Nuspojave neopioidnih i opioidnih analgetika u Hrvatskoj prijavljene Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od 2007. do 2014. godine

Jurkić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:348652

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Petra Jurkić

NUSPOJAVE NEOPIOIDNIH I OPIOIDNIH ANALGETIKA U HRVATSKOJ PRIJAVLJENE HRVATSKOJ AGENCIJI ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE U RAZDOBLJU OD 2007. DO 2014.

Diplomski rad

Akademska godina:
2014./2015.

Mentorica:
prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, listopad 2015.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Petra Jurkić

NUSPOJAVE NEOPIOIDNIH I OPIOIDNIH ANALGETIKA U HRVATSKOJ PRIJAVLJENE HRVATSKOJ AGENCIJI ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE U RAZDOBLJU OD 2007. DO 2014.

Diplomski rad

Akademska godina:
2014./2015.

Mentorica:
prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, listopad 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1 DEFINICIJA I PATOFIZIOLOGIJA BOLI 2
1.2 PODJELA BOLI 4
1.2.1 Podjela boli prema fiziologiji 4
1.2.2 Podjela boli po vremenu trajanja 5
1.3 LIJEČENJE BOLI 6
1.3.1 Farmakološko liječenje boli 7
1.4 NUSPOJAVE 11
1.4.1 Definicija nuspojave 11
1.4.2 Nuspojave opioidnih analgetika 12
1.4.3 Nuspojave paracetamola i NSAID 14
2. HIPOTEZA 16
3. MATERIJALI I METODE 18
3.1 PRIKUPLJANJE PODATAKA 19
3.2 STATISTIČKA OBRADA 19
4. REZULTATI 20
4.1 IBUPROFEN 23
4.2 DIKLOFENAK NATRIJ 29
4.3 TRAMADOL/PARACETAMOL 37
4.4 ACETILSALICILNA KISELINA 42
4.5 TRAMADOL 47
4.6 KETOPROFEN 52
4.7 FENTANIL 57
4.8 PARACETAMOL 60
4.9 DEKSKETOPROFENTROMETAMOL 63
4.10 MELOKSIKAM 66

4.11 KOFEIN/PARACETAMOL/PROPIFENAZON/KODEIN FOSFAT SESKVIHIDRAT 69
4.12 DIKLOFENAK KALIJ 72
4.13 PIROKSIKAM 74
4.14 BUPRENORFIN 77
4.15 ACETILSALICILNA KISELINA; KLOPIDOGREL HIDROGENSULFAT 78
4.16 ACETILSALICILNA KISELINA/ASKORBINSKA KISELINA 81
4.17 FENTANIL CITRAT 82
4.18 ETORIKOKSIB 83
4.19 METAMIZOL NATRIJ 84
4.20 PARACETAMOL/PSEUDOEFEDRINKLORID/ASKORBINSKA KISELINA 85
5. RASPRAVA 87
6. ZAKLJUČAK 94
7. LITERATURA 96
8. SAŽETAK 101
9. SUMMARY 103
10. ŽIVOTOPIS 105

ZAHVALA

Obrazovanje je jedan od temelja ljudskog dostojanstva. Valjano graditi nečije dostojanstvo velika je odgovornost koja podrazumijeva vrijeme, strpljivost i žrtvu. Draga mentorice, profesori, roditelji i prijatelji, hvala vam što ste ugradili dio sebe u temelje mog dostojanstva. Hvala vam što ste u ovih pet godina svojim primjerom bili oslonac i što ste sačuvali osmijeh na mom licu, ali i osmijeh na licu svijeta jer je izvršena zadaća koju društvo traži od vas, a to je odgoj za dostojanstven život.

1. UVOD

1.1 DEFINICIJA I PATOFIZIOLOGIJA BOLI

Bol je neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano s mogućim oštećenjem tkiva ili postojećim oštećenjem tkiva (1). Bol je biološki važna zaštitna funkcija organizma, normalan odgovor na ozljedu ili bolest i rezultat je normalnog fiziološkog procesa unutar nociceptivnog sustava (2). Uvijek je subjektivna. Svaki pojedinac uči značenje boli kroz iskustva ozljeda koja je imao ranije u životu. Mnogi ljudi prijavljuju bol u odsutnosti oštećenja tkiva ili bilo kakvog patofiziološkog uzroka. Obično se takvo što događa zbog psiholoških razloga (1). Još uvijek ne postoji test koji bi mjerio intenzitet stoga zdravstveni radnici trebaju prihvatiti kao istinu ono što pacijent kaže o svojoj boli (3).

Specijalizirani receptori zvani nociceptori reagiraju na štetan (bolan) podražaj. Pretvaraju podražaj u električni impuls koji putuje kroz živce od mjesta ozljede ili bolesti do leđne moždine (4). Klasifikacija nociceptora ovisi o vrsti vlakna čiji su oni terminalni kraj. Postoje 2 tipa vlakana: nemijelinizirana C vlakna, malog promjera, koja vode živčani impuls sporo (2 m/s) i slabo mijelinizirana A delta vlakna, većeg promjera, koja vode živčani impuls brže (20 m/s). Osjet boli se zbog toga javlja u dvije kategorije: početna, oštra bol koja je rezultat impulsa koje provode A vlakana i kasna, tupa, bol za koju su zaslužna C vlakna. C vlakna reagiraju na toplinski, mehanički ili kemijski podražaj, dok A vlakna reagiraju na mehanički i mehaničko-toplinski podražaj (5).

Oštećenjem tkiva otpuštaju se mnoge kemijske tvari kao što su histamin (iz mastocita), bradikinin (iz plazme), prostaglandini, leukotrieni, kalij, serotonin (iz trombocita) i tvar P. Te tvari aktiviraju nociceptore i utječu na stupanj aktivnosti živčanih vlakana, a s time i intenzitet boli (5). Jedan od neurotransmitera koji igra važnu ulogu u patofiziologiji boli je glutamat (ekscitacijski neurotransmiter) koji pojačava osjet boli povećavajući brzinu odgovora ekscitatornih receptora u leđnoj moždini i mozgu. To je dio procesa koji se zove središnja senzibilizacija i doprinosi tome da bol dugo traje. Također su za osjet boli zaduženi i tahikinini – neurokinin A i tvar P, koji su odgovorni su za osjet jake boli, te citokini, proteini koji su dio imunološkog sustava, i koji mogu izazvati bol potičući upalu, čak i u nedostatku ozljede ili oštećenja. Nakon traume razina citokina raste u mozgu i leđnoj moždini i na mjestu gdje se dogodila ozljeda (6).

Postoje dva puta prijenosa boli: spinotalamički i trigeminalni put. U spinotalamičkom putu živčana vlakna iz ganglija dorzalnog korijena šalju svoje grane u kralježničku moždinu. Tamo

ulaze u kralježničku sivu tvar, a potom prolaze kroz medulu i pons do talamusa. U trigeminalnom putu bolni podražaji s područja lica šalju se živčanim vlaknima u moždano deblo i spuštaju se u medulu odakle živčana vlakna odlaze u talamus. Iz talamusa živčana vlakna idu do kore mozga (kortikalno područje) (5). Kortikalne regije mozga obrađuju nociceptivnu informaciju iz tijela i stvaraju iskustvo boli. Ovisno o dijelu mozga (kortikalnom području) u koji se šalju i u kojem se obrađuju impulsi o bolnom podražaju iskustvo boli ima više komponenti koje uključuju osjetilno-diskriminativni aspekt koji pomaže ograničiti gdje je na tijelu došlo do ozljede, afektivno-motivacijski aspekt koji prenosi podražaj kao neugodno iskustvo i kognitivno-evaluacijski koji uključuje planiranje o tome što učiniti za uklanjanje boli (6). Kortikalno predstavljanje tijela može biti izvor boli. Takvo nešto se javlja kod amputacije udova. Javlja se bol u amputiranom udu – fantomska bol ili uopće ne postoji bol – teleskopski fenomen (5).

Visceralni organi nemaju A delta inervaciju već su inervirani C vlaknima koji prenose informaciju o boli do leđne moždine. Oni se u supstanciji gelatinosi konvergiraju isto kao i somatska živčana vlakna s periferije. Takvu bol mozak lokalizira kao da je somatska periferna bol, a ne bol visceralnog organa tako da se bol unutarnjih organa doživljava na mjestu koje nije izvor boli (5).

Postoje i sustavi u mozgu koji pomažu umanjiti bol. Silazni signali, koji koriste neurotransmitere noradrenalin i serotonin šalju se natrag iz mozga u leđnu moždinu i mogu inhibirati intenzitet ulaznih bolnih signala, čime se smanjuje bolno iskustvo. U inhibiciji boli sudjeluje i GABA (gama-aminomaslačna kiselina), inhibicijski neurotransmiter koji inhibira neurone leđne moždine u prijenosu signale boli te opioidni peptidi (enkefalini, dinorfini, endorfini) koji su prirodni inhibitori boli proizvedeni u samom organizmu od strane neurona u mozgu (6).

Bol može nastati pri upali živca, ozljedi živca ili živčanog završetka, ozljedi u strukturi leđne moždine, talamusa, kortikalnih područja, invazijom raka u područje živca ili abnormalnom aktivnošću živaca koji sudjeluju u percepciji boli (5).

Znanstvenici su otkrili da se mnogi od moždanih sustava koji su uključeni u iskustvo boli preklapaju s iskustvom osnovnih emocija. Prema tome, kada ljudi imaju negativne emocije (strah, tjeskoba, bijes), isti sustavi mozga odgovorni za te emocije pojačavaju doživljaj boli (6).

Abnormalne manifestacije boli koje se javljaju kod ozljeda su hiperalgezija, pretjeran odgovor na štetni podražaj i alodinija, osjet boli koji se javlja na normalan, neškodljiv podražaj (7). U abnormalne osjete boli uključuju se i disestezija – neugodan, abnormalni osjet koji može biti spontan ili se može prouzročiti te hiperestezija – povećana osjetljivost na podražaj bez posebnih osjeta, npr. povećan kožni osjet za toplinu bez osjeta boli (5).

1.2 PODJELA BOLI

Postoji nekoliko mogućih klasifikacija boli. Bol se može podijeliti:

- po fiziologiji boli: nociceptivna, neuropatska i upalna,
- po jačini: blaga, umjerena i jaka bol,
- po vremenu trajanja: akutna i kronična.

Dodatno, bol se može klasificirati i po vrsti tkiva koje je uključeno: koža, mišići, visceralni organi, zglobovi, tetive, kosti te po posebnim značajkama: spol, dob, kultura, psihičko stanje (8).

1.2.1 Podjela boli prema fiziologiji

Nociceptivna bol proizlazi iz stvarnog ili prijetećeg oštećenja neživčanog tkiva uslijed aktiviranja nociceptora. Suprotna je neuropatskoj boli jer se bol javlja pri normalnom funkcioniranju somatosenzornog živčanog sustava za razliku kod neuropatske koja nastaje zbog oštećenja živčanog sustava (9).

Postoji somatska i visceralna nociceptivna bol. Somatska uključuje mišićno-koštani sustav i kožu (10). Duboka somatska bol se obično opisuje kao tupa ili probadajuća, a lokalizirana je u jednom prostoru. Često uključuje upalu ozlijeđenog tkiva (11). Visceralna bol uključuje šuplje organe i glatku muskulaturu (10). Kod šupljih organa bol je grčevita i teško je lokalizirati (11).

Neuropatska bol je izazvana oštećenjem ili disfunkcijom živčanog sustava (7). Ukoliko je zahvaćen središnji živčani sustav (mozak, leđna moždina) naziva se centralna neuropatska bol, dok se kod lezija i oštećenja perifernih živaca javlja periferna neuropatska bol (12). Može

nastati pri povećanoj stimulaciji nociceptivnih putova ili oštećenjem inhibitornih putova pri čemu se promijene bolni i ne-bolni unosi informacija pa se bol javlja bez prisutnosti nociceptorske stimulacije i bez vidljivog fizičkog nalaza. Patološki procesi koji upućuju na razvitak neuropatske boli su: umetanje ionskih kanala u membrane živčanih stanica, promjene u receptorima povezane s povećanom razinom upalnih citokina, klijanje primarnih aferentnih aksona u dorzalnom rogu leđne moždine, interferencija između simpatičkih i somatosenzornih podražaja, smanjen broj neurona koji sadrže GABA u leđnoj moždini i povećana glutamatergična neurotransmisija koja vodi do povećanja broja metabotropnih receptora glutamata u dorzalnom rogu (10).

Neuropatska bol može biti povezana i s infekcijama. Ponajprije se to događa kod HIV pozitivnih osoba i osoba zaraženih citomegalovirusom. Prepoznatljiva je i kod oboljelih od tumora. Ona je rezultat pritiska živčanog tkiva tumorom ili oštećenja živčanog sistema radioterapijom ili kemoterapijom (10). Oštećenje živca može dovesti primarne aferentne nociceptore u stanje hiperosjetljivosti, što je fenomen nazvan periferna senzibilizacija. S druge strane, središnji neuroni podraženi živcima takvih nociceptora prolaze dramatične promjene uključujući stanje preuzbuđenosti nazvano središnja senzibilizacija. Normalno se te senzibilizacije ugase kad tkivo zacijeli i upala prestane. Međutim, kada je funkcija primarnih aferentnih neurona izmijenjena u trajnom putu zbog ozljeda ili bolesti živčanog sustava ti procesi traju i mogu biti vrlo otporni na liječenje (7).

Upalna bol rezultat je aktivacije nociceptivnog puta različitim medijatorima koji su oslobođeni na mjestu upale tkiva. Medijatori koje su uključeni kao ključnih sudionici su IL-1-alfa, IL-1-beta, IL-6 i TNF-alfa, kemokini, kisikovi radikali, vazoaktivni amini, lipidi, ATP, kiselina i drugi faktori otpušteni od strane leukocita, vaskularnih endotelnih stanica i mastocita. Primjeri takve boli su upala slijepog crijeva, reumatoidni artritis, upalnu bolest crijeva, herpes zoster (11).

1.2.2 Podjela boli po vremenu trajanja

Akutna bol je normalan osjet živčanog sustava koji upozorava na ozljede i potrebu da se osoba brine o sebi (4). Obično dolazi iznenada, nakon traume ili operacije (6). Može biti intenzivna, ali traje relativno kratko vrijeme (13). Akutna bol je samoograničavajuća, što znači da je ograničena na određeno vremensko razdoblje i ozbiljnost (8). Traje kraće od 3-6 mjeseci (10). Akutna bol može postati kronična (6). Glavni cilj u liječenju je kontrola i

ublažavanje boli. Liječi se ono što je uzrok kako bi se pospješio oporavak. Odgovarajuće liječenje može spriječiti nastanak kronične boli (14).

Kronična bol može se opisati kao trajna ili ponavljajuća bol. Traje više od uobičajenog vremena trajanja boli kod akutne ozljede ili više od 3-6 mjeseci. Negativno utječe na kvalitetu života pojedinca. Jednostavnija definicija za kroničnu bol je bol koja se nastavlja kada ne bi trebala (15). U kroničnu bol ubraja se kronična glavobolja, bol u leđima, bol od raka, bol uslijed artritisa, neurogena bol (bol uslijed oštećenja perifernih živaca ili središnjeg živčanog sustava) i psihogena bol (bol koja se ne javlja zbog prošlih bolesti ili ozljede ili bilo kakvog vidljivog znaka oštećenja unutar ili izvan živčanog sustava). Osoba može imati dva ili više kroničnih bolnih stanja (4). Cilj liječenja kronične boli je ublažavanje boli i održavanje kvalitete života. Za liječenje kronične boli koriste se farmakološke mjere, fizikalna terapija, rehabilitacija, ali i psihološki tretmani kako bi se pacijenta suočilo s dijagnozom i kako bi mogao održati kvalitetu života (14).

1.3 LIJEČENJE BOLI

Liječenje boli treba biti racionalno, uravnoteženo i multimodalno. Bol se može liječiti farmakološkim i nefarmakološkim mjerama. Nefarmakološke mjere su kognitivno-bihevioralne i fizikalne metode.

Kognitivno-bihevioralne metode uključuje tehnike kao što su relaksacija s mentalnim skeniranjem, hipnoza, progresivna relaksacija, primjena energije, terapija muzikom. Takva terapije pomaže pacijentu saznati više o svojoj boli, promijeniti percepciju boli, suočiti se sa stresom te promijeniti ponašanje pri pojavi boli.

Fizikalne mjere uključuju primjenu topline i hladnoće, masažu, vježbe i stimulaciju mišića. Cilj je smanji bol mijenjanjem fizičkog odgovora i pružanje pacijentu osjećaja kontrole nad svojom boli.

Farmakološke mjere su primjena lijekova, neopioidinih, opioidnih i adjuvantnih analgetika.

Nekad su uz nefarmakološke i farmakološke mjere potrebni postupci injektiranja i minimalni invazivni zahvati kako bi se došlo do željenog smanjenja boli. Takvi postupci su: dijagnostičke injekcije koje selektivno ciljaju potencijalne izvore boli kako bi se saznalo koji je pravi izvor, epiduralne injekcije koje se primjenjuju kod stenoze kralježničke moždine i hernije diska, intratekalno unošenje lijeka kad se sustavna analgezija ne tolerira, stimulacija leđne moždine kod onih koji su rezistentni na sustavnu analgeziju te neuroliza, uništenje

živčanih stanica radioterapijom ili operacijom, za one pacijente koji imaju ograničen životni vijek(16).

1.3.1 Farmakološko liječenje boli

U liječenju boli uključeni su opioidi, nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID), paracetamol, metamizol, lokalni anestetici te adjuvantni analgetici kao što su antidepresivi, antikonvulzivi, NMDA antagonisti, alfa agonisti, topici (17).

1.3.1.1 Opioidni analgetici

Opioidni analgetici vežu se za mi (μ) ili OPR1, kapa (κ) ili OPR2, i delta (δ) ili OPR3 receptore, smanjuju oslobađanje neurotransmitera iz živčanih završetaka te tako smanjuju prijenos bolnog impulsa (17). Oni inhibiraju uzlazni prijenos bolnih impulsa, aktiviraju silazne inhibitorne puteve te smanjuju emocionalne reakcije na bol. Opioidni agonisti se koriste za umjerenu do jaku te neuropatsku bol. Treba biti oprezan kod njihovog korištenja zbog nepravilne uporabe i zlouporabe (8).

Opioidi se dijele na agoniste, antagoniste i agoniste-antagoniste (17).

- Agonisti se vežu za receptore i dovode do potpunog učinka. U tu skupinu spadaju: fentanil, morfij, petidin, alfentanil, sulfentanil, remifentanil, diamorfin (heroin), kodein, oksikodon, hidromorfon, tramadol, metadon (17).
- Antagonisti se vežu za receptor, istiskuju agoniste i tako blokiraju njihov učinak. Antagonisti opioidnih receptora su: naltrekson i nalokson (17).
- Agonisti-antagonisti samo djelomično aktiviraju receptore (17). Imaju analgetski strop te u visokim dozama ne djeluju kao agonisti već kao antagonisti. Namijenjeni su osim liječenju boli i liječenju ovisnosti o opioidima. Ne smiju se davati istodobno s drugim opioidnim analgeticima jer se može pojaviti sindrom ustezanja (8). U tu grupu spadaju buprenorfin i pentazocin (17).

Najkorišteniji opioidni analgetici su: morfij, oksikodon, kodein, hidromorfon, fentanil, metadon, tramadol, petidin (meperidin), buprenorfin (17).

Morfij je prvi izbor u liječenju umjerene do jake boli. Ima manje interakcija s drugim lijekovima jer ne prolazi u metabolizmu fazu 1. Dostupan je u oralnim, parenteralnim i

rektalnim oblicima. Kodein je slab opioid te je drugi korak u liječenju boli po WHO -u. Mora se metabolizirati (CYP 2D6) do morfina kako bi imao analgetski učinak. Tramadol se veže za μ receptor. Slabi je analgetik, međutim najkorišteniji je kod kronične boli jer najmanje stvara toleranciju. Osim toga što se veže za μ receptore on utječe i na ponovnu pohranu serotonina i antagonizira NMDA. Pogodan je za uporabu jer ima nizak potencijal za zlouporabu. Metadon se koristi za održavanje bolesnika koji su ovisni o opioidima. On je agonist μ receptora, inhibira NMDA te inhibira ponovni unos serotonina i noradrenalina. Ima dugo vrijeme poluživota 13-58 sati te to uklanja potrebu za oblicima produženog djelovanja. Sve više se nameće kao prvi izbor u liječenju kronične boli. Dostupan je u parenteralnom i oralnom obliku. Fentanil se često koristi s benzdiazepinima za umirenje boli. On je lipofilan te lakše prolazi krvno-moždanu barijeru od većine opioida. Djelovanje mu nastupa brzo, ali kratko traje. Dostupan je u parenteralnom, transmukoznom i transdermalnom obliku (18).

1.3.1.2 Nesteroidni protuupalni lijekovi

Lijekovi iz skupine NSAID-a imaju antipiretski, protuupalni i analgetski učinak (17). Koriste se za liječenje blage do umjerene boli (8). Djeluju na periferiji i centralno. Centralno djeluju na spinalnoj razini indirektno utječući na NMDA receptore. Na periferiji inhibiraju enzim ciklooksigenazu koja je zadužena za nastanak medijatora upale prostaglandina iz arahidonske kiseline. Postoje dvije vrste ciklooksigenaza – COX1 i COX2. COX1 je uključena u održavanje homeostaze. Stvara prostanglandine koji su uključeni u fiziološke učinke kao što su zaštita želučane sluznice, bronhodilatacija, tubularna funkcija, proizvodnja tromboksana i prostaciklina. Za razliku od nje COX2 je prisutna u upali i boli. Postoje dvije vrste inhibitora tih enzima. Neselektivni koji inhibiraju oba enzima te selektivni koji specifično inhibiraju samo COX2. Selektivni inhibitori su celekoksib i rofekoksib. Najčešće korišteni nespecifični, neselektivni, NSAID su salicilati: acetilsalicilna kiselina – aspirin; derivati octene kiseline: diklofenak, ketorolak, indometacin; derivati propionske kiseline: ibuprofen, naproksen; oksikami: piroksikam, meloksikam, tenoksikam; derivati fenamične kiseline: mefenamična kiselina (17).

Aspirin ireverzibilno veže ciklooksigenazu za razliku od drugih NSAID-a. Način na koji se tijelo oporavlja od utjecaja aspirina je taj da stanice s jezgrom iznova stvore ciklooksigenaze, no međutim trombociti koji nemaju jezgru ne mogu sintetizirati nove ciklooksigenaze, umjesto toga mora nastati novi trombocit kako bi se prevladala inhibicija agregacije trombocita. To je razlog zašto aspirin ima velik utjecaj na trombocite i njihovu agregaciju.

Aspirin uz analgetički, antipiretički i protuupalni učinak smanjuje rizik od moždanog i srčanog udara. Za prevenciju se koriste doze 75-160 mg (18).

1.3.1.3 Paracetamol i metamizol

Paracetamol je aktivni metabolit fenacetina (18). On inhibira sintezu prostanglandina E u hipokampusu i tako ostvaruje antipiretski učinak. Na periferiji inhibira izoenzim COX3 te tako umanjuje prijenos impulsa boli. Ne posjeduje protuupalni učinak. S obzirom na pojavu nuspojava najpovoljniji je od svih analgetika. Nuspojave i toksičnost se javljaju tek pri prekoračenju doza (17). Maksimalna dnevna količina je 4 grama. Često je dio kombinirane terapije boli s opioidnim analgeticima (tramadol + paracetamol) (8).

Metamizol ima analgetičko, antipiretsko i spazmolitičko djelovanje. Zbog agranulocitoze koju izaziva treba biti oprezan s primjenom (17).

1.3.1.4 Lokalni anestetici

Lokalni anestetici se koriste za postizanje lokalne analgezije. Prekidaju prijenos živčanog impulsa reverzibilno blokirajući natrijeve kanale s citoplazmatske strane membrane. Djeluju samo u neioniziranom stanju. Dijele se na amidne i esterske anestetike. Danas se u većini slučajeva koriste amidni jer dulje djeluju i rijetko stvaraju nuspojave, a to su lidokain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain, mepivakain, prilokain. Koriste se i kombinacije kao što je EMLA, mješavina prilokaina i lidokaina, u kremi za analgeziju. Esterski lokalni anestetici su kokain i prokain. Na djelovanje lokalnih anestetika utječe mjesto njegove primjene (17).

1.3.1.5 Adjuvantni analgetici

Adjuvantnim analgeticima analgetski učinak je sekundaran. To su antidepresivi, antikonvulzivi, alfa 2 agonisti, NMDA antagonisti, glukokortikoidi, neostigmin, magnezij i lijekovi za lokalnu primjenu (topici: primjerice, kapsaicin).

Antidepresivi se prvenstveno koriste kod neuropatske boli. Analgetski učinak se ostvaruje u dozi manjoj od one koja je potrebna za antidepresivno djelovanje. Djelovanje nastupa sporo, tek nakon 2-3 tjedna. Triciklički antidepresivi kao što su nortriptilin, amitriptilin, desipramin,

doksepin (duloksetin) blokiraju ponovni unos serotonina i adrenalina u centru te blokiraju Na kanale. SNRI inhibiraju ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina u središnjem živčanom sustavu te osim analgetskog učinka pomažu pacijentima u liječenju nesanice, depresije i anksioznosti (8). Antikonvulzivi gabapentin i pregabalin su GABA analozi. Vežu se za kalcijeve kanale u neuronima i smanjuju otpuštanje ekscitacijskih neurotransmitera glutamata, noradrenalina i tvari P. Posjeduju antiepileptičko, anksiolitičko i analgetsko djelovanje (17). Antikonvulzivi karbamazepin i lamotrigin su treća linija liječenja neuropatske boli. Blokiraju natrijeve kanale te tako blokiraju prijenos boli. Koristi se i topiramat, a glavna indikacija mu je liječenje migrena (8).

Alfa 2 agonisti također imaju analgetski učinak. Uz njega imaju i sedativno, anksiolitičko i hemodinamsko djelovanje. Alfa 2 agonisti koji se koriste u analgetske svrhe su klonidin, deksmedetomidin i adrenalin. U kombinaciji s lokalnim anestetikom ili opioidom koriste epiduralno. Od NMDA antagonista najčešće se koristi ketamin koji dio svog djelovanja ostvaruje vežući se za μ receptore (17).

Glukokortikoidi analgetsko djelovanje postižu kombinacijom protuupalnoga djelovanja i učinka na neurone koji prenose bolni podražaj te nociceptore. Smanjuju lučenje neuropeptida, inhibiraju prijenos putem C vlakana i potiču lučenje endogenih opioida. Većinu tih efekata glukokortikoidi ostvaruju nuklearnim receptorima i sintezom odgovarajućih proteina. Najčešće primjenjivani su: hidrokortizon (kratkodjelujući), metilprednizon (srednjedjelujući) i deksametazon (dugodjelujući). Kao adjuvantni analgetici koristi se i neostigmin, inhibitor kolinesteraze, i magnezij koji zatvara NMDA receptore. Analgetici topici najčešće se koriste u liječenju neuropatske boli. Kapsaicin smanjuje količinu supstancije P na C vlaknima, a lidokain se primjenjuje u obliku flastera (17).

1.3.1.6 Kombinirana terapija

U liječenju boli često se koriste kombinacije lijekova. Jedna od takvih kombinacija je opioidni analgetik i paracetamol (tramadol i paracetamol) te opioidni analgetik i inhibitor ponovne pohrane serotonina i adrenalina (tramadol i tapentadol) (8).

Kombinacija lijekova često se koristi u terapiji neuropatske boli. Lijekovi koji imaju razinu dokaza I i koji su prvi korak liječenja neuropatske boli su triciklički antidepresivi i antikonvulzivi (gabapentin i pregabalin). Oni imaju nepovoljne učinke na srce pa ih kod

bolesnika s problemima sa srcem treba davati oprezno. Druga linija liječenja su topički lidokain, antidepresivi – inhibitori ponovne pohrane sreotonina duloksetin i venlafaksin, lamotrigin (antikonvulziv) i tramadol (opioidni analgetik). Ostali opioidi su druga ili treća linija liječenja neuropatske boli koja nije karcinomska. Kombinirana terapija se primjenjuje kada monoterapija nije učinkovita i kombiniraju se oni lijekovi koji imaju nadopunjavajuće djelovanje. Jedna od kombinacija koja je prepoznata kao dobra je kombinacija gabapentina i morfina (19).

1.4 NUSPOJAVE

1.4.1 Definicija nuspojave

Dio farmacije koji se bavi otkrivanjem, procjenom, razumijevanjem, prevencijom i postupanjem u slučaju nuspojava se naziva farmakovigilancija (20).

Nuspojava je štetna i neugodna reakcija koja je posljedica uporabe lijeka. Predviđa opasnost od daljnjeg korištenja lijeka i zahtjeva promjenu specifičnog liječenja, promjenu doze ili povlačenje lijeka. Nuspojave su razvrstane u šest vrsta: ovisne o dozi, neovisne o dozi, ovisne o vremenu, ovisne o dozi i vremenu, odustajanje od terapije, te neuspjeh terapije (21).

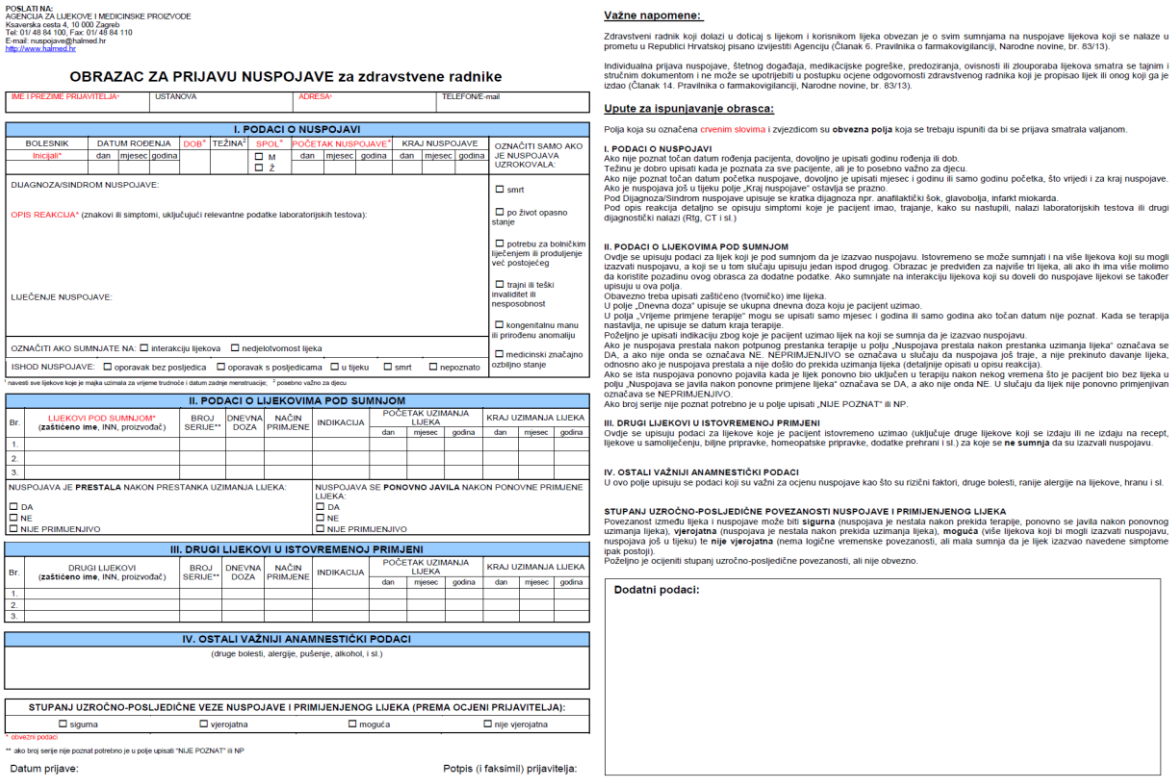
Nuspojave se mogu pojaviti u tri slučaja. Ukoliko je lijek primijenjen unutar odobrenih uvjeta, izvan odobrenih uvjeta (lijek se koristi nepropisano - pogrešno, koristi se veća doza, primjenjuje se izvan odobrene indikacije) te zbog profesionalne izloženosti (20).

Termin nuspojava podrazumijeva:

- neočekivana nuspojava – javlja se pri uporabi lijeka, a koja nije u skladu s rezultatima kliničkih istraživanja,
- štetan događaj – vremenski je povezan s primjenom lijeka, ali ne mora biti uzročno-posljedično povezan s njegovom konzumacijom,
- ozbiljna nuspojava – uključuje potrebu za bolničkim liječenjem, po život opasno stanje, invaliditet, kongenitalne anomalije ili čak smrt (20).

Nuspojave lijekova, medicinskih proizvoda i sumnja na iste moraju se prijaviti Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), pomoću pisanog obrasca. Nuspojave cjepiva moraju se prijaviti i Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZZO). Obvezu prijavljivanja nuspojava imaju: proizvođač lijeka, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u

promet, zdravstveni djelatnik u kliničkom ispitivanju tog lijeka te zdravstveni djelatnik koji je u kontaktu s pacijentom koji koristi lijek (20).



POSLATI NA:
AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE
Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb
Tel: 01/ 48 84 100, Fax: 01/ 48 84 110
E-mail: nuspojave@halmed.hr
http://www.halmed.hr

OBRAZAC ZA PRIJAVU NUSPOJAVE za zdravstvene radnike

IME I PREZIME PRIJAVITELJA* | USTANOVA | ADRESA* | TELEFON/E-mail

I. PODACI O NUSPOJAVI

BOLESNIK (inicijali*) | DATUM ROĐENJA (dan, mjesec, godina) | DOB* | TEŽINA* | SPOL* (☐ M ☐ Ž) | POČETAK NUSPOJAVE* (dan, mjesec, godina) | KRAJ NUSPOJAVE (dan, mjesec, godina) | OZNAČITI SAMO AKO JE NUSPOJAVA UZROKOVALA:

DIJAGNOZA/SINDROM NUSPOJAVE:

OPIS REAKCIJA* (znakovi ili simptomi, uključujući relevantne podatke laboratorijskih testova):

LIJEČENJE NUSPOJAVE:

☐ smrt
☐ po život opasno stanje
☐ potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećeg
☐ trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost
☐ kongenitalnu manu ili prirođenu anomaliju
☐ medicinski značajno ozbiljno stanje

OZNAČITI AKO SUMNJATE NA: ☐ interakciju lijekova ☐ nedjelotvornost lijeka

ISHOD NUSPOJAVE: ☐ oporavak bez posljedica ☐ oporavak s posljedicama ☐ u tijeku ☐ smrt ☐ nepoznato

* navesti sve lijekove koje je majka uzimala za vrijeme trudnoće i datum zadnje menstruacije; ² posebno važno za djecu

II. PODACI O LIJEKOVIMA POD SUMNJOM

Br.	LIJEKOVI POD SUMNJOM* (zaštićeno ime, INN, proizvođač)	BROJ SERIJE**	DNEVNA DOZA	NAČIN PRIMJENE	INDIKACIJA	POČETAK UZIMANJA LIJEKA (dan, mjesec, godina)	KRAJ UZIMANJA LIJEKA (dan, mjesec, godina)
1.							
2.							
3.							

NUSPOJAVA JE **PRESTALA** NAKON PRESTANKA UZIMANJA LIJEKA:
☐ DA
☐ NE
☐ NIJE PRIMJENJIVO

NUSPOJAVA SE **PONOVNO JAVILA** NAKON PONOVNE PRIMJENE LIJEKA:
☐ DA
☐ NE
☐ NIJE PRIMJENJIVO

III. DRUGI LIJEKOVI U ISTOVREMENOJ PRIMJENI

Br.	DRUGI LIJEKOVI (zaštićeno ime, INN, proizvođač)	BROJ SERIJE**	DNEVNA DOZA	NAČIN PRIMJENE	INDIKACIJA	POČETAK UZIMANJA LIJEKA (dan, mjesec, godina)	KRAJ UZIMANJA LIJEKA (dan, mjesec, godina)
1.							
2.							
3.							

IV. OSTALI VAŽNIJI ANAMNESTIČKI PODACI
(druge bolesti, alergije, pušenje, alkohol, i sl.)

STUPANJ UZROČNO-POSLJEDIČNE VEZE NUSPOJAVE I PRIMIJENJENOG LIJEKA (PREMA OCJENI PRIJAVITELJA):
☐ sigurna ☐ vjerojatna ☐ moguća ☐ nije vjerojatna

* obvezni podaci
** ako broj serije nije poznat potrebno je u polje upisati "NIJE POZNAT" ili NP

Datum prijave: Potpis (i faksimil) prijavitelja:

Važne napomene:

Zdravstveni radnik koji dolazi u doticaj s lijekom i korisnikom lijeka obvezan je o svim sumnjama na nuspojave lijekova koji se nalaze u prometu u Republici Hrvatskoj pisano izvijestiti Agenciju (Članak 6. Pravilnika o farmakovigilanciji, Narodne novine, br. 83/13).

Individualna prijava nuspojave, štetnog događaja, medikacijske pogreške, predoziranja, ovisnosti ili zlouporaba lijekova smatra se tajnim i stručnim dokumentom i ne može se upotrijebiti u postupku ocjene odgovornosti zdravstvenog radnika koji je propisao lijek ili onog koji ga je izdao (Članak 14. Pravilnika o farmakovigilanciji, Narodne novine, br. 83/13).

Upute za ispunjavanje obrasca:

Polja koja su označena crvenim slovima i zvjezdicom su **obvezna polja** koja se trebaju ispuniti da bi se prijava smatrala valjanom.

I. PODACI O NUSPOJAVI
Ako nije poznat točan datum rođenja pacijenta, dovoljno je upisati godinu rođenja ili dob.
Težinu je dobro upisati kada je poznata za sve pacijente, ali je to posebno važno za djecu.
Ako nije poznat točan datum početka nuspojave, dovoljno je upisati mjesec i godinu ili samo godinu početka, što vrijedi i za kraj nuspojave.
Ako je nuspojava još u tijeku polje „Kraj nuspojave" ostavlja se prazno.
Pod Dijagnoza/Sindrom nuspojave upisuje se kratka dijagnoza npr. anafilaktički šok, glavobolja, infarkt miokarda.
Pod opis reakcija detaljno se opisuju simptomi koje je pacijent imao, trajanje, kako su nastupili, nalazi laboratorijskih testova ili drugi dijagnostički nalazi (Rtg, CT i sl.)

II. PODACI O LIJEKOVIMA POD SUMNJOM
Ovdje se upisuju podaci za lijek koji je pod sumnjom da je izazvao nuspojavu. Istovremeno se može sumnjati i na više lijekova koji su mogli izazvati nuspojavu, a koji se u tom slučaju upisuju jedan ispod drugog. Obrazac je predviđen za najviše tri lijeka, ali ako ih ima više molimo da koristite pozadinu ovog obrasca za dodatne podatke. Ako sumnjate na interakciju lijekova koji su doveli do nuspojave lijekovi se također upisuju u ovo polja.
Obavezno treba upisati zaštićeno (tvorničko) ime lijeka.
U polje „Dnevna doza" upisuje se ukupna dnevna doza koju je pacijent uzimao.
U polja „Vrijeme primjene terapije" mogu se upisati samo mjesec i godina ili samo godina ako točan datum nije poznat. Kada se terapija nastavlja, ne upisuje se datum kraja terapije.
Poželjno je upisati indikaciju zbog koje je pacijent uzimao lijek na koji se sumnja da je izazvao nuspojavu.
Ako je nuspojava prestala nakon potpunog prestanka terapije u polju „Nuspojava prestala nakon prestanka uzimanja lijeka" označava se DA, a ako nije onda se označava NE. NEPRIMJENJIVO se označava u slučaju da nuspojava još traje, a nije prekinuto davanje lijeka; odnosno ako je nuspojava prestala a nije došlo do prekida uzimanja lijeka (detaljnije opisati u opisu reakcija).
Ako se ista nuspojava ponovno pojavila kada je lijek ponovno bio uključen u terapiju nakon nekog vremena što je pacijent bio bez lijeka u polju „Nuspojava se javila nakon ponovne primjene lijeka" označava se DA, a ako nije onda NE. U slučaju da lijek nije ponovno primjenjivan označava se NEPRIMJENJIVO.
Ako broj serije nije poznat potrebno je u polje upisati „NIJE POZNAT" ili NP.

III. DRUGI LIJEKOVI U ISTOVREMENOJ PRIMJENI
Ovdje se upisuju podaci za lijekove koje je pacijent istovremeno uzimao (uključuje druge lijekove koji se izdaju ili ne izdaju na recept, lijekove u samoliječenju, biljne pripravke, homeopatske pripravke, dodatke prehrani i sl.) za koje se **ne sumnja** da su izazvali nuspojavu.

IV. OSTALI VAŽNIJI ANAMNESTIČKI PODACI
U ovo polje upisuju se podaci koji su važni za ocjenu nuspojave kao što su rizični faktori, druge bolesti, ranije alergije na lijekove, hranu i sl.

STUPANJ UZROČNO-POSLJEDIČNE POVEZANOSTI NUSPOJAVE I PRIMIJENJENOG LIJEKA
Povezanost između lijeka i nuspojave može biti **sigurna** (nuspojava je nestala nakon prekida terapije, ponovno se javila nakon ponovnog uzimanja lijeka), **vjerojatna** (nuspojava je nestala nakon prekida uzimanja lijeka), **moguća** (više lijekova koji bi mogli izazvati nuspojavu, nuspojava još u tijeku) te **nije vjerojatna** (nema logične vremenske povezanosti, ali mala sumnja da je lijek izazvao navedene simptome ipak postoji).
Poželjno je ocijeniti stupanj uzročno-posljedične povezanosti, ali nije obvezno.

Dodatni podaci:

Slika 1. Obrazac za prijavu nuspojava (20).

Suradnja pacijenta u pridržavanju uvjeta koje nalaže terapija se naziva adherencija. Pacijenti često imaju strah od lijekova te često taj strah dovede do nepridržavanja terapije (22).

1.4.2 Nuspojave opioidnih analgetika

Jedna od glavnih štetnih posljedica konzumiranja opioidnih analgetika je psihička ovisnost. Zbog toga dolazi do njihove zlouporabe. Nepravilno se propisuju i dolazi do neadekvatne terapije boli. Uobičajene nuspojave opioida uključuju sedaciju, vrtoglavicu, mučninu, povraćanje, zatvor, fizičku ovisnost, toleranciju i respiratornu depresiju. Manje česte nuspojave su odgođeno pražnjenje želuca, hiperalgezija, imunološki i hormonalni poremećaji, ukočenost mišića i mioklonus (23).

Dugotrajna primjena opioida može izazvati toleranciju, gubitak analgetičkog djelovanja, koja dovodi do povećanja doze opioida i smanjenja učinkovitosti. Tolerancija dovodi do fizičke ovisnosti koja rezultira autonomnom i somatskom hiperaktivnošću. Postoje dvije vrste tolerancije: urođena i stečena. Urođena tolerancija je genetski određena i bit će prisutna od

početne doze opioida, a stečena se javlja tek pri dužoj konzumaciji opioida. Stečena tolerancija može biti: farmakokinetička pri kojoj se događaju promjene u metabolizmu lijeka (indukcija enzima), farmakodinamička pri kojoj dolazi do promjene u broja receptora i naučena pri kojoj tijelo stvara kompenzacijske mehanizme pa ista količina opioida ima manje djelovanje u istom okružju, a veće u nestandardnim uvjetima (23).

Postoji nekoliko teorija prema kojima se razvija tolerancija na egzogene opioide. Smanjuje se broj receptora na stanicama i tako se javlja potreba za sve većom dozom opioida za postizanje analgetskog učinka. Glija stanice otpuštaju tvari koje pojačavaju bol kao što je interleukin 1 i tako podražuju neurone. Treća teorija govori da do tolerancije dolazi zbog hipersenzitizacije NMDA receptora zbog čega se u terapiji boli često koriste njegovi antagonisti (18).

Najčešći sporedni efekti konzumiranja opioida su konstipacija i mučnina. Ovim dvjema nuspojavama je teško upravljati i često se na njih ne razvija tolerancija što se posebno odnosi na zatvor (23). Često znaju biti razlog prestanka korištenja opioida (18). Konstipacija je uzrokovana vezanjem za μ opioidne receptore u crijevima koji su odgovorni za pokretljivost crijeva. Može dovesti do formiranja hemoroida, rektalne boli, opstrukcije crijeva i potencijalne rupture i smrti. Zbog takvog učinka opioid loperamid koji ima manji afinitet prolaska kroz krvno moždanu barijeru djeluje lokalno na crijeva i koristi se u terapiji dijareje. Nije još sa sigurnošću utvrđeno uzrokuju li opioidi zatvor stimulacijom središnjeg živčanog sustava ili perifernog živčanog sustava crijeva (23). Zatvor, kao nuspojavu opioida, može se uspješno liječiti metil naltreksonom (18).

Egzogeni opioidi mogu uzrokovati imunosupresiju. Imaju inhibitorni učinak na antitijela i staničnu imunost, NK stanice, ekspresiju citokina i fagocitnu aktivnost. Nemaju svi opioidi jednak učinak na imunološki sustav. Jedan od opioida koji ima najveći utjecaj je morfin (23).

Korištenje opioida može dovesti i do hormonskih promjena. Smanjuju količinu testosterona, estrogena, kortizola, luteinizirajućeg hormona i gonadotropin otpuštajućeg hormona (23). Zbog toga dugotrajna uporaba opioida dovodi do atrofije gonada i gubitak libida. Ovi učinci obično prestaju nakon nekoliko mjeseci od prestanka uzimanja opioida (18).

U početnoj fazi liječenja opioidima motorika može biti oslabljena, pa nije dopušteno voziti, međutim kada se postigne stabilni režim terapije opioidima bolesnik bez kognitivnih i motoričkih oštećenja može upravljati vozilom (23).

Jedna od potencijalno smrtonosnih nuspojava konzumiranja opioida je respiratorna depresija. Javlja se pri neracionalnom korištenju opioida onda kada se bol smanjila ili je nestala. Može završiti smrću, a nalokson je lijek izbora za njezino liječenje (18).

Još neke nuspojave se mogu pojaviti korištenjem opioida. Hiperalgezija, povećan osjet boli unatoč povećanju doze opioida može se pojaviti pri korištenju opioida u dužem vremenskom periodu. Sedacija je rezultat antikolinergičke aktivnosti opioida. Tolerancija na ovu nuspojavu se često razvije. Rješenje se nalazi u smanjenju doze opioida, rotaciji opioida ili primjeni psihičkih stimulansa. Vjeruje se da opioidi dovode i do smetnji u spavanju, međutim ta nuspojava nije dobro istražena (23).

Opioidi imaju utjecaj i na mokraćni sustav. Smanjuju tonus detruzora i snagu kontrakcije, smanjuju osjećaj punog mjehura i inhibiraju refleks mokrenja (23).

Postoje nuspojave koje su specifične za pojedini opioidni analgetik. Tako metadon uzrokuje produljenje QT intervala i *torsade de pointes* (ventrikularna tahikardija), morfin potiče otpuštanje histamina što dovodi do vazodilatacije, a time i hipotenzije, a hidrokodein uzrokuje gubitak kose (23).

1.4.3 Nuspojave paracetamola i NSAID

COX1 je uključena u održavanje homeostaze te inhibicija ovoga enzima može uzrokovati niz nuspojava. Budući da je COX1 ima važnu ulogu u održavanju pravilnog protoka krvi u sluznici želuca i omogućuje zaštitu stanica želuca poticanjem lučenja mukoze i lučenja bikarbonata za smanjenje kiselosti, njezinom inhibicijom neselektivni inhibitori COX1 i COX2 izazivaju gastrointestinalne probleme (18). Može se pojaviti gastrointestinalno krvarenje, gastritis, dispepsija, peptička ulceracija. Rizik je veći s dugim korištenjem ili paralelnom uporabom neselektivnih inhibitora te kod starijih bolesnika (17). Iako selektivni inhibitori COX2 (koksibi) imaju jednak analgetski, antipiretski i protuupalni učinak ne izazivaju takve nuspojave. Međutim kod njih je povećan broj kardiovaskularnih incidenata (infarkt miokarda, zatajenje srca). COX2 prisutna je u endotelnim stanicama i odgovorna je za proizvodnju PGI2 koji je vazodilatator i inhibitor agregacije trombocita. Njezinom inhibicijom onemogućena je proizvodnja PGI2 te se to smatra razlogom kardiovaskularnog rizika.

Ostale nuspojave NSAID-a su osip, alergijske reakcije, svrbež, abnormalni jetreni enzimi i oštećenje jetre, neutropenija, zujanje u ušima, zadržavanje tekućine i rijetko aplastična anemija (18). Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti i do oštećenja bubrega. Do takve nuspojave dolazi zbog inhibiranja prostaglandina koji je uključen u održavanje normalne perfuzije bubrega. Češća je pri istodobnoj primjeni NSAID, nefrotoksičnih lijekova i ACE inhibitora. Dugotrajna uporaba može dovesti i do nefrotskog sindroma. NSAID mogu dovesti i do egzacerbacije astme, pa ih treba s oprezom koristiti kod ljudi koji imaju problema s astmom, alergijskim rinitisom ili nosnim polipima (17).

Paracetamol ima minimalan utjecaj na pojavu peptičkog ulkusa ili bubrežnu funkciju, ali ima sklonost uzrokovati ozljedu jetre u višim dozama. U bolesnika s blagom jetrenom insuficijencijom dnevnu dozu treba smanjiti na 2000 mg. Za pacijente sa zdravom jetrom maksimalna dnevna doza je 4000mg (18).

Paracetamol se metabolizira u jetri glukuronidacijom i sulfatacijom. Jedan od metabolita je toksični N-acetil-p-benzoiminokinon koji je zaslužan za hepatotoksičnost. On se konjugira s glutationom i tako se inaktivira. Pri visokim dozama glutation nije u mogućnosti sav toksični metabolit inaktivirati te dolazi do oštećenja jetra (17).

Aspirin uzrokuje produljenu inhibiciju trombocita i ima velik rizik od gastrointestinalnih problema. Osim tih nuspojava posjeduje i rizik od pojave Reyevog sindrom te se ne smije davati djeci ispod 18 godina ako imaju febrilne bolesti (18).

2. HIPOTEZA

Istraživanje je osmišljeno kao kritička analiza nuspojava opioidnih i neopioidnih analgetika u Hrvatskoj prijavljenih u razdoblju od 2007. do 2014. godine.

Ciljevi istraživanja su odrediti:

1. Učestalost prijava nuspojava.
2. Odnose li se prijavljene nuspojave na pojedinačne lijekove ili kombinacije lijekova.
3. Tko najčešće prijavljuje nuspojave.
4. Na koji se način prijavljuju nuspojave.
5. Kod kojih se pacijenata najčešće javljaju nuspojave.
6. Koje se vrste nuspojava javljaju.
7. Koliko nuspojava je karakterizirano kao ozbiljne.

Hipoteze istraživanja su:

1. Broj prijava nuspojava kroz razdoblje od 2007. do 2014. se povećavao.
2. Najčešće prijave nuspojava odnose se na pojedinačne lijekove, a ne kombinacije analgetika.
3. Najčešće su nuspojave prijavljivali ljekarnici.
4. Većina nuspojava prijavljena je spontanim putem preko odgovarajućih obrazaca koje ispunjavaju pacijenti ili zdravstveni djelatnici.
5. Nuspojave se najčešće javljaju kod muškaraca i to starije dobi.
6. Najčešće nuspojave opioidnih i neopioidnih analgetika su poremećaji gastrointestinalnog trakta.
7. Ozbiljne nuspojave najčešće su rezultat djelovanja opioidnih analgetika.

3. MATERIJALI I METODE

3.1 PRIKUPLJANJE PODATAKA

Podatci o nuspojavama opioidnih i neopioidnih analgetika dobiveni su od nadležnog tijela za farmakovigilanciju Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode. Odnose se na nuspojave tih skupina analgetika zaprimljene u osmogodišnjem razdoblju od početka 2007. do kraja 2014. godine.

Prikupljeni su sljedeći podatci: godina prijave nuspojave, generičko ime lijeka, vrsta prijave (spontana, podatak iz literature, podatak iz kliničke studije), je li nuspojava kategorizirana kao ozbiljna ili ne, ustanova u kojoj je prijavljena nuspojava, kvalifikacija osobe koja je prijavila nuspojavu, godina rođenja pacijenta i dobna skupina, spol pacijenta, vrsta reakcije.

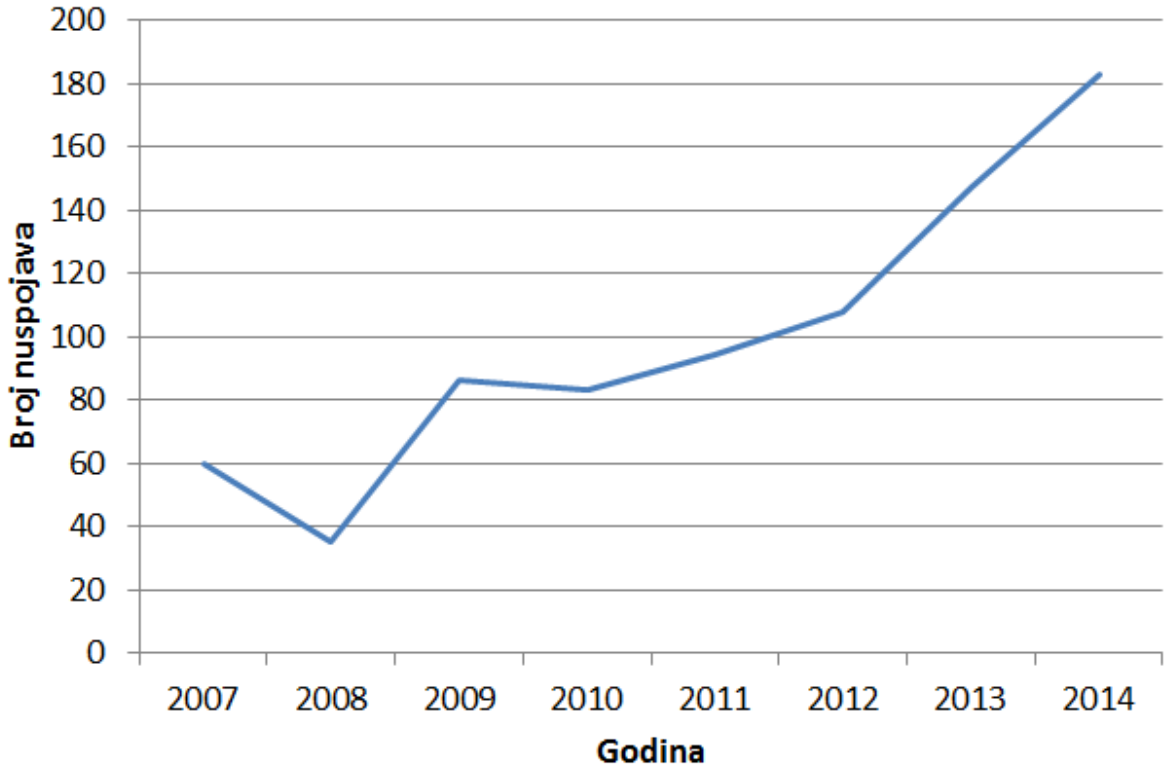
Prikupljeni podatci bili su anonimizirani i nisu sadržavali nikakve osobne podatke pacijenata koji bi omogućili njihovu identifikaciju.

3.2 STATISTIČKA OBRADA

Svi podatci ubačeni su u elektroničke tablice i obrađeni deskriptivnom statistikom korištenjem programa Microsoft Office (Microsoft Corp., Redmond, WA, SAD).

4. REZULTATI

U osmogodišnjem razdoblju od 2007 do 2014. godine HALMED je zaprimio 796 prijava o nuspojavama analgetika. Broj prijavljenih nuspojava kontinuirano se povećavao u promatranom razdoblju te je u 2014. godini zabilježeno triput više prijava nuspojava u usporedbi s 2007. godinom (Slika 1).



Slika 2. Broj nuspojava analgetika prijavljenih HALMED-u od 2007. do 2014. godine

Od 796 prijava nuspojava analgetika, najveći broj podnijeli su liječnici (N=350; 44%), zatim ljekarnici (N=328; 41%), drugi zdravstveni radnici (N=43; 5%), pacijenti ili drugi nezdravstveni djelatnici (N=32; 4%), dok za 43 prijave u bazi HALMED-a nije zabilježeno tko je poslao prijavu nuspojave.

Pacijenti kod kojih su zabilježene nuspojave većinom su bile žene (N=472; 59%) u odnosu na muškarce (N=286; 36%), dok za 32 osobe u bazi HALMED-a nije naveden spol.

Među svim prijavljenim nuspojavama analgetika u analiziranom razdoblju zabilježeno je 365 (46%) ozbiljnih nuspojava i 424 (53%) nuspojava okarakteriziranih kao one koje nisu ozbiljna prijetnja zdravlju pacijenta; za 7 nuspojava nije bilo navedeno je bila ozbiljna ili ne.

Dio tih prijava odnosio se na prijave o nuspojavama jednog analgetika, dok se drugi dio prijava odnosio na kombinacije različitih lijekova.

Među prijavljenim nuspojavama analgetika u analiziranom razdoblju detaljnije su prikazane nuspojave 20 lijekova i kombinacija lijekova kod kojih su nuspojave prijavljene ≥5 puta u analiziranom razdoblju. Među tih dvadeset lijekova, četiri su bile kombinacije (Tablica 1). Tih dvadeset lijekova činilo je ukupno 597 (75%) prijava nuspojava analgetika u analiziranom razdoblju.

Tablica 1. Učestalost prijavljenih nuspojava za pojedine analgetike (2007-2014)

Generičko ime lijeka	**N (%)***
Ibuprofen	91 (11)
Diklofenak natrij	83 (10,4)
Tramadol/paracetamol	59 (7,4)
Acetilsalicilna kiselina	57 (7,2)
Tramadol	55 (6,9)
Ketoprofen	49 (6,2)
Fentanil	44 (5,5)
Paracetamol	27(3,4)
Deksketoprofentrometamol	26 (3,3)
Meloksikam	19 (2,4)
Kofein/paracetamol/propifenazon/kodein fosfat seskvihidrat	13 (1,6)
Diklofenak kalij	12 (1,5)
Piroksikam	11 (1,4)
Buprenorfin	10 (1,3)
Acetilsalicilna kiselina; klopidogrel hidrogensulfat	10 (1,3)
Acetilsalicilna kiselina/askorbinska kiselina	8 (1)
Fentanilcitrat	7 (0,9)
Etorikoksib	6 (0,7)
Metamizol natrij	5 (0,6)
Paracetamol/pseudoefedrinklorid/askorbinska kiselina	5 (0,6)

*Prikazane su samo nuspojave za lijekove čije su prijave zabilježene ≥5 puta u analiziranom razdoblju

4.1 IBUPROFEN

Ibuprofen je lijek za kojeg je zabilježeno najviše prijava nuspojava. Kroz razdoblje od 2007. do 2014. HALMED-u je podnesena 91 prijava nuspojava ibuprofena, što čini 11% svih prijava nuspojava analgetika u tom razdoblju. Sve prijave nuspojava ibuprofena bile su spontane, tj. prikupljene su od strane zdravstvenih radnika ili pacijenata/korisnika putem za to predviđenih obrazaca. Broj prijava se povećavao tijekom analiziranog razdoblja (Tablica 2).

Tablica 2. Broj prijava nuspojava za ibuprofen u analiziranom razdoblju

Godina	**N (%)**
2007	3 (3,3)
2008	4 (4,4)
2009	8 (8,8)
2010	8 (8,8)
2011	10 (11)
2012	10 (11)
2013	23 (25)
2014	25 (27)

Od 91 prijave nuspojava 37 (N=37; 41%) ih je klasificirano kao ozbiljne. Ozbiljne nuspojave su one čija pojava ugrožava život, razlog su hospitalizacije ili njezina produljenja, dovode do znatne nesposobnosti i oštećenja fetusa te može uzrokovati smrt (24).

Nuspojave su najčešće prijavljivali zdravstveni radnici (N=64; 70%), farmaceutske tvrtke (N=13; 14%) i nedefinirani „ostali“ (N=9; 9,9%). Za 5 prijava nije navedeno tko je nuspojavu prijavio.

Zdravstvene ustanove koje su najčešće prijavljivale nuspojave bile su ljekarne, bolnice i ordinacije obiteljske medicine (Tablica 3).

Tablica 3. Vrsta ustanove koja je prijavila nuspojavu ibuprofena

Vrsta ustanove	N (%)
Ljekarna	39 (43)
Bolnica	11 (12)
Ordinacija obiteljske medicine	10 (11)
Dom zdravlja	7 (7,7)
HALMED	2 (2,2)
Specijalistička pedijatrijska ordinacija	1 (1,1)
Medicinski fakultet	1 (1,1)
Zavod za hitnu medicinu	1 (1,1)
Nije navedeno	19 (21)

Od zdravstvenih radnika, nuspojavu ibuprofena su najčešće prijavljivali ljekarnici i liječnici (Tablica 4).

Tablica 4. Osobe koje su prijavile nuspojavu ibuprofena

Osoba	N(%)
Ljekarnik	44 (48)
Liječnik	36 (40)
Drugi zdravstveni radnici	7 (7,7)
Pacijent ili drugi ne-zdravstveni djelatnici	3 (3,3)
Nije navedeno	1 (1,1)

Pacijenti

Najviše prijava nuspojava odnosilo se na odraslu populaciju (N=56; 62%), dok je najmanje prijava bilo kod mlade populacije (N=3; 3,3%). Kod starijih bilo je 16 prijava (N=16; 18%), a kod djece i dojenčadi po 6 (N=6; 6,6%). Za 4 (4,4%) nuspojave nije navedena dobna skupina kojoj je pacijent pripadao.

Većina pacijenata za koje su prijavljene nuspojave bile su žene (N=58; 64%), dok je bilo 30 muškaraca (33%). Za 3 (3,3%)osobe kod kojih je zabilježena nuspojava ibuprofena nije prijavljen spol.

Vrste nuspojava

Prijavljeno je 196 nuspojava ibuprofena. Prema organskim sustavima najveći broj nuspojava pojavio se na koži i sluznicama (N=83; 42%), a najzastupljenije bile urtikarija (N=8; 4,1%) te eritem, edem kapaka i angioedem (N=7; 3,6%) (Tablica 5).

Tablica 5. Nuspojave ibuprofena koje su se javile na koži i sluznicama

Nuspojava	N (%)
Urtikarija	8 (4,1)
Angioedem	7 (3,6)
Edem kapaka	7 (3,6)
Eritem	7 (3,6)
Osip	6 (3,1)
Svrbež	6 (3,1)
Edem usana	5 (2,5)
Edem lica	4 (2)
Edem jezika	4 (2)
Generalizirani svrbež	4 (2)
Makulo-papularni osip	4 (2)
Svrbež oka	3 (1,5)
Hiperhidroza	2 (1)
Hipestezija	2 (1)
Plikovi na mukozi usta	2 (1)
Dermatoza	1 (0,5)
Ispucane usne	1 (0,5)
Edem grkljana	1 (0,5)
Edem oka	1 (0,5)
Parestezija	1 (0,5)
Periferni edemi	1 (0,5)
Alopecija	1 (0,5)
Purpura	1 (0,5)
Edem zglobova	1 (0,5)
Eritematozni osip	1 (0,5)
Generalizirani osip	1 (0,5)

Nuspojave koje su se pojavile u gastrointestinalnom traktu su bile druge po zastupljenosti (N=43; 22%). Mučnina je bila najčešća nuspojava u tom sustavu (N=6; 3,1%) (Tablica 6).

Tablica 6. Nuspojave ibuprofena koje su se javile u gastrointestinalnom traktu i njihova učestalost

Nuspojave	**N (%)**
Mučnina	6 (3,1)
Gornja abdominalna bol	5 (2,5)
Abdominalna bol	4 (2)
Dijareja	4 (2)
Dispepsija	3 (1,5)
Povraćanje	3 (1,5)
Hematemeza	2 (1)
Melena	2 (1)
Hemoragični erozivni gastritis	2 (1)
Nadutost	2 (1)
Ezofagitis	1 (0,5)
Glad	1 (0,5)
Hematokezija	1 (0,5)
Hemoragična dijareja	1 (0,5)
Krvarenje duodenalnog ulkusa	1 (0,5)
Krvarenje iz gorjeg GIT-a	1 (0,5)
Nelagoda u ustima	1 (0,5)
Suha usta	1 (0,5)

Nuspojave u respiratornom sustavu su zabilježene u 7,1% (N=14) pacijenata. U 29% (N=4) slučaja radilo se o gušenju (Tablica 7).

Tablica 7. Nuspojave ibuprofena koje su se javile u respiratornom sustavu

Nuspojava	N (%)
Gušenje	4 (2)
Dispneja	2 (1)
Astma	1 (0,5)
Bol u plućima	1 (0,5)
Bronhostenoza	1 (0,5)
Curenje nosa	1 (0,5)
Kihanje	1 (0,5)
Nelagoda u plućima	1 (0,5)
Nosna kongestija	1 (0,5)
Pojačano suzenje	1 (0,5)

Problemi sa srcem i krvožilnim sustavom su se pojavili 8 puta među 196 prijavljenih nuspojava (4,1%), a povišen arterijski tlak je bio najzastupljeniji među njima (N=3; 1,5%) (Tablica 8).

Tablica 8. Nuspojave ibuprofena koje su se javile u kardiovaskularnom sustavu

Nuspojava	N (%)
Povišen arterijski tlak	3 (1,5)
Hemoragični šok	2 (1)
Nemjerljiv arterijski tlak	1 (0,5)
Odsutan puls	1 (0,5)
Tahikardija	1 (0,5)

Pojavile su se i nuspojave povezane s pogrešnim korištenjem lijeka ibuprofena (N=7; 3,6%). Najčešće je do njih došlo zbog primjene ibuprofena izvan indikacije (N=4; 57%) (Tablica 9).

Tablica 9. Problemi s korištenjem lijeka ibuprofena

Nuspojava	N (%)
Korištenje van indikacije	4 (2)
Nedjelotvornost lijeka	2 (1)
Predoziranje	1 (0,5)

U ostale nuspojave ibuprofena ubrojeno je njih 41 (21%) (Tablica 10).

Tablica 10. Ostale nuspojave koje su se javile pri korištenju ibuprofena

Nuspojava	**N (%)**
Preosjetljivost	4 (2)
Vrtoglavica	3 (1,5)
Astenija	3 (1,5)
Zamagljen vid	3 (1,5)
Mijalgija	2 (1)
Glavobolja	2 (1)
Anafilaksija	2 (1)
Fotopsija	2 (1)
Trnci	2 (1)
Halucinacija	1 (0,5)
Somnolencija	1 (0,5)
Smanjenje tjelesne temperature	1 (0,5)
Gubitak svijesti	1 (0,5)
Tinitus	1 (0,5)
Nemir	1 (0,5)
Sedacija	1 (0,5)
Amnezija	1 (0,5)
Smanjenje vida	1 (0,5)
Tremor	1 (0,5)
Spazam mišića	1 (0,5)
Amenoreja	1 (0,5)
Iritacija grla	1 (0,5)
Paraliza	1 (0,5)
Afazija	1 (0,5)
Osjećaj stranog tijela	1 (0,5)
Neprocijenjen događaj	1 (0,5)
Nervoza	1 (0,5)

4.2 DIKLOFENAK NATRIJ

U razdoblju od 2007. do 2014. HALMED je zabilježio 83 prijave nuspojava za lijek diklofenak natrij što čini 10,4% svih prijava nuspojava za analgetike u analiziranom razdoblju. Tijekom godina broj prijavljenih nuspojava za taj lijek kontinuirano se povećavao do 2013. godine, dok je u 2014. zabilježeno smanjenje u odnosu na 2013. godinu (Tablica 11).

Tablica 11. Broj prijava kroz analizirano razdoblje za lijek diklofenak natrij

Godina	N (%)
2007	3 (3,6)
2008	5 (6)
2009	7 (8,4)
2010	10 (12)
2011	11 (13)
2012	13 (16)
2013	19 (23)
2014	15 (18)

Među prijavama nuspojava diklofenak natrija ih je 79 (95%) bilo spontano, prikupljene su od strane zdravstvenih radnika ili pacijenata/korisnika putem za to predviđenih obrazaca nadležnih tijela, dok su 4 (4,8%) nuspojave bile iz literature, tj. kreirane na temelju članka iz znanstvenog/stručnog časopisa.

Od ukupno 83 prijava nuspojava diklofenak natrija 41 (49%) je klasificirana kao ozbiljna nuspojava, a 42 (N=42; 51%) kao one koje ne donose opasnost po život.

Najveći broj prijava poslali su zdravstveni radnici (N=57; 69%) (Tablica 12).

Tablica 12. Tijela koja su prijavljivala nuspojave diklofenak natrija

Vrsta pošiljatelja prijave	N (%)
Zdravstveni radnici	57 (69)
Farmaceutske tvrtke	12 (14)
Ostali	6 (7,2)
Nije navedeno	8 (9,6)

Od zdravstvenih djelatnika najveći dio prijava je došlo od strane ljekarnika, a najmanje od strane pacijenta ili nekog drugog nezdravstvenog djelatnika (Tablica 13).

Tablica 13. Osobe koje su prijavile nuspojavu

Osobe	N (%)
Ljekarnik	38 (46)
Liječnik	28 (34)
Ostali zdravstveni djelatnici	9 (11)
Pacijent ili drugi nezdravstveni djelatnik	7 (8,4)
Nije navedeno	1 (1,2)

Više je ustanova sudjelovao u prijavljivanju nuspojava. Najveći broj poslanih prijava nuspojava diklofenak natrija bilježe ljekarne i ordinacije opće prakse (Tablica 14).

Tablica 14. Ustanove koje su poslale prijave nuspojava diklofenak natrija

Ustanove	N (%)
Ljekarna	38 (46)
Ordinacija opće medicine	16 (19)
Bolnica	5 (6)
Sveučilišna bolnica	5 (6)
Zavod za hitnu medicinu	3 (3,6)
Dom zdravlja	2 (2,4)
Sveučilišna klinika	1 (1,2)

Pacijenti

Nuspojave diklofenak natrija su se javljale s različitom učestalošću ovisno o dobi. Tako je najviše nuspojava bilo zabilježeno kod odrasle populacije, a najmanje u adolescenata. Za 10 prijava nije navedena dobna skupina kojoj je pacijent pripadao (Tablica 15).

Tablica 15. Dobne skupine kojima su pripadali pacijenti kod kojih su se javile nuspojave.

Dobna skupina	N (%)
Odrasli	48 (58)
Stariji	20 (24)
Dojenčad	4 (4,8)
Adolescenti	1 (1,2)
Nije navedeno	10 (12)

Veći broj nuspojava javio se kod ženskog spola (N=49; 59%), a za muški spol zabilježeno je 27 (32%) prijava nuspojava. Za 7 (8,4%) prijava nije naveden spol pacijenta.

Vrste nuspojava

Ukupni je prijavljeno 206 nuspojava pri korištenju diklofenak natrija. To je najveći broj prijavljenih nuspojava za jedan lijek unutar grupe analiziranih analgetika.

Najveći broj nuspojava je zahvatio kožu i sluznice (N=63; 31%). Najzastupljeniji među njima bili su edemi (N=22; 11%) i eritemi (N=11; 5,3%). Osip je zabilježen u 8 pacijenata (N=8; 3,9%). Ostale kožne nuspojave su se javljale po jedan put osim uritikarije i svrbeža, koji su zabilježeni u više slučajeva (Tablica 16).

Tablica 16. Nuspojave diklofenak natrija koje su zahvatile kožu i sluznice

Vrste nuspojava	N (%)
Edemi	
Periferni edemi	5 (2,4)
Edemi	4 (1,9)
Edem usana	3 (1,5)
Edem jezika	3 (1,5)
Edem lica	2 (1)
Edem oka	2 (1)
Angioedem	1 (0,5)
Edem mukoze	1 (0,5)
Periorbitalni edem	1 (0,5)
Eritemi	
Eritem	8 (3,9)
Eritem dlana	1(0,5)
Generalizirani eritem	1 (0,5)
Osipi	
Generalizirani osip	2 (1)
Osip	2 (1)
Svrbeći osip	2 (1)
Makularni osip	1 (0,5)
Pustularni osip	1 (0,5)
Ostale kožne nuspojave	
Urtikarija	8 (3,9)
Svrbež	7 (3,4)
Alergijski dermatitis	1 (0,5)
Eksfolijacija kože	1 (0,5)
Hiperhidroza	1 (0,5)
Hematomi	1 (0,5)
Nekroza	1 (0,5)
Stomatitis	1 (0,5)
Suha koža	1 (0,5)
Suho grlo	1 (0,5)

Za kožnim nuspojavama slijede diklofenak natrija nuspojave u gastrointestinalnom traktu, u kojem je zabilježeno 47 (23%) svih nuspojava tog lijeka. Najčešće se pojavljivala mučnina. Krvarenje u gastrointestinalnom traktu javilo se čak 12 puta od čega je najčešće bilo prijavljeno krvarenje gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (Tablica 17).

Tablica 17. Nuspojave diklofenak natrija u gastrointestinalnom traktu i njihova učestalost

Nuspojava	**N (%)**
Mučnina	6 (2,9)
Gornja abdominalna bol	5 (2,4)
Abdominalna bol	5 (2,4)
Dijareja	3 (1,5)
Povraćanje	3 (1,5)
Dispepsija	2 (1)
Hematemeza	2 (1)
Ageuzija	1 (0,5)
Epigastrična nelagoda	1 (0,5)
Gubitak boje fecesa	1 (0,5)
Iznenadna defekacija	1 (0,5)
Poremećaj želuca	1 (0,5)
Poremećaj apetita	1 (0,5)
Smanjena abdominalna bol	1 (0,5)
Smanjen apetit	1 (0,5)
Crijevno krvarenje + hematokezija	1 + 4 (2,4)
Krvarenje u gastrointestinalnom traktu	1 (0.5)
Krvarenje gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta + melena + krvarenje u želucu	5 + 1 + 1 (3,4)

Respiratorni problemi treći su po zastupljenosti među nuspojavama (N=16; 7,8%) (Tablica 18). Za njima slijede pogreške koje se javljaju pri odabiru i korištenju lijeka (N=13; 6,3%) (Tablica 19), problemi sa srcem i krvi (N=12; 5,8%) (Tablica 20) te problemi s očima (N=8; 3,9%) (Tablica 21) i mokraćnim sustavom (N=7; 3,4%) (Tablica 22).

Tablica 18. Nuspojave diklofenak natrija u respiratornom sustavu i njihova učestalost.

Nuspojava	N (%)
Gušenje	7 (3,4)
Dispneja	5 (2,4)
Nelagoda u plućima	2 (1)
Kašalj	1 (0,5)
Astma	1 (0,5)

Tablica 19. Problemi koji se javljaju pri odabiru i korištenju lijeka diklofenak natrija

Problemi	N (%)
Pogrešna indikacija	8 (3,9)
Nedjelotvornost lijeka	1 (0,5)
Pogrešna doza	1 (0,5)
Indikacija lijeka konfuzna	1 (0,5)
Pogrešno trajanje djelovanja lijeka	1 (0,5)
Predoziranje	1 (0,5)

Tablica 20. Nuspojave diklofenak natrija u kardiovaskularnom sustavu i u krvi

Nuspojava	N (%)
Povišenje krvnog tlaka	3 (1,5)
Hipotenzija	2 (1)
Tahikardija	2 (1)
Ekstrasistola	1 (0,5)
Palpitacije	1 (0,5)
Povišeni otkucaji srca	1 (0,5)
Agranulocitoza	1 (0,5)
Hipertenzija	1 (0,5)

Tablica 21. Nuspojave diklofenak natrija koje su se javile na oku

Nuspojava	N (%)
Okularna hiperemija	3 (1,5)
Iritacija oka	1 (0,5)
Bol oka	1 (0,5)
Zamagljen vid	1 (0,5)
Sljepoća	1 (0,5)
Suho oko	1 (0,5)

Tablica 22. Nuspojave diklofenak natrija koje su se javile u mokraćnom sustavu

Nuspojava	N (%)
Infekcija mokraćnog sustava	1 (0,5)
Nefritis	1 (0,5)
Nefrotski sindrom	1 (0,5)
Oligurija	1 (0,5)
Smanjena učestalost mokrenja	1 (0,5)
Zatajenje bubrega	1 (0,5)
Hematurija	1 (0,5)

Ostale nuspojave diklofenak natrija prikazane su u Tablici 23. Prijavljeno je njih 38 (N=38; 18%). Najčešće je prijavljena nuspojava vrtoglavice (N=5; 2,4%) te preosjetljivosti (N=4; 1,9%).

Tablica 23. Ostale nuspojave koje su zabilježene tijekom korištenja diklofenak natrija

Nuspojava	**N (%)**
Vrtoglavica	5 (2,4)
Preosjetljivost	4 (1,9)
Groznica	3 (1,5)
Sinkopa	2 (1)
Slabost	2 (1)
Tinitus	2 (1)
Trnci	2 (1)
Glavobolja	2 (1)
Bol	2 (1)
Anafilaksija	1 (0,5)
Astenija	1 (0,5)
Depresija	1 (0,5)
Gripa	1 (0,5)
Gubitak svijesti	1 (0,5)
Hemoroidi	1 (0,5)
Hipoestezija	1 (0,5)
Hipotermija	1 (0,5)
Hladan znoj	1 (0,5)
Osjećaj vrućine	1 (0,5)
Parestezija	1 (0,5)
Povišena temperatura tijela	1 (0,5)
Spor odgovor na podražaj	1 (0,5)
Tromost	1 (0,5)

4.3 TRAMADOL/PARACETAMOL

Za lijek tramadol/paracetamol kroz razdoblje od 2007. do 2014. godine HALMED je zaprimio 59 (7,4%) prijava nuspojava. Kroz analizirano razdoblje se broj prijava mijenjao. Najveći broj prijava tog lijeka prijavljen je u 2014. godini, dok u 2007. i 2008. godini nije bila niti jedne prijave (Tablica 24).

Tablica 24. Broj prijava nuspojava za lijek tramadol/paracetamol u analiziranom razdoblju

Godina	N (%)
2007	0
2008	0
2009	1 (1,7)
2010	11 (19)
2011	1 (1,7)
2012	10 (17)
2013	14 (24)
2014	22 (37)

HALMED je 58 (98%) prijava nuspojava kombinacije tramadol/paracetamol klasificirao kao spontane dok je samo 1 (1,7%) prijavljena na temelju članka iz stručnih časopisa.
Od 59 prijava 12 (20%) ih je klasificirano kao ozbiljne, dok ih je 46 (78%) svrstano u skupinu onih koje nisu opasne po čovjekov život. Za 1 (1,7%) nije navedeno u koju od te dvije skupine pripada. Najviše prijava poslali su zdravstveni djelatnici (N=53; 90%). Zatim slijede farmaceutske tvrtke koje su imale 4 (6,8%) prijave nuspojava kroz razdoblje od 2007. do 2014. Ostali prijavljivači imali su samo jednu (1,7%) prijavu, a za jednu (1,7%) prijavu nije navedeno tko ju je poslao. Od zdravstvenih djelatnika najveći broj prijava nuspojava imali su ljekarnici (N=38; 64%) (Tablica 25).

Tablica 25. Osobe koje su prijavile nuspojave tramadol/paracetamola

Osoba	N (%)
Ljekarnik	38 (64)
Liječnik	18 (30)
Drugi zdravstveni djelatnici	2 (3,4)
Pacijent ili drugi nezdravstveni djelatnik	1 (1,7)

Ljekarne su poslale najviše prijava, a za njima slijede ordinacije opće prakse. Za 8 prijava nije navedena ustanova iz koje je prijava došla (Tablica 26).

Tablica 26. Ustanove koje su prijavile nuspojave tramadol/paracetamola

Ustanova	N (%)
Ljekarna	35 (59)
Ordinacija opće medicine	8 (14)
Dom zdravlja	3 (5,1)
Bolnica	2 (3,4)
Specijalna prodavaonica	1 (1,7)
Psihijatrijska ordinacija	1 (1,7)
Nije navedeno	8 (14)

Pacijenti

Od nuspojava tramadol/paracetamola 43 (73%) prijave odnosile su se na nuspojave kod žena, a 15 (25%) kod muškaraca. Za jednu (1,7%) prijavu nije naveden spol pacijenta kod kojeg se nuspojava javila.

U odraslih je zabilježeno 30 (51%) nuspojava, a 25 (42%) u starijoj dobnoj skupini. Za 4 (6,8%) prijave nije navedena dobna skupina u koju je spadao pacijent.

Vrste nuspojava

HALMED-u je kroz razdoblje od 2007. do 2014. godine prijavljeno je ukupno 175 različitih nuspojava tramadol/paracetamola. Najviše nuspojava odnosilo se na gastrointestinalni trakt (N=58; 33%). Najzastupljenija je bila mučnina, koja je i najviše puta zabilježena u odnosu na ostale prijavljene nuspojave (Tablica 27).

Tablica 27. Nuspojave tramadol/paracetamola u gastrointestinalnom traktu

Nuspojava	N (%)
Mučnina	22 (13)
Povraćanje	14 (8)
Gornja abdominalna bol	5 (2,9)
Dijareja	3 (1,7)
Smanjen apetit	2 (1,1)
Bol u gastrointestinalnom sustavu	2 (1,1)
Abdominalna bol	2 (1,1)
Dispepsija	1 (0,6)
Nelagoda u epigastriju	1 (0,6)
Disfagija	1 (0,6)
Nadutost	2 (1,1)
Poremećaj gastrointestinalnog motiliteta	1 (0,6)
Pokušaj povraćanja	1 (0,6)
Žeđ	1 (0,6)

Zabilježeno je 30 (17%) nuspojava tramadol/paracetamola koje su se odnosile na neurološki sustav. Najčešća je među njima bila vrtoglavica (Tablica 28).

Tablica 28. Nuspojave tramadol/paracetamola koje su zahvatile neurološki sustav

Nuspojave	N (%)
Vrtoglavica	14 (8)
Ataksija	3 (1,7)
Parestezija	2 (1,1)
Poremećaj ravnoteže	2 (1,1)
Trnci	2 (1,1)
Oralna hipoestezija	2 (1,1)
Tremor	1 (0,6)
Poremećaj koordinacije	1 (0,6)
Smanjena memorija	1 (0,6)
Amnezija	1 (0,6)
Gubitak svijesti	1 (0,6)

Velik broj nuspojava pogodilo je opće stanje pacijenta (N=32;18%) (Tablica 29).

Tablica 29. Nuspojave tramadol/paracetamola koje su utjecale na opće stanje pacijenta

Nuspojava	**N (%)**
Somnolencija	8 (4.6)
Astenija	7 (4)
Abnormalan osjećaj	3 (1,7)
Dezorijentiranost	3 (1,7)
Umor	2 (1,1)
Slabost u mišićima	2 (1,1)
Hipersomnija	2 (1,1)
Tromost	1 (0,6)
Nelagoda	1 (0,6)
Slabost	1 (0,6)
Osjećaj pijanstva	1 (0,6)
Smanjena razina svijesti	1 (0,6)

Na psihičko stanje utjecalo je 15 (8,6%) nuspojava tramadol/paracetamola (Tablica 30).

Tablica 30. Nuspojave tramadol/paracetamola koje su se odrazile na psihičko stanje pacijenta

Nuspojave	**N (%)**
Konfuzno stanje	3 (1,7)
Agitacija	2 (1,1)
Nemir	2 (1,1)
Euforija	1 (0,6)
Nesanica	1 (0,6)
Noćne more	1 (0,6)
Abnormalno ponašanje	1 (0,6)
Razdražljivost	1 (0,6)
Plač	1 (0,6)
Mijenjanje raspoloženja	1 (0,6)
Poremećaj pažnje	1(0,6)

Koža i sluznice su također bile zahvaćene nuspojavama. Prijavljeno je 13 (N=13; 7,4%) nuspojava tramadol/paracetamola koje su se odnosile na kožu i sluznice (Tablica 31).

Tablica 31. Nuspojave tramadol/paracetamola koje su zahvatile kožu i sluznice i njihova učestalost.

Nuspojave	**N (%)**
Hiperhidroza	5 (2,9)
Svrbež	3 (1,7)
Žarenje kože	1 (0,6)
Makulo-papularni osip	1 (0,6)
Urtikarija	1 (0,6)
Osip	1 (0,6)
Suha usta	1 (0,6)

Ostale nuspojave zauzele su 15% (N=27) svih prijavljenih nuspojava za lijek tramadol/paracetamol. Najučestalije među njima su bile poremećaj vida i glavobolja (Tablica 32).

Tablica 32. Ostale nuspojave tramadol/paracetamola i njihova učestalost

Nuspojave	N (%)
Poremećaj vida	4 (2,3)
Glavobolja	4 (2,3)
Dispneja	3 (1,7)
Navala vrućine	2 (1,1)
Prolazni ishemijski napadaj	1 (0,6)
Disurija	1 (0,6)
Hipoakuzija	1 (0,6)
Tahikardija	1 (0,6)
Nelagoda u plućima	1 (0,6)
Smanjena težina	1 (0,6)
Palpitacije	1 (0,6)
Bol	1 (0,6)
Suha usta	1 (0,6)
Štucanje	1 (0,6)
Tinitus	1 (0,6)
Poremećaj mokrenja	1 (0,6)
Mialgija	1 (0,6)
Astma	1 (0,6)
Povišen sistolički tlak	1 (0,6)

4.4 ACETILSALICILNA KISELINA

Kroz razdoblje od 2007. do 2014. godine HALMED-u je poslano 57 prijava nuspojava za lijek acetilsalicilna kiselina, što čini 7,2% svih prijava nuspojava analgetika u tom razdoblju. Broj prijava nuspojava se povećavao kroz godine te ih je naviše bilo prijavljeno 2014. godine (N=12; 21%). 2008. godine nije zabilježena niti jedna prijava nuspojave acetilsalicilne kiseline (Tablica 33).

Tablica 33. Broj prijava nuspojava za lijek acetilsalicilna kiselina kroz analizirano razdoblje

Godina	N (%)
2007	7 (12)
2008	0
2009	7 (12)
2010	5 (8,8)
2011	6 (10)
2012	10 (17)
2013	10 (17)
2014	12 (21)

Od 57 prijava 48 (84%) ih karakterizirano kao spontane, dok ih je 9 (N=9; 16%) proizašlo iz kliničkih ili neintervencijskih studija. Među nuspojavama 28 (49%) slučajeva nije izazvalo ozbiljne posljedice, dok je 29 (N=29; 51%) svrstano u kategoriju ozbiljnih nuspojava. Zdravstveni radnici podnijeli su 31 (54%) prijavu, a farmaceutske tvrtke 13 (23%). Za 11 (19%) prijava nije zabilježeno tko ih je poslao, a samo 2 (3,5%) prijave podnijeli su „ostali“ (pacijenti ili netko treći). Od zdravstvenih radnika najviše su liječnici prijavljivali nuspojave (N=31; 54%), zatim ljekarnici (N=23; 40%), a najmanje pacijenti i ostali nezdravstveni djelatnici (N=2; 3,5%). Najviše nuspojava prijavile su ljekarne (N= 23; 40%) (Tablica 34).

Tablica 34. Ustanove koje su prijavile nuspojave acetilsalicilne kiseline

Ustanova	N (%)
Ljekarna	23 (40)
Bolnica	11 (19)
Ordinacija obiteljske medicine	5 (8,8)
Dom zdravlja	1 (1,7)
Dermatološka ambulanta	1 (1,7)
Nepoznato	15 (26)

Pacijenti

Veći broj prijava odnosio se na nuspojave kod muškaraca (N=30; 53%) dok je prijava koje su se odnosile na žene bilo 23 (40%). Za 4 (7%) osobe nije naveden spol.

Najviše nuspojava javio se kod odraslih (N=28; 49%), dok je kod adolescenta prijavljen samo 1 slučaj (1,7%). Stariji pacijenti imali su čak 20 (35%) slučajeva pojave nuspojava, a za 8 (14%) slučajeva nije navedena dobna skupina kojoj pripadaju.

Vrste nuspojava

Za lijek acetilsalicilna kiselina putem 57 prijava u analiziranom razdoblju prijavljeno je ukupno 116 nuspojava. Nuspojave su razvrstane ovisno o organskom sustavu u kojem se nuspojava javila. Najveći broj nuspojava zabilježen je na koži i sluznicama (N=38; 33%), gdje je bilo najviše slučajeva urtikarije i svrbeža (Tablica 35).

Tablica 35. Nuspojave acetilsalicilne kiseline koje su se javile na koži i sluznicama

Nuspojava	**N (%)**
Urtikarija	6 (5,2)
Svrbež	6 (5,2)
Osip	5 (4,3)
Eritem	3 (2,6)
Hematom	3 (2,6)
Angioedem	3 (2,6)
Krvarenje desni	2 (1,7)
Žuljevi	2 (1,7)
Aftozni stomatitis	1 (0,9)
Dermatitis	1 (0,9)
Edem jezika	1 (0,9)
Edem usana	1 (0,9)
Generalizirani eritem	1 (0,9)
Generalizirani svrbež	1 (0,9)
Hiperhidroza	1 (0,9)
Periferni edem	1 (0,9)

U gastrointestinalnom sustavu zabilježeno je 27 (23%) nuspojava acetilsalicilne kiseline, od kojih je najčešća nuspojava bila krvarenje iz gastrointestinalnog sustava (Tablica 36).

Tablica 36. Nuspojave acetilsalicilne kiseline u gastrointestinalnom sustavu

Nuspojava	N (%)
Krvarenje iz gastrointestinalnog sustava	6 (5,2)
Erozivni gastritis	4 (3,4)
Melena	3 (2,6)
Krvareći čir dvanaesnika	2 (1,7)
Mučnina	2 (1,7)
Povraćanje	2 (1,7)
Povećan pH želuca	1 (0,9)
Nadutost	1 (0,9)
Gubitak boje fecesa	1 (0,9)
Erozivni ezofagitis	1 (0,9)
Disfagija	1 (0,9)
Dijareja	1 (0,9)
Hematom kolona	1 (0,9)

Jedan dio nuspojava acetilsalicilne kiseline odnosio se i na respiratorni sustav, gdje je zabilježeno 11 (9%) nuspojava, od kojih su najčešće zabilježene gušenje i dispneja (Tablica 37).

Tablica 37. Nuspojave acetilsalicilne kiseline zabilježene u respiratornom sustavu

Nuspojava	N (%)
Gušenje	4 (3,4)
Dispneja	3 (2,6)
Astma	2 (1,7)
Curenje nosa	1 (0,9)
Nelagoda u plućima	1 (0,9)

U ostale nuspojave kategorizirano je njih 40 (34%), a među njima najzastupljenija je prijava ozljede i krvarenja iz nosa (Tablica 38).

Tablica 38. Ostale prijavljene nuspojave acetilsalicilne kiseline

Nuspojave	**N (%)**
Ozljeda	4 (3,4)
Krvarenje iz nosa (epistaksa)	4 (3,4)
Krvarenje oka	3 (2,6)
Vrtoglavica	3 (2,6)
Glavobolja	2 (1,7)
Preosjetljivost	2 (1,7)
Anafilaktički šok	1 (0,9)
Anemija	1 (0,9)
Astenija	1 (0,9)
Bol	1 (0,9)
Bubrežna bol	1 (0,9)
Dezorijentiranost	1 (0,9)
Hematurija	1 (0,9)
Hemoragična dijateza	1 (0,9)
Izloženost majke tijekom trudnoće	1 (0,9)
Kihanje	1 (0,9)
Korištenje van indikacije	1 (0,9)
Krvarenje hemoroida	1 (0,9)
Nedjelotvoran lijek	1 (0,9)
Osjećaj vrućine	1 (0,9)
Oštećenje vida	1 (0,9)
Porast krvnog tlaka	1 (0,9)
Poremećaj hoda	1 (0,9)
Sinkopa	1 (0,9)
Tahikardija	1 (0,9)
Ukočenost	1 (0,9)
Umor	1 (0,9)
Vaginalno krvarenje	1 (0,9)

4.5 TRAMADOL

Za lijek tramadol kroz razdoblje od 2007. do 2014. HALMED-u je poslano 55 prijava nuspojava, što čini 6,9% svih prijava nuspojava analgetika u tom razdoblju. Broj nuspojava se mijenjao kroz godine, a najviše nuspojava prijavljeno je 2010 (Tablica 39).

Tablica 39. Broj prijava nuspojava za lijek tramadol u analiziranom razdoblju

Godina	N (%)
2007	9 (16)
2008	7 (13)
2009	7 (13)
2010	5 (9,1)
2011	10 (18)
2012	6 (11)
2013	7 (13)
2014	4 (7,3)

Sve prijave nuspojava bile su spontane, sakupljene na temelju obrazaca koje su poslali zdravstveni radnici ili pacijenti. Od 55 prijava 12 (22%) ih je klasificirano kao ozbiljne, a za 1 (1,8%) nije navedeno kojoj skupini pripada. Najviše prijava poslano je od strane zdravstvenih djelatnika (Tablica 40).

Tablica 40. Prijavitelji nuspojava tramadola

Prijavitelj nuspojave	N (%)
Zdravstveni djelatnik	36 (65)
Ostali	2 (3.6)
Farmaceutska tvrtka	1 (1,8)
Nije navedeno	16 (29)

Od zdravstvenih djelatnika 31 (56%) prijavu poslao je liječnik, a 23 (42%) ljekarnik. Za jednu (1,8%) prijavu nije navedeno tko ju je poslao.
Najveći broj prijava došao je iz ordinacija opće prakse. Za 5 prijava nije navedena ustanova otkud su poslane (Tablica 41).

Tablica 41. Ustanove iz kojih su poslane prijave nuspojava za tramadol

Ustanova	N (%)
Ordinacija opće medicine	23 (42)
Ljekarna	21 (38)
Bolnica	3 (5,4)
Dom zdravlja	3 (5,4)
Nije navedeno	5 (9,1)

Pacijenti

0d 55 pacijenata kod kojih se javila nuspojava njih 31 (56%) je zabilježeno u odrasle populacije, a 20 (36%) u staroj dobnoj skupini. Za 4 (7,3%) pacijenta nije navedena skupina kojoj pripada. Među pacijentima u kojih je zabilježena nuspojava tramadola bilo je 31 (56%) žena, a 23 (42%) muškaraca. Za jednog (1,8%) pacijenta nije naveden spol.

Vrste nuspojava

Za tramadol je putem 55 prijava tijekom razdoblja od 2007. do 2014. prijavljeno 169 različitih nuspojava. Nuspojave su zabilježene u različitim organskim sustavima; najčešće u gastrointestinalnom traktu – 30% svih nuspojava – i najčešće mučnina (Tablica 42).

Tablica 42. Nuspojave tramadola koje zabilježene u gastrointestinalnom traktu

Nuspojava	N (%)
Mučnina	19 (11)
Povraćanje	15 (8,9)
Dijareja	3 (1,8)
Konstipacija	3 (1,8)
Nadutost	3 (1,8)
Gornja abdominalna bol	2 (1,2)
Smanjen apetit	2 (1,2)
Dispepsija	1 (0,6)
Disgeuzija	1 (0,6)
Abdominalna nelagoda	1 (0,6)
Hematokezija	1 (0,6)

Nuspojave tramadola na koži (N=22; 13%), od kojih najčešće eritem, prikazuje Tablica 43. Neurološki sustav je zahvatilo 25 nuspojava (15%) (Tablica 44).

Tablica 43. Nuspojave tramadola zabilježene na koži i njihova učestalost

Nuspojava	**N (%)**
Eritem	7 (4,1)
Hiperhidroza	4 (2,4)
Svrbež	2 (1,2)
Urtikarija	2 (1,2)
Suha usta	2 (1,2)
Osip	2 (1,2)
Žarenje kože	1 (0,6)
Makulo-papularni osip	1 (0,6)
Hematom	1 (0,6)

Tablica 44. Nuspojave tramadola koje su se javile u neurološkom sustavu

Nuspojava	**N (%)**
Vrtoglavica	10 (5,9)
Parestezija	1 (0,6)
Hipoestezija	1 (0,6)
Hipomimija	1 (0,6)
Poremećaj koordinacije	1 (0,6)
Diskinezija	1 (0,6)
Mišićno-koštana krutost	1 (0,6)
Slabi odgovori na podražaj	1 (0,6)
Ataksija	1 (0,6)
Smetnje u hodanju	1 (0,6)
Epilepsija	1 (0,6)
Nemogućnost hodanja	1 (0,6)
Gubitak svijesti	1 (0,6)
Amnezija	1 (0,6)
Hipertermija	1 (0,6)
Hipotermija	1 (0,6)

U kardiovaskularnom sustavu zabilježeno je 9 (5,3%) nuspojava, a palpitacije su bile najčešće (Tablica 45).

Tablica 45. Nuspojave tramadola zabilježene u kardiovaskularnom sustavu

Nuspojave	N (%)
Palpitacije	4 (2,4)
Hipertenzija	1 (0,6)
Bradikardija	1 (0,6)
Porast arterijskog tlaka	1 (0,6)
Fluktuacija arterijskog tlaka	1 (0,6)
Hipotenzija	1 (0,6)

Opće stanje pacijenta pogodilo je 34 (N=34; 20%) nuspojava, od čega najčešće ošamućenost (Tablica 46).

Tablica 46. Nuspojave tramadola koje su se odrazile na opće pacijentovo stanje

Nuspojave	N (%)
Ošamućenost	13 (7,7)
Astenija	9 (5,3)
Somnolencija	5 (2,9)
Nesanica	4 (2,4)
Umor	2 (1,2)
Abnormalan osjećaj	1 (0,6)

Pojavile su se i nuspojave koje su utjecale na psihičko stanje pacijenta. Takve nuspojave zabilježene su svega 3 (N=1,8%) puta (Tablica 47).

Tablica 47. Nuspojave tramadola koje su se odrazile na psihičko stanje pacijenta

Nuspojave	N (%)
Hipomanija	1 (0,6)
Napadi spavanja	1 (0,6)
Konfuzno stanje	1 (0,6)

Ostale nuspojave činile su 15% (N=25) svih nuspojava za analizirani lijek. Među njima bile su one koje su se pojavile u respiratornom i mokraćnom sustavu i ostalima (Tablica 48).

Tablica 48. Ostale nuspojave tramadola i njihova učestalost

Nuspojave	**N (%)**
Dizurija	2 (1,9)
Glavobolja	2 (1,9)
Štucanje	2 (1,9)
Urinarna retencija	2 (1,9)
Povišen nivo lijeka	1 (0,6)
Edem mozga	1 (0,6)
Sinkopa	1 (0,6)
Interakcija lijekova	1 (0,6)
Tinitus	1 (0,6)
Istegnut mišić	1 (0,6)
Erektilna disfunkcija	1 (0,6)
Plućni edem	1 (0,6)
Mišićno-koštana bol	1 (0,6)
Dispneja	1 (0,6)
Toksičnost	1 (0,6)
Nelagoda u glavi	1 (0,6)
Urinarna hezitacija	1 (0,6)
Neprikladno utjecanje lijeka	1 (0,6)
Kontuzija	1 (0,6)
Bljedilo	1 (0,6)
Navala vrućine	1 (0,6)

4.6 KETOPROFEN

Kroz razdoblje od 2007. do 2014. godine, za lijek ketoprofen HALMED-u je poslano 49 prijava nuspojava, 6,2% ukupnih prijava za analgetike. Kroz analizirano razdoblje broj prijava nuspojava ketoprofena se povećavao (Tablica 49).

Tablica 49. Broj prijava za lijek ketoprofen kroz analizirano razdoblje

Godine	N (%)
2007	3 (6,1)
2008	3 (6,1)
2009	3 (6,1)
2010	7 (14)
2011	7 (14)
2012	9 (18)
2013	8 (16)
2014	9 (18)

Sve prijave nuspojava su nastale na temelju obrazaca koje su poslali pacijenti ili zdravstveni radnici, tj. spontane su. Zabilježeno je 21 (43%) nuspojava koje su klasificirane kao ozbiljne, a 28 (57%) kao one koje nisu opasne po pacijentov život.
0d 49 prijava 32 (65%) su poslali zdravstveni djelatnici, farmaceutske tvrtke 10 (20%), a „ostali“ 2 (4,1%) prijave. Za 5 nuspojava nije navedeno koje tijelo ih je poslalo.
Od zdravstvenih djelatnika najviše prijava poslali su ljekarnici, a zatim liječnici. Za jednu prijavu nije navedeno tko ju je poslao (Tablica 50).

Tablica 50. Osobe koje prijavile nuspojavu ketoprofena

Osoba	N (%)
Ljekarnik	23 (47)
Liječnik	21 (43)
Pacijent ili ne zdravstveni djelatnik	3 (6,1)
Drugi zdravstveni djelatnici	1 (2)
Nije navedeno	1 (2)

Najviše nuspojava došlo je iz ljekarni, a za 9 prijava nije navedena ustanova iz koje su poslane (Tablica 51).

Tablica 51. Ustanove iz kojih su poslane prijave nuspojava ketoprofena

Ustanova	**N (%)**
Ljekarna	21 (43)
Ordinacija opće medicine	8 (16)
Bolnica	5 (10)
Dom zdravlja	4 (8.2)
Klinika medicinskog fakulteta	1 (2)
HALMED	1 (2)
Nije navedeno	9 (18)

Pacijenti

Najveći broj pacijenata kod kojih su se javile nuspojave bili su odrasli (N=35; 75%), 8 (16%) pacijenata pripada je starijoj populaciji, a jedan (2%) je pacijent bio dojenče. Veći broj prijava odnosio se na žene (N=32; 65%), a 17 (35%) pacijenata kod kojih su se javile nuspojave bili su muškarci.

Vrste nuspojava

Za lijek ketoprofen kroz analizirano razdoblje, putem 49 prijava, prijavljeno je 126 nuspojava. Najveći broj nuspojava pojavio se na koži i sluznicama (N=54; 43%) (Tablica 52).

Tablica 52. Nuspojave ketoprofena koje su se javile na koži i sluznicama i njihova učestalost

Nuspojava	**N (%)**
Eritem	11 (8,7)
Svrbež	7 (5,5)
Osip	6 (4,8)
Urtikarija	5 (4)
Edem kapaka	4 (3,2)
Edem usana	4 (3,2)
Angioedem	3 (2,4)
Žulj	2 (1,6)
Dermatitis na mjestu primjene	1 (0,8)
Edem lica	1 (0,8)
Edem na mjestu primjene	1 (0,8)
Fotosenzitivnost	1 (0,8)
Papule na mjestu primjene	1 (0,8)
Periferni edem	1 (0,8)
Purpura	1 (0,8)
Suh jezik	1 (0,8)
Mjehuri na mjestu primjene	1 (0,8)
Edem grkljana	1 (0,8)
Dermatitis bullosa	1 (0,8)
Hematom	1 (0,8)

U gastrointestinalnom traktu javilo se 28 (22%) nuspojava. Najučestalija od njih je bila abdominalna bol u gornjem području (Tablica 53).

Tablica 53. Nuspojave ketoprofena koje su se javile u gastrointestinalnom traktu i njihova učestalost

Nuspojava	N (%)
Gornja abdominalna bol	5 (4)
Abdominalna bol	3 (2,4)
Dijareja	2 (1,6)
Dispepsija	2 (1,6)
Mučnina	2 (1,6)
Gastritis	2 (1,6)
Hematokezija	2 (1,6)
Povraćanje	1 (0,8)
Rektalno krvarenje	1 (0,8)
Nadutost	1 (0,8)
Disfagija	1 (0,8)
GIT krvarenje	1 (0,8)
Gubitak boje fecesa	1 (0,8)
Hematemeza	1 (0,8)
Čir dvanaesnika	1 (0,8)
Hemoragični enterokolitis	1 (0,8)
Konstipacija	1 (0,8)

Među prijavljenim nuspojavama ketoprofena 8 (6,3%) nuspojava je zahvatilo kardiovaskularni sustav i krv (Tablica 54).

Tablica 54. Nuspojave ketoprofena koje su se javile u kardiovaskularnom sustavu i u krvi

Nuspojava	N (%)
Palpitacije	2 (1,6)
Anemija	2 (1,6)
Angina pectoris	1 (0,8)
Hipertenzija	1 (0,8)
Infarkt miokarda	1 (0,8)
Snižen tlak	1 (0,8)

Ostale nuspojave su zauzele 29% svih nuspojava (N=36) (Tablica 55).

Tablica 55. Ostale zabilježene nuspojave ketoprofena

Nuspojave	**N (%)**
Predoziranje	3 (2,4)
Preosjetljivost	3 (2,4)
Dispneja	3 (2,4)
Bol na mjestu infuzije	2 (1,6)
Somnolencija	1 (0,8)
Afonija	1 (0,8)
Tubulointersticijski nefritis	1 (0,8)
Akutno zatajenje bubrega	1 (0,8)
Edem oka	1 (0,8)
Artralgija	1 (0,8)
Asfiksija	1 (0,8)
Osteoartitis	1 (0,8)
Parestezija	1 (0,8)
Sinkopa	1 (0,8)
Stezanje grla	1 (0,8)
Svrbež oka	1 (0,8)
Glavobolja	1 (0,8)
Bol u prsima	1 (0,8)
Nesanica	1 (0,8)
Osjećaj vrućine	1 (0,8)
Gubitak kontrole u nogama	1 (0,8)
Ošamućenost	1 (0,8)
Gušenje	1 (0,8)
Cista	1 (0,8)
Slabost	1 (0,8)
Spinalna bol	1 (0,8)
Istekao lijek	1 (0,8)
Konjunktivitis	1 (0,8)
Korištenje van indikacije	1 (0,8)

4.7 FENTANIL

Kroz razdoblje od 2007. do 2014. za lijek fentanil HALMED-u su poslane 44 prijave nuspojava, što čini 5,5% svih prijava nuspojava analgetika u tom razdoblju. Tijekom analiziranih godina broj prijava nuspojava za fentanil se mijenjao. Najveći broj je poslan 2009. godine, dok 2010. i 2013. nije zabilježena niti jedna prijava nuspojave (Tablica 56).

Tablica 56. Broj prijava za lijek fentanil kroz analizirano razdoblje

Godine	N (%)
2007	4 (9,1)
2008	2 (4,5)
2009	32 (73)
2010	0
2011	2 (4,5)
2012	3 (6,8)
2013	0
2014	1 (2,3)

Među prijavama nuspojava 43 (98%) prijave su bile spontane, a 1 (2,3%) iz literature, tj. temeljena na članku iz stručnog časopisa. Većina nuspojava je klasificirana kao ozbiljne (N=37; 84%), tj. one koje ugrožavaju pacijentov život, a samo 7 (16%) ih nije bilo klasificirano kao ozbiljno.

0d 44 prijave zdravstveni radnici poslali su jednu (2,3%) prijavu, farmaceutske tvrtke 6 (14%) i „ostali“ 34 (77%). Za 3 (6,8%) prijave nije navedeno koje tijelo ih je poslalo (Tablica 57).

Tablica 57. Osobe koje su poslale prijavu nuspojave fentanila

Osobe	N (%)
Nije navedeno	35 (79)
Liječnik	5 (11)
Ljekarnik	3 (6,8)
Drugi zdravstveni radnici	1 (2,3)

Za 36 prijava nije navedeno iz koje su ustanove poslane, a od navedenih najviše prijava je imala ljekarna (Tablica 58).

Tablica 58. Ustanove iz kojih su poslane prijave nuspojava fentanila

Ustanova	N (%)
Nije navedeno	36 (82)
Ljekarna	3 (6,8)
Ordinacija opće medicine	2 (4,5)
Bolnica	1 (2,3)
Takeda Pharmaceuticals Croatia (tvrtka za uvoz lijekova)	1 (2,3)
Halmed	1 (2,3)

Pacijenti

Od 44 pacijenata kod kojih su zabilježene nuspojave fentanila 19 (43%) su bile žene, a 23 (52%) muškarci. Za 2 (4,5%) pacijenta nije naveden spol.

Među pacijentima je bilo 10 (23%) u odrasloj dobnoj skupini, 7 (16%) u staroj populaciji, a jedan (2,3%) pacijent je bio dojenče. Za 26 (59%) pacijenata nije navedeno kojoj dobnoj skupini pripadaju.

Vrste nuspojava

Za lijek fentanil putem 45 prijava kroz analizirano razdoblje prijavljene su 74 nuspojave.

Kao najčešća nuspojava zabilježen je smrtni ishod (N=29; 39%). Od ostalih nuspojava učestalije su bile one koje su zahvatile gastrointestinalni trakt (N=9; 12%) (Tablica 59), psihu pacijenta (N=7; 9,4%) (Tablica 60) i odrazile se na opće stanje pacijenta (N=10; 13%) (Tablica 61).

Tablica 59. Nuspojave fentanila koje su se javile u gastrointestinalnom traktu

Nuspojave	N (%)
Povraćanje	3 (4)
Mučnina	3 (4)
Melena	1 (1,3)
Smanjen apetit	1 (1,3)
Gornja abdominalna bol	1 (1,3)

Tablica 60. Nuspojave fentanila koje su se odnosile na psihičko stanje pacijenta i njihova učestalost

Nuspojave	N (%)
Psihomotorna hiperaktivnost	1 (1,3)
Hipomanija	1 (1,3)
Halucinacije	1 (1,3)
Agresija	1 (1,3)
Manija	1 (1,3)
Abnormalno ponašanje	1 (1,3)
Agitacija	1 (1,3)

Tablica 61. Nuspojave fentanila koje su se odrazile na općem stanju pacijenta i njihova učestalost

Nuspojava	N (%)
Ošamućenost	2 (2,7)
Tromost	1 (1,3)
Smanjena težina	1 (1,3)
Pogoršano stanje	1 (1,3)
Somnolencija	1 (1,3)
Astenija	1 (1,3)
Dehidracija	1 (1,3)
Dezorijentiranost	1 (1,3)
Nesanica	1 (1,3)

Ostale nuspojave činile su 26% (N=19) svih nuspojava. Među njima su se našle nuspojave koje su se javile u kardiovaskularnom sustavu, na koži, u mozgu, na mišićima i u uporabi, odabiru ili kvaliteti lijeka (Tablica 62).

Tablica 62. Ostale prijavljene nuspojave fentanila

Nuspojave	Broj pojavljivanja (%)
Periferni edem	4 (5,4)
Zloupotreba	2 (2,7)
Upitna kvaliteta proizvoda	2 (2,7)
Hematom	2 (2,7)
Nedjelotvoran lijek	2 (2,7)
Sinkopa	1 (1,3)
Kaheksija	1 (1,3)
Lijek primijenjen na neprikladnom mjestu	1 (1,3)
Toksičnost	1 (1,3)
Bradikardija	1 (1,3)
Hipotenzija	1 (1,3)
AV blok	1 (1,3)

4.8 PARACETAMOL

U razdoblju od 2007. do 2014. HALMED-u je prijavljeno 27 prijava nuspojava za lijek paracetamol, što čini 3,4% svih prijava nuspojava analgetika u tom razdoblju. Najviše nuspojava bilježi se 2007. i 2010. godine, a u 2008. i 2009. nije zabilježena niti jedna prijava (Tablica 63).

Tablica 63. Prijave nuspojava za paracetamol u razdoblju od 2007. do 2014.

Godina	N (%)
2007	7 (26)
2008	0
2009	0
2010	7 (26)
2011	3 (11)
2012	2 (7,4)
2013	4 (15)
2014	4 (15)

Kao spontane nuspojave klasificirano ih je 26 (96%), a 1 (3,7%) je dobivena iz literature, tj. ta prijava je kreirana na temelju stručnog članka. Od 27 prijava za 16 (59%) ih je klasificirano kao nuspojave koje nisu opasne po život, dok ih je 11 (41%) klasificirano kao ozbiljne. Različite osobe su sudjelovale u prijavljivanju nuspojava. Zdravstveni radnici su poslali 18 (67%) prijava, farmaceutske tvrtke 2 (7,4%). Ostali prijavljivači su imali 1 (3,7%) prijavu, dok za 6 (22%) prijava nije navedeno tko ih je poslao.
Od zdravstvenih radnika najviše prijava su poslali ljekarnici. Za jednu nuspojavu nije navedena osoba koja ju je poslala (Tablica 64).

Tablica 64. Osobe koje su prijavile nuspojave paracetamola

Osoba	N (%)
Ljekarnik	15 (56)
Liječnik	10 (37)
Pacijent ili nezdravstveni djelatnik	1 (3,7)
Nije navedeno	1 (3,7)

Najveći broj prijava došao je iz ljekarni, a za 7 prijava nije navedena ustanova iz koje je poslana (Tablica 65).

Tablica 65. Ustanove koje su prijavile nuspojavu paracetamola

Ustanova	N (%)
Ljekarna	13 (48)
Zavod za hitnu medicinu	2 (7,4)
Bolnica	2 (7,4)
Ordinacija opće medicine	2 (7,4)
Pedijatrijska ordinacija	1 (3,7)
Nije navedeno	7 (26)

Pacijenti

Veći broj nuspojava paracetamola zabilježen je kod žena (N=17; 63%), dok je za muškarce bilo prijavljeno 9 (33%) slučajeva. Za 1 (3,7%) prijavu nije naveden spol osobe koja je imala nuspojavu paracetamola.

Najviše nuspojava paracetamola zabilježeno je kod odrasle populacije (N=17; 63%). Zatim su slijedili adolescenti s 3 (11%) prijave, generacija starijih sa 2 (7,4%) te djeca i dojenčad sa samo 1 (3.7%) prijavom nuspojave paracetamola Za 3 (11%) slučaja nije navedena dobna skupina kojoj je pripadao pacijent.

Vrsta nuspojave

Ukupno su HALMED-u prijavljene 62 različite nuspojave u 29 prijava za lijek paracetamol. Među 62 nuspojave, 38 (61%) njih je zahvatilo koži i sluznice (Tablica 66), a 10 (16%) gastrointestinalni trakt (Tablica 67). To su dva organska sustava koja su bila najčešće zahvaćena zabilježenim nuspojavama. Od kožnih poremećaja najzastupljenija je bila urtikarija, a od gastrointestinalnih mučnina. Ostale zabilježene nuspojave paracetamola navedene su u Tablici 68.

Tablica 66. Nuspojave paracetamola koje su se pojavile na koži

Nuspojava	N (%)
Osip	8 (13)
Urtikarija	6 (9,7)
Generalizirani osip	3 (4,8)
Eritem	3 (4,8)
Svrbež	3 (4,8)
Edem lica	2 (3,2)
Edem kapka	2 (3,2)
Eritem kapka	1 (1,6)
Generalizirani eritem	1 (1,6)
Makulo-papularni osip	1 (1,6)
Generalizirani pustularni osip	1 (1,6)
Generalizirani svrbež	1 (1,6)
Makularni osip	1 (1,6)
Abnormalna biopsija kože	1 (1,6)
Gubitak boje kože	1 (1,6)
Edem grkljana	1 (1,6)
Žarenje kože	1 (1,6)
Kožni poremećaj	1 (1,6)

Tablica 67. Nuspojave paracetamola koje su zahvatile gastrointestinalni trakt

Nuspojava	N (%)
Mučnina	3 (4,8)
Dispepsija	2 (3,2)
Disfagija	1 (1,6)
Dijareja	1 (1,6)
Gornja abdominalna bol	1 (1,6)
Pokušaj povraćanja	1 (1,6)
Abdominalna bol	1 (1,6)

Tablica 68. Ostale prijavljene nuspojave za lijek paracetamol

Nuspojava	N (%)
Oralna parestezija	2 (3,2)
Limfadenopatija	1 (1,6)
Preosjetljivost	1 (1,6)
Povećano suzenje	1 (1,6)
Leukocitoza	1 (1,6)
Nedjelotvornost lijeka	1 (1,6)
Parestezija	1 (1,6)
Oštećenje jetre	1 (1,6)
Smrt	1 (1,6)
Predoziranje	1 (1,6)
Bol	1 (1,6)
Gušenje	1 (1,6)
Halucinacije	1 (1,6)

4.9 DEKSKETOPROFENTROMETAMOL

Kroz razdoblje od 2007. do 2014. HALMED-u je poslano 26 prijava nuspojava za lijek deksketoprofentrometamol, što čini 3,3% svih prijava nuspojava analgetika u tom razdoblju. Sve prijave bile su prijavljene kroz 2013. i 2014. godinu. Po 13 (50%) prijava je poslano u obje godine.

Sve prijave nuspojava su bile spontane, došle od strane pacijenata ili zdravstvenih radnika na temelju predviđenih obrazaca.
Od 26 prijava nuspojava za lijek deksketoprofentrometamol 7 (27%) ih je klasificirano kao ozbiljne. Sve ostale, njih 19 (N=19; 73%) nisu ozbiljno narušavale zdravlje pacijenta.
Farmaceutske tvrtke su poslale najveći broj prijava (N=19; 73%). Osim njih prijave su slali i zdravstveni radnici (N=7; 27%).
Od zdravstvenih radnika najveći broj nuspojava prijavili su liječnici (N=22; 85%). Ljekarnici i ostali zdravstveni radnici poslali su po 2 (7,7%) prijave.
U većini slučajeva nije navedena ustanova iz koje je prijava došla (N=19; 73%). Od navedenih ustanova najviše prijava imale su ordinacije opće prakse (Tablica 69).

Tablica 69. Ustanove iz kojih su poslane prijave nuspojava za deksketoprofentrometamol

Ustanova	**N (%)**
Ordinacija opće medicine	3 (11)
Ljekarna	2 (7,7)
Bolnica	1 (3,8)
Dom zdravlja	1 (3,8)
Nije navedeno	19 (73)

Pacijenti

Najviše nuspojava deksketoprofentrometamola zabilježeno je kod žena (N=17; 65%) u odnosu na muškarce (N=7; 27%), dok za 2 (7,7%) prijave nije naveden spol pacijenta.
Od 26 pacijenata 17 (65%) ih je pripadalo odrasloj dobnoj skupini, 8 (31%) ih je bilo dio stare populacije, a za 1 (3,8%) pacijenta nije bila navedena dobna skupina kojoj pripada.

Vrste nuspojava

Za lijek deksketoprofentrometamol kroz analizirano razdoblje putem 26 prijava prijavljeno je 45 različitih nuspojava. Ovaj lijek je najviše nuspojava izazvao u gastrointestinalnom traktu (N=16; 35%) (Tablica 70) i na koži (N=15; 33%) (Tablica 71).

Tablica 70. Nuspojave deksketoprofentrometamola zabilježene u gastrointestinalnom traktu

Nuspojava	**N (%)**
Gornja abdominalna bol	7 (15)
Mučnina	5 (11)
Abdominalna bol	1 (2,2)
Krvarenje čira želuca	1 (2,2)
Povraćanje	1 (2,2)
Hematemeza	1 (2,2)

Tablica 71. Nuspojave deksketoprofentrometamola zabilježene na koži i njihova učestalost

Nuspojava	**N (%)**
Eritem	3 (6,7)
Edem lica	2 (4,4)
Edem usana	2 (4,4)
Periferni edem	1 (2,2)
Edem grkljana	1 (2,2)
Angioedem	1 (2,2)
Edem zglobova	1 (2,2)
Generalizirani svrbež	1 (2,2)
Urtikarija	1 (2,2)
Žarenje	1 (2,2)
Hematom	1 (2,2)

Jedan dio nuspojava (N=6; 13%) zabilježen je i u respiratornom sustavu (Tablica 72).

Tablica 72. Nuspojave deksketoprofentrometamola u respiratornom sustavu i njihova učestalost

Nuspojava	**N (%)**
Kašalj	2 (4,4)
Astma	1 (2,2)
Nelagoda u plućima	1 (2,2)
Epistaksa	1 (2,2)
Dispneja	1 (2,2)

Preostale nuspojave prijavljene za lijek deksketoprofentrometamol sačinjavaju 18% (N=8) svih nuspojava toga lijeka. Nuspojave u toj skupini pojavile su se samo jednom kod pacijenata koji su koristili taj lijek, a to su bile nuspojave: zadržavanje tekućine, povišen arterijski tlak, oligurija, palpitacije, povećano suzenje, glavobolja, vrtoglavica i hiperkloridemija.

4.10 MELOKSIKAM

U razdoblju od 2007. do 2014. godine HALMED je zaprimio 19 prijava nuspojava za lijek meloksikam, što čini 2,4% svih prijava nuspojava analgetika u tom razdoblju. Tijekom godina broj prijava se mijenjao. 2007. i 2010. godine nije prijavljena niti jedna nuspojava (Tablica 73).

Tablica 73. Broj prijava za lijek meloksikam kroz razdoblje od 2007. do 2014.

Godina	N (%)
2007	0
2008	4 (21)
2009	4 (21)
2010	0
2011	1 (5,3)
2012	3 (16)
2013	2 (10)
2014	5 (26)

Svih 19 prijava došlo je od pacijenata ili zdravstvenih radnika preko utvrđenih obrazaca, tj. klasificirane su kao spontane; 9 (47%) prijava nuspojava određeno su kao ozbiljne, dok 10 (53%) nije ugrožavalo život pacijenta.

Od 19 prijava 12 (63%) prijava poslali su zdravstveni djelatnici, a samo 1 (5,3%) farmaceutske tvrtke. Za 6 (32%) prijava nije navedeno otkud su poslane. Od zdravstvenih djelatnika najviše prijava imali su liječnici (N=13; 68%). Ljekarnici su poslali 6 prijava (N=6; 32%).

Najviše prijava poslano je iz ordinacija opće prakse. U prijavama sudjelovali su i ljekarne, Domovi zdravlja i bolnice. Za jednu prijavu nije navedeno otkud je poslana (Tablica 74).

Tablica 74. Ustanove iz koje su poslane prijave nuspojava za meloksikam

Ustanova	N (%)
Ordinacija opće medicine	6 (32)
Ljekarna	5 (26)
Dom zdravlja	4 (21)
Bolnica	3 (16)
Nije navedeno	1 (5,3)

Pacijenti

Od 19 prijava čak 14 (N=14; 74%) se odnosilo na nuspojave koje su se javile kod žena. Samo 5 (26%) prijava je bilo za nuspojave koje su se javile kod muškaraca. Od svih pacijenata 89% (N=17) ih je pripadalo odrasloj dobnoj skupini, dok su samo 2 (N=2; 10%) pripadala starijoj generaciji.

Vrste nuspojava

Putem 19 prijava za lijek meloksikam ukupno je HALMED-u prijavljeno 46 nuspojava. Najviše nuspojava zahvatilo je kožu i sluznice (N=14; 30%) (Tablica 75).

Tablica 75. Nuspojave meloksikama koje su se javile na koži i sluznicama i njihova učestalost

Nuspojava	Učestalost pojavljivanja (%)
Eritem	3 (6,5)
Svrbež	2 (4,3)
Edem usana	2 (4,3)
Hiperkeratoza	1 (2,2)
Hiperhidroza	1 (2,2)
Svrbeći osip	1 (2,2)
Suhoća usana	1 (2,2)
Edem kapaka	1 (2,2)
Morbiliformni osip (makulo-papularni osip)	1 (2,2)
Žarenje kože	1 (2,2)

Drugi organski sustav koji je bio najčešće zahvaćen nuspojavama je gastrointestinalni trakt (N=10; 22%) (Tablica 76).

Tablica 76. Nuspojave meloksikama koje su se javile u gastrointestinalnom traktu i njihova učestalost

Nuspojave	**N (%)**
Konstipacija	4 (8,7)
Hematokezija	2 (4,3)
Abdominalna bol	1 (2,2)
Gubitak boje fecesa	1 (2,2)
Mučnina	1 (2,2)
Nadutost	1 (2,2)

Ostale nuspojave javile su se u kardiovaskularnom sustavu, na očima, u neurološkom sustavu, u respiratornom sustavu. Među njima su se našle i nuspojave krive indikacije te predoziranja (Tablica 77).

Tablica 77. Ostale nuspojave meloksikama i njihova učestalost.

Nuspojava	**N (%)**
Nelagoda u plućima	2 (4,3)
Edem oka	2 (4,3)
Parestezija	2 (4,3)
Povišenje krvnog tlaka	2 (4,3)
Smanjenje memorije	2 (4,3)
Glavobolja	2 (4,3)
Trnci	2 (4,3)
Korištenje van indikacije	2 (4,3)
Tahikardija	1 (2,2)
Trombocitopenija	1 (2,2)
Predoziranje	1 (2,2)
Nelagoda u očima	1 (2,2)
Oralna parestezija	1 (2,2)
Dispneja	1 (2,2)

4.11 KOFEIN/PARACETAMOL/PROPIFENAZON/KODEIN FOSFAT SESKVIHIDRAT

Kroz razdoblje od 2007. do 2014. u HALMED-u je zabilježeno 13 slučajeva nuspojava za lijek kofein/paracetamol/propifenazon/kodein fosfat seskvihidrat (KPPKFS) , što čini 1,6% svih prijava nuspojava analgetika u tom razdoblju.
Broj prijavljenih nuspojava KPPKFS se povećavao od 2007. do 2011., a zatim do 2014. smanjivao. 2009. nije zabilježena niti jedna prijava nuspojave (Tablica 78).

Tablica 78. Broj prijava za KPPKFS ***kroz razdoblje od 2007. do 2014.***

Godine	**N (%)**
2007	1 (7,7)
2008	1 (7,7)
2009	0
2010	2 (15)
2011	5 (38)
2012	2 (15)
2013	1 (7,7)
2014	1 (7,7)

KPPKFS = kofein/paracetamol/propifenazon/kodein fosfat seskvihidrat

Sve prijave nuspojava bile su spontane. Od 13 prijava 8 (61%) ih je klasificirano kako ozbiljne, a 5 (38%) kao one koje nisu opasne po pacijentov život. Jedanaest (85%) prijava poslali su zdravstveni djelatnici dok za 2 (15%) prijave nije naveden pošiljatelj.
Veći broj nuspojava prijavili su ljekarnici koji su poslali 7 prijava (54%). Liječnici su kroz analizirano razdoblje imali jednu prijavu manje za ovaj lijek (N=6; 46%).
Velik broj ustanova sudjelovao je u prijavi nuspojava, a najveći broj prijava stigao je iz ljekarni (Tablica 79).

Tablica 79. Ustanove iz kojih su došle prijave nuspojava za KPPKFS

Ustanova	N (%)
Ljekarna	5 (38)
Bolnica	2 (15)
HALMED	2 (15)
Ordinacija opće medicine	2 (15)
Specijalizirana prodavaonica	1 (7,7)
Zavod za hitnu medicinu	1 (7,7)

KPPKFS = kofein/paracetamol/propifenazon/kodein fosfat seskvihidrat

Pacijenti

Od 13 pacijenata kod kojih su se javile nuspojave čak 10 (78%) ih je pripadalo odrasloj populaciji. Samo jedan (7,7%) pacijent je bio u starijoj populaciji, a za 2 (15%) pacijenta nije navedena dobna skupina kojoj pripadaju. Osam (61%) pacijenata su bile žene, a 5 (38%) muškarci.

Vrste nuspojava

Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, kroz analizirano razdoblje za lijek kofein/paracetamol/propifenazon/kodein fosfat seskvihidrat, prijavljeno je 32 nuspojave putem 13 prijava. Najčešće su bile one koje su zahvatile kožu i sluznice i obuhvaćaju čak 62% (N=20) svih nuspojava. Među njima najučestaliji je svrbež (Tablica 80).

Tablica 80. Nuspojave KPPKFS koje su se javile na koži i njihova učestalost

Nuspojava	N (%)
Svrbež	5 (16)
Urtikarija	2 (6,2)
Eritem	2 (6,2)
Angioedem	2 (6,2)
Edem usana	2 (6,2)
Makulo-papularni osip	1 (3,1)
Edem oka	1 (3,1)
Svrbež jezika	1 (3,1)
Generalizirani svrbež	1 (3,1)
Žarenje	1 (3,1)
Alergijski dermatitis	1 (3,1)
Lokalizirani edem	1 (3,1)

KPPKFS = kofein/paracetamol/propifenazon/kodein fosfat seskvihidrat

Ostale nuspojave obuhvaćaju nuspojave u respiratornom, kardiovaskularnom i gastrointestinalnom sustavu te probleme s uporabom lijeka i osjetljivosti na lijek (Tablica 81).

Tablica 81. Ostale nuspojave KPPKFS i njihova učestalost.

Nuspojava	N (%)
Ovisnost	2 (6,2)
Zloupotreba	2 (6,2)
Preosjetljivost	1 (3,1)
Gastroezofagealni refluks	1 (3,1)
Povišen arterijski tlak	1 (3,1)
Anafilaksija	1 (3,1)
Glavobolja	1 (3,1)
Dispneja	1 (3,1)
Gušenje	1 (3,1)
Kihanje	1 (3,1)

KPPKFS = kofein/paracetamol/propifenazon/kodein fosfat seskvihidrat

4.12 DIKLOFENAK KALIJ

Za lijek diklofenak kalij kroz razdoblje od 2007. do 2014. HALMED-u je poslano 12 prijava nuspojava (1,5% prijava za sve analgetike). Broj prijava kroz prve četiri godine se povećavao, a zatim se taj broj počeo smanjivati te 2012., 2013. i 2014. godine nije zabilježena niti jedna prijava (Tablica 82).

Tablica 82. Broj prijava za lijek diklofenak kalij u analiziranom razdoblju.

Godina	Broj prijava (%)
2007	1 (8,3)
2008	1 (8,3)
2009	3 (25)
2010	4 (33)
2011	3 (25)

Sve prijave nuspojave su bile spontane. Od 12 prijava nuspojava 8 (67%) ih je klasificirano kao ozbiljne, a 4 kao one koje nisu opasne za pacijenta.
Prijavljivači su bili zdravstveni radnici te su oni poslali 10 (83%) prijava. Za 2 (16%) prijave nije utvrđeno tko ih je poslao. Od zdravstvenih djelatnika većinu nuspojava prijavili su ljekarnici (N=8; 67%), dok su 4 (33%) prijave poslali liječnici.
Najviše nuspojava došlo je iz ljekarni (Tablica 83).

Tablica 83. Ustanove koje su prijavile nuspojave diklofenak kalija

Ustanova	N (%)
Ljekarna	8 (67)
Bolnica	3 (25)
Ordinacija opće medicine	1 (8,3)

Pacijenti

Među pacijentima je bio veći broj žena (N=7; 58%). Muškaraca kod kojih se javila nuspojava je bilo 5 (N=5; 42%). Pacijenti su pripadali trima dobnim skupinama, adolescenti (N=1; 8,3%), odrasli (N=8; 67%) i stariji (N=3; 25%). Najveći broj prijava odnosio se na nuspojave koje su se javile kod odraslih.

Vrste nuspojava

Za lijek diklofenak kalij putem 12 prijava prijavljena je 31 nuspojava. Najveći broj nuspojava odnosio se na kožu (N=16; 52%). Među njima najčešće nuspojave su bile osip i svrbež (Tablica 84).

Tablica 84. Nuspojave diklofenak kalija koje su se javile na koži i njihova učestalost.

Nuspojava	N (%)
Osip	4 (13)
Svrbež	4 (13)
Eritem	3 (9,7)
Urtikarija	2 (6,4)
Edem jezika	1 (3,2)
Edem lica	1 (3,2)
Stevens-Johnsonov sindrom	1 (3,2)

Gastrointestinalni sustav je bio drugi najčešći organski sustav koji je zahvaćen prijavljenim nuspojavama diklofenak kalija, sa 7 nuspojava (23%). Jedina nuspojava u ovom organskom sustavu koja je zabilježena više od jednom je bila hematokezija, svježa krv u stolici (Tablica 85).

Tablica 85. Nuspojave diklofenak kalija u gastrointestinalnom traktu i njihova učestalost.

Nuspojava	N (%)
Hematokezija	2 (6,4)
Disfagija	1 (3,2)
Dijareja	1 (3,2)
Dispepsija	1 (3,2)
Čir želuca	1 (3,2)
Gornja abdominalna bol	1 (3,2)

Ostale nuspojave sačinjavaju 26% svih nuspojava za diklofenak kalij. U toj skupini sve nuspojave su se javile jednom (Tablica 86).

Tablica 86. Ostale nuspojave diklofenak kalija i njihova učestalost.

Nuspojave	N (%)
Ošamućenost	1 (3,2)
Oralna parestezija	1 (3,2)
Dispneja	1 (3,2)
Hematurija	1 (3,2)
Asfiksija	1 (3,2)
Sinkopa	1 (3,2)
Anafilaksija	1 (3,2)
Gubitak svijesti	1 (3,2)

4.13 PIROKSIKAM

Za lijek piroksikam HALMED-u je u razdoblju od 2007. do 2014. poslano 11 prijava nuspojava (1,4% svih prijava nuspojava analgetika). Kroz analizirano razdoblje broj prijava se mijenjao. 2008. godine nije zabilježena niti jedna prijava nuspojave za ovaj lijek (Tablica 87).

Tablica 87. Broj prijava za lijek piroksikam kroz analizirano razdoblje

Godina	N (%)
2007	2 (18)
2008	0
2009	2 (18)
2010	3 (27)
2011	1 (9)
2012	1 (9)
2013	1 (9)
2014	1 (9)

Sve prijave nuspojava klasificirane su kao spontane, prikupljene su putem obrazaca od strane pacijenata ili zdravstvenih radnika. Od 11 prijava nuspojava 5 (45%) ih je klasificirano kao ozbiljne nuspojave, a 6 (54%) kao one koje nisu opasne po pacijentov život.

Zdravstveni djelatnici su poslali 9 (81%) prijava, a za 2 (18%) prijave nije navedeno tko ih je poslao. Od zdravstvenih djelatnika jednak broj prijava poslali su liječnici i ljekarnici (N=5; 45%), a za 1 (9%) nuspojavu nije navedeno koji je zdravstveni djelatnik nuspojavu prijavio. Najveći broj prijava poslan je iz ljekarni (Tablica 88).

Tablica 88. Ustanove koje su prijavile nuspojave piroksikama

Ustanova	N (%)
Ljekarna	6 (45)
Ordinacija opće bolnice	2 (18)
Bolnica	2 (18)
Dom zdravlja	1 (9)

Pacijenti

Svi pacijenti kod kojih su se javile nuspojave su bili u odrasloj dobnoj skupini. Šestoro (54%) njih bile su žene, a petoro (45%) muškarci.

Vrste nuspojava

Kroz analizirano razdoblje prijavljene su 32 nuspojave. Najveći broj nuspojava se pojavio u gastrointestinalnom traktu (N=9; 28%) i na koži (N=8; 25%). U gastrointestinalnom traktu sve zabilježene nuspojave su se javile jednom (Tablica 89), dok je na koži najučestalija nuspojava bila eritem (Tablica 90).

Tablica 89. Nuspojave piroksikama koje su se javile u gastrointestinalnom traktu

Nuspojava	N (%)
Dispepsija	1 (3,1)
Dijareja	1 (3,1)
Abdominalna bol	1 (3,1)
Čir dvanaesnika	1 (3,1)
Čir želuca	1 (3,1)
Poremećaj GIT-a	1 (3,1)
Erozivni gastritis	1 (3,1)
Gornja abdominalna bol	1 (3,1)
Melena	1 (3,1)

Tablica 90. Nuspojave piroksikama koje su se pojavile na koži i njihova učestalost

Nuspojava	N (%)
Eritem	3 (9,4)
Edem kapaka	2 (6,2)
Otvrdnuće kože	1 (3,1)
Urtikarija	1 (3,1)
Toksična epidermalna nekroliza	1 (3,1)

Ostale nuspojave činile su 47% (N=15) svih nuspojava prijavljenih za lijek piroksikam. Među njima najučestalije nuspojave bile su tinitus i dispneja, a dva puta se javila i pogreška propisivanja lijeka (Tablica 91).

Tablica 91. Ostale nuspojave piroksikama i njihova učestalost pojavljivanja

Nuspojava	N (%)
Tinitus	2 (6,2)
Dispneja	2 (6,2)
Pogrešno propisan lijek	2 (6,2)
Prekoračenje doze	1 (3,1)
Zamagljen vid	1 (3,1)
Palpitacije	1 (3,1)
Promijenjeno stanje svijesti	1 (3,1)
Tahipneja	1 (3,1)
Glavobolja	1 (3,1)
Vrtoglavica	1 (3,1)
Hemoragična anemija	1 (3,1)
Nelagoda u plućima	1 (3,1)

4.14 BUPRENORFIN

Za buprenorfin, opioidni analgetik, HALMED-u je poslano 10 prijava kroz razdoblje od 2007. do 2014, što čini 1,3% svih prijava nuspojava analgetika u analiziranom razdoblju. U 2007., 2012. i 2013. godini poslane su po dvije prijave (20%), a 2007., 2009., 2010., 2011. i 2014. po jedna (10%); 2008. godine nije bilo prijava nuspojava za ovaj lijek.
Sve prijave nuspojava su došle od strane pacijenata ili zdravstvenog radnika preko odgovarajućih obrazaca, tj. bile su spontane. Od 10 prijava nuspojave samo 1 (10%) je klasificirana kao ozbiljna, a za 1 (10%) nije navedena skupina kojoj pripada.
Zdravstveni radnici su bili ti koji su u najvećem broju prijavili nuspojavu ovog lijeka (N=6; 60%); 2 (20%) prijave imale su farmaceutske tvrtke, a za 2 (20%) nije navedeno tko ih je prijavio. Od zdravstvenih radnika najčešće su prijavu podnosili liječnici (N=6; 60%), a zatim ljekarnici (N=3; 30%). Samo 1 (10%) prijavu je poslao pacijent ili neka druga nezdravstvena osoba.
Ustanova koja je najviše prijava poslala bila je ljekarna (N=3; 30%), nakon čega slijede Zavod za javno zdravstvo (N=2; 20%) i po 1 (10%) prijava iz Doma zdravlja, bolnice i ordinacije opće prakse, dok za 2 (20%) prijave nije navedena ustanova otkud je prijava došla.

Pacijenti

Nuspojave buprenorfina zabilježene su kod 4 (40%) muškaraca i 6 (60%) žena, a većina pacijenata kod kojih je zabilježena nuspojava su bili odrasli (N=7; 70%). Samo 3 (30%) nuspojave javile su se u starijoj generaciji.

Vrste nuspojava

Kroz analizirano razdoblje za lijek buprenorfin prijavljene su 24 nuspojave. Najzastupljenije bile gastrointestinalne smetnje mučnina i povraćanje (N=4; 17%) (Tablica 92).

Tablica 92. Prijavljene nuspojave buprenorfina i njihova učestalost pojave

Nuspojava	N (%)
Mučnina	4 (17)
Povraćanje	4 (17)
Svrbež	2 (8,3)
Eritem	2 (8,3)
Glavobolja	2 (8,3)
Preosjetljivost	2 (8,3)
Umor	1 (4,2)
Štucanje	1 (4,2)
Poremećaj hoda	1 (4,2)
Konstipacija	1 (4,2)
Tromost	1 (4,2)
Iritacija	1 (4,2)
Problem u prianjanju lijeka (flastera)	1 (4,2)
Izloženost tijekom trudnoće	1 (4,2)

4.15 ACETILSALICILNA KISELINA; KLOPIDOGREL HIDROGENSULFAT

U razdoblju od 2007. do 2014. HALMED-u je poslano 10 (1,3% za analgetike) prijava nuspojava za kombinaciju lijekova acetilsalicilna kiselina i klopidogrel hidrogensulfat. Prve prijave nuspojava zabilježene su tek 2010. godine. Od tada različit broj nuspojava prijavljen je svake godine, a samo 2012. nije poslana ni jedna prijava (Tablica 94).

Tablica 94. Broj prijava nuspojava za kombinaciju acetilsalicilne kiseline i klopidogrel hidrogensulfata

Nuspojave	Broj prijava (%)
2010	3 (30)
2011	4 (40)
2012	0
2013	1 (10)
2014	2 (20)

Od 10 prijava 5 (N=50%) ih je klasificirano kao spontane, 4 (40%) su temeljene na literaturi, a 1 (10%) je nastala na temelju kliničkih studija. Veći broj je bilo ozbiljnih nuspojava (N=7; 70%), dok su 3 klasificirane kao nuspojave koje nisu bile opasne za pacijenta.
Farmaceutske tvrtke su poslale veći dio prijava (N=6), a zdravstveni djelatnici su zabilježili 4 prijave.
Od zdravstvenih djelatnika najveći broj prijavljenih slučajeva imali su liječnici (N=6; 60%) dok su ljekarnici i ostali zdravstveni djelatnici imali po 2 prijave (20%).
Različite ustanove su sudjelovale u prijavljivanju nuspojava, a najviše prijava su zabilježile bolnice (N=3) i ljekarne (N=3), dok je po jedna prijava stigla s Medicinskog fakulteta, Klinike ili u jednom slučaju nije navedeno.
Pacijenti kod kojih su se javile nuspojave za kombinaciju lijekova acetilsalicilna kiselina i klopidogrel hidrogensulfat su u većini slučajeva bili odrasli (N=6); 3 su bili starija populacija, a za 1 u bazi HALMED-a nije navedeno kojoj dobnoj skupini pripada. Jednak broj muškaraca i žena su brojili pacijenti s nuspojavama (N=4), a za 2 nije naveden spol.
Putem 10 prijava u analiziranom razdoblju prijavljeno je 24 nuspojave koje su se javile pri istodobnom korištenju lijekova acetilsalicilne kiseline i klopidogrel hidrogensulfata.
Najveći broj nuspojava ogledao se u problemima zgrušavanja krvi (N=11; 46%) (Tablica 95).

Tablica 95. Problemi u zgrušavanju krvi pri korištenju kombinacije lijekova acetilsalicilna kiselina i klopidogrel hidrogensulfat

Nuspojave	**N (%)**
Subduralno krvarenje	2 (8,3)
Krvarenje čira dvanaesnika	2 (8,3)
Duboka venska tromboza	1 (4,2)
Hematokezija	1 (4,2)
Hematom	1 (4,2)
Hematurija	1 (4,2)
Hemoptiza	1 (4,2)
Trombocitopenija	1 (4,2)
Hemoragični šok	1 (4,2)

Ostale nuspojave zauzele su 54% svih nuspojava (N=13). Nuspojave su pogodile kardiovaskularni sustav, GIT, mokraćni sustav, a i utjecale su na opće stanje pacijenta (Tablica 96).

Tablica 96. Ostale prijavljene nuspojave kombinacije lijekova acetilsalicilna kiselina i klopidogrel hidrogensulfat

Nuspojave	**N (%)**
Interakcija lijekova	3 (12)
Akutni infarkt miokarda	1 (4,2)
Zastoj srca	1 (4,2)
Bol u prsima	1 (4,2)
Sinkopa	1 (4,2)
Gastritis	1 (4,2)
Urinarna inkontinencija	1 (4,2)
Kontuzija	1 (4,2)
Nestabilnost	1 (4,2)
Slabost	1 (4,2)
Konfuzno stanje	1 (4,2)

4.16 ACETILSALICILNA KISELINA/ASKORBINSKA KISELINA

Za lijek koji je kombinacija acetilsalicilne kiseline i vitamina C (askorbinska kiselina) kroz razdoblje od 2007. do 2014. HALMED-u je poslano 8 prijava (1%). Svake analizirane godine zabilježena je po jedna prijava (12,5%), dok su 2010. poslane dvije (25%), a 2011. niti jedna prijava nuspojave te kombinacije lijekova. Sve prijave nuspojava bile su spontane.
Tri prijave nuspojava klasificirane su kao ozbiljne, a 4 kao one koje nisu opasne za pacijenta. Za jednu prijavu nije navedeno u koju skupinu pripada po svojoj ozbiljnosti.
Od 8 prijava 5 (62%) su poslali zdravstveni radnici. Za 2 (25%) prijave nije bilo navedeno tko ih je poslao dok je jedna (12%) prijava došla od „ostalih“.
Od zdravstvenih radnika najveći broj nuspojava prijavili su ljekarnici (N=6; 75%). Samo po jednu (12%) prijavu poslali su liječnici i pacijenti ili neki drugi nezdravstveni djelatnici.
Najveći broj prijava došao je iz ljekarni (N=5; 62%). HALMED je imao 2 (25%) prijave, a za jednu (12%) prijavu nije navedeno iz koje ustanove je poslana.
Svi pacijenti kod kojih su se javile nuspojave su bili u odrasloj dobnoj skupini. Veći broj nuspojava kombinacije acetilsalicilna kiselina/askorbinska kiselina zabilježen je kod žena (N=5; 62%); 3 (N=3; 37%) pacijenta bili su muškarci.
Za lijek acetilsalicilna kiselina/askorbinska kiselina putem 8 prijava prijavljeno je ukupno 13 nuspojava. Najveći dio njih zahvatio je kožu i sluznice (N=10; 77%) i u toj skupini zabilježen je po jedan slučaj sljedećih nuspojava: abdominalna bol, edem kapaka, edem usne, edem ždrijela, eritematozni osip, fotosenzitivnost, generalizirani eritem, generalizirani svrbež, svrbeći osip i žulj.
Od ostalih nuspojava zabilježena je po jedna pojava sljedećih: edem oka, oralna parestezija i preosjetljivost.

4.17 FENTANIL CITRAT

Kroz razdoblje od 2007. do 2014. godine HALMED-u je za fentanil u obliku fentanil citrata poslano 7 prijava nuspojava – 0,9% svih prijava nuspojava analgetika u analiziranom razdoblju. U godinama 2007., 2011., 2013., i 2014. nije prijavljena niti jedna nuspojava, 2009. bio je jedan slučaj, a ostale godine bilježe po 2 prijave. Tri prijave nuspojava su spontane, dok ih se 4 temelji na literaturi, tj. na člancima iz stručnih časopisa.

Od 7 prijava nuspojava 5 ih bilježi ozbiljne nuspojave, a 2 nuspojave koje nisu klasificirane kao opasne po pacijentov život.

Farmaceutske tvrtke poslale su 4 prijave, a zdravstveni radnici (fizičke osobe) 2. Za jednu prijavu (N=1; 14%) nije navedeno koje tijelo ju je poslalo.

Od zdravstvenih djelatnika najviše su ih poslali liječnici (N=4), a jednu (N=1) ostali zdravstveni djelatnici. Za 2 slučaja u bazi HALMED-a nije navedeno od čije su strane prijavljeni.

Ustanove iz kojih su stizale prijave su bile bolnica, klinika i dom zdravlja. Svaka ustanova bilježi po jedan slučaj prijave nuspojave. Za ostala 4 slučaja nije navedeno iz koje su ustanove prijave stigle.

Većina pacijenata kod kojih su se javile nuspojave su bili odrasli(N=5; 71%). Jedan pacijent je bilo dijete (14%), a jedno dojenče (14%). Od tih 7 pacijenata 5 (71%) su bile žene, a samo jedan je bio muškarac (14%). Za jednog pacijenta kod kojeg su se javile nuspojave fentanil citrata nije naveden spol.

Putem 7 prijava u razdoblju od 2007. do 2014. prijavljeno je 16 nuspojava pri korištenju lijeka fentanil u obliku fentanil citrata. Najveći broj nuspojava odnosio se na psihičko stanje pacijenta. Nuspojave su se javile i u neurološkom sustavu te gastrointestinalnom traktu i respiratornom sustavu (Tablica 93).

Tablica 93. Nuspojave koje su se javile pri korištenju fentanil citrata i njihova učestalost

Nuspojave	**N (%)**
Samoubojstvo	2 (12)
Agitacija	1 (6,2)
Agresija	1 (6,2)
Hipomanija	1 (6,2)
Psihomotorna hiperaktivnost	1 (6,2)
Nesuradljivost	1 (6,2)
Namjerno predoziranje	1 (6,2)
Astenija	1 (6,2)
Nesanica	1 (6,2)
Vrtoglavica	1 (6,2)
Ukočenost mišića	1 (6,2)
Povraćanje	1 (6,2)
Mučnina	1 (6,2)
Bronhospazam	1 (6,2)
Zatajenje dišnog sustava	1 (6,2)

4.18 ETORIKOKSIB

Za lijek etorikoksib kroz razdoblje od 2007. do 2014. zabilježeno je 6 (0,7% prijava svih analgetika) slučajeva prijava nuspojava. Sve prijave poslane su HALMED-u tijekom 2014. godine te su sve bile spontane.

Uglavnom su nuspojave bile bezopasne (N=5; 83%), dok je samo jedan slučaj (N=1; 17%) nuspojava klasificiran kao ozbiljan. Sve nuspojave su bile prijavljene od strane farmaceutskih tvrtki, a najviše su ih prijavili liječnici (N=5; 83%). Samo jednu prijavu je poslao ljekarnik (N=1; 17%). Naziv ustanova iz kojih su stizale prijave nisu naveden u bazi HALMED-a.

Od 6 pacijenata polovicu su činile žene, a za druge 3 osobe nije naveden spol.

Dva pacijenta su pripadala odrasloj dobnoj skupini, jedan staroj, a za troje pacijenata nije navedeno kojoj populaciji pripadaju.

Putem 6 prijava nuspojava kroz analizirano razdoblje za lijek etorikoksib prijavljeno je 11 nuspojava. Najviše nuspojava zahvatilo je gastrointestinalni trakt (N=4; 36%) te kožu i

sluznice (N=3; 27%). Ostale nuspojave su se odrazile na psihičko stanje pacijenta te na njegov kardiovaskularni i dišni sustav (Tablica 97).

Tablica 97. Nuspojave koje su se javile pri korištenju etorikoksiba u analiziranom razdoblju

Nuspojave	**N (%)**
Nadutost	2 (18)
Disgeuzija	1 (9,1)
Abdominalna bol	1 (9,1)
Edem	1 (9,1)
Osip	1 (9,1)
Suha usta	1 (9,1)
Nemir	1 (9,1)
Halucinacije	1 (9,1)
Parosmija	1 (9,1)
Fluktuacija krvnog tlaka	1 (9,1)

4.19 METAMIZOL NATRIJ

Za lijek metamizol natrij u razdoblju od 2007. do 2014. HALMED je zaprimio 5 (0,6%) prijava nuspojava; 2007., 2009., 2013., 2014. nije prijavljena niti jedna nuspojava. Ostale godine bilježile su po jednu prijavu osim 2008. kada je HALMED zaprimio 2 prijave. Sve prijave bile su spontane te su uglavnom bile bezopasne (N=4; 80%). Samo je jedna prijava (20%) nuspojave klasificirana kao ozbiljna.

Jedini poznati prijavljivači bili su zdravstveni radnici i oni su poslali dvije prijave(N=2; 40%). Za 3 (N=3; 60%) prijave nije navedeno koje tijelo ih je uputilo HALMEDU.

Od zdravstvenih djelatnika najviše prijava je poslao liječnik (N=4; 80%), a samo 1 (20%) ljekarnik. U slanje nuspojava bile su uključene čak 3 bolnice, ljekarna i dom zdravlja.

Od 5 pacijenata kod kojih su prijavljene nuspojave 3 su bili žene, a 2 muškarci.

Većina pacijenata su bili odrasli (N=4; 80%). Samo 1 (20%) pacijent je bio dijete.

Putem 5 prijava prijavljeno je 13 nuspojava koje su se javile pri konzumiranju lijeka metamizol natrij. Nuspojave su zahvatile kožu, krv i kardiovaskularni sustav, gastrointestinalni trakt i ostale (Tablica 98).

Tablica 98. Nuspojave pri korištenju lijeka metamizol natrij kroz analizirano razdoblje

Nuspojave	**N (%)**
Edem na mjestu primjene	1 (20)
Eritem na mjestu primjene	1 (20)
Urtikarija	1 (20)
Alergijski svrbež	1 (20)
Agranulocitoza	1 (20)
Leukopenija	1 (20)
Smanjen arterijski tlak	1 (20)
Parestezija na mjestu primjene	1 (20)
Bol na mjestu primjene	1 (20)
Slabost	1 (20)
Preosjetljivost	1 (20)
Korištenje van indikacije	1 (20)
Mučnina	1 (20)

4.20 PARACETAMOL/PSEUDOEFEDRINKLORID/ASKORBINSKA KISELINA

U razdoblju od 2007. do 20014. HALMED je zaprimio 5 (0,6%) prijava nuspojava za fiksnu kombinaciju lijekova paracetamol/pseudoefedrinklorid/askorbinska kiselina. Nuspojave te kombinacije su zabilježene 2007., 2009., i 2013. godine u kojima je poslana po 1 prijava te 2014. godine 2 prijave.

Sve nuspojave se temelje na utvrđenim obrascima koje su poslali zdravstveni djelatnici ili pacijenti, tj. spontane su. U većini slučajeva nuspojave su bile bezopasne (N=5; 80%), samo je kod jednog pacijenta nuspojava bila klasificirana kao ozbiljna.

Od 5 prijava 4 (N=4; 80%) su ih poslali zdravstveni djelatnici, a za 1 (N=1; 20%) nije navedeno tijelo koje je poslalo. Od zdravstvenih djelatnika 4 (N=4; 80%) ih je prijavio

ljekarnik, a 1 liječnik. Dvije prijave poslale su ljekarne, 1 Zavod za hitnu medicinu, a za 2 slučaja nije navedena ustanova u kojoj je zabilježena nuspojava.

Svi pacijenti kod kojih su se javile nuspojave kombinacije lijekova paracetamol/pseudoefedrinklorid/askorbinska kiselina,a čija je dob u obrascima bila navedena, bili su odrasli (N=4; 80%). Za 1 (N=1; 20%) pacijenta nije bila navedena dobna skupina kojoj pripada. Od 5 pacijenata 3 su bili muškarci, a 2 žene.

Za fiksnu kombinaciju paracetamol/pseudoefedrinklorid/askorbinska kiselina putem 5 prijava u analiziranom razdoblju prijavljeno je 9 nuspojava, od kojih se većina odnosila na nuspojave koje su se javile na koži (Tablica 99). Jedina nuspojava koja se javila, a koja nije pripadala ovoj skupini je bila preosjetljivost (N=1; 11%).

Tablica 99. Nuspojave koje su se javile na koži pri korištenju analiziranog lijeka

Nuspojava	**Broj pojavljivanja (%)**
Svrbež	3 (33)
Edem lica	1 (11)
Eritem	1 (11)
Urtikarija	1 (11)
Generalizirani osip	1 (11)
Osip	1 (11)

5. RASPRAVA

Analizom nuspojava analgetika u ovom istraživanju utvrđeno je da su u razdoblju od 2007. do 2014. zabilježeno 796 prijava nuspojava analgetika. U tom je razdoblju 20 analgetika u HALMED-ovoj bazi prijavljenih nuspojava imalo 5 ili više zabilježenih prijava. Ti su analgetici detaljnije analizirani na temelju godina u kojima su prijave poslane, načina prikupljanja nuspojava, ozbiljnosti, ustanova i osoba koje su nuspojave prijavljivale, karakteristika pacijenata kod kojih su zabilježene nuspojave te vrsta nuspojava.

Nuspojave su važan uzrok morbiditeta i mortaliteta te se procjenjuje da čine 4-6. mjesto na ljestvici najčešćih uzroka smrti u SAD-u godišnje (25).

Stoga je vrlo važno istraživati nuspojave, a također je vrlo važno njihovo ažurno prijavljivanje kad se pojave. Glavni je nedostatak u analizi nuspojava njihovo nedostatno prijavljivanje i stoga je rad na poticanju svih relevantnih dionika da prijave zabilježene nuspojave vrlo važan, usprkos postojanju niza prepreka u tom procesu koje su ranijim istraživanjima prepoznate (25).

Kao relevantne domene u ažurnom prijavljivanju nuspojava navedeni su „znanje“, „vještine“, „uvjerenja o posljedicama“, „motivacija i ciljevi (namjera)“, „društveni utjecaji (norme)“ i „okolišne zapreke“. Kao prepreka prijavljivanju nuspojava opisano je sljedeće: nedostatak znanja o tome što bi trebalo prijaviti, strah od kazne ili kritike, manjak vremena, nedostatan timski rad i manjak aktivne podrške u profesionalnom okruženju od strane uprave i kolega (25).

Osobito je važno pozorno pratiti nuspojave novih lijekova na tržištu jer se na taj način, nakon uvođenja lijeka na tržište, mogu uočiti potencijalno opasne nuspojave koje nisu utvrđene u ranijim fazama kliničkog pokusa. Spontane prijave mogu dati signale koji se kasnije potvrđuju drugim bazama i tužbama pacijenata. Primjer analize za takve znakove upozorenja u novije vrijeme su infarkt miokarda koji uzrokuje rofekoksib te zatajenje srca koje uzrokuje roziglitazon (26). U Hrvatskoj nisu provedena ispitivanja vezana za ažurnost prijavljivanja nuspojava pa je teško spekulirati o točnosti podataka, odnosno u kojoj mjeri se zabilježene nuspojave zaista i prijavljuju HALMED-u.

Studija je provedena upravo za razdoblje od 2007. do 20014. godine jer od 2007. godine HALMED vodi računalnu bazu podataka o nuspojavama. Takvi podatci omogućuju jednostavno pribavljanje podataka o nuspojavama iz baze i njihovu detaljnu analizu. Studija o primjeni tehnologije u otkrivanju nuspojava iz 2003. navodi da su kroz povijest pa do danas

su postojala 3 načina prijavljivanja i praćenja nuspojava. Bolnice su se povijesno oslanjale na spontano prijavljivanje štetnih posljedica lijekova. Taj pristup sustavno podcjenjuje učestalost nuspojava te se otkriva samo manjina nuspojava. Takav način je atraktivan jer jeftin s obzirom na ostale načine prikupljanja štetnih događaja. Bolji pristup je upotreba grafikona za identifikaciju negativnih događaja. Pregled grafikona može otkriti štetne događaje u postavkama istraživanja, no međutim za rutinsku uporabu je preskup. Treći pristup u pronalaženju štetnih događaja je računalno otkrivanje. Ta metoda uglavnom koristi računalne podatke za prepoznavanje signala koji upućuje na moguću prisutnost štetnog događaja. Iako taj pristup još uvijek uključuje upotrebu grafikonu kako bi se potvrdio događaj, to je mnogo jeftinije jer se samo mali dio ljestvice mora pregledati i pregled se može fokusirati. Ključna korist elektroničkih medicinskih zapisa će biti da se oni mogu koristiti za otkrivanje učestalosti nuspojava te razviti metode za smanjenje broj takvih događaja. Razvoj i održavanje računalnog sustava probira uključuje nekoliko koraka. Prvi i najveći korak je prikupljanje podataka o bolesniku u elektroničkom obliku. Drugi korak je primijeniti upite, pravila ili algoritama kako bi pronašli predmete s podacima koje su u skladu sa ispitivanim štetni događajem. Treći korak je utvrditi prediktivnu vrijednost, obično ručni pregled (27).

U ovom istraživanju prijave nuspojava 20 lijekova koji su imali više od 5 prijava nuspojava zauzimaju 75% (N=597) svih prijava nuspojava analgetika u analiziranom razdoblju. Iako su u ovoj analizi lijekovi poredani po količini prijava, broj prijava u nekim slučajevima nije proporcionalan s brojem nuspojava koje su putem tih prijava prijavljeni. Tako je ibuprofen bio lijek koji je u analiziranom razdoblju skupio najviše prijava (N=91) nuspojava. No međutim, diklofenak natrij je bio lijek koji je imao najviše prijavljenih nuspojava (N=206), iako je imao manje prijava (N=83).

U prijavama nuspojava lijekova često se zabilježi više nuspojava kod istoga pacijenta. Za usporedbu, analiza spontanih prijava nuspojava portugalske nacionalne jedinice za farmakovigilanciju pokazuje da je ta jedinica od početka 2001. do kraja 2013. godine zaprimila 2408 prijava koje sadrže ukupno 5749 nuspojava (28).

U 96% (N=572) slučajeva prijavljene nuspojave analgetika su bile sakupljene putem obrazaca koje su ispunjavali zdravstveni radnici ili pacijenti, tj. bile su spontane. Za usporedbu, Alshammari i suradnici su 2015. objavili analizu cjelovitosti prijava nuspojava za sve lijekove u Saudijskoj Arabiji te su zabilježili da je u toj državi u analiziranom razdoblju od 14.873 prijava nuspojava njih 80% bilo spontano (29).

Nuspojave ozbiljne po život pacijenta činile su 43% svih prijava, a za 5 lijekova zabilježene su ozbiljne nuspojave u više od 50% slučajeva. Najveći postotak ozbiljnih nuspojava zabilježen je za lijek fentanil (84%, N=37), a zatim su slijedili kombinacija lijekova acetilsalicilna kiselina i klopidogrel hidrosulfat (78%, N=7), fentanil citrat (71%, N=5), diklofenak kalij (67%, N=8) i fiksna kombinacija kofein/paracetamol/propifenazon/kodein fosfat seskvihidrat (61% N=8).

Portugalski podatci za razdoblje 2001-2013 pokazuju da je među spontanim prijavama nuspojava svih lijekova bilo zabilježeno 55% ozbiljnih nuspojava (28).

Studija iz 2013. istraživala je lijekove koje u pacijenata s više od 45 godina uzrokuju najviše nuspojava. Istraživanja su se bazirala na liječnicima obiteljske medicine. Utvrđeno je da su nuspojave najčešće izazivali opioidni analgetici. Polovica ispitanika imala je blage nuspojave, 40% imalo je umjerene, a 10 % teške. Jedan dio pacijenata je bio i hospitaliziran (30).

Analizom je utvrđeno da su se u 59% (N=352) slučajeva nuspojave javljale kod žena, a da je za taj isti postotak pacijenata 59% (N=354) pripadalo odrasloj dobnoj skupini.

Postoji velik broj objavljenih studija koje su povezivale lijekove i nuspojave te njihovu učestalost, ozbiljnost i ostale karakteristike. Tako je u Francuskoj 2015. godine provedeno istraživanje koje se baziralo na farmakovigilanciji lijekova koji se koriste bez liječničkog nadzora. Promatrano je razdoblje od 2008. do 2014. i uočilo se da je tri četvrtine nuspojava ozbiljno, prosječna dob pacijenta kod kojih se javlja nuspojava 48,8 godina i da ih se više od 50 % javilo kod žena. Najzastupljenije nuspojave su bile gastrointestinalne i neuropsihijatrijske, a lijekovi koji su najčešće izazivali takve nuspojave bili su NSAID, analgetici i benzodiazepini (31).

Još jedno istraživanje iz 2015. u Francuskoj se baziralo na povezivanju lijeka i nuspojave. Ta studija je za cilj imala utvrditi povezanost analgetika i nuspojava te pronaći način za njihovu prevenciju. Studija je sažela sve analgetike i njihove nuspojave u razdoblju od siječnja 2011. do lipnja 2012. Najčešće su se javili poremećaji živčanog sustava, psihijatrijski poremećaji, te poremećaji kože i potkožnog tkiva. Najčešće uključeni analgetici bili su opioidni analgetici: tramadol (sam ili u kombinaciji), morfin, fentanil te analgetik paracetamol. Više od polovice slučajeva bili su ozbiljni i doveli su do hospitalizacije. Zaključeno je da je u 95% slučajeva bila moguća prevencija te da su glavni čimbenici na koje se moglo djelovati, kako bi se spriječile nuspojave, nemarne preporuke za uporabu analgetika i pogrešno propisivanje (32).

U studiji iz 2003. objavljenoj u časopisu JAMA o incidenciji i prevenciji nuspojava u ambulantama od svih identificiranih nuspojava lijekova njih 27,6% smatra da su se mogle spriječiti. A najčešće su to bili bubrežni, gastrointestinalni, hemoragični, metabolički/endokrini i neuropsihijatrijski štetni događaji. Neopioidni analgetici su bili treća najzastupljenija skupina lijekova čije su se nuspojave mogle spriječiti. Najčešće su se greške javljale pri propisivanju i praćenju bolesnikove terapije, ali i pogreške pri pridržavanju terapije su bile česte. Od nuspojava lijekova 38 % su kategorizirani kao ozbiljne (33).

U nacionalnoj studiji koja je provedena u SAD-u 2003. godine zaključeno je da su mnogi pacijenti imali nuspojave tijekom tranzicije iz bolnice do kuće. Prema rezultatima te studije, gotovo jedan od pet pacijenata iskusio štetni događaj tijekom prijelaza iz bolnice u kuću. Činjenica iz ove studije da su ljudi koji izlaze iz bolnice podložnija javljanju nuspojava od ostalih pacijenata govori kako su neke populacije ugroženije od drugih što se tiče nuspojava. Uz to u studiji je došlo i do zaključka da jedna trećina štetnih događaja se mogla prevenirati . Druga trećina je bila neizbježna, ali se njihova težina mogla smanjiti da su se ranije provele korektivne akcije. Navedeno je da se promjene u sustavu trebaju usredotočiti na četiri područja u cilju sprječavanja nuspojava: na procjenu bolesnika u trenutku otpusta, poduku bolesnika o lijekovima u terapiji, nuspojavama i što učiniti ako se specifični problemi razviju, poboljšanju praćenja terapije i poboljšanju praćenje pacijentovog 'ukupnog' stanja (34). Još jedno istraživanje koje je potvrdilo da su određene skupine specifičnije za javljanje nuspojava, ali i za prevenciju je studija iz 2000. godine u kojem su se istraživale nuspojave te se utvrđivala učestalost i vrsta onih koje su se mogle spriječiti. Zaključeno je da je veći broj nuspojava mogao biti spriječen kod starijih bolesnika zbog složenosti njihove kliničke slike te da su nuspojave i medikacijske greške glavna meta kod sprječavanja štetnih događaja (35).

Od ukupnih prijava nuspojava 42% (N=252) poslali su ljekarnici, a 43% (N=257) liječnici. Iz ljekarni je stiglo 235 prijava, 39 % prijava analiziranih lijekova. Te brojke ukazuju na ključnu važnost ljekarnika u bilježenju nuspojava.

Studija o društvenim utjecajima na američke ljekarnike vezano za prijavljivanje nuspojava pokazala je da većina anketiranih ima namjeru prijaviti ozbiljne nuspojave koje uoče, te da su za prijavljivanje nuspojava najvažniji utjecaji koji dolaze od strane referentnog regulatornog tijela koje bilježi nuspojavu, pacijenata, upravitelja ljekarni te bolnica. Ženski spol, manji broj godina radnog staža i bolje poznavanje procesa prijavljivanja nuspojave bili su povezani s većim iskazom namjere prijave nuspojava (36).

Američka studija objavljena 2003., koja je uključila 377 ljekarnika, pokazala je da većina ljekarnika (67,9%) nikad nije prijavila nuspojave regulatornom tijelu. Većina ljekarnika (65,7%) je za sebe izjavila da nemaju dovoljno znanja o procesu prijave nuspojava te su na procjeni znanja iskazali poznavanje postavljenih pitanja u rasponu od 56 do 96%. Dob i godine iskustva bili su negativno povezani sa znanjem o procesu prijave nuspojava. Ta je studija zaključila da ljekarnicima treba više edukacije, svjesnosti i praktičnog rada na prijavljivanju nuspojava (37).

Disertacija obranjena u Hrvatskoj 2010. analizirala je upravo informiranost ljekarnika o poznavanju važnosti nuspojava, i općenito informiranost ljekarnika o farmakovigilancijskom sustavu u Hrvatskoj te osobnim razlozima ljekarnika za neprijavljivanje nuspojava. U istraživanju je sudjelovalo 471 magistar farmacije, uglavnom zaposleni u ljekarni. Rezultati istraživanja pokazali su dostatnu informiranost ljekarnika o nuspojavama i zakonskoj obvezi prijavljivanja nuspojava, ali da je usprkos tome broj prijava nuspojava od strane ljekarnika malen. Nakon radionica HALMED-a namijenjenih ljekarnicima zabilježeno je povećanje broja nuspojava ljekarnika s 0,6% koliko je iznosio prije 2006. godine na 22% u prvih 6 mjeseci 2006. godine. Ta je studija pokazala da edukacija i informiranost ljekarnika može povećati broj prijava nuspojava među njima. Upitani za razloge neprijavljivanja nuspojava ljekarnici su najčešće naveli da su zabilježili nuspojavu koja je već poznata za određeni lijek, te da pacijent koristi više lijekova istodobno i da stoga nije moguće utvrditi uzročnu povezanost neke nuspojave s određenim lijekom. Također je dio ljekarnika naveo da ne poznaju način prijave nuspojava (38).

Ljekarnici imaju ključnu ulogu u farmakovigilanciji (39) i stoga je važno ulagati u njihovo znanje i vještine vezano za prijave nuspojava, koje su i zakonska obveza.

Najveći broj nuspojava analgetika u ovom istraživanju zabilježen je na koži i sluznicama. Od 20 lijekova kod 11 je nuspojava na koži bila najučestalija. Zatim su slijedile gastrointestinalne smetnje koje su bile najučestalije u 5 lijekova, a to su bili opioidni analgetici tramadol, kombinacija tramadola i paracetamola, buprenorfin, nesteroidni protuupalni analgetici deksketoprofentrometamol i piroksikam te inhibitor COX 2 etorikoksib. Problemi s krvi i zgrušavanjem krvi javilo se kao najučestalije kod kombinacije lijeka acetilsalicilna kiselina i klopidogrela, a psihijatrijski problemi kod opioidnog analgetika fentanila u obliku fentanil citrata. Jedini lijek kod kojeg je zabilježen smrtni ishod kao nuspojava bio je fentanil te je za taj lijek to bila najučestalija nuspojava.

Istraživanje iz 2002. godine imalo je za cilj opisati i klasificirati pogreške i nuspojave koje se mogu spriječiti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Istraga je izvršena tako da se analizirala literatura i vršio sustavni pregled. Obrada rezultata iz istraživanja doveli do klasifikacije 3 glavne kategorije štetnih događaja koji se mogu spriječiti,a to su pogreške u dijagnozi, liječenju i preventivi. Pogreške u procesu liječenja su razvrstane u 4 kategorije: liječnik, komunikacija, administracija i dijelove procesa koji su izvan procesa liječenja (engl. *blunt end*). Međutim to istraživanje je imalo mana jer nije sadržavalo studije koje su uključivale pacijente, korisnike ili neke druge zdravstvene djelatnike (40).

U istraživanju koje je provedeno među liječnicima obiteljske medicine 2002. godine u SAD-u o medicinskim pogreškama u obiteljskoj praksi došlo se do zaključka da se medicinske pogreške u obiteljskoj praksi razlikuju od onih koje su se javile u bolnicama. Medicinske pogreške u obiteljskoj praksi se javljaju u administrativnom sustavu, u dijagnozama, nastaju kao rezultat nedostataka u znanju i vještinama te kao medikacijske pogreške. Zaključeno je da naizgled trivijalni problemi zdravstvenog sustava u primarnoj brizi ponekad mogu naškoditi, pa čak i ubiti pacijente. Od 344 izvješća o medicinskim greškama koje su podnijeli liječnici obiteljske medicine više od polovice je imalo negativne posljedice, 10 ih je dovelo do hospitalizacije,a čak jedan pacijent je umro. Zbog toga je razvijena taksonomija medicinskih pogrešaka u obiteljskoj praksi kao alat za poboljšanje skrbi o pacijentu i predlaže prioritetna područja za korektivne mjere (41).

6. ZAKLJUČAK

Zaključci istraživanja su:

1. Broj prijava nuspojava kroz razdoblje od 2007. do 2014. se povećavao.
2. Najčešće prijave nuspojava odnose se na pojedinačne lijekove, a ne kombinacije analgetika.
3. Najčešće su nuspojave prijavljivali liječnici, a ljekarnici su bili na drugom mjestu sa svega nekoliko prijava manje u odnosu na liječnike.
4. Većina nuspojava prijavljena je spontanim putem preko odgovarajućih obrazaca koje ispunjavaju pacijenti ili zdravstveni djelatnici.
5. Nuspojave se najčešće javljaju kod žena i to odrasle dobi.
6. Najčešće nuspojave opioidnih i neopioidnih analgetika zabilježene su na koži i sluznicama.
7. Ozbiljne nuspojave su najčešće rezultat djelovanja opioidnih analgetika.

7. LITERATURA

1. IASP Taxonomy. International Association for the Study of Pain. Dostupno na: http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Pain.
2. Pain management. Pathophysiology & Clinical Implications. University of Wisconsin School of Medicine. Dostupno na: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.3.html.
3. Pain management. Basic Definitions & Clinical Implications. University of Wisconsin School of Medicine. Dostupno na: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.1.html.
4. Chronic pain. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Dostupno na: http://www.ninds.nih.gov/disorders/chronic_pain/chronic_pain.htm.
5. Kopf. A, Patel NB. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. Physiology of Pain. Dostupno na: http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Guide_to_Pain_Management_in_Low-Resource_Settings.pdf.
6. Pain: Hope Through Research. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Dostupno na: http://www.ninds.nih.gov/disorders/chronic_pain/detail_chronic_pain.htm#278573084.
7. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Archives of neurology. 2003;60:1524-34.
8. Pain management. Pain Management Tables. University of Wisconsin School of Medicine. Dostupno na: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/tables.html?panel=0.
9. Nociceptive pain. IASP Taxonomy. International Association for the Study of Pain. Dostupno na: http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Nociceptivepain.
10. Pain management. Classification of pain. University of Wisconsin School of Medicine. Dostupno na: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.4.html.
11. Introduction to Chronic Pain. Definitions and Types of Pain. Department of Pain Medicine and Palliative Care. Dostupno na: http://www.healingchronicpain.org/introduction/definitions.
12. Neuropathic pain. IASP Taxonomy. International Association for the Study of Pain. Dostupno na: http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Neuropathicpain.
13. Conditions A to Z. Acute Pain. American Chronic Pain Association. Dostupno na: http://www.theacpa.org/condition/acute-pain.

14. Pain management. Treatment Planning - Introduction. University of Wisconsin School of Medicine. Dostupno na: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session4.1.html.
15. Conditions A to Z. Chronic Pain. American Chronic Pain Association. Dostupno na: http://www.theacpa.org/condition/chronic-pain
16. Pain management. Treatment Planning Principles & Methods. Dostupno na: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session4.4.html.
17. Hrvatsko društvo za liječenja boli. Smjernice za liječenje akutne boli. Dostupno na: http://www.hdlb.org/publikacije/smjernice-za-lijecenje-akutne-boli/.
18. Slater D, Kunnathil S, McBride J, Koppala R. Pharmacology of nonsteroidal antiinflammatory drugs and opioids. Seminars in interventional radiology. 2010;27:400-11.
19. Hrvatsko društvo za liječenje boli. Smjernice za farmakološko liječenje neuropatske boli. Dostupno na: http://www.hdlb.org/publikacije/publikacije-za-zdravstvene-djelatnike/smjernice-za-farmakolosko-lijecenje-neuropatske-boli/.
20. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Farmakovigilancija. Dostupno na: http://almp.hr/?ln=hr&w=farmakovigilancija.
21. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000;356:1255-9.
22. Fishman SM. Opioid side effects, addiction, and anti-inflammatory medications. Journal of pain & palliative care pharmacotherapy. 2005;19:51-5.
23. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. Pain physician. 2008;11:S105-20.
24. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Medicinska naklada, Zagreb. 2013.
25. Mirbaha F, Shalviri G, Yazdizadeh B, Gholami K, Majdzadeh R. Perceived barriers to reporting adverse drug events in hospitals: a qualitative study using theoretical domains framework approach. Implement Sci. 2015;10.
26. I AW, Pratt NL, Kalisch LM, Roughead EE. Comparing time to adverse drug reaction signals in a spontaneous reporting database and a claims database: a case study of rofecoxib-induced myocardial infarction and rosiglitazone-induced heart failure signals in Australia. Drug safety. 2014;37:53-64.
27. Bates DW, Evans RS, Murff H, Stetson PD, Pizziferri L, Hripcsak G. Detecting adverse events using information technology. J Am Med Inform Assn. 2003;10:115-28.

28. Batel-Marques F, Mendes D, Alves C, Penedones A, Dias P, Martins A, et al. [Pharmacovigilance in Portugal: Activity of the Central Pharmacovigilance Unit]. Acta medica portuguesa. 2015;28:222-32.
29. Alshammari TM, Al-Kathiri WH, Le Louet H, Aljadhey HS. Completeness of adverse drug reactions reports of the Saudi adverse event reporting system. Saudi medical journal. 2015;36:821-8.
30. Miller GC, Valenti L, Britt H, Bayram C. Drugs causing adverse events in patients aged 45 or older: a randomised survey of Australian general practice patients. BMJ open. 2013;3:e003701.
31. Berreni A, Montastruc F, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Abadie D, Durrieu G, et al. Adverse drug reactions to self-medication: a study in a pharmacovigilance database. Fundamental & clinical pharmacology. 2015;29:517-20.
32. Cazacu I, Miremont-Salame G, Mogosan C, Fourrier-Reglat A, Loghin F, Haramburu F. Preventability of adverse effects of analgesics: analysis of spontaneous reports. European journal of clinical pharmacology. 2015;71:625-9.
33. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. Jama-J Am Med Assoc. 2003;289:1107-16.
34. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. Ann Intern Med. 2003;138:161-7.
35. Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. BMJ. 2000;320:741-4.
36. Gavaza P, Brown CM, Lawson KA, Rascati KL, Steinhardt M, Wilson JP. Effect of social influences on pharmacists' intention to report adverse drug events. Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA. 2012;52:622-9.
37. Gavaza P, Brown CM, Lawson KA, Rascati KL, Wilson JP, Steinhardt M. Texas pharmacists' knowledge of reporting serious adverse drug events to the Food and Drug Administration. Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA. 2011;51:397-403.
38. Ivančičević I. Istraživanje značajki prijavljivanja nuspojava u farmakovigilancijskom sustavu Republike Hrvatske. Diplomski rad. Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu. Dostupno na: https://bib.irb.hr/prikazi-rad?&rad=496595. 2010.

39. Sanchez I, Amador C, Plaza JC, Correa G, Amador R. [Assessment of an active pharmacovigilance system carried out by a pharmacist]. Revista medica de Chile. 2014;142:998-1005.
40. Elder NC, Dovey SM. Classification of medical errors and preventable adverse events in primary care: a synthesis of the literature. The Journal of family practice. 2002;51:927-32.
41. Dovey SM, Meyers DS, Phillips RL, Jr., Green LA, Fryer GE, Galliher JM, et al. A preliminary taxonomy of medical errors in family practice. Quality & safety in health care. 2002;11:233-8.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Analizirati nuspojave neopioidnih i opioidnih analgetika koje su prijavljene Hrvatskoj Agenciji za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od 2007. do 2014. godine.

Materijal i metode: Podatci o nuspojavama analgetika dobiveni su od HALMED-a. Odnose se na nuspojave opioidnih i neopioidnih analgetika zaprimljene u osmogodišnjem razdoblju od početka 2007. do kraja 2014. godine. Prikupljeni su sljedeći podatci: generičko ime lijeka, godina prijave nuspojave, vrsta prijave, je li nuspojava kategorizirana kao ozbiljna ili ne, ustanova u kojoj je prijavljena nuspojava, kvalifikacija osobe koja je prijavila nuspojavu, godina rođenja i dobna skupina pacijenta, spol pacijenta, vrsta reakcije. Prikupljeni podatci bili su anonimizirani i nisu sadržavali nikakve osobne podatke pacijenata koji bi omogućili njihovu identifikaciju. Svi podatci ubačeni su u elektroničke tablice i analizirani su pomoću deskriptivne statistike.

Rezultati: U analiziranom razdoblju zabilježeno je 796 prijava nuspojava analgetika, od čega 365 (46%) ozbiljnih nuspojava i 424 (53%) ostalih nuspojava. Ukupni broj prijava nuspojava kroz analizirano razdoblje se kontinuirano povećavao te se čak 2014. utrostručio s obzirom na 2007. godinu. Pet i više prijava zabilježeno je za 20 analgetika, koji su detaljnije analizirani. Tih dvadeset lijekova činilo je ukupno 597 (75%) prijava nuspojava analgetika u analiziranom razdoblju. Među tih 20, najčešće prijave nuspojava odnosile su se na pojedinačne lijekove (N=16; 80%). Najviše nuspojava su prijavljivali liječnici (N=257; 43%), a ljekarnici su bili na drugom mjestu sa svega nekoliko prijava manje u odnosu na liječnike (N=252; 42%). Većina nuspojava (N=572; 96%) prijavljena je spontanim putem preko odgovarajućih obrazaca koje ispunjavaju pacijenti ili zdravstveni djelatnici. Nuspojave su se u najvećem broju javile kod žena (N=352; 59%) i najčešće su se javljale u odrasle dobi (N=354; 59%). Najčešće nuspojave opioidnih i neopioidnih analgetika zabilježene su na koži i sluznicama, a ozbiljne nuspojave su najčešće rezultat djelovanja opioidnih analgetika.

Zaključci: Broj prijava nuspojava analgetika kontinuirano se povećava i velik broj prijava odnosi se na ozbiljne nuspojave. Potrebno je provesti još istraživanja na tu temu kako bi zdravstveni djelatnici, ali i sami pacijenti znali odrediti prikladniju terapiju, tj. terapiju koja će prouzrokovati što manje nuspojava. Kako bi praćenje lijekova i nuspojava bilo uspješnije potrebno je zdravstvene djelatnike, ali i same pacijente educirati i poticati na prijavu nuspojava.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Adverse events of non-opioid and opioid analgesics reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices from 2007 to 2014.

Objectives: To analyze the adverse events (AEs) of non-opioid and opioid analgesics that have been reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) from 2007 to 2014.

Patients and Methods/material and Methods: Information about AEs of analgesics were obtained from the HALMED. The following data were collected: generic name, year of the AE report, type of report , was it as a serious AE or not, institution in which AE was reported, the qualifications of the person who reported AE, the patient's date of birth and age group, sex, type of AE. Prior to analysis data were anonymized, and any personal information removed, so patients could not be identified. All data were inserted into the electronic spreadsheets and descriptive statistics was calculated.

Results: There were 796 AEs of analgesics reported in the analyzed period, among which 365 (43%) were serious AEs. Total number of AE reports was continuously increasing during the analyzed period, and in year 2014 this number was three times higher compared to 2007. There were 20 analgesics that had ≥5 reports, and these were analyzed in more detail. AE reports of those 20 analgesics made 597 (75%) of all AE reports for analgesics. The most common adverse reaction reports of those 20 analgesics referred to individual drugs (N=16; 80%). Most of the AE reports were filed by physicians (N=257; 43%). Pharmacists were in second place with only a few reports less than physicians (N=252; 42%). Most side effects (N=572; 96%) were reported spontaneously through appropriate forms by patients or health professionals. AEs were mostly commonly reported in women (N=352; 59%) and most of them have occurred in adults (N=354; 59%). The most common AEs of opioid and non-opioid analgesics have been reported on the skin and mucous membranes. Most serious AEs were result of action of opioid analgesics.

Conclusion: Number of AE reports is continuously increasing and a considerable number of them refers to serious AEs. More research in this field is necessary so that health care professionals and patients can choose the appropriate therapy that will cause less AEs. To keep better track of medications and AEs it is necessary to educate and encourage health professionals and patients in reporting side effects.

10. ŽIVOTOPIS

Osobne informacije:

Ime i prezime: Petra Jurkić

Adresa stanovanja: Dubrovačka 23, 21000 Split, Hrvatska

Broj telefona: 0915968497

Elektronička pošta: petra.jurkic@gmail.com

Datum rođenja: 21. rujna 1991.

Državljanstvo: Hrvatsko

Obrazovanje i osposobljavanje:

2010. – 2015. Kemijsko-tehnološki i Medicinski fakultet, smjer Farmacija

2006. – 2010. Matematička gimnazija (III. gimnazija), Split

1998. – 2006. Osnovna škola Plokite, Split

Radno iskustvo:

3. 2015. – 9. 2015. Stručno osposobljavanje u Ljekarne Splitsko-dalmatinske županije