

Prikladnost uporabe niskih doza acetilsalicilatne kiseline u osoba starije životne dobi

Ingula, Ana

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

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:163:600477>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Ingula

**PRIKLADNOST UPORABE NISKIH DOZA
ACETILSALICILATNE KISELINE U OSOBA
STARIJE ŽIVOTNE DOBI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Specijalistički rad obranjen je dana 12.9.2024. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, red. prof. u mir.

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić

KB Dubrava

Rad ima 33 lista.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić.

Veliko hvala izv. prof. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić na stručnom mentorstvu, susretljivosti, jasnim uputama i velikoj pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i ljubavi.

1 SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je procijeniti prikladnost primjene niskih doza acetilsalicilatne kiseline (ASK) na uzorku nehospitaliziranih bolesnika starije životne dobi, tj. ustanoviti terapijske probleme vezane za ASK. Specifični ciljevi su: 1. Utvrditi udio bolesnika koji imaju prikladno propisanu ASK u terapiji i analizirati prikladne indikacije, 2. Utvrditi udio bolesnika koji imaju neprikladno propisanu ASK i razloge neprikladnog propisivanja ASK, 3. Utvrditi udio bolesnika koji imaju indikaciju za ASK, ali im nije propisana.

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno na uzorku 391 bolesnika starije životne dobi u okviru EuroAgeism Horizon 2020 projekta. Podaci su prikupljeni u javnim ljekarnama pomoću upitnika razvijenog za potrebe ovog istraživanja. Na temelju smjernica za primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja vodećih kardioloških društava sastavljeni su kriteriji prema kojima se odlučivalo o prikladnosti propisivanja i problemima u terapiji ASK kod bolesnika koji ju koriste.

Rezultati: U ispitivanju je sudjelovao ukupno 391 ispitanik (143 muškaraca i 248 žena). Prosječna dob ispitanika je bila 74,33 (SD=10,65) godine, a u terapiji su imali prosječno šest lijekova. ASK je koristilo 73 (18,67%) ispitanika. Prema sastavljenim kriterijima, 41 (56,16%) je imao indikaciju za primjenu, a 32 (43,84%) nisu imala indikaciju za prikladno propisivanje ASK. 38 (52,05%) je bilo u povećanom riziku od krvarenja, od kojih 22 (57,89%) nisu imali propisan inhibitor protonske pumpe (IPP). 23 ispitanika (22,33%) s kardiovaskularnom bolešću (KVB) i indikacijom za antiagregacijsku terapiju, ASK nije bila propisana (niti drugi antiagregacijski lijek ili antikoagulans).

Zaključak: Rezultati istraživanja upućuju na značajan udio ispitanika u kojih propisivanje i korištenje ASK nije u skladu s važećim smjernicama kardioloških društava te na potrebu za racionalnijim korištenjem ASK u osoba starije životne dobi budući su one u povećanom riziku od nuspojava povezanih s krvarenjem, a istovremeno i najčešći korisnici ovog lijeka.

2 SUMMARY

Objectives: The aim of this research was to assess the appropriateness of low-dose acetylsalicylic acid (ASA) use in a sample of non-hospitalized elderly patients, i.e. to establish therapeutic problems related to low-dose ASA. The specific objectives were: 1. To determine the proportion of patients who had appropriately prescribed ASA in therapy and to analyze the appropriate indications, 2. To determine the proportion of patients who had inappropriately prescribed ASA and the reasons for inappropriate ASA prescribing, 3. To determine the proportion of patients who had an indication for ASA, but was not prescribed.

Patients and methods: The research was conducted on a sample of 391 elderly patients as part of the EuroAgeism Horizon 2020 project. Data were collected in community pharmacies using a questionnaire developed for the purposes of this research. Based on the guidelines for the primary and secondary prevention of cardiovascular events of the leading cardiology societies, criteria were drawn up according to which decisions were made on the appropriateness of prescribing and problems in ASA therapy in patients who use it.

Results: A total of 391 patients (143 men and 248 women) participated in the study. The average age was 74.33 (SD=10.65) years, and they had an average of six drugs in their therapy. ASA was used by 73 (18.67%) patients. According to the compiled criteria, 41 (56.16%) had an indication for use, and 32 (43.84%) did not have an indication for the appropriate prescription of ASA. 38 (52.05%) were at increased risk of bleeding, of which 22 (57.89%) did not have a proton pump inhibitor (PPI). 23 patients (22.33%) with cardiovascular disease (CVD) were not prescribed ASA (nor other antiplatelet drugs or anticoagulants).

Conclusion: The research results point to a significant proportion of patients in whom the prescription and use of ASA is not in accordance with the current guidelines of cardiology societies and the need for more rational use and administration of ASA to elderly patients, since they are at increased risk of side effects related to bleeding, and at the same time, they are the most frequent users of this drug.

3 SADRŽAJ

1 SAŽETAK	I
2 SUMMARY	III
3 SADRŽAJ	V
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1. ACETILSALICILATNA KISELINA	2
1.1.1 ACETILSALICILATNA KISELINA U PRIMARNOJ PREVENCIJI KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA	4
1.1.2 ACETILSALICILATNA KISELINA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA	5
1.1.3 ACETILSALICILATNA KISELINA U PERIFERNOJ ARTERIJSKOJ BOLESTI 7	
1.2. OSOBE STARIJE ŽIVOTNE DOBI.....	8
1.2.1 PROMJENE U FARMAKOKINETICI.....	8
1.2.2 PROMJENE U FARMAKODINAMICI	10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	11
3. ISPITANICI I METODE	12
4. REZULTATI.....	14
4.1. DEMOGRAFSKI PODACI.....	14
4.2. LIJEKOVI U TERAPIJI.....	14
4.3. INDIKACIJE	16
4.4. PRIKLADNOST PRIMJENE ASK.....	17
4.5. PROBLEMI SIGURNOSTI PRIMJENE ASK	18
5. RASPRAVA.....	20
5.1. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA	23

6. ZAKLJUČAK	24
7. LITERATURA.....	25
8. ŽIVOTOPIS	33

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći su uzrok smrti u svijetu unatoč velikom napretku u njihovoj prevenciji i liječenju. Predstavljaju globalni zdravstveni teret koji zahvaća i razvijene i nerazvijene zemlje, iako tri četvrtine smrtnih slučajeva nose srednje razvijene i nerazvijene zemlje. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, prosječno godišnje od KVB umre oko 18 milijuna ljudi, što čini oko 31% svih smrtnih slučajeva u svijetu, od kojih je 85% od srčanog ili moždanog udara (1). U Europi i SAD-u smrtnost od koronarne bolesti srca se smanjila od sredine 1990-ih zbog napretka u akutnoj skrbi, međutim prevalencija bolesti i dalje raste zbog sveukupnog starenja populacije, povećanja kardiovaskularnih (KV) čimbenika rizika te povećanog preživljavanja KV događaja. Brojna klinička ispitivanja potvrđuju učinkovitost acetilsalicilatne kiseline (ASK), statina i antihipertenziva u smanjenu rizika od KV događaja i ukupne smrtnosti u sekundarnoj prevenciji (2).

ASK jedan je od najviše korištenih lijekova u svijetu, a 2020. u Hrvatskoj je bila na prvom mjestu najkorištenijih lijekova (3). Njezina antiagregacijska, analgetska, antipiretska i protuupalna svojstva poznata su i potvrđena kliničkim studijama već dugi niz godina. Zbog svoje velike učinkovitosti u inhibiciji agregacije trombocita, a niske cijene, nije iznenađujuće što je omiljeni lijek izbora (4). Iako se jako velika važnost daje prevenciji KVB, postoji sumnja da je upotreba ASK ipak suboptimalna. U jednom ispitivanju u SAD-u 2013. tako je pokazano da od 18 000 pacijenata s indikacijom, 30% nije uzimalo ASK (5). S druge strane, njezina primjena treba ipak biti pod kontrolom liječnika budući da nije potpuno bezazlena. Najveći rizik kod primjene ASK je krvarenje te je ono posebno povećano kod starijih osoba (6).

1.1. ACETILSALICILATNA KISELINA

Za razliku od ostalih nesteroidnih antireumatika (NSAR), ASK se kovalentno veže na enzim ciklooksigenazu 1 (COX-1) i time ireverzibilno inhibira stvaranje tromboksana A₂ koji je važan za aktivaciju trombocita. Do tog učinka dolazi već pri nižim dozama ASK (75 – 150 mg). Veće doze dovode do inhibicije i COX-2 čime se postiže analgetski i antipiretski učinak. COX-1 također je prisutna i u sluznici želuca gdje je odgovorna za sintezu citoprotektivnih prostaglandina. Upravo zbog toga dolazi do gastrointestinalnih (GI) nuspojava NSAR pa tako i ASK među kojima su najčešće krvarenje iz gornjeg dijela GI sustava, ulceracije želuca i duodenuma, erozije sluznice želuca, gastritis, mučnina, dispepsija itd. Također je povećan rizik i od intrakranijalnog krvarenja. Pacijenti koji su u povećanom riziku od krvarenja su oni stariji od 70 godina, oni koji uzimaju veće doze ASK ili ostale lijekove koji povećavaju rizik od GI krvarenja (npr. NSAR i inhibitore ponovne pohrane serotonina, steroide, oralne antikoagulanse), infekcija *Helicobacter pylori* te oni koji su već imali GI ili druga krvarenja, ulceracije ili perforacije GIT-a, trombocitopeniju, koagulopatiju, kroničnu bubrežnu bolest (7).

Primjena niskih doza ASK dovodi do statističkog i kliničkog smanjenja rizika od KV događaja u sekundarnoj prevenciji. To je pokazano i jednom velikom metaanalizaom koja je uključivala 287 randomiziranih kliničkih studija na 135 000 visokorizičkih pacijenata (s akutnom ili prethodnom vaskularnom bolesti) koji su uzimali antiagregacijsku terapiju, najčešće ASK. Antiagregacijska terapija smanjila je rizik od bilo kojeg ozbiljnog vaskularnog događaja za oko jednu četvrtinu, nefatalnog infarkta miokarda (IM) za jednu trećinu, nefatalnog moždanog udara za jednu četvrtinu, a vaskularna smrtnost smanjena je za jednu šestinu. Kod takvih pacijenata korist od uzimanja antiagregacijske terapije značajno je nadmašila rizik od ozbiljnog ekstrakranijalnog krvarenja.

Najviše korišteni lijek bila je ASK te je pokazano da nema značajne razlike u učinkovitosti između niskih doza (75 – 100 mg na dan) i visokih (160 – 325 mg na dan) (8). Budući da se povećanjem doze ne postiže dodatna korist, a raste porast klinički značajnog krvarenja (za oko 2% uz 100 mg, 2,8% uz 100 – 200 mg i 3,7% uz > 200 mg na dan), gornja preporučena granica je 100 mg na dan (9). Provedena je još jedna metaanaliza ozbiljnih vaskularnih događaja (IM, moždani udar ili vaskularna smrt) i velikih krvarenja u šest ispitivanja primarne prevencije (95 000 pojedinaca s niskim prosječnim rizikom) i 16 ispitivanja sekundarne prevencije (17 000 pojedinaca s visokim prosječnim rizikom) koji su uspoređivali učinak ASK naspram placeba. U ispitivanjima primarne prevencije terapija ASK je dovela do smanjenja nefatalnog IM s 0,23% na 0,18% godišnje, što je statistički značajno i iznosi 20% smanjenja rizika. Ukupni učinak na moždani udar nije bio značajan kao ni na vaskularni mortalitet. Međutim, došlo je do povećanja GI i ekstrakranijalnih krvarenja sa 0,07% na 0,10% godišnje. U ispitivanjima sekundarne prevencije, ASK dovela je do većeg apsolutnog smanjenja ozbiljnih vaskularnih događaja (s 8,2% na 6,7 % godišnje), ukupnog moždanog udara za jednu petinu (s 2,54% na 2,08% godišnje) i koronarnih događaja (s 5,3% na 4,3% godišnje). U oba ispitivanja nije bilo razlike u učinku između muškaraca i žena (10).

Dispepsija, bol u probavnom sustavu i abdomenu, upala probavnog sustava, krvarenje u probavnom traktu i urogenitalno krvarenje u Sažetku opisa svojstava lijeka navedene su kao česte nuspojave što znači da se javljaju u $\geq 1/100$ i $<1/10$ slučajeva (11). Komplikacije krvarenja iz GI sustava mogu biti vrlo ozbiljne te ih se ne smije zanemariti. Za svakog pacijenta individualno treba procijeniti omjer koristi i rizika od uzimanja ASK što u kliničkoj praksi često predstavlja izazov. Pacijenti koji konstantno uzimaju niske doze ASK imaju 2,5 puta veći rizik od GI krvarenja od onih koji ju ne uzimaju (12). Druge studije su pokazale da je incidencija ukupnog GI krvarenja

0,48-3,64 slučajeve na 1000 osoba godišnje (7). Veća je učestalost krvarenja iz donjeg dijela GI sustava, iako su krvarenja iz gornjeg dijela ozbiljnija i više zahtijevaju hospitalizaciju (13).

Rizik je povećan kod istovremenog uzimanja ASK i već navedenih lijekova, a može se smanjiti primjenom inhibitora protonske pumpe (IPP) te su oni učinkovitiji od antagonista H₂ receptora (14). U deset godina kako se propisivanje IPP uz ASK povećalo, tako se smanjila i učestalost krvarenja, ali s većim utjecajem na gornji, nego na donji dio GI sustava. Najveće smanjenje krvarenja iz gornjeg dijela primijećeno je kod starijih pacijenata (>80 godina) (15).

1.1.1 ACETILSALICILATNA KISELINA U PRIMARNOJ PREVENCIJI KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA

Zbog svog vrlo učinkovitog antiagregacijskog mehanizma djelovanja, korištenje ASK u sekundarnoj prevenciji daleko nadmašuje rizike kod pacijenata kod kojih nije kontraindicirana. Međutim, upotreba u primarnoj prevenciji i dalje nije jednoznačna. S obzirom da kliničke studije nisu pokazale da smanjenje rizika od prvog IM za 20% nadmašuje rizike (mali, ali značajan porast od GI krvarenja), vodeća kardiološka društva ne preporučaju rutinski primjenu u primarnoj prevenciji (16). Prema smjernicama Američkog kardiološkog društva primjena ASK može se razmotriti kod pacijenata bez KVB u dobi između 40 i 70 godina koji su u velikom riziku od KV događaja, a nemaju povećan rizik od krvarenja. Pacijentima starijim od 70 godina rutinska primjena se ne preporuča, kao ni bilo kojim pacijentima s povećanim rizikom od krvarenja. Kod pacijenata starijih od 70 godina općenito je povećan rizik od krvarenja pa ASK može biti štetna, dok kod mlađih od 40 godina nema dovoljno dokaza o omjeru koristi i rizika. Međutim, u određenim slučajevima kad je KV rizik jako velik i drugim mjerama se ne može

smanjiti (npr. obiteljska povijest preranog IM, nemogućnost postizanja ciljne vrijednosti lipida, krvnog tlaka ili glukoze ili značajno povećanje kalcija u koronarnoj arteriji) može se uzeti u obzir primjena ASK kao profilakse (17).

Prema europskim smjernicama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti ASK može se primijeniti kod pacijenata s dijabetesom koji su u visokom ili vrlo visokom KV riziku. U ostalim slučajevima također se ne preporuča kao primarna prevencija. Prijašnje studije su pokazivale određenu korist ASK u smanjenju rizika od KV događaja u primarnoj prevenciji, međutim novije studije pokazuju vrlo mali ili nikakav utjecaj ASK na KVB kod „zdravih“ pacijenata, a povećan rizik od krvarenja (18). Meta-analiza iz 2009. pokazuje 12% smanjenje ozbiljnih KV događaja u primarnoj prevenciji, dok suprotno tome, tri studije iz 2018. nisu pokazale korist ASK u smanjenju rizika, osim kod pacijenata s dijabetesom (10, 19).

1.1.2 ACETILSALICILATNA KISELINA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA

ASK u niskim dozama u Hrvatskoj je odobrena za sekundarnu prevenciju srčanog udara kod osoba koje su ga već imale, moždanog udara kod osoba koje su ga već imale te za sprečavanje tromboembolije nakon operativnih ili intervencijskih zahvata na krvnim žilama. Primjenjuje se za dugotrajno liječenje i na preporuku liječnika (11).

Srčani udar, odnosno akutni infarkt miokarda, može se manifestirati sa ili bez elevacije ST segmenta na elektrokardiogramu (STEMI i NSTEMI). Kod STEMI dolazi do potpunog začepjenja koronarne arterije ugruškom, dok je kod NSTEMI arterija samo djelomično sužena

ugruškom. Zajedno s nestabilnom anginom pektoris, STEMI i NSTEMI ubrajaju se u akutni koronarni sindrom (AKS). Nakon AKS svim pacijentima se preporuča dvojna antiagregacijska terapija barem 12 mjeseci nakon događaja, a sastoji se od ASK 75-100 mg te P2Y12 inhibitora. Kao dodatne mjere smanjenja rizika preporuča se i intenzivna terapija statinima, beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima te nefarmakološke mjere (20). Prema europskim smjernicama, kod svih pacijenata ASK nastavlja se koristiti doživotno, dok se kod visokorizičnih terapija P2Y12 inhibitorom uz ASK može produžiti do maksimalno 3 godine nakon KV događaja. Pacijentima koji su u riziku od GI krvarenja preporuča se davati IPP, a u onih koji su u riziku od ozbiljnih krvarenja terapija P2Y12 inhibitorom može se skratiti na 6 mjeseci (21).

Kod pacijenata na terapiji oralnim antiokoagulansom (OAC) i STEMI trojna terapija u formi OAC, ASK i P2Y12 inhibitora, ovisno o odnosu rizika od krvarenja i rizika od ishemije, može se davati do 6 mjeseci. Terapija se nastavlja dalje sa OAC i ASK ili P2Y12 inhibitorom idućih 6 mjeseci. Nakon 12 mjeseci u terapiji ostaje samo OAC (21). Kod pacijenata sa NSTEMI koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji trojna terapija daje se do tjedan dana ili najviše mjesec dana te dalje nastavlja OAC i jedan antiagregacijski lijek (najčešće klopidogrel) ovisno o rizicima 6 ili 12 mjeseci. Nakon 12 mjeseci dalje se nastavlja samo s OAC (22, 23).

U sekundarnoj prevenciji moždanog udara, ako nema indikacije za antikoagulans (npr. atrijska fibrilacija) preporuča se antiagregacijska terapija. Kombinirana terapija antikoagulansom i antiagregacijskim lijekom se ne preporuča (24). Od antiagregacijskih lijekova koristi se ASK ili klopidogrel, pri čemu se najčešće koristi ASK. Dvojna antiagregacijska terapija može se davati u određenim slučajevima kad nema povećanog rizika od krvarenja i to do 21 dan od moždanog udara. Dalje se nastavlja terapija samo jednim antiagregacijskim lijekom (ASK ili klopidogrelom) (25).

1.1.3 ACETILSALICILATNA KISELINA U PERIFERNOJ ARTERIJSKOJ BOLESTI

Periferna arterijska bolest (PAB) je kronična progresivna aterosklerotska bolest koja dovodi do djelomične ili potpune periferne vaskularne okluzije. Aterosklerotski plakovi sužavaju lumen arterija što ograničava protok krvi do distalnih ekstremiteta. Obično zahvaća abdominalnu aortu, ilijačne arterije, donje, a povremeno i gornje ekstremitete. Smanjeni protok krvi dovodi do privremene ishemije mišića nogu tijekom napora što uzrokuje bol u bedrima ili listovima tijekom hodanja, tj. intermitentne klaudikacije. Bolesnici s PAD-om mogu imati različitu prezentaciju bolesti i tijekom, pri čemu neki ostaju asimptomatski, a drugi napreduju do arterijske ulceracije, klaudikacije, ishemije ekstremiteta u mirovanju i gubitka udova. PAD je kardiovaskularna bolest, povezana s visokorizičnim fatalnim i nefatalnim kardiovaskularnim događajima, kao što su IM i moždani udar (26). Pogađa do 20% pacijenata starijih od 60 godina, dok samo 10% ima intermitentne klaudikacije, 50% ima razne druge simptome netipične klaudikacijama, a 40% ih nema simptome uopće. Liječenje uključuje promjene načina života: prestanak pušenja i terapiju vježbanja pod nadzorom, te sekundarne lijekove za prevenciju: antiagregacijsku terapiju (uključujući ASK), inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokatore angiotenzinskih receptora i statine. Kiruršku revaskularizaciju treba razmotriti za bolesnike s klaudikacijom koja ograničava stil života i koji imaju neadekvatan odgovor na gore navedene terapije (27).

Prema europskim smjernicama za liječenje PAD, kod stenoze karotidne arterije, bez obzira je li pacijent simptomatski ili ne, daje se jedan antiagregacijski lijek (preporuča se ASK), dok se nakon ugradnje stenta u karotidnu arteriju daje dvojna antiagregacijska terapija (ASK i klopidogrel) barem mjesec dana.

Kod pacijenata s arterijskom bolesti donjih ekstremiteta, antiagregacijska terapija koristi se za sekundarnu prevenciju KV događaja samo kod simptomatskih pacijenata ili onih koji su bili podvrgnuti revaskularizaciji, pri čemu je lijek izbora klopidogrel. Kronična terapija antikoagulansom daje se samo ako postoji dodatna indikacija za njega i može se kombinirati s antiagregacijskim lijekom određeno vrijeme nakon postupka revaskularizacije (28).

1.2. OSOBE STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Starija životna dob definira se nakon 65. godine života. Posljednjih godina bilježi se sve veće starenje stanovništva, pa tako i Hrvatska po udjelu osoba starije životne dobi spada u „staru naciju“ (29, 30). Starenjem svim organima postupno se smanjuje funkcija, npr. smanjen je protok krvi, masa hepatocita, brzina glomerularne filtracije u bubrezima itd. Zbog tih i brojnih drugih promjena u organizmu, starije osobe sklonije su kroničnim bolestima te stoga imaju i puno lijekova u terapiji. Također dolazi do promjena u farmakokinetici i farmakodinamici koje zajedno sa njihovim komorbiditetima i brojnim lijekovima u terapiji (politerapija) čine osobe starije životne dobi posebno rizičnima za razvoj nuspojava te interakcije među lijekovima, pa tako dolazi do padova, hospitalizacija i prerane smrti (31).

1.2.1 PROMJENE U FARMAKOKINETICI

Kod starijih osoba, zbog brojnih fizioloških promjena u organizmu, dolazi i do promjena u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i eliminaciji lijekova (31).

Apsorpcija je često smanjena zbog smanjenog lučenja želučane kiseline i povišenog pH želuca, odgođenog pražnjenja želuca, smanjenog protoka krvi kroz crijeva i smanjene pokretljivosti crijeva. Dodatan problem stvara i metabolizam prvog prolaska kroz jetru nakon apsorpcije lijeka, a prije ulaska u sistemsku cirkulaciju. Kod starijih osoba, zbog smanjene prokrvljenosti u probavnom sustavu, smanjen je i taj metabolizam što može dovesti do povećane bioraspoloživosti određenih lijekova kojima klirens ovisi o hepatičkom krvotoku. S druge strane, metabolizam nekih prolijekova može biti smanjen pa je u sistemske cirkulaciji manja koncentracija aktivnog lijeka (32).

Starenjem dolazi do povećanja masnog tkiva, a smanjenja udjela vode i nemasne tjelesne mase. Zbog povećanja masnog tkiva dolazi do porasta volumena distribucije lipofilnih lijekova te njihovog dužeg zadržavanja u tijelu. Na to se može utjecati smanjenjem učestalosti doziranja takvih lijekova. Zbog smanjenog udjela vode, dolazi do smanjenog volumena distribucije hidrofilnih lijekova i njihove povećane koncentracije u plazmi pa je potrebno smanjiti dozu lijeka. Kod starijih je smanjena i koncentracija albumina u plazmi što utječe na lijekove koji se jako vežu na proteine plazme te je opet potrebna prilagodba doze (32).

U jetri se odvija metabolizam i biotransformacija većine lijekova, a ovisi o protoku krvi kroz jetru, broju jetrenih stanica, aktivnosti enzima i udjelu lijeka koji se veže na proteine plazme. Tu se odvijaju reakcije prve (oksidacija, redukcija i hidroliza pomoću enzima citokroma P450) i druge faze (glukuronidacija, acetilacije i sulfatiranje). U starijoj dobi zbog smanjenog broja hepatocita i protoka krvi kroz jetru smanjuje se i klirens nekih lijekova pa je potrebno prilagoditi dozu (32).

Starenjem se smanjuje broj glomerula u bubregu i glomerularna filtracija, masa bubrega, protok krvi kroz bubrege što utječe na izlučivanje lijekova putem bubrega. Time se smanjuje klirens lijekova koji se izlučuju putem bubrega pa je kod starijih osoba potrebno prilagođavati dozu

takvim lijekovima. Međutim, na bubrežnu funkciju, osim starije dobi utječu i bolesti te politerapija (32).

1.2.2 PROMJENE U FARMAKODINAMICI

Pojam farmakodinamika znači biokemijski i fiziološki utjecaj lijekova na njihovom mjestu djelovanja. Ovisi o koncentraciji lijeka na receptorima te interakciji lijeka i receptora (promjena broja receptora lijeka, afinitetu prema receptoru i staničnom odgovoru). Na farmakodinamiku utječu i dob, spol, etnička pripadnost, genetika i bolesti pojedinca (31). Starenje može dovesti do promjena u gustoći i osjetljivosti receptora, što može utjecati na odgovor na terapiju lijekovima. Neki receptori mogu postati manje osjetljivi, zahtijevajući veće doze lijeka da bi se postigao željeni učinak, dok drugi mogu postati osjetljiviji, što dovodi do povećanog odgovora ili potencijala za neželjene reakcije. Najčešće do promjena u farmakodinamici dolazi kod lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav i kardiovaskularni sustav. Starije osobe su osjetljivije na neke benzodiazepine, anestetike i opioide (33).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti prikladnost primjene ASK na uzorku nehospitaliziranih bolesnika starije životne dobi, tj. ustanoviti terapijske probleme vezane za ASK. Specifični ciljevi su bili:

1. Utvrditi udio bolesnika koji imaju prikladno propisanu ASK u terapiji i ustanoviti prikladne indikacije,
2. Utvrditi razloge neprikladnog propisivanja ASK,
3. Utvrditi udio bolesnika koji imaju indikaciju za ASK, ali im nije propisana.

3. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno kao ne-intervencijsko i opservacijsko, te je dio većeg istraživanja koje se provodi u više europskih zemlja u okviru projekta *Horizon 2020 EuroAgeism*.

Istraživanje je provedeno na uzorku od 391 pacijenta starije životne dobi (>65 godina), na području Zagreba, Istre i Slavonije. Podaci su prikupljeni u javnoj ljekarni, u razdoblju od ožujka 2019. do ožujka 2020. Uključni kriteriji bili su starija životna dob (pacijenti stariji od 65 godina) i stabilno zdravstveno stanje (pacijenti koji nisu na intenzivnoj njezi, nemaju akutno pogoršanje zdravstvenog stanja koje zahtijeva hospitalizaciju i nisu bili na odjelu hitne službe u posljednja tri dana i pacijenti kojima nije potrebna palijativna skrb). Podaci su prikupljeni pomoću upitnika „Neprikladno propisivanje lijekova i dostupnost usluge upravljanja terapijom u starijih osoba u Europi (upitnik za ljekarnu)“. Njime su prikupljeni podaci o socio-demografskim karakteristikama, životnim navikama, nutritivnom statusu, mobilnosti i snazi, procjeni obavljanja aktivnosti svakodnevnog života, procjeni krhkosti, kognitivnom statusu, raspoloženju, zdravstvenom stanju, korištenju zdravstvene zaštite, dijagnozama, simptomima, boli, padovima, lijekovima i laboratorijski nalazi. Svi uključeni pacijenti su svojevrijedno potpisali informirani pristanak. Istraživanje je odobrilo Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Na temelju smjernica za primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja vodećih kardioloških društava sastavljeni su kriteriji prema kojima se odlučivalo o prikladnosti propisivanja i problemima u terapiji ASK kod pacijenata koji ju koriste.

Budući da ASK u primarnoj prevenciji u starijih osoba nije preporučena (18), kriterij za prikladno propisanu ASK bila je prisutnost barem jedne od tri dijagnoze u anamnezi:

1. Akutni koronarni sindrom (AKS) - STEMI, NSTEMI ili nestabilna angina pektoris: svim pacijentima nakon AKS preporuča se uzimati ASK doživotno (21, 22). Iznimka su pacijenti koji u terapiji imaju OAC (npr. zbog atrijske fibrilacije). Kod njih ASK uz OAC u terapiji može biti do maksimalno 12 mjeseci od AKS, zatim se preporuča samo OAC (23).
2. Moždani udar: kod pacijenata koji nemaju indikaciju za OAC, preporuča se davati ASK (ili drugi antiagregacijski lijek) doživotno (24, 25).
3. Periferna arterijska bolest (PAD): za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja preporuča se uzimati antiagregacijsku terapiju (najčešće ASK), ako nema indikacije za OAC (28).

Kao mogući terapijski problem u bolesnika koji u terapiji imaju ASK, određivao se rizik od GI krvarenja te prisutnost ili potreba za IPP-om u terapiji kao gastroprotekcije. Kriterij za određivanje povećanog rizika od krvarenja bila je upotreba ASK uz jedno od navedenog:

1. Povijest GI ulkusa ili krvarenja
2. Istovremena primjena drugog antiagregacijskog lijeka
3. Istovremena primjena OAC
4. Istovremena kronična primjena kortikosteroida
5. Istovremena kronična primjena NSAR
6. Dispepsija
7. GERB
8. Infekcija *Helicobacter pylori*
9. Kronična konzumacija alkohola.

Svi pacijenti koji su prema gore navedenom kriteriju u povećanom riziku od GIT krvarenja, trebaju u terapiji imati IPP (21, 22).

4. REZULTATI

4.1. DEMOGRAFSKI PODACI

U ispitivanju je sudjelovao ukupno 391 ispitanik, od kojih je 143 muškaraca i 248 žena.

Prosječna dob ispitanika je 74,33 (SD=10,65) godine (Tablica 1).

Tablica 1. Demografski podaci

UKUPAN BROJ ISPITANIKA	391
DOB	
PROSJEČNA DOB	74,33
STANDARDNA DEVIJACIJA (SD)	10,65
RASPON (MIN - MAX)	65 – 92
SPOL	
MUŠKARCI	143 (37%)
ŽENE	248 (63%)

4.2. LIJEKOVI U TERAPIJI

Ispitanici su imali prosječno šest lijekova u terapiji (Tablica 2). U Tablica 3. prikazano je 20 najčešće korištenih skupina lijekova u terapiji i njihov udio u ukupnom broju lijekova u terapiji.

Tablica 2. Prosječan broj lijekova u terapiji

PROSJEČAN BROJ LIJEKOVA U TERAPIJI	5,85
SD	3,15
RASPON (MIN – MAX)	0 - 18

Tablica 3. Najčešće korištene skupine lijekova

Br.	SKUPINA LIJEKOVA	UKUPNO	UDIO(%)
1	Beta blokatori	179	7,9
2	ACE inhibitori	172	7,6
3	Statini	145	6,4
4	Benzodiazepini	138	6,1
5	NSAR	126	5,5
6	Lijekovi s djelovanjem na zgrušavanje krvi	124	5,5
7	IPP	122	5,4
8	Oralni antidijabetici	119	5,2
9	Inhibitori kalcija	87	3,8
10	Antagonisti angiotenzina II	76	3,3
11	Diuretici	76	3,3
12	Hormoni štitnjače	70	3,1
13	Narkotički lijekovi	60	2,6
14	Lijekovi za liječenje benigne hiperplazije prostate	57	2,5
15	Hipnotici i sedativi	43	1,9
16	Blokatori alfa receptora	41	1,8
17	Antidepresivi	40	1,8
18	Lijekovi koji djeluju na povišen tlak	36	1,6
19	Vitamin D	35	1,5
20	Ostali analgetici	34	1,5

Lijekove s djelovanjem na zgrušavanje krvi koristilo je 124 ispitanika. U Tablici 4. prikazana je zastupljenost pojedinih skupina lijekova među ispitanicima.

Tablica 4. Zastupljenost lijekova s djelovanjem na zgrušavanje krvi

LIJEK	Broj ispitanika koji koristi lijek	Udio ispitanika koji koristi lijek (%)
ASK	73	58,87
VARFARIN	25	20,16
NOAC	17	13,71
P2Y12 INHIBITOR	9	7,26
UKUPNO	124	

4.3. INDIKACIJE

Ukupno 103 ispitanika (26,32%) ima bar jednu KVB, odnosno indikaciju za sekundarnu prevenciju KV događaja prema navedenim kriterijima. Zastupljenost pojedinih indikacija prikazana je u Tablica 5.

Tablica 5. Zastupljenost pojedinih KVB

INDIKACIJA	UČESTALOST INDIKACIJE
AKUTNI KORONARNI SINDROM (AKS)	49
MOŽDANI UDAR	26
PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST (PAD)	18
AKS + MOŽDANI UDAR	6
AKS + PAD	4

4.4. PRIKLADNOST PRIMJENE ASK

Od ukupno 391 ispitanika, 73 (18,67%) je imalo propisanu ASK u terapiji. Među njima, 41 ispitanik (56,16%) je imao indikaciju, dok 32 (43,84%) nije imalo indikaciju za primjenu ASK. Među ispitanicima bez dokumentirane KVB, 11,11% je koristilo ASK. Kod ispitanika s dijagnosticiranom KVB, ASK nije bila propisana (niti drugi antitrombotik) u 23 slučaja (22,33%).

Među ispitanicima s prikladno propisanom ASK, najčešća indikacija bio je AKS (STEMI, NSTEMI ili nestabilna angina pectoris), zatim moždani udar te najrjeđe PAD. Neki su ispitanici imali i dvije indikacije istovremeno. Rezultati su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7. Indikacije kod ispitanika s prikladno propisanom acetilsalicilatnom kiselinom (ASK)

INDIKACIJA	Ukupno	Udio (%)
AKS	31	67,39
MOŽDANI UDAR	9	19,57
PAD	6	13,04
AKS + MOŽDANI UDAR	3	
AKS + PAD	3	

AKS- akutni koronarni sindrom; PAD- periferna arterijska bolest

Kod ispitanika s KVB kojima nije propisana ASK, najčešća indikacija za propisivanje bio je AKS ili moždani udar. Rezultati su prikazani u Tablici 8.

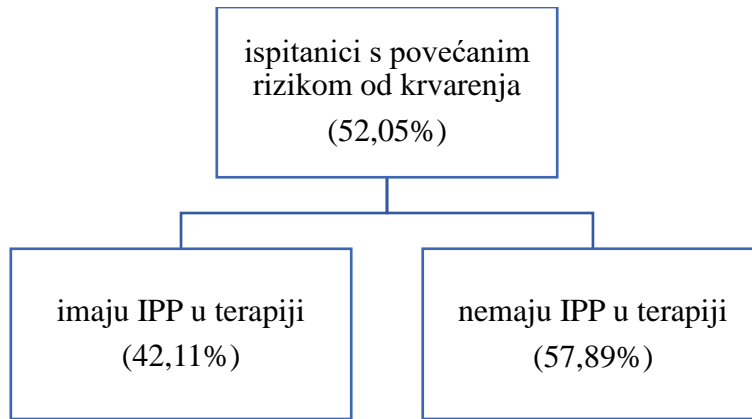
Tablica 8. Indikacije za primjenu acetilsalicilatne kiseline (ASK) kod pacijenata bez propisane terapije

INDIKACIJA	Ukupno	Udio (%)
AKS	13	50
MOŽDANI UDAR	11	42,31
PAD	2	7,69
AKS + MOŽDANI UDAR	1	
AKS + PAD	1	
MOŽDANI UDAR + PAD	1	

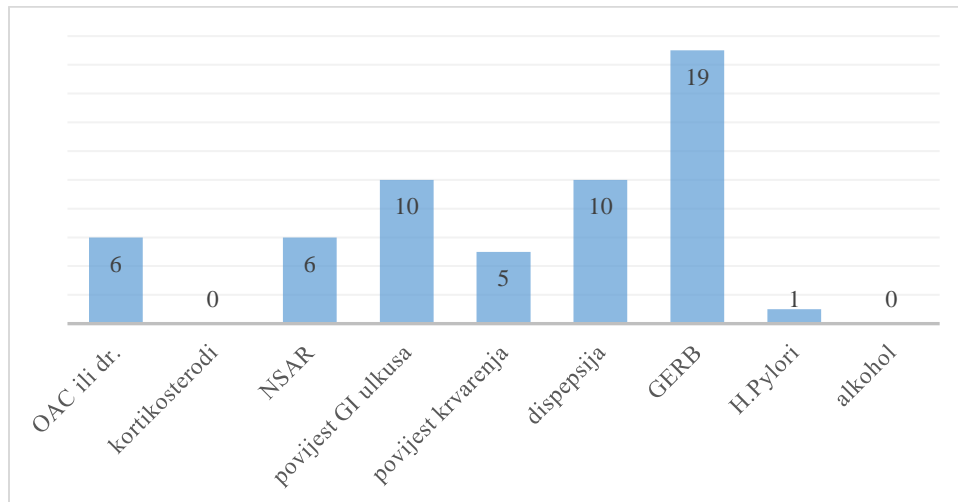
AKS- akutni koronarni sindrom; PAD- periferna arterijska bolest

4.5. PROBLEMI SIGURNOSTI PRIMJENE ASK

Od 73 ispitanika s ASK u terapiji, 38 je bilo u povećanom riziku od krvarenja prema navedenim kriterijima, odnosno 52,05%, te im je u terapiji potreban IPP. Od tog broja, 22 ispitanika nisu imala IPP, odnosno 57,89%. Rezultati su prikazani na Slici 1. Zastupljenost pojedinih čimbenika za povećan rizik od krvarenja prikazana je na Slika 2.



Slika 1. Udio ispitanika s povećanim rizikom od krvarenja i acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) u terapiji



Slika 2. Zastupljenost čimbenika za povećan rizik od krvarenja

5. RASPRAVA

ASK već je godinama jedan od najčešće korištenih lijekova u Hrvatskoj. Prema Izvješću o potrošnji lijekova u 2022. godini, na listi *50 najkorištenijih lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan*, nalazi se na četvrtom mjestu, a na listi *Prvih 30 lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan u 2022. godini, koji nisu na teret HZZO-a*, nalazi se na prvom mjestu (34). To je potvrđeno i ovim istraživanjem gdje su lijekovi s djelovanjem na zgrušavanje krvi bili na šestom mjestu najkorištenijih lijekova, od toga najviše ASK (u gotovo 60% slučajeva), tj. od ukupnog broja ispitanika (n=391) nešto više od 18% (n=73) uzima ASK.

Oko 56% ispitanika (n=41) imalo je prikladno propisanu ASK za sekundarnu prevenciju KV događaja. Da bi propisivanje bilo prikladno, ispitanik je trebao imati jednu od tri indikacije: AKS, moždani udar ili PAD. Najčešća indikacija bio je AKS, a neki su imali i kombinaciju dviju indikacija. Ostalih oko 43% (n=23) ispitanika koji su primjenjivali ASK, odnosno 11,11% ispitanika među onima kod kojih nije dokumentirana KVB, nije imalo indikaciju za primjenu ASK prema smjernicama te je zaključeno da ju uzimaju u primarnoj prevenciji. Slične je rezultate pokazalo i veliko anketno istraživanje u SAD-u 2017., gdje je gotovo polovina ispitanika starijih od 70 godina uzimala ASK bez KVB u anamnezi (35). Nekoć se primjena ASK u primarnoj prevenciji preporučivala svim starijima od 50 godina bez simptomatske KVB, međutim preporuke su se u posljednjih deset godina promijenile. Postupno se populacija kojoj je ASK preporučena smanjivala, da bi 2019. konačno bilo zaključeno na temelju tri velike studije da se starijima od 70 godina, kao i onima s povećanim rizikom od krvarenja, ne preporuča rutinska primjena ASK u primarnoj prevenciji (35), a s istim preporukama slažu se i europske smjernice za prevenciju KVB (18). Bez obzira na spomenute smjernice, upotreba ASK u primarnoj prevenciji i dalje je značajna i u Europi. Istraživanje provedeno u Danskoj pratilo je upotrebu ASK u populaciji kroz 20 godina

(1998. – 2018.). Iako se od 2008., kad je upotreba bila najveća, do 2018. ona smanjila, te godine je i dalje 21% starijih od 80 godina koristilo ASK u primarnoj prevenciji. Lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja istodobno je koristilo 21% svih korisnika ASK. Učestalost velikih krvarenja bila je slična u primarnoj i sekundarnoj prevenciji i najviša u starijoj dobi (2 na 100 ispitanika starijih od 80 godina godišnje u 2018.) (36).

Rizik od krvarenja raste s porastom dobi, s oko 50% povećanjem rizika od hemoragičnog moždanog udara i gotovo udvostručenim rizikom od velikog ekstrakranijalnog krvarenja sa svakim desetljećem starosti, bez obzira na upotrebu ASK. Stoga je važno kvantificirati relativno smanjenje rizika od KV događaja i uravnotežiti ga s većim rizikom od krvarenja. Stariji pacijenti također imaju tendenciju višestrukih komorbiditeta, kao i kronične boli što dovodi do relativno veće konzumacije NSAR koji mogu povećati rizik od GI krvarenja bilo zbog iritacije sluznice ili pojačanog učinka ASK (37). Dok u sekundarnoj prevenciji korist ASK premašuje rizike od krvarenja kod starijih pacijenata, u primarnoj prevenciji malo ili nikakvo poboljšanje KV rizika popraćeno je puno većim brojem ozbiljnih krvarenja (38).

Niske doze ASK dovode do raznih problema u gornjem dijelu GIT-a: erozije sluznice želuca i duodenuma (60%), dispepsije (31%), endoskopskog peptičkog ulkusa (3-mjesečna incidencija: 7%) do simptomatskih ili kompliciranih ulkusa koji dovode do krvarenja. Želučanootporne tablete i puferirani pripravci koji se mogu naći na tržištu ne smanjuju rizik od tih komplikacija. Istovremena primjena lijekova koji povećavaju rizik od krvarenja, starija životna dob i ostali čimbenici navedeni u 3. poglavlju dodatno povećavaju rizik od nuspojava ASK i opasnost od krvarenja (39). Budući su u ovo istraživanje bili uključeni samo ispitanici stariji od 65 godina, samim time svi su već u povećanom riziku od krvarenja. Prema navedenim kriterijima bio je dovoljan još samo jedan čimbenik da bi se zaključilo da je ispitaniku potreban IPP kao zaštita od

krvarenja (21, 22). U ovom istraživanju najčešće je to bio GERB, zatim dispepsija i povijest GI ulkusa te ostali čimbenici nešto rjeđe. Od 73 ispitanika s ASK u terapiji, više od polovine je bilo u povećanom riziku od krvarenja, njih 38, od kojih gotovo 60% nije imalo IPP u terapiji. Slične rezultate pokazalo je i istraživanje provedeno u Nizozemskoj u kojem je 26% ispitanika koji su uzimali ASK bilo u povećanom riziku od GI krvarenja i više od 50% nije uzimalo IPP kao gastroprotekciju (40). Primjena IPP-a smanjuje rizik od krvarenja iz gornjeg dijela GIT-a za 70-90%. Rizik od velikih krvarenja naglo raste s dobi nakon 75. godine te su u toj dobi velika krvarenja iz gornjeg dijela GIT-a uglavnom onesposobljavajuća ili čak smrtonosna. Da bi se kroz pet godina spriječilo jedno takvo krvarenje, potrebno je da IPP uzima 338 pacijenata za mlade od 65 godina, a samo 25 za starije od 85 (41).

Prema smjernicama za sekundarnu prevenciju AKS i moždanog udara, svi pacijenti trebaju koristiti ASK doživotno te je ona vrlo učinkovita i jeftina opcija za smanjenje KV događaja i poboljšanja stope smrtnosti kod osoba s postojećom KVB. Izuzetak su oni s netolerancijom na ASK i oni koji zbog druge indikacije uzimaju OAC. Primjena kombinacije ASK i drugog antiagregacijskog lijeka ili OAC-a ne preporuča se duže od jedne godine nakon KV događaja (23, 24, 25). U ovom istraživanju pronađena su 23 ispitanika s AKS i/ili moždanim udarom u anamnezi, bez OAC-a, prijavljene netolerancije ili drugog razloga zbog kojeg u terapiji nemaju ASK. Odnosno oko 22% svih ispitanika s KVB nemaju zadovoljavajuću terapiju za sekundarnu prevenciju. Jedno istraživanje je također proučavalo koliki je postotak pridržavanja Europskih smjernica za primarnu i sekundarnu prevenciju KVB te su dobiveni vrlo slični rezultati. Osim što su pronašli da je postotak korištenja ASK u primarnoj prevenciji 8,5%, pokazalo se i da 30% pacijenata koji bi trebali, ne koristi ASK (ili drugi antiagregacijski lijek ili OAC) u sekundarnoj prevenciji (42). Također je pokazano i da je stopa nekorisćenja ASK u sekundarnoj prevenciji veća

u slabije razvijenim zemljama, nego u razvijenim (43). U SAD-u je 2019. godine oko 70% ispitanika s KVB prijavilo korištenje ASK u sekundarnoj prevenciji, a oko 27% ispitanika bez KVB korištenje u primarnoj prevenciji. Zabrinjavajuće je da oko 45% starijih od 70 godina bez KVB koristi ASK u primarnoj prevenciji, iako važeće smjernice to ne preporučaju (44).

5.1. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje nije analiziralo povezanosti ili korelacije već je u analizama koristilo samo deskriptivnu statistiku, zbog čega su njegova ograničenja nedostatak dubljeg razumijevanja uzročno-posljedičnih veza i ograničenja u donošenju zaključaka. Deskriptivna statistika može pružiti početni uvid u fenomen, ali za daljnje razumijevanje potrebno je dodatno istraživanje koje bi istražilo uzročno-posljedične veze i međusobne utjecaje varijabli.

Nadalje, istraživanje je ograničeno nedostatkom podataka iz upitnika kojeg su ispitanici popunjavali. Posebno, uočena je nedoumica oko tipa angine koju ispitanici imaju, stabilne ili nestabilne, te je li potrebna terapija poput antitrombocitnih lijekova (npr. acetilsalicilna kiselina - ASK) za akutni koronarni sindrom (AKS).

Također, nedostatni su bili podatci o perifernoj arterijskoj bolesti (PAD), primjerice o ozbiljnosti bolesti i prisutnim simptomima, zbog čega je moguće da prikladnost terapije u nekolicine bolesnika nije ispravno procijenjena.

Jedan od čimbenika rizika za povećano krvarenje je i kronična konzumacija alkohola. Zbog nejasno definiranog pojma *kronična konzumacija* i neusklađenosti odgovora ispitanika, taj kriterij nije uzet u obzir pri određivanju rizika od krvarenja.

6. ZAKLJUČAK

Acetilsalicilatna kiselina već godinama jedan je od najkorištenijih lijekova u svijetu te je vrlo jeftin, a učinkovit lijek za prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Budući da se izdaje u ljekarnama bez liječničkog recepta po niskoj cijeni, široko je dostupan općoj populaciji te je rizik od neopravdanog uzimanja često zanemaren ili neprepoznat. Rizik od nuspojava povećava se s dobi te istodobnim uzimanjem drugih lijekova koji povećavaju rizik od GI krvarenja. U posebnom riziku su pacijenti stariji od 70 godina, a upravo su oni i najčešći korisnici ovog lijeka.

Ovim istraživanjem dobiveni su rezultati koji ukazuju da više od 40% ispitanika starijih od 65 godina koji koriste ASK nema KVB te ju koristi u primarnoj prevenciji što nije u skladu s važećim smjernicama kardioloških društava. Također, oko polovina ispitanika koji koriste ASK je u povećanom riziku od krvarenja, od kojih gotovo 58% nema u terapiji IPP za gastroprotekciju. S druge strane, istraživanje je pokazalo i da 22% ispitanika s KVB nema ASK u terapiji za sekundarnu prevenciju, kao niti drugi antikoagulas ili antiagregacijski lijek.

Rezultati istraživanja upućuju na potrebu za racionalnijim korištenjem i izdavanjem ASK osobama starije životne dobi. Smjernice i kriteriji za prikladno propisivanje ASK mogu biti vrijedan alat ljekarnicima, doprinoseći tako njezinu opreznijem izdavanju i smanjenju rizika u ovoj osjetljivoj skupini bolesnika, te povećavajući sigurnost i učinkovitost terapije ovog široko primjenjivanog lijeka.

7. LITERATURA

1. WHO: Cardiovascular diseases. *Dostupno na:* <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>. *Pristupljeno 31.5.2023.*
2. Bansilal S, Castellano JM, Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2015 Dec;201 Suppl 1:S1-7. doi: 10.1016/S0167-5273(15)31026-3. PMID: 26747389.
3. HALMED: Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2020. godini. *Dostupno na:* <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca>. *Pristupljeno 11.5.2023.*
4. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink MG, Goldman L. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2002 Jun 6;346(23):1800-6. doi: 10.1056/NEJM200206063462309. PMID: 12050341.
5. Fang J, George MG, Hong Y. Use of Aspirin for Prevention of Recurrent Atherosclerotic Cardiovascular Disease Among Adults – 20 States and the District of Columbia, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:733–7.
6. Casado-Arroyo R, Gargallo C, Lanas Arbeloa A. Balancing the risk and benefits of low-dose aspirin in clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Apr;26(2):173-84. doi: 10.1016/j.bpg.2012.01.015. PMID: 22542155.
7. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanas A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One.* 2016 Aug 4;11(8):e0160046. doi: 10.1371/journal.pone.0160046. PMID: 27490468; PMCID: PMC4973997.

8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
9. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA i sur. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682–7.
10. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L i sur. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
11. Halmed. Sažetak opisa svojstava lijeka Aspirin protect 100 mg želučanootporne tablete. *Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aspirin-protect-100-mg-zelucanootporne-tablete>. Pristupljeno 11.5.2023.*
12. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2197-202. doi: 10.1001/archinte.162.19.2197. PMID: 12390062.
13. Cea Soriano L, Lanas A, Soriano-Gabarró M, García Rodríguez LA. Incidence of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in New Users of Low-Dose Aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;17(5):887-895.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.061. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29908361.
14. Mo C, Sun G, Lu ML, Zhang L, Wang YZ, Sun X, Yang YS. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J*

Gastroenterol. 2015 May 7;21(17):5382-92. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5382. PMID: 25954113; PMCID: PMC4419080.

15. Guo CG, Zhang F, Wu JT, Cheung KS, Li B, Law SYK, Leung WK. Divergent trends of hospitalizations for upper and lower gastrointestinal bleeding based on population prescriptions of aspirin, proton pump inhibitors and Helicobacter pylori eradication therapy: Trends of upper and lower gastrointestinal bleeding. United European Gastroenterol J. 2021 Jun;9(5):543-551.
16. Truong C. Low-dose acetylsalicylic acid for primary prevention of cardiovascular disease: Do not misinterpret the recommendations. Can Fam Physician. 2015 Nov;61(11):971-5. PMID: 26564657; PMCID: PMC4642907.
17. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB i sur. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019 Sep 10;140(11):e596-e646.
18. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM i sur. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
19. Patrono C, Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2019 Nov;16(11):675-686. doi: 10.1038/s41569-019-0225-y. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31243390.
20. Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, Lawrence-Wright MB, Giugliano RP. Acute coronary syndromes. Lancet. 2022 Apr 2;399(10332):1347-1358.

21. Ibanez B, James S, Agewall S i sur. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.
22. Collet JP, Thiele H, Barbato E i sur. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367
23. Hindricks G, Potpara T, Dagres N i sur. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.
24. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S i sur. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467.
25. Heran M, Lindsay P, Gubitza G i sur. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Acute Stroke Management, 7th Edition Practice Guidelines Update, 2022. *Can J Neurol Sci*. 2022 Dec 19;1-94. doi: 10.1017/cjn.2022.344. Epub ahead of print. PMID: 36529857.

26. Gul F, Janzer SF. Peripheral Vascular Disease. 2023 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32491414.
27. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 Mar 15;99(6):362-369.
28. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL i sur. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816.
29. UN.org. Global issues: Ageing. *Dostupno na: <https://www.un.org/en/global-issues/ageing>*. *Pristupljeno 12.6.2023*.
30. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2021. Stanovništvo prema spolu i starosti. *Dostupno na <http://www.dzs.hr>*. *Pristupljeno 12.6.2023*.
31. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem*. 2010;17(6):571-84. doi: 10.2174/092986710790416326. PMID: 20015034.
32. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):273-86. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.007. PMID: 22500543.

33. Sera L, Uritsky T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in older adults and implications for palliative care. *Prog Palliat Care* 2016;24(5):255-261.
34. HALMED: Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2022. godini. *Dostupno na: <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca>*. Pristupljeno 8.10.2023.
35. O'Brien CW, Juraschek SP, Wee CC. Prevalence of Aspirin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in the United States: Results From the 2017 National Health Interview Survey. *Ann Intern Med.* 2019 Oct 15;171(8):596-598. doi: 10.7326/M19-0953. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31330542; PMCID: PMC7251544.
36. Christensen MB, Jimenez-Solem E, Ernst MT, Schmidt M, Pottegård A, Grove EL. Low-dose aspirin for primary and secondary prevention of cardiovascular events in Denmark 1998-2018. *Sci Rep.* 2021 Jun 30;11(1):13603. doi: 10.1038/s41598-021-93179-8. PMID: 34193948; PMCID: PMC8245534.
37. Saad M, Abdelaziz HK, Mehta JL. Aspirin for primary prevention in the elderly. *Ageing (Albany NY)*. 2019 Sep 6;11(17):6618-6619. doi: 10.18632/aging.102255. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31492828; PMCID: PMC6756914.
38. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL I sur. ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1509-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1805819. Epub 2018 Sep 16. PMID: 30221597; PMCID: PMC6289056.
39. Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Damage Associated with Low-Dose Aspirin. *Curr Pharm Des.* 2015;21(35):5049-55. doi: 10.2174/1381612821666150915104800. PMID: 26369688.

40. de Jong HJ, Korevaar JC, van Dijk L, Voogd E, van Dijk CE, van Oijen MG. Suboptimal prescribing of proton-pump inhibitors in low-dose aspirin users: a cohort study in primary care. *BMJ Open*. 2013 Jul 24;3(7):e003044. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003044. PMID: 23883887; PMCID: PMC3731714.
41. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):490-499. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30770-5. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28622955; PMCID: PMC5537194.
42. Ferreira Moita C, Marau G, Corte-Real S, Dantas A. Adherence to European guidelines for the use of aspirin in primary health care. *Rev Port Cardiol*. 2023 Apr;42(4):307-313. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2022.03.007. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36634762.
43. Yoo SGK, Chung GS, Bahendeka SK, Sibai AM, Damasceno A, Farzadfar F, Rohloff P, Houehanou C, Norov B, Karki KB, Azangou-Khyavy M, Marcus ME, Aryal KK, Brant LCC, Theilmann M, Cífková R, Lunet N, Gurung MS, Mwangi JK, Martins J, Haghshenas R, Sturua L, Vollmer S, Bärnighausen T, Atun R, Sussman JB, Singh K, Saeedi Moghaddam S, Guwatudde D, Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Huffman MD, Davies JI, Flood D. Aspirin for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in 51 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA*. 2023 Aug 22;330(8):715-724. doi: 10.1001/jama.2023.12905. PMID: 37606674; PMCID: PMC10445202.
44. Boakye E, Uddin SMI, Obisesan OH, Osei AD, Dzaye O, Sharma G, McEvoy JW, Blumenthal R, Blaha MJ. Aspirin for cardiovascular disease prevention among adults in

the United States: Trends, prevalence, and participant characteristics associated with use.

Am J Prev Cardiol. 2021 Sep 22;8:100256. doi: 10.1016/j.ajpc.2021.100256. PMID:

34632437; PMCID: PMC8488247.