

# Primjena analgetika kod pacijenata koji koriste antikoagulantne i antiagregacijske lijekove

---

Vrdoljak, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:624174>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Luka Vrdoljak**

**PRIMJENA ANALGETIKA KOD  
PACIJENATA KOJI KORISTE  
ANTIAGOAGULANTNE I  
ANTIAGREGACIJSKE LIJEKOVE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Luka Vrdoljak**

**PRIMJENA ANALGETIKA KOD  
PACIJENATA KOJI KORISTE  
ANTIAGOAGULANTNE I  
ANTIAGREGACIJSKE LIJEKOVE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Rad je ostvaren u Ordinaciji obiteljske (opće) medicine dr. Ana Srnović

Mentor: izv. prof. dr. sc. Suzana Mimica, dr. med.

Rad ima 34 lista i 16 tablica.

## ZAHVALA

*Prije svega, zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Suzani Mimici, dr. med., koja je svojom pristupačnosti, strpljenjem, znanjem i savjetima značajno pridonijela izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala profesorici Kristini Kralik na velikoj pomoći i susretljivosti oko obrade statističkih podataka.*

*Hvala i doktorici Ani Srnović na pristupačnosti i velikoj pomoći u prikupljanju podataka.*

*Najviše hvala mojim roditeljima, Jasni i Branku, bratu Saši, sestri Maji, šogoru Vlatku, baki Tereziji, djedu Mihalju i teti Mirjani na neizmjerneoj ljubavi, podršci, pomoći i vjeri u mene tijekom mojeg školovanja. Bez vas ovo sve ne bi bilo moguće!*

*Također, hvala svim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene na ovom putu i učinili ga lakšim i ljepšim.*

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Tromboembolijski incidenti - definicija i epidemiologija</b> .....	1
1.1.1. Fiziologija hemostaze .....	1
1.1.2. Etiopatogeneza .....	2
1.1.3. Klinička slika .....	3
1.1.4. Dijagnoza .....	3
<b>1.2. Antikoagulantna terapija</b> .....	4
1.2.1. Neizravni inhibitori trombina .....	4
1.2.2. Kumarinski antikoagulansi (varfarin) .....	4
1.2.3. NOAK/DOAK (novi ili direktni oralni antikoagulantni lijekovi) .....	5
<b>1.3. Antiagregacijski lijekovi</b> .....	5
<b>1.4. Neopioidni analgetici</b> .....	6
1.4.1. Opioidni analgetici .....	7
<b>2. CILJEVI RADA</b> .....	8
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	9
3.1. Ustroj studije .....	9
3.2. Ispitanici .....	9
3.3. Metode .....	9
3.4. Statističke metode .....	9
<b>4. REZULTATI</b> .....	10
<b>5. RASPRAVA</b> .....	22
5.1. Razina pojave znakova krvarenja u odnosu na učestalost uzimanja analgetika .....	23
5.2. Povezanost terapije s komorbiditetima .....	24
5.3. Povezanost učestalosti uzimanja analgetika s obilježjima ispitanika .....	24
5.4. Informiranost ispitanika o nuspojavama i mogućim neželjenim interakcijama lijekova .....	24
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	26
<b>7. SAŽETAK</b> .....	27
<b>8. SUMMARY</b> .....	28
<b>9. LITERATURA</b> .....	29
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	34

## **POPIS KRATICA**

5-HT – serotonin (engl. 5-hydroxytryptamine)

ADP – adenzin difosfat (engl. adenosine diphosphate)

AKS – akutni koronarni sindrom

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

AT – antitrombin (engl. antithrombin)

COX – ciklooksigenaza (engl. cyclooxygenase)

CT – kompjuterizirana tomografija (engl. computed tomography)

DAPT – dvojna antiagregacijska terapija (engl. dual antiplatelet therapy)

DVT – duboka venska tromboza

EKG – elektrokardiogram (engl. electrocardiogram)

ESC – Europsko kardiološko društvo (engl. European Society of Cardiology)

GERB - gastroezofagealna refluksna bolest

HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske

HIT – heparinom inducirana trombocitopenija

KOPB- kronična opstruktivna bolest pluća

LMWH – niskomolekularni heparin (engl. low-molecular-weight heparin)

MI – infarkt miokarda

NMDA – N-metil-D-aspartat (engl. N-methyl-D-aspartate)

NOAK/DOAK – novi (direktni) oralni antikoagulansi

NSTEMI – infarkt miokarda bez ST-elevacije

PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. percutaneous coronary intervention)

PE – plućna embolija

PV/INR – protrombinsko vrijeme/međunarodni normalizirani omjer (engl. international normalised ratio)

RTG – radiografija (engl. radiography)

STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom

SŽS – središnji živčani sustav

TF – tkivni faktor (engl. tissue factor)

TXA – tromboksan A (engl. thromboxane A)

UFH – nefrakcionirani heparin (engl. unfractionated heparin)

VKORC1 – vitamin K epoksid-reduktaza (engl. vitamin K epoxide reductase complex subunit 1)

vWF – von Willebrandov faktor (engl. Von Willebrand factor)



## 1. UVOD

### 1.1. Tromboembolijski incidenti - definicija i epidemiologija

Cirkulacijske bolesti predstavljaju ozbiljan problem svjetske populacije, najviše pridonoseći morbiditetu i mortalitetu, a tromboembolijski događaji su u najvećoj mjeri svrstani u tu skupinu. U Republici Hrvatskoj 2022. godine su zabilježene 56979 umrle osobe, od čega su 22303 osobe umrle od cirkulacijskih bolesti, što ih svrstava u vodeći uzrok smrti Hrvata (stopa smrtnosti 578,5/100.000) (1).

Povećani rizik od zgrušavanja krvi očituje se kao tromboza i embolija. Tromboza označava djelomičnu ili potpunu okluziju krvne žile zbog postojanja krvnog ugruška (tromba) u krvnoj žili na mjestu na kojem je i nastao, dok embolija označava migraciju tog tromba (embolusa), ili njegovog otrgnutog dijela koji dospije na drugo mjesto kardiovaskularnog sustava, uzrokujući djelomičnu ili potpunu okluziju tog dijela krvne žile (2). S obzirom na lokalizaciju, razlikuju se arterijske i venske tromboze (embolije). Ovisno o lokalizaciji i stupnju arterijske tromboze, razlikujemo trombozu koronarnih arterija (očituje se kao srčani udar), trombozu cerebralnih arterija (očituje se kao ishemijski moždani udar), trombozu gornjih i donjih ekstremiteta i trombozu mezenterijalnih arterija (infarkt crijeva). Venske tromboze dijelimo na duboku vensku trombozu (DVT-u), površinsku vensku trombozu i plućnu emboliju.

#### 1.1.1. Fiziologija hemostaze

Endotel krvnih žila u normalnim uvjetima "ne privlači" trombocite i faktore koagulacije. Međutim, u slučaju ozljede krvne žile, oslobađaju se subendotelni proteini, prvenstveno kolagen i von Willebrandov faktor (vWF), što rezultira adhezijom i aktivacijom trombocita koji stvaraju i izlučuju vazokonstriktorne tvari i tvari koje potiču daljnju agregaciju trombocita poput tromboksana A (TXA-a), adenzin difosfata (ADP-a) i serotonina (5-HT-a). Na integritetni receptor (IIb/IIIa) aktiviranih trombocita se veže fibrinogen koji spaja susjedne trombocite i stvara fragilni trombocitni čep. Paralelno se aktivira i koagulacijska kaskada čiji je cilj stabilizacija trombocitnog čepa (3).

Koagulacijska kaskada se pokreće na dva načina: vanjskim i unutarnjim putem. U unutarnjem putu zgrušavanja, faktor XII, kininogen visoke molekulske mase, prekalikrein i aktivirani faktor XIa pretvaraju faktor IX u faktor IXa. Zatim se faktor IXa veže s faktorom VIIIa i prokoagulantnim fosfolipidom u kompleks koji aktivira faktor X. Na vanjskom putu zgrušavanja faktor VIIa i tkivni faktor (TF) izravno aktiviraju faktor X. Kao što je napisano, oba puta aktiviraju faktor X (F Xa) koji zajedno s faktorom Va čini kompleks protrombinaze koji katalizira pretvorbu protrombina (F II) u trombin (F IIa). Zbog toga se dio koagulacijske kaskade koji se događa "nizvodno" od aktivacije faktora X naziva „zajedničkim putem zgrušavanja“. Trombin nadalje aktivira faktore V, VIII i XI, a rezultat je pojačano stvaranje trombina. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin, koji dodatno učvršćuje ugrušak. Osim toga, trombin osigurava da hemostaza bude precizno razvijen mehanizam aktivirajući protein C, koji (kao i protein S) inhibira koagulacijsku kaskadu putem proteolize Va i VIIIa. Osim proteina C i proteina S, postoji i antitrombin (AT) koji svoj antikoagulantni učinak postiže inaktivacijom faktora IIa, IXa, Xa, XIa i XIIa (3–6).

### 1.1.2. Etiopatogeneza

Uzrok tromboze je multifaktorijalan. Tromboza se događa kada postoji neravnoteža u endogenoj antikoagulaciji i hemostazi kroz složeni patofiziološki mehanizam. Povijesno gledano, tri uobičajena faktora (poznata kao "Virchowljeva trijada") predisponiraju trombozi: oštećenje endotela krvne žile, hiperkoagulabilno stanje i arterijska ili venska staza krvi (7). Oštećenje endotela stijenke može biti uzrokovano različitim faktorima, npr. traumom, operativnim zahvatom ili kateterizacijom. Hiperkoagulabilno stanje označava povećani rizik od tromboze uzrokovan povećanim razinama protrombotskih komponenti u cirkulaciji zbog različitih promjena u antikoagulacijskom i hemostatskom sustavu, koje mogu proizaći iz upalnih faktora, varijacija u viskoznosti krvi, povećanih citokina i protrombotskih proteina u cirkulaciji ili deficita prirodnih i endogenih antikoagulantnih faktora. Hiperkoagulabilna stanja mogu biti stečena ili nasljedna. Nasljedni oblici su rijetki te uključuju poremećaje poput poremećaja nedostatka antitrombina III, proteina C, proteina S i faktora V Leiden. Stečena hiperkoagulabilnost puno je češća i može rezultirati iz lijekova (npr. oralnih kontraceptiva, estrogena ili drugih hormonskih nadomjestaka), upalnih stanja kao što su trudnoća, operativni zahvat, trauma i infekcije, kroničnih upalnih stanja (npr. pretilost, autoimune bolesti, intenzivno pušenje) i maligniteta (npr. karcinom gušterače). Treći

aspekt Virchowljeve trijade uključuje stazu arterijske ili venske krvi, što može biti posljedica nepokretnosti, trudnoće ili poremećenog protoka krvi koji proizlazi iz prethodne tromboze (npr. preostali tromb ili ateroskleroza). Duga putovanja s ograničenom pokretljivošću također mogu postati relativni čimbenik rizika za trombozu, posebno ako su prisutni dodatni čimbenici rizika (kao što je prethodno navedeno) (8).

### **1.1.3. Klinička slika**

Arterijska tromboza najčešće rezultira kardiološkim ili cerebrovaskularnim komplikacijama. Pacijenti s akutnom trombozom koronarne arterije često opisuju "stezajuću" bol ili osjećaj težine u lijevoj strani prsa koja se širi prema lijevom ramenu, vratu ili rukama (9). Ako dođe do tromboze u jednoj od cerebralnih arterija (npr. ishemijski moždani udar), simptomi mogu uključivati akutan početak jednostrane ili obostrane slabosti, glavobolju, konfuziju, promjene vida, dizartriju, disfagiju, parestezije, teškoće u hodanju ili paralizu jednog ili više ekstremiteta. Pacijenti s dubokom venskom trombozom (DVT-om) često se javljaju s izoliranom oteklinom donjeg ekstremiteta, grčevitom boli u listu ili bedru, toplinom i eritemom na mjestu začepljenja (8). Pacijenti s plućnom embolijom se najčešće pojavljuju s dispnejom, pleuralnom boli, kašljem, hemoptizom, presinkopom ili sinkopom, s tim da kod pacijenata s prethodnim zatajenjem srca ili plućnom bolešću dispneja može biti jedini simptom (10).

### **1.1.4. Dijagnoza**

Dijagnoza tromboembolijskog događaja se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza i slikovnih pretraga. Laboratorijski testovi (koagulacijski testovi i D-dimeri) su, uz Color doppler vena, korisni u isključivanju duboke venske tromboze (11). Vrijednosti troponina I, troponina T i EKG-a su, uz kliničku sliku, ključne za dijagnozu srčanog udara (9). Dijagnoza plućne embolije se zajedno s EKG-om, pulsnom oksimetrijom, koagulacijskim testovima, D-dimerima, RTG-om srca i pluća, potvrđuje CT angiografijom plućnih arterija (10,12).

## **1.2. Antikoagulantna terapija**

U temeljnu terapiju za prevenciju, liječenje i smanjenje recidiva venske tromboembolije, sprječavanje moždanog udara kod osoba s fibrilacijom atrijske i prevenciju ostalih tromboembolijskih događaja pripadaju antikoagulantni lijekovi: neizravni inhibitori trombina (heparin), kumarinski antikoagulansi (varfarin) i novi oralni antikoagulansi (NOAK-i) (3,13).

### **1.2.1. Neizravni inhibitori trombina**

Neizravnim inhibitorima trombina pripadaju niskomolekularni heparin (LMWH) i nefrakcionirani heparin (UFH). Obje vrste heparina antikoagulacijski učinak postižu vezanjem za antitrombin i posljedično pojačavaju njegov proteolitički učinak na faktore koagulacije, prvenstveno faktore IIa (trombin), IXa i Xa. Međutim, LMWH je pokazao bolju bioraspodivnost u tromboembolijskim stanjima od UFH-a, stoga je i njegova primjena češća. Antikoagulacijski učinak kod bolesnika koji su na terapiji UFH-om se prati mjerenjem aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV-a), dok se učinak LMWH prati mjerenjem anti-faktor Xa aktivnosti. Glavni neželjeni učinak heparina je krvarenje, a krvarenje se može zaustaviti primjenom protamin sulfata koji antagonizira učinak heparina. Heparinom inducirana trombocitopenija (HIT) je ozbiljni neželjeni učinak heparina (prvenstveno UFH-a) i karakterizirana je pojavom tromboembolijskih događaja. U rjeđe nuspojave heparina spadaju reakcije preosjetljivosti, osteoporoza i hipoaldosteronizam. Neke od kontraindikacija za primjenu heparina su bolesnici s HIT-om, krvarenjem, teškom hipertenzijom, teškom trombocitopenijom, ulceracijama probavnog sustava i prijetućim pobačajem (3,14–16).

### **1.2.2. Kumarinski antikoagulansi (varfarin)**

Varfarin antikoagulacijski učinak postiže kompetitivnom inhibicijom enzima vitamin K epoksid-reduktaze (VKORC1-e), koji redukcijom aktivira vitamin K. Vitamin K je esencijalan za jetrenu sintezu koagulacijskih faktora II, VII, IX i X, kao i endogenih antikoagulansa proteina C i proteina S. Zbog dužeg poluvijeka eliminacije faktora koagulacije (II, IX i X) u odnosu na

poluvijek eliminacije proteina C, trenutni antikoagulantni učinak u venskim tromboembolijama (DVT, PE) se postiže istodobnom primjenom heparina (LMWH ili UFH) s varfarinom kroz 5 do 7 dana. Osim kod liječenja i prevencije DVT i PE, varfarin je indiciran u sekundarnoj prevenciji MI-a i tromboembolijskih događaja nakon MI-a i u prevenciji tromboembolijskih događaja u bolesnika s fibrilacijom atrijske, bolešću srčanih valvula ili s umjetnim srčanim valvulama. Kao i kod heparina, najvažnija nuspojava varfarina je krvarenje, stoga je tijekom liječenja potrebno praćenje protrombinskog vremena (PV/INR-a). Neželjeno krvarenje može se zaustaviti prekidom liječenja i primjenom svježe smrznute plazme, vitamina K i koncentrata protrombinskog kompleksa. Apsolutne kontraindikacije za terapiju varfarinom je krvarenje, bolesnikova nesuradljivost, trudnoća i preosjetljivost na djelatnu tvar, dok su relativne kontraindikacije teška jetrena bolest, teška hipertenzija i nedavni kirurški zahvat na oku ili SŽS-u (3,17,18).

### **1.2.3. NOAK/DOAK (novi ili direktni oralni antikoagulantni lijekovi)**

U ovu skupinu antikoagulansa spadaju izravni inhibitor trombina (dabigatran) i izravni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban). Za razliku od varfarina, daju se u fiksnoj dozi i ne zahtijevaju česti monitoring zbog rjeđih nuspojava (intrakranijsko krvarenje). Ipak, kontraindicirani su kod bolesnika s izrazito narušenom bubrežnom funkcijom i bolesnika s mehaničkim srčanim zaliskom. Andeksanet alfa se koristi za antagoniziranje učinaka izravnih inhibitora faktora Xa, dok je antagonist dabigatrana idarucizumab. Primjena ovih antidota je opravdana samo u slučaju hitnih stanja (teško krvarenje ili hitna operacija) (19).

### **1.3. Antiagregacijski lijekovi**

U terapiji i prevenciji tromboembolijskih događaja se koriste i antiagregacijski lijekovi. Najvažniji predstavnik je acetilsalicilna kiselina (aspirin), dok se rjeđe primjenjuju inhibitori P2Y<sub>12</sub> receptora za ADP (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel). Aspirin postiže antipiretski, analgetski i protuupalni učinak ireverzibilnom inhibicijom COX-1 (nalazi se u želucu, bubrezima i trombocitima) i COX-2 enzima (nalazi se u upalnim stanicama), dok svoj antiagregacijski učinak postiže ireverzibilno blokirajući enzim COX-1 u trombocitima. Antitrombocitni učinak traje 8 do

10 dana. Aspirin, osim nuspojava koje imaju i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi, ima i rijetke neželjene učinke poput salicilizma, astme izazvanom salicilatima i Reyeovog sindroma, zbog kojeg je i ograničena primjena aspirina u djece mlađe od 16 godina. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC), P2Y<sub>12</sub> inhibitori (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel) primjenjuju se u liječenju akutnog koronarnog sindroma (AKS-a) bez ST-elevacije (NSTEMI), AKS sa ST-elevacijom (STEMI) i periproceduralno u perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI-i). Mogu se dati sami ili u dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji zajedno s aspirinom (DAPT). Neke od nuspojava uključuju trombotičnu trombocitopeničnu purpuru, krvarenje (pogotovo u kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima) i osip, a kontraindikacija je preosjetljivost na djelatnu tvar (3,20–23).

#### **1.4. Neopioidni analgetici**

Neopioidni analgetici mogu se podijeliti na nesteroidne protuupalne lijekove i na ostale neopioidne analgetike (paracetamol, metamizol i propifenazon). Nesteroidni protuupalni lijekovi se dodatno dijele u nekoliko skupina: u derivate propionske kiseline (ibuprofen, naproksen i ketoprofen), derivate feniloctene kiseline (diklofenak), derivate indola (indometacin), oksikame (meloksikam i piroksikam) i derivate salicilne kiseline (acetilsalicilna kiselina). Mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova obuhvaća blokiranje prethodno navedenih COX-1 i/ili COX-2 enzima.

Svi nesteroidni protuupalni lijekovi obično imaju slične štetne učinke. U probavnom sustavu, smanjuju količinu protektivnih prostaglandina, što može uzrokovati bol u trbuhu, mučninu i povraćanje, a rjeđe teže komplikacije poput ulkusa i krvarenja. Rizik od krvarenja dodatno se povećava uz istovremenu primjenu antikoagulantne ili antiagregacijske terapije. Kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, nesteroidni protuupalni lijekovi mogu uzrokovati akutno bubrežno zatajenje. Osim toga, mogu izazvati hipertenziju, zadržavanje tekućine i edeme te mogu antagonizirati djelovanje diuretika i inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Selektivni COX-2 inhibitori povećavaju rizik od tromboembolijskih događaja jer smanjenjuju sintezu prostaciklina, a ne utječu na razinu tromboksana A<sub>2</sub>. Ostali mogući neželjeni učinci

nesteroidnih protuupalnih lijekova uključuju povišene jetrene enzime, osobito uz diklofenak, glavobolju i vrtoglavicu sustav te alergijske reakcije poput osipa i svrbeža kože (3,20).

#### **1.4.1. Opioidni analgetici**

Opioidi su indicirani za liječenje srednje do jake boli, a analgetski učinak postižu presinaptičkom blokadom kalcijevih kanala i postsinaptičkim otvaranjem kalijevih kanala na nociceptorima preko  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ -opioidnih receptora. Također, neki opioidi (tramadol, oksikodon, fentanil, metadon, meperidin, kodein i buprenorfin) blokiraju ponovni unos serotonina i mogu izazvati serotoninški sindrom u kombinaciji s lijekovima sa serotonergičkim djelovanjem. Metadon je učinkovit u liječenju neuropatske boli zbog toga što blokira NMDA receptore. Nuspojave opioida su najčešće živčane prirode, a obuhvaćaju disforiju, euforiju, sedaciju, respiratornu depresiju, konstipaciju, potiskivanje endokrinog sustava, bradikardiju, konvulzije, mučninu, povraćanje, svrbež i miozu (24). Osim toga, dugotrajna upotreba opioida uzrokuje ovisnost i toleranciju. Zbog toga što uzrokuju ovisnost, uglavnom se koriste za drugu liniju liječenja boli, poslije nesteroidnih protuupalnih lijekova ili u kombinaciji s njima.

## **2. CILJEVI RADA**

1. Evaluirati primjenu analgetika kod osoba koje istodobno primaju antikoagulanse i antiagregacijske lijekove te utvrditi povezanost s komorbiditetima i demografskim pokazateljima.
2. Utvrditi znanje pacijenata o mogućim neželjenim interakcijama između lijekova protiv bolova i lijekova koji djeluju na sustav zgrušavanja krvi.



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

#### **3.1. Ustroj studije**

Ustroj studije je presječna studija.

#### **3.2. Ispitanici**

U istraživanje je uključeno 66 odraslih pacijenata koji koriste analgetike, od kojih 30 koristi i antikoagulanse, 32 antiagregacijske lijekove, a 4 pacijenta istovremeno obje. Istraživanje je provedeno u ordinaciji obiteljske medicine. Sudionici istraživanja ispitani su uživo putem anketnog upitnika. Svaki ispitanik je prije ispunjavanja ankete prethodno upoznat s ciljevima istraživanja. Svoju suglasnost za sudjelovanje u istraživanju svaki ispitanik je potvrdio pismenim pristankom.

#### **3.3. Metode**

Za potrebe istraživanja složen je upitnik u kojeg su uneseni demografski podaci (dob, spol, stupanj obrazovanja), podaci o znakovima krvarenja, podaci o učestalosti i vrsti analgetika koje istodobno uzimaju, podaci o ostalim istodobnim lijekovima, podaci o komorbiditetima (dijabetes, bolesti štitnjače, upalne reumatske bolesti, bubrežne bolesti, neurološke bolesti, bolesti srčanožilnog sustava, bolesti krvotvornog sustava, bolesti probavnog sustava, plućne i kožne bolesti), podaci o navikama čitanja uputa o lijeku te o znanju o nuspojavama lijekova.

#### **3.4. Statističke metode**

Kategorijski podaci opisani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategoričkih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Kontinuirani podatci prikazani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u kontinuiranim varijablama između tri nezavisne skupine testirane su Kruskal Wallisovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 66 ispitanika od kojih je 28 (42 %) muškaraca i 38 (58 %) žena. Medijan dobi ispitanika je 71 godina, u rasponu od 37 do najviše 89 godina. Nižu i srednju stručnu spremu ima 55 (83 %) ispitanika. Broj komorbiditeta se kreće od jednog do 10 komorbiditeta. Antiagregacijsku terapiju koriste 32 (48 %) ispitanika, antikoagulanse 30 (46 %) ispitanika, a istovremeno obje terapije 4 (6 %) ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Opća obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
<b>Spol</b>	
Muškarac	28 (42)
Žena	38 (58)
<b>Dob (godine)</b>	
[Medijan (interkvartilni raspon)]	71 (67 – 76)
<b>Razina obrazovanja</b>	
Niža stručna sprema	28 (42)
Srednja stručna sprema	27 (41)
Viša stručna sprema	5 (8)
Visoka stručna sprema	6 (9)
<b>Broj komorbiditeta</b>	
[Medijan (interkvartilni raspon)]	5 (4 – 6)
<b>Koju terapiju koriste</b>	
Antikoagulansi + antiagregacijski lijekovi	4 (6)
Antikoagulansi	30 (46)
Antiagregacijski lijekovi	32 (48)

Najveći broj ispitanika, njih 32 (49 %), od antiagregacijskih lijekova koristi acetilsalicilnu kiselinu, 6 (9 %) ispitanika klopidoogrel, dok 11 (17 %) ispitanika koristi varfarin te 10 (15 %) ispitanika rivaroksaban za antikoagulantnu terapiju (Tablica 2).

Tablica 2. Učestalost korištenja pojedinog antikoagulansa i antiagregacijskih lijekova

	Broj (%) ispitanika
Varfarin	11 (17)
Rivaroksaban	10 (15)
Apiksaban	6 (9)
Edoksaban	3 (5)
Niskomolekularni heparin	4 (6)
Acetilsalicilna kiselina	32 (49)
Klopidogrel	6 (9)
Tikagrelor	2 (3)

Nekoliko puta tjedno 29 (44 %) ispitanika uzima analgetike, i to najčešće paracetamol, u 46 (70 %) slučajeva, tramadol u 25 (38 %) ispitanika a 22 (33 %) uzima ibuprofen (Tablica 3).

Tablica 3. Učestalost uzimanja analgetika

	Broj (%) ispitanika
Koliko često uzimaju analgetike	
Svakodnevno	8 (12)
Većinu dana u mjesecu	18 (27)
2-3 puta tjedno	11 (17)
Nekoliko puta mjesečno	29 (44)
Analgetici koje uzimaju	
Ibuprofen	22 (33)
Ketoprofen	6 (9)
Diklofenak	5 (8)
Naproksen	9 (14)
Tramadol	25 (38)
Paracetamol	46 (70)
Metamizol	3 (5)
Deksketoprofen	1 (2)

S obzirom na vrstu analgetika, 41 (62 %) ispitanika uzima neopioidne analgetike, a 25 (38 %) kombinaciju opioidnog i neopioidnog analgetika (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema vrsti analgetika koji uzimaju

	Broj (%) ispitanika
Vrsta analgetika	
Neopioidni analgetici	41 (62)
Kombinacija opioidnog i neopioidnog analgetika	25 (38)

Nema značajne povezanosti učestalosti uzimanja analgetika s obilježjima ispitanika (Tablica 5).

Tablica 5. Povezanost učestalosti uzimanja analgetika s obilježjima ispitanika

	Broj (%) ispitanika				P
	Nekoliko puta mjesечно	2-3 puta tjedno	Većinu dana u mjesecu	Svakodnevno	
Spol					
Muškarac	15 (51,7)	4 (36,4)	8 (44,4)	1/8	0,26*
Žena	14 (48,3)	7 (63,6)	10 (55,6)	7/8	
Dob (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	70 (64 – 76)	74 (67 – 82)	71 (67 – 77)	73 (70 – 81)	0,43
Razina obrazovanja					
Niža stručna sprema	9 (31)	3 (27,3)	10 (55,6)	6/8	0,51*
Srednja stručna sprema	14 (48,3)	6 (54,5)	5 (27,8)	2/8	
Viša stručna sprema	3 (10,3)	1 (9,1)	1 (5,6)	0	
Visoka stručna sprema	3 (10,3)	1 (9,1)	2 (11,1)	0	
Upoznati su s mogućim nuspojavama /neželjenim štetnim učincima lijekova koje koriste redovito	17 (59)	5 (46)	13 (72)	8/8	0,46*

\*Fisherov egzakti test; †Kruskal Wallisov test

Komorbidity se bilježe kod svih ispitanika.

Najučestaliji komorbidity su hipertenzija kod 60 (91 %) ispitanika, dislipidemija se bilježi kod 50 (76 %) ispitanika, dok ih 27 (41 %) ima fibrilaciju atrijske, a psihijatrijske bolesti 25 (38 %) ispitanika. Šećernu bolest ima 17 (26 %) ispitanika, a gastrointestinalne bolesti 30 (45 %) ispitanika, dok se ostali komorbidity bilježe kod manjeg broja ispitanika (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema komorbiditetima

	Broj (%) ispitanika
Imaju li komorbiditete	66 (100)
Šećerna bolest	17 (26)
Hipertenzija	60 (91)
Dislipidemija	50 (76)
Fibrilacija atriya	27 (41)
Ishemijska bolest srca	21 (32)
Ostale kardiovaskularne bolesti (npr. angina pectoris, periferna arterijska bolest)	19 (29)
Gastrointestinalne bolesti (GERB, gastritis)	30 (45)
Plućne bolesti (KOPB, bronhitis, astma)	9 (14)
Metaboličke bolesti (osteoporoza, giht)	10 (15)
Cerebrovaskularni inzult	5 (8)
Neurološke bolesti	3 (5)
Bolesti štitnjače	4 (6)
Kronična bubrežna bolest	2 (3)
Benigna hiperplazija prostate	4 (6)
Muskuloskeletne bolesti (artritis, artroza, bol u leđima)	15 (23)
Psihijatrijske bolesti	25 (38)
Maligno oboljenje	4 (6)
Dermatološke bolesti	1 (2)
Alergija	1 (2)
Amputirani ekstremitet	1 (2)
Kardiovaskularni implantat (pacemaker, premosnica, stent)	12 (18)
Endoproteza	1 (2)

S obzirom na lijekove koje uzimaju za kroničnu bolest, uz lijekove za zgrušavanje krvi i analgetike, najučestaliji su diuretici (indapamid, eplerenon, hidrokloriazid, furosemid, torasemid) i statini (atorvastatin, rosuvastatin) kod 51 (77 %) ispitanika, ACE – inhibitori (perindopril, ramipril) kod 47 (71 %) ispitanika, 46 (70 %) ih uzima inhibitore protonske pumpe (pantoprazol, esomeprazol), dok antidijabetike (inzulin, empagliflozin, dapagliflozin, metformin, sitagliptin, semaglutid, dulaglutid, glikvidon) uzima 34 (52 %) ispitanika (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela ispitanika prema lijekovima koje uzimaju za kroničnu bolest uz lijekove za zgrušavanje krvi i analgetike

	Broj (%) ispitanika
Lijekovi koje uzimaju za kroničnu bolest uz lijekove za zgrušavanje krvi i analgetike	
ACE – inhibitori (perindopril, ramipril)	47 (71)
Blokatori angiotenzinskih receptora (valsartan)	9 (14)
Blokatori angiotenzinskih receptora i neprilizina (sakubitril valsartan)	1 (2)
Blokatori kalcijjskih kanala (amlodipin)	27 (41)
Diuretici (indapamid, eplerenon, hidroklortiazid, furosemid, torasemid)	51 (77)
Simpatolitici sa središnjim djelovanjem (moksonidin)	5 (8)
Beta blokatori (bisoprolol, nebivolol)	42 (64)
Nitrati (nitroglicerina, izosorbid mononitrat)	2 (3)
Antianginalni lijekovi (trimetazidin, ranolazin)	13 (20)
Antagonisti alfa-adrenergičkih receptora (tamsulozin)	5 (8)
Inhibitori 5 alfa – reduktaze (dutasterid)	1 (2)
Antiaritmici (amiodaron)	3 (5)
Statini (atorvastatin, rosuvastatin)	51 (77)
Fibrati (fenofibrat)	3 (5)
Inhibitori crijevne apsorpcije sterola (ezetimib)	22 (33)
Inhibitori protonske pumpe (pantoprazol, esomeprazol)	46 (70)
Inhalacijski kortikosteroidi (flutikazon, ciklezonid)	4 (6)
Kratkodjelujući agonisti beta2-adrenergičkih receptora (salbutamol)	2 (3)
Dugodjelujući agonisti beta2-adrenergičkih receptora (vilanterol, salmeterol, indakaterol, olodaterol)	7 (11)
Dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora (tiotropij)	4 (6)
Antidiabetici (inzulin, empagliflozin, dapagliflozin, metformin, sitagliptin, semaglutid, dulaglutid, glikvidon)	34 (52)
Antagonisti H1 receptora (loratadin, desloratadin)	4 (6)
Antagonisti leukotriena (montelukast)	1 (2)
Lijekovi za liječenje gihta (alopurinol)	8 (12)
Tireoidni pripravci (levotiroksin)	4 (6)
Antiparkinsonici (levodopa)	1 (2)
Bisfosfonati (risedronat)	2 (3)
Kortikosteroidi (prednizon)	3 (5)
Anksiolitici (diazepam, alprazolam, oksazepam, zolpidem)	28 (42)
Antidepresivi (escitalopram, sertralin, vortiooksetin)	9 (14)
Antipsihotici (olanzapin, risperidon)	2 (3)
Inhibitori acetilkolinesteraze (piridostigmin)	1 (2)
Vitamin D	5 (8)
Folna kiselina	4 (6)

S mogućim nuspojavama/neželjenim štetnim učincima lijekova koje koriste redovito upoznat je 41 (62 %) ispitanik, i to najčešće s krvarenjem, mialgijom, suhim kašljem i edemom, dok ostale nuspojave navodi manji broj ispitanika (Tablica 8).

Tablica 8. Informiranost ispitanika o mogućim nuspojavama/štetnim učincima lijekova koje redovito koriste

	Broj (%) ispitanika
Upoznati su s mogućim nuspojavama /neželjenim štetnim učincima lijekova koje koriste redovito	41 (62)
S kojim nuspojavama su upoznati	
Alergijska reakcija	2 (3)
Krvarenje	23 (35)
Mialgija	19 (29)
Artralgija	2 (3)
Oštećenje jetre	2 (3)
Oštećenje želuca	2 (3)
Mučnina	5 (8)
Povraćanje	2 (3)
Proljevanje	6 (9)
Opstipacija	2 (3)
Glavobolja	5 (8)
Vrtoglavica	5 (8)
Slabost	4 (6)
Suhoća usta	2 (3)
Osip	4 (6)
Hipoglikemija	3 (5)
Edem	8 (12)
Hipotenzija	6 (9)
Suhi kašalj	13 (20)
Dispneja	1 (2)
Parestezije	1 (2)
Tinitus	1 (2)
Umor	1 (2)

Glavni izvor informacija o nuspojavama je za 45 (68 %) ispitanika obitelj, liječnici za 47 (71 %) ispitanika, a najmanje informacija imaju iz Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED-a) (Tablica 9).

Tablica 9. Glavni izvor informacija o nuspojavama/neželjenim učincima

Glavni izvor informacija	Broj (%) ispitanika
Obitelj	45 (68)
Liječnici	47 (71)
Farmaceuti	5 (8)
Javni mediji (TV, novine)	3 (5)
Internet ili društvene mreže	6 (9)
Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)	1 (2)

S mogućim interakcijama analgetika s lijekovima koji djeluju na zgrušavanje krvi upoznato je 36 (55 %) ispitanikama a s mogućim neželjenim interakcijama drugih lijekova koji mogu utjecati na zgrušavanje krvi 12 (18 %) ispitanika (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema tome jesu li upoznati s interakcijama između lijekova i mogućim neželjenim interakcijama drugih lijekova koji utječu na zgrušavanje krvi

	Broj (%) ispitanika
Upoznati su s mogućim interakcijama analgetika s lijekovima koji djeluju na zgrušavanje krvi	36 (55)
Upoznati su s mogućim neželjenim interakcijama drugih lijekova koji mogu utjecati na zgrušavanje krvi	12 (18)



Znakove krvarenja imao je 21 (32 %) ispitanik, i to po 10 (15 %) ispitanika u vidu gastrointestinalnog krvarenja ili hematoma, a po dvoje (3 %) imalo je epistaksu ili krvarenje iz desni (Tablica 11).

Tablica 11. Ispitanici u odnosu na znakove krvarenja

	Broj (%) ispitanika
Jesu li imali znakove krvarenja	
Ne	45 (68)
Da	21 (32)
Gastrointestinalno krvarenje (hematemeza, hematohezija, melena)	
Epistaksa	2 (3)
Hematomi	10 (15)
Krvarenje iz desni	2 (3)

Znaci krvarenja javljaju se značajnije više kod ispitanika s učestalijim uzimanjem analgetika ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

Kod uzimanja ibuprofena ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ), ketoprofena ( $\chi^2$  test,  $P = 0,01$ ) i metamizola ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ) značajnije češće dolazi do znakova krvarenja u odnosu na ostale analgetike. Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika koji uzimaju neopioidne analgetike u odnosu na one koji su na kombinaciji opioidnog i neopioidnog analgetika (Tablica 12).

Tablica 12. Povezanost znakova krvarenja s učestalosti uzimanja analgetika

	Broj (%) ispitanika prema znakovima krvarenja			P*
	Bez znakova krvarenja	Znaci krvarenja	Ukupno	
<b>Koliko često uzimaju analgetike</b>				
Nekoliko puta mjesečno	29 (64,4)	0	29 (43,9)	<b>&lt;0,001</b>
2-3 puta tjedno	8 (17,8)	3 (14,3)	11 (16,7)	
Većinu dana u mjesecu	6 (13,3)	12 (57,1)	18 (27,3)	
Svakodnevno	2 (4,4)	6 (28,6)	8 (12,1)	
<b>Analgetici koje uzimaju</b>				
Ibuprofen	11 (24,4)	11 (52,4)	22 (33)	<b>0,03</b>
Ketoprofen	1 (2,2)	5 (23,8)	6 (9)	<b>0,01</b>
Diklofenak	3 (6,7)	2 (9,5)	5 (8)	0,65
Naproksen	4 (8,9)	5 (23,8)	9 (14)	0,13
Tramadol	14 (31,1)	11 (52,4)	25 (38)	0,09
Paracetamol	34 (75,6)	12 (57,1)	46 (70)	0,13
Metamizol	0	3 (14,3)	3 (5)	<b>0,03</b>
Deksketoprofen	1 (2,2)	0	1 (2)	> 0,99
<b>Vrsta analgetika</b>				
Neopioidni analgetici	31 (68,9)	10 (47,6)	22 (33)	0,10
Kombinacija opioidnog i neopioidnog analgetika	14 (31,1)	11 (52,4)	6 (9)	

\* $\chi^2$  test

Ponašanje ispitanika provjerilo se preko pet pitanja. Redovito uzimaju svoju kroničnu terapiju 60 (91 %) ispitanika, dok ih troje (5 %) navodi da ne vole uzimati lijekove, radije koriste neke prirodne metode liječenja, a njih 10 (15 %) nekad zbog straha od nuspojava samoinicijativno prestaju uzimati neke lijekove. Nuspojave lijekove prijavljuje svome obiteljskom liječniku 21 (32 %) ispitanik (Tablica 13).

Tablica 13. Ponašanje ispitanika s obzirom na uzimanje terapije

Ponašanje	Broj (%) ispitanika	
	Da	Ne
Pažljivo proučavam uputu o svim lijekovima i oprezan sam uvijek kada koristim lijekove	54 (82)	12 (18)
Ne volim uzimati lijekove, radije koristim neke prirodne metode liječenja	3(5)	63 (95)
Zbog straha od nuspojava ponekad samoinicijativno prestajem uzimati neke lijekove	10 (15)	56 (85)
Redovito uzimam svoju kroničnu terapiju	60 (91)	6 (9)
Nastojim redovito prijavljivati nuspojave lijekova svome obiteljskome liječniku	21 (32)	45 (68)

S obzirom na znanje ispitanika o analgeticima, najmanje ispitanika, njih 31 (47 %) zna da analgetici mogu uzrokovati povišeni krvni tlak, a po 33 (50 %) da analgetici mogu uzrokovati zatajenje bubrega ili mogu oštetiti srce (Tablica 14).

Tablica 14. Raspodjela ispitanika prema znanju o analgeticima

Znanje	Broj (%) ispitanika	
	Da	Ne
Analgetici mogu uzrokovati gastritis, čir na želucu ili dvanaesniku	58 (88)	8 (12)
Analgetici mogu uzrokovati krvarenje iz probavnog sustava	44 (67)	22 (33)
Analgetici mogu uzrokovati zatajenje bubrega	33 (50)	33 (50)
Analgetici mogu uzrokovati povišeni krvni tlak	31 (47)	35 (53)
Analgetici mogu oštetiti srce	33 (50)	33 (50)
Analgetici mogu uzrokovati alergijske reakcije	59 (89)	7 (11)

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema spolu i terapiji, kao niti razlike u dobi ispitanika s obzirom na terapiju (Tablica 15).

Tablica 15. Povezanost terapije sa spolom i dobi ispitanika

	Antikoagulansi + antiagregacijski lijekovi	Antikoagulansi	Antiagregacijski lijekovi	<i>P</i>
Spol [n (%)]				
Muškarac	3 (75)	10 (33,3)	15 (46,9)	0,25*
Žena	1 (25)	20 (66,7)	17 (53,1)	
Dob (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	66 (58 – 76)	72 (69 – 82)	70 (95 – 76)	0,19†

\*Fisherov egzakti test; †Kruskal Wallisov test

Ispitanici s fibrilacijom atriya značajno više uzimaju antikoagulanse u odnosu na antiagregacijske lijekove ili na kombinaciju lijekova (Fisherov egzakti test,  $P < 0,001$ ). Kod ishemijske bolesti srca, značajno se manje uzimaju antikoagulansi u odnosu na antiagregacijske lijekove ili kombinaciju lijekova (Fisherov egzakti test,  $P = 0,001$ ).

Kod ostalih kardiovaskularnih bolesti (npr. angina pektoris, periferna arterijska bolest) značajno se više primjenjuje kombinacija antikoagulanasa i antiagregacijskih lijekova (Fisherov egzakti test,  $P = 0,04$ ).

Ispitanici s psihijatrijskim bolestima značajnije više uzimaju antiagregacijske lijekove (Fisherov egzakti test,  $P = 0,01$ ), dok ispitanici s kardiovaskularnim implantatima (pacemaker, premosnica, stent) značajno više kao terapiju imaju antiagregacijske lijekove, samo jedan antikoagulanse, dok nitko ne uzima kombinaciju lijekova (Fisherov egzakti test,  $P = 0,004$ ). (Tablica 16).

Tablica 16. Povezanost terapije s komorbiditetima

	Broj (%) ispitanika prema terapiji koju koriste				P*
	Antikoagulansi + antiagregacijski lijekovi	Antikoagulansi	Antiagregacijski lijekovi	Ukupno	
Šćerna bolest	0	7 (23)	10 (31)	17 (26)	0,55
Hipertenzija	3/4 (75)	27 (90)	30 (94)	60 (91)	0,36
Dislipidemija	2/4 (50)	23 (77)	25 (78)	50 (76)	0,47
Fibrilacija atriya	0	23 (77)	4 (13)	27 (41)	<b>&lt;0,001</b>
Ishemijska bolest srca	1/4 (25)	3 (10)	17 (53)	21 (32)	<b>0,001</b>
Ostale kardiovaskularne bolesti (npr. angina pectoris, periferna arterijska bolest)	3/4 (75)	10 (33)	6 (19)	19 (29)	<b>0,04</b>
Gastrointestinalne bolesti (GERB, gastritis)	2/4 (50)	9 (30)	19 (59)	30 (45)	0,07
Plućne bolesti (KOPB, bronhitis, astma)	1/4 (25)	6 (20)	2 (7)	9 (14)	0,23
Metaboličke bolesti (osteoporoza, giht)	0	5 (17)	5 (16)	10 (15)	0,68
Cerebrovaskularni inzult	0	1 (3)	4 (13)	5 (8)	0,53
Neurološke bolesti	0	2 (7)	1 (3)	3 (5)	0,72
Bolesti štitnjače				4 (6)	
Kronična bubrežna bolest	0	0	2 (6)	2 (3)	0,55
Benigna hiperplazija prostate	0	2 (7)	2 (6)	4 (6)	> 0,99
Muskuloskeletne bolesti (artritis, artroza, bol u leđima)	1/4 (25)	8 (27)	6 (19)	15 (23)	0,75
Psihijatrijske bolesti	1/4 (25)	6 (20)	18 (56)	25 (38)	<b>0,01</b>
Maligno oboljenje	0	3 (10)	1 (3)	4 (6)	0,49
Dermatološke bolesti	0	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Alergija	0	1 (3)	0	1 (2)	0,52
Amputirani ekstremitet	0	0	1 (3)	1 (2)	> 0,99
Kardiovaskularni implantat (pacemaker, premosnica, stent)	0	1 (3)	11 (34)	12 (18)	<b>0,004</b>
Endoproteza	0	1 (3)	0	1 (2)	0,52

\*Fisherov egzaktni test

## 5. RASPRAVA

Bolesti cirkulacijskog sustava predstavljaju vodeći javnozdravstveni problem kako u svijetu, tako i u Republici Hrvatskoj u kojoj je u 2022. godini od bolesti cirkulacijskog sustava umrlo 22303 osobe, što ih svrstava u vodeći uzrok smrti u Republici Hrvatskoj sa stopom iznad 39 %. U Osječko-baranjskoj županiji, u 2022. godini je umrlo 4069 osoba, od čega su bolesti cirkulacijskog sustava također vodeći uzrok smrtnosti sa 1636 umrlih (udio u smrtnosti iznad 40 %). Tromboembolijski događaji (srčani udar, moždani udar, DVT, PE) pridonose u najvećem broju smrtnosti od bolesti cirkulacijskog sustava. Najviše ljudi u Republici Hrvatskoj u 2022. godini je umrlo od ishemijske bolesti srca (6925 osoba), četvrti uzrok smrti su cerebrovaskularne bolesti (4289 osoba), a na osmom mjestu je ateroskleroza s 1836 umrlih. (1) Pacijenti koji koriste antiagregacijske lijekove ili antikoagulanse često koriste i analgetike, koji mogu utjecati na djelotvornost i povećanje učestalosti nuspojava lijekova koji djeluju na zgrušavanje krvi. Tijekom 2022. godine potrošnja analgetika u Republici Hrvatskoj, izražena kroz definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan), značajno je porasla u usporedbi s 2021. godinom. Prema godišnjem izvješću HALMED-a za 2022. godinu, lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem zauzimaju osmo mjesto po potrošnji lijekova, dok su analgetici na 18. mjestu. (25) Budući da potrošnja analgetika raste i da su visoko zastupljeni u kliničkoj praksi, važno je evaluirati njihovu primjenu kod osoba koje koriste antiagregacijsku terapiju ili antikoagulanse te znati moguće neželjene interakcije lijekova.

Ovim presječnim istraživanjem je istražen utjecaj analgetika na kontrolu neželjenih učinaka lijekova koji djeluju na zgrušavanje krvi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, s naglaskom na pojavu znakova krvarenja. Obuhvaćeno je šezdeset i šest odraslih pacijenata koji koriste analgetike, od kojih trideset koristi i antikoagulanse, trideset i dva antiagregacijske lijekove, a četiri pacijenta istovremeno obje terapije. Istraživanje je pokazalo da se znakovi krvarenja značajnije više javljaju kod ispitanika koji uz redovitu antikoagulantnu i/ili antiagregacijsku terapiju češće uzimaju analgetike.

### 5.1. Razina pojave znakova krvarenja u odnosu na učestalost uzimanja analgetika

U ovom istraživanju, ispitanici koji uz redovitu antikoagulantnu i/ili antiagregacijsku terapiju, 2-3 puta tjedno uzimaju analgetike, imaju manje znakova krvarenja, dok ispitanici koji većinu dana u mjesecu ili svakodnevno koriste analgetike imaju značajno više znakova krvarenja. Ispitanici koji nekoliko puta mjesečno uzimaju analgetike, uz redovitu terapiju protiv zgrušavanja krvi, nisu imali znakove krvarenja. Pacijenti koji koriste ibuprofen, ketoprofen i metamizol su značajno više imali znakova krvarenja, u odnosu na ostale analgetike. Također, istraživanje nije pokazalo značajnu razliku u pojavi znakova krvarenja u ispitanika koji uzimaju neopioidne analgetike u odnosu na one koji su na kombinaciji opioidnog i neopioidnog analgetika.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da pojava znakova krvarenja ovisi o učestalosti uzimanja analgetika, što je u skladu sa zaključkom metaanalize iz 2022. godine koju su proveli L. Villa Zapata i suradnici (26) te istraživanjima koje su proveli L. S. Penner i suradnici iz 2022. godine (27) i Kang i suradnici iz 2020. godine. (28) Osim toga, postoji poveznica u medijanu dobi između istraživanja Kanga i suradnika (28), koji je 64 godine, s ovim istraživanjem u kojem je medijan dobi 71 godina. Dakle, lijekove protiv zgrušavanja krvi češće uzima starija populacija, što potvrđuje zaključke istraživanja koje su proveli J. Gregson i suradnici (29), u kojem je starija dob jedan od glavnih čimbenika rizika za razvoj venske tromboembolije. Također, prema metaanalizi N. Salari i suradnika iz 2023. godine (30), u starijoj dobi je veća prevalencija infarkta miokarda, dok je u istraživanju Kissela i suradnika iz 2012. godine (31) medijan dobi ljudi koji su pretrpjeli moždani udar, kao i u ovom istraživanju, 71 godinu. Osim toga, starija populacija češće boluje od degenerativnih bolesti koje izazivaju kroničnu bol, što dovodi do porasta korištenja analgetika u toj populaciji, u skladu s metaanalizom A. Fayaz i suradnika iz 2016. godine (32) i istraživanjem A. Dagnino i M. Campos iz 2022. godine. (33) Prema kohortnom istraživanju Al-Quraina i suradnika iz 2020. godine (34), stariji pacijenti na analgetskoj terapiji su imali više neželjenih štetnih učinaka od ljudi koji nisu uzimali analgetike.

Iz ovih istraživanja se može zaključiti da stariji ljudi često koriste kombinaciju lijekova protiv zgrušavanja krvi i analgetika što može dovesti do neželjenih štetnih učinaka poput krvarenja. Budući da u cijelom svijetu, pa tako i u Hrvatskoj, postoji trend porasta starije populacije, a s time postoji i porast komorbiditeta i potrošnje lijekova, važno je prilagoditi terapiju i educirati pacijenta o mogućim neželjenim štetnim učincima lijekova.

## **5.2. Povezanost terapije s komorbiditetima**

U ovom istraživanju, ispitanici s fibrilacijom atrijske fibrilacije značajno više uzimaju antikoagulanse u odnosu na antiagregacijske lijekove ili na kombinaciju lijekova, što je u skladu sa smjernicama za liječenje fibrilacije atrijske fibrilacije Europskog kardiološkog društva iz 2020. godine (35). Također, ispitanici s ishemijskom bolesti srca značajno više koriste antiagregacijsku terapiju u odnosu na antikoagulanse, što se podudara sa smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje akutnog koronarnog sindroma iz 2023. godine (36). Osim toga, ispitanici s kardiovaskularnim implantatima (pacemaker, prenosnica, stent) značajno više koriste antiagregacijsku terapiju, što je u skladu s člankom Europskog kardiološkog društva iz 2023. godine (37) i člankom A. Kulika i suradnika iz 2015. godine (38).

## **5.3. Povezanost učestalosti uzimanja analgetika s obilježjima ispitanika**

Istraživanje D. Isacsona i K. Bingeforsa iz Švedske (39) je pokazalo da žene češće koriste analgetike, u odnosu na muškarce, za razliku od ovog istraživanja koje nije pokazalo značajnu razliku u učestalosti uzimanja analgetika kod oba spola. Također, ovo istraživanje nije pokazalo značajnu razliku u učestalosti uzimanja analgetika ovisno o razini obrazovanja, što se podudara s navedenim istraživanjem iz Švedske.

## **5.4. Informiranost ispitanika o nuspojavama i mogućim neželjenim interakcijama lijekova**

U ovom istraživanju, najviše ispitanika, njih 47 (71 %), je navelo liječnike kao glavni izvor informacija o nuspojavama, dok je 45 (68 %) ispitanika navelo obitelj. Samo 5 (8 %) ispitanika je navelo farmaceute kao glavni izvor informacija o nuspojavama, a 3 (5 %) ispitanika je navelo javne medije (TV, novine). Niska razina informiranosti o nuspojavama putem interneta ili društvenih mreža, navelo ih je 6 (9 %), i Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), naveo 1 (2 %) ispitanik, može se opravdati medijanom dobi ovog istraživanja koji je 71 godina. Rezultati ovog istraživanja se ne poklapaju s presječnim istraživanjem iz Ujedinjenog Kraljevstva



(40), u kojem je 59 (37,6 %) ispitanika kao glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova navelo internet.

Ovo istraživanje je pokazalo da su pacijenti odgovorni u uzimanju propisane terapije: redovito koriste svoju kroničnu terapiju, ne prestaju koristiti svoju terapiju zbog straha od neželjenih učinaka/nuspojava, rijetko biraju prirodne metode liječenja i pažljivo proučavaju upute o lijeku. Manji broj 21 (32 %) ispitanika nastoji prijaviti nuspojave lijekova svom obiteljskom liječniku, što se podudara s istraživanjem iz Turske (43), a može se objasniti slabom educiranošću ispitanika o farmakovigilanciji i činjenici da je u ovom istraživanju obuhvaćena starija populacija.

U ovom istraživanju, ispitanici su pokazali vrlo dobro znanje o analgeticima, s obzirom da je 59 (89 %) ispitanika potvrdno odgovorilo da analgetici mogu uzrokovati alergijske reakcije, a 58 (88 %) ispitanika se složilo s tvrdnjom da analgetici mogu uzrokovati gastritis, čir na želucu ili dvanaesniku. Nešto manji broj ispitanika, njih 44 (67 %), se složilo s tvrdnjom da analgetici mogu uzrokovati krvarenje iz probavnog sustava, dok je najmanji broj ispitanika, njih 31 (47 %), upoznat s činjenicom da analgetici mogu uzrokovati povišeni krvni tlak.

Ovo presječno istraživanje je pokazalo da je 36 (55 %) ispitanika upoznato s mogućim interakcijama analgetika s lijekovima koji djeluju na zgrušavanje krvi, dok je 41 (62 %) ispitanik upoznat s mogućim nuspojavama/neželjenim štetnim učincima lijekova koje koriste redovito. Samo 12 (18 %) ispitanika je navelo da je upoznato o mogućim neželjenim interakcijama drugih lijekova koji mogu utjecati na zgrušavanje krvi, što se djelomično poklapa s rezultatima studije L. Hughesa i suradnika (41), u kojoj su ispitanici loše informirani o mogućim neželjenim interakcijama lijekova koje uzimaju. Shodno tome, postoji mjesta za napredak u edukaciji pacijenata o mogućim neželjenim štetnim učincima i nuspojavama, a prema studiji iz Brazila (42), moguće rješenje ovog javnozdravstvenog problema je olakšavanje pristupa pacijenta farmakologu ili farmaceutu koji mogu kvalitetno objasniti pacijentu moguće neželjene učinke i nuspojave lijekova koji su mu propisani.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju dobivenih rezultata iz provedenog istraživanja mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Znakovi krvarenja se značajnije više javljaju kod ispitanika koji uz redovitu antikoagulantnu i/ili antiagregacijsku terapiju češće uzimaju analgetike.
2. Pacijenti koji koriste ibuprofen, ketoprofen i metamizol su značajno više imali znakova krvarenja, u odnosu na ostale analgetike.
3. Nije uočena značajna razlika u pojavi znakova krvarenja u ispitanika koji uzimaju neopioidne analgetike u odnosu na one koji su na kombinaciji opioidnog i neopioidnog analgetika.
4. Nema povezanosti učestalosti uzimanja analgetika s obilježjima ispitanika (spol, razina obrazovanja).
5. Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema spolu i dobi ispitanika, s obzirom na antikoagulanse i/ili antiagregacijske lijekove.
6. Ispitanici su slabo informirani o mogućim neželjenim interakcijama drugih lijekova koji mogu utjecati na zgrušavanje krvi.
7. Većini ispitanika su liječnici i obitelj glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova.
8. Većina ispitanika pokazuje odgovorno ponašanje u bihevioralnim pitanjima vezanim uz farmakoterapiju.
9. Ispitanici rijetko prijavljuju nuspojave svome obiteljskom liječniku.

## 7. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Evaluirati primjenu analgetika kod osoba koje istodobno primaju antikoagulanse i antiagregacijske lijekove te utvrditi povezanost s komorbiditetima i demografskim pokazateljima. Utvrditi znanje pacijenata o mogućim neželjenim interakcijama lijekova.

**NACRT STUDIJE:** Presječna studija

**ISPITANICI I METODE:** U istraživanje je uključeno 66 odraslih pacijenata koji koriste analgetike, od kojih 30 koristi i antikoagulanse, 32 antiagregacijske lijekove, a 4 pacijenta istovremeno obje. Za potrebe istraživanja je sastavljen upitnik u kojeg su uneseni demografski podaci (dob, spol, stupanj obrazovanja), podaci o znakovima krvarenja, podaci o učestalosti i vrsti analgetika koje istodobno uzimaju, podaci o ostalim istodobnim lijekovima, podaci o komorbiditetima, podaci o navikama čitanja uputa o lijeku te o znanju o nuspojavama lijekova.

**REZULTATI:** Istraživanje je provedeno na 66 ispitanika. Uočena je značajna povezanost učestalosti uzimanja analgetika i pojave znakova krvarenja, a istraživanje je pokazalo da nema značajne razlike u pojavi znakova krvarenja u ispitanika koji uzimaju neopioidne analgetike u odnosu na one koji su na kombinaciji opioidnog i neopioidnog analgetika. Nije zamijećena povezanost učestalosti uzimanja analgetika s obilježjima ispitanika (spol, razina obrazovanja). S nuspojavama lijekova upoznat je 41 (62 %) ispitanik, dok je 12 (18 %) ispitanika upoznato s mogućim neželjenim interakcijama drugih lijekova koji mogu utjecati na zgrušavanje krvi.

**ZAKLJUČAK:** Istraživanje je pokazalo da je učestalost uzimanja analgetika značajno povezana s pojavom znakova krvarenja kod osoba koji koriste lijekove koji djeluju na zgrušavanje krvi, ali nije s demografskim pokazateljima. Ispitanici su pokazali dobru informiranost o nuspojavama lijekova koje koriste, dok u informiranju pacijenata o mogućim neželjenim interakcijama lijekova ima mjesta za napredak.

**KLJUČNE RIJEČI:** analgetici; antiagregacijski lijekovi; antikoagulansi; interakcije lijekova

## 8. SUMMARY

### **The use of analgesics in patients that use anticoagulant and antiplatelet medications**

**OBJECTIVES:** To evaluate the use of analgesics in patients concurrently receiving anticoagulant and antiplatelet medications and determine the association with comorbidities and demographic indicators. Assess patients' knowledge of possible adverse drug interactions.

**STUDY DESIGN:** Cross-sectional study

**STUDY PARTICIPANTS AND METHODS:** The study included 66 adult patients who use analgesics, of whom 30 also use anticoagulants, 32 use antiplatelet medications, and 4 use both simultaneously. The study participants were surveyed in person at a family medicine office using a questionnaire that included demographic data, information on signs of bleeding, data on the frequency and type of analgesics they take, data on comorbidities, and data on knowledge of drug side effects and interactions.

**RESULTS:** The study was conducted on 66 participants. A significant correlation was observed between the frequency of analgesic use and the occurrence of bleeding signs. Additionally, patients using ibuprofen, ketoprofen, and metamizole exhibited significantly more signs of bleeding compared to those using other analgesics. The study showed no significant difference in the occurrence of bleeding signs between participants taking non-opioid analgesics and those on a combination of opioid and non-opioid analgesics. No correlation was found between the frequency of analgesic use and participants' characteristics (gender, education level). Regarding drug side effects, 41 (62 %) participants were informed, while 12 (18 %) participants were aware of potential adverse interactions with other medications that can affect blood clotting.

**CONCLUSION:** The study found that the frequency of analgesic use is significantly associated with the occurrence of bleeding signs in patients using medications that affect blood clotting, but not with demographic indicators. Participants demonstrated good awareness of the side effects of the medications they use, while there is room for improvement in informing patients about potential adverse drug interactions.

**KEYWORDS:** analgesics; anticoagulants; antiplatelet drug; drug interaction

## 9. LITERATURA

1. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2022. g. [Internet]. [cited 2024 May 16]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2022-g/>
2. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. i sur. Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 819-858.
3. Katzung B. i sur. Temeljna i klinička farmakologija. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020. str. 553-571., 642-649, 608-625.
4. Hall, John E. ; Hall, Michael E. Guyton i Hall medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; Žižak, Mirza; Lukinović-Škudar, Vesna; Dugandžić, Aleksandra (ur.), 2022. str. 483-493.
5. Adams RLC, Bird RJ. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. Nephrol Carlton Vic. 2009 Aug;14(5):462–70.
6. HeMED - Pregled hemostaze. Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=14373>. Datum pristupa: 16.5.2024.
7. Kushner A, West WP, Khan Suheb MZ, Pillarisetty LS. Virchow Triad. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/> Datum pristupa: 16.5.2024.
8. Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538430/> Datum pristupa: 16.5.2024.
9. Ojha N, Dhmoon AS. Myocardial Infarction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/> Datum pristupa: 16.5.2024.
10. Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560551/> Datum pristupa: 16.5.2024.

11. Waheed SM, Kudaravalli P, Hotwagner DT. Deep Vein Thrombosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507708/> Datum pristupa: 16.5.2024.
12. Zantonelli G, Cozzi D, Bindi A, Cavigli E, Moroni C, Luvarà S, et al. Acute Pulmonary Embolism: Prognostic Role of Computed Tomography Pulmonary Angiography (CTPA). *Tomography* 2022 Feb 14 ;8(1):529–39. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8880178/> Datum pristupa: 16.5.2024.
13. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation Drug Therapy: A Review. *West J Emerg Med.* 2015 Jan;16(1):11–7. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307693/> Datum pristupa: 16.5.2024.
14. Warnock LB, Huang D. Heparin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538247/> Datum pristupa: 19.5.2024.
15. Solari F, Varacallo M. Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525957/> Datum pristupa: 19.5.2024.
16. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9). Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007557.pub2/full/> Datum pristupa: 19.5.2024.
17. Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N. Warfarin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/> Datum pristupa: 20.5.2024.
18. Mediatly. Martefarin 3 mg tablete. Dostupno na: <https://mediately.co/hr/> Datum pristupa: 20.5.2024.
19. Amaraneni A, Chippa V, Rettew AC. Anticoagulation Safety. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519025/> Datum pristupa: 20.5.2024.

20. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*. 2014 May 22;23 (1 Fenomen boli):31–46. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/122391/> Datum pristupa: 21.5.2024.
21. Iqbal AM, Lopez RA, Hai O. Antiplatelet Medications. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537062/> Datum pristupa: 21.5.2024.
22. Beavers CJ, Naqvi IA. Clopidogrel. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470539/> Datum pristupa: 21.5.2024.
23. Sampat PJ, Wadhwa R. Prasugrel. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557427/> Datum pristupa: 21.5.2024.
24. Cohen B, Ruth LJ, Preuss CV. Opioid Analgesics. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459161/> Datum pristupa: 17.6.2024.
25. HALMED. .: HALMED.. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2022. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2022/> Datum pristupa: 17.6.2024.
26. Villa Zapata L i sur. Risk of Bleeding with Exposure to Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2020 Jul;120(7):1066-1074. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32455439/> Datum pristupa: 19.6.2024.
27. Penner LS, Gavan SP, Ashcroft DM, Peek N, Elliott RA. Does coprescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants increase the risk of major bleeding, stroke and systemic embolism? *Br J Clin Pharmacol*. 2022; 88(11):4789–811. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.15371/> Datum pristupa: 19.6.2024.
28. Kang DO, An H, Park GU, Yum Y, Park EJ, Park Y, i sur. Cardiovascular and Bleeding Risks Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 4;76(5):518–29. Dostupno na:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720355728/> Datum pristupa: 19.6.2024.
29. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, i sur. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol.* 2019 Feb;4(2):43–53. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386140/> Datum pristupa: 19.6.2024.
30. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA, i sur. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023 Apr 22;23:206. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10122825/> Datum pristupa: 19.6.2024.
31. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, i sur. Age at stroke. *Neurology.* 2012 Oct 23;79(17):1781–7. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3475622/> Datum pristupa: 19.6.2024.
32. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open.* 2016 Jun 20;6(6):e010364. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324708/> Datum pristupa: 19.6.2024.
33. Dagnino APA, Campos MM. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Perspectives. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2022 Mar 3;16:736688. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8928105/> Datum pristupa: 19.6.2024.
34. Al-Qurain AA, Gebremichael LG, Khan MS, Williams DB, Mackenzie L, Phillips C, i sur. Prevalence and Factors Associated with Analgesic Prescribing in Poly-Medicated Elderly Patients. *Drugs Aging.* 2020 Apr;37(4):291–300. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016823/> Datum pristupa: 19.6.2024.
35. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, 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. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612/> Datum pristupa: 20.6.2024.



36. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, i sur. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023 Oct 7;44(38):3720–826. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191/> Datum pristupa: 20.6.2024.
37. Dual-antiplatelet therapy should remain standard strategy after stent implantation. Dostupno na: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Dual-antiplatelet-therapy-should-remain-standard-strategy-after-stent-implantation/> Datum pristupa: 20.6.2024.
38. Kulik A, Ruel M, Jneid H, Ferguson TB, Hiratzka LF, Ikonomidis JS, i sur. Secondary Prevention After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 2015 Mar 10;131(10):927–64. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.000000000000182/> Datum pristupa: 20.6.2024.
39. Isacson D, Bingefors K. Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2002;26:5–15. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12512211/> Datum pristupa: 20.6.2024.
40. O'Donovan B, Rodgers RM, Cox AR, Krska J. Use of information sources regarding medicine side effects among the general population: a cross-sectional survey. *Prim Health Care Res Dev*. 2019 Dec 10;20:e153. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818345/> Datum pristupa: 20.6.2024.
41. Hughes L, Whittlesea C, Luscombe D. Patients' knowledge and perceptions of the side-effects of OTC medication. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2002;27(4):243–8. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2710.2002.00416.x/> Datum pristupa: 20.6.2024.
42. Oenning D, Oliveira BV de, Blatt CR. [Patient awareness about drugs prescribed after medical appointment and prescription]. *Cienc Saude Coletiva*. 2011 Jul;16(7):3277–83. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21808915/> Datum pristupa: 20.6.2024.
43. Khan Z, Karatas Y, Martins MAP, Jamshed S, Rahman H. Knowledge, attitude, practice and barriers towards pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting among healthcare professionals in Turkey: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2022 Jan;38(1):145–54. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694167/> Datum pristupa: 20.6.2024.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODACI:

- Ime i prezime: Luka Vrdoljak
- Datum i mjesto rođenja: 22. 06. 1999. Osijek, Hrvatska

### OBRAZOVANJE:

- 2006.-2014. Osnovna škola Višnjevac
- 2014. – 2018. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku
- 2018. – 2024. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku

### OSOBNJE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE:

- engleski jezik
- njemački jezik
- sviranje tamburaških instrumenata i gitare

### OSTALE AKTIVNOSTI:

- od 2011. godine pohađa Tamburašku školu “Batorek” u Osijeku
- član velikog orkestra Tamburaške škole “Batorek” od 2013. godine
- siječanj 2023. – Erasmus+ mobilnost na Lithuanian University of Health Sciences – Leadership and management in health care: from national to global perspectives