

# Analiza spontano prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova koji djeluju na srce i krvožilje

---

Hajder, Zvonimir Frane

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:412290>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2023-10-02**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Zvonimir Frane Hajder**

**Analiza spontano prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova koji djeluju na srce i  
krvožilje**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2018./2019.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Joško Božić, dr. med.**

**Split, srpanj 2019.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Zvonimir Frane Hajder**

**Analiza spontano prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova koji djeluju na srce i  
krvožilje**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2018./2019.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Joško Božić, dr. med.**

**Split, srpanj 2019.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Kardiovaskularne bolesti .....	2
1.2. Farmakoterapija kardiovaskularnih bolesti .....	2
1.2.1. Lijekovi s djelovanjem na srce .....	2
1.2.1.1. Lijekovi za liječenje ishemijske bolesti srca .....	3
1.2.1.2. Lijekovi za liječenje srčanog zatajenja .....	4
1.2.1.3. Antiaritmiци .....	5
1.2.2. Lijekovi za liječenje arterijske hipertenzije .....	8
1.2.3. Diuretici .....	9
1.2.4. Periferni vazodilatatori .....	11
1.2.5. Lijekovi sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje (vazoprotektivi) .....	11
1.2.6. Blokatori beta adrenergičkih receptora .....	11
1.2.7. Blokatori kalcijevih kanala .....	12
1.2.8. Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav .....	13
1.2.8.1. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima .....	13
1.2.8.2. Blokatori angiotenzinskog receptora .....	14
1.2.8.3. Izravni inhibitori renina .....	14
1.2.9. Hipolipemici .....	15
1.3. Farmakovigilancija .....	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	18
3. ISPITANICI I METODE .....	20
3.1. Istraživani lijekovi .....	21
3.2. Izvor i vrsta podataka .....	21
3.3. Statistički postupci .....	21
4. REZULTATI .....	24
5. RASPRAVA .....	28
6. ZAKLJUČCI .....	32
7. SAŽETAK .....	34
8. SUMMARY .....	36
9. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	38
10. ŽIVOTOPIS .....	47

*“Gdje god se voli umjetnost liječenja, tu se u isto vrijeme voli i humanost.”*

Hipokrat

Zahvaljujem ponajprije roditeljima Ani i Ivanu. Uz vašu bezuvjetnu ljubav, strpljenje i podršku kroz moje školovanje i cjeloživotno učenje ova etapa života sretno se privodi kraju. Također, veliko hvala mojoj braći i sestrama: Vedranu, Stipi Josipu, Maji i Ivani na podršci, ljubavi, kvalitetnim vlastitim primjerima i savjetima koji su me iz prve ruke na pravi način uputili u život. Zahvaljujem svojem mentoru doc. dr. sc. Jošku Božiću kako na velikoj pomoći u izradi diplomskoga rada, tako i na prijateljstvu, podršci i potpori kroz cijeli studij. Isto tako veliko hvala Josipi Bukić, mag. pharm. koja je svojom sveprisutnošću, savjetima i ispravkama u velikoj mjeri zaslužna za uspješni tijek diplomskog rada.

Također, hvala svim prijateljima i kolegama koji su bili dio moga studentskog života i koji su ga učinili lijepim iskustvom.

Na kraju, hvala svima koji su bilo na koji način pomagali i poticali uspjeh u mom životu.

Nastojat ću svima pokazati humanost kroz umjetnost liječenja.

## **1. UVOD**

## 1.1. Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti (KVB) danas su najčešći uzrok smrtnosti diljem svijeta. Do početka 20. stoljeća, zarazne bolesti i malnutricija su zauzimale vodeća dva mjesta po smrtnosti, dok su KVB bile odgovorne za manje od 10% smrtnih slučajeva i to u vidu reumatske bolesti srca, kardiomiopatije uslijed infekcije i malnutricije. Velika studija koja je uključivala više od 5 milijuna ispitanika diljem svijeta pokazala je da se sistolički krvni tlak (SKT) tijekom godina malo povećao, ali s velikim geografskim razlikama. Trenutno je SKT najveći u zemljama s niskim i srednjim standardom življenja (1).

Također, u svijetu je povećana prevalencija nekontrolirane hipertenzije kako u muškaraca tako i u žena. Trenutno je visoki krvni tlak jedan od 5 glavnih čimbenika rizika za smrtnost diljem svijeta. Procijenjena cijena liječenja arterijske hipertenzije 2011. godine je bila 46 milijardi dolara, a u 2030. se procjenjuje da će taj iznos doseći čak 275 milijardi dolara (1).

Stope smrtnosti po dobi snižavaju se identifikacijom i redukcijom rizičnih faktora kao i poboljšanim liječenjem i intervencijama za kontrolu koronarne bolesti srca, aritmija i zatajenja srca. Namjera je na globalnoj razini smanjiti preuranjene KVB za 25% do 2025. godine. Mortalitet se uslijed KVB dramatično smanjio posljednjih 20 godina. KVB ostaju vodeći uzrok smrtnosti, stoga se zdravstvene intervencije trebaju provoditi u svrhu poboljšanja kardiovaskularnog zdravlja (2).

U tu svrhu Svjetska zdravstvena organizacija je postavila specifične ciljeve promjenama u zdravstvenim sustavima s obzirom na uvjete i rizične faktore. Naglasak je stavljen na promjenu životnih navika; fizičku aktivnost, unos soli, pušenje te kontrolu pridruženih stanja, pretilosti, hipertenzije i šećerne bolesti. Potiču se napori i trud zdravstvenih sustava u poboljšanju liječenja visokorizičnih pacijenata. Vodeće internacionalne organizacije za smanjenje prevalencije KVB promoviraju ove aktivnosti da bi postigle cilj u kontroli ovih bolesti i poboljšanju javnog zdravlja (3).

## 1.2. Farmakoterapija kardiovaskularnih bolesti

### 1.2.1. Lijekovi s djelovanjem na srce

### 1.2.1.1. Lijekovi za liječenje ishemijske bolesti srca

Ishemijska bolest srca (IBS) je stanje u kojem miokard nema dovoljnu opskrbu krvlju i kisikom, a tipično se pojavljuje kad postoji neravnoteža između potreba srčanog mišića za kisikom i njegove opskrbe. Najčešći uzrok ishemijske bolesti miokarda je aterosklerotska bolest epikardijalnih koronarnih arterija dovoljnog obujma da prouzroči regionalno smanjenje protoka krvi i nedovoljnu perfuziju miokarda koji je pod opskrbom zahvaćene koronarne arterije. IBS uzrokuje više smrti i invaliditeta te prouzrokuje veće ekonomske izdatke nego ikoga druga bolest u svijetu. Genetički čimbenici, prehrana s energijskim suficitom i visokim udjelom masti, pušenje i sjedilački način života povezani su s pojavom IBS. Povišena tjelesna masa, inzulinska rezistencija i dijabetes tip II su važni rizični čimbenici za nastanak i ozbiljnost ove bolesti (4).

Osnovna farmakološka sredstva u liječenju angine su nitrati, beta blokatori i blokatori kalcijevih kanala. U vježbom ili naporom prouzročenoj angini ovi lijekovi poboljšavaju ravnotežu između miokardne potrošnje kisika i njegove opskrbe dilatirajući koronarnu vaskulaturu, smanjujući srčanu frekvenciju, kontraktilnost miokarda i stres na stijenu ventrikula. Suprotno tome, glavni terapijski cilj u akutnom koronarnom sindromu (AKS) je prevenirati ili smanjiti formaciju tromba i povećati protok krvi, što uključuje upotrebu antitrombotičkih lijekova i heparina, a često je indicirana i ugradnja stenta ili urgentna koronarna *bypass* operacija (5).

Osim simptomatskog olakšanja anginalne boli, pacijenti s koronarnom bolešću arterija bi se trebali liječiti rutinski dnevnom dozom acetilsalicilatne kiseline (ASK) i time smanjiti napredak ateroskleroze i reducirati rizik koronarne tromboze i infarkta miokarda (6). Alternativno, ili u kombinaciji s ASK novija generacija antagonista ADP receptora ima jako koristan farmakokinetički profil i učinkovitost u fazi postintervencijskog liječenja (7). Statini također smanjuju smrtnost u pacijenata s koronarnom bolešću arterija i stoga bi se trebali uključiti u terapiju svim pacijentima za smanjenje stope kardiovaskularnih incidenata (5).

Koronarne *bypass* operacije i stentiranje koronarnih arterija komplementarne su intervencije farmakološkim mjerama (8). Među ostalom antianginalnom terapijom vrijedno je spomenuti ranolazin, trimetazidin i ivabradin. Ranolazin inhibira nekoliko ionskih kanala, a preferencijalno kasni INa kanal čime se može objasniti učinak na srce poboljšavajući mu dijastoličku relaksaciju (9). Trimetazidin temelji svoje djelovanje na blokiranju završnog enzima u lancu beta oksidacije masnih kiselina, što vodi do manjih zahtjeva za kisikom i olakšanja ishemijske bolesti. Ivabradin je selektivni blokator hiperpolarizacijom aktiviranih Na kanala



koji su uključeni u nastanak autonomnih akcijskih potencijala u SA čvoru, čime se smanjuje frekvencija srca i time potreba za kisikom (5).

Smjernice preporučuju kratkodjelujuće nitratre i beta blokatore kao prvu liniju terapije kronične angine; a blokatore kalcijevih kanala s antikronotropnim učinkom kao alternativu. Dihidropiridini se uzimaju u obzir kod pacijenata koji ne toleriraju beta blokatore, ili u kombinaciji s njima kod perzistentne angine. Dugodjelujući nitrati ili alternativno ranolazin, trimetazidin i ivabradin mogu se uzeti u obzir kao adjuvantna terapija u pacijenata kojima angina nije adekvatno kontrolirana prvolinijskom terapijom (10).

Iako su beta blokatori povezani sa smanjenjem mortaliteta kod AKS, treba ih se izbjegavati u pacijenata s kompromitiranom funkcijom ventrikula ili smanjenim krvnim tlakom (11). Nitrati su korisni putem vazorelaksacije i smanjivanjem potrošnje O<sub>2</sub>. Kod koronarnog vazospazma dodatak blokatora kalcijevih kanala može biti nužan za postizanje kontrole u pojedinih pacijenata. Iako se ovi principi odnose na cijelu skupinu pacijenata s AKS, za pojedinu skupinu se prate specifični algoritmi iz najnovijih smjernica. Kod nestabilne angine glavna potpora u terapiji ostaju beta blokatori i nitrati, a ako je uzrok vazospazam u obzir dolaze blokatori kalcijevih kanala koji su inače u ovom entitetu kontraindicirani (12).

#### 1.2.1.2. Lijekovi za liječenje srčanog zatajenja

Zatajenje srca je stanje u kojem srce nije u stanju isporučiti dovoljnu količinu minutnog volumena krvi koja je potrebna za potrošnju u tjelesnim tkivima ili je to u stanju samo uz povećani tlak punjenja klijetki. To vodi do simptoma koji definiraju klinički sindrom zatajenja srca. Mali minutni volumen uzrokuje umor, vrtoglavicu, slabost mišića i kratkoću daha. Najčešći uzroci zatajenja su ishemijska bolest srca, hipertenzivna bolest srca i bolest srčanih valvula (5).

Farmakoterapija srčanog zatajenja je pokazala dobiti za pojedince sa smanjenom ejeckijskom frakcijom lijevog ventrikula (EF<40%). Pojedinci s očuvanom EF>40% mogu izvući simptomatske koristi uzimajući diuretike za korekciju intravaskularnog volumena, dok su drugi lijekovi manje učinkoviti u kliničkom poboljšanju ovih pacijenata. Beta blokatori i ACEi su integralni dio kronične farmakoterapije za pacijente sa smanjenom EF. Podaci velikog broja studija pokazuju smanjenje u svim uzrocima smrtnosti kod njihovog primjenjivanja u usporedbi s placebo. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora su u analizama 19 kliničkih pokusa pokazali 20% smanjenje u svim uzrocima smrtnosti u odnosu na placebo. Iako su

učinkoviti, široko dostupni i jeftini zahtijevaju ehokardiografiju za dokazivanje smanjene EF i nadzor nad serumskim elektrolitima i kreatininom zbog povećanog rizika hiperkalemije i akutne ozlijede bubrega (13).

Inotropi povećavaju kontraktilnost srca i frekvenciju smanjujući pritisak unutar srca ili povećavajući krvni tlak kad je prenizak. Digoksin djeluje blokiranjem Na-K ATP-aze što povećava unutarstaničnu koncentraciju kalcija i time poboljšava funkciju miokarda. Iako nema učinka u ukupnom preživljenju, dokazi sugeriraju da digoksin smanjuje stopu hospitalizacije uslijed srčanog zatajenja. No zbog visoke učestalosti štetnih događaja rezerviran je za kontrolu ritma pri fibrilaciji atriya kad se ostali lijekovi pokažu neučinkoviti (13).

Najnoviji dodatak standardnoj terapiji zatajenja srca je sakubitril/valsartan. Sakubitril je inhibitor neprilizina, peptidaze koja posreduje enzimatsku razgradnju i inaktivaciju natriuretičkih peptida, bradikinina i tvari P. Velika studija koja je kod stabilnog srčanog zatajenja uspoređivala učinke dviju terapija pokazala je superiornost ove kombinacije u usporedbi s korištenjem enalapрила (14).

Terapijski postupci kod akutnog zatajenja srca uključuju diuretike i vazodilatatore pri čemu se uz nitrate izdvaja neseritid. Također se primjenjuju kateholamini, selektivni beta agonisti (dopamin i dobutamin), inhibitori fosfodiesteraze (milrinon) koji su pozitivni inotropi, kronotropi i vazodilatatori, a koristan je i levosimendan koji troponin čini osjetljivijim na kalcij i time uzrokuje vazodilataciju što pomaže učincima inotropa (5).

### 1.2.1.3. Antiaritmici

Transmembranska struja kroz ionske kanale ovisne o naponu primarna je odrednica morfologije i trajanja srčanog akcijskog potencijala. U odgovoru na promjene u lokalnom transmembranskom potencijalu, ionski kanali prolaze kroz konformacijske promjene, dopuštajući ili zaustavljajući protok iona kroz njihov elektrokemijski gradijent. Za početak akcijskog potencijala, miocit koji je u mirovanju depolarizira se iznad praga podražaja, obično putem tijesnih spojeva među susjednim miocitima. Na membrani natrijev kanal depolarizacijom mijenja konformaciju iz stanja mirovanja u stanje provođenja dopuštajući ulazak natrijevih iona i prelazak transmembranskog potencijala prema natrijevom ekvilibriju. Nakon samo milisekunde, natrijev kanal opet mijenja konfiguraciju, sada u inaktivirano stanje, u kojem se ne može otvoriti sve dok se ne vrati u stanje mirovanja (5).

Jedan mali dio natrijevih kanala može ostati otvoren tijekom platoa akcijskog potencijala osiguravajući daljnju struju ulaznja kroz tzv. kasnu natrijevu struju. Odnos između dostupnosti natrijevih kanala i transmembranskog potencijala je važna odrednica provođenja i refrakternosti kako u srčanim tako i u ostalim stanicama. Nakon depolarizacije strujom natrija, kalijevi izlazni kanali mijenjaju konformaciju u otvoreno provodno stanje što se vidi kao usjek u akcijskom potencijalu (5).

U fazi platoa ulazna struja kroz kalcijeve L-tip kanale je u ravnoteži s izlaznom strujom pretežito kroz kalijeve kanale. Sa svakim akcijskim potencijalom, unutrašnjost stanice dobiva višak natrijevih iona a gubi kalijeve ione. Za održavanje intracelularne homeostaze zadužena je  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-aza koja izbacuje 3 iona natrija za svaka 2 iona kalija koja ubacuje natrag i time generira izlaznu neto repolarizirajuću struju (5).

Rijetke kongenitalne aritmije kao što je sindrom dugog QT intervala (LQTS) i katekolaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija (CPVT) mogu uzrokovati naglu smrt zbog fatalnih aritmija, često u mladih osoba. Identifikacija gena koji uzrokuju bolest nije samo rezultirala poboljšanom skrbi pacijenata, nego je i doprinijela razumijevanju normalnog akcijskog potencijala, mehanizama aritmija i potencijalnih mjesta djelovanja lijekova (15).

Normalni srčani impulsi potječu iz sinusnog čvora. Širenje impulsa kroz srce ovisi o veličini depolarizirajuće struje s jedne strane te geometriji i gustoći miocita (16). Jednom odaslani iz sinusnog čvora, impulsi se šire atrijskim velikom brzinom, što rezultira sistolom atrijske i P-valom na elektrokardiogramu. Daljnje širenje se usporava kroz AV čvor i ono se očitava kao PR interval na EKG-u. Ta odgoda širenja impulsa dopušta atrijskoj kontrakciji potiskivanje krvi u ventrikule, što konačno optimizira srčani minutni volumen (SMV). Nadalje, provodni sustav srca putem His-Purkinjeovog snopa endokardom provodi impulse kroz ventrikule stimulirajući koordiniranu kontrakciju ventrikula. Ova se električna aktivnost očituje kao QRS, a repolarizacija ventrikula kao T-val na EKG-u. Refrakternost srčanih stanica onemogućava novi akcijski potencijal uslijed eventualno brzo nadošlog novog podražaja, zbog nemogućnosti otvaranja natrijevih kanala (1).

Aritmija je poremećaj normalnog slijeda započinjanja i širenja impulsa kroz srčani mišić. Nemogućnost započinjanja impulsa u sinusnom čvoru može rezultirati sporom frekvencijom srca (bradiaritmijom), dok izostanak normalnog širenja akcijskog potencijala iz atrijske u ventrikule rezultira izostankom sistole (srčani blok) i obično podrazumijeva nepravilnost ili AV čvora ili His-Purkinjeovog provodnog sustava. Ove nepravilnosti mogu biti

uzrokovane lijekovima ili strukturnim srčanim bolestima, koje zahtijevaju dugotrajnu srčanu stimulaciju. Abnormalno brzi ritmovi (tahiaritmije); pojačana automatičnost, potaknuta automatičnost i ponovni ulazak čest su klinički problem koji se može liječiti antiaritmicima (1).

Uspješno liječenje aritmija može biti osigurano rješavanjem dva glavna izazova, a to su rana identifikacija pacijenata pod rizikom te karakterizacija molekularnog mehanizma koji je doveo do aritmije. Analiziranjem mehanizama koji povećavaju podložnost aritmijama u pojedinaca s genetskim sindromima bit će moguće poboljšati trenutne terapijske strategije i razviti nove načine liječenja i prevencije čestih aritmija (17, 18).

Blokadom natrijskih kanala potrebna je veća depolarizirajuća struja za njihovo otvaranje, prevladavanje struje kalija na potencijalu mirovanja te izbjavanje akcijskog potencijala. Nadalje, smanjena je brzina provođenja kroz srčani mišić što produljuje trajanje QRS kompleksa. Potencijalna nuspojava usporavanja provođenja blokadom natrijskih kanala je omogućavanje autonomije kružnih staza van provodnog sustava srca što može dovesti do ozbiljnih epizoda aritmija. Lijekovi koji produljuju akcijski potencijal rade to putem blokiranja struje kalija, iako je isti učinak moguć i povećanom kasnom strujom natrija (5, 19).

Ovaj učinak produljenja akcijskog potencijala se očituje produljenjem QT intervala i povećanom refrakternošću i stoga bi trebao biti učinkovit način liječenja aritmije ponovnog ulaska, a tim učinkom postoji i veći rizik za nastanak *torsade de pointes*. Glavne učinke blokade kalcijjskih kanala vidimo u nodalnim tkivima. Brzina provođenja kroz AV čvor se smanjuje, a učinak toga je produljenje PR intervala. Nodalni AV blok se pojavljuje kao rezultat opadajućeg provođenja, kao i povećane refrakternosti AV čvora. Ovi učinci čine osnovu antiaritmogene terapije blokatorima kalcijjskih kanala kod aritmija ponovnih ulaza koje uključuju AV čvor, kao što je AV nodalna kružna tahikardija (5, 20).

Najčešća nuspojava intravenske primjene verapamila ili diltiazema je hipotenzija, a moguća je i ozbiljna sinusna bradikardija ili AV blok, pogotovo u podložnih pacijenata. Beta blokatori smanjuju veličinu struje kalcija i ubrzavaju njenu inaktivaciju. Time se produljuje vrijeme provođenja i povećava refrakternost AV čvora. Stoga su korisni u prekidanju kružnih aritmija koje uključuju AV čvor i u kontroli odgovora ventrikula kod undulacije ili fibrilacije atrijske atrijske (5, 21).

### 1.2.2. Lijekovi za liječenje arterijske hipertenzije

Hipertenzija je najčešća bolest kardiovaskularnog sustava. Povišeni arterijski tlak uzrokuje hipertrofiju lijevog ventrikula i patološke promjene krvnih žila. Posljedično tome, hipertenzija je primarni uzrok moždanog udara, među glavnim uzrocima bolesti koronarnih arterija i pratećih komplikacija, infarkta miokarda i iznenadne srčane smrti. Također iznimno doprinosi zatajenju srca, bubrežnoj insuficijenciji i disecirajućoj aneurizmi aorte (5, 22).

Prevalencija se povećava ovisno o dobi, dostižući razinu 60-80% za osobe s navršениh 80 godina života. Unatoč dostupnosti velikog broja lijekova hipertenzija je kontrolirana u svega trećine do polovine bolesnika. Pregled glavnih skupina antihipertenzivnih lijekova prikazuje Tablica 1. (4).

Tablica 1. Podjela antihipertenzivnih lijekovi

<b>Skupina lijeka</b>	<b>Podskupina/Generički naziv</b>
Diuretici	Inhibitori karboanhidraze, tiazidi, diuretici Henleove petlje, diuretici koji štede kalij, osmotski diuretici, antagonisti receptora ADH
Lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav	klonidin, metildopa, guanfacin, moksonidin
Alfa blokatori	prazosin, terazosin, doksazosin
Beta blokatori	atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, karvedilol
Vazodilatatori	verapamil, diltiazem, nifedipin, amlodipin
Parenteralni vazodilatatori	nitroprusid, fenoldopam, diazoksid
Inhibitori RAAS	ACE inhibitori, blokatori receptora za angiotenzin, inhibitori renina
Inhibitori endotelina	bosentan, macitentan, ambrisentan
Stimulatori topljive gvanilat ciklaze (sGC)	riociguat

Sistemska primjena antagonista endotelina blokadom receptora za endotelin (ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>) uzrokuje vazodilataciju i pad arterijskog tlaka. Riociguat je prvi iz klase lijekova stimulatora topljive gvanilat ciklaze, koji izaziva vazorelaksaciju neovisno o endogenom vazodilatatornom učinku dušikovog oksida (NO) (23). Lijekovi s djelovanjem na središnji

živčani sustav smanjuju simpatičku aktivnost na razini vazomotoričkog centra u moždanom deblu, ali im zadržavaju osjetljivost na baroreceptorsku kontrolu, što smanjuje negativne antihipertenzivne učinke ovisne o položaju tijela. Parenteralni vazodilatatori otpuštaju NO (nitroprusid), agonisti su dopaminskih D1 receptora (fenoldopam) i aktivatori kalijevih kanala (diazoksid) što uzrokuje jaku vazodilataciju. Blokada alfa1 adrenergičkih receptora inhibira vazokonstrikciju prouzročenu endogenim kateholaminima; vazodilatacija se može pojaviti i u rezistentnim arteriolama kao i u venama. Rezultat je snižavanje krvnog tlaka i pad perifernog otpora (4, 23).

Inhibitori endotelina su se pokazali korisni u liječenju idiopatske plućne hipertenzije. Liječenje bosentanom je povezano s poboljšanjem funkcije desnog ventrikula i smanjenjem remodelacije miokarda kod kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (KTEPH). Riociguat se u najnovijim studijama potvrdio kao učinkovit agens u liječenju tehnički neoperabilne i rezidualne KTEPH (23-26). Najčešću uporabu blokatora alfa receptora nalazimo kod liječenja esencijalne hipertenzije i benigne hiperplazije prostate gdje vrlo učinkovito poboljšavaju protok mokraće smanjujući otpor u uretri (27). Metildopa je lijek izbora za gestacijsku hipertenziju i preeklampsiju, a najnovije studije otkrivaju novo farmakodinamsko djelovanje lijeka na endotelne proliferativne stanice čija funkcija se može promijeniti u trudnoći (28).

Potencijalno opasna nuspojava antagonista endotelina je hepatotoksičnost koja može nastati zbog inhibicije izlučivanja žuči (29). Među ostalim nuspojavama navode se hipotenzija, gastrointestinalni simptomi, tahikardija, edem i glavobolje (4, 23). Najčešća nuspojava alfa-1 blokatora je ortostatska hipotenzija s mogućim epizodama sinkope. Neželjene nuspojave centralnih antihipertenziva uključuju sedaciju, smanjen libido, znakove parkinsonizma, hiperprolaktinemiju, ozbiljnu bradikardiju i sinusni arest kod primjene metildope. Kod alfa-2 agonista navode se sedacija, kserostomija, posturalna hipotenzija i erektilna disfunkcija (30).

### 1.2.3. Diuretici

Diuretici su lijekovi koji povećavaju stopu mokraćnog protoka. Nadalje, klinički korisni diuretici također povećavaju stopu ekskrecije natrijevih ( $\text{Na}^+$ ) iona (natriureza) i pratećeg aniona, obično kloridnog ( $\text{Cl}^-$ ). Većina kliničke upotrebe diuretika usmjerena je prema smanjivanju volumena ekstracelularne tekućine reduciranjem ukupnog sadržaja tjelesnog NaCl. Iako kontinuirana primjena diuretika uzrokuje deficit ukupnog  $\text{Na}^+$ , vremenska krivulja

natriureze je konačna jer bubrežni kompenzatorni mehanizmi dovode ekskreciju  $\text{Na}^+$  u mjeru s njegovim unosom, fenomen poznat kao kočenje diureze. Ti kompenzatorni mehanizmi uključuju aktivaciju simpatičkog živčanog sustava, aktivaciju osi renin-angiotenzin-aldosteron, smanjen krvni tlak (koji smanjuje tlačnu natriurezu), hipertrofiju bubrežnih epitelnih stanica, povećanu ekspresiju bubrežnog epitelnog transporta i vjerojatno promjene natriuretičnih hormona kao atrijski natriuretski peptid (ANP) (4).

Diuretici Henleove petlje poput furosemda inhibiraju  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  simporter koji prenosi ione iz tubularnog lumena u tubularne stanice. Tiazidskim diureticima je, kao što je hidrokloriazid, mjesto djelovanja kortikalni dio uzlaznog kraka Henleove petlje kao i distalni zavijeni tubul, gdje inhibiraju reapsorpciju soli blokiranjem  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  simporta. Diuretici koji štede kalij u distalnom tubulu i sabirnim cijevima inhibiraju natrijev epitelni ionski kanal osjetljiv na aldosteron. Amilorid i triamteren to čine direktno, a spironolakton i eplerenon indirektno kompetitivnom inhibicijom (31).

Inhibitorima karboanhidraze (acetazolamid) je cilj djelovanja metaloenzim karboanhidraza na luminalnoj i bazolateralnoj membrani proksimalnog tubula, gdje se događa kemijska reakcija između molekula  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . Djelovanjem acetazolamida ta se reakcija usporava i posljedično se smanjuje apsorpcija vode. Manitol se, kao primjer za osmotski diuretik, ne apsorbira nakon što je prethodno filtriran u glomerulu, što dovodi do povećanja osmolalитета tubularne tekućine i smanjene reapsorpcije vode, bez povećane natriureze kao što je to slučaj za prethodne diuretike (31).

Diuretici su široko preporučeni kao prva linija terapije hipertenzije, a korisni su i za korekciju hipervolemije i elektrolitskih disbalansa. Tiazidi učinkovito smanjuju kardiovaskularni rizik u bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Štoviše, učinkovitiji su od beta blokatora i inhibitora angiotenzin konvertaze u smanjivanju moždanog udara. Diuretici Henleove petlje poboljšavaju ishode kod srčanog zatajenja i ostalih kardiovaskularnih incidenata, a najbolji terapijski učinak imaju kad su uzeti navečer (32).

Diuretici su često korištena skupina lijekova i generalno su sigurni, a moguće nuspojave su im elektrolitski disbalans, poremećaj acidobazne ravnoteže i volumna deplecija s prerenalnom azotemijom. Diuretici Henleove petlje i tiazidi uzrokuju hipokalijemičnu hipokloremičku metaboličku alkalozu, a mogu dovesti i do hiponatremije koja može uzrokovati trajno neurološko oštećenje. Inhibitori karboanhidraze uzrokuju metaboličku acidozu smanjenim kapacitetom puferiranja tjelesnih kiselina (32).

Hiperkalijemija je glavna nuspojava korištenja antagonista aldosterona, a također smanjuju i ekskreciju protona  $H^+$ . Tijazidima se nadalje pripisuje i poremećena tolerancija glukoze, što bi mogla biti i posljedica hipokalijemije a ne same uporabe diuretika. U rjeđe nuspojave se ubrajaju ototoksičnost ovisna o dozi kod diuretika Henleove petlje, nefrokalcinoza, nefrolitijaza, hipomagnezijemija i hiperuricemija. Predvidljive nuspojave se mogu prevenirati praćenjem pacijenta, prilagodbom doze i simptomatskom terapijom (32).

#### 1.2.4. Periferni vazodilatatori

Intermitentna klaudikacija (IK) je simptom periferne bolesti arterija i povezana je s visokim morbiditetom i mortalitetom. Pentoksifilin, jedan od mnogih lijekova koji se koristi za liječenje IK, a djeluje tako da smanjuje viskoznost krvi, poboljšava mikrocirkulaciju i fleksibilnost eritrocita te povisuje koncentraciju kisika u tkivima. Načelno se dobro tolerira, a nuspojave koje su najčešće prijavljivane bile su gastrointestinalne, ponajviše mučnina. Mnoga istraživanja potvrdila su učinkovitost pentoksifilina u liječenju periferne bolesti arterija, ali temeljem postojećih dokaza ne može se sa sigurnošću potvrditi dobrobit upotrebe pentoksifilina za olakšavanje simptoma IK (33).

#### 1.2.5. Lijekovi sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje (vazoprotektivi)

Flavonoidi, različiti biljni spojevi, imaju antioksidativnu aktivnost i utjecaj na nastanak slobodnih radikala. Glavni predstavnici, diosmin i hesperidin, poboljšavaju venski tonus i mikrocirkulaciju te smanjivanjem oksidativnog stresa u organizmu štite kapilare. Upotreba mješavine flavonoida je sigurna i učinkovita u kontroli krvarenja hemoroidalnog podrijetla. Randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje utvrdilo je dobru toleranciju s minimalnim neželjenim reakcijama te nije bilo akutnih komplikacija u pokusnoj i kontrolnoj grupi. Trenutno ne postoje dokazi sigurne primjene tijekom trudnoće te se korištenje u ovoj populaciji ne preporuča (34).

#### 1.2.6. Blokatori beta adrenergičkih receptora

Kompetitivni antagonisti beta adrenergičkih receptora, ili beta blokatori (BB), široko su korišteni zbog svoje učinkovitosti u liječenju hipertenzije, ishemijske bolesti srca, kongestivnog srčanog zatajenja i određenih aritmija (1).



Zajedničko svojstvo svih pripadnika ove skupine lijekova je sprječavanje učinaka kateholamina i drugih agonista beta adrenergičkih receptora. Većinom su čisti receptorski antagonisti i vežu se reverzibilno za svoje receptore. Razlikujemo ih prema relativnim afinitetima vezanja za beta-1 i beta-2 podtip receptora. Većinu svojih učinaka postižu blokadom beta receptora. Učincima na kardiovaskularni sustav snižavaju krvni tlak, negativnim inotropnim i kronotropnim učinkom djeluju kardioprotektivno te antagoniziranjem simpatikusa blokiraju izlučivanje renina (23).

Dugi niz godina, BB su se široko upotrebljavali za liječenje nekomplikirane hipertenzije i još uvijek su preporučeni kao prva linija lijekova u međunarodnim smjernicama kod određenih stanja, iako u posljednje vrijeme postoje dokazi njihovog suboptimalnog učinka u smanjivanju krvnog tlaka prema ostalim lijekovima (35). BB su lijek izbora u simptomatskom liječenju ishemijske bolesti srca, sekundarnoj prevenciji miokardijalnog infarkta i srčanog zatajenja (36). Prikaz slučaja objavljen u 2019. opisuje učinkovitost niskih doza esmolola u liječenju refraktornih ventrikularnih aritmija te navodi potrebu za budućim istraživanjima (37). Nadalje, koriste se lokalno u liječenju glaukoma otvorenog kuta, ali i u liječenju hipertireoze, profilaksi migrene i paničnih napadaja (1).

Moguće nuspojave povezane s upotrebom BB su razvijanje simptomatske bradikardije, egzacerbacija ili poticanje napadaja bronhospazma u pacijenata s astmom ili plućnom bolesti s reaktivnim dišnim putevima. Moguć je razvitak depresije, neosjetljivost na hipoglikemijske epizode, seksualne disfunkcije, pogoršanje klaudikacija i neusklađene neuromuskularne transmisije (38, 39).

#### 1.2.7. Blokatori kalcijevih kanala

Već je od kraja 19. stoljeća bilo poznato da je za kontrakciju glatkog i srčanog mišića potreban utok kalcija, a otkrićem kalcijevog kanala u srčanom mišiću otvoren je put mnogim istraživanjima iz područja farmakološkog učinka na miokard. Trenutačno je poznato nekoliko tipova kalcijevih kanala, a u kardiovaskularnim indikacijama isključivo su u uporabi blokatori L-tipa kalcijevih kanala (23).

Dihidropiridinski i nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (BKK) vežu se za različite regije iste podjedinice L-tipa kalcijevog kanala. Kao rezultat te inhibicije, smanjuje se vaskularni otpor, pada frekvencija i kontraktilnost srca što rezultira smanjenom potrebom miokarda za kisikom (23). BKK kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim

antihipertenzivima, dokazali su se kao učinkoviti i sigurni u sniženju vrijednosti krvnog tlaka i posljedično kardiovaskularnih i bubrežnih posljedica hipertenzije te se zadnjih 20 godina naširoko upotrebljavaju (40).

BKK su učinkoviti, alternativno adenozinu, kod suzbijanja paroksizmalnih supraventrikularnih tahikardija (41, 42). Također, mogu biti korisni u smanjivanju frekvencije, trajanja i ozbiljnosti napadaja, boli i nesposobnosti povezane s Raynaudovim fenomenom (42, 43).

Najvažniji štetni učinci BKK posljedica su istih mehanizama kojim ostvaruju terapijske učinke. Prekomjerna inhibicija utoka kalcija uzrokuje ozbiljnu depresiju srčanog rada koja uključuje srčani arrest, bradikardiju, atrioventrikularni blok i zatajenje srca, ali su ovi događaji rijetki u kliničkoj praksi (23).

#### 1.2.8. Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

Lijekovi koji interferiraju s renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom (RAAS) imaju značajnu ulogu u liječenju kardiovaskularnih bolesti, a djeluju različito na pojedine komponente sustava.

##### 1.2.8.1. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

Inhibitori angiotenzin konvertaze (ACE inhibitori) blokiraju konverziju Ang I u Ang II što posljedično smanjuje vrijednosti krvnog tlaka i pospješuje natriurezu. Angiotenzin konvertaza je enzim s više supstrata, stoga postoje i druge posljedice njezine inhibicije poput inhibicije razgradnje bradikina, što ima blagotvoran zaštitni i antihipertenzivni učinak (5).

Svoju učinkovitost ACE inhibitori iskazuju u vidu sniženja vrijednosti krvnog tlaka te smanjenja morbiditeta i mortaliteta u pacijenata (44). Nadalje, uvođenje ACE inhibitora poslije akutnog infarkta miokarda dio je terapije sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula. Dugoročne studije su dokazale utjecaj ACE inhibitora na smanjivanje mortaliteta, ozbiljnog kongestivnog zatajenja i reinfarkcije (45). Osim djelovanja na tlak, posljedično smanjuju remodelaciju srca koja čini predisponirajući faktor nastajanju aritmije i srčanog zatajenja (46).

Korištenjem ACE inhibitora u pacijenata s tipom 1 šećerne bolesti i nefropatijom otkriven je smanjen rizik progresije u terminalni stadij bubrežne bolesti u usporedbi s ne-RAAS inhibirajućim lijekovima, a u pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti koji su hipertenzivni i

normoalbuminurični priječe mikroalbuminuriju. Također su kardioprotektivni i u ranim stadijima dijabetičke bolesti bubrega (47). ACE inhibitori ostaju oslonac u sklerodermalnoj bubrežnoj krizi zahvaljujući njihovoj učinkovitosti u kontroli maligne hipertenzije i poboljšanju renalne ishemije (48). Iako se dobro toleriraju, jedan od pet pacijenata diskontinuirano uzima terapiju zbog pratećih nuspojava, većinom kroničnog kašlja. Mehanizmima kojim djeluju mogu uzrokovati i hipotenziju, hiperkalemiju, angioedem te oslabljenu bubrežnu funkciju (49, 50).

#### 1.2.8.2. Blokatori angiotenzinskog receptora

Blokatori receptora Ang II vežu se za angiotenzinski receptor (AT) 1 s velikim afinitetom i više su od 10000 puta selektivniji za AT<sub>1</sub> od AT<sub>2</sub>. Blokatori angiotenzinskog receptora (ARB) inhibiraju većinu bioloških učinaka Ang II što uključuje blokadu kontrakcije vaskularnih glatkih mišića, žeđ, otpuštanje vazopresina, sekreciju aldosterona, otpuštanje adrenalnih kateholamina, poticanje noradrenergične neurotransmisije, povišenje simpatičkog tonusa, promjene u bubrežnoj funkciji i staničnu hipertrofiju i hiperplaziju (5).

Među antihipertenzivnim lijekovima, ARB su karakterizirani učinkovitim profilom ekvivalentnim ostalim antihipertenzivima te se izvrsno toleriraju s vrlo malom stopom diskontinuiranog uzimanja u kroničnoj terapiji. U kombinaciji s ACEI, ARB su pokazali najbolji renoprotektivni učinak u nefropatiji šećerne bolesti tip 2. U pacijenata sa zatajenjem srca i reduciranom ejectiveskom frakcijom valsartan u kombinaciji sa sakubitrilom je učinkovit u smanjivanju kardiovaskularne smrtnosti i hospitalizacije uslijed zatajenja lijevog ventrikula (51-55).

Uz ACEI i ARB se, premda nešto rjeđe, dovode u vezu s nastankom angioedema, kojeg liječnici u praksi često mogu predvidjeti. Također, imaju teratogeni potencijal kada se uzimaju u prvom trimestru trudnoće. U dualnoj terapiji s ACEI povećavaju rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i akutnog zatajenja bubrega (56-58).

#### 1.2.8.3. Izravni inhibitori renina

Angiotenzinogen je jedini specifični supstrat renina. Direktni inhibitori renina (DRI) inhibiraju rascjepljivanje Ang I od angiotenzinogena enzimatskom reakcijom koja je određujuća za posljedično stvaranje Ang II. Aliskiren je jedini lijek koji djeluje kao DRI trenutno odobren za kliničku uporabu (4).

Aliskiren je jaki kompetitivni inhibitor renina. Veže se na aktivno mjesto renina čime blokira pretvorbu angiotenzinogena u Ang I, a posljedično i produkciju Ang II. Aliskiren posjeduje 10000 puta veći afinitet vezanja za renin nego za bilo koju drugu aspartat peptidazu. U zdravih ispitanika, aliskiren inducira o dozi ovisno smanjenje krvnog tlaka smanjujući plazmatsku aktivnost renina. Također smanjuje plazmatske i urinarne razine aldosterona i potiče natriurezu. Zbog nejasne učinkovitosti i sigurnosti aliskirena kao monoterapije, upitno je korištenje u liječenju hipertenzije, a kombinacija s ostalim RAAS inhibitorima je kontraindicirana (59, 60).

Aliskiren se generalno dobro tolerira, no u kombinaciji s ACE/ARB zabilježeni su slučajevi kardiovaskularnih incidenata, pogoršanje bubrežne funkcije, hipotenzija i hiperkalemija, stoga totalna blokada RAAS nema povoljan omjer štete i koristi za pacijente. Nadalje, može se javiti proljev, osobito kod prekoračenja dnevnih doza. Incidencija kašlja je veća nego u usporedbi s placeboom no i dalje manja nego kod ACE inhibitora. Aliskiren se povezuje i s ozbiljnim slučajevima angioedema u kliničkim istraživanjima (61). Kao i ostali lijekovi iz skupine RAAS inhibitora, ima teratogeni potencijal i ne preporuča se uzimanje za vrijeme trudnoće. Od ostalih nuspojava spominju se gastroezofagealni refluks, glavobolja, osip, povišena mokraćna kiselina, giht, infekcije gornjih dišnih puteva i bol u leđima (1).

### 1.2.9. Hipolipemici

Dislipidemija je glavni rizični čimbenik razvoja kardiovaskularnih bolesti uslijed aterosklerotski promijenjenih krvnih žila. Uz genetičke čimbenike i životni stil doprinosi nastanku dislipidemija, uključujući hiperkolesterolemiju i nisku razinu HDL-a. U kontroli dislipidemija koristi se spektar lijekova koji na različitim razinama smanjuju endogenu proizvodnju kolesterola i apsorpciju masnih kiselina iz crijeva (1).

Statini, kao glavni predstavnici, inhibicijom enzima HMG-CoA reduktaze smanjuju endogenu sintezu kolesterola i blago snizuju vrijednosti triglicerida. Fibrati smanjuju lučenje VLDL-a, povećavaju aktivnost lipoprotein lipaze (LPL) što posljedično povećava oksidaciju masnih kiselina u skeletnim mišićima i jetri, a povisuju i razinu HDL-a. Vezivanjem žučnih kiselina u crijevima kolestipol snizuje LDL i povećava katabolizam kolesterola. Ezetimib inhibira reapsorpciju kolesterola izlučenog u žuči i time smanjuje količinu LDL-a i fitosterola. Niacin inhibira izlučivanje VLDL-a što rezultira smanjenom proizvodnjom LDL-a, povećava klirens VLDL-a povećanom aktivnošću LPL te smanjuje brzinu katabolizma HDL-a (23, 62).

Korisnost fibrata je u smanjivanju razine triglicerida, kolesterola i LDL-a, a istovremeno povećanju HDL-a u pacijenata s hipertrigliceridemijama i kombiniranim hiperlipidemijama. Fenofibrat je također djelotvoran u zaštiti od koronarne bolesti srca ne samo učincima na lipidni status već i promjenama u strukturi LDL-a i promjenama u različitim hemostatskim parametrima (62, 63).

Vezivači žučnih kiselina rabe se u liječenju bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom, u liječenju visokog LDL-a u pacijenata s kombiniranom hiperlipidemijom, a korisni su i kod ublažavanja svrbeža u bolesnika koji imaju zastoj žuči i posljedično nakupljanje žučnih soli (23). Ezetimib je dokazano siguran i dobro se podnosi te se može koristiti adjuvantno statinskoj terapiji za daljnje smanjenje LDL-a, što rezultira značajno boljem preživljenju (64). Klinički koristan učinak niacina je ovisan o njegovoj mogućnosti snižavanja vrijednosti LDL-a i umjerenim povećanjem HDL-a, kao pratećoj terapiji snižavanja razina lipida (65).

Iako se uglavnom dobro podnose, statini mogu uzrokovati ozbiljnu slabost mišića i povišene razine kreatin kinaze (KK), a mogu dovesti i do imunosno posredovane nekrotizirajuće miopatije (66). Ozbiljnost mišićne toksičnosti fenofibrata može biti rezultat predisponirajućih čimbenika hipotireoze i ženskog spola, te je stoga važno pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje bolesti štitne žlijezde (67). U odraslih pacijenata liječenih vezivačima žučnih kiselina, najčešće su zapažene gastrointestinalne smetnje, abdominalna bol i promijenjen osjet okusa, dok povećane doze uzrokuju i malapsorpciju vitamina topivih u mastima što dovodi do osteomalacije i u rjeđim slučajevima hemoragijske dijateze (68).

Na početku terapije niacinom većina pacijenata ima osjećaj topline u koži zbog posljedične vazodilatacije, a može se pojaviti i svrbež, osip, suhoća kože i sluznica te *acantosis nigricans* koja je ujedno i kontraindikacija za korištenje niacina (23).

### 1.3. Farmakovigilancija

Farmakovigilancija je definirana kao znanost i aktivnosti vezane uz prepoznavanje, procjenu, razumijevanje i prevenciju neželjenih pojava ili bilo kojeg drugog problema vezanog uz lijekove. Njeni ciljevi su poticanje sigurne i učinkovite uporabe lijekova osiguravajući pouzdane informacije o procjeni sigurnosnog profila odaslanog lijeka i minimalizaciji rizika (69).

Farmakovigilancijski sustav Europske unije (EU) osigurava promoviranje i zaštitu javnog zdravlja putem proaktivnog, transparentnog, riziku proporcionalnog pristupa koji je orijentiran prema pacijentu. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* je operativna srž farmakovigilancijskog sustava EU i odgovorna je za procjenu i nadzor sigurnosti lijekova u EU. Poticanje uključenja pacijenata, povećavanje kapaciteta EU za upotrebu svjetskih podataka u realnom vremenu, razvoj novih znanstvenih metoda, postizanje bolje farmakovigilancije za medicinske pogreške i pojednostavljivanje procesa su budući pokretači sustava (69).

Preklinička i klinička ispitivanja lijekova ne mogu osigurati cjelovitu informaciju o njegovoj sigurnosti. Stoga, postmarketinška evaluacija je potrebna da bi se prikupili podaci o nuspojavama lijekova i da bi se doprinijelo sigurnijoj uporabi lijeka. Da bi se odgovorilo na pitanja vezana uz nuspojave lijekova, svaka država treba imati dobro organizirani farmakovigilancijski sustav. Razvoj nacionalnog farmakovigilancijskog sustava može se ocijeniti brojem i kvalitetom spontano prijavljenih sumnji na nuspojavu lijeka. Ostale karakteristike nabrojane u prijavi mogu biti pod utjecajem različitih faktora, ali su često korištene za dodatne analize farmakovigilancijskog sustava. U Republici Hrvatskoj Agencija za lijekove i medicinske proizvode vodi nacionalnu bazu nuspojava (70).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja jest analizirati podatke iz 2018. godine o spontano prijavljenim sumnjama na nuspojave lijekova iz ATK klasifikacije C – lijekovi koji djeluju na srce i krvožilje, u Republici Hrvatskoj.

#### HIPOTEZE

1. Postoje razlike u broju sumnji na nuspojave lijekova prema glavnim terapijskim skupinama unutar klasifikacije C.
2. Postoje razlike u prijaviteljima, spolu i dobi pacijenata koji su prijavili sumnje na nuspojave lijekova.



### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Istraživani lijekovi

U Republici Hrvatskoj su dostupni samo oni lijekovi koji imaju odobrenje za stavljanje lijeka u promet koje daje Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ili Europska komisija (za lijekove odobrene centraliziranim postupkom za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za sve zemlje članice Europske unije). Lijekovi dostupni na tržištu u RH nalaze se na HALMED-ovoj bazi lijekova. U prosincu 2018. izvršeno je pretraživanje HALMED-ove baze lijekova korištenjem kriterija ATK klasifikacija C (Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje). Ukupan broj lijekova s različitim nazivom lijeka bio je 824, a ukupan broj djelatnih tvari 133. U Tablici 2. prikazana je raspodjela svih lijekova na glavne terapijske skupine te djelatne tvari s broj različitih naziva lijekova u prometu u RH. Prijave sumnji na nuspojave lijekova s djelovanjem na srce i krvožilje koje su zaprimljene u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2018. godine su uključene u ovo istraživanje.

### 3.2. Izvor i vrsta podataka

Podaci o spontano prijavljenim sumnjama na nuspojave ovih lijekova su zatraženi od HALMED-a. Prijave su analizirane prema: spolu i dobi pacijenta, prijavitelju (ljekarnik, liječnik, pacijent, ostali zdravstveni djelatnici), ozbiljnosti (hospitalizacija, smrt, ugrožavajuća za život, ostalo), broju lijekova u istodobnoj primjeni te prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). MedDRA inačica 21.0 korištena je u svrhu ovog istraživanja.

### 3.3. Statistički postupci

Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom koristeći program MedCalc (verzija 11.5.1.0, MedCalc Software, Ostend, Belgija). Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi i postotci. Usporedba prijavljenih sumnji glavnih terapijskih skupina lijekova ATK klasifikacije C napravljena je koristeći hi-kvadrat test. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

Tablica 2. Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje u RH

<b>ATK klasifikacija</b>	<b>Djelatne tvari</b>
<b>- Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje</b>	
<b>C01- Lijekovi s djelovanjem na srce</b>	Amiodaron (5), Ivabradin (11), Dobutamin (4), Vernakalant (1), Izosorbid mononitrat (10), Dopamin (2), Dronedaron (2), Epinefrin (5), Metildigoksin (1), Lidokain (3), Trimetazidin(3), Meksiletin (1), Glicerol trinitrat (1), Norepinefrin (1), Ibuprofen (1), Propafenon (4), Alprostadil (1), Ranolazin (1), Regadenoson (1), Levosimendan (1), Izosorbid dinitrat (1)
<b>C02-Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak</b>	Riociguat (1), Bosentan (10), Moksonidin (8), Doksazosin (9), Urapidil (5), Gvanifacin (1), Macitentan (1), Ambrisentan (1),
<b>C03-Diuretici</b>	Spironolakton (3), Indapamid (7), Eplerenon(6), Torasemid (4), Furosemid (7), Klortalidon (1), Tolvaptam (2)
<b>C04-Periferni vazodilatatori</b>	Pentoksifilin (3)
<b>C05-Lijekovi sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje (vazoprotektivi)</b>	Diosmin+Hesperidin (2), Polikresulen+Cinkokain (2), Natrij tetradecylis sulfat(4), Diosmin (3), Fluokortolon+Lidokain (2), Heparin (2), Heparin+Dekspantenol (2), Heparin+Salicilna kiselina+Metil salicilat (1)
<b>C07-Blokatori beta-aderenergičkih receptora</b>	Atenolol (5), Metoprolol (8), Bisoprolol (29), Karvedilol (15), Bisoprolol+Amlodipin (4), Bisoprolol+Acetilsalicilna kiselina (2), Landiolol (3), Sotalol (1), Esmolol (2), Propranolol (2), Metoprolol+Ivabradin (2), Nebivolol (5), Bisoprolol+Hidroklortiazid (3), Nebivolol+Hidroklortiazid (2)
<b>C08-Inhibitori kalcija (blokatori kalcijских kanala)</b>	Diltiazem (2), Amlodipin (28), Lekarnidipin (6), Nifedipin (2), Verapamil (5), Lacidipin (10), Nimodipin (2), Indapamid+Amlodipin (2), Felodipin (2), Verapamil+Trandolapril (2)

<b>C09-Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav</b>	Telmisartan+Hidroklortiazid (6), Irbesartan (5), Lisinopril (21), Lizinopril+Hidroklortiazid (16), Amlodipin+Valsartan (20), Ramipril+Amlodipin (22), Ramipril (29), Ramipril+Hidroklortiazid (18), Perindopril (13), Perindopril+Amlodipin (14), Kandesartan (12), Cilazapril (4), Kandesartan+Hidroklortiazid (7), Cilazapril+Hidroklortiazid (2), Perindopril+Indapamid (11), Valsartan (18), Perindopril+Indapamid+Amlodipin (8), Valsartan+Hidroklortiazid (17), Olmesartan medoksomil+Hidroklortiazid (8), Irbesartan+Hidroklortiazid (5), Losartan (12), Amlodipin+Valsartan+Hidroklortiazid (8), Azilsartan medoksomil (1), Enalapril (3), Aliskiren (1), Enalapril+Lekarnidipin (4), Fosinopril (2), Zofenopril (2), Enalapril+Hidroklortiazid (3), Telmisartan (11), Sakubitril+Valsartan (2), Trandolapril (10), Losartan+Hidroklortiazid (10), Eprosartan (1), Fosinopril+Hidroklortiazid (1), Telmisartan+Amlodipin (1), Olmesartan medoksomil (6), Felodipin+Ramipril (2), Olmesartan medoksomil+Amlodipin (3), Zofenopril+Hidroklortiazid (1), Bisoprolol+Perindopril (4), Aliskiren+Hidroklortiazid (1), Ramipril+Amlodipin+Hidroklortiazid (4)
<b>C10- Lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi (hipolipemici)</b>	Atorvastatin (40), Simvastatin (30), Amlodipin+Atorvastatin (4), Kolesevelam (1), Ezetimib+Atorvastatin (4), Alirocumab (1), Fenofibrat+Simvastatin (1), Evolocumab (1), Rosuvastatin+Ezetimib (18), Fluvastatin (3), Omega-3 acidorum esteri ethylici 90 (3), Ezetimib+Simvastatin (11), Rosuvastatin (43), Ezetimib (4), Gemfibrozil (1), Fenofibratum (8), Lomitapid (1), Atorvastatin+Perindopril (4), Fenofibrat+Pravastatin (1), Rosuvastatin+Amlodipin (4), Atorvastatin+Perindopril+Amlodipin (5)

---

+ fiksne kombinacije djelatnih tvari

## **4. REZULTATI**

U razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2018. u RH je prijavljeno ukupno 767 sumnji na nuspojavu lijekova iz ATK skupine C. Nuspojave lijekova s obzirom na dob i spol pacijenata te izvori prijave sumnji na nuspojave lijekova prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. Glavne karakteristike prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova

Karakteristika	N (%)
<b>Prijavitelji</b>	
Ljekarnik	375 (48,9)
Liječnik	289 (37,3)
Pacijent	67 (8,7)
Ostali zdravstveni djelatnici	36 (4,7)
<b>Spol pacijenata</b>	
Muški	264 (34,4)
Ženski	482 (62,8)
Nedostaje podatak	21 (2,7)
<b>Dob pacijenata (godine)</b>	
<10	56 (7,3)
10-19	25 (3,3)
20-29	19 (2,5)
30-39	28 (3,7)
40-49	39 (5,1)
50-59	117 (15,3)
60-69	201 (26,2)
>70	185 (24,1)
Nedostaje podatak	97 (12,6)

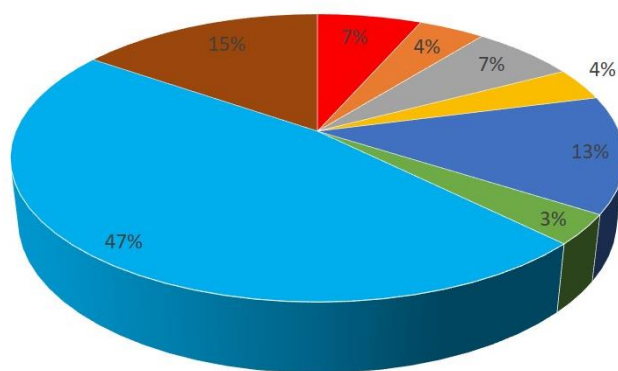
Gotovo polovica zaprimljenih sumnji na nuspojavu lijeka prijavljena je od strane ljekarnika, a najmanji broj od strane ostalih zdravstvenih djelatnika (liječnika dentalne medicine ili medicinskih sestara). Pacijenti koji su sumnjali na nuspojavu lijeka su dominantno bili ženskog spola, a u 50,3 % prijava se radilo o pacijentima starije životne dobi (stariji od 60 godina). (Tablica 3.)

Od 133 djelatne tvari registrirane na RH tržištu, za njih 91 je prijavljena barem jedna sumnja na nuspojavu lijeka. Najveći broj prijava zaprimljen je za ramipril, 43 prijave, što čini ukupno 5,6 % od ukupnog broja zaprimljenih sumnji. Sedam djelatnih tvari s najvećim brojem prijava prikazano je u Tablici 4., a ukupno čine 30,7% svih prijavljenih nuspojava.

Tablica 4. Djelatne tvari s najvećim brojem prijavljenih sumnji na nuspojavu lijeka

Djelatna tvar	N (%)
Ramipril	43 (5,6)
Bisoprolol	35 (4,6)
Rosuvastatin	35 (4,6)
Atorvastatin	33 (4,3)
Amlodipin	31 (4,0)
Amlodipin + Perindopril	31 (4,0)
Amlodipin + Indapamid + Perindopril	28 (3,7)

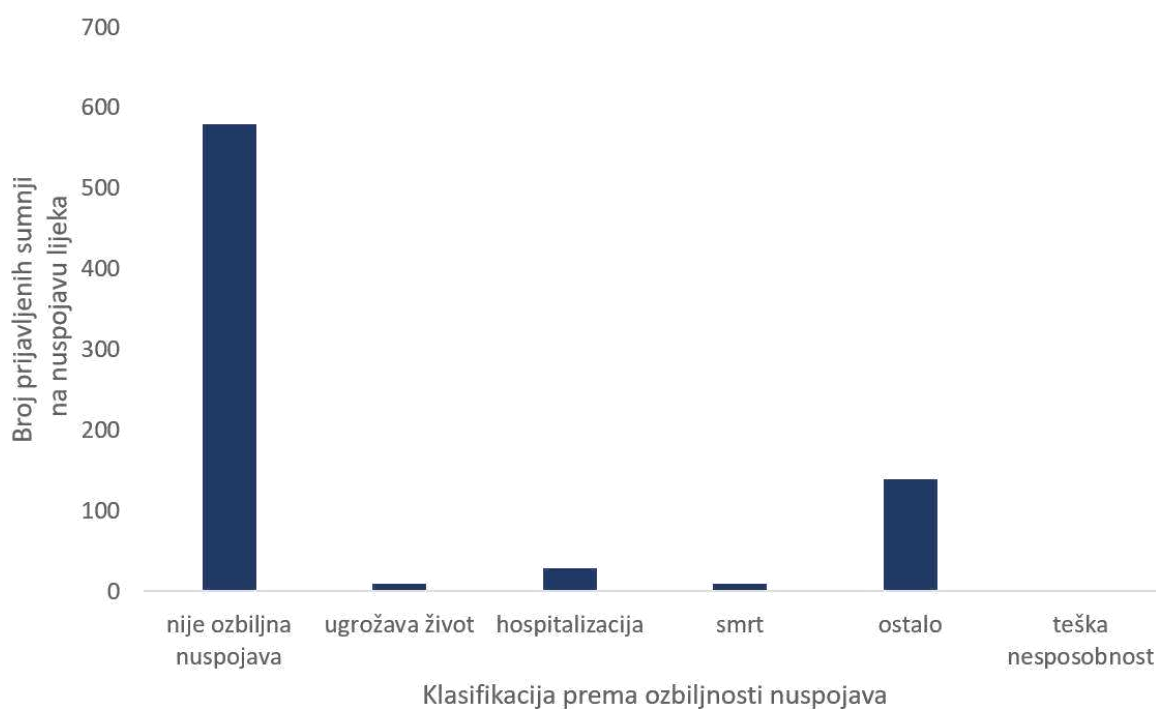
Slika 1. prikazuje udjele broja nuspojava prema pojedinoj glavnoj terapijskoj skupini lijekova unutar ATK klasifikacije C. Koristeći hi-kvadrat test pronađena je statistički značajna razlika u broju prijavljenih nuspojava za terapijsku skupinu C09 – lijekove koji djeluju na renin – angiotenzin, u usporedbi s drugim terapijskim skupinama ( $P < 0,001$ ). Ova skupina lijekova u 2018. godini činila je gotovo polovicu svih prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova iz ATK klasifikacije C. Prema broju prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova iz ATK klasifikacije C na drugome mjestu su hipolipemici (statini), a na trećem mjestu su beta blokatori. Ostalih 5 skupina lijekova čine 25 % svih prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova.



- C01 – Lijekovi s djelovanjem na srce
- C02 – Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak (antihipertenzivi)
- C03 – Diuretici
- C05 – Lijekovi sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje (vazoprotektivi)
- C07 – Blokatori beta-adrenergičkih receptora
- C08 – Inhibitori kalcija (blokatori kalcijevih kanala)
- C09 – Lijekovi koji djeluju na renin -angiotenzinski sustav
- C10 – Lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi (hipolipemici)

Slika 1. Udio broja prijavljenih sumnji na nuspojavu lijeka prema glavnim terapijskim skupinama

Većina prijavljenih sumnji, 75,5%, nije zadovoljavala kriterije ozbiljnosti te nisu svrstane u ozbiljne nuspojave. Raspodjela prema kriterijima ozbiljnosti prikazana je na Slici 2.



Slika 2. Klasifikacija prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova ATK klasifikacije C prema ozbiljnosti



## **5. RASPRAVA**

U 2018. godini najveći broj sumnji na nuspojavu lijekova iz skupine lijekova za srce i krvožilje bio je za lijekove iz glavne terapijske skupine C09 – Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav. Ovaj rezultat može se objasniti činjenicom da su ACE inhibitori jedni od najviše korištenih lijekova u pacijenata s arterijskom hipertenzijom te su uglavnom prva linija prema smjernicama kod različitih populacija pacijenata. Generalno, nuspojave ove skupine lijekova su predvidive i većinom se ne mogu svrstati u kategorije ozbiljnih nuspojava. Međutim, iako su u većini slučajeva nuspojave uzrokovane ACE inhibitorima blage, pacijenti mogu razviti životno ugrožavajuće stanje kao što je angioedem, koji se može javiti bilo kada tijekom terapije ovom skupinom lijekova. Uzimajući u obzir činjenicu da ne postoji laboratorijski test koji bi potvrdio postojanje ACE inhibitorima induciranog angioedema, znanje samog zdravstvenog djelatnika je ključno za prepoznavanje ove opasne, ali ipak rijetke, nuspojave lijekova (71).

U literaturi je uočena povezanost između anafilaktičkog šoka i korištenja ACE inhibitora i beta blokatora. Prethodna istraživanja koja su uključivala ACE inhibitore imala su različite zaključke o povećanju rizika od anafilaktičkog šoka, ali i o povećanju same ozbiljnosti anafilaktičkog šoka, prilikom primjene ove skupine lijekova (72). Ovo istraživanje nije za cilj imalo istražiti dovodi li korištenje ACE inhibitora do povećanog rizika ili ozbiljnosti anafilaktičkog šoka jer bi ovakvo istraživanje imalo ograničenja malog broja pacijenata koji su bili izloženi ACE inhibitorima (samo Republika Hrvatska) i nedovoljnog prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova.

Većina prijavljenih sumnji na nuspojave nije sadržavala kriterije ozbiljnosti te su one svrstane u ne ozbiljne nuspojave. Iznimno je bitno da se prijavljuje i ovaj tip sumnje na nuspojave lijekova, jer se na taj način omogućuju analize učestalosti samih nuspojava, ali i omogućava otkrivanje potencijalnih interakcija između lijekova. Nadalje, ne ozbiljne nuspojave mogu utjecati na adherenciju pacijenata te je bitno određeni tip nuspojava imati u vidu prilikom prepisivanja lijeka pacijentu. Nepravilan odabir lijeka i nastale nuspojave mogu utjecati na kvalitetu života pacijenta te smanjiti njegovu suradljivost (73). Dodatno, potrebno je pacijenta educirati o pravilnoj upotrebi lijeka, ukoliko je moguće prepisati najmanju učinkovitu dozu te objasniti da određene nuspojave mogu biti prolazne i da je omjer koristi i štete povoljan.

U ovom istraživanju pokazano je da su sumnje na nuspojave većinom prijavile osobe ženskog spola. Rezultati istraživanja spontano prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova uglavnom pokazuju veću prevalenciju prijave sumnji na nuspojave lijekova kod žena, bez obzira na ispitivanu farmakološku skupinu lijekova (74).

Prethodna istraživanja koja su uključivala isključivo lijekove iz skupine lijekova za srce i krvožilje imala su različite zaključke vezano za pojavu nuspojava kod muškog i ženskog spola. Primjerice, u istraživanju Sportiella i sur. koje je uključivalo 772 prijavljene sumnje na nuspojave ACE inhibitora i ARB blokatora nisu pronađene razlike u spolu. Štoviše, u navedenom istraživanju su muškarci prijavili nešto veći broj sumnji na nuspojave ovih lijekova (75). Istraživanje Rydberga i sur., koje je uključivalo 1291 prijavljenu sumnju na nuspojavu antihipertenziva, pokazalo je da je veća prevalencija prijavljivanja nuspojava kod žena uočena za sljedeće skupine lijekova - ACE inhibitore, ACE inhibitore u kombinaciji s drugim antihipertenzivima, ARB u kombinaciji s drugim antihipertenzivima, dihidropiridinske blokatore kalcijских kanala, tiazidske diuretike i kalij štedeće diuretike. Uočene nuspojave bile su ovisne o dozi lijeka koji je korišten. U istom su istraživanju samo antagonisti aldosterona imali veću prevalenciju prijavljenih nuspojava u muškaraca nego u žena (76).

Različit učinak antihipertenziva ovisno o spolu pacijenta, a time i nastanak nuspojava i povećan rizik od hospitalizacije, opsežno je istraživano. Uloga farmakokinetike i farmakodinamike ostaje nejasna, kao i utjecaj farmakogenomike na obje te su potrebna daljnja istraživanja. Rezultati velikog istraživanja su pokazali da pojedini lijekovi imaju razliku i do 40% u farmakodinamici i farmakokinetici između spolova, što je dovoljan dokaz da se treba posvetiti posebna pažnja u doziranju lijekova u odnosu na spol da bi se izbjegle neželjene nuspojave te u krajnjoj liniji i hospitalizacija uslijed istih. Različiti učinci spolnih hormona na RAAS, mogu također biti dio objašnjenja za sve veću učestalost prijavljenih nuspojava kod žena. Estrogen, naime, bio on endogenog ili egzogenog podrijetla, potiskuje RAAS za razliku od androgena koji ga pojačavaju (77).

Najznačajnije ograničenje ovog istraživanja, kao i svih istraživanja koja pregledavaju spontano prijavljivanje nuspojava lijeka, jest nedovoljno prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova koje može utjecati na zaključke ovog istraživanja. U Republici Hrvatskoj organizirane su javne kampanje i edukacije kako bi se povećala svjesnost o prijavljivanju nuspojava, kako kod zdravstvenih djelatnika tako i kod samih pacijenata. Nadalje, Agencija za lijekove i medicinske proizvode svake godine na Internet stranicama objavljuje Izvješća o prijavama nuspojava lijekova u Republici Hrvatskoj. Usporedba podataka ovog istraživanja s podacima svih prijavljenih sumnji na nuspojave iz 2018. omogućila bi određivanje udjela nuspojava lijekova koji djeluju na srce i krvožilje u ukupnom broju nuspojava. Međutim, kako zasad nisu dostupni podaci Izvješća za 2018. godinu nisu moguće daljnje analize i usporedbe te je to jedno od ograničenja ovog istraživanja. Nadalje, podaci ovog istraživanja dodatno bi dobili na

značajnosti kada bi se broj prijava sumnji na nuspojavu pojedinog lijeka usporedio s potrošnjom tog lijeka u Republici Hrvatskoj. Međutim, Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini također trenutno nije dostupno. Unatoč navedenim ograničenjima, rezultati ovog istraživanja usporedivi su s prethodnim istraživanjima. Također, ovo istraživanje mora potaknuti buduće i sadašnje zdravstvene djelatnike, kao i pacijente, da prijavljuju sumnje na nuspojave lijekova.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. U 2018. je ukupno prijavljeno 767 sumnji na nuspojavu lijekova koji djeluju na srce i krvožilje.
2. Prijavitelji su u najvećem broju bili ljekarnici.
3. Najveći broj prijava sumnji za nuspojave lijekova bio je za terapijsku skupinu C09 – lijekovi koji djeluju na renin – angiotenzin.
4. Djelatna tvar s najvećim brojem prijava sumnji na nuspojavu lijeka je ramipril.
5. Prijavljene nuspojave u 75,5 % slučajeva nisu bile ozbiljne.
6. Pacijenti koji su prijavili sumnju na nuspojavu lijeka su dominantno bili ženskog spola.
7. U 50,3 % prijava sumnji na nuspojavu se radilo o pacijentima starije životne dobi (stariji od 60 godina).

## **7. SAŽETAK**

**Uvod:** Kardiovaskularne bolesti danas su najčešći uzrok smrtnosti diljem svijeta. Svjetska zdravstvena organizacija ulaže velike napore i novac kako bi se, kombinirano promjenom životnih navika i farmakoterapijom, smanjila smrtnost pacijenata i povećala kvaliteta života. Nuspojave na lijekove neizbježna su posljedica njihovog farmakološkog djelovanja.

**Metode:** Provedena je analiza podataka spontano prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova koji djeluju na srce i krvožilje (ATK skupina C), zatraženih od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Prijave iz 2018. godine su analizirane prema: spolu i dobi pacijenta, prijavitelju, ozbiljnosti, broju lijekova u istodobnoj primjeni te prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove, MedDRA.

**Rezultati:** U razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2018. u RH je prijavljeno ukupno 767 sumnji na nuspojavu lijekova iz ATK skupine C. Polovica zaprimljenih sumnji na nuspojavu lijeka prijavljena je od strane ljekarnika, a najmanji broj od strane ostalih zdravstvenih djelatnika. Pacijenti koji su sumnjali na nuspojavu lijeka su dominantno bili ženskog spola, a u 50,3 % prijava se radilo o pacijentima starije životne dobi (stariji od 60 godina). Od 133 djelatne tvari registrirane na RH tržištu, za njih 91 je prijavljena barem jedna sumnja na nuspojavu lijeka. Najveći broj prijava zaprimljen je za ramipril, 43 prijave, što čini ukupno 5,6 % od ukupnog broja zaprimljenih sumnji. Pronađena je statistički značajna razlika u broju prijavljenih nuspojava za terapijsku skupinu C09 – lijekove koji djeluju na RAAS, u usporedbi s drugim terapijskim skupinama ( $P < 0,001$ ). Ova skupina lijekova u 2018. godini činila je gotovo polovicu svih prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova iz ATK klasifikacije C. Prema broju prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova iz ATK klasifikacije C na drugome mjestu su hipolipemici (statini), a na trećem mjestu su beta blokatori. Ostalih 5 skupina lijekova čine 25 % svih prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova. Većina prijavljenih sumnji, 75,5%, nije zadovoljavala kriterije ozbiljnosti te nisu svrstane u ozbiljne nuspojave.

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja usporedivi su s prethodnim istraživanjima te bi trebali povećati svijest o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova.



## **8. SUMMARY**

**Title:** Analysis of suspected adverse drug reaction reports of drugs used for cardiovascular system

**Introduction:** Cardiovascular diseases are now the most common cause of death worldwide. World Health Organization invests a massive effort and financial funds to control and reduce the appearance of these conditions, both by suggesting changes in lifestyles and use of pharmacotherapy. Adverse drug reactions are the inevitable consequence of drugs pharmacological action.

**Methods:** We conducted a data analysis of spontaneously reported suspected adverse drug reactions of cardiovascular drugs provided by Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED). Reports were analyzed by: gender and age of patients, reporter qualification, seriousness, number of medications in concurrent therapy and by classification.

**Results:** In the period from January 1st 2018 until December 31st 2018 in Republic of Croatia there have been a total of 767 suspected adverse drug reactions of group C (ATC classification). Half of the adverse drug reactions were reported by pharmacist and fewest numbers were reported from other health care professionals. Most of the patients were women and in 50.3% of reports patients were older than 60 years. From 133 active substances registered in Croatian market, 91 had at least one reported adverse drug reaction. The greatest number of reports was received for ramipril, 43 reports, which is 5.6% of total number of received reports. Statistically, there was a significant difference found in number of reported adverse drug reactions of therapeutic class C09 - drugs acting on RAAS in comparison to other therapeutic classes ( $P < 0.001$ ). This class of drugs in 2018. made almost a half of total reported adverse drug reactions from ATC C classification. According to the number of reported adverse drug reactions from ATC C classification in second place are hypolipemics (statins), and in third place are beta blockers. Other 5 groups combined made 25% of total reported adverse drug reactions. Most of the reported adverse drug reactions, 75.5% of them, did not fulfill the criteria of seriousness and therefore were not classified as serious.

**Conclusion:** Results of the present study are comparable with previous research and should raise awareness of adverse drug reaction reporting practice importance.

## **9. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, i sur. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):568-77.
2. Hendrani AD, Tolulope A, Quispe R, Jones SR, Stone NJ, Blumenthal RS i sur. Dyslipidemia management in primary prevention of cardiovascular disease: Current guidelines and strategies. *World J Cardiol*. 2016;8(2):201-10.
3. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, i sur. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132(17):1667-78.
4. Dugani S, Gaziano TA. 25 by 25: Achieving Global Reduction in Cardiovascular Mortality. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(1):10.
5. Thomas A, Gaziano M. *Epidemiology of Cardiovascular Disease*. U: Longo D, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, urednici. *Harrison's principles of internal medicine*. 20. izdanje. New York: Mc Graw Hill; 2018. str. 1662-67.
6. Malloy J, Kane MP. *Lijekovi za liječenje dislipidemija*, U: Katzung BG, Maters SB, Trevor AJ, urednici. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 612-18.
7. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, i sur. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):e354-471.
8. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, i sur. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375(9711):283-93.
9. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, i sur. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or

three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J.* 2011;32(17):2125-34.

10. Sossalla S, Wagner S, Rasenack EC, Ruff H, Weber SL, Schondube FA, et al. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts--role of late sodium current and intracellular ion accumulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;45(1):32-43.

11. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.

12. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.

13. Fox KA. European Society of Cardiology Congress 2013 highlights. *Future Cardiol.* 2014;10(1):23-6.

14. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin.* 2017;13(3):417-26.

15. Khder Y, Shi V, McMurray JJV, Lefkowitz MP. Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:133-65.

16. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell.* 2001;104(4):569-80.

17. Kleber AG, Saffitz JE. Role of the intercalated disc in cardiac propagation and arrhythmogenesis. *Front Physiol.* 2014;5:404.

18. Knollmann BC, Roden DM. A genetic framework for improving arrhythmia therapy. *Nature.* 2008;451(7181):929-36.

19. Alabed S, Sabouni A, Providencia R, Atallah E, Qintar M, Chico TJ. Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for supraventricular tachycardia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD005154.

20. Meling TR. Adenosine-Assisted Clipping of Intracranial Aneurysms. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;129:11-8.
21. Van Herendael H, Dorian P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:465-72.
22. Pamukcu B, Lip GY. Dronedaron or amiodarone for rhythm control for atrial fibrillation: implications from the DIONYSOS study. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(17):2775-8.
23. Eschenhagen T. Treatment of Hypertension. U: Brunton LL, Randa HD, Knollmann BC urednici. *The pharmacological basis of therapeutics.* 13. izdanje. New York: Mc Graw Hill; 2018. str. 518-36.
23. Baker WL. Treating arrhythmias with adjunctive magnesium: identifying future research directions. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(2):108-17.
24. van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ, Post MC, Mager JJ. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;22:163-8.
25. Belge C, Delcroix M. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the dual endothelin receptor antagonist macitentan: clinical evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466618823440.
26. Surie S, Reesink HJ, Marcus JT, van der Plas MN, Kloek JJ, Vonk-Noordegraaf A, i sur. Bosentan treatment is associated with improvement of right ventricular function and remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Cardiol.* 2013;36(11):698-703.
27. Silva J, Silva CM, Cruz F. Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: do we have a standard? *Curr Opin Urol.* 2014;24(1):21-8.
28. Wang Y, Liu C, He X, Li Y, Zou Y. Effects of metoprolol, methyldopa, and nifedipine on endothelial progenitor cells in patients with gestational hypertension and preeclampsia. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019. doi: 10.1111/1440-1681.13063.
29. Kenna JG, Stahl SH, Eakins JA, Foster AJ, Andersson LC, Bergare J, i sur. Multiple compound-related adverse properties contribute to liver injury caused by endothelin receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(2):281-90.

30. Kaplan SA, Lee JY, Meehan AG, Kusek JW. Time Course of Incident Adverse Experiences Associated with Doxazosin, Finasteride and Combination Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: The MTOPS Trial. *J Urol*. 2016;195(6):1825-9.
31. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 5):419-31.
32. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):5-13.
33. Salhiyyah K, Forster R, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD005262.
34. Giannini I, Amato A, Basso L, Tricoli N, Marranci M, Pecorella G, *i sur*. Flavonoids mixture (diosmin, troxerutin, hesperidin) in the treatment of acute hemorrhoidal disease: a prospective, randomized, triple-blind, controlled trial. *Tech Coloproctol*. 2015;19(6):339-45.
35. De Caterina AR, Leone AM. Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(10):1433-8.
36. Andreasen C, Andersson C. Current use of beta-blockers in patients with coronary artery disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(6):382-9.
37. Hwang CW, Gamble G, Marchick M, Becker TK. A case of refractory ventricular fibrillation successfully treated with low-dose esmolol. *BMJ Case Rep*. 2019;12(3).
38. Lama PJ. Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers: an evidence-based assessment. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(5):749-60.
39. Khouri C, Jouve T, Blaise S, Carpentier P, Cracowski JL, Roustit M. Peripheral vasoconstriction induced by beta-adrenoceptor blockers: a systematic review and a network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(2):549-60.
40. Tocci G, Battistoni A, Passerini J, Musumeci MB, Francia P, Ferrucci A, *i sur*. Calcium channel blockers and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20(2):121-30.
41. Minatoguchi S. Vasospastic angina and Ca channel blockers. *Curr Hypertens Rev*. 2013;9(3):219-23.
42. Alabed S, Sabouni A, Providencia R, Atallah E, Qintar M, Chico TJ. Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for supraventricular tachycardia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD005154.

43. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjong Ghogomu E, Wells GA, i sur. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD000467.
44. Dimou C, Antza C, Akrivos E, Doundoulakis I, Stabouli S, Haidich AB, i sur. A systematic review and network meta-analysis of the comparative efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2019;33(3):188-201.
45. Buksa M. Trandolapril in the prevention of the sequelae of left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarct. *Med Arh.* 2000;54(2):103-6.
46. Sawhney JP. Angiotensin converting enzyme inhibitors In acute myocardial infarction--a review. *Indian Heart J.* 2011;63(1):71-8.
47. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(6):319-30.
48. Zanatta E, Polito P, Favaro M, Larosa M, Marson P, Cozzi F, i sur. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmun Rev.* 2018;17(9):882-9.
49. Yilmaz I. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. *Turk Thorac J.* 2019;20(1):36-42.
50. Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, Werner B, Stoeber ZM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Am J Med.* 2015;128(2):120-5.
51. Omboni S, Volpe M. Management of arterial hypertension with angiotensin receptor blockers: Current evidence and the role of olmesartan. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(6):e12471.
52. Huang Q, Li K, Li M, Xu G. Comparisons of Three Main Treatments on Renoprotective Effects in Diabetes Mellitus. *Iran J Kidney Dis.* 2019;13(1):36-47.
53. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, i sur. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9(3):e002744.



54. Wagatsuma Y, Naritaka Y, Shimakawa T, Kanako H, Keiichiro I, Shunichi S, i sur. Clinical usefulness of the angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(68):171-4.
55. Zhao D, Wang ZM, Wang LS. Prevention of atrial fibrillation with renin-angiotensin system inhibitors on essential hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Biomed Res*. 2015;29(6):475-85.
56. Kim H, Baik SY, Yang SJ, Kim TM, Lee SH, Cho JH, i sur. Clinical experiences and case review of angiotensin II receptor blocker-related angioedema in Korea. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(1):115-22.
57. Polifka JE. Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(8):576-98.
58. Esteras R, Perez-Gomez MV, Rodriguez-Osorio L, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B. Combination use of medicines from two classes of renin-angiotensin system blocking agents: risk of hyperkalemia, hypotension, and impaired renal function. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(4):166-76.
59. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension*. 2002;39(1):E1-8.
60. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, i sur. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
61. Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs*. 2007;67(12):1767-92.
62. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, i sur. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD004816.
63. Najib J. Fenofibrate in the treatment of dyslipidemia: a review of the data as they relate to the new suprabioavailable tablet formulation. *Clin Ther*. 2002;24(12):2022-50.

64. Smith BA, Wright C, Davidson M. Role of Ezetimibe in Lipid-Lowering and Cardiovascular Disease Prevention. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(12):72.
65. Kuhnast S, Louwe MC, Heemskerk MM, Pieterman EJ, van Klinken JB, van den Berg SA, et al. Niacin Reduces Atherosclerosis Development in APOE\*3Leiden.CETP Mice Mainly by Reducing NonHDL-Cholesterol. *PLoS One.* 2013;8(6):e66467.
66. Upreti S, Fayyaz B, Bongu RP. Anti-HMG-CoA reductase myopathy, an undesirable evolution of statin induced myopathy: a case report. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019;9(1):33-5.
67. Wang D, Wang Y. Fenofibrate monotherapy-induced rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism: A rare case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(14):e0318.
68. Knodel LC, Talbert RL. Adverse effects of hypolipidaemic drugs. *Med Toxicol.* 1987;2(1):10-32.
69. Laroche ML, Batz A, Geniaux H, Fechant C, Merle L, Maison P. Pharmacovigilance in Europe: Place of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in organisation and decisional processes. *Therapie.* 2016;71(2):161-9.
70. Glamoclija U, Tubic B, Kondza M, Zolak A, Grubisa N. Adverse drug reaction reporting and development of pharmacovigilance systems in Bosnia and Herzegovina, Croatia, Serbia, and Montenegro: a retrospective pharmacoepidemiological study. *Croat Med J.* 2018;59(3):124-31.
71. Jackeviciute J, Pilvinis V, Pilviniene R. Fatal outcome of late-onset angiotensin-converting enzyme inhibitor induced angioedema: A case report. *Medicine.* 2018;97(31):e11695.
72. Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Perez-Fernandez E, Grifol-Clar E, Moro-Moro M, Rosado-Ingelmo A. Relationship Between Anaphylaxis and Use of Beta-Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):879-97.
73. Rolfes L, van Hunsel F, Taxis K, van Puijenbroek E. The Impact of Experiencing Adverse Drug Reactions on the Patient's Quality of Life: A Retrospective Cross-Sectional Study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2016;39(8):769-76.

74. Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J, Rottenkolber D, Farker K, Drewelow B, i sur. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug Saf.* 2014;37(4):225-35.
75. Sportiello L, Rafaniello C, Sullo MG, Nica M, Scavone C, Bernardi FF, i sur. No substantial gender differences in suspected adverse reactions to ACE inhibitors and ARBs: results from spontaneous reporting system in Campania Region. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(sup2):101-7.
76. Rydberg DM, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, von Euler M, Malmstrom RE. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(9):1165-73.
77. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2002;53(3):672-7.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Zvonimir Frane Hajder

Datum i mjesto rođenja: 13. ožujka 1993. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Reićeveva 10, 21 000 Split, Hrvatska

E-adresa: [zfhajder@yahoo.com](mailto:zfhajder@yahoo.com)

## OBRAZOVANJE

1999. – 2007. Osnovna škola Marjan, Split

2007. – 2011. NKG Don Frane Bulić, Split

2013. – 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom i dobro poznavanje talijanskog jezika

Posjedovanje organizacijskih i socijalnih vještina

Višegodišnje radno iskustvo u HNK Split, TZ grada Splita i Muzej grada Splita

Član futsal ekipe MEFST Medicinskog fakulteta u Splitu

Član civilne zaštite grada Splita

Vozač B kategorije