

Utjecaj lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilima

Vugec Mihok, Jasminka

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:827079>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Jasminka Vugec Mihok

UTJECAJ LIJEKOVA NA SPOSOBNOST
UPRAVLJANJA MOTORNIM VOZILIMA

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Jasminka Vugec Mihok

UTJECAJ LIJEKOVA NA SPOSOBNOST
UPRAVLJANJA MOTORNIM VOZILIMA

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc.dr.sc. Petra Turčić

Specijalistički rad obranjen je dana 11. studenoga 2019. na Farmaceutsko –biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, doc.

2. Dr. sc. Petra Turčić, doc.

3. Dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, znanstv. sur.

Rad ima 102 listova.

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem se doc.dr.sc. Petri Turčić na nesebičnom zalaganju i stručnoj pomoći pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, suprugu i kćeri, na beskonačnom strpljenju i podršci prilikom izrade ovog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj rada je pretraga odobrenih informacija o lijeku i istraživanje znanja i ponašanja pacijenata koji primjenjuju lijekove s potencijalnim utjecajem na sposobnost upravljanja motornim vozilima.

Ispitanici i metode

Lista lijekova koji su uključeni u analizu utvrđena je pretraživanjem baze lijekova prema kriterijima ATK skupine, režima izdavanja i naziva lijeka Agencije za lijekove i medicinske proizvode s datumom 30.03.2018.

Istraživanje je provedeno u razdoblju od 01.07.2018. do 30.09.2018. u ljekarničkoj jedinici Gradske ljekarne Zagreb. Obuhvaćene su odrasle osobe koje aktivno sudjeluju u prometu u svojstvu vozača motornog vozila, a propisan im je ili koriste barem jedan lijek koji može imati utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima. U istraživanju je sudjelovalo 130 ispitanika. Za svrhu istraživanja konstruiran je anketni upitnik koji sadrži 19 pitanja i obuhvaća opće podatke (spol, dob, stupanj obrazovanja), podatke o sudjelovanju u prometu, informiranosti o lijekovima te samoprocjeni ispitanika o utjecaju lijekova na njihovu sposobnost upravljanja motornim vozilima. U obradi podataka koristila se deskriptivna statistika, uz grafički ili tablični prikaz.

Rezultati

U sklopu ovog rada analizirali smo utjecaj 355 djelatnih tvari u lijekovima prisutnim u prometu u Republici Hrvatskoj koji su namijenjeni za kroničnu (uključujući i kronično-intermitentnu) primjenu u vanbolničkom liječenju kod odraslih osoba. Od ukupnog broja analiziranih lijekova njih 105 (29,6%) nema utjecaj na sposobnost upravljanja motornim

vozilom ili je taj utjecaj zanemariv. Slab utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom ima 165 analiziranih djelatnih tvari (46,5%), umjeren njih 54 (15,2%), a značajan 31 (8,7%).

Temeljem rezultata ispitivanja u koje smo uključili vozače koji uzimaju lijekove s potencijalnim utjecajem na sposobnost upravljanja motornim vozilom utvrdili smo da su ispitanici tog potencijala svjesni, međutim svega polovina ih je tu informaciju primila od strane zdravstvenog djelatnika, liječnika ili ljekarnika. Od ovih pacijenata samo je njih 20% promijenilo svoje ponašanje (učestalost upravljanja motornim vozilom, način uzimanja lijeka).

Zaključci

Obzirom na prikazane rezultate može se zaključiti da pacijenti podcjenjuju rizike povezane s lijekovima koji mogu utjecati na vožnju, te je od izuzetnog značaja unaprijediti komunikaciju zdravstvenih radnika i pacijenata o rizicima povezanim s primjenom tih lijekova.

Ključna ljekarnička uloga je osiguravanje sigurne i učinkovite primjene lijekova, stoga bi u svakodnevnom ljekarničkom radu svakako trebalo obratiti pozornost na potencijal lijekova s utjecajem na sposobnost upravljanja motornim vozilima te pacijentu dati jasne i nedvosmislene preporuke o načinu primjene ovih lijekova.

SUMMARY

Objective

The aim of the paper is to search for approved drug information and to investigate the knowledge and behaviour of patients who administer drugs with a potential impact on the ability to drive a motor vehicle.

Subjects and methods

The list of medicinal products included in the analysis has been established by searching the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia medicines database according to the criteria of the ATC Classification, the dispensing regimen, and the name of the medicine as of March 30, 2018.

The research was conducted in the period from 1 July 2018 to 30 September 2018 at the pharmacy unit of Gradska ljekarna Zagreb (Zagreb City Pharmacy). It included 130 adults who are active road users as drivers of motor vehicles and who have prescriptions or are actively using at least one medicine that can impact their ability to drive motor vehicles. A questionnaire containing 19 questions was designed for the research, covering general information (gender, age, education level), information on road use, awareness of medicines used and respondents' self-evaluation of the medicine's influence on their ability to drive a motor vehicle. The data were processed by descriptive statistics, with graphs and tables.

Results

The paper analyses the impact of 355 active ingredients in medicinal products on the market in the Republic of Croatia intended for chronic (including chronic intermittent) use in outpatient treatment of adults. Of the total number of analysed substances, 105 (29.6%) have no impact on the ability to drive motor vehicles or have negligible impact. 165 (46.5%)

analysed active ingredients have poor impact on driving motor vehicles, 54 (15.2%) have moderate impact, and 31 (8.7%) have significant impact on driving motor vehicles.

Based on the results of the research that included drivers who take medicines with potential impact on their ability to drive motor vehicles, we have established that the respondents are aware of the said potential; however, just half of the respondents have received the information about the medicine having the potential to impact their ability to drive from a healthcare professional, physician, or pharmacist. Only 20% of all respondents have modified their behaviour (frequency of driving motor vehicles, ways of taking their medicine).

Conclusions

Given the results, it can be concluded that patients underestimate the risks associated with medicines which can have an impact on their driving, and that it is extremely important to improve the communication between healthcare professionals and patients regarding the risks associated with taking these medicines.

The pharmacist's key role is to ensure safe and effective use of medicines; therefore, more emphasis in the daily work of pharmacists should be placed on the potential of medicinal products which have an impact on the patient's ability to drive motor vehicles, as well as on providing clear and unambiguous recommendations on taking these medicinal products.

SADRŽAJ

| | |
|--|-----------|
| 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA | 9 |
| 1.1. SIGURNOST CESTOVNOG PROMETA | 9 |
| 1.2. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA SPOSOBNOST UPRAVLJANJA MOTORNIM VOZILOM | 10 |
| 1.3. POSTOJEĆI SUSTAVI KATEGORIZACIJE LIJEKOVA PREMA UTJECAJU NA SPOSOBNOST UPRAVLJANJA VOZILIMA | 11 |
| 1.4. LIJEKOVI U PROMETU U REPUBLICI HRVATSKOJ | 14 |
| 1.5. PROCJENA UTJECAJA LIJEKOVA NA SPOSOBNOST UPRAVLJANJA MOTORNIM VOZILOM | 17 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA | 20 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 21 |
| 4. REZULTATI | 23 |
| 4.1. LIJEKOVI S UČINKOM NA PROBAVNI SUSTAV I MIJENU TVARI (ATK A) | 23 |
| 4.1.1. ANTIDIJABETICI | 27 |
| 4.2. LIJEKOVI S UČINKOM NA KRV (ATK B) | 31 |
| 4.3. LIJEKOVI S UČINKOM NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV (ATK C) | 32 |
| 4.3.1. PRIPRAVCI S UČINKOM NA SRCE (ATK C01) | 33 |
| 4.3.2. ANTIHIPERTENZIVI (ATK C02) | 36 |
| 4.3.3. DIURETICI (ATK C03) | 37 |
| 4.3.4. PERIFERNI VAZODILATATORI (ATK C04) | 38 |
| 4.3.5. BLOKATORI BETA-ADRENERGIČKIH RECEPTORA (ATK C07) | 38 |
| 4.3.6. BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA (ATK C08) | 38 |
| 4.3.7. PRIPRAVCI ZA RENIN-ANGIOTENZINSKI SUSTAV (ATK C09) | 39 |
| 4.3.8. HIPOLIPEMICI (ATK C10) | 39 |
| 4.4. PRIPRAVCI S UČINKOM NA KOŽU (ATK D) | 40 |
| 4.5. PRIPRAVCI S UČINKOM NA UROGENITALNI SUSTAV I SPOLNI HORMONI (ATK G) | 41 |
| 4.6. SUSTAVNI HORMONSKI PRIPRAVCI, IZUZEV SPOLNIH HORMONA (ATK H) | 43 |
| 4.7. ANTIBIOTICI ZA LIJEČENJE SUSTAVNIH INFEKCIJA (ATK J) | 45 |
| 4.8. PRIPRAVCI ZA LIJEČENJE ZLOĆUDNIH BOLESTI I IMUNOMODULATORI (ATK L) | 46 |
| 4.9. PRIPRAVCI S UČINKOM NA KOŠTANO-MIŠIĆNI SUSTAV (ATK M) | 47 |
| 4.10. PRIPRAVCI S UČINKOM NA ŽIVČANI SUSTAV (ATK N) | 49 |
| 4.10.1. ANESTETICI (ATK N01) | 50 |
| 4.10.2. ANALGETICI (ATK N02) | 51 |
| 4.10.3. ANTIEPILEPTICI (ATK N03) | 52 |
| 4.10.4. ANTIPARKINSONICI (ATK N04) | 53 |
| 4.10.5. PSIHOLEPTICI (ATK N05) | 54 |
| 4.10.6. PSIHOANALEPTICI (ATK N06) | 60 |
| 4.11. INDIJSKA KONOPLJA | 62 |
| 4.12. PRIPRAVCI S UČINKOM NA RESPIRATORNI SUSTAV (ATK R) | 64 |
| 4.13. PRIPRAVCI S UČINKOM NA OSJETILA (ATK S) | 66 |
| 4.14. SVIJEŠT VOZAČA O UTJECAJU LIJEKOVA NA SPOSOBNOST UPRAVLJANJA MOTORNIM VOZILIMA | 68 |
| 4.14.1. OPĆE INFORMACIJE | 68 |

| | | |
|-----------|------------------------|------------|
| 4.14.2. | SUDJELOVANJE U PROMETU | 70 |
| 4.14.3. | LIJEKOVI I VOŽNJA | 76 |
| 5. | RASPRAVA | 87 |
| 6. | ZAKLJUČAK | 91 |
| 7. | LITERATURA: | 92 |
| 8. | ŽIVOTOPIS | 100 |

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Sigurnost cestovnog prometa

Prometne nesreće jedan su od vodećih uzroka smrti i onesposobljenosti u svijetu. Godišnje je oko 1,35 milijuna smrti u svijetu posljedica prometnih nesreća, dok oko 50 milijuna osoba zadobiva teške ozljede koje uzrokuju invalidnost (1). Na sigurnost cestovnog prometa utječu infrastrukturne značajke, odnosno tehničko rješenje prometnice, značajke vozila kojim se upravlja, ali i osobine pojedinca koji sudjeluje u prometu. Procjenjuje se da je 30% teških prometnih nesreća uzrokovano kršenjem prometnih pravila i rizičnim ponašanjem, dok je većina posljedica nenamjerne pogreške ili pogrešne procjene inače savjesnog vozača (2).

Zbog javnozdravstvenog značaja, ali i činjenice da se velik broj prometnih nesreća može spriječiti, Svjetska zdravstvena organizacija i Ujedinjeni narodi istaknuli su potrebu za ulaganjem značajnijih napora u području njihove prevencije. Stoga je Generalna skupština Ujedinjenih naroda na svojoj 64. sjednici usvojila rezoluciju kojom proglašava Desetljeće akcije za sigurnost cestovnog prometa za razdoblje 2011. - 2020. godine (A/64/255) čiji je cilj smanjiti broj smrtno stradalih u prometu za 50% (3). Smanjenje smrtnosti za 50 posto do 2020. godine navodi se i u Ciljevima održivog razvoja UN-a (cilj 3. 6) (4).

Tijekom 2017. godine prosječno je u članicama Europske unije u prometnim nesrećama smrtno stradalo 50 osoba na milijun stanovnika (5). Hrvatski je prosjek gotovo dvostruko viši, s 98 smrtno stradalih osoba na milijun stanovnika u 2017. godini (6). Stoga je smanjivanje učestalosti prometnih nesreća do kojih dolazi uslijed vožnje pod utjecajem alkohola, droga ili lijekova jedan od javnozdravstvenih prioriteta.

1.2. Čimbenici koji utječu na sposobnost upravljanja motornim vozilom

Vožnja motornog vozila složena je radnja za čije su izvođenje potrebne odgovarajuće kognitivne i psihomotorne sposobnosti (budnost, koncentracija, primjereno vrijeme reakcije, oštrina vida). Mnogobrojne bolesti i stanja mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Pritom je potrebno razlikovati akutna stanja koja privremeno mogu utjecati na sposobnosti upravljanja motornim vozilima (npr. fraktura kostiju) od ozbiljnih stanja koja srednje- ili dugoročno mogu narušiti te sposobnosti, kao što su srčane bolesti, cerebrovaskularne i neurološke bolesti.

Tablica 1. Neka medicinska stanja/bolesti koja mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom (7)

| Medicinsko stanje/bolest | Čimbenik koji može povećati rizik od sudjelovanja u prometnoj nesreći |
|---------------------------|---|
| Epilepsija | Rizik od napadaja |
| Kardiovaskularne bolesti | Povišeni dijastolički krvni tlak (>95 mm Hg), ponavljajuća sinkopa, dvije ili više tranzitorne ishemijske atake |
| Šećerna bolest | Hipoglikemija |
| Psihijatrijski poremećaji | Poremećaji ponašanja, zloupotreba alkohola i droga |
| Demencija | Kognitivni poremećaji |
| Poremećaji spavanja | Somnolencija |
| Bolesti oka | Poremećaji vida |

Da vožnja pod utjecajem alkohola povećava rizik od sudjelovanja u prometnoj nezgodi dokazano je još tijekom šezdesetih godina prošlog stoljeća, a tada su utvrđene i osnove za procjenu navedenog rizika ovisno o koncentraciji alkohola u krvi vozača koji je sudjelovao u nezgodi (8). Međutim, sve se češće upozorava i na potencijalni utjecaj lijekova na sposobnost upravljanja vozilima i mogući utjecaj farmakoterapije na sigurnost u prometu. No, za razliku od alkohola i droga, za lijekove koji se primjenjuju u liječenju i kontroli akutnih te kroničnih

stanja i bolesti nedostaju jasne smjernice i univerzalna kategorizacija s obzirom na njihov utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, nisu jasne korelacije između koncentracije lijeka u krvi vozača i rizika za sudjelovanje u prometnoj nezgodi, a preporuke za optimalne intervale primjene lijeka s obzirom na planiranu vožnju rijetko su dostupne (9).

1.3. Postojeći sustavi kategorizacije lijekova prema utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima

Prema Direktivi Vijeća Europe 83/570/EEC od 26. listopada 1983. godine, Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) mora sadržavati informacije o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (10). U listopadu 1991. godine, Povjerenstvo za humane lijekove Europske agencije za lijekove (CHMP) usvojilo je smjernice u kojima je navedeno da je u dijelu 4.7 Sažetka opisa svojstava lijeka za lijekove koji su odobreni za stavljanje u promet od 01. siječnja 1992. godine, na temelju farmakodinamičkog profila, prijavljenih nuspojava i/ili specifičnih ispitivanja na važnoj ciljnoj populaciji u vezi sposobnosti upravljanja vozilima i rada na strojevima, potrebno jasno navesti da lijek nema utjecaja ili ima zanemariv utjecaj, ima mali ili umjereni utjecaj ili ima značajan utjecaj na ove sposobnosti te navesti posebna upozorenja ili mjere opreza pri primjeni lijeka ukoliko je njegov utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima umjeren ili značajan. U rujnu 2009. godine usvojene su nove europske Smjernice o Sažetku opisa svojstava lijeka prema kojima se lijekovi na temelju farmakodinamičkog profila, prijavljenih nuspojava i/ili specifičnih ispitivanja na važnoj ciljnoj populaciji u vezi sposobnosti upravljanja vozilima i rada na strojevima svrstavaju u skupinu bez utjecaja, sa slabim, umjerenim ili značajnim utjecajem na navedene sposobnosti (11).

Međutim, unatoč navedenom regulatornom okviru, u ovom trenutku ne postoji jedinstveni europski sustav kategorizacije lijekova s obzirom na njihov utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima, a sustavi upozorenja za lijekove koji potencijalno umanjuju sposobnosti vozača uglavnom su razvijeni i implementirani na nacionalnim razinama.

Sustavni pregled postojećih kategorizacija i označavanja lijekova u Europi s obzirom na njihov potencijal za utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima proveden je 2008. godine. Utvrđeno je da se primjenjuje 15 različitih pristupa u članicama EU, dok sustav kategorizacije i označavanja lijekova nije standardiziran. Utvrđeno je da su postojeće sustave kategorizacije razvila različita, međusobno nepovezana društva i organizacije, a kategorizacija lijekova je primarno razvijena u svrhu poboljšanja prakse prilikom propisivanja i izdavanja lijekova vozačima. Analizirani sustavi kategorizacije najčešće su uključivali ograničen broj lijekova unutar nekoliko terapijskih skupina (primjerice antihistaminici, anksiolitici, antidepresivi, itd.), većina sustava nije bila pravno obvezujuća, a svega nekoliko sustava uključenih u sustavni pregled razvijeno je od strane pojedinih nacionalnih regulatornih tijela, implementirali su primjenu piktograma i bili su pravno obvezujući (12).

Nizozemska je 1973. godine prva usvojila popis lijekova koji utječu na sposobnost upravljanja vozilima. Osim popisa, uvedena je i žuta oznaka kao upozorenje na kutiji lijekova koji mogu utjecati na vožnju. Danska, Finska, Island, Norveška i Švedska također su usvojile oznaku kojom se upozoravalo na potencijalno neprikladne lijekove za primjenu tijekom vožnje. Oznaka se sastojala od crvenog trokuta otisnutog na spremnicima „posebno opasnih“ lijekova. Trenutno se crveni trokut još uvijek koristi u Danskoj, Finskoj i Norveškoj. Francuska i Španjolska su također uvele kategorizaciju i označavanje svih dostupnih lijekova s obzirom na njihov utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima (12).



Slika 1. Trostupanjski sustav označavanja lijekova s obzirom na utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima u Francuskoj



Slika 2. Označavanje lijekova koji mogu imati utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima u Španjolskoj

Važno je istaknuti da, iako su različiti sustavi kategorizacije trenutno dostupni u Europi, kriteriji za uspostavu sustava kategorizacije za lijekove koji potencijalno mogu umanjiti sposobnost upravljanja vozilima nisu jasno opisani, objavljeni i usvojeni na europskoj razini. Stoga je od listopada 2006. do listopada 2011. godine na razini Europske unije proveden projekt DRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines) s ciljem utvrđivanja utjecaja droga, alkohola i lijekova na sigurnost cestovnog prometa. Projekt je financiran od strane Europske komisije, a uključio je više od 20 europskih zemalja. Ciljevi projekta bili su utvrđivanje temelja i metodologije za razvoj europskog sustava za kategorizaciju i označavanje lijekova s obzirom na njihov utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima. U sklopu projekta provedena je procjena 3054 lijeka. 1541 lijek je kategoriziran, od čega je gotovo polovica svrstana u kategoriju 0 (bez ili sa zanemarivim učinkom na sposobnost upravljanja motornim

vozilima), oko 26 posto je svrstano u kategoriju I (slabi utjecaj), a 17 posto je kategorizirano kao II ili III (umjeren ili značajan utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima) (12).

1.4. Lijekovi u prometu u Republici Hrvatskoj

Trenutno je za stavljanje u promet na tržištu Republike Hrvatske odobreno 4609 lijekova na recept, 464 bezreceptnih lijekova i 23 tradicionalna biljna lijeka (13). Prema podacima iz javnih i bolničkih ljekarni te specijaliziranih prodavaonica lijekova na malo, 2017. godine (zadnji dostupni podaci) ukupan promet lijekova u Republici Hrvatskoj iznosio je 6,132 milijardi HRK, odnosno 5,7% više u odnosu na 2016. godinu. Procjenjuje se da navedeni troškovi u 2017. godini odgovaraju iznosu od oko 1.464,00 HRK po stanovniku, a u prvih deset najpropisivanijih lijekova bili su predstavnici terapijskih skupina antihipertenziva, psiholeptika, antitrombotika, hipolipemika, hipoglikemika i analgetika (14). (Tablica 2.)

Zbog velikog broja dostupnih lijekova, rastuće potrošnje lijekova i porasta udjela starije populacije, raste zabrinutost zbog mogućih neželjenih učinaka lijekova, njihovih interakcija i potencijalnog utjecaja na sigurnost cestovnog prometa.

Tablica 2. Potrošnja lijekova u 2017. god. po terapijskim skupinama ATK klasifikacije prema DDD/1000 stanovnika/dan (14)

| | ATK* | Terapijske skupine – glavne | DDD**/1000/dan |
|-----|------|--|----------------|
| 1. | C09 | Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav | 110,85 |
| 2. | N05 | Psiholeptici | 105,29 |
| 3. | B01 | Antitrombotici | 76,80 |
| 4. | C08 | Blokatori kalcijevih kanala | 72,94 |
| 5. | C10 | Lijekovi koji modificiraju lipide (hipolipemici) | 71,40 |
| 6. | A10 | Lijekovi za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici) | 66,87 |
| 7. | M01 | Lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem | 54,89 |
| 8. | A02 | Lijekovi za poremećaje kiselosti | 54,27 |
| 9. | C03 | Diuretici | 50,19 |
| 10. | C07 | Blokatori beta-adrenergičkih receptora | 39,55 |

* Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijeka

** definirana dnevna doza

Značajno je istaknuti da su među prvih deset lijekova po potrošnji u DDD/1000 stanovnika/dan u 2017. godini bila dva predstavnika terapijske skupine psiholeptika iz kemijsko-terapijske podskupine benzodiazepini (14). (Tablica 3.)

Tablica 3. Deset najkorištenijih lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan u 2017. godini (14)

| | ATK* | INN** | DDD***/1000/dan |
|-----|---------|--------------------------|-----------------|
| 1. | C09AA05 | ramipril | 65,52 |
| 2. | B01AC06 | acetilsalicilna kiselina | 57,78 |
| 3. | C08CA01 | amlodipin | 45,81 |
| 4. | C10AA05 | atorvastatin | 38,00 |
| 5. | N05BA01 | diazepam | 37,32 |
| 6. | C03CA01 | furosemid | 36,88 |
| 7. | A02BC02 | pantoprazol | 33,72 |
| 8. | M01AE01 | ibuprofen | 27,18 |
| 9. | N05BA12 | alprazolam | 26,56 |
| 10. | A11CC05 | kolekalciferol | 23,92 |

* klasifikacija lijeka prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova

** internacionalni nezaštićeni naziv

*** definirana dnevna doza

1.5. Procjena utjecaja lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilom

Vozač tijekom upravljanja motornim vozilom informaciju mora primiti i temeljem informacije donijeti odluku te izvršiti određenu radnju, odnosno reagirati. Jasno je da sposobnost upravljanja motornim vozilom ovisi o tome da pojedinčeve oči, mozak i koštano-mišićni sustav funkcioniraju u suglasju.

Pojedinčeva sposobnost upravljanja motornim vozilom može se procijeniti utvrđivanjem specifičnih kognitivnih sposobnosti (procjenom izvršnih funkcija). Standardizirani kognitivni testovi mogu omogućiti predviđanje pacijentovih izvršnih funkcija i procjenu vizualno-spacijalnih sposobnosti te sposobnost planiranja rute kretanja (15).

Lijekovi mogu utjecati na preciznost vizualne orijentacije, koncentraciju, budnost, motornu koordinaciju i reakcije na stresne situacije. Taj utjecaj može biti uzrokovan učinkom lijeka na središnji živčani sustav, osjetila ili koštano-mišićni sustav, a također može ovisiti o primijenjenoj dozi lijeka, kao i o kombinaciji lijekova koji se primjenjuju u liječenju (9).

Kad je riječ o utvrđivanju utjecaja lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilom može se procjenjivati vrijeme reakcije kod kočenja (engl. Brake reaction time (BRT)) i standardno odstupanje od sredine vozne trake (engl. Standard Deviation of Lateral Position (SDLP)) kojima se može procijeniti vozačeva sposobnost brzog prepoznavanja opasnosti na cesti i brzog zaustavljanja vozila te razina kontrole nad vozilom (15).

Kako bi se procijenio utjecaj pojedinih lijekova, prvenstveno onih čija je primjena bila povezana sa sudjelovanjem u prometnim nesrećama, provedena su brojna ispitivanja u uvjetima stvarne i simulirane vožnje. U najvećem dosad objavljenom i ujedno jednom od najčešće citiranih istraživanja o utjecaju lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilom, LeRoyevoj i Morseovoj retrospektivnoj analizi podataka o 33 519 vozača, sudionika prometnih

nezgoda koji su u trenutku nezgode bili pod utjecajem lijeka, omjer izgleda (engl. odds ratio, OR) za sudjelovanje u prometnoj nesreći bio je od 1.2 do 7.5 puta veći u vozača pod utjecajem lijekova iz terapijskih skupina koje su autori studije identificirali kao potencijalno neprikladne za primjenu tijekom vožnje od rizika za vozače koji te lijekove nisu primjenjivali (16).

Osim (uglavnom case-control) ispitivanja pojedinih lijekova ili skupina lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilima, dosad je provedena i nekolicina sustavnih pregleda dostupne literature te metaanaliza o učinku lijekova na rizik od sudjelovanja u prometnim nesrećama (Thomas, 1998; Bates i Blakely, 1999; Ramaekers i sur., 2004; Baldock, 2007; Orriols i sur., 2009; Rapoport i sur., 2009; Smink i sur., 2010; Dassanayake i sur., 2011; Asbridge i sur., 2012; Elvik i sur., 2012., Rudisil i sur., 2016.). Međutim, još uvijek ne postoji suglasje o tome koji lijekovi su potencijalno neprikladni, odnosno mogu li i u kojoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom, a posljedično nedostaju i na dokazima utemeljene preporuke za liječnike i ljekarnike o potrebnim promjenama u propisivanju i savjetovanju kod određenih farmakoloških podskupina lijekova.

Tablica 4. Sustavni pregledi i metaanalize o utjecaju lijekova na rizik od sudjelovanja u prometnim nesrećama (1998.-2016.)

| Autor | Godina | Dizajn istraživanja | Mjera ishoda | Ispitivani lijekovi |
|-----------------------|---------------|----------------------------|---------------------|--|
| Thomas RE (17) | 1998. | sustavni pregled | omjer izgleda | benzodiazepini |
| Bates i Blakely (18) | 1999. | sustavni pregled | omjer izgleda | kanabis |
| Ramaekers i sur. (19) | 2004. | sustavni pregled | omjer izgleda | kanabis |
| Orriols i sur. (20) | 2009. | sustavni pregled | omjer izgleda | lijekovi iz ATK skupina A, C, M, N i R |

| | | | | |
|-------------------------|-------|--------------------------------|---------------|---|
| Rapoport i sur. (21) | 2009. | metaanaliza | omjer izgleda | benzodiazepini |
| Smink i sur. (22) | 2010. | sustavni pregled | omjer izgleda | benzodiazepini |
| Dassanayake i sur. (23) | 2011. | sustavni pregled i metaanaliza | omjer izgleda | benzodiazepini, antidepresivi, opioidi |
| Asbridge i sur. (24) | 2012. | metaanaliza | omjer izgleda | kanabis |
| Elvik R (25) | 2012. | sustavni pregled i metaanaliza | omjer izgleda | amfetamini, analgetici, antiastmatici, antidepresivi, antihistaminici, benzodiazepini, kanabis, opioidi, litij |
| Rudisil i sur. (26) | 2016. | sustavni pregled | omjer izgleda | inzulin, acetilsalicilna kiselina, diazepam, furazepam, lorazepam, oksazepam triazolam, estrogen, morfij, karbamazepin, litij, varfarin, metformin, sulfonilureja, kodein, karizoprolol, salbutamol flunitrazepam, nitrazepam, zolpidem, zopiklon, tramadol, valproat, amitriptilin, astemizol, atenolol, bromfeniramin, cetirizin, klordiazepoksid, klorfenamin, citalopram, desloratidin, dihidrokodein, dosulepin, feksofenadin, fluoksetin, hidoksizin, levocetirizin, lofepramin, paroksetin, propranolol, temazepam, terfendin, trazodon, dosulepin, escitalopram, lofepramin, mirtazapin, sertralin, venlafaksin, metadon, buprenorfin |

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj završnog rada je pretraga odobrenih informacija o lijeku i istraživanje znanja i ponašanja pacijenata koji primjenjuju lijekove s potencijalnim utjecajem na sposobnost upravljanja motornim vozilima te temeljem sustavnog prikaza lijekova koji mogu utjecati na sigurno upravljanje motornim vozilima i analize informiranosti vozača o mogućem utjecaju lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilima predložiti metode kojima bi se mogla unaprijediti ljekarnička skrb u području savjetovanja pacijenata pri izdavanju navedenih lijekova kako bi se osigurala njihova sigurna primjena.

3. ISPITANICI I METODE

Lista lijekova koji su uključeni u analizu utvrđena je pretraživanjem baze lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) s datumom 30.03.2018. Baza lijekova pretraživana je prema kriterijima ATK skupine, režima izdavanja i naziva lijeka.

Prilikom procjene lijeka u kontekstu utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima utvrđeni su uvjeti primjene lijeka i populacija u kojoj se lijek primjenjuje. Lijekovi koji su namijenjeni za kroničnu (uključujući i kronično-intermitentnu) primjenu u vanbolničkom liječenju kod odraslih osoba imaju potencijal za utjecaj na sigurnost cestovnog prometa, dok lijekovi koji su namijenjeni za primjenu u pedijatrijskoj populaciji ili su ograničeni samo na primjenu u bolničkim uvjetima taj utjecaj nemaju, stoga su isključeni iz analize. Uvjeti u kojima se lijek primjenjuje, farmakodinamički, farmakokinetički i farmakovigilancijski podaci (uključujući i pojavnost nuspojava) utvrđeni su pregledom Sažetaka opisa svojstava lijeka dostupnih na stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode te Europske agencije za lijekove.

Navedeni eksperimentalni i epidemiološki podaci temelje se na proučavanju informacija dobivenih iz relevantnih znanstvenih radova i preglednih članaka. U radu su prikazani rezultati pretraživanja PubMed baze podataka za ključne riječi: *driving capability and drugs, potentially driver impairing medications, drugs and driving, medically impaired drivers, older adult drivers, barbiturate, benzodiazepine, narcotic, opioid, hypnotic, hypoglycemic, anticholinergic, NSAID, antihistamine, antipsychotic, anxiolytic, antiepileptic, antiparkinsonian, skeletal muscle relaxant, antiplatelet, antithrombotic, antihypertensive, antidepressant, cannabinoids.*

Istraživanje je provedeno u razdoblju od 01.07.2018. do 30.09.2018. u ljekarničkoj jedinici Gradske ljekarne Zagreb. Obuhvaćene su odrasle osobe koje aktivno sudjeluju u prometu u svojstvu vozača motornog vozila, a propisan im je ili koriste barem jedan lijek koji može imati

utjecaja na sposobnost upravljanja motornim vozilima. U istraživanju je sudjelovalo 130 ispitanika. Za svrhu istraživanja konstruiran je anketni upitnik koji sadrži 19 pitanja i obuhvaća opće podatke (spol, dob, stupanj obrazovanja), podatke o sudjelovanju u prometu, informiranosti o lijekovima te samoprocjeni ispitanika o utjecaju lijekova na njihovu sposobnost upravljanja motornim vozilima. Od pacijenata je zatražen informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Istraživanje je odobreno od Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta. U obradi podataka koristila se deskriptivna statistika. Rezultati su izraženi u postocima, pojedinačno prema traženim varijablama. Svaka varijabla prikazana je grafičkim prikazom ili tablicom.

4. REZULTATI

4.1. Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (ATK A)

Većina lijekova s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari nema ili ima mali odnosno zanemariv učinak na sposobnost upravljanja motornim vozilima. Od 66 lijekova uključenih u sustavni pregled, 43 (65,2%) ne utječe na sposobnost upravljanja motornim vozilom, mali ili zanemariv utjecaj ima njih 21 (31,8%), dok svega 2 lijeka (3%) ima umjeren utjecaj na navedene sposobnosti. (Tablica 5.)

Tablica 5. Raspodjela lijekova s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari prema utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| A02 | 1 | 7 | 0 | 0 |
| A03 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| A04 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| A05 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| A06 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| A07 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| A08 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| A09 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| A10 | 15 | 12 | 0 | 0 |
| A11 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| A12 | 4 | 0 | 0 | 0 |

Prema dostupnim podacima nije vjerojatno da će lijekovi za poremećaje kiselosti (ATK A02) *bizmutov oksid, ranitidin, famotidin, esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol* i

rabeprazol utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima. Međutim, uz primjenu ovih lijekova (izuzev bizmutovog oksida) prijavljene su nuspojave kao što su omaglica, vrtoglavica, somnolencija i smetnje vida. Navedene nuspojave najčešće se javljaju već u početku liječenja (prvi dan).

U literaturi je opisan sedativni učinak antagonista H₂ receptora cimetidina (koji se ne nalazi u prometu na tržištu Republike Hrvatske) i njegov potencijalni učinak na sposobnost upravljanja motornim vozilima zbog mogućih nuspojava poput vrtoglavice, zbunjenosti i pospanosti (27). Iako taj učinak nije potvrđen kod novijih predstavnika skupine, ranitidina i famotidina, vrlo rijetko uz primjenu navedenih lijekova opisani su poremećaji središnjeg sustava (nuspojave poput reverzibilne mentalne smetenosti, depresije i halucinacija). Te su nuspojave najčešće opisane kod teško bolesnih i u starijih bolesnika.

U kontekstu sposobnosti upravljanja motornim vozilom potrebno je istaknuti interakciju ranitidina i alkohola. Naime, iako ranitidin slabo utječe na sposobnost upravljanja motornim vozilima, značajno smanjuje metabolizam prvog prolaza etanola u jetri pa istodoban unos čak i malih količina alkohola može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilom (28).

U svojoj su analizi LeRoy i Morse utvrdili da su vozači koji su primjenjivali lijekove za poremećaje kiselosti imali 55 posto veću vjerojatnost (OR=1.55, P<0.01) za sudjelovanje u prometnoj nesreći od vozača koji nisu uzimali te lijekove (27).

U skupini lijekova za funkcionalne GIT poremećaje (ATK 03), farmakodinamički i farmakokinetički profil, kao i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuju na bilo kakve štetne učinke *mebeverina*, *otilonijevog bromida* i *pinaverijevog bromida* na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potencijalni utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima moguć je kod primjene *metoklopramida*. Metoklopramid je antiemetik i propulziv koji u odraslih može biti korišten za prevenciju i liječenje mučnine i povraćanja kao što su one povezane s kemoterapijom, radioterapijom, operacijom i u

zbrinjavanju migrene. Njegova primjena dozvoljena je samo za kratkoročno liječenje (do 5 dana), međutim nerijetko se primjenjuje dugotrajno (*off label*) u liječenju idiopatske gastropareze, trudničke mučnine, dispepsije i dugotrajne štućavice (29). Primjena metoklopramida povezana je s pojavom kratkoročnih ekstrapiramidalnih poremećaja koji mogu uključivati grčenje mišića (koji često uključuju glavu i vrat) i tardivnu diskineziju (nekontrolirani pokreti kao što su grimase i trzanje). Rizik od akutnih neuroloških posljedica je povećan pri korištenju viših doza ili prilikom dugotrajnog liječenja. Lijek može uzrokovati omamljenost, omaglicu, diskineziju i distoniju koje mogu utjecati na vid i na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima stoga prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima, pacijenti moraju biti sigurni da nemaju takve smetnje. Pacijente je potrebno upozoriti da je tijekom primjene metoklopramida potrebno izbjegavati unos alkohola budući da alkohol pojačava sedativni učinak metoklopramida. Oprez je potreban i kod istovremene primjene depresora središnjeg živčanog sustava (derivati morfina, anksiolitici, sedativni H1 antihistaminici, sedativni antidepresivi, barbiturati, klonidin i srodni lijekovi) zbog pojačanih sedativnih učinaka, zatim neuroleptika zbog aditivnog učinka i pojave ekstrapiramidalnih poremećaja te serotonergičkih lijekova kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina zbog rizika od serotoninskog sindroma.

Antiemetici iz skupine antagonista serotonina (ATK A04), *aprepitant*, *netupitant*, *palonosetron* i *ondansetron*, nisu značajni u kontekstu sigurnosti cestovnog prometa unatoč mogućoj pojavi nuspojava kao što su omaglica, somnolencija ili umor jer se većinom primjenjuju u bolnicama za sprječavanje akutne i odgođene mučnine te povraćanja povezanih s emetogenom kemoterapijom. Međutim, pacijente treba upozoriti da ne upravljaju vozilima ako se pojave navedene nuspojave.

Nema podataka da pripravci koji djeluju na žuč i jetreno tkivo (ATK A05); *ursodeoksikolna kiselina*, *ornitinijev aspartat* i *obetokolna kiselina*, utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U terapijskoj skupini laksativa i drugih lijekova za konstipaciju (ATK A06) *laktuloza* i *makrogol* ne utječu ili zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, lijek *prukaloprid*, selektivni agonist visokog afiniteta prema serotoninским receptorima (5-HT₄) koji je namijenjen za simptomatsko liječenje kronične konstipacije u odraslih u kojih se laksativima nije uspjelo postići odgovarajuće olakšanje, može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima budući da su u kliničkim ispitivanjima opaženi omaglica i umor, osobito tijekom prvog dana liječenja. Pacijenta je potrebno savjetovati da u slučaju pojave i za trajanja simptoma koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima (npr. vrtoglavice) ne vozi.

Kod primjene antidijaroika i pripravaka s antiinflamatornim i antiinfektivnim djelovanjem (ATK A07); *budesonida*, *mesalazina* i *sulfasalazina* nisu uočeni učinci na sposobnost upravljanja motornim vozilima. Kod liječenja *loperamidom* mogu se javiti umor, omaglica ili omamljenost zbog čega se savjetuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima. Loperamid je agonist μ opioidnih receptora u stijenci crijeva i njegovo vezivanje na opioidni receptor za posljedicu ima smanjenje propulzivne peristaltike i produljenje vremena prolaska kroz crijeva. Većina oralno primijenjenog loperamida se apsorbira putem crijeva, ali mu je sustavna bioraspoloživost izrazito niska zbog značajnog metabolizma tijekom prvog prolaza kroz jetru. Primijenjen u terapijskim dozama loperamid ne prelazi krvno-moždanu barijeru, no u vrlo visokim dozama može uzrokovati učinke opioida na središnji živčani sustav. Opisani su slučajevi zloupotrebe primjenom visokih oralnih doza loperamida, ali i pušenjem praška iz tvrdih kapsula (30).

U terapijskoj skupini lijekova protiv pretilosti (ATK A08), *orlistat* ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, dok je kod kombinacije *naltreksona i bupropiona* taj utjecaj umjeren. Kod upravljanja motornim vozilima mora se uzeti u obzir da se tijekom liječenja mogu javiti somnolencija i epizode gubitka svijesti, ponekad uzrokovane napadajima. Pacijente treba savjetovati da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima tijekom liječenja naltrekson/bupropionom, posebice na početku liječenja ili tijekom faze titracije. Bolesnicima koji dožive omaglicu, somnolenciju, gubitak svijesti ili napadaj treba savjetovati izbjegavanje upravljanja vozilima ili rada sa strojevima sve dok te nuspojave ne prestanu. Također, zbog svoje kemijske strukture i farmakoloških svojstava, bupropion može biti povezan s rizikom od zloupotrebe. Oralno primijenjen bupropion u terapijskim dozama u usporedbi s drugim psihostimulansima ispoljava slab ekscitirajući učinak, no u višim dozama ili primijenjen intranazalno može uzrokovati prekomjerno samopouzdanje i hiperaktivnost (slično kokainu), što u uvjetima vožnje može uzrokovati sklonost rizičnom ponašanju i povećati rizik od prometnih nesreća (31).

Iz terapijske skupine digestiva (ATK A09) u analizu je uključen *pankreatin* koji ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Lijekovi iz terapijskih skupina vitamini (ATK A11); *alfakalcidol, kalcitriol, kolekalciferol, tiamin, piridoksin* i *cijanokobalamin* i minerali (ATK A12); *kalijev citrat, kalijev hidrogenkarbonat, kalijev klorid* i *kalcijev karbonat* ne utječu na sposobnost upravljanja motornim vozilima.

4.1.1. Antidijabetici

Već dugi niz godina bilježi se porast pojavnosti šećerne bolesti, osobito tipa 2. Ukupan broj osoba sa šećernom bolešću u Republici Hrvatskoj u 2016. godini iznosio je 284.185, što je

povećanje za oko 140.000 osoba u zadnjih 10 godina. Uz procjene da i do 40 % bolesnika nije otkriveno, ukupan broj oboljelih u RH procjenjuje se na preko 455.000 (32).

U liječenju šećerne bolesti primjenjuju se inzulini (*humani inzulin, inzulin aspart, inzulin degludek, inzulin detemir, inzulin glargin, inzulin glulizin i inzulin lispro*) te lijekovi iz 8 drugih terapijskih podskupina koji pridonose snižavanju razine glukoze u krvi različitim mehanizmima djelovanja. Kontrola glikemije može se postići primjenom jednog lijeka ili njihovom kombinacijom, uz ili bez inzulina.

Terapijske podskupine oralnih antidijabetika i njihovi osnovni mehanizmi djelovanja:

1. Derivati sulfonilureje su lijekovi koji djeluju poticanjem oslobađanja inzulina iz beta-stanica gušterače. Iz ove kemijsko-terapijske podskupine u prometu na tržištu Republike Hrvatske nalaze se lijekovi s djelatnim tvarima: *glibenklamid, gliklazid, glimepirid i glikvidon*.
2. Predstavnik podskupine bigvanida je lijek *metformin* koji snižava i bazalni i postprandijalni sadržaj glukoze. Ne potiče sekreciju inzulina već može djelovati putem redukcije proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize, povećanjem osjetljivosti na inzulin u mišiću ili odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevu.
3. *Akarboza* je inhibitor alfa-glukozidaza, enzima uključenih u razgradnju disaharida, oligosaharida i polisaharida u crijevima. Lijek odgađa i smanjuje postprandijalni porast razine glukoze u krvi.
4. Iz skupine tiazolidindiona u prometu se nalazi *pioglitazon* čiji su učinci posredovani smanjenjem inzulinske rezistencije, odnosno povećanjem osjetljivosti jetre, masnog tkiva i skeletnih mišića na inzulin.
5. Iz skupine meglitinida dostupan je *repaglinid*, kratkodjelujući oralni lijek koji potiče otpuštanje inzulina iz gušterače.

6. Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4); *alogliptin, linagliptin, saksagliptin, sitagliptin i vildagliptin*, inhibiraju enzim koji je uključen u inaktivaciju inkretinskih hormona GLP-1 i GIP (peptid-1 sličan glukagonu, inzulinotropični polipeptid koji je ovisan o glukozu) ključnih za fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Inkretinski hormoni povećavaju biosintezu inzulina i njegovu sekreciju te smanjuju glukoneogenezu u jetri.
7. Predstavnici terapijske podskupine analoga glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) su *eksenatid, liraglutid, liksisenatid i dulaglutid*. Njihovo djelovanje posredovano je specifičnom interakcijom s GLP-1 receptorima što potiče lučenje inzulina u ovisnosti od glukoze uz istodobno snižavanje neprimjereno visokog lučenja glukagona, također u ovisnosti od glukoze.
8. Iz skupine inhibitora suprijenosnika natrija-glukoze 2 (SGLT2) u prometu se nalaze lijekovi *dapagliflozin, empagliflozin i ertugliflozin*. SGLT2 je selektivno eksprimiran u bubrezima i glavni je prijenosnik odgovoran za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata u krvotok. Selektivnom inhibicijom SGLT2 potiče se izlučivanje glukoze mokraćom (glikozurija) koja je povezana s blagom diurezom i prolaznom natriurezom.

Najznačajnija i najčešća nuspojava lijekova koji se primjenjuju u liječenju šećerne bolesti je hipoglikemija. Rizik od hipoglikemije ovisi o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim svojstvima lijeka te se razlikuje unutar promatranih kemijsko-terapijskih podskupina. Najveći rizik od hipoglikemije povezan je s inzulinskom terapijom i terapijom oralnim inzulinskim sekretagogima (derivatima sulfonilureja i meglitinidima) (33-35).

Hipoglikemija može utjecati na kognitivne funkcije i na sposobnost upravljanja motornim vozilom, što je dokazano u ispitivanjima u uvjetima simulirane vožnje. Snižene vrijednosti glukoze u krvi (ispod 3.8 mmol/l) uzrokovale su značajno narušavanje gotovo svih kognitivnih funkcija, uz progresivan pad kognitivnih funkcija sa sniženjem glikemije. Od učinaka koji su

posebno značajni za sposobnost upravljanja motornim vozilima izraženi su poremećaj pažnje, narušeno pamćenje i lošija psihomotorna funkcija (36, 37). Važno je istaknuti da je u navedenim ispitivanjima svega jedna trećina vozača poduzela mjere za korekciju razine glukoze u krvi (zaustavljanje vozila, unos ugljikohidrata) i to tek pri razinama glukoze u krvi od 2.8 mmol/l, dok je manje od četvrtine ispitanika bilo svjesno da im je sposobnost upravljanja motornim vozilom narušena (36). Ispitivanja u uvjetima simulirane vožnje pokazala su i da je vožnja povezana sa značajnom metaboličkom potrebom za glukozom te su autori preporučili profilaktičku primjenu ugljikohidratnog obroka ako su izmjerene vrijednosti glukoze u krvi prije početka vožnje niže od 5 mmol/l. Osim narušavanja kognitivnih sposobnosti, hipoglikemija je povezana i s vidnim poremećajima koji također mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima (37).

Iako hipoglikemija predstavlja rizik za sigurno upravljanje vozilom, lijekovi iz skupine antidiabetika općenito nisu povezani sa značajnim rizikom za sudjelovanje u prometnim nesrećama (16, 26). Rizik za sigurno sudjelovanje u prometu, zapravo, predstavlja slaba adherencija pacijenta u provođenju samokontrole razine glukoze u krvi i primjeni terapije. Stoga je osobe oboljele od šećerne bolesti potrebno savjetovati o mjerama koje se treba poduzeti prije početka upravljanja motornim vozilom kako bi se osiguralo izbjegavanje hipoglikemije (mjerenje razine glukoze u krvi, unos ugljikohidrata ako je potrebno), educirati ih o znakovima i simptomima hipoglikemije (slabost, drhtavica, vrtoglavica, zbunjenost, poteškoće s koncentracijom i pospanost) i mjerama za njezinu korekciju (unos ugljikohidrata, primjerice glukoznih bombona ili dekstroze) te poticati adherenciju prema terapiji (npr. primjena previsoke doze inzulina ili odgađanje obroka može uzrokovati hipoglikemiju, ali i izostanak primjene lijeka može uzrokovati hiperglikemiju koja je također praćena simptomima koji mogu narušiti sposobnost upravljanja motornim vozilom kao što su slabost, zamućen vid i smanjene kognitivne sposobnosti) (38).

Izuzev hipoglikemije koja je povezana s primjenom inzulina i inzulinskih sekretagoga u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima, potencijal za utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima prisutan je i kod primjene inhibitora SGLT2 i to zbog njihovog blagog hipotenzivnog učinka. Pacijente je potrebno upozoriti na navedeno kad postoji rizik od deplecije volumena, hipotenzije i/ili neravnoteže elektrolita, primjerice, zbog akutne bolesti (poput gastrointestinalnih bolesti), kod hipotenzije u anamnezi i starijih bolesnika.

4.2. Lijekovi s učinkom na krv (ATK B)

Većina lijekova s učinkom na krv nema ili ima mali odnosno zanemariv učinak na sposobnost upravljanja motornim vozilima. Od 12 lijekova uključenih u sustavni pregled, 9 (75%) ne utječe na sposobnost upravljanja motornim vozilom, a mali ili zanemariv utjecaj imaju 3 lijeka (25%). Lijekovi iz ove terapijske skupine uključeni u sustavni pregled nemaju umjeren ili značajan utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima. (Tablica 6.)

Tablica 6. Raspodjela lijekova s učinkom na krv prema utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| B01 | 5 | 3 | 0 | 0 |
| B03 | 4 | 0 | 0 | 0 |

U terapijskoj skupini antitrombotika (ATK B01) analizirani su oralni antikoagulansi iz skupine direktnih inhibitora faktora Xa, *apiksaban* i *rivaroksaban* te direktni inhibitor trombina, *dabigatran*. Ovi lijekovi ne utječu ili zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i

rada sa strojevima. Međutim, uz primjenu rivaroksabana prijavljene su nuspojave poput sinkope i omaglice. Pacijenti u kojih se jave te nuspojave ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

Inhibitor agregacije trombocita, *klopidogrel*, ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, dok je kod drugog predstavnika ove terapijske skupine, *tikagrelora* zbog prijavljenih nuspojava kao što su omaglica i konfuzija, potreban oprez tijekom vožnje ili korištenja strojeva. Zbog mogućih nuspojava, poremećaja živčanog sustava poput glavobolje, vrtoglavice, senzoričkih poremećaja, mučnine i omamljenosti, *tiklopidin* i *dipiridamol* utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potreban je oprez kod primjene ovih lijekova, osobito u početku liječenja.

Iako je u jednom ispitivanju utvrđen povećani rizik od sudjelovanja u prometnim nesrećama kod primjene *varfarina* (39), kasnija istraživanja nisu potvrdila utjecaj varfarina na sposobnost upravljanja vozilima (26, 40). Zbog mogućih nuspojava, posebice krvarenja, ovaj lijek je potrebno primjenjivati s oprezom, međutim rizik od sudjelovanja u prometnim nesrećama prema dostupnim podacima nije povećan.

Lijekovi iz skupine antianemika (ATK B03); *folna kiselina*, *dekstriferon*, *željezov fumarat* i *trovalentno željezo* ne utječu na sposobnost upravljanja motornim vozilima.

4.3. Lijekovi s učinkom na kardiovaskularni sustav (ATK C)

Većina lijekova s učinkom na kardiovaskularni sustav ima potencijal za utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Od 62 lijeka uključena u sustavni pregled, 53 (85,5%) ih ima mali ili zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom, a samo

9 (14,5%) taj utjecaj nema. Lijekovi iz ove terapijske skupine uključeni u sustavni pregled nemaju umjeren ili značajan utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima. (Tablica 7.)

Tablica 7. Raspodjela lijekova s učinkom na kardiovaskularni sustav prema utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| C01 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| C02 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| C03 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| C04 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| C07 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| C08 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| C09 | 0 | 15 | 0 | 0 |
| C10 | 9 | 0 | 0 | 0 |

4.3.1. Pripravci s učinkom na srce (ATK C01)

Antiaritmici se primjenjuju u liječenju nepravilnog srčanog ritma, no ovi lijekovi, osobito predstavnici skupine I prema Vaughan-Williams klasifikaciji mogu potaknuti egzacerbaciju postojećeg kardiološkog poremećaja. S obzirom na usku terapijsku širinu kod ove skupine lijekova, potreban je oprez i pažljivo praćenje pacijenata. Osim navedenog, antiaritmici *propafenon* i *dronedaron* mogu uzrokovati zamagljen vid, omaglicu, umor i hipotenziju te utjecati na brzinu reagiranja bolesnika i umanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada sa strojevima. Učinci na središnji živčani sustav nisu uočeni kod primjene *amiodarona*, međutim, uz primjenu ovog lijeka mogući su poremećaji oka (optička neuropatija i/ili optički neuritis) i fotosenzibilnost.

S obzirom da se antiaritmici primjenjuju u liječenju bolesnika sa supraventikularnim tahikardijama, uključujući pacijente sa sinkopom zbog napadaja brze fibrilacije atriya, kod ovih pacijenata potreban je oprez kod sudjelovanja u prometu i zbog same srčane bolesti (41).

Prema LeRoyu i Morseu, vozači koji uzimaju antiaritmike imali su 46 posto veću vjerojatnost za sudjelovanje u prometnoj nesreći od vozača koji ne uzimaju te lijekove (OR=1.46, P=0.19; NS) (16).

Srčani glikozid *metildigoksin* primjenjuje se kod akutne i kronične srčane dekompenzacije i supraventrikularne aritmije (fibrilacija atriya, undulacija atriya i paroksizmalna supraventrikularna tahikardija). Terapijska širina metildigoksina je mala, a predoziranje se očituje nizom znakova, među kojima su mučnina i povraćanje, glavobolja, nesanica, smetenost, vrtoglavica i vidne smetnje. Iako u terapijskim koncentracijama lijek nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima, potreban je oprez pri istovremenoj primjeni lijekova koji utječu na renalnu sekreciju, vezanje na tjelesno tkivo, vezanje na bjelančevine plazme, raspodjelu, kapacitet intestinalne apsorpcije i osjetljivost na metildigoksin kao što su diuretici, kortikosteroidi i amfotericin B koji povećavaju toksičnost digitalisa zbog posljedične hipokalemije. Također, antagonisti kalcijevih kanala (npr. verapamil, diltiazem, felodipin), kaptopril, spironolakton, itrakonazol, kinin, atropin, antiaritmici (kinidin, amiodaron, flekainid, propafenon), indometacin, alprazolam, prazosin, antibiotici (npr. tetraciklini, eritromicin, gentamicin, trimetoprim) povećavaju koncentracije metildigoksina u plazmi. Oprez je potreban pri uporabi u starijih i hipoksičnih bolesnika zbog povećane osjetljivosti na glikozide digitalisa, veće incidencije štetnih reakcija i češće intoksikacije (42). Prema LeRoyu i Morseu, vozači koji uzimaju srčane glikozide imaju 29% veću vjerojatnost za sudjelovanje u prometnoj nesreći od vozača koji ne uzimaju te lijekove (OR=1.29, P=0.09; NS) (16).

Vazodilatatori *gliceriltrinitrat*, *izosorbiddinitrat* i *izosorbidmononitrat* izravno relaksiraju glatke mišiće, u prvom redu krvnih žila. Posljedično uzrokuju značajni hipotenzivni

učinak i ozbiljne nuspojave (npr. sinkopa), stoga kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da se, posebno na početku liječenja, kod povećanja doze te u kombinaciji s alkoholom, mogu pojaviti pojačani pad krvnog tlaka, vrtoglavica i umor. Prema rezultatima LeRoyeva i Morseova istraživanja, vozači koji su primjenjivali vazodilatatore imali su 31% veću vjerojatnost sudjelovanja u prometnoj nesreći od vozača koji te lijekove ne primjenjuju (OR=1.31, p=0.02)(16).

Ivabradin je indiciran za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pectoris i kroničnog zatajenja srca. Uz primjenu ovog lijeka prijavljeni su poremećaji živčanog sustava koji se obično javljaju tijekom prvog mjeseca liječenja i to glavobolja i omaglica. Moguća je pojava sinkope, a vrlo često se javljaju svjetlosni fenomeni (fosfeni) te često zamućen vid. U situacijama u kojima može iznenada doći do promjene u intenzitetu svjetla, osobito tijekom noćne vožnje, treba voditi računa o mogućnosti nastupanja vidnih poremećaja (43).

Ranolazin može uzrokovati omaglicu, zamagljen vid, diplopiju, konfuzno stanje, poremećenu koordinaciju pokreta i halucinacije što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nuspojave ovog lijeka se najčešće razvijaju u prva dva tjedna liječenja (43).

Trimetazidin se primjenjuje u odraslih bolesnika kao dodatna terapija u simptomatskom liječenju stabilne angine pectoris. Uz primjenu ovog lijeka prijavljeni su slučajevi omaglice i omamljenosti, što može utjecati na sposobnost vožnje ili upravljanje strojevima.

Pacijente koji primjenjuju navedene lijekove potrebno je savjetovati da ne upravljaju motornim vozilom u slučaju pojave nuspojava koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom (npr. omaglica, hipotenzija, vidni poremećaji i konfuzija). Vožnju je potrebno izbjegavati dok god su nuspojave prisutne. Istodoban unos alkohola i primjena psihoaktivnih tvari se ne preporučuje.

4.3.2. Antihipertenzivi (ATK C02)

U ovu skupinu lijekova ubrajamo antiadrenergike koji djeluju centralno i antiadrenergike koji djeluju periferno te lijekove za liječenje plućne arterijske hipertenzije.

Svi antihipertenzivi mogu imati utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom prvenstveno zbog svojih vazomotoričkih učinaka. Hipotenzija i vrtoglavica javljaju se najčešće u početku liječenja i u fazi titracije, no obično su benigne i prolazne. Iako antihipertenzivi općenito nisu povezani sa značajnim poteškoćama, pacijente je potrebno upozoriti na mogućnost pojave ovih nuspojava i mogućnost njihovog utjecaja na sposobnost upravljanja motornim vozilima, osobito kod istovremene primjene više lijekova koji mogu uzrokovati hipotenziju ili unosa alkohola (20).

Iako se kod antiadrenergika koji djeluje centralno, *moksonidina*, preporučuje veći oprez zbog njegovog sedativnog učinka, epidemiološka ispitivanja nisu potvrdila povećani utjecaj ovog lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilima u usporedbi s ostalim antihipertenzivima (44). Moksonidin je selektivni agonist imidazolinskih receptora u mozgu čijom stimulacijom se smanjuje aktivnost simpatikusa i snižava krvni tlak. Prijavljene su nuspojave somnolencija i omaglica, što može utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima.

Blokatori alfa-adrenergičkih receptora, *doksazosin* i *urapidil*, osobito u početku liječenja mogu umanjiti sposobnost upravljanja vozilima. Doksazosin može uzrokovati somnolenciju, omaglicu i glavobolju, a prijavljeni su i slučajevi sinkope te tremor. Visoke doze urapidila uzrokuju umor i smanjenu brzinu reakcija, na što treba obratiti pozornost osobito kod povišenja doze lijeka (44).

Lijekovi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH), *ambrisentan*, *bosentan*, *macitentan* i *riociguat* mogu inducirati hipotenziju sa simptomima omaglice, zamagljenog vida ili sinkope koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima.

Kod primjene lijekova iz skupine antihipertenziva pacijente je potrebno upozoriti na mogućnost pojave nuspojava koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima (npr. vrtoglavica, pospanost, hipotenzija, umor). Vožnju je potrebno izbjegavati dok god su prisutne nuspojave. Istodoban unos alkohola i primjena psihoaktivnih tvari se ne preporučuje.

4.3.3. Diuretici (ATK C03)

Diuretici se u liječenju hipertenzije vrlo često primjenjuju u kombinaciji s drugim antihipertenzivima. Djeluju u bubrežnim tubulima, potičući izlučivanje soli i vode iz tijela. Ne utječu na budnost, ali se mogu pojaviti različite nuspojave povezane sa smanjenjem krvnog tlaka, posebice u početku liječenja ili kad se doda još jedan antihipertenzivni lijek. Kao posljedica toga, sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti smanjena. Pojačana diureza može uzrokovati disbalans elektrolita i posljedičnu glavobolju, omaglicu, pospanost, umor, poremećaje vida, apatiju, zbunjenost, opću slabost mišića i grčeve u mišićima. Zbog toga je važno nadoknaditi svaki neželjeni gubitak tekućine (npr. u slučaju povraćanja, proljeva, prekomjernog znojenja). U naš sustavni pregled uključene su djelatne tvari *eplerenon*, *furosemid*, *indapamid*, *spironolakton* i *torasemid*.

Prema LeRoyu i Morseu vjerojatnost za sudjelovanje u prometnoj nesreći kod primjene diuretika Henleove petlje, furosemida i torasemida, veća je za 35% u usporedbi s vozačima koji ne koriste te lijekove (OR=1.35, p<0.01) (16). Nuspojave ovih lijekova koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima uključuju vrtoglavicu, slabost, ortostatsku hipotenziju i zamućen vid. Prema istim autorima, vjerojatnost sudjelovanja u prometnoj nesreći uz diuretike koji štede kalij, aldosteron i eplerenon, veća je za 20% (OR=1.20, p=0.51; NS)(16).

Kod primjene ovih lijekova mogu se pojaviti nuspojave poput zbunjenosti, pospanosti i letargije.

4.3.4. Periferni vazodilatatori (ATK C04)

Pentoksifilin pospješuje mikrocirkulaciju poboljšanjem fluidnosti krvi i antitrombotičkim učinkom. Indiciran je za liječenje okluzivne bolesti perifernih arterija uzrokovane aterosklerozom ili dijabetesom (uključujući intermitentnu klaudikaciju i bolove u mirovanju). Lijek može uzrokovati povremenu omaglicu i stoga utječe na sposobnost upravljanja motornim vozilima.

4.3.5. Blokatori beta-adrenergičkih receptora (ATK C07)

Primjena blokatora beta-adrenergičkih receptora (beta-blokatora) *atenolola*, *bisoprolola*, *karvedilola*, *metoprolola*, *nebivolola*, *propranolola* i *sotalola* može uzrokovati sedaciju i umor, no nije povezana s narušavanjem kognitivnih sposobnosti (45). Iako u dosad provedenim studijama nije utvrđeno povećanje rizika za sudjelovanje u prometnoj nesreći uz primjenu beta-blokatora (16, 26), zbog individualno varijabilnih reakcija pacijente je potrebno upozoriti na mogućnost pojave nuspojava (npr. omaglice, hipotenzije, umora) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima. Ovo se osobito odnosi na početak liječenja, razdoblje nakon povećanja doze, zamjene lijeka i uz istovremeni unos alkohola.

4.3.6. Blokatori kalcijevih kanala (ATK C08)

Poremećaji središnjeg živčanog sustava (sedacija i umor) rijetke su nuspojave blokatora kalcijevog kanala *amlodipina*, *diltiazema*, *felodipina*, *lacidipina*, *lerkanidipina*, *nifedipina*, *nimodipina* i *verapamila*. Međutim, osobito u početku primjene ovih lijekova mogu se pojaviti omaglica i umor stoga sposobnost reagiranja može biti narušena. Ti se učinci mogu dodatno pogoršati uz istovremeni unos alkohola. Pacijenta treba savjetovati da ne vozi motorna vozila sve dok se ne ustanovi kako reagira na liječenje (46).

4.3.7. Pripravci za renin-angiotenzinski sustav (ATK C09)

U pregled su uključeni lijekovi iz skupine ACE-inhibitora (*cilazapril, enalapril, ramipril, fosinopril, lisinopril, perindopril, trandolapril* i *zofenopril*), antagonista angiotenzina II (*valsartan, kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan*) i inhibitora neprilizina (*sakubitril*).

Kod primjene ACE-inhibitora i antagonista angiotenzina II nisu prijavljene značajne nuspojave središnjeg živčanog sustava, odnosno narušavanje kognitivnih funkcija (47). Međutim, zbog antihipertenzivnog učinka povremeno se mogu javiti omaglica ili umor koje mogu narušiti sposobnost upravljanja motornim vozilima. Navedeno posebno može biti slučaj u početku liječenja, kod povećanja doze, zamjene drugih lijekova te u slučaju istodobnog uzimanja alkohola, ovisno o osjetljivosti osobe stoga se ne preporučuje voziti niti upravljati strojevima kroz nekoliko sati nakon prve doze lijeka ili kod povećanja doze lijeka tijekom terapije. LeRoy i Morse nisu utvrdili povećanje vjerojatnosti za sudjelovanje u prometnoj nesreći uz primjenu lijekova s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav (OR=0.99, p=0.94; NS)(16).

4.3.8. Hipolipemici (ATK C10)

Kod primjene lijekova iz skupine hipolipemika, inhibitora HMG KoA reduktaze *atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, simvastatina* i fibrata *fenofibrata* i *gemfibrozila* nisu prijavljeni učinci na središnji živčani sustav odnosno kognitivni poremećaji koji bi mogli utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima (48). Kod primjene *ezetimiba* rijetko je prijavljena omaglica koja može utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima.

Nema poznatog utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima za lijekove iz novije skupine hipolipemika, inhibitora PCSK9, *alirokumaba* i *evolokumaba*. Pojavnost neurokognitivnih

poremećaja kod primjene evolokumaba u kliničkim ispitivanjima lijeka bila je manja od 1% (49).

4.4. Pripravci s učinkom na kožu (ATK D)

U sustavni pregled uključeni su pripravci s učinkom na kožu za sustavnu primjenu. Od 4 analizirana lijeka, mali ili zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom imaju 2 lijeka (50%), dok 2 lijeka (50%) nemaju utjecaja na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Lijekovi iz ove terapijske skupine uključeni u sustavni pregled nemaju umjeren ili značajan utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima. (Tablica 8.)

Tablica 8. Raspodjela lijekova s učinkom na kožu prema utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| D01 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| D05 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| D10 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| D11 | 1 | 0 | 0 | 0 |

U liječenju kožnih bolesti i poremećaja često se primjenjuju lijekovi koji mogu uzrokovati poremećaje vida. Posebno se to odnosi na lijekove iz skupine retinoida (*acitretin* i *izotretionin*) koji vrlo često uzrokuju sindrom suhog oka, što onemogućuje nošenje kontaktnih leća, a narušavaju i noćni vid. Pacijente se mora savjetovati o tom potencijalnom problemu i upozoriti ih da budu izuzetno pažljivi ukoliko noću upravljaju nekim motornim vozilom (50). Nema

podataka da antimikotik za dermatološku primjenu, *terbinafin*, i monoklonsko protutijelo za liječenje dermatitisa, *dupilumab*, utječu na sposobnost upravljanja motornim vozilom.

4.5. Pripravci s učinkom na urogenitalni sustav i spolni hormoni (ATK G)

Većina spolnih hormona nema utjecaja na sposobnost upravljanja motornim vozilima, dok većina lijekova s učinkom na urogenitalni sustav taj utjecaj ima. U ovoj terapijskoj skupini od 33 lijeka uključena u sustavni pregled 14 (42,4%) ih ne utječe na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Mali ili zanemariv utjecaj ima 18 (54,6%) lijekova, a jedan lijek (3%) ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom. U ovoj skupini nema lijekova sa značajnim utjecajem na sposobnost upravljanja motornim vozilom. (Tablica 9.)

Tablica 9. Raspodjela lijekova s učinkom na urogenitalni sustav i spolnih hormona prema utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| G03 | 14 | 3 | 0 | 0 |
| G04 | 0 | 15 | 1 | 0 |

Kabergolin se primjenjuje za inhibiciju/supresiju fiziološke laktacije i liječenje hiperprolaktinemijskih poremećaja. Dopaminergički je derivat ergolina koji snažno i dugotrajno djeluje na snižavanje razine prolaktina. Agonisti dopamina mogu se povezati s iznenadnim epizodama spavanja u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Manje su često prijavljene iznenadne epizode spavanja za vrijeme svakodnevnih aktivnosti, kojih bolesnik

ponekad nije ni svjestan i koje se javljaju bez znakova upozorenja (51). Pacijente na to treba upozoriti. Pacijenti u kojih se javila somnolencija i/ili iznenadne epizode spavanja moraju se suzdržati od upravljanja vozilom ili rada sa strojevima.

U terapijskoj skupini spolnih hormona i ostalih pripravaka s učinkom na spolni sustav (ATK G03) analizirani su lijekovi s djelatnim tvarima *ciproteron*, *etinilestradiol*, *dienogest*, *didrogesteron*, *estradiol*, *drospirenon*, *noretisteron*, *klormadinon*, *desogestrel*, *levonorgestrel*, *gestoden*, *medroksiprogesteron*, *norelgestromin*, *progesteron*, *raloksifen*, *testosteron* i *ulipristal*.

Uz primjenu navedenih lijekova prijavljene su nuspojave kao što su umor, iscrpljenost i smanjena sposobnost koncentracije, no ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja motornim vozilima nisu pokazala povećani rizik od sudjelovanja u prometnim nesrećama kod njihove primjene (52). Međutim, zbog češće pojavnosti poremećaja središnjeg živčanog sustava, pospanosti, vidnih poremećaja i poteškoća s koncentracijom kod primjene progesterona i ciproterona, pacijente je potrebno upozoriti na ove nuspojave i mogućnost njihovog utjecaja na sposobnost upravljanja motornim vozilom.

Iz terapijske skupine pripravaka za mokraćni sustav (ATK G04) u analizu su uključene djelatne tvari *dapoksetin*, *darifenacin*, *desfesoterodin*, *dutasterid*, *finasterid*, *mirabegron*, *oksibutinin*, *propiverin*, *sildenafil*, *silodosin*, *solifenacin*, *tadalafil*, *tamsulosin*, *trospijev klorid* i *varденаfil*.

Zbog svojih antikolinergičkih učinaka, urinarni spazmolitici solifenacin, mirabegron, darifenacin, oksibutinin, desfesoterodin, propiverin i trospijev klorid mogu uzrokovati poremećaje akomodacije oka, midrijazu i cikloplegiju. Iako nisu utvrđeni učinci ovih lijekova na kognitivne sposobnosti, potreban je oprez kod upravljanja vozilima i rada na strojevima zbog mogućeg nastanka nuspojava kao što su zamagljen vid, omaglica i pospanost (53).

Pripravci koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije (tadalafil, vardenafil i sildenafil) mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom prvenstveno zbog njihovih neurosenzoričkih i kardiovaskularnih učinaka (vrtoglavica, glavobolja, hipotenzija). Učinci prvenstveno ovise o primijenjenoj dozi i pacijentovoj osjetljivosti (54).

Dapoksetin je jaki selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI) koji se primjenjuje za liječenje prijevremene ejakulacije u odraslih muškaraca. Kao i kod ostalih predstavnike skupine SSRI, uz dapoksetin postoji rizik od pojave sedacije i omaglice (55). U kliničkim ispitivanjima dapoksetina prijavljeni su omaglica, poremećaj pažnje, sinkopa, zamagljen vid i somnolencija. U kombinaciji s alkoholom i drugim psihoaktivnim tvarima ti se učinci pojačavaju. Pacijente je potrebno upozoriti na moguću pojavu nuspojava koje narušavaju sposobnost upravljanja motornim vozilom.

U liječenju benigne hipertrofije prostate primjenjuju se blokatori alfa-receptora (*silodozin* i *tamsulozin*) i inhibitori testosteron-5-alfa reduktaze (*finasterid* i *dutasterid*). Zbog svojih vazomotoričkih učinaka i moguće pojave nuspojava kao što su hipotenzija i vrtoglavica, blokatori alfa-receptora mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima, dok je taj rizik uz primjenu inhibitora testosteron-5-alfa-reduktaze značajno manji (56).

4.6. Sustavni hormonski pripravci, izuzev spolnih hormona (ATK H)

Nema dostupnih podataka da sustavni hormonski pripravci utječu na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Svih 10 lijekova (100%) uključenih u sustavni pregled nema utjecaja na sposobnost upravljanja motornim vozilom. (Tablica 10.)

Tablica 10. Raspodjela lijekova iz terapijske skupine sustavni hormonski pripravci, izuzev spolnih hormona prema utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| H01 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| H02 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| H03 | 3 | 0 | 0 | 0 |

Utjecaj hipofiznih, hipotalamičkih hormona i analoga (ATK H01), *dezmopresina*, *somatropina* i *oksitocina* na sposobnost upravljanja motornim vozilima nije utvrđen.

Utjecaj kortikosteroida na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima nije sustavno procjenjivan. Međutim, kortikosteroidi utječu na središnji živčani sustav različitim mehanizmima. Utječu na kontrolu glikemije, održavanje cirkulacije i elektrolitsku ravnotežu. Utječu i na raspoloženje, ponašanje i pamćenje. Smatra se da imaju ulogu u kognitivnim promjenama, razvoju demencije i depresije kod starenja (57). Kortikosteroidi za sustavnu primjenu (ATK H02) u prometu na tržištu Republike Hrvatske su *deksametazon*, *prednizon*, *hidrokortizon* i *metilprednizolon*. Uz primjenu ovih lijekova prijavljene su nuspojave vezane uz središnji živčani sustav; sinkopa, vrtoglavica, konvulzije, poremećaji vida i umor, koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se navedene nuspojave pojave, pacijenti ne smiju upravljati vozilima i strojevima.

Kod pripravaka za liječenje bolesti štitnjače (ATK H03), *levotiroksina*, *tiamazola* i *propiltiouracila* nije utvrđen utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima.

4.7. Antibiotici za liječenje sustavnih infekcija (ATK J)

Većina antibiotika za liječenje sustavnih infekcija nema utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima. Od 18 lijekova uključenih u sustavni pregled 13 (72,2%) nema utjecaj vozačke sposobnosti, jedan lijek (5,6%) ima mali ili zanemariv utjecaj, a 4 lijeka (22,2%) imaju umjeren utjecaj na sposobnosti upravljanja motornim vozilom. U ovoj skupini nema lijekova sa značajnim utjecajem na sposobnost upravljanja motornim vozilom. (Tablica 11.)

Tablica 11. Raspodjela lijekova iz skupine antibiotika za liječenje sustavnih infekcija na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| J01 | 13 | 1 | 4 | 0 |

Nema dokaza da pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu (ATK J01) iz skupine beta-laktamskih antibiotika *amoksisilin*, *fenoksimetilpenicilin*, *kloksacilin*, *flukloksacilin*, *cefiksim*, *cefuroksim* i *cefaleksin* utječu na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Oprez je potreban uz primjenu *cefpodoksima* zbog rizika od pojave vrtoglavice.

Tijekom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja nije utvrđen utjecaj lijekova iz skupine tetraciklina (*doksiciklin*), sulfonamida (*sulfametoksazol/trimetoprim*), makrolida (*azitromicin*, *eritromicin*, *klaritromicin*) i linkozamida (*klindamicin*) na sposobnost upravljanja motornim vozilima. Međutim, kod primjene klaritromicina prijavljene su nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima (omaglica, vrtoglavica, konfuzija i dezorijentiranost).

Lijekovi iz skupine kinolonskih antimikrobika (*ciprofloksacin*, *moksifloksacin*, *norfloksacin* i *levofloksacin*) povezani su s pojavom nuspojava koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima (vrtoglavicom, tinitusom, konfuzijom, mioklonusom, psihotičkim reakcijama, poremećajima koncentracije i poremećajima motorne koordinacije) (58). Iako je pojavnost nuspojava vezanih za središnji živčani sustav niska, potreban je oprez kod primjene lijekove iz ove skupine (59).

4.8. Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori (ATK L)

U sustavni pregled uključeni su lijekovi koji se primjenjuju kao endokrina terapija u liječenju malignih bolesti i interferoni. Svih 10 lijekova (100%) uključenih u sustavni pregled imaju mali ili zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom. (Tablica 12.)

Tablica 12. Raspodjela lijekova za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatora prema utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| L02 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| L03 | 0 | 5 | 0 | 0 |

Svi citotoksični lijekovi mogu uzrokovati brojne nuspojave, uključujući mučninu, povraćanje, glavobolju i kronični umor. Antineoplastici mogu uzrokovati i neurološke, neurosenzoričke te poremećaje u ponašanju što uvelike ovisi o primijenjenoj dozi lijeka. Većina

ovih lijekova primjenjuje se u sklopu bolničkog liječenja, međutim ako to nije slučaj, potrebna je individualna procjena pacijentove sposobnosti upravljanja motornim vozilom i zbog liječenja i zbog same bolesti (60).

Endokrina terapija koja se primjenjuje u liječenju malignih bolesti (*letrozol, eksemestan, tamoksifen, bikalutamid, megestrol*) povezana je s manjom pojavnosti nuspojava koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom (omaglica, vidni poremećaji). Međutim, pacijenta je potrebno upozoriti na mogućnost njihove pojave (61).

Svi predstavnici kemijsko-terapijske podskupine interferona mogu uzrokovati psihološke poremećaje (depresiju, konfuziju, agresiju, suicidalne misli) što može značajno utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i zahtijeva pomno praćenje te individualnu procjenu sposobnosti. Osim nuspojava, na sposobnost vozača koji se liječi lijekom iz skupine interferona može utjecati i sama bolest zbog koje se lijek primjenjuje (posebice multipla skleroza) (62).

4.9. Pripravci s učinkom na koštano-mišićni sustav (ATK M)

Većina lijekova s učinkom na koštano-mišićni sustav utječe na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Od 17 lijekova uključenih u sustavni pregled samo 3 lijeka (17,6%) nema utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Mali ili zanemariv utjecaj ima 13 lijekova (76,5%), a umjeren utjecaj jedan lijek (5,9%). Lijekovi iz ove terapijske skupine uključeni u sustavni pregled nemaju značajan utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima. (Tablica 13.)

Tablica 13. Raspodjela lijekova s učinkom na na koštano-mišićni sustav prema utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| M01 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| M03 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| M04 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| M05 | 3 | 1 | 0 | 0 |

Nesteroidni protuupalni lijekovi među najčešće su propisivanim lijekovima za ublažavanje boli i upale. U ovu terapijsku skupinu ubrajamo derivate octene kiseline (*diklofenak, indometacin i acemetacin*), derivate propionske kiseline (*naproksen, deksketoprofen, ibuprofen i ketoprofen*) i oksikame (*piroksikam, meloksikam*). Općenito, ovi lijekovi imaju mali ili zanemariv učinak na sposobnost upravljanja motornim vozilom, međutim prijavljeni su slučajevi pojave konfuzije nakon primjene indometacina (63). Nuspojave liječenja koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima (omaglica, pospanost, vrtoglavica, zamućen vid) javljaju se češće u starijih pacijenata. Pacijente je potrebno upozoriti na mogućnost njihove pojave. LeRoy i Morse utvrdili su 58%-tno povećanje vjerojatnosti za sudjelovanje u prometnoj nesreći kod vozača koji su uzimali lijekove iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova u usporedbi s vozačima koji te lijekove nisu koristili (OR=1.58, $p<0.01$)(16).

Mišićni relaksansi su heterogena skupina lijekova koji se primjenjuju u liječenju spastičnosti i boli. Za izvanbolničku primjenu u Republici Hrvatskoj iz ove je skupine lijekova dostupan *baklofen*. Prilikom liječenja baklofenom mogu se javiti omaglica, sedacija, somnolencija i poremećaji vida koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim

vozilima. Nuspojave se najčešće javljaju u početku liječenja, a podložniji su im stariji bolesnici. Pacijenta je potrebno upozoriti na tu mogućnost. LeRoy i Morse utvrdili su da je vjerojatnost sudjelovanja u prometnoj nesreći uz primjenu mišićnih relaksansa dvostruko veća nego bez primjene tih lijekova (OR=2.09, p<0.01)(16).

Kod primjene pripravaka za liječenje gihta, *alopurinola* i *feboksostata*, prijavljene su somnolencija, omaglica, parestezija i zamagljen vid. Pacijente treba upozoriti da ne upravljaju motornim vozilima dok se ne utvrdi kako lijek djeluje na njih.

Utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima nije utvrđen za pripravke za liječenje osteoporoze, bifosfonate *ibandronatnu* i *risedronatnu kiselinu* te monoklonsko protutijelo *denosumab*. Međutim, kod primjene *alendronatne kiseline* prijavljene su nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima (zamagljen vid, omaglica, jaki bolovi u kostima, mišićima ili zglobovima) na koje je potrebno upozoriti pacijente.

4.10. Pripravci s učinkom na živčani sustav (ATK N)

Svi lijekovi s učinkom na živčani sustav mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima. Od 82 lijeka koje smo uključili u sustavni pregled, 12 (14,6%) ih ima mali ili zanemariv učinak na sposobnost upravljanja motornim vozilima. Umjeren utjecaj imaju 43 lijeka (52,4%), a značajan čak 27 (32,9%). (Tablica 14.)

Tablica 14. Raspodjela lijekova s učinkom na živčani sustav prema utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| N02 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| N03 | 0 | 0 | 7 | 6 |
| N04 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| N05 | 0 | 0 | 6 | 20 |
| N06 | 0 | 12 | 10 | 1 |

4.10.1. Anestetici (ATK N01)

Lokalni i opći anestetici se svakodnevno primjenjuju u ambulantnim i bolničkim uvjetima. Iako nije riječ o lijekovima namijenjenim za kroničnu primjenu i nisu uključeni u ovu analizu, zbog njihove široke primjene u svakodnevnoj medicinskoj praksi osvnuli smo se na neke ključne značajke vezane uz primjenu ovih lijekova.

Učinak lokalnih anestetika ovisi o načinu njihove primjene, stoga njihova primjena za lokalnu blokadu osjeta kontraindicira vožnju samo ukoliko uzrokuje poremećaje senzorno-motornih funkcija. Prije vožnje potrebno je procijeniti oporavak sposobnosti vožnje. Također, primjena lokalnog anestetika u svakodnevnoj praksi (npr. u stomatologiji) ne zahtijeva sustavno savjetovanje pacijenata o suzdržavanju od vožnje, no potrebna je individualna procjena pacijentove sposobnosti za vožnju.

Pacijente je potrebno savjetovati da na dan kada je primijenjena opća anestezija ne upravljaju motornim vozilom (64).

4.10.2. Analgetici (ATK N02)

U liječenju kronične i akutne boli često se primjenjuju opijatni analgetici (opioidi). Opijatni analgetici su derivati opioida koji se selektivno vezuju na opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu i uzrokuju analgeziju, ali i značajni sedativni učinak te poremećaje u ponašanju. Kod primjene lijekova iz ove skupine zabilježena je značajna interindividualna varijabilnost u osjetljivosti (65). Nuspojave ovih lijekova uključuju vrtoglavicu, slabost, nesvjesticu, osjećaj opijenosti i pospanost. Mogući su i vidni poremećaji. U pacijenata koji se liječe opijatnim analgeticima sposobnost upravljanja motornim vozilom može biti narušena, čak i ukoliko subjektivni simptomi nisu prisutni (66).

Primjena opioida povezana je s narušenim psihomotornim učincima kod akutne primjene, osobito u pacijenata koji dotad nisu liječeni opijatnim analgeticima (67). U analizu su uključene djelatne tvari *buprenorfin*, *fentanil*, *morfin*, *oksikodon*, *tapentadol* i *tramadol*.

Prema LeRoyu i Morseu, vjerojatnost za sudjelovanje u prometnoj nesreći kod pacijenata koji se liječe opijatnim analgeticima 2.2 puta je veća nego kod vozača koji ne primjenjuju te lijekove (OR=2.22, $p<0.01$) (16), a rizik je značajniji u mlađih pacijenata (23). Rizik od sudjelovanja u prometnim nesrećama utvrđen je u pacijenata koji se liječe tramadolom, hidrokodonom ili kodeinom, a osobito je povećan tijekom prva četiri tjedna liječenja (23), stoga je sposobnosti pacijenta za upravljanje motornim vozilom kod liječenja opijatnim analgeticima potrebno posvetiti dodatnu pažnju, osobito u početku terapije.

Općenito, pacijentima koji prvi puta započinju liječenje opijatnim analgeticima trebalo bi preporučiti da ne voze. Međutim, pacijenti s kroničnom boli na dugotrajnom stabilnom analgetskom režimu uz opijatne analgetike vjerojatno su razvili toleranciju na sedativne učinke opioida i sposobnost upravljanja motornim vozilima nije narušena (68).

Pacijente koji primjenjuju opijadne analgetike potrebno je savjetovati da ne voze u početku liječenja opioidima ili nakon povećanja doze lijeka kroz četiri do pet dana. Također ne smiju voziti ako osjećaju simptome povezane sa depresijom središnjeg živčanog sustava (npr. sedaciju), a svako narušavanje kognitivnih funkcija trebaju prijaviti svom liječniku kako bi se ponovno razmotrila doza lijeka. Dozu lijeka i interval primjene lijeka pacijenti ne smiju mijenjati samostalno, bez savjetovanja s liječnikom. Unos alkohola je zabranjen.

Lijekovi iz skupine pripravaka za liječenje migrene (ATK N02C), selektivni agonisti 5HT₁-receptora *sumatriptan*, *eletriptan*, *zolmitriptan* i *rizatriptan*, često uzrokuju sedaciju i vrtoglavicu na koje je potrebno upozoriti pacijente i savjetovati ih da u početku liječenja, dok se još ne zna kako reagiraju na lijek, ne upravljaju motornim vozilom. Ne preporučuje se vožnja unutar četiri sata nakon primjene lijeka, istodoban unos alkohola ili drugih psihoaktivnih tvari.

4.10.3. Antiepileptici (ATK N03)

Skupinu antiepileptika, odnosno antikonvulziva, sačinjavaju lijekovi iz terapijskih podskupina barbiturata (*metilfenobarbital* i *fenobarbital*), benzodiazepina (*klonazepam*), karboksamida (*karbamazepin*, *okskarbazepin*), masnih kiselina (*natrijev valproat*) i ostali antiepileptici (*gabapentin*, *lakoamid*, *lamotrigin*, *levetiracetam*, *pregabalin*, *topiramet* i *zonisamid*).

Antikonvulzivi suprimiraju nenormalnu neurološku aktivnost u mozgu i primjenjuju se za prevenciju epileptičkih napadaja, no često se propisuju i u liječenju bipolarnog poremećaja, anksioznosti i agresivnog ponašanja te neuropatija. Nuspojave ovih lijekova koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom uključuju pospanost, umor, vrtoglavicu, slabost, zamućen vid, dvoslike, zbunjenost, tremor, ataksiju i poteškoće s pamćenjem (69, 70).

Prema Leroyu i Morseu, primjena antiepileptika povezana je s gotovo dvostruko većim rizikom od sudjelovanja u prometnoj nesreći (OR=1.97, p<0.01)(16), međutim Rudisil i sur. u

svom sustavnom pregledu nisu utvrdili povezanost fenitoina, valproata i karbamazepina s povećanim rizikom od sudjelovanja u prometnim nesrećama (26).

Wang i sur. su zaključili da antikonvulzivi pojedinačno mogu umjereno utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom, međutim ti se lijekovi najčešće primjenjuju u kombinaciji s antidepresivima, antipsihoticima i/ili anksioliticima, što dodatno narušava sposobnost upravljanja motornim vozilom (66). Zbog toga je kod primjene lijekova iz skupine antiepileptika potrebna individualna procjena sposobnosti upravljanja motornim vozilom. Tijekom redovnih (i izvanrednih) zdravstvenih pregleda potrebno je uzeti u obzir rizike povezane sa samom bolesti (rizik od epileptičkog napadaja) i rizike povezane s primjenom lijekova. Općenito, u početku liječenja upravljanje motornim vozilom nije dozvoljeno, no može se dozvoliti kod dobro kontrolirane bolesti. Također, potrebna je dodatna pažnja kod svake promjene u liječenju, osobito kod dodavanja drugog antiepileptika.

4.10.4. Antiparkinsonici (ATK N04)

U liječenju Parkinsonove bolesti primjenjuju se brojni lijekovi kako bi se ublažili simptomi kao što su tremor, ukočenost i sporost pokreta. Simptomi Parkinsonove bolesti uzrokovani su primarno manjkom dopamina stoga se primjenjuju lijekovi iz terapijske podskupine dopaminergika (*amantadin, bromokriptin, entakapon, levodopa, karbidopa, pramipeksol, rasagilin, ropinirol i rotigotin*) koji kompenziraju njegov nedostatak i antikolinergici (*biperiden*).

Nuspojave ovih lijekova koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima su prekomjerna pospanost tijekom dana, somnolencija, vrtoglavica, zamućen vid, nevoljni pokreti, halucinacije i zbunjenost (71). Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju Parkinsonove bolesti povezani su sa 62%-tnim povećanjem vjerojatnosti za sudjelovanje u pometnoj nesreći (OR=1.62, p=0.05)(16).

Homann i sur. u sustavnom pregledu ispitivanja o učestalosti somnolencije u pacijenata koji se liječe dopaminergicima objavili su da je gotovo trećina pacijenata (od kojih su dvije trećine činili muškarci) koji su uzimali ove lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti imala iznenadne epizode spavanja tijekom dana. Iznenadne epizode spavanja javljale su se kod primjene visokih i niskih doza lijekova, a prijavljene su epizode i tijekom vožnje (51).

Pacijente koji se liječe antiparkinsonicima potrebno je savjetovati da izbjegavaju vožnju sve dok nisu sigurni kako lijek utječe na njih, osobito tijekom prva tri do pet dana liječenja te kod povišenja doze lijeka. Potrebno ih je upozoriti na mogućnost iznenadne epizode spavanja tijekom dnevnih aktivnosti (uključujući vožnju). Iznenadnim epizodama spavanja ne moraju prethoditi upozoravajući znakovi kao što su umor i pospanost, a pojava somnolencije nije vezana isključivo uz početak terapije.

4.10.5. Psihotropici (ATK N05)

U terapijsku skupinu psihotropika ubrajamo lijekove iz terapijskih podskupina antipsihotici, anksiolitici, hipnotici i sedativi.

Antipsihotici se najčešće primjenjuju u liječenju shizofrenije i s demencijom povezane psihoze te bipolarnog poremećaja. Dije se u 10 kemijsko-terapijskih podskupina: fenotiazini s dimetilaminopropilnom skupinom (*promazin, levomepromazin*), fenotiazini piperazinske strukture (*flufenazin*), fenotiazini s piperidinskom strukturom, derivati butirofenona (*haloperidol, droperidol*), derivati indola (*sertindol, ziprasidon*), derivati tioksantena (*zukupentiksol*), diazepini, oksazepini i tiazepini (*klozapin, olanzapin, kvetiapin*), benzamidi (*amisulprid, sulpirid*), litij (*litijev karbonat*) i ostali antipsihotici (*aripiprazol, paliperidon, risperidon*).

Antipsihotici imaju umjeren do značajan utjecaj na sposobnosti upravljanja motornim vozilom. Nuspojave antipsihotika koje utječu na sposobnost upravljanja motornim vozilom uključuju značajnu sedaciju, osobito u početku liječenja, vidne poremećaje (zamućen vid, poremećaji akomodacije i sl.), poremećaje u ponašanju (agresivnost, zbunjenost), narušene kognitivne funkcije, ekstrapiramidni sindrom i motorne poremećaje (uglavnom tardivna diskinezija) (72).

Iako farmakodinamička svojstva i profil nuspojava ovih lijekova upućuju na značajnu mogućnost utjecaja na sposobnost upravljanja motornim vozilima, Leroy i Morse utvrdili su svega 5%-tno povećanje vjerojatnosti od prometne nesreće kod primjene ovih lijekova (OR=1.05, p=0.91)(16). Unatoč širokoj primjeni antipsihotika, nedostaju dokazi da primjena lijekova iz ove skupine značajno doprinosi učestalosti prometnih nesreća. Akutna primjena antipsihotika uzrokuje sedaciju i narušavanje psihomotornih funkcija, no ti se lijekovi rijetko primjenjuju za akutnu terapiju, dok se u uvjetima dugotrajne, kronične primjene razvija tolerancija na sedativne učinke. Međutim, antipsihotici u kombinaciji s alkoholom, hipnoticima, narkoticima i antihistaminicima povećavaju rizik od narušavanja vozačkih sposobnosti (73). Bitno je istaknuti da su stariji, tradicionalni antipsihotici (fenotiazini, haloperidol) povezani s češćom pojavom ekstrapiramidnog sindroma i imaju značajniji sedativni učinak nego predstavnici novijih, atipičnih antipsihotika.

Pacijente koji primjenjuju lijekove iz skupine antipsihotika potrebno je educirati o mogućem utjecaju lijeka na vrijeme reakcije i mogućim nuspojavama (vrtoglavica, pospanost, vidni poremećaji, poremećaj pažnje) te im preporučiti da tijekom prvih nekoliko dana liječenja ne upravljaju motornim vozilom. Ne preporučuje se unos alkohola tijekom liječenja antipsihoticima.

U terapijsku skupinu anksiolitika ubrajamo derivate benzodiazepina (*alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam i oksazepam*). Benzodiazepini se prvenstveno primjenjuju u liječenju anksioznih stanja (napetost, uznemirenost, agresivnost, strah), a mogu se primjenjivati i kao hipnotici za kratkotrajno liječenje nesаницe, za ublažavanje simptoma apstinencije od alkohola, kao dodatna terapija pri spazmima skeletne muskulature, kod konvulzija (dodatak drugim antikonvulzivima u prevenciji epileptičkih napada), za smirenje bolesnika prije operativnog zahvata (u premedikaciji) (74).

Najčešća nuspojava ovih lijekova je sedacija. Ostale nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima uključuju zamućen vid, dvoslike, omaglicu, slabost, nespretnost, nemir ili ataksiju (75).

Benzodiazepini se međusobno razlikuju prema svojim farmakokinetičkim osobinama. Benzodiazepini kratkog i srednje dugog djelovanja, s brzim nastupom djelovanja, rabe se kao hipnotici, a oni dugog djelovanja i sporije resorpcije kao anksiolitici. Brzina nastupa djelovanja pojedinog benzodiazepina ovisi o njegovoj lipofilnosti. Među najlipofilnije benzodiazepine ubraja se diazepam, koji zbog brzog prolaska krvno-moždane barijere ima i najbrži nastup djelovanja. Međutim, zbog brze redistribucije u masno tkivo brzo dolazi do slabljenja njegovog učinka. S druge strane spektra nalazi se lorazepam, koji je znatno manje lipofilan te stoga ima polaganiji nastup djelovanja, ali i duži učinak (76). Benzodiazepini s učinkom koji traje dulje od 9 sati smatraju se benzodiazepinima dugog djelovanja. Benzodiazepini s kraćim poluvremenom eliminacije obično dosegnu vršnu koncentraciju unutar 2 do 3 sata (77).

Tablica 5. Najčešće propisivani benzodiazepini u Republici Hrvatskoj (po abecednom redu) i njihova obilježja (77)

| Lijek | Približne ekvivalentne doze (mg) | Brzina djelovanja | Aktivni metaboliti | Prosječno vrijeme poluživota (sati) | Dužina djelovanja | Uobičajene doze za odrasle (mg/dan) |
|------------|----------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| alprazolam | 0,5 | srednje | da | 12 | kratko | 0,5-6 |
| bromazepam | 2,25 | brzo | da | 17 | kratko | 3-36 |
| diazepam | 5 | brzo | da | 100 | dugo | 2-40 |
| flurazepam | 5 | brzo | da | 100 | dugo | 15-30 |
| klonazepam | 0,25 | brzo | ne | 34 | dugo | 1,5-6 |
| lorazepam | 1 | srednje | ne | 15 | kratko | 2-6 |
| medazepam | 5 | brzo | da | 8 | kratko | 20-50 |
| midazolam | 1,25-1,7 | brzo | da | 2,5 | kratko | 7,5-15 |
| nitrazepam | 5 | brzo | ne | 15 | kratko | 5-10 |
| oksazepam | 15 | polako | ne | 8 | kratko | 30-90 |

Duljina hipnotičkog učinka i profil nuspojava mogu biti uvjetovani poluvremenom distribucije i eliminacije primijenjenog lijeka i aktivnih metabolita. Pri dugim poluvremenima lijek ili njegovi metaboliti mogu se nakupljati u organizmu unatoč njihovoj primjeni u večernjim satima te biti povezani sa smanjenim kognitivnim i motoričkim sposobnostima tijekom perioda budnosti. Ukoliko su poluvremena kratka, lijek i metaboliti će biti uklonjeni iz organizma prije primjene sljedeće doze te ne bi trebalo biti produljenog sedirajućeg učinka i depresije središnjeg sustava (77).

Lijekovi iz skupine anksiolitika, benzodiazepini, jedna su od skupina lijekova čija se primjena najčešće povezuje sa sudjelovanjem u prometnim nesrećama (17, 21, 22, 23, 25, 26), a povećanje tog rizika prisutno je uz primjenu bilo kojeg benzodiazepina. Utjecaj

benzodiazepina na sposobnost upravljanja motornim vozilom povezan je s nuspojavama ovih lijekova (pospanost, psihomotorna retardacija), a povećava se uz istodobni unos alkohola ili drugih lijekova koji djeluju kao depresori središnjeg živčanog sustava (opijatnih analgetika, neuroleptika, antihistaminika, sedativa, hipnotika, antiepileptika, mišićnih relaksansa, barbiturata, centralno djelujućih antihipertenziva). Osim navedenog, benzodiazepini su povezani s promjenama u ponašanju (promjene raspoloženja, dezinhibicija) koje također mogu utjecati na ponašanje u prometu. Ovi lijekovi povezani su i s potencijalom za razvoj ovisnosti i zloupotrebu. Nadalje, benzodiazepini ili njihovi aktivni metaboliti s vrlo dugim poluvremenom eliminacije mogu se tijekom kronične primjene nakupljati u organizmu i uzrokovati produljene učinke, osobito u starijih i pretilih bolesnika, osoba s oboljenjem jetre te uz istovremenu primjenu drugih lijekova koji podliježu metabolizmu u jetri. Prema Beersovim kriterijima iz 2002. godine ne preporučuje se primjena benzodiazepina s dugim djelovanjem u starijih osoba s određenim dijagnozama (kronična opstruktivna plućna bolest, stresna inkontinencija, depresija, padovi) (78).

Negativni učinci benzodiazepina na izvođenje širokog raspona zadataka potrebnih u vožnji dokazani su u brojnim ispitivanjima. Ispitivanja u kojima su se koristili simulatori vožnje i ispitivanja u uvjetima stvarne vožnje pokazala su da već jedna doza diazepama smanjuje vozačevu sposobnost održavanja vozila u sredini vozne trake. Vozačeva koordinacija između očiju i ruku, vrijeme reakcije i sposobnost izvršavanja složenih zadataka te obrađivanja informacija također su narušeni (79). Studije u kojima su ispitanici jutro nakon uzimanja benzodiazepina kao hipnotika upravljali motornim vozilom pokazale su utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom usporediv s utjecajem alkohola pri koncentracijama u krvi od 0.05% do 0.10% (79).

LeRoy i Morse utvrdili su da je vjerojatnost za prometnu nesreću u vozača koji uzimaju benzodiazepine dvostruko veća nego kod vozača koji navedene lijekove ne uzimaju (OR=2.00, $p<0.01$)(16).

Smink i sur. su temeljem sustavnog pregleda 66 studija objavljenih između 1960. i 2009. godine zaključili da je rizik od sudjelovanja u prometnoj nesreći viši pri višim primjenjenim dozama lijeka, kod primjene lijekova s duljim poluživotom i tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja (22).

Prema rezultatima metaanalize Rapoporta i sur., vjerojatnost za sudjelovanje u prometnoj nesreći kod primjene benzodiazepina je 60% veća (21), a prema rezultatima metaanalize Dassanayakea i sur. vjerojatnost da je prometnu nesreću skrivio vozač koji je uzimao benzodiazepine je 40% veća nego za vozače koji nisu uzimali ove lijekove (23).

Pacijente koji se liječe benzodiazepinima potrebno je upozoriti da ovi lijekovi mogu utjecati na vrijeme reakcije, uzrokovati nuspojave koje utječu na sposobnost upravljanja motornim vozilima (vrtoglavica, pospanost, zamućen vid, dvoslike, pomanjkanje pažnje) te da vrijeme reakcije može biti produljeno neovisno o pojavi nuspojava. Kod povremene primjene ovih lijekova učinci na sposobnost upravljanja motornim vozilima mogu biti prisutni i do tri do tjedan dana nakon primjene lijeka. U tom slučaju, kao i prilikom početka dugotrajnijeg liječenja potrebno je izbjegavati upravljanje motornim vozilima dok se ne utvrdi kako lijek djeluje na pojedinca. Unos alkohola i drugih psihoaktivnih tvari se ne preporučuje.

Primjena lijekova iz skupine hipnotika i sedativa, *midazolama*, *flurazepama*, *nitrazepama* i *zolpidema*, indicirana je za liječenje nesanice stoga se ne preporučuje vožnja najmanje 8 sati nakon njihove primjene. Sedativni učinak ovih lijekova može biti prisutan i dan nakon njihove primjene, što ovisi o farmakokinetским svojstvima primijenjenog lijeka i individualnoj osjetljivosti pacijenta.

Dostupnost epidemioloških podataka o povezanosti hipnotika i prometnih nesreća nešto je manja nego za benzodiazepine. Prema rezultatima ispitivanja utjecaja zolpidema na sposobnost upravljanja motornim vozilima, primjena ovog lijeka povezana je s povećanjem vjerojatnosti za sudjelovanje u prometnoj nesreći od 38% do preko 50% (20). Prema LeRoyu i Morseu, primjena lijekova iz ove skupine povezana je s porastom stope prometnih nesreća od 48% (OR=1.48, $p < 0.01$)(16).

Pacijente je potrebno upozoriti na utjecaj ovih lijekova na sposobnost upravljanja vozilom zbog rizika od omamljenosti, produljenog vremena reakcije, omaglice, pospanosti, zamagljenog vida/dvoslika te smanjene budnosti i smanjene sposobnosti upravljanja vozilom jutro nakon uzimanja lijeka. Vožnju je potrebno izbjegavati najmanje 8 sati nakon primjene doze lijeka. Ne preporučuje se istovremena primjena alkohola i psihoaktivnih tvari.

4.10.6. Psihoanaleptici (ATK N06)

U skupinu psihoanaleptika ubrajamo lijekove iz terapijskih skupina antidepresiva, psihostimulanse, lijekove protiv demencije i sredstva protiv vrtoglavice.

Antidepresivi se osim u primarnoj indikaciji odnosno liječenju depresivnih epizoda, često primjenjuju u liječenju drugih stanja koja uključuju bipolarni poremećaj, kroničnu bol i anksiozne poremećaje. Ovoj terapijskoj skupini pripadaju lijekovi iz kemijsko-terapijske podskupine neselektivnih inhibitora ponovne pohrane monoamina (triciklički antidepresiv *amitriptilin* i tetraciklički antidepresiv *maprotilin*), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (*citalopram*, *escitalopram*, *fluoksetin*, *fluvoksamin*, *paroksetin* i *sertralin*), inhibitori monoamino oksidaze tipa A (*moklobemid*), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i adrenalina (*duloksetin*, *venlafaksin*), selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (*reboksetin*), inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (*bupropion*),

noradrenergički i specifični serotonergički blokatori (*mirtazapin*), multimodalni antidepresivi (*agomelatin*) i modulatori unosa serotonina (*tianeptin*).

Kontrolirana eksperimentalna ispitivanja s vozačima koji su uzimali antidepresive pokazala su da je narušena sposobnost upravljanja motornim vozilima povezana prvenstveno s tricikličkim antidepresivima koji pokazuju najznačajniji sedativni učinak, a utjecaj je posebno značajan kod starijih vozača (80). Iako ispitivanja novijih, selektivnih antidepresiva (moklobemida, fluoksetina, paroksetina i venlafaksina) nisu utvrdila povezanost njihove primjene s povećanim rizikom od prometnih nesreća (26), LeRoy i Morse utvrdili su da je vjerojatnost za sudjelovanje u prometnoj nesreći kod vozača koji primjenjuju antidepresive od 19 do 78% veća nego kod vozača koji ne koriste te lijekove (16). Oprez je potreban i pri istodobnoj primjeni drugih lijekova sa sedativnim učinkom (npr. benzodiazepina ili hipnotika) zbog brojnih klinički značajnih farmakodinamičkih interakcija antidepresiva, posebice tricikličkih antidepresiva i inhibitora monoaminooksidaze s drugim lijekovima u starijih bolesnika. Noviji antidepresivi (SSRI, SNRI i dualni antidepresivi) stupaju u manje interakcija i imaju manje sedativan učinak od starijih predstavnika terapijske skupine (81, 82).

Predstavnik skupine tetracikličkih antidepresiva, mirtazapin, presinaptički je α_2 -antagonist koji povećava centralnu noradrenergičnu i serotonergičnu neurotransmisiju. Zbog histaminskog H1-antagonističkog djelovanja u središnjem živčanom sustavu ima značajna sedativna svojstva. Wang i sur. u svojoj su analizi istaknuli da se lijek zbog sedativnog učinka najčešće primjenjuje navečer, međutim zbog značajnog utjecaja mirtazapina na sposobnost upravljanja motornim vozilima, ne preporučuju njegovu primjenu kod vozača (66). LeRoy i Morse utvrdili su 88%-tno povećanje vjerojatnosti za sudjelovanje u prometnoj nesreći kod primjene ovog lijeka (OR=1.88, p=0.12; NS) (16).

Neovisno o kemijsko-terapijskoj podskupini antidepresiva, svi predstavnici ove skupine mogu uzrokovati nuspojave s utjecajem na sposobnost upravljanja motornim vozilom (anksioznost, agitaciju, haucinacije, zbunjenost, manične epizode, suicidalnost). Iako je sedativni učinak manje izražen kod antidepresiva novijih generacija i unutar pojedinih podskupina postoje značajne razlike u pojavnosti nuspojava kao što su vidni i srčani poremećaji, rizik se ne bi trebalo zanemariti. Najčešće se nuspojave javljaju u početku liječenja (prvi-drugi tjedan liječenja) nakon čega se povlače. Potrebna je individualna procjena sposobnosti upravljanja motornim vozilom kod pacijenata koji se liječe antidepresivima.

Kod primjene ostalih predstavnika terapijske skupine psihoanaleptika; lijekova protiv demencije (*donepezila*, *memantina* i *rivastigmina*), psihostimulansa (*modafinila*, *metilfenidata* i *piracetama*), kao i lijekova za suzbijanje ovisnosti (*buprenorfin*) potrebna je individualna procjena sposobnosti upravljanja motornim vozilom zbog same bolesti.

4.11. Indijska konoplja

Indijska konoplja (*Canabis sativa* subsp. *indica*) je biljka koja sadrži više od 500 spojeva koji obuhvaćaju više od 100 kanabinoida sačinjenih od psihoaktivnih i nepsihoaktivnih spojeva od kojih su mnogi jedinstveni za tu biljku. Najbolje proučeni kanabinoidi utvrđeni u kanabisu su Δ^9 -tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD), pri čemu je THC glavna psihoaktivna sastavnica kanabisa koja stvara ovisnost dok CBD nema svojstva opojnosti ili izazivanja ovisnosti (83).

U svom sastavu biljka kanabis sadrži i brojne druge kanabinoide kao što su kanabikromen, kanabinol, kanabidiolna kiselina, kanabigerol i tetrahidrokanabivarin, koji mogu imati

neuroprotektivno djelovanje, mogu doprinijeti smanjenju nekih simptoma u pacijenata kao što su kronična bol, upala ili bakterijske infekcije (84).

Pregled postojeće znanstvene literature o upotrebi kanabisa u medicinskom kontekstu daje uvjerljive ili zadovoljavajuće dokaze da kanabis i kanabinoidi imaju terapijske učinke u liječenju kronične boli u odraslih (npr. u slučaju raka), ublažavaju mučninu i povraćanje povezane s kemoterapijom, kao i simptome spastičnosti koje opisuju pacijenti s multiplom sklerozom te da su djelotvorni u liječenju pacijenata s poremećajima anksioznosti, PTSP-om i depresijom. Također, postoje dokazi da bi kanabis ili kanabinoidi mogli biti učinkoviti u povećanju apetita i smanjenju gubitka težine povezanih s HIV-om/AIDS-om, ublažavanju simptoma kod mentalnih poremećaja kao što su psihoza ili Touretteov sindrom, kao i u slučaju epilepsije, ali i Alzheimerove bolesti, artritisa, astme, raka, Crohnove bolesti i glaukoma te u smanjenju rizika od pretilosti i dijabetesa i ublažavanju menstrualnih bolova (85).

Proizvodi dobiveni od kanabisa koji se koriste u medicinske svrhe uglavnom se nazivaju „medicinski kanabis” i potrebno ih je razlikovati od lijekova dobivenih od kanabisa koji su klinički ispitani i odobreni u skladu s propisima. Do lipnja 2018. godine nijedan lijek na bazi kanabisa nije dobio dozvolu za stavljanje u promet putem centraliziranog postupka u Europskoj agenciji za lijekove, dok je samo jedan lijek na bazi kanabisa dobio odobrenje za stavljanje na tržište u 17 država članica EU-a za liječenje spastičnosti prouzročene multiplom sklerozom (86).

Na tržištu Republike Hrvatske odobrena je primjena lijekova koji sadrže tetrahidrokanabinol, dronabinol i nabilon za ublažavanje tegoba pacijentima oboljelima od multiple skleroze, karcinoma, epilepsije i AIDS-a.

Neželjeni učinci povezani s primjenom pripravaka kanabinoida uključuju suha usta, mučninu, povraćanje, opstipaciju, dispepsiju, bol u epigastriju i proljev. Učinci na središnji živčani sustav uključuju umor, glavobolju, omamljenost, sedaciju, omaglicu, poremećaje koordinacije

pokreta, suicidalne ideje, halucinacije, deluzije, euforično raspoloženje, depresivno raspoloženje, konfuziju, dezorijentaciju, anksioznost. Moguć je i gubitak apetita te gubitak tjelesne težine. Intenzitet i pojavnost nuspojava ovisi o primijenjenoj dozi i načinu primjene kanabisa, ali i individualnoj osjetljivosti pojedinca (87). Akutna intoksikacija kanabisom uzrokuje o dozi ovisno narušavanje kognitivnih i psihomotornih sposobnosti i može narušiti sposobnost upravljanja motornim vozilima (18, 24, 25), osobito u kombinaciji s alkoholom (19).

4.12. Pripravci s učinkom na respiratorni sustav (ATK R)

U sustavni pregled uključili smo 32 lijeka s učinkom na respiratorni sustav. U ovoj terapijskoj skupini svega 2 lijeka (6,25%) nemaju utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima. Mali ili zanemariv utjecaj imaju 24 (75%), umjeren utjecaj 2 lijeka (6,25%), a značajan utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom imaju 4 lijeka (12,5%). (Tablica 15.)

Tablica 15. Raspodjela lijekova s učinkom na živčani sustav prema utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| R01 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| R03 | 1 | 19 | 1 | 0 |
| R05 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| R06 | 0 | 5 | 1 | 2 |

Astma i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) su najčešće kronične bolesti dišnog sustava. U njihovom liječenju primjenjuju se inhalacijski adrenergici (*formoterol, vilanterol, indakaterol, salbutamol, salmeterol i olodaterol*), inhalacijski glukokortikoidi (*beklometazon, budezonid, ciklezonid i flutikazon*), antikolinergici (*aklidinijev bromid, glikopironijev bromid*,

umeklidinijev bromid, tiotropij i ipratropij) i ostali sustavni lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova (*benralizumab, mepolizumab, montelukast, omalizumab, reslizumab, roflumilast i teofilin*).

Ova skupina lijekova može uzrokovati nuspojave kao što su ubrzani rad srca, vrtoglavica, aritmija, nervoza, bol u mišićno-koštanom sustavu i umor (88). Navedene nuspojave, kao i značajke bolesti, mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima, međutim, prema provedenim ispitivanjima taj utjecaj je zanemariv.

Antihistaminici za sustavnu primjenu primjenjuju se u liječenju respiratornih i drugih simptoma povezanih s alergijom te kroničnom urtikarijom. Predstavnici ove skupine dijele se na antihistaminike prve generacije (*dimetinden, dimenhidrinat*), antihistaminike druge generacije (*bilastin, cetirizin, loratadin*) i treće generacije (*feksofenadin, levocetirizin, desloratadin*).

Antihistaminici prve generacije zbog lakšeg prolaska krvno-moždane barijere i vezivanja na H1 receptore u mozgu uzrokuju značajniju sedaciju i antikolinergičke nuspojave (89). Antihistaminici druge i treće generacije pokazuju veću selektivnost prema perifernim H1 receptorima i stoga znatno povoljniji sigurnosni profil. U terapijskim dozama ne prolaze krvno-moždanu barijeru i ne uzrokuju sedaciju. Međutim, primjena antihistaminika druge generacije u dozama višim od preporučenih može uzrokovati sedirajući učinak (89).

Ispitivanja su pokazala da antihistaminici prve generacije mogu značajno utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima već nakon primjene prve doze lijeka. Weiler i sur. uspoređivali su utjecaj difenhidramina, feksofenadina i alkohola (0.1% koncentracija u krvi) na vozačevu sposobnost kontinuiranog usklađivanja brzine svog vozila s vozilom koje slijedi, održavanja vozila u sredini vozne trake, brzinu reakcije kočenja. Utvrdili su da su vozači imali

manje poteškoća u izvršavanju navedenih zadataka nakon primjene feksofenadina i alkohola nego nakon primjene difenhidramina, stoga su zaključili da antihistaminici prve generacije imaju značajniji utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima od alkohola (90).

Prema rezultatima sustavnih pregleda, iako je utjecaj antihistaminika druge generacije na sposobnost upravljanja motornim vozilima značajno manji, on je i dalje moguć (20, 25, 26) . Posebno se ističe cetirizin koji je u ispitivanjima pokazao umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i sedirajući učinak (26).

Pacijente je potrebno upozoriti na utjecaj ovih lijekova na vrijeme reakcije i moguće nuspojave koje mogu narušiti sposobnost upravljanja motornim vozilima (vrtoglavica, pospanost, zamućen vid).

4.13. Pripravci s učinkom na osjetila (ATK S)

U sustavni pregled uključili smo pripravke za liječenje bolesti oka za kroničnu primjenu. Od 10 uključenih lijekova, 9 (90%) ih ima mali ili zanemariv utjecaj, a jedan lijek (10%) ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Lijekovi u razmatranoj terapijskoj skupini nemaju značajan utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom. (Tablica 16.)

Tablica 16. Raspodjela lijekova za liječenje bolesti oka na sposobnost upravljanja motornim vozilima

| ATK | Nema utjecaja | Mali ili zanemariv utjecaj | Umjeren utjecaj | Značajan utjecaj |
|-----|---------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| S01 | 0 | 9 | 1 | 0 |

Za liječenje bolesti oka primjenjuju se lokalni antiinfektivni, protuupalni pripravci, pripravci za liječenje glaukoma, midrijatici i cikloplegici, dekongestivi i antialergici, lokalni antialergici i ostali očni pripravci. Lokalna primjena oftalmika, osobito u obliku masti za oko, može uzrokovati privremeno zamućen vid i utjecati na vožnju.

Za potrebe ovog rada analiziran je učinak lijekova za kroničnu i kronično-intermitentnu primjenu, odnosno pripravci za liječenje glaukoma (ATK S01E) s djelatnim tvarima: *brinzolamid, timolol, travoprost, bimatoprost, latanoprost, tafluprost, dorzolamid, brimonidin i betaksolol*.

Lijekovi za liječenje glaukoma mogu uzrokovati vidne poremećaje različitog intenziteta (midrijazu ili miozu), srčane poremećaje i pospanost. Pacijente koji primijenuju ovu terapiju potrebno je pažljivo pratiti posebice ako je riječ o starijim osobama koje primjenjuju više lijekova. Parasimpatomimetici (*pilokarpin*) mogu uzrokovati smetnje akomodacije različitog trajanja (miozu), što može naročito narušiti sposobnost noćne vožnje. Simpatomimetici (brimonidin) uzrokuju midrijazu, ali mogu uzrokovati i porast krvnog tlaka i nepravilni srčani ritam.

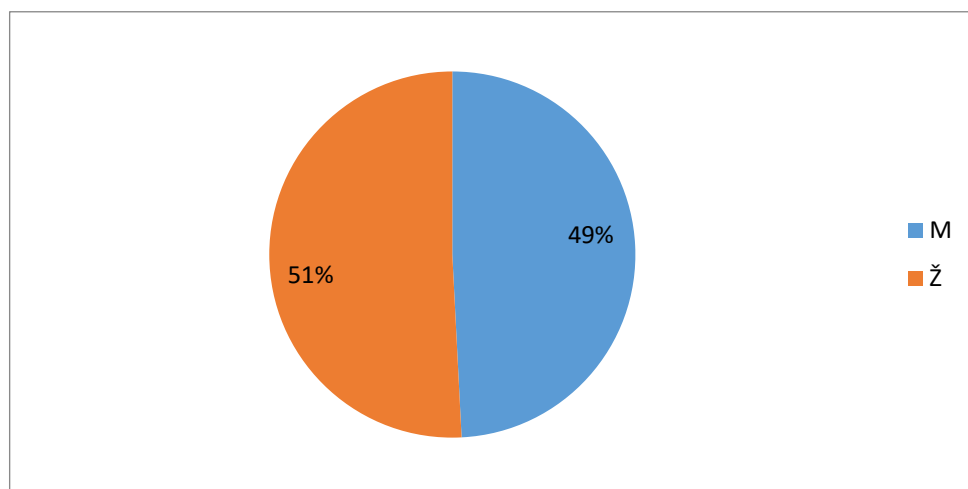
Pacijente je potrebno upozoriti da ovi lijekovi mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima zbog nuspojava (zamagljen i/ili poremećen vid). Pacijent mora pričekati da simptomi nestanu prije vožnje.

4.14. Svijest vozača o utjecaju lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilima

Kako bi se utvrdila osviještenost vozača o utjecaju lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilima u razdoblju od 01.07.2018. do 30.09.2018. u ljekarničkoj jedinici Gradske ljekarne Zagreb provedeno je istraživanje. Obuhvaćene su odrasle osobe koje aktivno sudjeluju u prometu u svojstvu vozača motornog vozila, a propisan im je ili koriste barem jedan lijek koji može imati utjecaja na sposobnost upravljanja motornim vozilima. U istraživanju je sudjelovalo 130 ispitanika. Za svrhu istraživanja konstruiran je anketni upitnik koji je sadržavao 19 pitanja i obuhvaćao opće podatke (spol, dob, stupanj obrazovanja), podatke o sudjelovanju u prometu, informiranosti o lijekovima te samoprocjeni ispitanika o utjecaju lijekova na njihovu sposobnost upravljanja motornim vozilima.

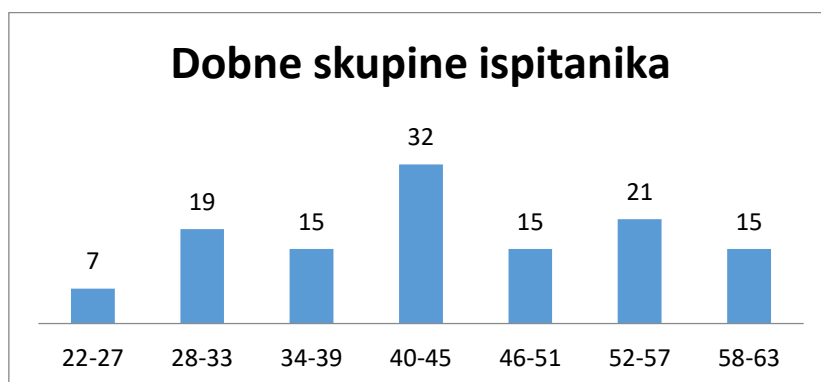
4.14.1. Opće informacije

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 124 ispitanika. Prema dobivenim podacima sudjelovala su 63 ženska ispitanika (50,8%) te 61 muški ispitanik (49,2%). (Slika 3.). Prosječna dob ispitanika bila je 43,73 godine (SD=10,566). (Tablica 17.)

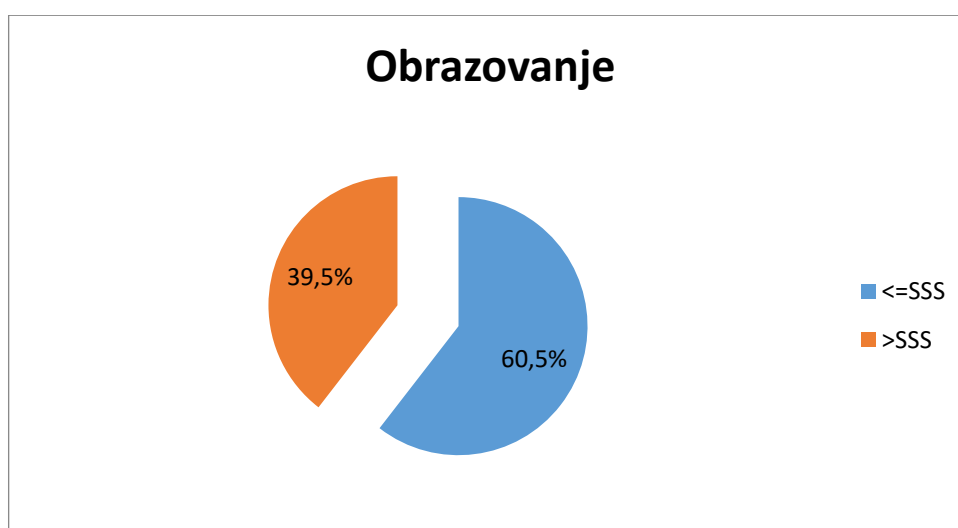


Slika 3. Razdioba ispitanika prema spolu

Tablica 17. Razdioba ispitanika prema dobi



Prema stupnju obrazovanja u istraživanju je sudjelovalo 75 ispitanika (60,5%) srednje stručne spreme (SSS) ili nižeg stupnja obrazovanja te 49 ispitanika (39,5%) višeg stupnja obrazovanja. (Slika 4.)



Slika 4. Razdioba ispitanika prema stupnju obrazovanja

U istraživanju su sudjelovala 2 profesionalna vozača (1,6%), odnosno 122 ispitanika koji nisu profesionalni vozači (98,4%). (Slika 5.)

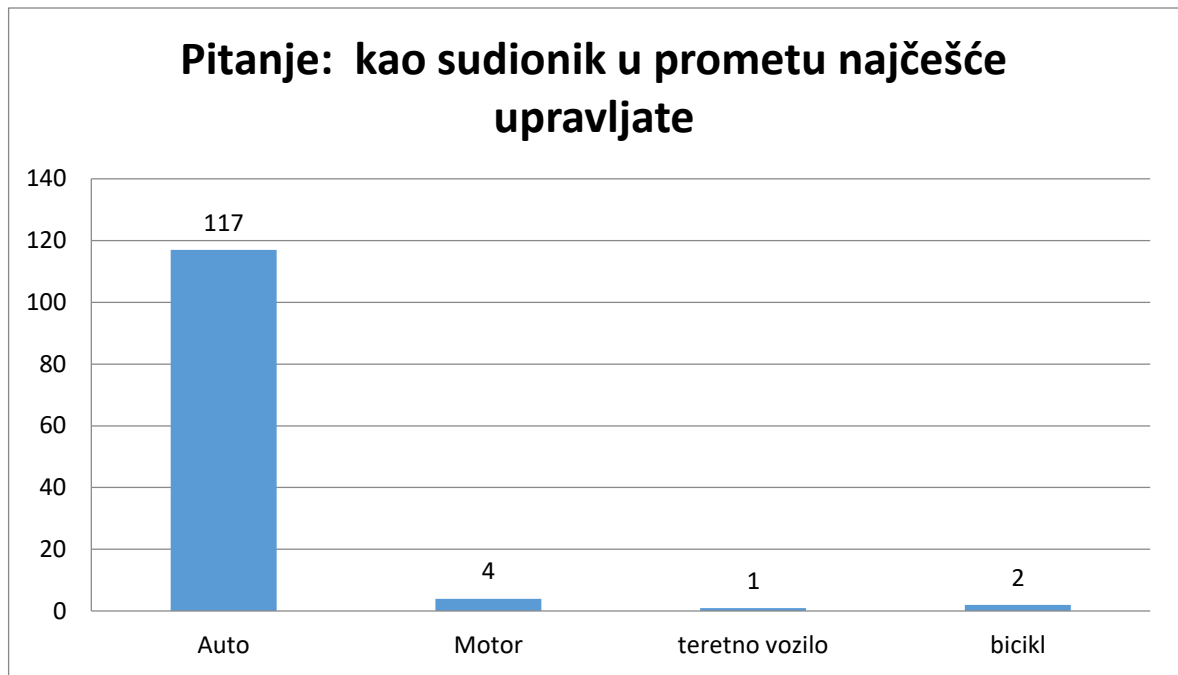


Slika 5. Razdioba ispitanika prema odgovoru na pitanje: „ Jeste li profesionalni vozač?“

4.14.2. Sudjelovanje u prometu

Prema dobivenim podacima u istraživanju je sudjelovao najveći broj vozača koji najčešće upravljaju automobilima, njih 117 (94,4%). Ostali ispitanici, njih 7 (5,6%) najčešće upravljaju vozilima kao što su motocikli, teretna vozila i bicikli. Samo jedan ispitanik (0,8%) najčešće upravlja teretnim vozilom. (Slika 6.)

Od svih ispitanika samo njih 6 (4,8%) je navelo da motornim vozilom upravljaju rijetko odnosno rjeđe od jednom tjedno.



Slika 6. Razdioba ispitanika prema odgovoru na pitanje: „Kao sudionik u prometu najčešće upravljate“

Rezultati prikazuju da u tjednu ispitanici prosječno provedu $A = 5,50$ dana ($SD = 1,389$) upravljajući motornim vozilom gledajući proteklih pola godine, U jednom danu ispitanici provedu $A = 58,22$ minute upravljajući motornim vozilom ($SD = 46,471$; $M = 45,00$). Na pitanje koliko dana u tjednu provedu upravljajući motornim vozilima nije odgovorilo 5 ispitanika (4,1%), a 3 ispitanika (0,02%) nije odgovorilo na pitanje koliko minuta u danu.

Dio istraživanja se bavio ispitivanjem stavova ispitanika o potencijalnim čimbenicima koji mogu pridonijeti prometnim nezgodama. Ispitanici su odgovarali koliko umor, alkohol, razmak, brzina, lijekovi, droge i mobitel pridonose prometnim nezgodama. Analizom odgovora na pitanja koja se odnose na čimbenike koji potencijalno pridonose prometnim nezgodama došlo se do sljedećih rezultata:

Prema stavovima ispitanika njih 92 (74,2%) smatra da umor značajno pridonosi prometnim nezgodama. (Tablica 18. i slika 7.)

Tablica 18. Razdioba odgovora: stavovi ispitanika prema umoru kao potencijalnom čimbeniku koji pridonosi prometnim nezgodama

| ČIMBENIK: UMOR | BROJ ISPITANIKA | |
|----------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| 1 | 0 | 0 |
| 2 | 2 | 1,6 |
| 3 | 10 | 8,1 |
| 4 | 20 | 16,1 |
| 5 | 92 | 74,2 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Legenda: Likertova skala: 1 – u potpunosti ne pridonosi; 2 – ne pridonosi; 3 – niti pridonosi niti ne pridonosi; 4 – pridonosi; 5 – značajno pridonosi

Tablica 19. Razdioba odgovora: stavovi ispitanika prema alkoholu kao potencijalnom čimbeniku koji pridonosi prometnim nezgodama

| ČIMBENIK: ALKOHOL | BROJ ISPITANIKA | |
|-------------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| 1 | 1 | 0,8 |
| 2 | 1 | 0,8 |
| 3 | 3 | 2,4 |
| 4 | 16 | 12,9 |
| 5 | 103 | 83,1 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Legenda: Likertova skala: 1 – u potpunosti ne pridonosi; 2 – ne pridonosi; 3 – niti pridonosi niti ne pridonosi; 4 – pridonosi; 5 – značajno pridonosi

Da alkohol značajno pridonosi prometnim nezgodama smatra 103 (83,1%) ispitanika. (Tablica 19.). Stav je 91 (73,4%) ispitanika da razmak između vozila kao potencijalni čimbenik prometnih nezgoda značajno pridonosi prometnim nezgodama. (Tablica 20.)

Tablica 24. Razdioba odgovora: stavovi ispitanika prema razmaku između vozila kao potencijalnom čimbeniku koji pridonosi prometnim nezgodama

| ČIMBENIK: RAZMAK | BROJ ISPITANIKA | |
|------------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| 1 | 0 | 0 |
| 2 | 5 | 4,0 |
| 3 | 10 | 8,1 |
| 4 | 18 | 14,5 |
| 5 | 91 | 73,4 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Legenda: Likertova skala: 1 – u potpunosti ne pridonosi; 2 – ne pridonosi; 3 – niti pridonosi niti ne pridonosi; 4 – pridonosi; 5 – značajno pridonosi

Stav da je brzina potencijalni čimbenik prometnih nezgoda koji značajno pridonosi prometnim nezgodama zauzelo je 110 (88,7%) ispitanika. (Tablica 21.)

Tablica 25. Razdioba odgovora: stavovi ispitanika prema brzini kao potencijalnom čimbeniku koji pridonosi prometnim nezgodama

| ČIMBENIK: BRZINA | BROJ ISPITANIKA | |
|------------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| 1 | 0 | 0 |
| 2 | 1 | 0,8 |
| 3 | 1 | 0,8 |
| 4 | 11 | 8,9 |
| 5 | 110 | 88,7 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Legenda: Likertova skala: 1 – u potpunosti ne pridonosi; 2 – ne pridonosi; 3 – niti pridonosi niti ne pridonosi; 4 – pridonosi; 5 – značajno pridonosi

Svega 78 (62,9%) ispitanika stava su da su lijekovi čimbenik značajno pridonosi prometnim nezgodama. (Tablica 22.)

Tablica 22. Razdioba odgovora: stavovi ispitanika prema lijekovima kao potencijalnom čimbeniku koji pridonosi prometnim nezgodama

| ČIMBENIK: LIJEKOVI | BROJ ISPITANIKA | |
|--------------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| 1 | 1 | 0,8 |
| 2 | 8 | 6,5 |
| 3 | 16 | 12,9 |
| 4 | 21 | 16,9 |
| 5 | 78 | 62,9 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Legenda: Likertova skala: 1 – u potpunosti ne pridonosi; 2 – ne pridonosi; 3 – niti pridonosi niti ne pridonosi; 4 – pridonosi; 5 – značajno pridonosi

Tablica 23. Razdioba odgovora: stavovi ispitanika prema drogi kao potencijalnom čimbeniku koji pridonosi prometnim nezgodama

| ČIMBENIK: DROGA | BROJ ISPITANIKA | |
|-----------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| 1 | 2 | 1,6 |
| 2 | 4 | 3,2 |
| 3 | 5 | 4,0 |
| 4 | 10 | 8,1 |
| 5 | 103 | 83,1 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Legenda: Likertova skala: 1 – u potpunosti ne pridonosi; 2 – ne pridonosi; 3 – niti pridonosi niti ne pridonosi; 4 – pridonosi; 5 – značajno pridonosi

Stav da je droga čimbenik koji značajno pridonosi prometnim nezgodama zauzela su 103 (83,1%) ispitanika. (Tablica 23.)

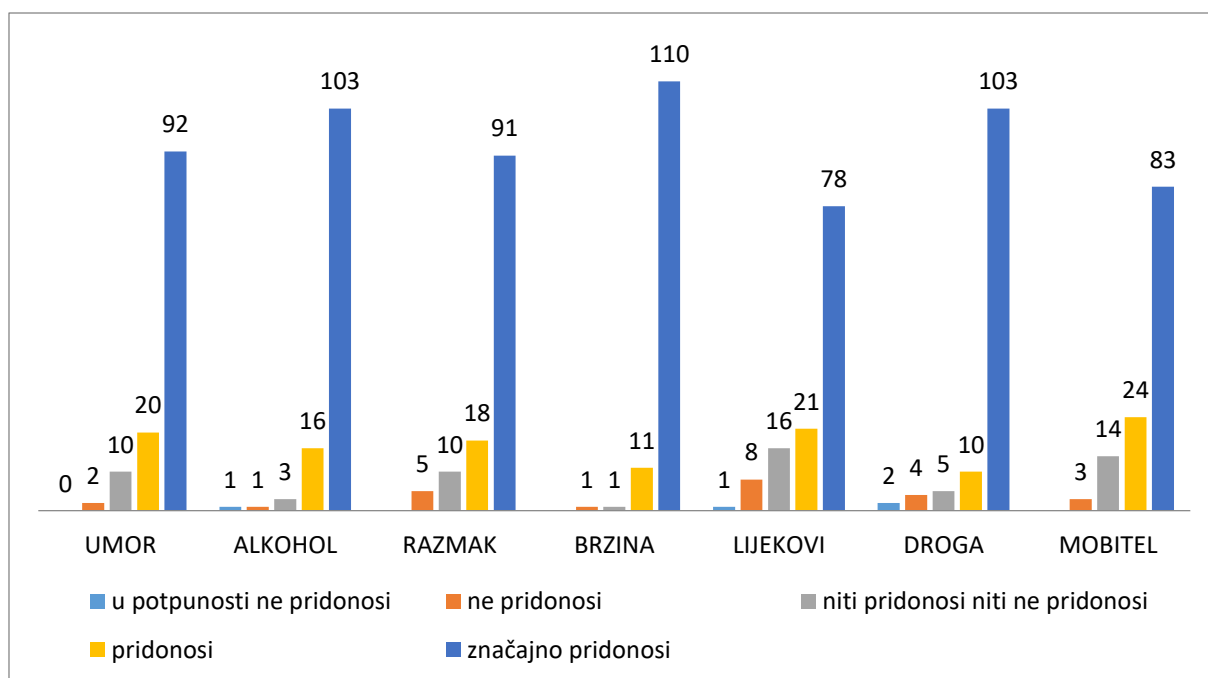
Stav da je korištenje mobitela čimbenik koji značajno pridonosi prometnim nezgodama izrazilo je 83 (66,9%) ispitanika. (Tablica 24.)

Tablica 24. Razdioba odgovora: stavovi ispitanika prema korištenju mobitela kao potencijalnom čimbeniku koji pridonosi prometnim nezgodama

| ČIMBENIK: MOBITEL | BROJ ISPITANIKA | |
|-------------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| 1 | 0 | 0 |
| 2 | 3 | 2,4 |
| 3 | 14 | 11,3 |
| 4 | 24 | 19,4 |
| 5 | 83 | 66,9 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Legenda: Likertova skala: 1 – u potpunosti ne pridonosi; 2 – ne pridonosi; 3 – niti pridonosi niti ne pridonosi; 4 – pridonosi; 5 – značajno pridonosi

U Slici 7. su prikazani svi promatrani čimbenici koji potencijalno pridonose prometnim nezgodama. Iz prikaza je vidljivo da ispitanici za sve promatrane čimbenike smatraju da značajno pridonose prometnim nezgodama.



Slika 7. Usporedba čimbenika koji potencijalno pridonose prometnim nezgodama

4.14.3. Lijekovi i vožnja

Ispitanici su naveli koje lijekove koji utječu na sposobnost upravljanja motornim vozilima poznaju. Od ukupnog broja ispitanika dobili smo 118 odgovora o lijekovima koje su ispitanici prepoznali kao one koji utječu na sposobnosti upravljanja vozilima. Ispitanici su najčešće istaknuli lijekove za spavanje, smirenje, analgetike, antihistaminike, antidepresive i antipsihotike.

Na pitanje koje je postavljeno ispitanicima: „Kod primjene lijekova koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima rizik od prometne nezgode je veći: na početku uzimanja lijeka, s primjenom više doze lijeka, kod kombiniranja više različitih lijekova koji mogu utjecati na vožnju te kod istovremenog uzimanja alkohola i lijekova“, dobili smo sljedeće rezultate:

Ukupno 85 (68,5%) ispitanika smatra da je rizik od prometne nezgode veći u početku uzimanja lijeka. (Tablica 25.) Svi ispitanici smatraju da se s povećanjem doze lijeka povećava i rizik od prometne nezgode. (Tablica 26.) Također, svi smatraju da se kod istovremenog uzimanja lijekova i alkohola rizik povećava. (Tablica 27.) Samo jedan ispitanik (0,8%) smatra da istovremena primjena više lijekova koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima nema utjecaja na povećanje rizika od prometnih nezgoda. (Tablica 28.)

Tablica 25. Razdioba odgovora na pitanje: „Kod primjene lijekova koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima rizik od prometne nezgode je veći: u početku uzimanja lijeka“

| POČETAK UZIMANJA LIJEKA | BROJ ISPITANIKA | |
|-------------------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| NE | 39 | 31,5 |
| DA | 85 | 68,5 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Tablica 26. Razdioba odgovora na pitanje: „Kod primjene lijekova koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima rizik od prometne nezgode je veći: s primjenom više doze lijeka“

| VEĆE DOZE LIJEKA | BROJ ISPITANIKA | |
|------------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| NE | 0 | 0 |
| DA | 124 | 100 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

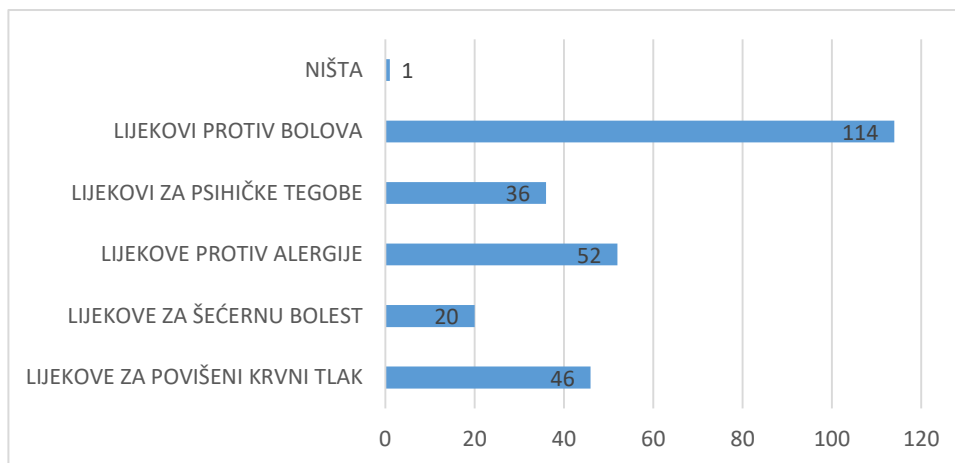
Tablica 27. Razdioba odgovora na pitanje: „Kod primjene lijekova koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima rizik od prometne nezgode je veći: kombinacija različitih lijekova koji mogu utjecati na vožnju“

| KOMBINACIJA RAZLIČITIH LIJEKOVA | BROJ ISPITANIKA | |
|------------------------------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| NE | 1 | 0,8 |
| DA | 123 | 99,2 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Tablica 28. Razdioba odgovora na pitanje: „Kod primjene lijekova koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima rizik od prometne nezgode je veći: kod istovremenog uzimanja alkohola i lijekova“

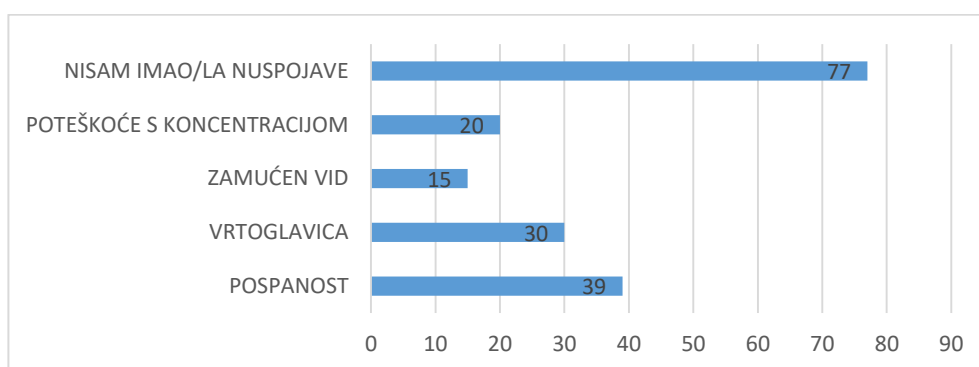
| KOMBINACIJA ALKOHOLA I LIJEKA | BROJ ISPITANIKA | |
|----------------------------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| NE | 0 | 0 |
| DA | 124 | 100 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Ispitanici su na pitanje koriste li lijekove za povišeni krvni tlak, šećernu bolest, alergiju, psihičke tegobe ili protiv bolova dali sljedeće odgovore: lijekove protiv bolova uzima 114 ispitanika (91,9%), lijekove za psihičke tegobe 36 ispitanika (29%), lijekove za alergije 52 ispitanika (41,9%), lijekove za šećernu bolest 20 ispitanika (16,1%), a lijekove protiv povišenog krvnog tlaka 46 ispitanika (37,1%). (Slika 8.)



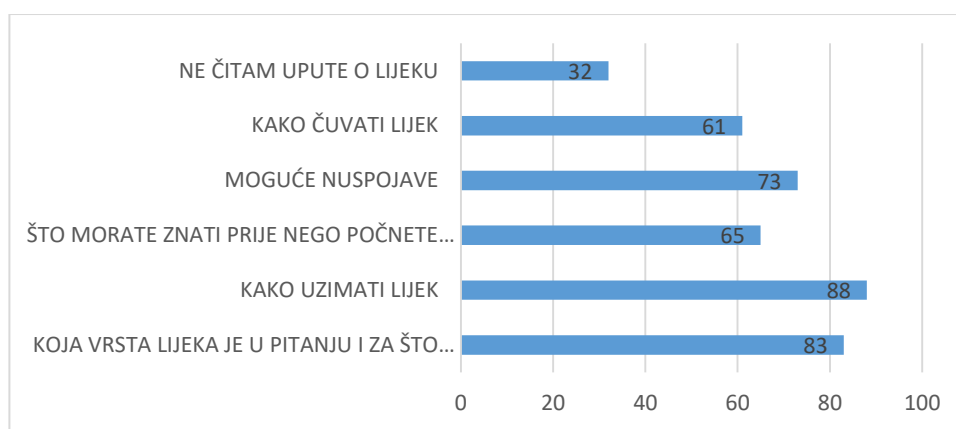
Slika 8. Prikaz odgovora na pitanje: „Koristite li lijekove za liječenje sljedećih bolesti ili stanja?“

Na pitanje jesu li ikada doživjeli nuspojave lijekova, 77 ispitanika (62,1%) je navelo da nikada nisu imali neželjenih učinaka lijeka. Vrtoglavicu kao nuspojavu lijeka doživjelo je 30 ispitanika (24,2%), pospanost 39 ispitanika (31,5%), zamućen vid 15 ispitanika (12,1%), a poteškoće s koncentracijom doživjelo je 20 ispitanika (16,1%). (Slika 9.)



Slika 9. Prikaz odgovora na pitanje: „Jeste li ikad doživjeli koju od navedenih nuspojava tijekom primjene vlastitih lijekova?“

Ispitanike smo upitali čitaju li i koje dijelove upute o lijeku čitaju te jesu li im upute o lijeku jasne i razumljive. Najveći broj ispitanika čita uputu o lijeku u dijelu kako uzeti lijek, 88 (71,5%) ispitanika. Uputu o lijeku ne čita 32 ispitanika (26%). Dio upute koji se odnosi na vrstu lijeka i za što se koristi čita 83 ispitanika (67,5%). Dio o tome što moraju znati prije početka uzimanja lijeka čita 65 ispitanika (52%), a dio o mogućim nuspojavama 73 ispitanika (59,3%). (Slika 10.)



Slika 10. Prikaz odgovora na pitanje: „Koje dijelove upute o lijeku čitate?“

Na pitanje „Jesu li Vam upute o lijeku priložene u kutiji s lijekom jasne i razumljive?“ većina ispitanika je odgovorila da ih smatra jasnima i razumljivima, 63 (50,8%) odnosno niti jasnima niti nerazumljivima, 52 (41,9%). Samo jedan ispitanik smatra da su u potpunosti jasne i razumljive (0,8%), a jedan da su u potpunosti nejasne i nerazumljive (0,8%). (Tablica 29.)

Tablica 29. Prikaz odgovora na pitanje: „Jesu li Vam upute o lijeku priložene u kutiji s lijekom jasne i razumljive?“

| UPUTE | BROJ ISPITANIKA | |
|---------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| 1 | 1 | 0,8 |
| 2 | 8 | 6,5 |
| 3 | 52 | 41,9 |
| 4 | 63 | 50,8 |
| 5 | 1 | 0,8 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Legenda: Likertova skala: 1 – u potpunosti nejasne i nerazumljive; 2 – nejasne i nerazumljive; 3 – niti jasne i razumljive niti nejasne i nerazumljive; 4 – jasne i razumljive; 5 – u potpunosti jasne i razumljive

Na pitanje: „Prilikom propisivanja terapije s Vama je razgovarano o: nekoliko dostupnih terapijskih mogućnosti, neželjenim štetnim učincima propisanog lijeka, Vašim svakodnevnim radnim aktivnostima, sudjelovanju u prometu“, dobili smo sljedeće odgovore: Kod propisivanja terapije o dostupnim terapijskim mogućnostima razgovarano je s 38 ispitanika (30,6%). (Tablica 30.) O neželjenim štetnim učincima lijeka se sa čak 84 ispitanika (67,7%) nije razgovaralo. (Tablica 31.) Prilikom propisivanja terapije 111 (91,1%) ispitanika nije upitano o svakodnevnim radnim aktivnostima (jesu li profesionalni vozači, rade li sa strojevima) (Tablica 32.), a 110 ispitanika (88,7%) nisu upitani o sudjelovanju u prometu, odnosno jesu li vozači. (Tablica 33.)

Tablica 30. Prikaz odgovora na pitanje: „Prilikom propisivanja terapije s Vama je razgovarano o: nekoliko dostupnih terapijskih mogućnosti“

| TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI | BROJ ISPITANIKA | |
|-----------------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| NE | 86 | 69,4 |
| DA | 38 | 30,6 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Tablica 31. Prikaz odgovora na pitanje: „Prilikom propisivanja terapije s Vama je razgovarano o neželjenim štetnim učincima propisanog lijeka“

| NUSPOJAVE | BROJ ISPITANIKA | |
|---------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| NE | 84 | 67,7 |
| DA | 40 | 32,3 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Tablica 32. Prikaz odgovora na pitanje: „Prilikom propisivanja terapije s Vama je razgovarano o Vašim svakodnevnim radnim aktivnostima (npr. jeste li profesionalni vozač)“

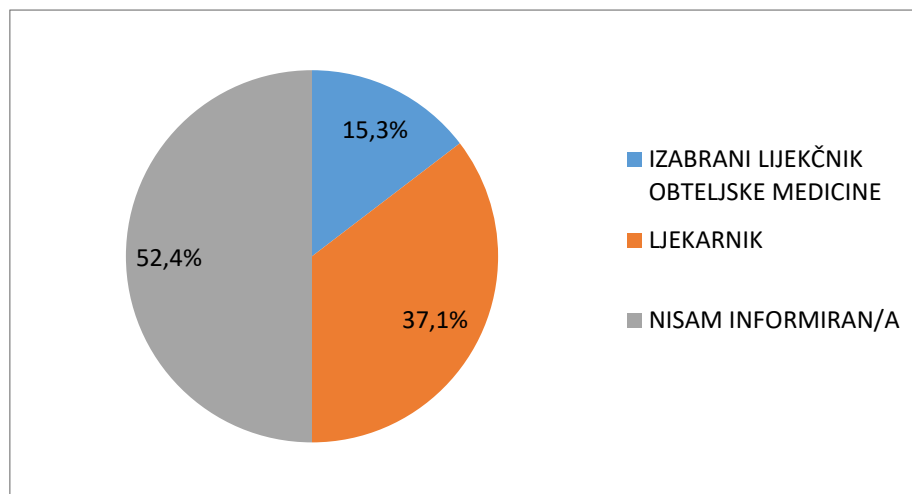
| INFORMIRANJE | BROJ ISPITANIKA | |
|---------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| NE | 113 | 91,1 |
| DA | 11 | 8,9 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Tablica 33. Prikaz odgovora na pitanje: „Prilikom propisivanja terapije s Vama je razgovarano o Vašem sudjelovanju u prometu (npr. jeste li vozač i u koje doba dana najčešće vozite)“

| VOZAČ | BROJ ISPITANIKA | |
|---------------|-----------------|--------|
| | N | % |
| NE | 110 | 88,7 |
| DA | 14 | 11,3 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

U skupini pitanja o informiranosti o potencijalnom utjecaju lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilima ispitanici su odgovarali kako slijedi:

Čak 65 ispitanika (52,4%) uopće nije informirano o utjecaju lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilom, 19 ispitanika (15,3%) je informirao izabrani liječnik obiteljske medicine dok je 46 ispitanika (37,1%) bilo informirano od strane ljekarnika. (Slika 11.)



Slika 11. Prikaz odgovora na pitanje: „O eventualnom utjecaju jednog ili više Vaših lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilima informirao Vas je“

O nuspojavama lijekova nije informiran 61 ispitanik (49,2%), 36 ispitanika (29%) je dobilo usmenu informaciju o mogućim nuspojavama, a samo 3 ispitanika (2,4%) je dobilo usmenu informaciju, brošuru i upozoreni su da lijek može utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima skretanjem pozornosti na crveni trokut na vanjskom pakovanju lijeka. (Tablica 34.)

Tablica 34. Prikaz odgovora na pitanje: „Na koji način ste informirani o mogućem utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilima?“

| INFORMIRANOST O UTJECAJU LIJEKA | BROJ ISPITANIKA | |
|--|-----------------|--------|
| | N | % |
| Nisam informiran | 61 | 49,2 |
| Usmenom informacijom | 36 | 29,0 |
| Pisanom informacijom (brošuram) | 1 | 0,8 |
| Upućujući na uputu o lijeku | 2 | 1,6 |
| Usmeno+uputa o lijeku | 18 | 14,5 |
| Usmeno+crveni trokut | 2 | 1,6 |
| Usmeno + brošura + upućujući na uputu | 1 | 0,8 |
| Usmeno + brošura + crveni trokut | 3 | 2,4 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Ispitanici su odgovorili na pitanje koliko su dobivene informacije utjecale na njihovu učestalost upravljanja vozilima. Od ukupnog broja ispitanika njih 60 (48,4%) smatralo je da se informacije ne odnose na njih, 15 ispitanika (12,1%) bez obzira na dobivene informacije nije moglo smanjiti učestalost upravljanja motornim vozilima, 18 ispitanika (14,5%) nije primijetilo nuspojave te nisu smanjili učestalost upravljanja vozilima. Od ukupnog broja ispitanika njih 9 (7,3%) je odlučilo prestati voziti dok uzimaju lijek, a 14 (11,3%) ispitanika je vozilo rjeđe nego inače dok su uzimali lijek. (Tablica 35.)

Tablica 35. Prikaz odgovora na pitanje „Je li informacija koju ste dobili utjecala na učestalost kojom upravljate motornim vozilima?“

| UČESTALOST UPRAVLJANJA VOZILOM | BROJ ISPITANIKA | |
|---|-----------------|--------|
| | N | % |
| Ne, jer sam smatrao/la da se informacija ne odnosi na mene (1) | 60 | 48,4 |
| Ne, jer nisam bio/bila u mogućnosti promijeniti učestalost (2) | 15 | 12,1 |
| Ne, jer nisam primijetio/la negativne učinke koji bi mogli utjecati na moju vožnju (3) | 18 | 14,5 |
| Da, odlučio/la sam prestati voziti dok uzimam lijek (4) | 9 | 7,3 |
| Da, odlučio/la sam voziti rjeđe dok uzimam lijek (5) | 14 | 11,3 |
| 1+3 | 5 | 4,0 |
| 4+5 | 2 | 1,6 |
| 2+3 | 1 | 0,8 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

Na pitanje kako je dobivena informacija utjecala na način kako koriste lijek ispitanici su dali sljedeće odgovore: samo 3 ispitanika (2,4%) je zatražilo da im se propiše lijek koji ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima, 10 ispitanika (8,1%) je odlučilo koristiti lijek samo kada ne voze, 2 ispitanika (1,6%) je odlučilo u potpunosti prestati koristiti lijek. Čak 92 ispitanika (74,2%) nije promijenilo korištenje, nije informirano o tome niti su smatrali da se ta informacija odnosi na njih. (Tablica 36.)

Tablica 36. Prikaz odgovora na pitanje „Je li informacija koju ste dobili nešto promijenila u načinu kako koristiti lijek koji može utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima?“

| NAČIN KORIŠTENJA LIJEKA | BROJ ISPITANIKA | |
|--|--------------------|--------|
| | N | % |
| nisam informiran(0) | 4 | 3,3 |
| Ne, jer sam smatrao/la da se informacija ne odnosi na mene (1) | 77 | 62,6 |
| Ne, jer nije bio dostupan drugi lijek s manjim utjecajem na vožnju (2) | 11 | 8,9 |
| Da, odlučio/la sam ne koristiti lijek (3) | 2 | 1,6 |
| Da, odlučio/la sam koristiti lijek navečer umjesto tijekom dana (4) | 10 | 8,1 |
| Da, odlučio/la sam koristiti lijek samo kada ne trebam voziti (5) | 10 | 8,1 |
| Da, zatražio/la sam da mi se propiše lijek koji ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima (6) | 3 | 2,4 |
| 4+5 | 4 | 3,3 |
| 1+2 | 1 | 0,8 |
| 3+4+5+6 | 1 | 0,8 |
| UKUPNO | 124 | 100,00 |

5. RASPRAVA

U sklopu ovog rada analizirali smo utjecaj 355 djelatnih tvari u lijekovima prisutnim u prometu u Republici Hrvatskoj koji su namijenjeni za kroničnu (uključujući i kronično-intermitentnu) primjenu u vanbolničkom liječenju kod odraslih osoba. Od ukupnog broja analiziranih lijekova njih 105 (29,6%) nema utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili je taj utjecaj zanemariv. Slab utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom ima 165 analiziranih djelatnih tvari (46,5%), umjeren njih 54 (15,2%), a značajan 31 (8,7%). Podaci ovog sustavnog pregleda ne poklapaju se s podacima DRUID ispitivanja u koje su bili uključeni i lijekovi za bolničku primjenu pa je od 1541 analiziranog lijeka gotovo polovica svrstana u kategoriju 0 (bez ili sa zanemarivim učinkom na sposobnost upravljanja motornim vozilima), oko 26% u kategoriju I (slabi utjecaj), a 17 posto je kategorizirano kao II ili III (umjeren ili značajan utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima)(12).

Prema našoj analizi, preko sedamdeset posto (70,4%) lijekova koji se izdaju u javnim ljekarnama imaju potencijalni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, što znači da bi ljekarnik prilikom izdavanja gotovo tri četvrtine lijekova u javnoj ljekarni trebao dodatno skrenuti pozornost pacijentu na tu mogućnost te ga savjetovati o mjerama opreza.

Temeljem rezultata ispitivanja u koje smo uključili ispitanike koji uzimaju lijekove s potencijalnim utjecajem na sposobnost upravljanja motornim vozilom (antihipertenzive, hipoglikemike, lijekove s utjecajem na središnji živčani sustav, prvenstveno anksiolitike i antidepressive, i lijekove protiv bolova) utvrdili smo da su pacijenti tog potencijala svjesni. Primjenu lijekova koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima smatraju značajnim rizičnim čimbenikom u prometu. Također, znanje o povećanju rizika kod istovremene primjene više lijekova koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom, istovremenog unosa alkohola i primjene više doze lijeka je dobro. Međutim, svega

68,5% ispitanika je svjesno da je rizik od utjecaja lijeka na sposobnost upravljanja vozilom povišen u početku uzimanja lijeka.

Većina ispitanika čita uputu o lijeku ili njezine dijelove i smatraju je jasnom i razumljivom, no dio upute o lijeku koji se odnosi na informacije koje pacijenti moraju znati prije početka uzimanja lijeka, u kojem su navedene i informacije o upravljanju vozilima i strojevima, čita svega polovina ispitanika (52%), dok se o mogućim nuspojavama lijeka u uputi o lijeku informira njih 59,3%.

Zdravstveni radnici bili su izvor informacija o mogućim nuspojavama lijeka za svega trećinu ispitanika, a čak polovina ispitanika uopće nije informirana niti od strane svog liječnika niti od strane ljekarnika o potencijalnom utjecaju propisanih/izdanih lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Većini (88,7%) prilikom propisivanja/izdavanja lijeka nije postavljeno pitanje jesu li vozači, a nuspojave koje potencijalno mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom (poteškoće s koncentracijom, pospanost, zamućen vid, vrtoglavicu) doživjelo je čak 37,9% ispitanika.

Ispitanici koji nisu informirani o potencijalnom utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilima uglavnom su smatrali da se ta informacija ne odnosi na njih pa nisu ni promijenili svoje ponašanje (48,4%). Od druge polovine ispitanika, koju su sačinjavali ispitanici informirani od strane zdravstvenih radnika o potencijalnom utjecaju lijeka na vožnju, svoje ponašanje, odnosno učestalost upravljanja motornim vozilom promijenilo je svega njih 39%.

Naši rezultati sukladni su ranije objavljenim rezultatima istraživanja o svijesti i načinima informiranja vozača o utjecaju lijekova na sposobnost upravljanje motornim vozilima (91). Istraživanje Monteiro i sur. provedeno je u ljekarnama u četiri europske zemlje (Belgiji, Njemačkoj, Nizozemskoj i Španjolskoj), a analizirano je 633 upitnika ispunjenih od strane

odraslih vozača koji primjenjuju lijekove s potencijalnim utjecajem na sposobnost upravljanja motornim vozilom (91).

Kao i u našem istraživanju, mlađi pacijenti višeg stupnja obrazovanja pokazali imaju bolje znanje o rizicima povezanim s primjenom lijekova tijekom upravljanja motornim vozilima. Monteiro i sur. također su utvrdili da informacija o potencijalnom utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilom nije utjecala na učestalost vožnje, odnosno većina ispitanika je nastavila svakodnevno voziti usprkos primljenoj informaciji da lijek može utjecati na vožnju. Ispitanici koji su promijenili učestalost upravljanja motornim vozilom učinili su to najčešće zbog pojave nuspojava (91).

Prema ispitivanju koje su proveli Monteiro i sur. nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom doživjelo je gotovo 60% ispitanika. Međutim, unatoč doživljenim nuspojavama ispitanici nisu prestali voziti, već su samo (rijetko) promijenili učestalost upravljanja motornim vozilom. Prema rezultatima našeg istraživanja svega 20% ispitanika je promijenilo učestalost (prestalo voziti ili vozi rjeđe) nakon što su informirani o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Iz navedenog bi se moglo zaključiti da pacijenti podcjenjuju rizik.

Pacijentov primarni izvor informacija o lijeku u ispitivanju Monteiro i sur. bili su liječnici opće/obiteljske medicine, dok su u našem istraživanju o mogućem utjecaju lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilima ispitanike češće informirali ljekarnici (37,1% vs 15,3%). Također, udio ispitanika koji nisu primili informaciju o potencijalnom utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilom u ovom međunarodnom istraživanju bio je nešto niži nego kod nas (37,5% vs 52,4%).

Monteiro i sur. nisu analizirali praksu, odnosno način komuniciranja liječnika s pacijentom prilikom propisivanja lijeka (informiranje o nekoliko dostupnih terapijskih mogućnosti,

nuspojavama, informiranje o svakodnevnim aktivnostima pacijenta), međutim prema rezultatima našeg istraživanja, komunikacija je u tom segmentu nedostatna budući da je svega 30,6% ispitanika informirano o više dostupnih terapijskih mogućnosti, a samo oko 10% je upitano o svakodnevnim aktivnostima.

Naše istraživanje imalo je neka ograničenja. Prvenstveno, riječ je o malom uzorku ispitanika u urbanom središtu pa se stoga zaključci trebaju donositi s oprezom budući da naši rezultati ne moraju biti reprezentativni za čitavu populaciju vozača u Republici Hrvatskoj koji uzimaju lijekove s potencijalnim utjecajem na sposobnost upravljanja motornim vozilima. Također, naši rezultati dobiveni su temeljem odgovora ispitanika za koje vjerujemo da su istiniti.

Nadalje, iako smo nastojali u naš sustavni pregled uključiti relevantne izvore informacija o utjecaju lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilom, ispitivanja koja su do sada objavljena bila su uglavnom usmjerena na pojedine lijekove ili skupine za koje se pretpostavlja ili je tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom postmarketinškog praćenja utvrđeno da imaju utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima. Čak i kad je riječ o lijekovima čiji je utjecaj na vožnju često procjenjivan (hipnotici, anksiolitici, antidepresivi), vrlo rijetko je istraživanje uključivalo i metaanalizu. Ne čudi, stoga, da je klasifikacija lijekova prema njihovom utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima već dugo predmet istraživanja i nerijetko se odluka donosi konsenzusom.

Buduća istraživanja u ovom području trebala bi se usmjeriti ne samo na prikupljanje veće količine dokaza o utjecaju svakog pojedinog lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilima, već i na istraživanje svijesti zdravstvenih radnika (prvenstveno liječnika i ljekarnika) o utjecaju lijekova na sposobnost upravljanja motornim vozilima kako bi se identificirale moguće manjkavosti u znanju ili komunikaciji s pacijentima te razvile strategije za kvalitetnije informiranje o ovom riziku koje mogu uključivati i piktograme na vanjskom pakovanju lijeka.

6. ZAKLJUČAK

Velik broj lijekova može utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima, no jasno je da postoji prostor za unaprjeđenjem komunikacije zdravstvenih radnika o rizicima povezanim s primjenom tih lijekova.

Međutim, pacijentovo znanje o potencijalnom utjecaju propisanog mu lijeka ne utječe nužno na njegovo ponašanje, odnosno promjenu učestalosti upravljanja motornim vozilom ili načina primjene lijeka.

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdile i implementirale učinkovitije strategije u osvješćivanju ovog rizika, kako među pacijentima, tako i među liječnicima i ljekarnicima kako bi se pacijente odvratilo od upravljanja motornim vozilima dok su pod utjecajem lijeka.

Ključna ljekarnička uloga je osiguravanje sigurne i učinkovite primjene lijekova, stoga bi u svakodnevnom ljekarničkom radu prilikom izdavanja lijekova pacijentima svakako trebalo skrenuti pozornost na njihov potencijal za utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima te dati jasne i nedvosmislene preporuke o načinu primjene ovih lijekova s obzirom na vožnju.

7. LITERATURA:

1. World Health Organisation (WHO): Global status report on road safety 2018. Available at: https://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2018/en/. Accessed June 07, 2019.
2. ITF: Zero Road Deaths and Serious Injuries: Leading a Paradigm Shift to a Safe System, OECD Publishing, Paris. Available at: <https://www.oecd.org/publications/zero-road-deaths-and-serious-injuries-9789282108055-en.htm>. Accessed June 07, 2019.
3. UN General Assembly, Resolution of the United Nations General Assembly. Improving global road safety, A/RES/64/255 (2010), 64th session, 10 May 2010. Available at: <https://www.who.int/roadsafety/about/resolutions/download/en/> . Accessed June 07, 2019.
4. UN General Assembly, Transforming our world : the 2030 Agenda for Sustainable Development, 21 October 2015, A/RES/70/1. Available at: <https://www.refworld.org/docid/57b6e3e44.html>. Accessed June 08, 2019.
5. European Transport Safety Council (ETSC): Road deaths per million inhabitants 2017; 2010; 2001. Available at: <https://etsc.eu/euroadsafetydata/>. Accessed June 07, 2019.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ). Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. godinu. Zagreb, 2018. Available at: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2017/> . Accessed June 07, 2019.
7. Butcher DJ. Fitness to drive. CMAJ. 2006;175(6):575.
8. Borkenstein RF, Crowther FR, Shumate RP, Ziel WB, Zylman R. The role of the drinking driver in traffic accidents. Department of Police Administration, Indiana University. 1964.
9. Drummer OH. The role of drugs in road safety. Aust Prescr. 2008;31:33–5.
10. European Council: Council Directive 83/570/EEC of 26 October 1983 amending Directives 65/65/EEC, 75/318/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products. OJL. :1–10. 332, 28.11.1983, Available at: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31983L0570:EN:HTML> . Accessed June 08, 2019.

11. European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General A guideline on summary of product characteristics (SmPC) 2009. Available at http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf . Accessed June 08, 2019.
12. Ravera S, Monteiro SP, de Gier JJ, van der Linden T, Gómez-Talegón T, Alvarez FJ. DRUID Project WP4 Partners. A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Dec;74(6):920-31.
13. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Baza lijekova. Available at: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Accessed March 30, 2018.
14. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini. Available at: <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/>. Accessed October 20, 2018.
15. Verster JC, Roth T. Standard operation procedures for conducting the on-the-road driving test, and measurement of the standard deviation of lateral position (SDLP) *Int J Gen Med*. 2011;4:359–371.
16. Leroy A, Morse MM. Exploratory study of the relationship between multiple medications and vehicle crashes: analysis of databases. Washington, DC: U.S.DOT/NHTSA;2008: Publication DTNH22-02-C-05075. Available at: <http://www.nhtsa.gov/DOT/NHTSA/Traffic%20Injury%20Control/Articles/Associated%20Files/810858.pdf> . Accessed October 20, 2018.
17. Thomas RE. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported associations. *Canadian Family Physician* 1998;44:799–808
18. Bates MN, Blakely TA. Role of cannabis in motor vehicle crashes. *Epidemiologic Reviews* 1999;21:222–232.
19. Ramaekers, JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence* 2004;73:109–119.
20. Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, i sur. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a French registry-based study. *PLoS Med*. 2010;7(11)
21. Rapoport MJ, Lanctôt KL, Streiner DL, i sur. Benzodiazepine use and driving: a metaanalysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009;70:663–673.

22. Smink BE, Egberts ACG, Lusthof KJ, Uges DRA, de Gier JJ. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents. A systematic literature review. *Central Nervous System Drugs* 2010;24:639–653.
23. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving. *Drug Safety* 2011;34:125–156.
24. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *British Medical Journal* 2012;344:1–9.
25. Elvik R. Risk of road accident associated with the use of drugs: a systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies. *Accid Anal Prev.* 2013;60:254–267.
26. Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, Pilkerton C, Rudisill BR. Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: A systematic review. *Accid Anal Prev.* 2016;96:255–270.
27. Moscati RM, Moore GP. Comparisons of cimetidine and diphenhydramine in the treatment of acute urticaria. *Ann Emerg Med.* 1990;19:12-15.
28. Arora S, Baraona E, Lieber CS. Alcohol levels are increased in social drinkers receiving ranitidine. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):208-13.
29. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement--a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(3):138-48.
30. Lee VR, Vera A, Alexander A, i sur. Loperamide misuse to avoid opioid withdrawal and to achieve a euphoric effect: high doses and high risk. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(3):175-180.
31. Yoon G, Westermeyer J. Intranasal bupropion abuse. *Am J Addict* 2013;22:180
32. Šarić T. Novi podaci o troškovima liječenja šećerne bolesti u Hrvatskoj. *Pharmabiz,* 2018;31:20-25.
33. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, i sur. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 3411-3419.

34. Lipska KJ, Warton EM, Huang ES, i sur. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes care*. 2013; 36: 3535-3542.
35. Bonds DE, Kurashige EM, Bergenstal R, i sur. Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007; 99:80i-89i.
36. Inkster B, Frier BM. The effects of acute hypoglycaemia on cognitive function in type 1 diabetes. *Br J Diabet Vasc Dis* 2012;12:218–223.
37. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Julian DM, Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care* 2000;23:163–170.
38. Watson WA, Currie T, Lemon JS, Gold AE. Driving and insulin treated diabetes: who knows the rules and recommendations? *Pract Diab Int* 2007;24:201–206.
39. McGwin G, Jr, Sims RV, Pulley L, Roseman JM. Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: a population based case–control study. *Am J Epidemiol*. 2000;152:424–31
40. Delaney JA, Opatrny L, Suissa S. Warfarin use and the risk of motor vehicle crash in older drivers. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(2):229–232.
41. Sorajja D, Shen WK. Driving guidelines and restrictions in patients with a history of cardiac arrhythmias, syncope, or implantable devices. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2010;12(5):443-56.
42. Passmore AP, Johnston GD. Digoxin toxicity in the aged. Characterising and avoiding the problem. *Drugs Aging*. 1991 Sep-Oct;1(5):364-79.
43. Michel JP, Beattie LB, Martin F, Walston J. *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. Oxford University Press; 2017, str. 843.
44. Schmidt U, Frerick H, Kraft K, Schenk N, Löw-Kröger A. Hypertension: A possible risk in road traffic. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(Suppl. 4):S50-S56.
45. Dimsdale JE., Newton RP., Joist T. Neuropsychological side effects of beta-blockers. *Arch Intern Med*. 1989;149:514–525.

46. Talbert RL., Bussey HI. Update on calcium-channel blocking agents. *Clin Pharm.* 1983;2:403–416.
47. Keller S., Frishman WH. Neuropsychiatric effects of cardiovascular drug therapy. *Cardiol Rev.* 2003;11:73–93.
48. Huffman CJ, Stern TA. Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(1):29–45.
49. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–1509.
50. Bergler-Czop B, Bilewicz-Stebel M, Stańkowska A, Bilewicz-Wyrozumska T. Side effects of retinoid therapy on the quality of vision, *Acta Pharm.* 2016;66:471–478.
51. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ.* 2002;324:1483-1487.
52. Sims RV, McGwin G, Jr., Allman RM, Ball K, Owsley C. Exploratory study of incident vehicle crashes among older drivers. *Journals of Gerontology: Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2000;55A(1):M22–M27.
53. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A Systematic Review of Amnestic and Non-Amnestic Mild Cognitive Impairment Induced by Anticholinergic, Antihistamine, GABAergic and Opioid Drugs. *Drugs Aging.* 2012;29: 639.
54. Kloner AR. Cardiovascular Effects of the 3 Phosphodiesterase-5 Inhibitors Approved for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Circulation.* 2004;110:3149–3155
55. McMahon CG. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther Adv Urol.* 2012;4(5):233–251.
56. Wang X, Wang X, Li S, Meng Z, Liu T, Zhang X. Comparative effectiveness of oral drug therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(9):e107593.
57. Lupien SJ, Nair NPV, Briere S, et al. Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. *Rev Neurosci.* 1999;10(2):117–39.

58. Ball P., Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. *Drug Safety*. 1995;13:343–358.
59. Ball P. Safety of the new fluoroquinolones compared with ciprofloxacin. *J Chemother*. 2000;12 Suppl 1:8-11.
60. Priestman TJ. The Management of the Side Effects of Cytotoxic Drugs. *Cancer Chemotherapy: an Introduction*. Springer, London 1998. str. 71-79.
61. Colleoni M, Giobbie-Hurder A. Benefits and adverse effects of endocrine therapy. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7(Suppl 7):vii107–vii111.
62. Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B. Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions. *J Clin Oncol*. 2000;18(11):2316-26.
63. Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER. Effect of an opioid (oxycodone/paracetamol) and an NSAID (brumfenac) on driving ability, memory functioning, psychomotor performance, pupilsize, and mood. *Clin J Pain* 2006;22(5):499-504.
64. Chung F, Kayumov L, Sinclair DR, Edward R, Moller HJ, Shapiro CM. What is the driving performance of ambulatory surgical patients after general anesthesia? *Anesthesiology*. 2005 Nov;103(5):951-6.
65. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1105-1121.
66. Wang CC, Kosinski CJ, Schwartzberg JG, Shanklin AV, for the US Department of Transportation/National Highway Traffic Safety Administration. Physician's guide to assessing and counseling older drivers. Washington, DC: U.S.DOT/NHTSA; 2003: Publication DOT HS 809 647. Available at:
<http://www.nhtsa.dot.gov/people/injury/olddrive/Olderdriversbook/pages/Contents.html>
Accessed August 20, 2019.
67. Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER. Effects of an opioid (oxycodone/paracetamol) and an NSAID (bromfenac) on driving ability, memory functioning, psychomotor performance, pupil size, and mood. *Clin J Pain*. 2006;22:499-504.

68. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Are opioid-dependent/tolerant patients impaired in driving-related skills: a structured review. *J Pain System Manage.* 2003;25:559-577.
69. Walia KS, Khan EA, Ko DH, Raza SS, Khan YN. Side effects of antiepileptics-a review. *Pain Pract.* 2004;4(3):194-203.
70. Javed A, Cohen B, Detyniecki K, Hirsch LJ, Legge A, Chen B, i sur. Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: An extended follow-up. *Seizure.* 2015;29:34-40.
71. Li BD, Bi ZY, Liu JF, Si WJ, Shi QQ, Xue LP, Bai J. Adverse effects produced by different drugs used in the treatment of Parkinson's disease: A mixed treatment comparison. *CNS Neurosci Ther.* 2017 Oct;23(10):827-842.
72. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(8):1210-1223.
73. Judd LL. The effect of antipsychotic drugs on driving and driving-related psychomotor functions. *Accident Analysis and Prevention.* 1985;17:319-322.
74. Ballenger JC. Benzodiazepines, U: Schatzberg AF, Nemeroff CB ur. *Textbook of psychopharmacology.* Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc. 1998; 271-86.
75. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub.* 2010;22(1):90-3.
76. Hotujac LJ, Šagud M. Racionalna primjena benzodiazepina. *Pharmaca* 1995;33:47-59.
77. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv, *MEDICUS* 2002;11(2): 183-188.
78. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean, JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003;163:2716-2724.
79. O'Hanlon JF, Brookhuis KA, Louwerens JW, et al. Performance testing as a part of drug registration. In: O'Hanlon JF, De Gier JJ, eds. *Drugs and Driving:* London, UK: Taylor and Francis; 1986:311-320

80. Walsh JM, de Gier JJ, Christopherson AS, Verstraete AG. Drugs and driving. *Traffic Injury Prevent.* 2004;5:241-253.
81. Spina E, Scordo MG. Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly. *Drugs Aging.* 2002;19:299-320.
82. Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003;17:517-538.
83. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(3):309–316.
84. Schrot R, Hubbard J. Cannabinoids: medical implications. *Ann Med.* 2016;48(3):128–141.
85. Whiting P, Wolff R, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, i sur. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456–2473.
86. Europska agencija za lijekove (EMA). Medicines. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, Accessed July 5, 2018.
87. Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth.* 1999;83:637–49.
88. Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs Aging.* 2008;25(5):415-43.
89. Casale TB, Blaisse MS, Gelfand E, Gilmore T, Harvey PD, Hindmarch I, i sur. First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:S835-S842.
90. Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance: a randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann Intern Med.* 2000;132:354-363.
91. Monteiro SP, van Dijk L, Verstraete AG, Alvarez FJ, Heissing M, de Gier JJ. Predictors for patient knowledge and reported behaviour regarding driving under the influence of medicines: a multi-country survey. *BMC Public Health.* 2012;12:59.