BMC Clin Pharmacol 2007; 7:9

50. James S, Meakin S i sur. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004; 329:15–19

51. Neubert A i sur. Women encounter ADRs more often than do men, Eur J Clin Pharmacol (2008) 64:999–1004

52. Palleria C, Leporini C, Chimirri S i sur. Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two "challenging" case reports. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics. 2013;4 (Suppl1):S66-S72.

53. Baniasadi S, Habibi M, Haghgoo R i sur. Increasing the Number of Adverse Drug Reactions Reporting: the Role of Clinical Pharmacy Residents. Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR. 2014;13(1):291-297.

54. Adverse drug reaction reported by consumers in Denmark – compared with reports from healthcare professionals. Danish Health and Medicines Authority, 2013. Available at: https://laegemiddelstyrelsen.dk/~/media/B71CB7AF2879471ABE9DCF23BF853B18.ashx Accessed: 20/9/2016

55. Bajorek B. A review of the safety of anticoagulants in older people using the medicines management pathway: weighing the benefits against the risks. Therapeutic Advances in Drug Safety 2011; 2(2) 45-58

56. Tiaden JD, Wenzel E, Berthold HK, Müller-Oerlinghausen B. Adverse Reactions to Anticoagulants and to Antiplatelet Drugs Recorded by the German Spontaneous Reporting System. Semin Thromb Hemost. 2005; 31(4):371-80.

57. Piazza G, Nguyen TN, Cios D i sur. Anticoagulation-associated adverse drug events. Am J Med. 2011; 124(12): 1136–1142

58. Macolić Šarinić V. Nuspojave lijekova supstrata metaboličkog enzima citokroma P450 CYP2C9 i transportnog P-glikoproteina. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu. Available at: http://medlib.mef.hr/1612 Accessed: 10/10/2016

59. Mirošević Skvrce N, Macolić Šarinić V, Mucalo I, Krnić D, Božina N, Tomić S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. Croatian Medical Journal. 2011;52(5):604-614.

60. Colquhoun MC, Daly M, Stewart P, Beeley L. Interaction between warfarin and miconazole oral gel. Lancet. 1987; 1(8534):695-6.

61. Ariyaratnam S, Thakker NS, Sloan P, Thornhill MH. Potentiation of warfarin anticoagulant activity by miconazole oral gel. *BMJ*. 1997; 314:49.

62. Silingardi M, Ghirarduzzi A, Tincani E, Iorio A, Iori I. Miconazole oral gel potentiates warfarin anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2000;83:794–795.

63. O'Reilly RA, Goulart DA, Kunze KL i sur. Mechanisms of stereoselective interactions between miconazole and racemic warfarin in human subjects. Clin Pharmacol Ther. 1992;51:656–667.

64. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. Clin Pharmacokinet. 2000; 38(2):111-80.

65. Hickmott H, Wynne H, Kamali F. The effect of simvastatin co-medication on warfarin anticoagulation response and dose requirements. Thromb Haemost 2003;89:949-50.

66. Westergren T, Johansson P, Molden E. Probable warfarin–simvastatin interaction. Ann Pharmacother (2007) 41, 1292–5.

67. Kunze KL, Eddy AC, Gibaldi M, Trager WF. Metabolic enantiomeric interactions: the inhibition of human (S)-warfarin-7-hydroxylase by (R)-warfarin. Chirality 1991;3:24-9.

68. Andersson ML, Eliasson E, Lindh JD. A clinically significant interaction between warfarin and simvastatin is unique to carriers of the CYP2C9*3 allele. Pharmacogenomics. 2012; 13(7): 757–762

69. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL i sur. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. Am J Med 2012; 125(2):183-189.

70. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. Am J Med 2014; 127(7):657-663

71. Lu Y, Sokja L, Won K i sur. Unpredicted amiodarone and warfarin interaction at the 17th to 20th week after the initiation of amiodarone (abstract). J Am Coll Cardiol 2003; 41(6 suppl A):226A.

72. Rotmensch HH, Belhassen B. Amiodarone in the management of cardiac arrhythmias: current concepts. Med Clin North Am 1988; 72:321-358.

73. Kerin NZ, Blevins RD, Goldman L i sur. The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction. Arch Intern Med 1988; 148:1779-1781.

74. Pfizer Canada Inc. Product Monograph: CORDARONE (amiodarone HCL), December 3, 2014. Available at: http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201505/Cordarone_PM_E_Ctl_177955_Dec_3_2014.pdf Accessed: 20/10/2016

75. Fountzilas C, George J, Levine R. Dabigatran overdose secondary to acute kidney injury and amiodarone use. N Z Med J 2013; 126, 110–12

76. Frost C, Shenker A, Gandhi MD i sur. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. Br J Clin Pharmacol 2014; 78, 877–85

77. HALMED: Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2009. – 2013. Available at: http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH_2009-2013.pdf Accessed: 20/10/2016

8 POPIS SKRAĆENICA

aPTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
ASK	acetilsalicilatna kiselina
ATK	anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova
DDD	definirana dnevna doza
DDD/1000/dan	definirana dnevna doza na 1000 stanovnika na dan
DVT	duboka venska tromboza
EMA	Europska agencija za lijekove (eng. European Medicines Agency)
Fb	fibrinogen
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske
ICH	Međunarodna konferencija za harmonizaciju i tehničke zahtjeve za registraciju humanih lijekova (eng. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
IME	Važan medicinski događaj (eng. Important medical event)
INN	Međunarodno nezaštićeno ime (eng. International non propriatary name)
INR	internacionalni normalizirani omjer
ISI	mjera za osjetljivost reagensa (eng. International Sensitivity Index)
MedDRA	Medicinski rječnik za regulatorne poslove (eng. Medical Dictionary for Regulatory Activities)
NOAK	novi oralni antikoagulansi
NSAID	Nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. Non-steroidal anti-inflammatory drug)
NVAF	nevalvularan fibrilacija atrija
NYHA	New York Heart Association (stupnjevanje srčanog zatajivanja)
PE	plućna embolija
PV	protrombinsko vrijeme
SOC	klasifikacija organskih sustava eng. System Organ Class
SUSAR	ozbiljne neočekivane nuspojave iz kliničkih ispitivanja (eng. Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TV	trombinsko vrijeme
VigiFlow	Nacionalna baza lijekova - Praćenje nuspojava lijekova u Republici Hrvatskoj koju vodi HALMED (aplikacija Uppsala Monitoring Centra – kolaborativni centra za praćenje nuspojava Svjetske zdravstvene organizacije)
VKA	Antagonisti vitamina K (eng. Vitamin K antagonists)
VKORC1	podjedinica 1 enzima vitamin K epoksid reduktaze
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)
WHO-UMC	Suradni centar Svjetske zdravstvene organizacije u Uppsali za međunarodno praćenje lijekova (engl. The Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)