

Čimbenici koji mogu utjecati na učinkovitu i sigurnu primjenu nesteroidnih antiinfamatornih lijekova

Vađunec, Dalia; Bach-Rojecky, Lidija

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2021, 77, 479 - 490**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:750680>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

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



Čimbenici koji mogu utjecati na učinkovitu i sigurnu primjenu nesteroidnih antiinflatamatornih lijekova

DALIA VAĐUNEC, LIDIJA BACH-ROJECKY

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmakologiju, Domagojeva 2, Zagreb

Uvod

Lijekovi za liječenje blage do umjerene boli jedni su od najčešće izdanih lijekova s kojima se ljekarnici svakodnevno susreću, bilo da ih izdaju na recept ili preporučuju neki od bezreceptnih lijekova u samoliječenju. Glavobolja, menstrualna bol, zubobolja, križobolja, bolovi u mišićima ili zglobovima, samo su neke od tegoba za koje pacijenti najčešće traže savjet ljekarnika. Lijekovi koji se najčešće koriste u liječenju takvih bolnih stanja su nesteroidni antiinflatamatorni lijekovi (NSAIL) te paracetamol. Ljekarnici u kontekstu samoliječenja savjetuju primjenu određenog lijeka, pri čemu je potrebno prepoznati koji lijek i u kojoj dozi odgovara određenom pacijentu. Osim poznavanja farmakodinamskih i farmakokinetičkih karakteristika odabranog lijeka, važno je razumjeti i utjecaj drugih čimbenika – endogenih i egzogenih na njegovu učinkovitost i sigurnost. Od endogenih čimbenika važne su, između ostalih, interindividualne razlike u genomu. Temeljem znanstvenih istraživanja pokazano je da promjene (polimorfizmi) određenih gena mogu biti odgovorne za smanjeni ili pojačani učinak nekih lijekova u liječenju boli. Grana farmakologije koja proučava utjecaj genskih varijacija na farmakološke karakteristike lijekova naziva se farmakogenetika (1). S druge strane, epigenetika proučava utjecaj okolišnih čimbenika na promjene u genima što posljedično može utjecati na djelovanje lijekova (2). Koncept personalizirane/precizne medicine, odnosno terapije uzima u obzir različite čimbenike specifične za određenog pacijenta. Temeljem njih, odabire se pravi lijek u pravoj (odgovarajućoj) dozi i primjenjuje pravom pacijentu kroz

potrebno (određeno) vrijeme. Takva terapija, prilagođena svakom pacijentu, osim poznavanja farmakoloških karakteristika lijekova, podrazumijeva i poznavanje pacijentovih životnih navika, medicinske i terapijske anamneze, ali i mogućeg utjecaja gena (genoma) na terapijske ishode (3).

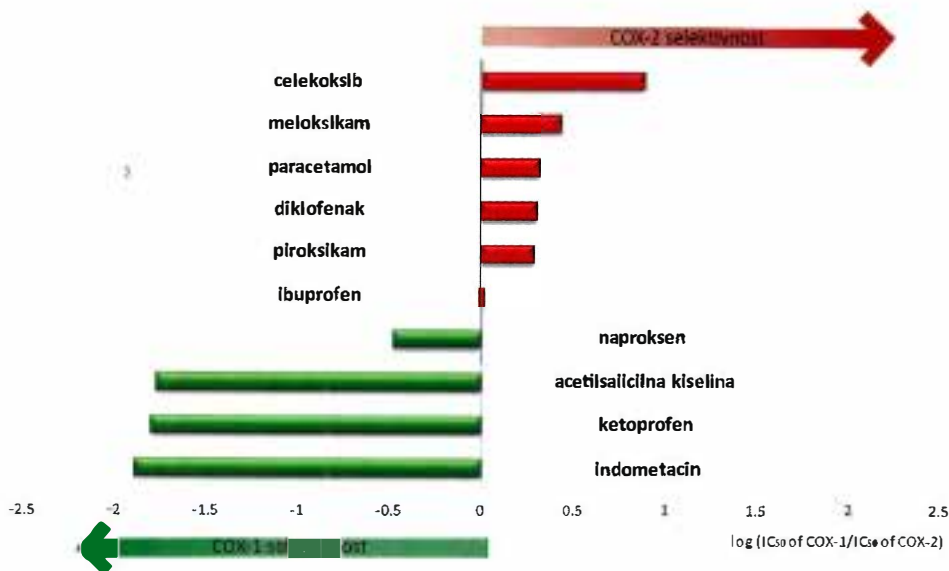
U ovom radu prikazat će se osnovne farmakološke karakteristike NSAIL, a posebno će se naglasiti najnovija saznanja o utjecaju genskih varijacija na učinkovitost i sigurnost tih najčešće korištenih lijekova u liječenju boli.

Farmakološke karakteristike NSAIL

U Republici Hrvatskoj u svrhu liječenja različitih tipova boli u receptnom i bezreceptnom režimu izdavanja dostupni su: paracetamol (anilid), metamizol (pirazolon); acetilsalicilatna kiselina (derivat salicilne kiseline); diklofenak, acetmetacin, indometacin (derivati octene kiseline); celekoksib, etorikoksib, parekoksib (koksibi); meloksikam, piroksikam (derivati enolne kiseline – oksikami); deksketoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, naproksen (derivati propionske kiseline) (4).

NSAIL su prema svome glavnom mehanizmu djelovanja inhibitori katalitičke aktivnosti dviju izoformi enzima ciklooksigenaze (COX), COX-1 i COX-2. Oba izoenzima pretvaraju arahidonsku kiselinu (fosfolipidni ester staničnih membrana) u nestabilni prostaglandin PGG₂ nakon čega slijedi konverzija u PGH₂, koji je supstrat za sintezu prostaglandina PGD₂, PGE₂, PGF₂α, te prostaciklina PGI₂ i tromboksana TxA₂. Svi su ovi prostanoidi uključeni u regulaciju brojnih bioloških procesa, uključujući hemostazu, gastroprotekciju, hemodinamiku bubrega, ali i u patološka stanja kao što su upala te hiperalgezija. Naime, na mjestu ozljede tkiva povećava se ekspresija COX, posebice COX-2 u upalnim stanicama te sinteza PGE₂ i PGI₂. To pridonosi vazodilaciji i povećanoj propusnosti krvnih žila, kao i kemotaksiji upalnih stanica na mjesto ozljede. Osim tih upalnih procesa, prostaglandini posreduju i perifernu senzitivizaciju nociceptora zbog čega je povećana osjetljivost na bolne podražaje. Inhibicijom stvaranja prostaglandina NSAIL ostvaruju protuupalni i analgetski učinak (5).

Lijekovi se međusobno razlikuju prema afinitetu, odnosno selektivnosti prema izoenzimima COX, pri čemu su neki manje ili više selektivni inhibitori COX-2 (slika 1.). Paracetamol i metamizol imaju slabi protuupalni učinak te formalno ne pripadaju u skupinu NSAIL. Ove lijekove, osim selektivne inhibicije COX-2 u središnjem živčanom sustavu, karakteriziraju i dodatni mehanizmi djelovanja, kao što su modulacija endokanabinoidnog sustava i serotoniniskog sustava (5, 6).



Slika 1. ► Procijenjena selektivnost NSAID i paracetamola za COX-1/2. IC₅₀ predstavlja koncentraciju lijeka potrebnu za 50 %-tnu inhibiciju aktivnosti enzima. Prilagođeno prema Bach-Roжеcky i sur (5)

Budući da je COX-1 konstitutivno aktivna u različitim tkivima, njezinom inhibicijom remeti se nastajanje fiziološki korisnih prostaglandina (PGE₂, PGI₂) koji imaju protektivni učinak na razini gastrointestinalnog trakta (GIT), srca i krvnih žila, te bubrega. Iako primarno inducibilna u upalnim stanicama, COX-2 također značajno pridonosi homeostazi. Posebice je značajna njezina fiziološka uloga u endotelu krvnih žila i u bubregu. Upravo zbog brojnih fiziološki korisnih učinaka različitih prostanoida, primjena NSAID rezultira različitim i širokim spektrom neželjenih učinaka, pri čemu se najčešće ističu oni vezani za GIT, kardiovaskularni sustav i bubreg. Kod lijekova koji su COX-1 selektivniji inhibitori, najčešće dolazi do gastrointestinalnih nuspojava budući da je smanjeno lučenje sluzi i bikarbonata, koji imaju važnu ulogu u gastroprotekciji (7, 8). Dodatno, smanjuje se količina TxA₂ u trombocitima te dolazi do smanjene aktivacije i agregacije trombocita što može dovesti do sporije regeneracije sluznice uslijed krvarenja uzrokovanih učestalom primjenom NSAID. Kod upotrebe lijekova koji su selektivniji inhibitori COX-2 povećan je rizik od kardiovaskularnih nuspojava. Budući da PGE₂ i PGI₂ sudjeluju i u agregaciji trombocita, vazodilataciji i regulaciji hemodinamike bubrega, kao posljedica inhibicije COX-2 dolazi do povećane agregacije trombocita, oštećene vazodilatacije i poremećenog bubrežnog protoka. Unatoč većim kardiovaskularnim rizicima, kod COX-2

inhibitora bolja je gastrointestinalna podnošljivost i izraženiji je protuupalni učinak. Rizici od gastrointestinalnih, kardiovaskularnih nuspojava i zatajenja bubrega ovise o primijenjenim dozama lijeka i trajanju liječenja (8, 9). Preporuka je da se NSAIL primjenjuju u najnižoj učinkovitoj dozi i u najkraćem mogućem razdoblju. Osim razlika u farmakodinamskom profilu, određene razlike koje mogu utjecati na učinkovitost i sigurnosni profil NSAIL postoje i u farmakokinetici (tablica 1.). Neki NSAIL podliježu metabolizmu putem enzimskog sustava citokroma P450 (CYP450), pri čemu CYP2C9 ima značajnu ulogu, dok nešto manju ima CYP2C8. Budući da se većinom izlučuju putem bubrega, ne preporučuju se bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega i/ili jetre (5, 9).

Za brzinu početka djelovanja, kao i trajanje važne su i razlike u formulacijama lijekova, pri čemu granule za oralnu suspenziju, oralne otopine, šumeće tablete i tablete s trenutnim oslobađanjem (rapid oblici) postižu brži nastup djelovanja, dok oblici s produljenim oslobađanjem (retard oblici) postižu odgođeno, ali dugotrajno djelovanje (4, 8). Neki lijekovi dolaze kao racemične smjese S(+) i R(-) izomera, primjerice ibuprofen i ketoprofen, dok se naproksen primjenjuje kao S(+) enantiomer budući da R(-) ima slabiju farmakološku aktivnost i hepatotoksične učinke. Osim racemičnog ketoprofena, primjenjuje se i deksketoprofen (S(+) enantiomer) koji u usporedbi s racemičnim ketoprofenom postiže brži analgetski učinak u nižim dozama, s boljim profilom podnošljivosti (10).

Posebnu pozornost privlače i soli s argininom (primjerice, ibuprofen arginat) i lizinom (primjerice, ibuprofen-lizat). Budući da su soli arginina i lizina bolje topive u vodi, samim time omogućena je brža apsorpcija, čime se u odnosu na kiseli oblik ibuprofena skraćuje vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi, T_{maks} (sa 90–120 min za kiselinu, na 29–35 min za sol lizina i 24,4 min za sol arginina), a povećava se maksimalna koncentracija u plazmi, C_{maks} (sa 43 mg/mL za kiselinu, na 47,1 mg/mL za sol lizina i 56,4 mg/mL za sol arginina). Kod brzodjelujućeg oblika soli T_{maks} je povećana za 103 %, a C_{maks} snižena za 27 % ukoliko se lijek primijeni neposredno prije ili uz obrok (11, 12). Prema *in vitro* istraživanjima, studijama na animalnim modelima, ali i na zdravim dobrovoljcima, ibuprofen-arginin ima manje izražene gastrointestinalne i kardiovaskularne nuspojave. Arginin je supstrat enzima NO-sintaze koji katalizira nastajanje dušik-II-oksida (NO) te dolazi do njegove povećane sinteze. NO ima protektivne antiapoptotičke učinke na epitelne stanice GIT-a, povećava stvaranje mucina, a potencijalno može povećati protok krvi u želučanoj sluznici i posredovati zacjeljivanje ulkusa zbog vazodilatacijskih učinaka. Osim toga, prema *in vivo* i *in vitro* istraživanjima, arginin djeluje protektivno i na kardiovaskularni sustav (12).

Tablica 1. ► Farmakokinetičke karakteristike NSAID (prema Bach-Rojecky i sur. (5))

Lijek	Bioraspoloživost (%)	C _{maks} (µg/mL)	T _{maks} (h)	Poluvijek eliminacije iz plazme (h)	Vežanje za proteinske plazme (%)	Metabolizam	Eliminacija
acetilsalicilna kiselina	80–100	3–7	1	0,4–0,6	88–93	Hidrolizom do salicilata, konjugacija s glicinom i glukuronskom kiselinom	Pretežno urinom
diklofenak	100	0,4–1,3	1,25	1,1	99,7	CYP2C9 (hidroksilacija), konjugacija s glukuronskom kiselinom	65 % urin, 35 % feces
indometacin	100	0,5–3	1–1,5	1	90	CYP2C9 (O-demetilacija, deacetilacija)	60 % urin, 40 % feces
ibuprofen	80–100	61,6	1,5–3	1,8–2	99	CYP2C9 (hidroksilacija), konjugacija s glukuronskom kiselinom	Pretežno urinom
ketoprofen	≈85	2,5–4	1,3	1,1–2,5	99,2	konjugacija s glukuronskom kiselinom	Pretežno urinom
deksketoprofen trometamol	≈85	2,5	0,25–0,75	≈2	99,2	konjugacija s glukuronskom kiselinom	Pretežno urinom
naproksen natrij	74–99	37,2	0,5–3	12–15	99,7	CYP2C9; CYP1A2 (dealkilacija), acilglukoronidacija	Pretežno urinom
meloksikam	89	≈1,5	9–11	22–24	99	CYP2C9; CYP3A4 (oksidacija)	≈50 % urin, ≈50 % feces
piroksikam	100	2,63	2,4	50	99	CYP2C9 (hidroksilacija), konjugacija s glukuronskom kiselinom	Pretežno urinom
celekoksib	≈85	0,71	2,8	11,2	97	CYP2C9 (hidroksilacija), konjugacija s glukuronskom kiselinom	Urin i feces

Personalizirani pristup liječenju boli i farmakogenetika/genomika

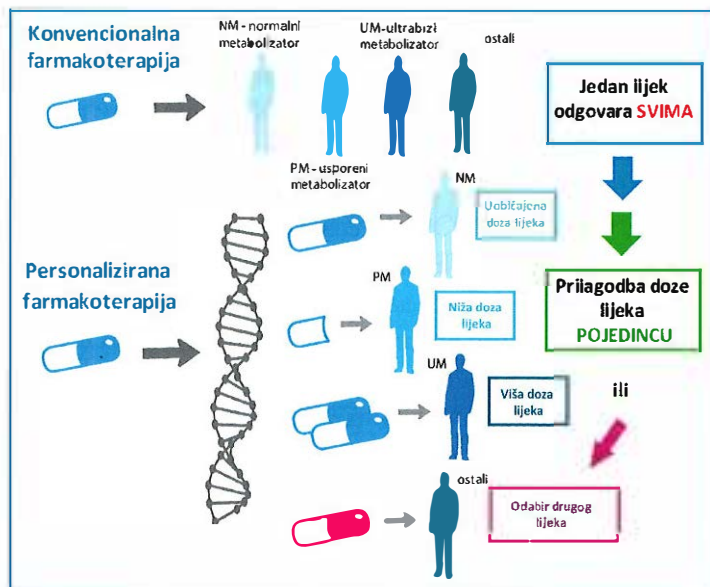
Posljednjih godina u području (bio)medicine nastoji se napraviti odmak od konvencionalnog pristupa prema »P4 konceptu« liječenja. P4 koncept temelji se na: prediktivnom (engl. *Predictive*), preventivnom (engl. *Preventive*), personaliziranom (engl. *Personalized*) i participativnom (engl. *Participatory*) pristupu. Prediktivni pristup daje saznanja o potencijalnom riziku za razvoj određenih stanja/bolesti temeljem analize genoma, korištenjem različitih specifičnih biomarkera, i drugih dostupnih prediktivno-dijagnostičkih alata. Preventivni pristup obuhvaća procese koji preveniraju razvoj bolesti, ali i olakšava pacijentu prepoznavanje simptoma i znakova u ranoj fazi bolesti. Dodatno, olakšan je brži dijagnostički postupak s obzirom na već detektirani rizik od bolesti u sklopu predikcije. Koncept personalizirane ili precizne medicine (terapije) temelji se na primjeni pravog lijeka za pravog pacijenta u pravo vrijeme. Participativni pristup, osim svih zdravstvenih djelatnika koji skrbe o pacijentu, uključuje i samog pacijenta u donošenje odluka o liječenju, prenošenje iskustava i informacija o ishodima liječenja, čime on postaje aktivni sudionik u provođenju terapije te brige o vlastitom zdravlju (13).

Personalizirano liječenje podrazumijeva mogućnost prepoznavanja pacijenata koji se razlikuju po osjetljivosti za razvoj određene bolesti ili po odgovoru na određeni lijek. Odabir pravog lijeka i doze uključuje poznavanje, kako bolesti i farmakoloških karakteristika lijekova, tako i različitih endogenih i egzogenih čimbenika svojstvenih pacijentu. Od endogenih (pacijentu svojstvenih) čimbenika važni su dob, spol, ali i genska »karta«, dok od okolišnih u obzir treba uzeti pušenje, prehranu, alkohol, stil života (stres, fizička neaktivnost), i sl. (1). Okolišni čimbenici mogu uzrokovati promjene na razini gena (aktivacija ili deaktivacija), što može rezultirati različitim farmakoterapijskim odgovorom među pojedincima koji primjenjuju isti lijek (2).

Farmakogenomika je grana farmakologije koja proučava kako genetsko nasljeđe (genom – ukupna genetička informacija slijeda DNA svake stanice) pojedinca utječe na djelotvornost, učinkovitost i/ili toksičnost lijekova, dok se farmakogenetika fokusira na utjecaj promjene određenog gena (najčešće se radi o polimorfizmima jednog nukleotida) (1). Određene varijacije gena koji kodiraju za različite proteine uključene u mehanizam djelovanja, apsorpciju, distribuciju, metabolizam i/ili eliminaciju lijeka mogu rezultirati smanjenim ili pojačanim terapijskim odgovorom ili pak većim rizikom od neželjenih učinaka. Detekcija polimorfizama gena važnih za učinkovitost i/ili sigurnost određenog lijeka prije njegova uvođenja u terapiju pomaže kliničarima u selekciji »pravog« pacijenta (prepoznavanju rizičnih skupina) te primjenu prave (učinkovite i sigurne) doze lijeka, što je osnova personaliziranog liječenja (1, 14).

Najveći broj istraživanja utjecaja varijacija gena odnosi se na gene koji kodiraju za brojne enzime koji sudjeluju u metabolizmu ksenobiotika. Neki od tih gena su vrlo polimorfni, kao što su *CYP2C9*, *CYP2C19* i *CYP2D6*, a određeni genotipovi mogu imati značajan utjecaj na katalitičku aktivnost enzima. Ukoliko se radi o polimorfizmu koji rezultira izostankom ili smanjenom aktivnosti enzima, govori se o fenotipu sporog metabolizatora. Lijek koji se metabolički inaktivira imat će smanjen klirens, odnosno povećan rizik od neželjenih učinaka, što bi podrazumijevalo smanjenje primijenjene doze lijeka ili zamjenu lijeka s drugim. S druge strane, neki polimorfizmi povećavaju aktivnost enzima te se u tom slučaju radi o fenotipu brzog ili ultra-brzog metabolizatora. Tada bi dozu lijeka trebalo povećati zbog ubrzanog klirensa kako bi se ostvario terapijski učinak (slika 2.) (6, 15).

Slika 2. ► Princip konvencionalne farmakoterapije (jedan lijek u istoj dozi odgovara svima) i personalizirane farmakoterapije (odabir i prilagodba doze lijeka pojedincu prema njegovom genotipu/fenotipu).



Za određeni broj lijekova je internacionalni konzorcij za implementaciju farmakogenetike u kliničku praksu (engl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline*, CPIC) izdao preporuke za postupanje kod određenih genotipova, odnosno fenotipova. U ožujku 2020. godine CPIC je prvi puta izdao preporuke za pojedine NSAIL, i to: celekoksib, flurbiprofen, ibuprofen, meloksikam i piroksikam, vezano za genotip *CYP2C9* (tablica 2.), budući da je enzim *CYP2C9* od najvećeg značenja za reakcije inaktivacije navedenih lijekova (6).

Tablica 2. ► CPIC smjernice za pojedine NSAIL (6)

	Tip metabolizatora/fenotip		
	CYP2C9 normalni metabolizator	CYP2C9 intermedijarni metabolizator	CYP2C9 spori metabolizator
Učestalost fenotipa (Europa)	62,9 %	34,5 %	2,6 %
Lijek	Preporuke za primjenu lijekova		
celekoksib, flurbiprofen, ibuprofen	Započeti terapiju preporučenom početnom dozom.	Započeti terapiju s najnižom preporučenom početnom dozom. Titrirati dozu do kliničkog učinka ili maksimalne preporučene doze. U skladu s uputom o lijeku, koristiti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraći period. Pratiti potencijalne nuspojave vezane za krvni tlak i bubrežnu funkciju. **	Započeti terapiju s 25–50 % od najniže preporučene početne doze. Titrirati dozu prema kliničkom učinku ili do 25–50 % od maksimalne preporučene doze tek kad se postigne ravnotežno stanje (barem 8 dana za celekoksib i 5 dana za ibuprofen, flurbiprofen nakon prve doze). U skladu s uputom o lijeku, koristiti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraći period. Pratiti potencijalne nuspojave vezane za krvni tlak i bubrežnu funkciju.
meloksikam	U skladu s uputom o lijeku, koristiti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraći period. *	Započeti terapiju s 50 % od najniže preporučene početne doze. Titrirati dozu prema kliničkom učinku ili do 50 % maksimalne preporučene doze tek kad se postigne ravnotežno stanje (najmanje 7 dana). U skladu s uputom o lijeku, koristiti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraći period. Pratiti potencijalne nuspojave vezane za krvni tlak i bubrežnu funkciju. Razmisliti o alternativnoj terapiji koja se ne metabolizira CYP2C9 (naproksen) ili nije značajno pod utjecajem varijanti CYP2C9 gena ili odabrati NSAIL koji se metabolizira putem CYP2C9, ali s kraćim poluvijekom života. **	Razmisliti o alternativnoj terapiji koja se ne metabolizira preko CYP2C9 (naproksen) ili nije značajno pod utjecajem varijanti CYP2C9 gena. **
piroksikam		Odabrati alternativni lijek koji se ne metabolizira putem CYP2C9 (naproksen) ili nije značajno pod utjecajem varijanti CYP2C9 gena ili odabrati NSAIL koji se metabolizira putem CYP2C9, ali s kraćim poluvijekom života. **	Odabrati alternativni lijek koji se ne metabolizira putem CYP2C9 (naproksen) ili nije značajno pod utjecajem varijanti CYP2C9 gena ili odabrati NSAIL koji se metabolizira putem CYP2C9, ali s kraćim poluvijekom života. **

Razine dokaza (temeljeno na dostupnim podacima iz provedenih kliničkih istraživanja): *Jaka razina dokaza; **Umjerena razina dokaza

Osim farmakogenomskih razlika, kao što je prethodno spomenuto, različiti čimbenici mogu utjecati na terapijski odgovor pojedinca, od čega su interakcije s ostalim lijekovima/ksenobiticima od velike kliničke značajnosti. U slučaju NSAIL važno je poznavati induktore, odnosno inhibitore CYP2C9 enzima. Neki od lijekova koji djeluju kao CYP2C9 induktori su: rifampicin, enzalutamid (umjereni induktori); apalutamid, aprepitant, karbamazepin, ritonavir (slabi induktori), a oni koji djeluju kao inhibitori su: amiodaron, flukonazol, mikonazol (umjereni inhibitori); fluvastatin, fluvoksamin, vorikonazol (slabi inhibitori). U slučaju indukcije enzima ubrzava se klirens lijeka supstrata, dok se u slučaju inhibicije enzima smanjuje klirens i povećava rizik neželjenih učinaka lijeka supstrata (16).

Personalizirani pristup pri odabiru NSAIL – primjer ibuprofena

Budući da je ibuprofen jedan od najučestalije propisivanih NSAIL i dostupan kao bezreceptni lijek, ljekarnik ima mogućnost odluke o njegovu izdavanju i savjetovanju o primjeni. Prema CPIC smjernicama (6) te sukladno najvišoj razini dokaza prema farmakogenomskoj bazi *PharmGKB* (Razina 1A – dokazi iz sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih studija), pacijenti s polimorfizmom *CYP2C9*1* imaju rizik od izostanka terapijskog učinka zbog ubrzanog metabolizma ibuprofena. S druge strane, nositelji *CYP2C9*2* i *CYP2C9*3* imaju usporeni metabolizam čime se povećava koncentracija lijeka u plazmi što može dovesti do razvoja nuspojava (15, 17). S obzirom da se manjim dijelom metabolizam odvija i preko CYP2C8 enzima, u literaturi se može pronaći da utjecaj na usporeni metabolizam ibuprofena imaju *CYP2C8*1A* i *CYP2C8*3* polimorfizmi (18). Procjenjuje se da je učestalost *CYP2C9*2* među svjetskom populacijom 4,79 % (12,43 % među Europljanjima), a *CYP2C8*3* 4,57 % (11,83 % među Europljanjima)(15).

Primjerice, ukoliko pacijent ima provedeno farmakogenomsko testiranje¹ te rezultati pokazuju da je nositelj *CYP2C9*3* polimorfizma (spori CYP2C9 metabolizator), a uz to u terapiji ima amiodaron i/ili flukonazol koji djeluju kao inhibitori CYP2C9 enzima, ibuprofen nije lijek izbora. Prema CPIC smjernicama za NSAIL, naproksen koji je također dostupan kao bezreceptni lijek je bolji odabir, budući da u svojem metaboličkom putu primarno ne koristi CYP2C9 enzim (6).

¹ U Republici Hrvatskoj farmakogenomsko testiranje (PGx test) provodi se u nekoliko kliničkih bolničkih centara – KBC Zagreb i KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu, KBC Osijek te u Specijalnoj bolnici Sv. Katarina u Zagrebu.

Zaključak

U današnje vrijeme liječenje boli predstavlja veliki izazov te je osim poznavanja farmakokinetičkih i farmakodinamskih karakteristika lijekova, važno razumjeti utjecaj brojnih specifičnih čimbenika vezanih za pojedinog pacijenta na ishode liječenja. U liječenju boli, posebice one kroničnog trajanja, od iznimne je važnosti primijeniti pravi lijek u pravoj dozi tijekom određenog vremena, kako bi se smanjila patnja i povećala kvaliteta života pacijenta. O pozitivnom utjecaju farmakogenomike na ishode liječenja postoji mnogo dokaza u kliničkoj praksi vezano za primjenu lijekova poput varfarina, klopidogrela, kodeina, antidepresiva i dr. Tako je, u skladu s konceptom medicine temeljene na dokazima, od 2020. godine farmakogenetika i formalno (kroz smjernice i sažetke opisa svojstava lijekova) postala relevantan čimbenik učinkovitosti i sigurnosti pojedinih NSAIL (6, 15).

Treba istaknuti i ostale »-omika« discipline, kao što su: transkriptomika (proučava procese vezane uz RNA), proteomika (proučava proteine), metabolomika (proučava stanični metabolizam, supstrate i metabolite), te glikomika (proučava glikane). One bi se mogle koristiti za praćenje zdravstvenog stanja pacijenata tijekom vremena, kao i za procjenu učinkovitosti i sigurnosti liječenja, što bi predstavljalo sveobuhvatni pristup personalizaciji terapije (19). S obzirom na količinu podataka dobivenih na ovaj način, nužna će biti implementacija i integracija različitih vrsta informatičkih tehnologija (pr. bioinformatike, biostatistike, umjetne inteligencije) u područje biomedicine kako bi se kreirali algoritmi i smjernice dijagnostike i terapije (20).

Valja istaknuti da bi ovakav sveobuhvatni dijagnostički, prognostički i terapijski pristup dugoročno donio velike uštede svakom zdravstvenom sustavu. Primjerice, prema istraživanju provedenom u sklopu projekta Europske komisije iz 2016. godine, neželjene učinke lijekova doživljava 4–17 % pacijenata, a 44–50 % je bilo moguće spriječiti. Izravni troškovi neželjenih učinaka procjenjuju se na oko 21 milijardu EUR (21). Stoga bi implementacija principa personalizirane medicine u zdravstvene sustave te aktivno uključivanje svih dionika koji skrbe o pacijentu, gdje magistri farmacije kao najdostupniji zdravstveni djelatnici imaju važnu ulogu, mogla značajno poboljšati terapijske ishode i sigurnost liječenja.

9-10
2021

Factors that may affect the effective and safe use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

D. Vađunec, L. Bach-Rojecky

Abstract The community pharmacist challenges with the dispensing of medicines for the pain treatment, whether they are prescribed or recommended as over-the-counter medicines in self-treatment. It is very important to know pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of individual drugs, but also to understand other factors that may influence their efficacy and safety. The fact that everyone differs due to the influence of genes, but also in impact of environmental factors on (de)activation genes, results in different responses to drugs. Implementations of personalized therapy concept in pharmaceutical care is a huge challenge for pharmacists as well as for the other health-care providers. Pharmacists, with their specific knowledge and skills related to drugs are in position to tailor personalized therapy approach.

This paper presents the pharmacological characteristics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with emphasis on the impact of specific genetic variations on their efficacy and safety.

1. Aneesh T, Sonal Sekhar M, Josea A, Chandrana L, Zachariaha S.M. Pharmacogenomics: The Right Drug to the Right Person. *J Clin Med Res.* 2009; 1(4):191–194.
2. Hamilton J.P. Epigenetics: Principles and Practice. *Dig Dis.* 2011; 29(2):130–135.
3. Jørgensen J.T. Twenty Years with Personalized Medicine: Past, Present, and Future of Individualized Pharmacotherapy. *Oncologist.* 2019; 24(7): 432–440.
4. Baza lijekova. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, datum pristupa: 05.03.2021.
5. Bach-Rojecky L, Vađunec D, Žunić K, Kurića J, Šipicki S, Gregg R, Mikula I, Primorac D. Continuing war on pain: a personalized approach to the therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids. *Per Med.* 2019; 16(2):171–184.
6. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Fornea CM, Gaedigk A, Klein TE, Agúndez JAG, Grosser T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 108(2):191–200.
7. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015; 8:105–118.

8. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020; 180:114147.
9. Bhala N, Emberson J, Merhi A *et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013; 382(9894):769–779.
10. Neale PA, Branch A, Khan SJ, Leusch FDL. Evaluating the enantiospecific differences of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) using an ecotoxicity bioassay test battery. *Sci Total Environ.* 2019; 694:133659.
11. Bach-Rojecky L. Brzodjelujući oblik ibuprofena u liječenju -boli. <http://www.plivamed.net/medicus/clanak/11586/Brzodjelujuci-oblik-ibuprofena-u-lijecenju-boli.html>, pristupljeno: 09.03.2021.
12. Cajaraville JP. Ibuprofen Arginate for Rapid-Onset Pain Relief in Daily Practice: A Review of Its Use in Different Pain Conditions. *J Pain Res.* 2021; 14:117–126.
13. Alonso SG, de la Torre Díez I, Zapiraín BG. Predictive, Personalized, Preventive and Participatory (4P) Medicine Applied to Telemedicine and eHealth in the Literature. *J Med Syst.* 2019; 43(5):140.
14. Ganguly NK, Bano R, Seth SD. Human genome project: pharmacogenomics and drug development. *Indian J Exp Biol.* 2001; 39(10):955–961.
15. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. https://cpicpgx.org/content/guideline/publication/NSAID/2020/CPIC_NSAID_PREPRINT_supplement.pdf, pristupljeno: 09.03.2021.
16. Drug Development and Drug Interactions. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>, pristupljeno: 09.03.2021.
17. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/>, pristupljeno: 09.03.2021.
18. Zajic SC, Jarvis JP, Zhang P, Rajula KD, Brangan A, Brenner R, Dempsey MP, Christman MF. Individuals with CYP2C8 and CYP2C9 reduced metabolism haplotypes self-adjusted ibuprofen dose in the Coriell Personalized Medicine Collaborative. *Pharmacogenet Genomics.* 2019; 29(3):49–57.
19. Jenkins SL, Ma'ayan A. Systems pharmacology meets predictive, preventive, personalized and participatory medicine. *Pharmacogenomics.* 2013; 14(2):119–122.
20. Manzoni C, Kia DA, Vandrovцова J, Hardy J, Wood NW, Lewis PA, Ferrari R. Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences. *Brief Bioinform.* 2018; 19(2):286–302.
21. Costs of unsafe care and costeffectivenessof patient safetyprogrammes. Final report. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems_performance_assessment/docs/2016_costs_psp_en.pdf, pristupljeno 22.03.2021.

Primljeno 6. travnja 2021.