

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Maja Radovanlija

**ULOGA LJEKARNIKA U POBOLJŠANJU ADHERENCIJE KOD
DUGOTRAJNE TERAPIJE ACETILSALICILATNOM KISELINOM**

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić

Specijalistički rad obranjen je dana 7. rujna 2020. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

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

KB Dubrava

3. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 34 lista.

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu i izrađen u Ljekarni Rajić, Požega pod stručnim vodstvom nasl. izv. prof. dr. sc. Srećka Marušića.

Zahvaljujem mentoru nasl. izv. prof. dr. sc. Srećku Marušiću na vodstvu, stručnim savjetima i pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem Miri Rajić, mag. pharm. i mojoj obitelji na potpori tijekom pisanja ovog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog rada je pregledno prikazati glavne terapijske probleme u liječenju pacijenata acetilsalicilatnom kiselinom i osvrnuti se na važnost uloge koju ljekarnici mogu imati u njihovom prepoznavanju i zbrinjavanju.

Materijali i metode

Pretraženi su relevantni kardiološki dijagnostički priručnici, trenutno važeće terapijske smjernice (hrvatske, ESC, AHA/ACC, NICE), znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih udruga i institucija, HALMED baza podataka, te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (PubMed, ScienceDirect, Cochrane) uključivale su sljedeće pojmove: acetilsalicilatna kiselina, antiagregacijska terapija, akutni koronarni sindrom, akutni infarkt miokarda, moždani udar, gastrointestinalno krvarenje (acetylsalicylic acid, antiplatelet therapy, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, stroke, gastrointestinal bleeding).

Rezultati

Identificirani su glavni terapijski problemi u liječenju pacijenata acetilsalicilatnom kiselinom koji mogu negativno utjecati na željeni ishod liječenja: nuspojave acetilsalicilatne kiseline, slaba adherencija pacijenata na terapiju te primjena većeg broja lijekova koja stvara potencijal za nastanak interakcija lijekova i medikacijskih pogrešaka.

Zaključak

Slaba adherencija bolesnika koji su na kroničnoj terapiji acetilsalicilatnom kiselinom negativno utječe na kliničke ishode i od iznimnog je javnozdravstvenog značenja. Uloga ljekarnika u prepoznavanju rizične populacije i prepreka za pravilnu primjenu acetilsalicilatne kiseline od iznimne je važnosti za bolesnika i cijeli zdravstveni sustav.

SUMMARY

Aim of the research

The aim of this paper is to give a systematic review of main drug-related problems in the treatment of patients with acetylsalicylic acid and to make a reference to the importance of the role that pharmacists could have in their management.

Materials and methods

For this purpose relevant cardiology diagnostic manuals, currently relevant treatment guidelines, scientific articles and expert perspectives, publications of professional associations and institutions, Agency for Medicinal Products and Medicinal Devices database and other available resources were searched.

Results

Main drug-related problems in the treatment of patients with acetylsalicylic acid were identified, that may have a negative impact on preferred treatment outcome: adverse drug reactions of acetylsalicylic acid, poor medication adherence and use of multiple medication which creates a potential for drug-drug interactions and medication errors.

Conclusion

Poor adherence to patients who are on chronic acetylsalicylic acid therapy has a negative impact on clinical outcomes and is of exceptional public health significance. The role of pharmacists in identifying the at-risk population and obstacles to the proper use of acetylsalicylic acid is of paramount importance to the patient and the entire health system.

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	I
SUMMARY	II
SADRŽAJ	III
POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	V
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1. ACETILASLILATNA KISELINA	2
1.2. ULOGA TROMBOCITA I TROMBOKSANA U NASTANKU KRVNIH UGRUŠAKA.....	3
1.3. RAZLIKA IZMEĐU ACETILSALICILATNE KISELINE I OSTALIH INHIBITORA CIKLOOKSIGENAZE	4
1.4. NISKE DOZE ACETILSALICILATNE KISELINE.....	5
1.5. ASPIRINSKA REZISTENCIJA	6
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	7
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	8
3.1. NISKE DOZE ACETILSALICILATNE KISELINE.....	9
3.2. INDIKACIJE ZA NISKE DOZE ACETILSALICILATNE KISELINE	10
3.2.1. Akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije.....	10
3.2.2. Akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom.....	10
3.2.3. Primarna prevencija kardiovaskularnih bolesti.....	11
3.2.4. Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti	12
3.2.5. Primjena acetilsalicilatne kiseline u sklopu dvojne antiagregacijske terapije nakon perkutane koronarne intervencije	12
3.3. NUSPOJAVE ACETILSALICILATNE KISELINE	14
3.4. INTERAKCIJE ACETILSALICILATNE KISELINE S DRUGIM LIJEKOVIMA	14

3.5. ADHERENCIJA PRI PRIMJENI ACETILSALICILATNE KISELINE	15
3.5.1. Adherencija	15
3.5.2. Određivanje razine adhezencije pri primjeni acetilsalicilatne kiseline	16
4. RASPRAVA	19
5. ZAKLJUČAK	20
6. LITERATURA.....	21
7. ŽIVOTOPIS	25

POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

ACC - *American College of Cardiology*

ACCP - *American College of Chest Physicians*

ADP – adenzin - difosfat

AHA - *American Heart Association*

ASK – acetilsalicilatna kiselina

COX-1 – (eng. *cyclooxygenase* ili *COX*) konstitutivna ciklooksigenaza

COX-2 - (eng. *cyclooxygenase* ili *COX*) inducibilna ciklooksigenaza

EMA – *European Medicines Agency*; Europska agencija za lijekove

ESC - *European Society of Cardiology*, Europsko kardiološko društvo

FDA - *Food and Drug Administration*, Američka uprava za hranu i lijekove

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

KVB – kardiovaskularne bolesti

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

NSAID – (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) nesteroidni protuupalni lijekovi

PGG2 – prostaglandin G2

PGE2 - prostaglandin E2

PGI2 – prostaglandin I2

ref. – literaturna točka

STEMI – (eng. *ST-Elevation Myocardial Infarction*) infarkt miokarda s ST-elevacijom

NSTEMI - (eng. *Non ST-Elevation Myocardial Infarction*) infarkt miokarda bez ST-elevacije

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Niz dokaza iz bazičnih istraživanja, opservacijskih studija i randomiziranih kliničkih ispitivanja potvrđuje korist od primjene acetilsalicilatne kiseline (ASK) u smanjenju incidencije neželjenih kardiovaskularnih događaja. Prema mehanizmu djelovanja acetilsalicilatna kiselina se razlikuje od ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), jer reakcijom acetilacije dovodi do ireverzibilne inhibicije enzima ciklooksigenaze i time do antiagregacijskog učinka za vrijeme cijeloga životnog vijeka trombocita. Navedeni učinak prisutan je već kod primjene 75 do 150 mg acetilsalicilatne kiseline, tzv. niskih doza acetilsalicilatne kiseline. Prednost uporabe niskih doza acetilsalicilatne kiseline u odnosu prema višim dozama očituje se u nižoj incidenciji nuspojava (poglavito krvarenja i nuspojava vezanih za gastrointestinalni sustav), uz zadržavanje jednakog antiagregacijskog učinka. Indikacije za primjenu niskih doza acetilsalicilatne kiseline uključuju akutni koronarni sindrom s elevacijom ST-spojnice i bez nje, primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti (KVB) te primjenu acetilsalicilatne kiseline u sklopu dvojne antiagregacijske terapije nakon perkutane koronarne intervencije. U ovom preglednom radu prikazati će se glavni terapijski problemi u liječenju pacijenata s acetilsalicilatnom kiselinom i napraviti osvrt na važnost uloge koju ljekarnici mogu imati u njihovom zbrinjavanju.

1.1. ACETILSALICILATNA KISELINA

Acetilsalicilatna kiselina je lijek koji se rabi već više od 120 godina kao analgetik i antipiretik i ubrzo je postao i ostao najprodavaniji lijek u povijesti medicine. Potencijalno antitrombotsko djelovanje prepoznato je i u literaturi opisano tek tijekom 50-ih godina prošlog stoljeća. Jedan od prvih članaka o primjeni acetilsalicilatne kiseline u liječenju vaskularnih bolesti objavljen je 1949. godine u časopisu Lancet (1,40), premda se tada nije znao mehanizam u pozadini takvog djelovanja. 1971. godine opisana je inhibicija stvaranja prostaglandina u humanim trombocitima, a nekoliko godina kasnije i uloga tromboksana kao glavnog produkta metabolizma arahidonske kiseline koji nastaje u trombocitima (2,40). Već tada je opisan, za acetilsalicilatnu kiselinu svojstven mehanizam acetilacije samo jedne aminokiseline u enzimu PGH-sintazi (učestaliji naziv je ciklooksigenaza), koji dovodi do njegove trajne inaktivacije (3,4,40).

Do danas je objavljeno na tisuće radova od pretkliničkih istraživanja na životinjskim i humanim trombocitima, do kliničkih studija na bolesnicima koji potvrđuju važno inhibitorno djelovanje acetilsalicilatne kiseline na aktivaciju i agregaciju trombocita na čemu se temelji današnja primjena ovog lijeka u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti.

U prilog tome govore i službeni podaci HALMED-a, prema kojima je acetilsalicilatna kiselina 2018. godine u Republici Hrvatskoj bio najupotrebljavaniji od svih lijekova. Takav podatak ne iznenađuje s obzirom na učinkovitost primjene niskih doza acetilsalicilatne kiseline kod bolesti kardiovaskularnog sustava, veliku prevalenciju ovih bolesti u populaciji i odličan omjer troška i učinkovitosti acetilsalicilatne kiseline (5).

Podaci iz primarne prevencije također pokazuju korist primjene niskih doza acetilsalicilatne kiseline, premda tu stajališta o primjeni nisu tako jednoglasna kao u sekundarnoj prevenciji. Dok regulatorne agencije i neke smjernice to ne preporučuju zbog mogućeg rizika od krvarenja, autori drugih smjernica podupiru primjenu niskih doza acetilsalicilatne kiseline, poglavito u visokorizičnih osoba za kardiovaskularne bolesti, a dodatnu potporu ovim stajalištima daju i dokazi o ulozi acetilsalicilatne kiseline u prevenciji kolorektalnog karcinoma (6).

1.2. ULOGA TROMBOCITA I TROMBOKSANA U NASTANKU KRVNIH UGRUŠAKA

Trombociti su najmanje krvne stanice s vrlo važnom biološkom funkcijom održavanja hemostaze, odnosno zaustavljanja krvarenja uslijed ozljede krvne žile i sprječavanja iskrvarenja. Nastaju iz megakariocita u koštanoj srži, a posebni su po tome što nemaju jezgru i genomsku DNA. Njihov je biološki poluvijek 8 do 10 dana. Osim vitalne funkcije održavanja hemostaze, trombociti imaju ključnu ulogu u nastajanju patoloških tromba unutar krvnih žila, koji ometaju ili zaustavljaju protok krvi, doprinose upali endotela, a kao konačni ishod dovode do infarkta miokarda ili moždanog udara (7,40). Upravo zbog važne uloge u aterotrombozi, istraživani su načini kako farmakološki kontrolirati njihovu funkciju, ali uz održavanje normalne hemostaze.

U granulama trombocita nalaze se brojni proteini; od faktora koji reguliraju hemostazu (npr. fibrinogen, faktor koagulacije V), faktora rasta (npr. faktor rasta porijeklom iz trombocita, vaskularni endotelni faktor rasta), proteaza i drugih citokina. Ti se proteini oslobađaju u cirkulaciju nakon aktivacije trombocita. Kao najvažniji aktivatori trombocita ističu se trombin i kolagen. Te endogene tvari potiču u trombocitima sintezu i lučenje proagregacijskog čimbenika tromboksana A₂ koji onda djeluje na autokrini (preko receptora na istom trombocitu iz kojeg je oslobođen) i parakrini način (na druge trombocite, endotelne stanice, glatke mišićne stanice krvnih žila, leukocite). Najvažniji učinak tromboksana je oslobađanje adenozin-difosfata (ADP) iz trombocita, drugog snažnog proagregacijskog čimbenika.

Tromboksan i adenozin-difosfat, zajedno s trombinom i kolagenom pojačavaju procese aktivacije i agregacije, tj. privlače nove trombocite u rastući ugrušak koji se učvršćuje povezivanjem slijepljenih trombocita fibrinskom mrežom (8,40).

Stoga se činilo logičnim kontrolirati aktivaciju i agregaciju trombocita upravo djelovanjem na tromboksan i adenozin-difosfat. Acetilsalicilatna kiselina je jedini lijek dostupan na tržištu koji djeluje na tromboksan A₂ i to inhibirajući njegovo nastajanje unutar trombocita, a posredno utječe i na djelovanje adenozin-difosfata (9,40).

Tromboksan nastaje iz arahidonske kiseline, masne kiseline koja je dio fosfolipida stanične membrane trombocita. Djelovanjem enzima ciklooksigenaze-1 (COX-1) nastaju najprije nestabilni prostaglandini PGG₂ i PGH₂ koji se zatim tromboksan sintazom prevode u tromboksan A₂. Osim u trombocitima, metabolizam arahidonske kiseline odvija se na sličan način

(djelovanjem ciklooksigenaze i specifičnih izomeraza) i u drugim stanicama i tkivima pri čemu nastaju produkti – prostaglandini s različitim fiziološkim učincima.

Osim COX-1, koji je prisutan u većini stanica i tkiva, drugi izoenzim, COX-2 primarno se inducira u stanjima upale, ali ima i vrlo važnu konstitutivnu aktivnost, posebice u bubregu i endotelu krvnih žila gdje katalizira nastajanje prostaciklina (PGI₂) s vazodilatatornim i antiagregacijskim učinkom (suprotno tromboksanu A₂). Inhibiciju upravo tog izoenzima povežujemo s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (10,40).

Treba napomenuti da najčešće korištena skupina analgetika temelji svoje analgetsko djelovanje upravo na neselektivnoj inhibiciji oba izoenzima COX-1 i COX-2 (smanjuje se stvaranje pro-upalnih prostaglandina), a neželjene učinke također promatramo u kontekstu selektivnosti prema pojedinom izoenzimu. Tako se za COX-1 selektivnije inhibitore (npr. indometacin, ketoprofen, ibuprofen, ali i acetilsalicilatna kiselina) vežu gastrointestinalne nuspojave, dok se za COX-2 selektivnije inhibitore (npr. diklofenak, celekoksib) naglašavaju veći rizici vezani za kardiovaskularni sustav (11,40).

1.3 RAZLIKA IZMEĐU ACETILSALICILATNE KISELINE I OSTALIH INHIBITORA CIKLOOKSIGENAZE

Posebnost acetilsalicilatne kiseline je ireverzibilna inhibicija ciklooksigenaze, pri čemu pokazuje više od 100 puta veću selektivnost prema COX-1. Ireverzibilnost djelovanja temelji se na acetilaciji jedne od aminokiselina blizu aktivnog katalitičkog mjesta enzima (serin na mjestu 529), čime je spriječen pristup arahidonskoj kiselini. Time je blokirano stvaranje konačnih produkata, sve dok funkciju sinteze ne preuzme novostvoreni enzim unutar stanice. U stanicama koje imaju jezgru to se događa relativno brzo, međutim u anuklearnim trombocitima to je trajna inhibicija koja se može prevladati jedino novom serijom trombocita s aktivnim enzimom koji će preuzeti funkciju. Dakle, učinak acetilsalicilatne kiseline traje 8 do 10 dana (prema istraživanjima, tijekom 24 sata promijeni se 10 do 12% cirkulirajućih trombocita) (9,12,40). Djelovanje ostalih reverzibilnih inhibitora COX-1 u trombocitima je vremenski ograničeno i nema kliničku važnost.

1.4. NISKE DOZE ACETILSALICILATNE KISELINE

Nakon peroralne primjene, acetilsalicilatna kiselina u portalnoj cirkulaciji ulazi u trombocite i ostvaruje značajnu inhibiciju sinteze tromboksana. Istraživanja su pokazala da je već doza od 30 mg tijekom 7 dana dovoljna za kompletnu inhibiciju sinteze tromboksana, što je 10 puta manje od potrebne za analgo-antipiretsko djelovanje. Međutim, doze kojima se postiže inhibicija aktivnosti COX-1 veća od 97%, a koje se klinički primjenjuju, su u rasponu od 75 do 325 mg. Ukoliko dospije u sistemsku cirkulaciju, acetilsalicilatna kiselina može acetilirati i tako trajno blokirati funkciju COX-1 i COX-2 u megakariocitima i nezrelim trombocitima, čime se dodatno stabilizira njeno dugotrajno antiagregacijsko djelovanje. Međutim, doprinos tog učinka je upitan jer se vrlo male koncentracije acetilsalicilatne kiseline apsorbiraju u sistemsku cirkulaciju zbog brze hidrolize esterazama u gastrointestinalnoj mukozi i jetri, odnosno u plazmi i eritrocitima.

Oko 70% acetilsalicilatne kiseline nakon peroralne primjene dopijeva u perifernu cirkulaciju, a maksimalne serumske koncentracije postižu se nakon 25 minuta. Glavni metabolit koji nastaje hidrolizom je salicilna kiselina (poluvijek oko 2 sata, eliminacija bubregom) koji djeluje kao reverzibilni inhibitor ciklooksigenaza i ne doprinosi antiagregacijskom djelovanju (13,40).

Osim u trombocitima, acetilsalicilatna kiselina može acetilirati i trajno inhibirati COX-1 u drugim stanicama i tkivima, a intenzitet i značenje tog učinka je ovisno o dozi. Načelno, u višim dozama (500 mg), acetilsalicilatna kiselina može inhibirati COX-1, ali i COX-2 u endotelu krvnih žila, te tako utjecati na sintezu vazodilatatornih i antiagregacijskih prostaglandina PGI₂, što smanjuje ukupan klinički antiagregacijski potencijal acetilsalicilatne kiseline.

Više se doze također povezuju s većim rizikom od gastrointestinalnih nuspojava (ireverzibilna inhibicija stvaranja citoprotektivnih PGE₂ u sluznici želuca) (13,40).

Zaključno, primjena niskih doza acetilsalicilatne kiseline (75 do 300 mg) opravdana je selektivnom inhibicijom COX-1 u trombocitima periferne cirkulacije, uz minimalnu inhibiciju sistemske COX-1 i COX-2.

1.5. ASPIRINSKA REZISTENCIJA

Ovim pojmom u literaturi se često opisuje izostanak djelovanja acetilsalicilatne kiseline (prema procjenama, oko 30% bolesnika koji primjenjuju acetilsalicilatnu kiselinu nema odgovarajući kardioprotektivni učinak). Do “rezistencije” može doći iz različitih razloga, pri čemu je rezistencija u farmakološkom ili biokemijskom smislu rijetka (najčešće je smanjeni učinak na inhibiciju tromboksana u bolesnika s nestabilnom anginom, kod dijabetičara, odnosno u stanjima s jakim upalnim odgovorom gdje je povećani *turnover* trombocita; mogući, ali rijetki uzroci su i genski polomorfizmi za COX-1, tromboksan sintazu).

Zapravo se, u najvećem broju slučajeva, radi o pseudorezistenciji do koje može doći iz više razloga: odgođena i smanjena apsorpcija lijeka (primijećeno je kod obloženih želučanootpornih farmaceutskih oblika) ili interakcije s drugim lijekovima. Pritom značajne mogu biti interakcije s često korištenim lijekovima poput ibuprofena ili naproksena koji se u trombocitima natječu s acetilsalicilatnom kiselinom za COX-1 i sprječavaju njeno djelovanje, dok je njihov antiagregacijski učinak reverzibilan i time klinički neznatan. Ipak, najčešći razlog izostanka protektivnog djelovanja acetilsalicilatne kiseline je loša adherencija (14,40).

Danas je na tržištu lijekova Republike Hrvatske acetilsalicilatna kiselina dostupna u dozama od 75, 100, 300 i 500 mg kao lijek koji se izdaje u ljekarnama bez recepta, s dozvoljenim oglašavanjem prema stanovništvu.

Ovisno o proizvođaču, acetilsalicilatna kiselina dolazi i u različitim farmaceutskim oblicima, od tableta, želučanootpornih tableta, oralnih suspenzija, oralnih prašaka, granula, do šumećih tableta.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Brojnost i vrijednost dokaza u smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti govori u prilog korištenja acetilsalicilatne kiseline. Ipak, slaba adherencija bolesnika koji su na kroničnoj terapiji acetilsalicilatnom kiselinom negativno utječe na kliničke ishode i od iznimnog je javnozdravstvenog značenja. Za uspješnu terapiju važno je da se svaki propisani lijek daje u odgovarajućoj indikaciji i dozi, da je terapija učinkovita i sigurna te da je bolesnici uzimaju kako je propisano. Terapijski problemi mogu negativno utjecati na željeni ishod liječenja te ih je potrebno prepoznati i pravovremeno zbrinuti ili prevenirati kako bi pacijent mogao postići terapijski cilj. Prepoznavanje terapijskih problema u liječenju pacijenata s acetilsalicilatnom kiselinom od velike je važnosti za ljekarnike kako bi mogli intervenirati u njihovom zbrinjavanju te omogućiti sigurnu i učinkovitu terapiju što u konačnici vodi do poboljšanja ishoda liječenja ovih bolesnika.

Cilj ovog rada je pregledno prikazati glavne terapijske probleme u liječenju pacijenata s acetilsalicilatnom kiselinom i osvrnuti se na važnost uloge koju ljekarnici mogu imati u njihovom zbrinjavanju.

3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pretraženi su relevantni kardiološki dijagnostički priručnici, trenutno važeće terapijske smjernice (hrvatske, ESC, AHA/ACC, NICE), znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih udruga i institucija, HALMED baza podataka, te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (PubMed, ScienceDirect, Cochrane) uključivale su sljedeće pojmove: acetilsalicilatna kiselina, antiagregacijska terapija, akutni koronarni sindrom, akutni infarkt miokarda, moždani udar, gastrointestinalno krvarenje (acetylsalicylic acid, antiplatelet therapy, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, stroke, gastrointestinal bleeding).

Pregledom literature identificirani su glavni terapijski problemi u liječenju pacijenata acetilsalicilatnom kiselinom koji mogu negativno utjecati na željeni ishod liječenja: nuspojave, slaba adherencija pacijenata na terapiju i primjena većeg broja lijekova koja stvara potencijal za nastanak interakcija lijekova i medikacijskih pogrešaka, te su saznanja i rezultati prikazani u obliku preglednog rada.

3.1. NISKE DOZE ACETILSALICILATNE KISELINE

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u razvijenim zemljama i Republici Hrvatskoj. Niz dokaza iz bazičnih istraživanja, opservacijskih studija i randomiziranih kliničkih ispitivanja potvrđuje korist od primjene acetilsalicilatne kiseline u smanjenju incidencije neželjenih kardiovaskularnih događaja. Prema mehanizmu djelovanja acetilsalicilatna kiselina se razlikuje od ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova, jer reakcijom acetilacije dovodi do ireverzibilne inhibicije enzima ciklooksigenaze i time do antiagregacijskog učinka za vrijeme cijeloga životnog vijeka trombocita. Navedeni učinak prisutan je već kod primjene 75 do 150 mg acetilsalicilatne kiseline, tzv. niskih doza acetilsalicilatne kiseline. Prednost uporabe niskih doza acetilsalicilatne kiseline u odnosu prema višim dozama očituje se u nižoj incidenciji nuspojava (poglavito krvarenja i nuspojava vezanih za gastrointestinalni sustav), uz zadržavanje jakog antiagregacijskog učinka. Indikacije za primjenu niskih doza acetilsalicilatne kiseline uključuju akutni koronarni sindrom s elevacijom ST-spojnice i bez nje, primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti te primjenu acetilsalicilatne kiseline u sklopu dvojne antiagregacijske terapije nakon perkutane koronarne intervencije. Primjena acetilsalicilatne kiseline u primarnoj prevenciji strogo je individualna te je prije propisivanja potrebno dobro prosuditi korist naspram moguće štete od primjene lijeka.

Važno je naglasiti da je COX-1 dominantno prisutna izoforma enzima u stanicama želučane sluznice te je kao takva glavni izvor sinteze citoprotektivnih prostaglandina. Stoga je inhibicija COX-1 u želucu glavni razlog želučanih nuspojava nesteroidnih protuupalnih lijekova, koje uključuju krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava, ulceracije želuca i duodenuma, erozije sluznice želuca, gastritis, mučninu, dispepsiju itd. U tom smislu govorimo o nuspojavama tipa A, odnosno onima koje ovise o dozi i koje su zapravo naglašeni učinak lijeka primijenjenog u uobičajenoj dozi (15).

Upravo se zbog ovisnosti o dozi lijeka ove nuspojave mogu snižavanjem doze dijelom spriječiti, odnosno incidencija im se može smanjiti. Pri dozi od 75 mg na dan acetilsalicilatna kiselina dovodi do malog, ali znatnog porasta incidencije gastrointestinalnih krvarenja (16).

Vežano uz rizik od krvarenja, u *post-hoc* analizama velikih kliničkih ispitivanja CURE (od engl. 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 study) i BRAVO (od engl. Design of the Blockade of the glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion trial), uočen je porast rizika od krvarenja s porastom doze acetilsalicilatne kiseline. Posebno je važna činjenica da je do porasta učestalosti krvarenja došlo unutar raspona niskih doza (17,18). Budući da se maksimalni antiagregacijski učinak acetilsalicilatne kiseline postiže već pri dozi od 40 do 160 mg na dan, preporučljivo je davati niske doze acetilsalicilatne kiseline (75 do 150 mg na dan) (19, 20).

3.2. INDIKACIJE ZA NISKE DOZE ACETILSALICILATNE KISELINE

3.2.1. Akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva što ranija oralna primjena acetilsalicilatne kiseline u tzv. *loading* dozi od 150 do 300 mg indicirana je u terapiji akutnog koronarnog sindroma bez ST-elevacije (NSTEMI). Tabletu treba sažvakati kako bi se brzo postigla visoka koncentracija acetilsalicilatne kiseline u krvi i postigla brza i gotovo potpuna inhibicija sinteze tromboksana A₂. Potom se nastavlja s terapijom održavanja od 75 do 100 mg na dan. Acetilsalicilatna kiselina u ovoj indikaciji smanjuje incidenciju rekurentnog infarkta miokarda i smrtnog ishoda (21). Gornja preporučena granica od 100 mg na dan bazira se na opservaciji u sklopu *post-hoc* analize CURE kliničkog ispitivanja, prema kojoj je primijećen porast incidencije klinički znatnog krvarenja ovisan o dozi (2% uz 100 mg, 2,3% uz 100 – 200 mg i 4% uz >200 mg na dan) (21). U velikoj metaanalizi kliničkih ispitivanja primjene acetilsalicilatne kiseline u ovoj indikaciji, na uzorku od gotovo 200.000 bolesnika, nije bilo statistički značajne razlike u učinkovitosti nižih (75 do 325 mg) naspram viših (500 do 1500 mg) doza. Drugim riječima, višim dozama acetilsalicilatne kiseline ne postiže se dodatna korist (22).

3.2.2. Akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva indicirana je oralna primjena *loading* doze od 150 do 300 mg odmah nakon postavljanja dijagnoze infarkta miokarda sa ST-elevacijom (STEMI). Navedeno se odnosi na sve bolesnike, neovisno o terapijskoj strategiji. Nema dokaza o dodatnoj koristi viših doza, jer se ne postiže dodatni farmakološki učinak, a raste opasnost od nuspojava. Nakon primjene tzv. *loading* doze preporučuje se nastavak terapije nižim dozama

acetilsalicilatne kiseline (75 do 100 mg na dan), ponajprije na temelju rezultata kliničkog ispitivanja CURRENT-OASIS 7 (od engl. The Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events - Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) u kojem više doze acetilsalicilatne kiseline nisu dovele do veće kliničke koristi, a nosile su veći rizik od gastrointestinalnog krvarenja (23). Terapija acetilsalicilatnom kiselinom nastavlja se nakon infarkta miokarda s ST-elevacijom (STEMI) doživotno.

3.2.3. Primarna prevencija kardiovaskularnih bolesti

Primjena acetilsalicilatne kiseline u primarnoj je prevenciji kontroverzna te je vidljivo da temeljem istih podataka autori raznih smjernica dolaze do različitih zaključaka. Tako regulatorne agencije (FDA i EMA) smatraju da prema postojećim metaanalizama kliničkih studija nema dokaza na temelju kojih bi se mogla preporučiti primarna prevencija kardiovaskularnih događaja acetilsalicilatnom kiselinom, što je uostalom stajalište i Europskog kardiološkog društva (a time i Hrvatskog kardiološkog društva).

Niske doze acetilsalicilatne kiseline dokazano dovode do statistički i klinički znatnog smanjenja rizika od prvog infarkta miokarda u muškaraca i žena bez utvrđenih kardiovaskularnih bolesti. S druge strane, za razliku od sekundarne prevencije, nema čvrstih dokaza da acetilsalicilatna kiselina u primarnoj prevenciji dovodi do smanjenja rizika od moždanog udara i ukupne kardiovaskularne smrtnosti.

Budući da primjena acetilsalicilatne kiseline u primarnoj prevenciji infarkta miokarda dovodi i do povećanog rizika od krvarenja, odluka o primjeni niske doze acetilsalicilatne kiseline u ovoj indikaciji treba biti individualna, pri čemu treba procijeniti potencijalnu korist od prevencije infarkta miokarda naspram potencijalne štete u smislu izazivanja klinički znatnog krvarenja. Omjer štete i koristi od primjene acetilsalicilatne kiseline u primarnoj prevenciji infarkta miokarda ovisi o riziku od infarkta miokarda i riziku od klinički znatnog krvarenja. Rizik od klinički znatnog gastrointestinalnog krvarenja ovisi o dobi pacijenta i uz redovitu 10-godišnju primjenu acetilsalicilatne kiseline iznosi od 1% u osoba mlađih od 60 godina do oko 4% u osoba starijih od 70 godina. Navedeno se odnosi na općeniti rizik kod bolesnika bez anamneze prijašnjeg krvarenja iz gastrointestinalnog sustava, boli u gornjem dijelu abdomena, ulkusa itd., što sve znatno povećava rizik (24). Prema smjernicama Britanskog društva za hipertenziju, preporučuje se

primjena 75 mg acetilsalicilatne kiseline u bolesnika s arterijskim tlakom < 150/90 mmHg koji: imaju više od 50 godina i imaju oštećenje ciljnih organa (npr. hipertrofiju lijevog ventrikula) ili 10-godišnji kardiovaskularni rizik \geq 15% ili dijabetes tipa 2 (25). Također, prema smjernicama ACCP (engl. American College of Chest Physicians) iz 2012. godine, niske doze acetilsalicilatne kiseline se preporučuju svim osobama starijim od 50 godina (26).

3.2.4. Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti

Primjena niskih doza acetilsalicilatne kiseline (75 do 150 mg na dan) dovodi do statistički i klinički znatnog smanjenja rizika od infarkta miokarda, moždanog udara i vaskularne smrtnosti u bolesnika koji su preživjeli kardiovaskularni događaj. Doživotna primjena acetilsalicilatne kiseline u dozi od 75 do 150 mg na dan kod svih bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću u skladu je s europskim smjernicama (27). Ista doza acetilsalicilatne kiseline preporučuje se i u smjernicama NICE (National Institute for Health and Care Excellence) uz napomenu o potrebi kontrole arterijskog tlaka prije uvođenja acetilsalicilatne kiseline u terapiju, a zagovaraju je i autori smjernica Britanskog društva za hipertenziju (25,28). S obzirom da se radi o visokorizičnoj populaciji bolesnika, korist od primjene acetilsalicilatne kiseline sa svrhom sekundarne prevencije kardiovaskularnih događaja jasno premašuje potencijalne štetne učinke poput rizika od krvarenja (24).

3.2.5. Primjena acetilsalicilatne kiseline u sklopu dvojne antiagregacijske terapije nakon perkutane koronarne intervencije

Tromboza stenta označava naglu trombotsku okluziju koronarnog stenta. Rijetka je, ali teška komplikacija perkutane koronarne intervencije koja se u većine bolesnika klinički manifestira kao infarkt miokarda s ST-elevacijom (STEMI) ili nagla srčana smrt. Dugoročna dvojna antiagregacijska terapija (acetilsalicilatna kiselina i blokator P2Y – receptora) znatno smanjuje rizik od tromboze stenta. Dvojna antiagregacijska terapija pokazala se učinkovitijom od monoterapije s acetilsalicilatnom kiselinom. Preporučuje se primjena niskih doza acetilsalicilatne kiseline (75 do 100 mg na dan) u kombinaciji s klopidogrelom (75 mg na dan) tijekom barem 12 mjeseci. Kod bolesnika koji dobro podnose navedenu terapiju preporučljivo ju je produžiti za dodatnih 18 mjeseci. Ovakav pristup dugoročnoj dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji u bolesnika

nakon elektivne perkutane koronarne intervencije s postavljanjem stenta proizlazi iz rezultata studije DAPT (od engl. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents).

3.3. NUSPOJAVE ACETILSALICILATNE KISELINE

Osnovna nuspojava acetilsalicilatne kiseline je povećana mogućnost krvarenja. Također, acetilsalicilatna kiselina može uzrokovati i produženo krvarenje nakon kirurških zahvata. Učestalost težih krvarenja, koja zahtijevaju da bolesnik primi transfuziju ili treba biti hospitaliziran, ovisno je o dozi lijeka jer više doze povećavaju mogućnost gastrointestinalnih nuspojava, npr. indigestije, žgaravice, mučnine i povraćanja. Više doze acetilsalicilatne kiseline mogu uzrokovati prolazni tinitus, a najopasnija nuspojava jest Reyeov sindrom. U manjem broju bolesnika uzimanje acetilsalicilatne kiseline može uzrokovati simptome koji odgovaraju alergijskoj reakciji, a može dovesti i do oticanja tkiva, pa čak i do angioedema, pogotovo ako se acetilsalicilatna kiselina uzima s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Acetilsalicilatna kiselina može uzrokovati hiperkalemiju jer blokadom sinteze prostaglandina uzrokuje hipoadosteronizam, međutim, to je u stanju normalne bubrežne funkcije iznimno rijetko (29,30). Također, acetilsalicilatna kiselina može povećati rizik od cerebralnih mikrokrvarenja vidljivih na magnetskoj rezonanci mozga.

3.4. INTERAKCIJE ACETILSALICILATNE KISELINE S DRUGIM LIJEKOVIMA

Acetilsalicilatna kiselina pokazuje znatne interakcije s drugim lijekovima, npr. s acetazolamidom i alkoholom s kojima povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Osim toga acetilsalicilatna kiselina može istisnuti brojne lijekove s njihova mjesta vezanja na protein plazme, npr. antidijabetike tolbutamid i klorpropamid, varfarin, metotreksat, fenitoin, probenecid, valproate te druge nesteroidne protuupalne lijekove, a kortikosteroidi mogu sniziti koncentraciju acetilsalicilatne kiseline. Ibuprofen može smanjiti antiagregacijsko djelovanje acetilsalicilatne kiseline, a aktivnost spironolaktona može biti smanjena uzimanjem acetilsalicilatne kiseline. Acetilsalicilatna kiselina se također natječe s penicilinom G za renalnu tubularnu sekreciju, a može i inhibirati apsorpciju vitamina C (29,30).

U nekih bolesnika acetilsalicilatna kiselina nema tako snažan učinak na agregaciju trombocita kao u ostalih, što je poznato kao rezistencija na acetilsalicilatnu kiselinu. Neke studije pokazuju da su žene sklonije rezistenciji na acetilsalicilatnu kiselinu.

3.5. ADHERENCIJA PRI PRIMJENI ACETILSALICILATNE KISELINE

3.5.1. Adherencija

Adherencija (eng. adherence) označava u kojoj mjeri se ponašanje pacijenta u pogledu uzimanja lijekova (i provođenje nefarmakoloških mjera) podudara s dogovorenim uputama propisivača. U literaturi se uz adherenciju spominju i drugi pojmovi koji opisuju ponašanje pacijenta prema terapiji, najčešće suradljivost (eng. compliance). Glavna kritika suradljivosti je što zanemaruje stavove pacijenata i podrazumijeva pasivno provođenje uputa propisivača. U tom smislu, na nesuradljivost se gleda isključivo kao na pogrešku pacijenta. Adherencija podrazumijeva slobodan izbor pacijenata u prihvaćanju terapije te stavlja naglasak na dogovor između pacijenta i propisivača, stoga postaje prihvaćeniji pojam od suradljivosti (31).

Adherenciju prema medikaciji možemo promatrati kao proces u kojem pacijent uzima terapiju kako mu je propisano. Proces se sastoji od tri dijela: početak (eng. initiation), provedba (eng. implementation) i prekid (eng. discontinuation) medikacije. Početak označava uzimanje prve doze lijeka. Provedba označava u kojoj mjeri se uzimanje lijeka pacijenta podudara s propisanim režimom doziranja, a prekid medikacije označava kraj procesa kada pacijent propusti sljedeću dozu i sve ostale nakon nje. U tom smislu ustrajnost (eng. persistence) označava vrijeme između početka i uzimanja zadnje doze lijeka nakon koje slijedi prekid terapije (32).

Neadherencija se pri tome javlja u sljedećim situacijama ili njihovim kombinacijama: izostanak ili kasniji početak uzimanja terapije, nepravilna provedba režima doziranja ili raniji prekid terapije. Neadherencija može biti nenamjerna ili namjerna. Proteklih nekoliko desetljeća otkriveno je mnogo čimbenika koji utječu na adherenciju. Tablica 1. prikazuje čimbenike adherencije svrstane u pet skupina: čimbenici povezani sa zdravstvenim sustavom, bolesnikom, osobitostima bolesti, svojstvima lijekova te socio-ekonomski čimbenici. Bolje razumijevanje čimbenika i kako oni utječu na adherenciju omogućuju bolju intervenciju u vidu poboljšanja adherencije (33).

Tablica 1. Čimbenici adherencije (prilagođeno prema ref. 33)

SOCIO-EKONOMSKI ČIMBENICI	socijalne razlike, ekonomski prioriteti, kulturološke razlike, vjerske različitosti, društveni prioriteti
ORGANIZACIJA ZDRAVSTVENE SKRBI	sustav zdravstvene zaštite (javno-privatno), zdravstveno osiguranje, raspoloživost zdravstvenih radnika, profesionalna znanja
ČIMBENICI POVEZANI S BOLESNIKOM	informiranost bolesnika, dob, znanje i obrazovanje, percepcija, motiviranost, povjerenje u zdravstvenu profesiju, svjesnost o zdravstvenim rizicima
ČIMBENICI POVEZANI S OSOBITOSTIMA BOLESTI	težina bolesti, utjecaj bolesti na kvalitetu života, progresija bolesti, komorbiditeti, mentalne bolesti, kognitivne smetnje
ČIMBENICI POVEZANI SA SVOJSTVIMA LIJEKA	broj propisanih lijekova, složenost sheme doziranja, neželjena djelovanja lijekova, mijenjanje propisanih lijekova

3.5.2. Određivanje razine adherencije pri primjeni acetilsalicilatne kiseline

Čimbenici koji su važni za adherenciju pri primjeni acetilsalicilatne kiseline i kako utjecati na njih:

1) Bolesnikovo poimanje bolesti- bolesnici koji boluju od kronične bolesti koja nema nikakvih simptoma, ponekad svoje stanje ne smatraju ozbiljnim te negiraju potrebu za lijekovima. Takvim bolesnicima važno je objasniti rizike koje nosi njihovo stanje i ulogu lijeka. Primjerice potrebno je objasniti da nakon preboljelog infarkta miokarda postoji povećan rizik od ponovnog događaja i da propisana terapija ima ulogu spriječiti neželjeni događaj. Bolesnik koji bolje razumije svoje stanje/bolest, češće će biti adherentan.

2) Bolesnikovo poimanje terapije

1. Korist od terapije - ukoliko bolesnik razumije ulogu lijeka i njegovu korist veći su izgledi da će primjenjivati svoju terapiju. Neki bolesnici smatraju da niska doza acetilsalicilatne kiseline ne može biti toliko bitna niti učinkovita kao acetilsalicilatna kiselina u analgetskim dozama, pa ju iz tog razloga ne primjenjuju redovito. Važno im je razjasniti da lijek u ovoj dozi nije namijenjen za snižavanje temperature ni uklanjanje simptoma prehlade/gripe, niti ublažavanje boli, već da

acetilsalicilatna kiselina u niskim dozama dokazano spriječava ponovni srčani udar ili drugi neželjeni kardijalni događaj.

2. Strah od nuspojava- bolesnici su često zabrinuti zbog svoje terapije, najčešće zbog straha od nuspojava lijekova. Ljekarnik ima važnu ulogu u edukaciji pacijenata o nuspojavama lijekova i treba pružiti pouzdane informacije o nuspojavama temeljene na dokazima te ih usporediti s dobrobiti terapije. Također treba informirati bolesnika o mogućim nuspojavama i što učiniti u slučaju da se pojave. Kod uzimanja acetilsalicilatne kiseline mogu se javiti probavne smetnje te manje krvarenje (iz nosa ili desni) u kojem slučaju se treba javiti liječniku. Potrebno je ustanoviti bolesnikove rizične čimbenike koji povećavaju učestalost gastrointestinalnih nuspojava, a uključuju anamnestički podatak o ulkusnoj bolesti, istodobnu primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova ili prisutnost infekcije *H. pylori*. Važno je pitati bolesnika je li iskusio neke nuspojave. Studije su pokazale da je polovica bolesnika koji nisu primjenjivali acetilsalicilatnu kiselinu kao što im je bilo preporučeno, kao glavni razlog navodila nuspojave lijeka (34,40). Kao učinkovita intervencija u bolesnika koji uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu, a imaju povećan rizik od gastrointestinalnih nuspojava pokazalo se davanje inhibitora protonске crpke. Martin Merino i suradnici su dokazali da je rizik od prestanka uzimanja acetilsalicilatne kiseline bio 15% niži u onih koji su uzimali inhibitore protonске crpke u usporedbi sa skupinom koja nije (35,40).

3) Režim doziranja- složeniji režim doziranja češće dovodi do neadherencije. Stoga je potrebno što je moguće više pojednostaviti režime doziranja propisivanjem kombiniranih pripravaka, onih koji ne zahtijevaju višednevno doziranje i po mogućnosti složiti sheme doziranja više lijekova istodobno. Ukoliko bolesnik treba primjenjivati svoje lijekove više puta u danu, veća je vjerojatnost da zaboravi. U slučaju acetilsalicilatne kiseline, bolesnicima je obično preporučeno uzimanje u podne, tj. nakon ručka da se izbjegnu nuspojave. Za sada nema čvrstih dokaza u koje doba dana bi se acetilsalicilatna kiselina trebala primjenjivati iako postoji studija na manjem broju ispitanika koja je utvrdila da bi uzimanje acetilsalicilatne kiseline navečer moglo biti učinkovitije (36,40). Zbog adherencije, najbolje bi bilo preporučiti vrijeme koje bolje odgovara bolesniku, a koje se veže uz veći obroka. Također treba razmišljati o mogućim interakcijama lijekova do kojih dolazi pri istodobnoj primjeni, a mogu se izbjeći razdvajanjem režima doziranja, primjerice nesteroidni protuupalni lijekovi i nisko-dozna acetilsalicilatna kiselina (uzeti nesteroidne protuupalne lijekove 30 do 120 minuta nakon ili barem 8 sati prije uzimanja acetilsalicilatne kiseline) (37,40).

4) Režim izdavanja lijeka (bezreceptni vs receptni) i cijena- bolesnikova percepcija vrijednosti lijeka se često razlikuje za bezreceptni i receptni lijek te obično ovisi o cijeni (38,39,40). Bolesnici mogu smatrati da će posljedice ne uzimanja lijeka propisanog na recept biti ozbiljnije nego pri neuzimanju lijeka u bezreceptnom režimu (38,40). Također se pokazalo da je placebo učinak lijeka bio jači u skupini bolesnika kojima je rečeno da su dobivali skuplji lijek nego u onih koji su mislili da dobivaju jeftiniji lijek (39,40). S obzirom da je acetilsalicilatna kiselina lijek koji se u Hrvatskoj kao i u mnogim drugim zemljama izdaje u bezreceptnom režimu, možemo očekivati da ga bolesnici ne smatraju posebno vrijednim. Zato je važno razgovarati s bolesnikom o svim njegovim dvojbama i uvjerenjima o terapiji koja mogu utjecati na adherenciju. Dodatno, neki bolesnici su više neadherentni za lijekove koje moraju plaćati. Ukoliko bolesnik ne smatra da mu je acetilsalicilatna kiselina prijeko potreban lijek bit će mu teško izdvojiti dodatna sredstva i radije će uzimati lijekove koje ne treba plaćati. Neki bolesnici se odlučuju uzimati acetilsalicilatnu kiselinu povremeno, a ne svakodnevno „kako bi uštedjeli“ (40).

4. RASPRAVA

Općenito, razina adherencije kod primjene acetilsalicilatne kiseline ne odstupa od one izmjerene kod ostalih kroničnih bolesti kao što su hipertenzija, dijabetes, astma i sl. Uzroci su brojni i kompleksni, a mogu biti vezani uz samu bolest, terapiju, pacijenta i/ili propisivača. Prihvatanje bolesti i njenog kroniciteta, mogućih posljedica bolesti, svrhe terapije i svjesnost o posljedicama nepridržavanja terapije bitne su karike koje će utjecati na pacijentovu samoučinkovitost i spremnost prevladavanja prepreka pri primjeni lijeka. Ukoliko je bolest asimptomatska ili pacijent ne uočava trenutne učinke lijeka, odnosno opaža samo njegove nuspojave, veća je mogućnost da će biti neadherentan. Komunikacija liječnika i/ili ljekarnika i pacijenta, edukacija o bolesti i ishodu terapije, prevladavanju nuspojave i pravilnoj tehnici i načinu primjene lijeka može utjecati na proaktivnost i samopouzdanje pacijenta.

Nakon što pacijent prevlada takve prepreke adherenciji, trebao bi izvršiti i zadatke vezane uz samu primjenu terapije. Odnosno, lijek bi trebao koristiti redovito u propisanim dozama, svaki dan.

Kao što su i uzroci loše adherencije kompleksni, način pristupa rješavanju problema adherencije mora biti sveobuhvatan i prilagođen pojedincu. Stavovi pacijenta, njegova zdravstvena odgovornost, obrazovanje, znanje i stavovi o liječenju bitan su faktor koji će utjecati na njegovu suradljivost. No, na liječniku i ostalim zdravstvenim djelatnicima, posebice i ljekarnicima je da procjene i predvide moguću neadherenciju. Poticanje vjerovanja u korisnost terapije, objašnjavanje prirode bolesti kao i smisla terapije te njene redovite primjene uvelike će utjecati na pacijentove stavove. Pacijenta se ne smije optuživati, ali pri razmatranju uzroka neuspjeha terapije i promjene lijeka svakako se mora imati na umu mogućnost loše adherencije.

Jednostavna, laka i jeftina metoda kojom se može pokušati utjecati na pacijentovu svjesnu ili nesvjesnu lošu adherenciju je edukacija o pravilnoj primjeni. Zbog gužvi i nedostatka vremena često se ovakav vid edukacije previdi, iako zahtjeva minimalno vremena te bi se u ambulantama i ljekarnama svakako trebalo češće provoditi.

Slaba adherencija prema medikaciji prepoznata je kao veliki zdravstveni problem jer nepovoljno utječe i na pojedinca, ali i na cijeli zdravstveni sustav. Nepravilno uzimanje lijekova smanjuje uspjeh liječenja i kontrolu bolesti te povećava rizik od komplikacija bolesti i smrti pacijenata.

5. ZAKLJUČAK

Uz nove lijekove i suvremene farmaceutske oblike lijekova, značajan je čimbenik poboljšanja ishoda liječenja unaprijeđenje adherencije pacijenta. Razlozi loše adherencije pacijenata pri kroničnoj terapiji su brojni i kompleksni, mogu biti vezani uz pacijenta, propisivača, bolest i terapiju. Neadherencija bolesnika koji su na kroničnoj terapiji acetilsalicilatnom kiselinom negativno utječe na kliničke ishode i od iznimnog je javnozdravstvenog značenja. Ukoliko naučimo prepoznati rizičnu populaciju za neadherenciju kao i prepreke za pravilnu primjenu moguće je primijeniti odgovarajuće strategije za suzbijanje problema. Ljekarnici se nalaze u idealnom položaju za intervenciju u prepoznatim terapijskim problemima s potencijalom za doprinos u boljem ishodu liječenja za bolesnika.

6. LITERATURA

1. Gipson PC. Aspirin in the treatment of vascular disease. *Lancet* 1949;2:1172-4.
2. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandine production inhuman platelets. *Nat New Biol.* 1971;231(25):235-7.
3. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:2994-8.
4. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 1975;56:624-32.
5. <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>
6. Knežević A. Niske doze acetilsalicilne kiseline: pregled indikacija. *Medicus* 2015;24:115-21.
7. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94.
8. Nakahata N. Thromboxane A2: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther* 2008;118:18-35
9. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.
10. Ricotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(5):986–1000.
11. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus* 2014;23:31-46.
12. Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(1):74-85.
13. Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA. Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents; pharmacotherapy of gout. U: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*.

Urednici: Brunton L, Chabner B, Knollman B; 12. izdanje, New York: McGraw-Hill, 2011; str 959-1004.

14. Patrono C, Rocca B. Drug insight: aspirin resistance – fact or fashion? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:42-50.

15. Pichler WJ. Drug allergy: Classification and clinical features. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/drug-allergy-classification-and-clinical-features>. Datum pristupa: 7. 2. 2020

16. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Salzman EW. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship between dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1992;102:327S–36S.

17. 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.

18. Topol EJ, Easton JD, Amarenco P i sur. Design of the blockade of the glycoprotein IIb/IIIa receptor to avoid vascular occlusion (BRAVO) trial. *Am Heart J* 2000;139:927–33.

19. Bochner F, Lloyd JV. Aspirin for myocardial infarction. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:433–8.

20. Lloyd J, Bochner F. Aspirin: how low is low dose? *Australian Prescriber* 1996;19:79–81.

21. Hamm CW, Bassand JP, Agewell S i sur. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.

22. 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;324:71–86.

23. CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–43.
24. Hennekens CH. Benefits and risks of aspirin in secondary and primary prevention of cardiovascular disease. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/benefits-and-risks-of-aspirin-in-secondary-and-primary-prevention-of-cardiovascular-disease>. Datum pristupa: 7. 2. 2020.
25. Nadar S, Lip G. Hypertension. 2. izdanje. Oxford Cardiology Library; 2015.
26. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9. izd. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e669S–e90S.
27. Perk J, De Backer G, Gohlke H i sur. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
28. Lip GYH, Felmeden DC. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Quality and Productivity topics Database of Systematic Reviews* 2004;3;1–5.
29. Trkanjec Z, Demarin V. Antiplatelet therapy in secondary prevention of stroke. *Acta Clin Croat* 1999;38:41-3.
30. Chyka PA, Erdman AR, Christianson G i sur. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:95-131.
31. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking: Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO), 2005.

Dostupno na: http://www.netscc.ac.uk/hsdr/files/project/SDO_FR_08-1412-076_V01.pdf.

Datum pristupa: 07.02.2020.

32. Ascertaining Barriers for Compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe, 2012. Dostupno na: <http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf>. Datum pristupa: 07.02.2020.

33. Čulig J. Adherencija prema propisanoj farmakoterapiji. *Pharmabiz* 2016;22: 44-47

34. Duffy D, Kelly Erik, Trang A, Whellan D, Mills G. Aspirin for Cardioprotection and strategies to improve patient adherence. *Postgraduate Medicine* 2014;126:18-28

35. Martin Merino E, Johansson S, Nagy P, Garcia Rodriguez LA. Effect of baseline gastrointestinal risk and use of proton pump inhibitors on frequency of discontinuation of aspirin for secondary cardiovascular prevention in United Kingdom primary care. *Am J Cardiol* 2013;112(8):1075–1082.

36. Bonten TN, Snoep JD, Assendelft WJ, Zwaginga JJ, Eikenboom J, Huisman MV, Rosendaal FR, van der Bom JG. Time-dependent effects of aspirin on blood pressure and morning platelet reactivity: a randomized cross-over trial. *Hypertension* 2015;65(4):743-50.

37. Lexicomp Online, Lexicomp Interactions Module, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; Datum pristupa 7.2.2020.

38. Bower AB, Grau SL, Taylor VA. Over-the-counter vs. prescription medications: are consumer perceptions of the consequences of drug instruction non-compliance different? *Int J Consum Stud* 2013;37:228–233.

39. Espay AJ, Norris MM, Eliassen JC, et al. Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: a randomized double-blind study. *Neurology* 2015;84:794–802.

40. Bach-Rojecky I., Ortner Hadžiabdić M. Antiagregacijski učinak acetilsalicilatne kiseline – uloga ljekarnika u dugotrajnom liječenju.

Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/13608/Antiagregacijski-ucinak-acetilsalicilatne-kiseline-kako-poboljsati-adherenciju.html>. Datum pristupa: 07.02.2020.