

# Utjecaj intervencije kliničkog farmaceuta na adherenciju kroničnih bolesnika po otpustu iz bolnice

---

Zovko, Ana

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

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:163:277754>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Zovko

**UTJECAJ INTERVENCIJE KLINIČKOG FARMACEUTA NA  
ADHERENCIJU KRONIČNIH BOLESNIKA PO OTPUSTU IZ  
BOLNICE**

**Specijalistički rad**

Zagreb, 2021

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Specijalistički rad obranjen je dana 12. studenoga 2021. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Monika Tomić  
Sveučilište u Mostaru  
Medicinski fakultet
2. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca  
Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. izv.prof.dr.sc. Petra Turčić  
Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 50 listova.

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu. Intervencijsko istraživanje u sklopu ovog rada, provedeno je u Klinici za unutarnje bolesti s centrom za dijalizu u sklopu Sveučilišne kliničke bolnice Mostar pod stručnim vodstvom prof. dr.sc. Vesne Bačić Vrca.

Zahvaljujem se svom suprugu na podršci i strpljenu pri izradi ovog rada i tijekom cijele specijalizacije, svojoj djeci na bezuvjetnoj ljubavi unatoč mom čestom izbivanju.

Zahvaljujem se mojoj mentorici prof.dr.sc. Vesni Bačić Vrca na usmjerenju, visokoj razini znanja i podrške kojom je obogatila moj profesionalni rast i razvoj. Zahvaljujem se prof.dr.sc. Moniki Tomić na nesebičnoj pomoći pri izradi ovog rada u SKB Mostar.

## Sažetak

### Cilj istraživanja

Primarni cilj istraživanja je utvrditi utjecaj intervencije kliničkog farmaceuta na adherenciju kroničnih bolesnika pri otpustu iz bolnice. Specifični ciljevi su utvrditi najčešće razloge neadherencije kod kroničnih bolesnika, utvrditi učestalost i vrstu terapijskih problema kod kroničnih bolesnika, utvrditi prihvaćenost intervencije kliničkog farmaceuta od strane liječnika te vrstu i učestalost različitih kategorija interakcija lijekova.

### Ispitanici i metode

Ovo intervencijsko istraživanje provedeno je na Klinici za unutarnje bolesti s centrom za dijalizu u sklopu Sveučilišne kliničke bolnice Mostar u trajanju od dva mjeseca. U istraživanje je uključeno stotinu ispitanika. U svrhu prikupljanja podataka, korišten je anketni upitnik i strukturirani razgovor s pacijentom. Farmaceut je imao uvid u karton bolesnika, propisanu terapiju, postavljene dijagnoze i laboratorijske nalaze. Anketa i strukturirani razgovor provedeni su s pacijentima koji su pristali sudjelovati u istraživanju te su potpisali informirani pristanak. Kriteriji uključivanja kronični su bolesnici koji su boravili najmanje jedan dan u bolnici i oni koji imaju tri ili više lijekova u propisanoj terapiji. Pacijenti su randomizirani u dvije skupine od po 50 ispitanika, jednu intervencijsku i drugu kontrolnu. Iz zdravstvenog kartona pacijenta dobiveni su podaci o dobi, spolu, dijagnozama, propisanim lijekovima te nalazima laboratorijskih pretraga. Kod intervencijske skupine bolesnika, pri otpustu iz bolnice klinički farmaceut pregledao je propisanu terapiju te proveo strukturirani razgovor s pacijentom. Prije samog razgovora, provedena je analiza podataka propisane farmakoterapije i utvrđeni su prisutni terapijski problemi. Strukturirani razgovor, uključivao je i prikupljanje podatka o dodacima prehrani i OTC lijekovima koje pacijent trenutno koristi, edukaciju bolesnika o ciljevima i načinima praćenja uspješnosti terapije, važnosti pridržavanja propisanoj terapiji te davanje jasnih uputa o ispravnoj primjeni pojedinih lijekova. Za izradu prijedloga intervencija korištena je baza podataka Lexi-comp, Sažetak opisa svojstava lijeka i ostala dostupna stručna literatura. Prijedlog farmaceutske intervencije sadržavao je literaturni navod, temeljem kojeg se predlagala određena intervencija. Ponovni razgovor s pacijentima zakazan je unutar 30 - 60 dana po otpustu. U ponovnom razgovoru pacijentima je postavljeno 8 pitanja iz Moriskyjeve ljestvice adherencije. Kontrolnu skupinu sačinjava 50 ispitanika koji su došli u bolnicu na kontrolni pregled, a s kojima pri otpustu nije izvršen razgovor s kliničkim farmaceutom. Svim pacijentima iz kontrolne skupine postavljeno je također, 8 pitanja iz Moriskyjeve ljestvice adherencije

### Rezultati

Ukupno je utvrđeno 203 terapijska problema od strane farmaceuta. Ukupno je pronađena 91 vrsta interakcije lijek-lijek. Najčešće su bile interakcije stupnja kliničkog značaja C i D i čine 44% utvrđenih terapijskih problema. Kontraidikacija odnosno interakcija stupnja kliničkog značaja X uočena je kod 2 ispitanika i čini 1% terapijskih problema. Interakcije lijek – hrana

utvrđene su kod 18% ispitanika, interakcije lijek- dodatak prehrani utvrđene su kod 6% ispitanika, interakcija lijek bolest utvrđena je kod 10% ispitanika. Dupliciranje terapije utvrđeno je kod 2% ispitanika, kod 1% ispitanika uočene su nuspojave lijeka. Nerazumijevanje rasporeda doziranja lijekova utvrđeno je kod 10% ispitanika. Interakcije lijek-dodatak prehrani utvrđene su kod 12 ispitanika. Neodgovarajući interval doziranja uočen je kod 3% ispitanika, nepostojanje jasne indikacije za primjenu lijeka utvrđeno je kod 3% ispitanika, dupliciranje terapije utvrđeno je kod 2% ispitanika. Nepropisivanje lijeka unatoč postojanju indikacije za primjenu lijeka uočeno je kod 0,5% ispitanika.

Ukupno je utvrđen 151 terapijski problem koji je zahtijevao intervenciju farmaceuta usmjerenu prema pacijentu. Svim pacijentima (100%) intervencijske skupine dati su savjeti o pravilnom doziranju i učinku lijekova koji su im propisani u terapiji. Kod 24% ispitanika intervencijske skupine uočena je interakcija lijeka – hrana, kod 19% ispitanika izrađen je raspored doziranja dnevne terapije. 8% ispitanika informirano je o interakciji lijek – dodatak prehrani, 7% ispitanika podijeljene su tabela za praćenje krvnog tlaka, te kod 3% ispitanika tabela za praćenje šećera u krvi. Informiranje pacijenta o mogućim nuspojava lijeka provedeno je kod 6% pacijenata. 1% ispitanika upućeno je na ponovni liječnički pregled.

Ukupno je utvrđeno 52 terapijska problema koji su zahtijevali intervenciju farmaceuta usmjerenu prema liječniku. Od predloženih intervencija najčešće su informiranje liječnika o interakcijama (35%), ukidanje lijeka (25%), upućivanje na pojačano praćenje (21%), izmjena intervala doziranja (13%), zamjena jednog lijeka drugim (6%), informiranje o kombinacijama više aktivnih tvari u jednoj tableti (2%), uvođenje novog lijeka u terapiju (2%), izmjena doze lijeka (2%). Od ukupno 52 intervencije farmaceuta usmjerene prema liječniku, prihvaćeno je njih 46 ili 88,5%. Odbijeno je 11,5% od ukupnog broja intervencija.

Najveći broj ispitanika intervencijske skupine pokazao je umjerenu adherentnost njih 56%, dok je 26% ispitanika pokazao visoku adherentnost, a kod 18% ispitanika utvrđena je slaba adherentnost. Najčešći uzrok neadherentnosti je opterećenost bolesnika propisanom terapijom, tj. 82% bolesnika je na pitanje br. 7 Moriskyjeve ljestvice odgovorilo sa DA. Najveći broj ispitanika kontrolne skupine pokazao je umjerenu adherentnost njih 52%, dok je 38% ispitanika pokazao slabu adherentnost, a kod 10% ispitanika utvrđena je visoka adherentnost. Najčešći uzrok neadherentnosti kontrolne skupine (80%) je također opterećenost bolesnika propisanom terapijom.

## Zaključak

U ovom istraživanju utvrđena su ukupno 203 terapijska problema od kojih su interakcije lijekova činile 44,8 %. Izvršene su 52 intervencije farmaceuta usmjerene prema liječniku, prihvaćeno je njih 88,5%. Ukupno je utvrđen 151 terapijski problem koji je zahtijevao intervenciju farmaceuta usmjerenu prema pacijentu.

Najveći broj ispitanika intervencijske skupine pokazao je umjerenu adherentnost (56%), a vrlo sličan postotak umjerene adherentnosti je i kod kontrolne skupine (52%). Međutim velika razlika je u postotku visoke i slabe adherentnosti. Naime, 26% ispitanika intervencijske skupine pokazao visoku adherentnost, a kod 18% ispitanika utvrđena je slaba adherentnost. Dok je postotak visoko adherentnih u kontrolnoj skupini 18%, a slabo adherentnih znatno veći u odnosu na intervencijsku skupinu, čak 38%. Najčešći uzrok neadherentnosti i jedne i druge skupine je opterećenost bolesnika propisanom terapijom odnosno veliki broj lijekova u terapiji.

U ovom ispitivanju prikazana je veća adherentnost ispitanika kod kojih je klinički farmaceut imao intervenciju po otpustu iz bolnice. Međutim potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku te kroz duži vremenski period kako bi se pratili učinci intervencija kliničkog farmaceuta na adherenciju pacijenata po otpustu iz bolnice, poboljšanje terapijskih ishoda te farmakoeкономski učinci takvih intervencija.

## Summary

### Objectives

The primary objective of the research is to determine the impact of a clinical pharmacist's intervention on the adherence of chronic patients on discharge from the hospital. The specific objectives are to determine the most common causes of non-adherence in chronic patients, to determine the frequency and type of therapeutic problems in chronic patients, to determine the acceptance of clinical pharmacist intervention by physicians and to determine the type and frequency of different categories of drug interactions.

### Patients and methods

This intervention study was conducted at the Clinic for Internal Medicine with a dialysis center within the University Clinical Hospital Mostar for two months. One hundred patients were included in the research. For the purpose of data collection, a survey questionnaire and a structured interview with the patient were used. The pharmacist had an insight into the patient's card, prescribed therapy, diagnoses and laboratory findings. The survey and structured interview were conducted with patients who agreed to participate in the study and signed informed consent. One of the criteria for inclusion in the study was a stay in the hospital for at least one night. Patients were randomized into two groups of 50 subjects, one interventional group and the other control group. From the patient's medical record were obtained data on age, sex, diagnoses, prescribed medications and laboratory test results. In the intervention group of patients, upon discharge from the hospital, the clinical pharmacist reviewed the prescribed therapy and conducted a structured interview with the patient. Before the interview, a data analysis of the prescribed pharmacotherapy was performed and the present therapeutic problems were identified. The structured interview included collecting data on dietary supplements and OTC drugs currently used by the patient, educating patients about the goals and ways to monitor the success of therapy, the importance of adhering to prescribed therapy and giving clear instructions on the proper use of certain drugs. The Lexi-comp database, the Summary of Product Characteristics and other available professional literature were used to prepare the proposed intervention. The proposal of the pharmaceutical intervention contained a literature citation, on the basis of which a certain intervention was proposed. Re-interview with patients was scheduled within 30-60 days after discharge. In the re-interview, patients were asked 8 questions from the Morisky Adherence Scale. The control group consists of 50 patients who came to the hospital for a check-up and who were not interviewed by a clinical pharmacist at discharge. All patients from the control group were also asked, 8 questions from the Morisky adherence scale.

### Results

203 therapeutic problems were identified by pharmacist. 91 types of drug-drug interactions were found. Interactions of clinical grade C and D were the most common and accounted for 44% of identified therapeutic problems. Contraindication or interaction of the degree of clinical significance X was observed in 2 patients and accounts for 1% of therapeutic problems. Drug-food interactions were found in 18% of patients, drug-supplement interactions were found in 6% of patients, drug-drug interactions were found in 10% of patients. Duplication of therapy was found in 2% of patients, in 1% of patients side effects of the drug were observed. Misunderstanding of the drug dosing schedule was found in 10% of patients. Drug-dietary drug interactions were found in 12 patients. Inadequate dosing



interval was observed in 3% of patients, the absence of a clear indication for drug use was found in 3% of patients, duplication of therapy was found in 2% of patients. Non-prescribing of the drug despite the existence of an indication for the use of the drug was noted in 0.5% of patients.

A total of 151 therapeutic problems were identified that required patient-directed pharmacist intervention. All patients (100%) of the intervention group were given advice on the correct dosage and effect of the drugs prescribed to them in therapy. Drug-food interaction was observed in 24% of the patients in the intervention group, and the dosing schedule of daily therapy was developed in 19% of the subjects. 8% of patients were informed about the drug-supplement interaction, 7% of patients were given a table for monitoring blood pressure, and 3% of patients were given tables for monitoring blood sugar. Informing the patient about possible side effects of the drug was performed in 6% of patients. 1% of patients were referred to re-examination.

A total of 52 therapeutic problems were identified that required a physician-directed pharmacist intervention. Of the proposed interventions, the most common are informing physicians about interactions (35%), discontinuing the drug (25%), referring to enhanced monitoring (21%), changing the dosing interval (13%), replacing one drug with another (6%), informing about combinations more active substances in one tablet (2%), introduction of a new drug into therapy (2%), change of drug dose (2%). Out of a total of 52 physician-directed pharmacist interventions, 46 or 88.5% were accepted (Figure 2). 6 or 11.5% of total interventions were rejected.

The largest number of patients in the intervention group showed moderate adherence, 56%, while 26% of patients showed high adherence, and 18% of patients showed poor adherence. The most common cause of inadequacy is the burden of patients with prescribed therapy, i.e. 82% of patients answered YES to question no. 7 of Morisky scale. The largest number of patients in the control group showed moderate adherence, 52%, while 38% of patients showed poor adherence, and 10% of patients showed high adherence. The most common cause of non-adherence of the control group (80%) is also the burden of patients with prescribed therapy.

## Conclusion

A total of 203 therapeutic problems were identified in this study, of which drug interactions accounted for 44.8%. 52 physician-directed pharmacist interventions were performed, 88.5% of them were accepted. A total of 151 therapeutic problems were identified that required patient-directed pharmacist intervention.

The largest number of patients in the intervention group showed moderate adherence (56%), and a very similar percentage of moderate adherence was in the control group (52%). However, the big difference is in the percentage of high and low adherence. Namely, 26% of the patients in the intervention group showed high adherence, and 18% of the patients showed poor adherence. While the percentage of highly adherent in the control group is 18%, and poorly adherent is significantly higher compared to the intervention group, as much as 38%. The most common cause of inadequacy of both groups is the burden of patients with prescribed therapy or a large number of drugs in therapy. In this study, greater adherence was shown in subjects in whom a clinical pharmacist had an intervention after discharge from the hospital. However, further research is needed on a larger sample and over a longer period to monitor the effects of clinical pharmacist interventions on patient adherence after discharge, improvement of therapeutic outcomes and pharmacoeconomic effects of such interventions.

# SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>UVOD .....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>13</b>
2.1	PRIMARNI CILJ ISTRAŽIVANJA .....	13
2.2	SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	13
<b>3</b>	<b>ISPITANICI I METODA.....</b>	<b>14</b>
3.1	DIZAJN ISTRAŽIVANJA .....	14
3.2	ISPITANICI .....	14
3.2.1	<i>Kriteriji za uključivanje .....</i>	<i>14</i>
3.2.2	<i>Broj ispitanika .....</i>	<i>14</i>
3.3	METODE .....	14
3.3.1	<i>Zdravstveni karton ispitanika.....</i>	<i>14</i>
3.3.1.1	<i>Dijagnoze .....</i>	<i>14</i>
3.3.1.2	<i>Propisani lijekovi .....</i>	<i>15</i>
3.3.2	<i>Strukturirani razgovor i anketni upitnik .....</i>	<i>15</i>
3.3.3	<i>Vrste terapijskih problema.....</i>	<i>16</i>
3.3.3.1	<i>Interakcije .....</i>	<i>17</i>
3.3.3.2	<i>Ostali terapijski problemi .....</i>	<i>17</i>
3.3.4	<i>Farmaceutske intervencije .....</i>	<i>17</i>
3.4	ANALIZA PODATAKA.....	18
<b>4</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>19</b>
4.1	INTERVENCIJSKA SKUPINA.....	19
4.1.1	<i>Demografski podaci .....</i>	<i>19</i>
4.1.2	<i>Dijagnoze i lijekovi .....</i>	<i>19</i>
4.1.3	<i>Terapijski problemi i intervencija farmaceuta .....</i>	<i>20</i>
4.1.3.1	<i>Interakcije lijek - lijek .....</i>	<i>21</i>
4.1.3.2	<i>Interakcija lijek hrana.....</i>	<i>27</i>
4.1.3.3	<i>Interakcija lijek bolest .....</i>	<i>28</i>
4.1.3.4	<i>Nerazumijevanje doziranja lijeka .....</i>	<i>28</i>
4.1.3.5	<i>Interakcija lijek dodatak prehrani .....</i>	<i>28</i>
4.1.3.6	<i>Neodgovarajući interval doziranja .....</i>	<i>29</i>
4.1.3.7	<i>Nepostojanje jasne indikacije za primjenu lijeka .....</i>	<i>30</i>
4.1.3.8	<i>Dupliciranje terapije.....</i>	<i>30</i>
4.1.3.9	<i>Nuspojave lijeka .....</i>	<i>31</i>
4.1.3.10	<i>Propisan neodgovarajući lijek .....</i>	<i>31</i>
4.1.3.11	<i>Nepropisivanje lijeka unatoč postojanju indikacije za primjenu lijeka.....</i>	<i>31</i>
4.1.3.12	<i>Neodgovarajuća doza lijeka .....</i>	<i>31</i>
4.1.4	<i>Intervencija farmaceuta usmjerena prema pacijentu.....</i>	<i>32</i>
4.1.5	<i>Intervencija farmaceuta usmjerena prema liječniku .....</i>	<i>33</i>
4.1.5.1	<i>Prihvatanje intervencija .....</i>	<i>35</i>
4.1.6	<i>Rezultati anketnog upitnika intervencijske skupine .....</i>	<i>36</i>
4.2	REZULTATI ANKETNOG UPITNIKA KONTROLNE SKUPINE .....	37
<b>5</b>	<b>RASPRAVA.....</b>	<b>38</b>
5.1	UTJECAJ INTERVENCIJE KLINIČKOG FARMACEUTA NA ADHERENCIJU KRONIČNIH BOLESNIKA .....	38
5.2	NAJČEŠĆI RAZLOZI NEADHERENCIJE KOD KRONIČNIH BOLESNIKA .....	39
5.2.1	<i>Razlozi neadherencije intervencijske skupine bolesnika .....</i>	<i>39</i>
5.2.2	<i>Razlozi neadherencije kontrolne skupine bolesnika.....</i>	<i>39</i>
5.3	VRSTE TERAPIJSKIH PROBLEMA KOD KRONIČNIH BOLESNIKA.....	40

5.4	PRIHVACENOST INTERVENCIJA KLINIČKOG FARMACEUTA OD STRANE LIJEČNIKA .....	42
5.5	VRSTA I UČESTALOST RAZLIČITIH KATEGORIJA INTERAKCIJA LIJEKOVA .....	43
<b>6</b>	<b>ZAKLJUČAK .....</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA .....</b>	<b>49</b>
<b>9</b>	<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>50</b>

## 1 Uvod

Klinička farmacija uključuje znanja o indikacijama, kontraindikacijama i nuspojavama lijekova koji se nalaze u svakodnevnoj uporabi. Klinički farmaceut kao educirani stručnjak u zdravstvu, još uvijek nije dovoljno iskorišten resurs u sustavu (1). Osnovna aktivnost kliničkog farmaceuta u bolnicama, svodi se na pregled i optimizaciju lijekova pacijenata, tj. kliničku farmaceutsku skrb (CPC). CPC trebala bi se provoditi prilikom prijama bolesnika u bolnicu, tijekom hospitalizacije te pri otpustu bolesnika iz ustanove (2). Aktivnost kliničkog farmaceuta u bolnicama također može znatno uštedjeti vrijeme liječnicima i omogućiti veću učinkovitost liječnika (3). Suradnja liječnika, medicinskog osoblja i kliničkog farmaceuta jednostavnija je u bolničkim odjelima u odnosu na primarnu zdravstvenu zaštitu (4). Brojna istraživanja dokazuju kako znanja i intervencije kliničkog farmaceuta utječu na racionalizaciju uporabe lijekova, bolje ishode liječenja i smanjenje troškova u zdravstvu (5). Prisutnost kliničkog farmaceuta ocijenjena je kao korisna na različitim bolničkim odjelima, a i telefonsko savjetovanje pacijenata o propisanoj terapiji također doprinosi boljoj adherenciji (6).

Ljekarnici su nedovoljno iskorišteni zdravstveni resurs za prevenciju, praćenje i poboljšanje adherencije bolesnika. Unatoč čvrstim dokazima koji podržavaju njihovu značajnu ulogu u interdisciplinarnom timu pružatelja usluga kako bolničkih tako i vanbolničkih pacijenata (1).

U svakodnevnoj se rutini, osnovna aktivnost kliničkog farmaceuta, svodi na pregled i optimizaciju lijekova pacijenata, tj. kliničku farmaceutsku skrb (CPC). Ova aktivnost uključuje identifikaciju i rješavanje problema povezanih s lijekovima i rizika povezanih s primjenom i uporabom lijekova kod određenog pacijenta. Procjena se provodi na temelju poznavanja terapijske uporabe lijekova, zdravstvenih kartona, zahtjeva liječnika i potreba samih pacijenata. Cilj je postići maksimalan terapijski učinak lijekova uz minimiziranje rizika povezanih s upotrebom lijekova.

Važnost CPC-a više je puta potvrđena u raznim zemljama, kako na razini kvalitete skrbi (razine lijekova u plazmi, postizanje optimalnog učinka, adherenciji) tako i na farmakoekonomskoj razini (skraćivanje duljine boravka u bolni, smanjeni broj rehospitalizacija te posljedično smanjenja ukupnih troškova liječenja). CPC provodi se prilikom prijama bolesnika u bolnicu, tijekom hospitalizacije te pri otpustu bolesnika iz ustanove (2). Provedene su brojne studije kako bi se dokazao utjecaj kliničkog farmaceuta na smanjenje količine korištenih lijekova, a time i smanjenje ukupnih troškova liječenja (5).

Stalni rast troškova u zdravstvu, rast udjela starije populacije, smanjenje broja liječnika, problemi su s kojima se susreću brojne zemlje. Proširenje uloge farmaceuta, u smislu omogućavanja propisivanja određenih lijekova te smanjenje ograničenosti uloge farmaceuta u zdravstvenom sustavu, jedan je od načina upravljanja ovom problematikom (7).

Suradnja farmaceuta, liječnika i medicinskih sestara mnogo je jednostavnija u bolnicama nego u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (4). A usluge kliničkog farmaceuta tijekom bolničke skrbi

utječu na kvalitetu propisivanja lijekova kao i na kvalitetu života pacijenata nakon otpusta iz bolnice (8). Istraživao se utjecaj kliničkog farmaceuta na pojedinim bolničkim odjelima. Primjerice rani pregled cjelokupne terapije za visokorizične pacijente, mlađe od 80 godina, od strane kliničkog farmaceuta, na odjelima hitne medicinske skrbi, može znatno smanjiti duljinu boravka pacijenata u bolnici (9).

Intervencija kliničkog farmaceuta u praćenju bolesnika koji koriste antikoagulantnu terapiju poboljšava kontrolu INR-a, smanjuje krvarenje i hospitalizaciju zbog komplikacija uzrokovanih upotrebom antikoagulansa (10). Nadalje, petomjesečna studija o kliničkom i ekonomskom utjecaju intervencija kliničkog farmaceuta u vezi s antimikrobnom terapijom u jedinicama intenzivne medicinske skrbi, ukazuje na smanjenje neželjenih učinaka te smanjenju troškova antimikrobne terapije u navedenom periodu (11). Klinički farmaceuti bi trebali imati jednu od središnjih uloga u jedinicama intenzivne medicinske skrbi i anesteziologije kako bi zajedno s liječnicima optimizirali upotrebu lijekova i medicinskih sredstava (12). Terapija bolesnika sa zatajenjem srca je vrlo kompleksna, uključuje korištenje većeg broja lijekova kao i modifikaciju stila života. Velik broj lijekova značajno utječe na smanjenje adherencije bolesnika, a posljedično i na lošije ishode liječenja. Učestalost interakcija lijekova kod ovih bolesnika je vrlo česta, klinički farmaceut, kao dio multidisciplinarnog tima, mogao bi umanjiti neželjene efekte lijekova, nepoželjne interakcije i optimizirati terapiju lijekovima, provjeravanjem propisane terapije pri otpuštanju tih bolesnika iz bolnica. Razgovor bolesnika i kliničkog farmaceuta pozitivno utječe i na adherenciju (13).

Dobro osmišljene interventne studije koje u pravilu uključuju kliničkog farmaceuta kao sudionika istraživačkog tima, a koje ispituju starije bolesnike visokog rizika s politerapijom, vrlo često dovode do smanjenja nepotrebnog propisivanja lijekova kod takvih bolesnika (14).

Nedvojbeno je da klinički farmaceuti imaju značajan utjecaj u širokom rasponu uloga kako u bolničkim tako i u ambulantnim okruženjima. Njihova aktivnost doprinosi optimizaciji terapije, smanjenju neželjenih efekata lijekova, edukaciji i boljoj adherenciji bolesnika, smanjenju mogućnosti pogrešaka pri prelazu pacijenta s odjela na odjel, pri otpustu pacijenata, a također i smanjenju troškova upotrebe lijekova. Stoga bi usluge kliničkog farmaceuta trebalo impelentirati u što veći broj bolničkih odjela što bi imalo pozitivnog efekta kako za bolnice tako i za pacijente (15).

Intervencije kliničkog farmaceuta, kao dijela multidisciplinarnog tima koji brine o pacijentima, mogu imati značajan utjecaj i na smanjenje troškova liječenja za samog pacijenta, što za posljedicu ima bolju adherenciju te bolje ishode liječenja (16).

## **2 Cilj istraživanja**

### **2.1 Primarni cilj istraživanja**

Primarni cilj istraživanja je utvrditi utjecaj intervencije kliničkog farmaceuta na adherenciju kroničnih bolesnika pri otpustu iz bolnice.

### **2.2 Specifični ciljevi istraživanja**

Specifični ciljevi su:

1. Utvrditi najčešće razloge neadherencije kod kroničnih bolesnika
2. Utvrditi učestalost i vrstu terapijskih problema kod kroničnih bolesnika
3. Utvrditi prihvaćenost intervencije kliničkog farmaceuta od strane liječnika
4. Utvrditi vrstu i učestalost različitih kategorija interakcija lijekova

## **3 Ispitanici i metoda**

### **3.1 Dizajn istraživanja**

Ovo intervencijsko istraživanje provest će se na Klinici za unutarnje bolesti s centrom za dijalizu u sklopu Sveučilišne kliničke bolnice Mostar u trajanju od dva mjeseca. Planirano je uključivanje stotinu ispitanika. U svrhu prikupljanja podataka, koristit će se anketni upitnik i strukturirani razgovor s pacijentom. Farmaceut će imati uvid u karton bolesnika, propisanu terapiju, postavljanje dijagnoze i laboratorijske nalaze. Anketa i strukturirani razgovori namijenjeni su pacijentima koji pristanu sudjelovati u istraživanju te dadnu informirani pristanak. Pacijenti će biti randomizirani u dvije skupine od po 50 ispitanika, jednu intervencijsku i drugu kontrolnu.

### **3.2 Ispitanici**

#### **3.2.1 Kriteriji za uključivanje**

Kriteriji uključivanja kronični su bolesnici koji su boravili najmanje jedan dan u bolnici i oni koji imaju tri ili više lijekova u propisanoj terapiji.

#### **3.2.2 Broj ispitanika**

Pacijenti će biti randomizirani u dvije skupine od po 50 ispitanika, jednu intervencijsku i drugu kontrolnu. Ukupan broj ispitanika je 100.

### **3.3 Metode**

#### **3.3.1 Zdravstveni karton ispitanika**

Iz zdravstvenog kartona pacijenta dobiveni su podaci o dobi, spolu, dijagnozama, propisanim lijekovima te nalazima laboratorijskih pretraga. Podaci o propisanim lijekovima uključivali su ime lijeka, farmaceutski oblik, dozu i interval doziranja.

##### **3.3.1.1 Dijagnoze**

1. Srčanožilne bolesti: arterijska hipertenzija, fibrilacija atrijska, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, cerebrovaskularni inzulit, infarkt miokarda, zatajivanje srca
2. Dijabetes melitus (DM)
3. Infekcije

4. Hipotireoza
5. Psihijatrijske bolesti: anksioznost, depresija, miješani anksiodepresivni sindrom, epilepsija
6. Anemije
7. Bolovi lokomotornog sustava
8. Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)
9. Ostalo: benigna hiperplazija prostate, giht, hepatitis, poremećaj jetrenih enzima, kolitis, glaukom

### **3.3.1.2 Propisani lijekovi**

Lijekovi su podijeljeni u osam kategorija najčešće propisanih lijekova i kategoriju ostalo.

1. Lijekovi za srčanožilne bolesti: ACE inhibitori, diuretici, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, ISMN, metildigoksin, statini i antitrombotici
2. Antiulkusni lijekovi: inhibitori protonske pumpe
3. Lijekovi za metaboličke bolesti: oralni antidijabetici, inzulin
4. Antibiotici
5. Lijekovi s učinkom na središnji živčani sustav: anksiolitici, antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici
6. Hormon štitnjače
7. Lijekovi za liječenje anemija
8. Analgetici
9. Ostalo: dopuna kalija, kolekalciferol, lijekovi za suzbijanje proljeva, probavni enzimi, alopurinol, alfalipoična kiselina, lijekovi s učinkom na mokraćni sustav

### **3.3.2 Strukturirani razgovor i anketni upitnik**

Pacijenti će biti randomizirani u dvije skupine od po 50 ispitanika, jednu intervencijsku i drugu kontrolnu. Kod intervencijske skupine bolesnika, pri otpustu iz bolnice klinički farmaceut pregledat će propisanu terapiju te će se provesti strukturirani razgovor s pacijentom. Prije samog razgovora provest će se analiza podataka propisane farmakoterapije i utvrditi će se mogući prisutni terapijski problemi. Strukturirani razgovor, uključivati će i prikupljanje podatka o dodacima prehrani i OTC lijekovima koje pacijent trenutno koristi, edukaciju bolesnika o ciljevima i načinima praćenja uspješnosti terapije, važnosti pridržavanja propisanoj terapiji te davanje jasnih uputa o ispravnoj primjeni pojedinih lijekova.

Ponovni razgovor s pacijentima zakazat će se unutar 30 - 60 dana po otpustu. U ponovnom razgovoru pacijentima će se postaviti 8 pitanja iz Moriskyjeve ljestvice adherencije, pri čemu je na prvih 7 pitanja moguće odgovoriti s DA ili NE, a zadnje pitanje je Likertova ljestvica s 5 stupnjeva koja pomaže odrediti zaboravljivost kao uzrok neadherencije.



Kontrolnu skupinu sačinjavat će 50 ispitanika koji su došli u bolnicu na kontrolni pregled, a s kojima pri otpustu nije izvršen razgovor s kliničkim farmaceutom. Svim pacijentima iz kontrolne skupine postaviti će se, također, 8 pitanja iz Moriskyjeve ljestvice adherencije (Tablica 1).

**Tablica 1.** Moriskyjeva ljestvica s osam pitanja za mjerenje adherencije (MMAS-8)

Pitanje	DA	NE
1. Zaboravite li nekada uzeti lijek [za bolest]?	1	0
2. Ljudi nekada ne uzmu svoje lijekove iz nekog drugog razloga, ne zbog toga što su to zaboravili. Možete li se sjetiti jeste li propustili uzeti neki lijek (za bolest) tijekom zadnja dva tjedna?	1	0
3. Jeste li kada smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova, i to niste rekli svojem liječniku zbog toga što ste se osjećali lošije kada ste lijek redovito uzimali?	1	0
4. Kada putujete ili odlazite od kuće, zaboravite li ponekad ponijeti lijekove (za bolest)?	1	0
5. Jeste li uzeli svoj lijek [za bolest] jučer?	0	1
6. Kada osjećate da je (bolest) pod kontrolom, prestanete li nekada uzimati lijekove?	1	0
7. Svakodnevno uzimanje lijekova za neke je ljude zaista nepogodno. Predstavlja li Vama nekad uzimanje lijekova gnjavažu?	1	0
8. Koliko često imate problema sjetiti se uzeti sve svoje lijekove?		
Nikada/rijetko.....	0 (0)	
S vremena na vrijeme.....	1 (0,25)	
Ponekad.....	2 (0,50)	
Često.....	3 (0,75)	
Stalno.....	4 (1)	

#### Interpretacija bodovanja

Adherentnost	Zbroj bodova
Visoka	0
Umjerena	1-2
Slaba	3-8

### 3.3.3 Vrste terapijskih problema

U tablici 2 prikazane su uočene vrste terapijskih problema.

**Tablica 2.** Vrste terapijskih problema

Vrste terapijskih problema
Interakcije lijekova (C i D stupnja)

Kontraindikacija
Interakcija lijek - hrana
Interakcija lijek - dodatak prehrani
Interakcija lijek- bolest
Dupliciranje terapije
Nuspojave lijeka
Pacijent ne razumije raspored doziranja lijeka
Nepostojanje jasne indikacije za primjenu lijeka
Neodgovarajući interval doziranja
Propisan neodgovarajući lijek
Nepropisivanje lijeka unatoč postojanju indikacije
Neodgovarajuća doza lijeka

### 3.3.3.1 Interakcije

Za probiranje potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova koristit će se Lexicomp baza podataka dostupna na internetu koja interakcije svrstava u 3 kategorije: bez značaja, umjereno značajne ili vrlo značajne. Za daljnju obradu koristit će se verificirana Lexicomp baza podataka, koja preciznije razvrstava umjerene i vrlo značajne interakcije u C, D i X kategoriju. Ona klasificira moguće interakcije lijekova u 5 stupnjeva kliničkog značaja:

A: nisu poznate interakcije

B: postoji mogućnost interakcija; nije potrebna nikakva intervencija

C: interakcija umjerenog kliničkog značaja; potreban nadzor

D: ozbiljna klinički značajna interakcija; razmotriti promjenu u terapiji

X: kontraindikacija; potrebno izbjegavati kombinaciju

### 3.3.3.2 Ostali terapijski problemi

Za ispravnost propisivanja u pogledu indikacija, kontraindikacija, doza i intervala doziranja te mogućih nuspojava koristit će se Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupan na web - stranici Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Za preporuke o intervenciji koristit će se i ostala dostupna stručna literatura.

Iz strukturiranog razgovora s pacijentom dobiveni su podaci o adherenciji i uzrocima neadherencije. Iz sažetka opisa svojstva lijeka dobivene su informacije o mogućem nastanku nove bolesti/stanja kao posljedice primjene lijeka.

### 3.3.4 Farmaceutske intervencije

Za izradu prijedloga intervencija korištena je baza podataka Lexi-comp, Sažetak opisa svojstava lijeka i ostala dostupna stručna literatura. Prijedlog farmaceutske intervencije

sadržavao je literaturni navod, temeljem kojeg se predlagala određena intervencija. Nakon razgovora s liječnikom zabilježen je odgovor na prijedlog intervencije (prihvaća se ili ne prihvaća se). U tablici 3 prikazane su vrste farmaceutskih intervencija.

**Tablica 3.** Vrste farmaceutskih intervencija:

*A - prijedlozi za izmjenu farmakoterapije upućeni liječniku*

*B - intervencije prema pacijentu*

A
1. Informiranje o interakcijama
2. Ukidanje lijeka
3. Upućivanje na pojačano praćenje bolesnika
4. Izmjena intervala doziranja
5. Zamjena jednog lijeka drugim
6. Informiranje o kombinacijama više aktivnih tvari u jednoj tableti
7. Uvođenje novog lijeka u terapiju
8. Izmjena doze lijeka
B
1. Informiranje pacijenta o pravilnom uzimanju lijeka
2. Informiranje pacijenta o interakciji lijeka hrane
3. Izrada rasporeda doziranja dnevne terapije
4. Informiranje pacijenta o interakciji lijeka i dodatka prehrani
5. Izrada tabele za redovito praćenje krvnog tlaka
6. Informiranje pacijenta o mogućim nuspojava lijeka
7. Izrada tabele za praćenje šećera u krvi
8. Upućivanje pacijenta na liječnički pregled

### 3.4 Analiza podataka

Prikupljeni podaci iz ankete i strukturiranog razgovora uneseni su u Microsoft Excel 2013 program. Pomoću modula deskriptivne statistike izračunati su osnovni parametri (srednja vrijednost i standardna devijacija) koji karakteriziraju dob, spol ispitanika, broj propisanih lijekova, potencijalne interakcije lijekova i podjelu interakcija. Ostali podaci izraženi su u postocima i također su dobiveni korištenjem modula deskriptivne statistike.

## 4 Rezultati

### 4.1 Intervencijska skupina

U intervencijskoj skupini obrađeno je 50 pacijenata koji su boravili u bolnici barem jednu noć i koji su u kroničnoj terapiji imali tri ili više lijekova.

#### 4.1.1 Demografski podaci

Od 50 pacijenata intervencijske skupine 23 je žena, a 27 muškaraca. Većina ispitanika su bili muškarci (54%), prosječne dobi od 71,22 godina. Ispitanici su koristili od 3 do 14 lijekova u kroničnoj terapiji, prosječan broj lijekova je 7,02, dok je prosječan broj dijagnoza po ispitaniku iznosio je 2,6 (Tablica 4).

**Tablica 4.** Demografski podaci

Broj ispitanika	50
Spol (%)	
žene	46
muškarci	54
Dob (godine)	
srednja vrijednost	70,94
raspon vrijednosti	48-89
Broj lijekova	
srednja vrijednost	7,02
raspon vrijednosti	3-14
Broj dijagnoza	
srednja vrijednost	2,6
raspon vrijednosti	1-5

#### 4.1.2 Dijagnoze i lijekovi

Istraživanje je provedeno na internom odjelu, svi ispitanici bolovali su od srčanožilnih bolesti (100%). Druga najčešća dijagnoza bila je šećerna bolest (dijabetes mellitus tip 2) (40%) (Tablica 5).

**Tablica 5.** Najčešće dijagnoze ispitanika

Dijagnoza	Ukupan broj	%
Srčanožilne bolesti	50	100
Šećerna bolest	20	40
Infekcije	13	26
Hipotireoza	7	14
Psihijatrijske bolesti	6	12
Anemija	5	10
Bolovi lokomotronog sustava	4	8
GERB	1	2
Ostalo	16	32

Najčešće propisivani lijekovi bili su lijekovi za liječenje srčanožilnih bolesti (100%), zatim antiulkusni lijekovi (56%), a nakon njih slijede lijekovi za liječenje dijabetesa (38%) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Najčešće korišteni lijekovi

Lijekovi	Ukupan broj	%
Lijekovi za srčanožilne bolesti	50	100
Antiulkusni lijekovi	28	56
Lijekovi za liječenje metaboličkih bolesti	19	38
Antibiotici	14	28
Lijekovi s učinkom na SŽS	9	18
Hormon štitnjače	5	10
Lijekovi za liječenje anemije	5	10
Lijekovi s učinkom na mokraćni sustav	5	10
Analgetici	4	8
Ostalo	15	30

### 4.1.3 Terapijski problemi i intervencija farmaceuta

Terapijski problemi utvrđeni su od strane farmaceuta (Tablica 7). Ukupno ih je bilo 203.

**Tablica 7.** Potencijalni terapijski problemi

Vrste terapijskih problema	Ukupan broj t.p.	%
Interakcije lijekova (C i D stupnja)	89	44
Kontraindikacija	2	1
Interakcija lijek - hrana	36	18
Interakcija lijek - dodatak prehrani	12	6
Interakcija lijek- bolest	20	10
Dupliciranje terapije	4	2
Nuspojave lijeka	3	1
Pacijent ne razumije raspored doziranja lijeka	20	10
Nepostojanje jasne indikacije za primjenu lijeka	6	3
Neodgovarajući interval doziranja	7	3
Propisan neodgovarajući lijek	2	1
Nepropisivanje lijeka unatoč postojanju indikacije	1	0,5
Neodgovarajuća doza lijeka	1	0,5

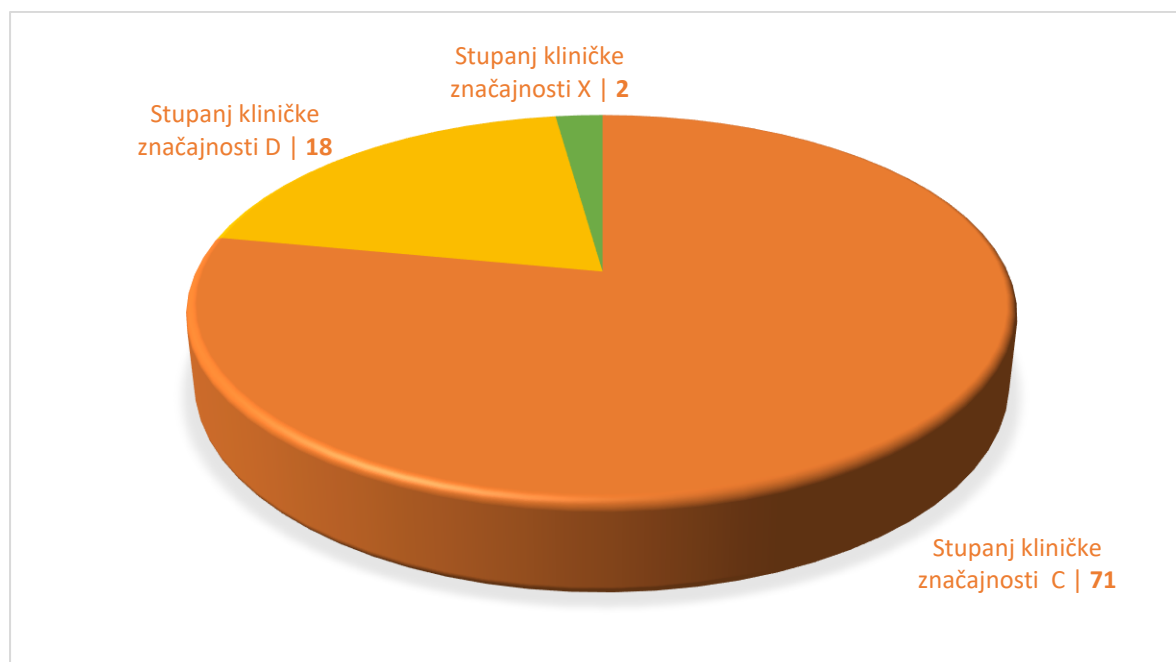
#### 4.1.3.1 Interakcije lijek - lijek

Ukupno je pronađena 91 interakcija lijek-lijek. Najčešće su bile interakcije stupnja kliničkog značaja C, a zabilježena je kod 84% ispitanika. Prosječan broj interakcija lijekova stupnja kliničkog značaja C po ispitaniku bio je 5,12, a raspon broja interakcija lijekova stupnja kliničkog značaja C bio je 0-18 (Tablica 8).

**Tablica 8.** Potencijalne interakcije lijekova

Stupanj kliničke značajnosti interakcija lijekova	Broj ispitanika kod kojih je utvrđen	Prosječan broj interakcija lijekova po ispitaniku	Raspon broja interakcija
C	42	5,12	0-18
D	15	0,42	0-3
X	2	0,04	0-1

Interakcije stupnja kliničkog značaja C ponovile su se 256 puta, ukupan broj interakcija je 71. Interakcije stupnja kliničkog značaja D ponovile su se 21 put, a ukupan broj i interakcija je 18, interakcije stupnja kliničkog značaja X pronađene su 2 puta (Slika 1).



**Slika 1.** Udio interakcija lijekova prema stupnju kliničke značajnosti

U tablici 9 prikazana je 71 interakcija stupnja kliničkog značaja C. Prikazani su lijek i interaktant s mehanizmom interakcije te preporukom farmaceutske intervencije. Najprije su navedene interakcije lijekova za liječenje srčanožilnih bolesti koje koriste svi (100%) ispitanici i to redom ACE inhibitori, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, blokatori angiotenzinskih receptora, srčani glikozidi, diuretici, statini, antitrombotici. Nakon toga su navedene interakcije antidijabetika, inhibitora protonske pumpe, preparata željeza, lijekova s učinkom na središnji živčani sustav i na posljetku interakcije antibiotika.

**Tablica 9.** Interakcije lijekova stupnja kliničkog značaja C

Lijek	Interakt	Mehanizam nastanka	Moguće posljedice	Preporuka intervencije
ACE inhibitori*	Kalij soli	Soli Kalija mogu povećati hiperkalemijski efekt ACE inhibitora	Hiperkalemija	Praćenje razina kalija u serumu
ACE inhibitori	Metformin	ACE inhibitori mogu povećati toksični učinak metformina	Hipoglikemija i laktatna acidoza	Praćenje
ACE inhibitori	Diuretici henleove petlje (furosemid, torasemid)	Diuretici henleove petlje mogu povećati hipotenzivni učinak ACE inhibitora i njihovu nefortoksičnost	Hipotenzija, poremećaj funkcije bubrega	Praćenje
ACE inhibitori	Alfa 1 blokatori*	Blokatori alfa 1 kanala mogu pojačati hipotenzivni učinak ACE inhibitora	Hipotenzija	Praćenje
ACE inhibitori	Acetilsalicilna kiselina	Salicilati mogu povećati nefrotoksični učinak ACE inhibitora, mogu umanjiti njihovo djelovanje	Nefrotoksičnost, Hipertenzija	Praćenje
ACE inhibitori	Amiodaron	Sinergistički učinak	Hipotenzija	Praćenje
ACE inhibitori	Gliceril trinitrat	Sinergistički hipotenzivni učinak	Hipotenzija	Praćenje
ACE inhibitori	NSAIL (nesteroidni antiinflamatorni lijekovi)	ACE inhibitori mogu povećati toksični učinak NSAIL. NSAIL mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora	Nefrotoksičnost, hipertenzija	Praćenje
ACE inhibitori	Sitagliptin	Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 mogu povećati toksični učinak ace inhibitora	Angioedem	Praćenje
ACE inhibitori	Hidroklortiazid	Tiazidi mogu povećati hipotenzivni učinak ACE inhibitora	Hipotenzija	Praćenje
ACE inhibitori	Kvetiapin	ACE inhibitori mogu povećati hipotenzivni učinak antipsihotika	Hipotenzija	Praćenje
ACE inhibitori	Spironolakton	Kalij štedeći diuretici mogu povećati hiperkalemijski učinak ACE inhibitora	Hiperkalemija	Praćenje
Beta blokatori*	Glimepirid	Bisoprolol povećava hipoglikemijski učinak sulgoniluree	hipoglikemija	Praćenje GUK
Beta blokatori	Digoksin	Beta blokatori mogu povećati bradikardijski učinak digoksina	Bradikardija	Praćenje
Beta blokatori	Alfa 1 blokatori	Beta blokatori mogu povećati hipotenzivni učinak alfa 1 blokatora	Ortostatska hipotenzija	Praćenje
Beta blokatori	Inzulini	Beta blokatori mogu povećati hipotenzivni učinak inzulina	Hipoglikemija	Praćenje GUK
Beta blokatori	Amidaron	Amiodaron može povećati učinak beta blokatora	Bradikardija	Praćenje
Beta blokatori	Gliceril trinitrat	Sinergistički hipotenzivni učinak	Sinkopa	Praćenje
Beta blokatori	Sakubitril+valsartan	Sinergistički hipotenzivni učinak	Hipotenzija	Praćenje
Blokatori Ca kanala*	Alfa 1 blokatori	Blokatori alfa 1 kanala mogu pojačati hipotenzivni učinak blokatora Ca kanala	Hipotenzija	Praćenje

Blokatori Ca kanala	Klopidogrel	Blokatori Ca kanala mogu umanjiti učinak klopidogrela	Tromboza	Praćenje
Blokatori Ca kanala	Gliceril trinitrat	Sinergistički hipotenzivni učinak	Hipotenzija	Praćenje
Blokatori Ca kanala	Flukonazol	Flukonazol je snažni inhibitor CYP3A4 enzima može povisiti razine blokatora Ca kanala u krvi	Toksičnost blokatora Ca kanala	Praćenje
Verapamil Diltiazem	Digoksin	Nedihropiridinski blokatori Ca kanala mogu povećati serumske konc. digoksina	Bradikardija	Praćenje
Valsartan	Kalij soli	Soli kalija mogu povećati hiperkalemijski učinak blokatora angiotenzinskih receptora	Hiperkalemija	Praćenje
Digoksin	Levotiroksin	Tiroidni hormoni mogu smanjiti serumske konc. Digoksina	Smanjen učinak digoksina	Praćenje, osobito ako se digoksin tek uvodi u terapiju
Furosemid	Digoksin	Furosemid može povećati serumske razine digoksina	Povećana toksičnost digoksina	Praćenje
Spironolakton	Digoksin	Spironolakton može povećati serumske razine digoksina	Povećana toksičnost digoksina	Praćenje
Indapamid	Digoksin	Tiazidski diuretisi mogu povećati neupojave digoksina	Hipoklameija Hipomagnezijemija	Praćenje
Furosemid	Alopurinol	Diuretici visokog praga mogu povećati serumske konc. alopurinola	Pojačani toksični učinak alopurinola	Praćenje, izmjena terapije alopurinolom
Furosemid	Glimepirid Vildagliptin Metformin Sitagliptin Inzulini	Hiperglikemijski agens (furosemid) može umanjiti učinak oralnih antidijabetika	Hiperglikemija	Praćenje
Hidroklortiazid	Glimepirid	Tiazidi mogu smanjiti antidijabetički učinak glimepirida	Hiperglikemija	Praćenje
Diuretici niskog praga (furosemid, torasemid)	Acetilsalicilna kiselina	Salicilati mogu umanjiti diuretski učinak diuretika niskoga praga. Diuretici niskog praga mogu povećati serumske koncentracije salicilata.	Hipernatrijemija toksičnost salicilata.	Praćenje
Furosemid	Sakubitril+valsartan	Sinergistički hipotenzivni učinak	Hipotenzija	Praćenje
Furosemid	Gliceril trinitrat	Sinergistički hipotenzivni učinak	Hipotenzija	Praćenje
Spironolakton	Acetilsalicilna kiselina	ASK može umanjiti terapijski učinak spironolaktona	Izostanak učinka spironolaktona	Praćenje, modifikacija doze
Spironolakton	Atorvastatin	Atorvastatin može povećati toksični učinak spironolaktona	Redukcija endogene	Praćenje



			steroidne aktivnosti	
Spironolakton	Nitrofurantoin	Nitrofurantoin može povećati hiperkalemijski učinak spironolaktona	Hiperkalemija	Praćenje
Furosemid	Tamsulozin	Furosemid može povećati hipotenzivni učinak tamsulozina	Hipotenzija	Praćenje
Spironolakton	Tamsulozin	Spironolakton može povećati hipotenzivni učinak tamsulozina	Hipotenzija	Praćenje
Atorvastatin	Digoksin	Atorvastatin (više doze) može povećati serumske razine digoksina	Povećana toksičnost digoksina	Praćenje, smanjiti dozu atorvastatina
Atorvastatin	Flukonazol	Funzol je inhibitor CYP3A4 a atorvastatin je supstrat za CYP3A4	Povišena toksičnost atorvastatina, povišene serumske vrijednosti atorvastatina	Modifikacija terapije
Rosuvastatin	Fenofibrat	Fenofibrati mogu povećati toksični učinak inhibitora HMG-CaA reduktaze (statina)	Nuspojave statina	Praćenje
Rosuvastatin	Klopidogrel	Klopidogrel može povišiti koncentraciju rosuvastatina	Nuspojave statina	Praćenje
Klopidogrel	Pantoprazol	Pantoprazol može sniziti serumske konc klopidogrela	Smanjen antitrombotski učinak klopidogrela	Praćenje
Klopidogrel	Acetilsalicilna kiselina (ASK)	Sinergistički antitrombotski učinak	Krvarenje	Praćenje
Varfarin	Metformin	Metformin može umanjiti antikoagulantni učinak varfarina, varfarin povećava hipoglikemijski učinak meformina	Hipoglikemija Tromboza	Praćenje
Varfarin	Glimepirid	Sulfonilurea može povećati antikoagulantni učinak varfarina, a antagonisti vitamina K mogu povećati hipoglikemijski učinak sulfonilureje	Hipoglikemija, povišene vrijednosti INR, krvarenje	Praćenje
Varfarin	Ketokonazol	Ketokonazol može povećati serumsku konc. antagonista vitamina K	povišene vrijednosti INR, krvarenje	Praćenje
Varfarin	Klopidogrel	Sinergistički antikoagulantni učinak	Krvarenje	Praćenje
Varfarin	Cefuroksim	Cefalosporini mogu povećati antikoagulantni učinak varfarina	Snižene vrijednosti INR	Praćenje
Acetilsalicilna kiselina (ASK)	SSRI	SSRI mogu povišiti antitrombotski učinak ASK	Krvarenje	Praćenje
Inzulini	Tramadol+paracetamol	Hipoglikemijski sinergistički učinak	Hipoglikemija	Praćenje
Inzulini	Tramadol	Inzulini mogu povećati hipoglikemijski učinak tramadola	Hipoglikemija	Praćenje GUK

Inzulini	Alfa lipoična kiselina	Alfalipoična kiselina može povećati hipoglikemijski učinak inzulina	Hipoglikemija	Praćenje
Inzulini	Paroksetin	SSRI mogu povećati hipoglikemijski učinak inzulina	Hipoglikemija	Praćenje GUK
Metformin	Alfa lipoična kiselina	Alfalipoična kiselina može povećati hipoglikemijski učinak metformina	Hipoglikemija	Praćenje
Metformin	Glimepirid	Sinergistički hipoglikemijski učinak	Hipoglikemija	Praćenje
Metformin	Inzulini	Sinergistički hipoglikemijski učinak	Hipoglikemija	Praćenje
Pantoprazol	Fero- fumarat	IPP mogu smanjiti apsorbciju željeza	Smanjena apsorbcija željeza	Razmaknuti upotrebu min 2h
Alprazolam	Diazepam	Sinergistički učinak	Depresija CNS-a	Izmjena terapije
Paroksetin	Kervedilol	Paroksetin je inhibitor CYP2D6 enzima za kojeg je karvedilol supstrat	Toksičnost karvedilola	Izmjena terapije
Diazepam	Oksazepam	Sinergistički učinak, depresori CNS-a	Depresija CNS-a	Modifikacija terapije
Sertralin	Rivaroksaban	Sertralin može povećati anitagregacijski učinak rivaroksabana	Krvarenje	Praćenje
Bromazepam	Gabapentin	Sinergistički učinak na depresiju CNS-a	Depresija CNS-a	Praćenje
Kvetiapin	Diazepam	Sinergistički učinak, depresori CNS-a	Depresija CNS-a	Modifikacija terapije
Escitalopram	Kvetiapin	Sinergistički učinak na produljenje QT intervala	Produljenje QT inetrvala	Praćenje
Escitalopram	Levotiroksin	SSRI mogu umanjiti terapijski učinak levotiroksina	Hipotireoza	Praćenje
Escitalopram	Kvetiapin	Kvetiapin može pojačati toksični učinak escitaloprama.	Serotoninski sindrom	Praćenje
Amoksicilin + klavulanska kiselina	Alopurinol	Alopurinol može povećati alergijsku reakciju na amoksicilin	Alergijska reakcija, osip	Praćenje
Ciprofloksacin	Metformin	Kinolonski antibiotici mogu utjecati na sniženje i na povišenje GUK	Promjene razine GUK	Praćenje

Interakcija stupnja kliničkog značaja D bilo je ukupno 18, a utvrđene su kod 21 ispitanika (Tablica 10). Najprije su nevedene interakcije lijekova s učinkom na SŽS, zatim interakcije statina, soli kalija, antidijabetika, hormona štitnjače te na posljeticu lijekova za liječenje srčanožilnih bolesti. Interakcija rivaroksaban i acetilsalicilna kiselina te sitagliptin i glimepirid utvrđene su dva, a sve ostale iz tablice 12 po jedan put.

**Tablica 10.** Interakcije lijekova stupnja kliničkog značaja D

Lijek	Interakt	Mehanizam nastanka	Moguće posljedice	Preporuka intervencije
Karbamazepin	Atorvastatin	Karbamazepin je snažni induktor CYP3A4, a atorvastatin je CYP3A4 supstrat	Smanjena aktivna koncentracija atorvastatina	Modifikacija terapije
Karbamazepin	Lamotrigin	Karbamazepin povećava toksični efekt lamotrigina i smanjuje njegovu serumsku koncentraciju	Izostanak učinka Lamotrigina	Modifikacija terapije, prilagodba doze
Karbamazepin	Varfarin	Karbamazepin može smanjiti serumske konc. Varfarina	Snižene vrijednosti INR	Modifikacija terapije, prilagodba doze
Tramadol (komb paracetamola i tramadola)	Oksazepam	Sinergistički učinak na depresiju CNS-a	Sedacija, usporeno disanje, pad	Izmjena analgetika
Alprazolam	Tramadol+ paracetamol	Sinergistički učinak na depresiju CNS-a	Depresija CNS-a	Izmjena terapije
Diazepam	Tramadol+ paracetamol	Sinergistički učinak na depresiju CNS-a	Depresija CNS-a	Izmjena terapije
Tramadol	Oksazepam	Sinergistički učinak, depresori CNS-a	Depresija CNS-a	Modifikacija terapije
Simvastatin	Lerkadipin	Lerkadipin može povisiti serumske konc. Simvastatina	Toksičnost statina	Razdvojiti uzimanje na 12h
Atorvastatin	Verapamil	Verapamil može povećati serumske konc atorvastatina	Miopatija, poremećaj jetrenih enzima	Smanjiti dozu atorvastatina
Kalij soli	Ketokonazol	Kalij bikarbonat može sniziti serumsku koncentraciju ketokonazola	Izostanak učinka ketokonazola	Modifikacija terapije, praćenje ili uzimanje ova dva preparata u razmaku od min 2h,
Kalij soli	Mesalazin	Soli kalija mogu povisiti GI pH te izazvati preuranjeno oslobađanje djelatne komponente iz preparata sa reguliranim otpuštanjem	Smanjen učinak mesalazina	Modifikacija terapije
Sitagliptin vildagliptin	Inzulin Glulisine Inzulin Glargine	Inhibitori dipeptidil peptidaze-IV (sitagliptin) povećavaju hipoglikemijski učinak inzulina	Hipoglikemija	Praćenje
Sitagliptin	Glimepirid	Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 mogu povećati hipoglikemijski učinak sulfonilureje	Hipoglikemija	Praćenje
Levotiroksin	Fero sulfat	Preparati željeza mogu sniziti razine levotiroksina u krvi	Hipotireoza	Uzimanje ova dva preparata u razmaku od min 4h
Karvedilol	Moksonidin	Blokatori alfa 2 receptora mogu pojačati AV blokadu beta blokatora	Poremećaj srčanog ritma	Modifikacija terapije

Rivaroksaban	Ibuprofen	Ibuprofen može povećati toksični efekt rivaroksabana	Krvarenje	Modifikacija terapije
Rivaroksaban	Acetilsalicilna kiselina ASK	ASK može povećati toksični učinak rivaroksaban	Krvarenje	Modifikacija terapije
Amiodaron	Varfarin	Amiodaron može povećati antikoagulantni učinak antagonista vitamina K	Krvarenje	Praćenje

Interakcija lijekova stupnja kliničkog značaja X utvrđena je kod 2 ispitanika (Tablica 11).

**Tablica 11.** Interakcije lijekova stupnja kliničkog značaja X

Lijek	Interakt	Mehanizam nastanka	Moguće posljedice	Preporuka intervencije
Doksazosin	Tamsulozin	Sinergistički učinak alfa 1 blokatora	Sinkopa	Modifikacija terapije
Doksazosin	Urapidil	Sinergistički učinak alfa 1 blokatora	Sinkopa	Modifikacija terapije

#### 4.1.3.2 Interakcija lijek hrana

Interakcija lijek-hrana uočena je kod 36 ispitanika (Tablica 12). Za sve lijekove koji su se primjenjivali, a koji su imali interakcije s hranom, pacijenti su bili upućeni kada je najbolje uzeti određeni lijek.

**Tablica 12.** Interakcije lijek - hrana

Lijek	Posljedice	Preporuka intervencije
Željezo	Smanjena apsorpcija željeza u GI traktu	Lijek uzimati 1h prije ili 2h nakon uzimanja mlijeka i mliječnih proizvoda
Pantoprazol	Uzimanje uz hranu smanjuje apsorpciju lijeka	Lijek uzimati 30min do 1h prije obroka
Metformin	Smanjena učinkovitost lijeka	Uzimanje lijeka uz obrok ili neposredno nakon obroka
Rivaroksaban 20mg	Smanjena učinkovitost lijeka	Uzimanje lijeka uz obrok
Furosemid	Smanjena učinkovitost lijeka	Lijek uzimati 30min prije obroka
Lerkadipin	Smanjena učinkovitost lijeka	Lijek uzimati 15min prije obroka
Ciprofloksacin	Smanjena učinkovitost lijeka	Ne uzimati zajedno s mliječnim proizvodima bogatim kalcijem
Acetilsalicilna kiselina	Smanjena učinkovitost lijeka	Lijek uzimati 30min prije obroka
Mesalazin tablete	Smanjena učinkovitost lijeka	Uzimati 1 sat prije obroka
Atorvastatin, Simvastatin	Povećane nuspojeve lijeka	Ne uzimati sa sokom od grejpa
Atenolol	Smanjena učinkovitost lijeka	Voćne sokove (jabuka, naranča) uzimati barem 4h od lijeka

#### 4.1.3.3 Interakcija lijek bolest

Interakcija lijek bolest utvrđena je kod 20 ispitanika (Tablica 14). Kod 11 ispitanika utvrđena je interakcija tiazidskih diuretika i šećerne bolesti, a kod 9 ispitanika utvrđena je interakcija beta blokatora i šećerne bolesti.

**Tablica 14.** Interakcija lijek – bolest

Vrsta lijeka	Vrsta bolesti	Opis interakcije	Preporuka
Tiazidski diuretici (furosemid, hidroklorotiazid)	Šećerna bolest	Nepovoljan učinak na metabolizam glukoze i lipida	Zamijeniti lijek ACE-inhibitorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB), praćenje
Beta blokatori	Šećerna bolest	Pojačan učinak na sniženje šećera u krvi, simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije ili znojenje) mogu biti prikriveni	Pojačan nadzor bolesnika; eventualno zamjena lijeka ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora

#### 4.1.3.4 Nerazumijevanje doziranja lijeka

Nerazumijevanje rasporeda doziranja lijekova utvrđeno je kod 20 pacijenata.

Uvođenje terapije gabapentinom i režim doziranja nije bio razumljiv u otpusnom pismu, te je pacijentu napravljena dodatna tabela po danima kako bi lakše razumio doziranje lijeka.

Gliceril trinitrat sprej koji je propisan uzimati po potrebi u sjedećem položaju, pacijent nije razumio način i učestalost primjene.

19 pacijenta koji su imali 8 ili više lijekova u kroničnoj terapiji imali su nejasnoća oko režima doziranja lijekova.

#### 4.1.3.5 Interakcija lijek dodatak prehrani

Interakcije lijek- dodatak prehrani utvrđene su kod 12 ispitanika (Tablica 13).

**Tablica 13.** Interakcija lijek- dodatak prehrani

Lijek	Dodatak prehrani	Posljedice	Preporuka intervencije
Lerkadipin Amlodipin	Magnezij (magnezijev oksid)	Istovremena primjena s blokatorima kalcijevih kanala može imati sinergistički učinak s magnezije, što može uzrokovati nagli pad krvnog tlaka	Razdvojiti uzimanje minimalno 2h

Spironolakton	Magnezij (magnezijev oksid)	Dugoročna primjena kalij štedećih diuretika može imati za posljedicu povišenje razine magnezija u tijelu	Povremene pauze u uzimanju magnezije, npr. nakon tri mjeseca napraviti pauzu od mjesec dana.
Doksiciklin	Magnezij (magnezijev klorid)	Magnezij može smanjiti apsorpciju tetraciklina, što za posljedicu ima smanjen učinak lijeka	Dodatak prehrani uzeti min 2h nakon lijeka
Atorvastatin	Kapi s grejpom (Citrofit kapi)	Povišenje koncentracije statina u serumu, povećan rizik od nuspojava (miopatija, rabdomioliza)	Izbjegavanje kapi s grejpom ili izmjena atorvastatina rosuvastatinom koji se ne metabolizira putem CYP3A4 enzima
Levotiroksin natrij	Kalcij (kalcijev karbonat)	Smanjen učinak lijeka	Dodatak prehrani uzeti min 2h nakon lijeka
Tiazidski diuretici	Kalcij (kalcijev karbonat)	Smanjena izlučivanje kalcija urinom, hiperkalcemija	Preporučuje se povremeno odrediti razinu kalcija u serumu
Tiazidski diuretici	Kolekalciferol	Smanjena izlučivanje kalcija urinom, hiperkalcemija	Preporučuje se povremeno odrediti razinu kalcija u serumu

#### 4.1.3.6 Neodgovarajući interval doziranja

Neodgovarajući interval doziranja uočen je kod 7 pacijenata.

Kod primjene lizinopрила 2xdan, predloženo je povećanje doze lizinopрила i jednokratno doziranje ili dodavanje antihipertenziva druge skupine. Ovakva primjena uočena je kod 2 pacijenta

Primjene soli kalija 1x1 uz istovremenu primjenu ACE inhibitora. Zbog mogućnosti hiperkalemije te razina kalija u referentnim vrijednostima, predloženo je uzimanje soli kalija svakog drugog dana. Ovaj interval doziranja predložen je kod jednog pacijenta.

Ursodeoksikolna kiselina indicirana je zbog bilijarnog reflukosng gastritisa, predloženo je izmjena doziranja 2x1 na 1x1 uvečer 14 dana. Ovaj interval doziranja predložen je kod jednog pacijenta.

Propisano doziranje losartana 2x50mg, predložena je izmjena na jednokratno doziranje ujutro 100mg. Ovaj interval doziranja predložen je kod jednog pacijenta.

Kod istovremene primjene preparata željeza i pantoprazola predloženo je razdvojiti uzimanje ovih lijekova barem 4h, zbog mogućeg utjecaja pantoprazola na apsorpciju željeza. Ovaj interval doziranja predložen je kod jednog pacijenta.

Kod istovremene primjene preparata željeza i levotiroksina predloženo je razdvojiti uzimanje lijekova najmanje 4h. Ovaj interval doziranja predložen je kod jednog pacijenta.

#### 4.1.3.7 Nepostojanje jasne indikacije za primjenu lijeka

Nepostojanje jasne indikacije za primjenu lijeka utvrđeno je kod 6 pacijenata.

Kod jedne pacijentice kod istovremene primjene gabapentina i bromazepama, predloženo je ukidanje bromazepama, budući da nije bilo jasne indikacije za uzimanje bromazepama i radilo se o pacijentici od 80 godina.

Kod jedne pacijentice s dijagnosticiranom primarnom bilijarnom cirozom, liječniku je predloženo ukidanje primjene acetilsalicilne kiseline 100mg u primarnoj prevenciji koronarnog inzulta zbog nepostojanja jasne indikacije, kompleksnosti terapije te interakcija s ostalim lijekovima.

Kod 4 pacijenta starija od 65 godina, predloženo je ukidanje terapijom statinima u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti sukladno SCORE smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2020. godine (21).

#### 4.1.3.8 Dupliciranje terapije

Dupliciranje terapije utvrđeno je kod 4 pacijenta (Tablica 15).

**Tablica 15.** Dupliciranje terapije

Lijek 1	Lijek 2	Posljedice	Preporuka
Lizinopril+hidroklortiazid	Lizinopril	Hipotenzija	Ukidanje lizinoprila uvečer
Alprazolam	Diazepam	Depresija CNS	Ukidanje diazepam
Nitrazepam	Zolpidem	Depresija CNS	Ukidanje nitrazepam

Prema Sažetku opisa svojstava lijeka preporučeno doziranje lizinoprila je jednom dnevno, za dva pacijenta predloženo je povećanje doze lizinoprila ili uvođenje antihipertenziva iz druge skupine kako bi se postigla kontrola krvnog tlaka. Istovremena primjena alprazolama i diazepam, kao i nitrazepam i zolpidema, kod starijih osoba (iznad 70 godina) povećava rizik od depresije CNS-a stoga je predloženo ukidanje jednog od lijekova.

#### 4.1.3.9 Nuspojave lijeka

Kod 3 pacijenata uočene su nuspojave lijeka, kod dva pacijenta predloženo je ukidanje terapije, a kod jednog pacijenta predložena je izmjena (Tablica 16).

**Tablica 16.** Nuspojave lijeka

Lijek	Nuspojava	Preporuka
Gabapentin	Somnolencija	Izmjena lijeka
Acetilsalicilna kiselina	GI krvarenje	Ukidanje lijeka
Hidroklortiazid	Povišena razina mokraćne kiseline u krvi	Ukidanje lijeka

#### 4.1.3.10 Propisan neodgovarajući lijek

Propisivanje neodgovarajućeg lijeka uočeno je kod 2 pacijenta.

Zbog interakcije kliničkog značaja stupnja D između atorvastatina i karbamazepina predložena je izmjena atorvastatina rosuvastatinom koji se ne metabolizira putem CYP3A4 enzimatskog sustava.

Zbog interakcije kliničkog značaja C između tramadola i inzulina, ali i zbog nižih razina glukoze u krvi (3,5-4) predložena je izmjena analgetika.

#### 4.1.3.11 Nepropisivanje lijeka unatoč postojanju indikacije za primjenu lijeka

Nepropisivanje lijeka unatoč postojanju indikacije za primjenu lijeka uočeno je kod jednog pacijenta.

Uvođenje novog lijeka u terapiju predloženo je kod pacijenta nakon infarkta miokarda, koronografije te implantacije 3 stenta. Predloženo je uvođenje statina u visokoj dozi koji je prema najnovijim smjernicama Europskog kardiološkoga udruženja (ESC) iz 2019. indiciran (21).

#### 4.1.3.12 Neodgovarajuća doza lijeka

Neodgovarajuća doza lijeka uočena je kod jednog pacijenta. Kod istovremene primjene verapamila i atorvastatina 40mg, predloženo je snižavanje doze atorvastatina zbog interakcije stupnja kliničkog značaja D (Tablica 10).



#### 4.1.4 Intervencija farmaceuta usmjerena prema pacijentu

Ukupno je utvrđen 151 terapijski problem koji je zahtijevao intervenciju farmaceuta usmjerenu prema pacijentu. Sve intervencije, ukupan broj i udio prikazane su u tablici 17.

**Tablica 17. B - intervencije farmaceuta usmjerene prema pacijentu**

Vrsta intervencije	Ukupan broj	%
1. Informiranje pacijenta o pravilnom uzimanju lijeka	50	33
2. Informiranje pacijenta o interakciji lijeka hrane	36	24
3. Izrada rasporeda doziranja dnevne terapije	28	19
4. Informiranje pacijenta o interakciji lijeka i dodatka prehrani	12	8
5. Izrada tabele za redovito praćenje krvnog tlaka	11	7
6. Informiranje pacijenta o mogućim nuspojava lijeka	9	6
7. Izrada tabele za praćenje šećera u krvi	4	3
8. Upućivanje pacijenta na liječnički pregled	1	1

Svim pacijentima intervencijske skupine dati su savjeti o pravilnom doziranju i učinku lijekova koji su im propisani u terapiji.

Kod 36 pacijenta uočena je interakcija lijeka i hrane (Tablica 12) te su informirani kada je najbolje uzimati određeni lijek u odnosu na jelo.

Ukupno je izrađeno 28 rasporeda doziranja dnevne terapije i to za:

četiri pacijenta kod kojih je uočeno nerazumijevanje rasporeda doziranja, za 5 pacijenta kod kojih se terapija uvodi prvi puta, za dva pacijenta kod kojih se određeni lijekovi titriraju (beta blokatori, gabapentin) te za sve pacijente koji imaju 8 ili više lijekova u svakodnevnoj primjeni, njih 20.

Tabele za praćenje krvnog tlaka date su pacijentima kojima se po prvi puta uvodi antihipertenzivna terapija ili je prilikom boravka u bolnici izmijenjena terapija, kako bi na sljedećem kontrolnom pregledu liječnik lakše procijenio učinkovitost terapije.

Tabele za praćenje šećera u krvi date su pacijentima kod kojih još nije postignuta zadovoljavajuća razina glukoze u krvi te kod kojih je došlo do izmjene terapije antidijabeticima tijekom boravka na bolničkom liječenju.

Informiranje pacijenta o mogućim nuspojava lijeka provedeno je kod 9 pacijenata:

Zajednička upotreba rivaroksabana i acetilsalicilne kiseline – povećana mogućnost krvarenja, pojave hematoma.

Zbog istovremene primjene tamsulozina, dutasterida i uvođenja novih antihipertenziva u terapiju pacijent je upozoren na mogućnost ortostatske hipotenzije te na oprez.

Uvođenje terapije visokih doza statina pacijent je upozoren na mogućnost miopatije i poremećaja serumskih vrijednosti jetrenih enzima.

Kod pacijenata kod kojih je prvi put uveden beta blokator u terapiju upozoreni su na pojačano praćenje krvnog tlaka te pulsa, moguću hipotenziju.

Pacijentica, kod koje je propisano uzimanje paracetamol+tramadol po potrebi uz redovitu upotrebu oksazepam, upozorena je na mogućnost letargije i pospanosti.

Pacijent koji, bez znanja liječnika, uzima ibuprofen, a u terapiji ima rivaroxaban, upozoren je na moguće krvarenje kao nuspojavu.

Pacijentu kojem je u terapiju uveden varfarin, a od prije u terapiji ima amiodaron (Tablica 12. Interakcije stupnja kliničkog značaja D) upozoren je na mogućnost krvarenja te na praćenje vrijednosti INR.

Kod četiri pacijenta uveden je novi lijek za snižavanje šećera u krvi ili je došlo do izmjene postojeće terapije, njima je data tablica za redovito praćenje šećera u krvi do sljedećeg kontrolnog pregleda.

Pacijent, kod kojeg je uočena kontraindikacija primjene lijekova, upućen je na liječnički pregled kod urologa.

#### 4.1.5 Intervencija farmaceuta usmjerena prema liječniku

Ukupno je utvrđeno 52 terapijska problema koji su zahtijevali intervenciju farmaceuta usmjerenu prema liječniku (Tablica 18). Od predloženih intervencija najčešće su informiranje liječnika o interakcijama (35%), ukidanje lijeka (25%), upućivanje na pojačano praćenje (21%), izmjena intervala doziranja (13%), zamjena jednog lijeka drugim (6%), informiranje o kombinacijama više aktivnih tvari u jednoj tableti (2%), uvođenje novog lijeka u terapiju (2%), izmjena doze lijeka (2%).

**Tablica 18.** A - intervencije farmaceuta usmjerene prema liječniku

Vrsta intervencije	Ukupan broj	%
1. Informiranje o interakcijama	18	35
2. Ukidanje lijeka	13	25
3. Upućivanje na pojačano praćenje bolesnika	11	21
4. Izmjena intervala doziranja	7	13
5. Zamjena jednog lijeka drugim	3	6
6. Informiranje o kombinacijama više aktivnih tvari u jednoj tableti	1	2
7. Uvođenje novog lijeka u terapiju	1	2
8. Izmjena doze lijeka	1	2

Ukidanje lijeka predloženo je 11 puta zbog nepostojanja jasne indikacije za primjenu lijeka, zbog nuspojava lijeka, dupliciranja terapije ili kontraindiciranosti lijeka. Kao što je navedeno u odjeljku 4.1.3.7. Nepostojanje jasne indikacije za primjenu lijeka, u odjeljku 4.1.3.9. Nuspojave

lijeka, u odjeljku 4.1.3.8. Dupliciranje terapije te kod uočene interakcije kliničkog značaja stupnja X (Tablica 11).

Ukidanje bisoprolola predloženo je pacijentici koja je imala dijagnozu srčanog zatajenja, a koja je u terapiji imala moksonidin, interakcija stupnja kliničkog značaja D (Tablica 10).

Upućivanje na pojačano praćenje predloženo je kod 11 bolesnika:

Za dva bolesnika koji su u terapiji imali dopunu kalija te ACE inhibitor.

Za pacijenta kojem je u terapiju uveden pantoprazol uz istovremeno uzimanje levotiroksina (19, 20).

Za pacijenta koji u terapiji primjenjuje varfarin i flukonazola predloženo je pojačano praćenje INR vrijednosti tijekom terapije flukonazolom.

Za pacijenta koji u terapiji primjenjuje varfarin, a uključen mu je amiodaron predloženo je pojačano praćenje INR vrijednosti.

Za pacijenta kod kojeg je razina glukoze u krvi tijekom boravka u bolnici 5,7-6,9mmol/l, a koji nema antidijabetike u kroničnoj terapiji, predlaže se pojačano praćenje.

Za pet pacijenata kojima je uveden po prvi puta statin u visokoj dozi preporuča se pojačano praćenje prva tri mjeseca, kontrola jetrenih enzima, CK kao i razine kolesterola i triglicerida u krvi.

Izmjena intervala doziranja predložena je za 7 pacijenata kako je pojašnjeno u odjeljku 4.1.3.6. Neodgovarajući interval doziranja

Izmjena jednog lijeka drugim predložena je 3 puta:

kod istovremene primjene karbamazepina i atorvastatina zbog interakcije kliničkog značaja stupnja D, predloženo je uvođenje rosuvastatina u terapiju koji se ne metabolizira putem CYP3A4 enzima.

Izmjena analgetika paracetamol+tramadol drugim analgetikom predložena je kod pacijenta s dijabetesom, zbog interakcije s inzulinima i izmjerenih nižih vrijednosti glukoze u krvi (3,5-4mmol/l).

Za pacijenta koji je u terapiji koristio hidrokloriazid i ramipril u odvojenim tabletama, predloženo je uzimanje kombinacije tih tvari u jednoj tableti.

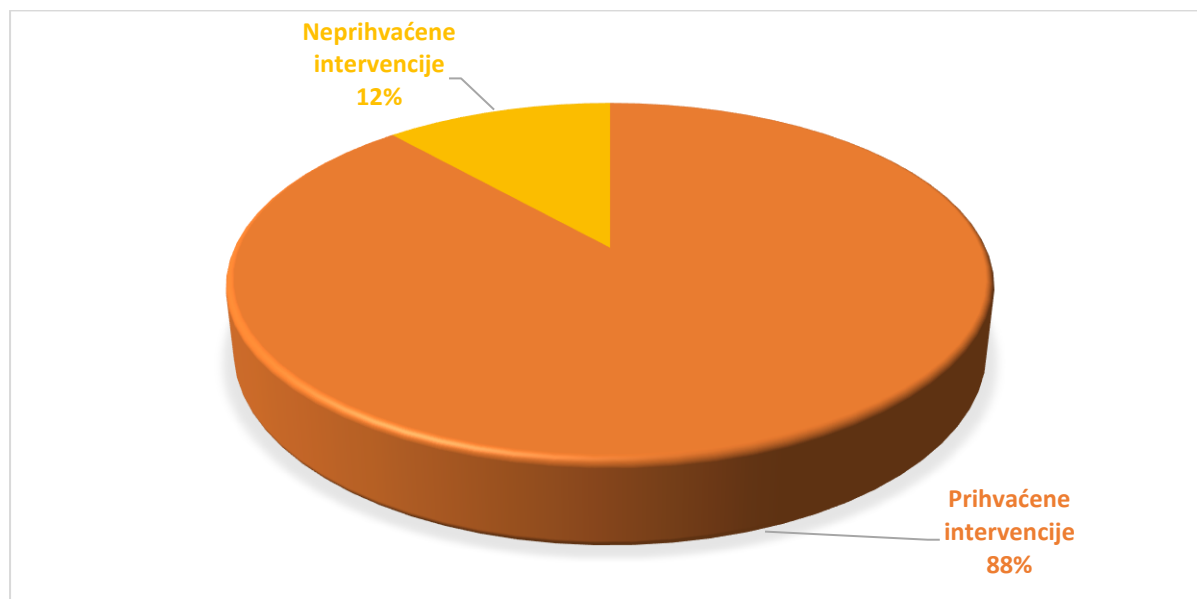
Informiranje o interakcijama odnosi se i na interakcije lijek-lijek, interakcije lijek-dodatak prehrani, lijek-hrana te lijek-bolest. U odjeljcima o interakcijama 4.1.3.1-4.1.3.5 navedene su interakcije te predložene intervencije sukladno tome, o 18 interakcija je informiran i liječnik.

Uvođenje novog lijeka u terapiju predloženo je kod pacijenta nakon infarkta miokarda, koronografije te implantacije 3 stenta. Predloženo je uvođenje statina u visokoj dozi sukladno SCORE smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2020. godine (21).

Kod istovremene primjene verapamila i atorvastatina 40mg, predloženo je snižavanje doze atorvastatina zbog interakcije stupnja kliničkog značaja D (Tablica 10).

#### 4.1.5.1 Prihvaćanje intervencija

Od ukupno 52 intervencije farmaceuta usmjerene prema liječniku, prihvaćeno je njih 46 ili 88,5 % (Slika 2). Odbijeno je 11,5 % intervencija, odnosno 6 intervencija. Vrste intervencija, njihov ukupan broj i broj prihvaćenih intervencija prikazane su u tablici 19.



**Slika 2.** Udio prihvaćenih i odbijenih intervencija farmaceuta usmjerenih prema liječniku

**Tablica 19.** Vrste intervencija farmaceuta, ukupan broj i broj prihvaćenih intervencija

Vrsta intervencije	Ukupan broj	Prihvaćene intervencije	prihvaćenih intervencija (%)
1. Informiranje o interakcijama	18	18	100
2. Ukidanje lijeka	13	10	77
3. Upućivanje na pojačano praćenje bolesnika	11	8	73
4. Izmjena intervala doziranja	7	4	57
5. Zamjena jednog lijeka drugim	3	3	100
6. Informiranje o kombinacijama više aktivnih tvari u jednoj tableti	1	1	100
7. Uvođenje novog lijeka u terapiju	1	1	100
8. Izmjena doze lijeka	1	1	100

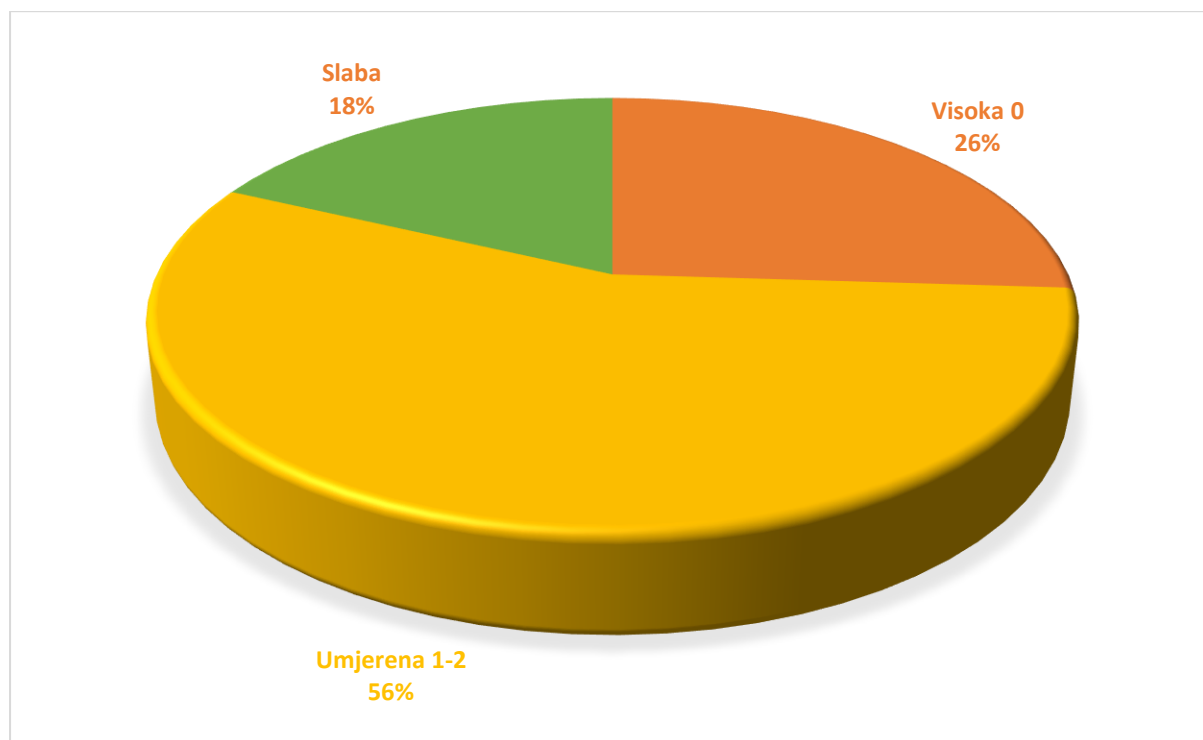
#### 4.1.6 Rezultati anketnog upitnika intervencijske skupine

30-60 nakon otpusta iz bolnice, proveden je ponovni razgovor s pacijentima intervencijske skupine. Pacijentima je postavljeno 8 pitanja iz Moriskyjeve ljestvice adherencije, pri čemu je na prvih 7 pitanja moguće odgovoriti s DA ili NE, a zadnje pitanje je Likertova ljestvica s 5 stupnjeva koja pomaže odrediti zaboravljivost kao uzrok neadherencije. U tablici 20 prikazana je adherentnost intervencijske skupine ispitanika.

**Tablica 20.** Prikaz stupnja adherencije bolesnika intervencijske skupine nakon 30-60 dana od otpusta iz bolnice

Adherencija	Broj bodova	Broj ispitanika	Ispitanika (%)
Visoka	0	13	26
Umjerena	1-2	28	56
Slaba	3-8	9	18

Najveći broj ispitanika pokazao je umjerenu adherentnost njih 56%, dok je 26% ispitanika pokazao visoku adherentnost, a kod 18% ispitanika utvrđena je slaba adherentnost (Slika 3).



**Slika 3.** Prikaz stupnja adherentnosti intervencijske skupine ispitanika

Najčešći uzrok neadherentnosti je opterećenost bolesnika propisanom terapijom, tj. 82% bolesnika je na pitanje br. 7 Moriskyjeve ljestvice odgovorilo sa DA.

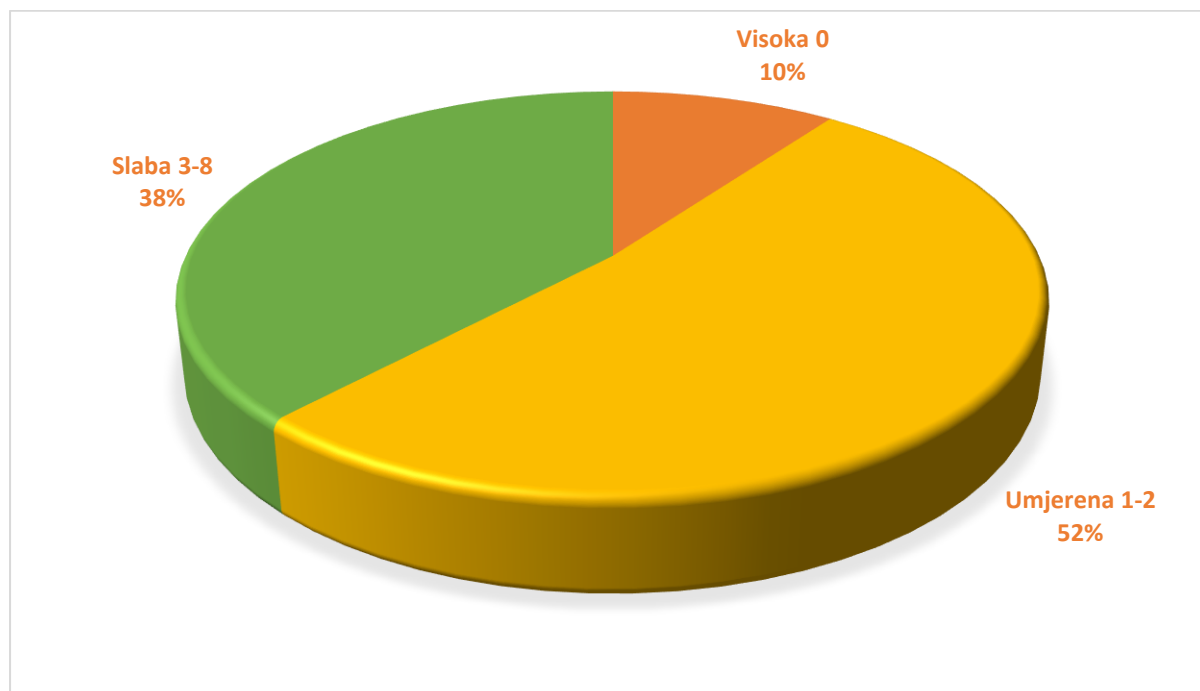
## 4.2 Rezultati anketnog upitnika kontrolne skupine

U kontrolnoj skupini obrađeno je 50 pacijenata koji su boravili u bolnici jedan do tri mjeseca prije ispitivanja i koji su u kroničnoj terapiji imali tri ili više lijekova. (Tablica 21).

**Tablica 21.** Prikaz stupnja adherencije bolesnika kontrolne skupine nakon 30-90 dana od otpusta iz bolnice

Adherencija	Broj bodova	Broj ispitanika	Ispitanika (%)
Visoka	0	5	10
Umjerena	1-2	26	52
Slaba	3-8	19	38

Najveći broj ispitanika pokazao je umjerenu adherentnost njih 52%, dok je 38% ispitanika pokazao slabu adherentnost, a kod 10% ispitanika utvrđena je visoka adherentnost (Slika 4).



**Slika 4.** Prikaz stupnja adherentnosti kontrolne skupine ispitanika

Najčešći uzrok neadherentnosti kontrolne skupine je također opterećenost bolesnika propisanom terapijom, 80% bolesnika je na pitanje br. 7 Moriskyjeve ljestvice odgovorilo sa DA. Kao drugi najčešći razlog 40% ispitanika naveo je prestanak uzimanja terapije zbog toga jer su se osjećali loše, tj. na pitanje broj 3. Moriskyjeve ljestvice odgovorilo je s DA.

## 5 Rasprava

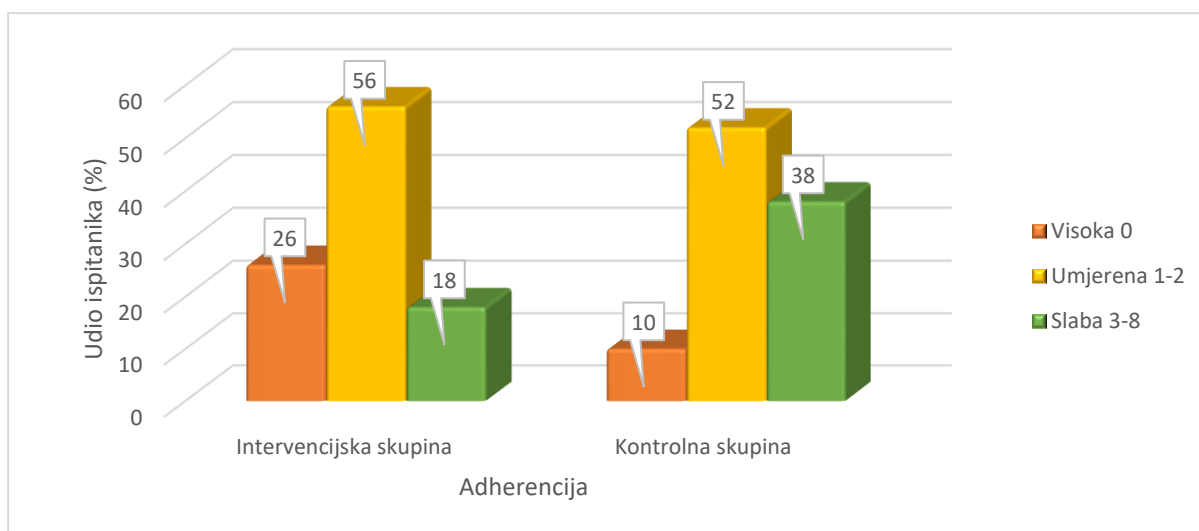
Primarni cilj istraživanja je utvrditi utjecaj intervencije kliničkog farmaceuta na adherenciju kroničnih bolesnika pri otpustu iz bolnice.

Specifični ciljevi ovog istraživanja su:

1. Utvrditi najčešće razloge neadherencije kod kroničnih bolesnika
2. Utvrditi učestalost i vrstu terapijskih problema kod kroničnih bolesnika
3. Utvrditi prihvaćenost intervencije kliničkog farmaceuta od strane liječnika
4. Utvrditi vrstu i učestalost različitih kategorija interakcija lijekova

### 5.1 Utjecaj intervencije kliničkog farmaceuta na adherenciju kroničnih bolesnika

Najveći broj ispitanika intervencijske skupine pokazao je umjerenu adherentnost njih 56%, dok je 26% ispitanika pokazao visoku adherentnost, a kod 18% ispitanika utvrđena je slaba adherentnost. Kod kontrolne skupine postotak umjerene adherencije je gotovo jednak adherenciji intervencijske skupine. Naime, umjerenu adherentnost pokazalo je 52% ispitanika neintervencijske skupine. Dok je postotak slabo adherentnih znatno veći u odnosu na intervencijsku skupinu, 38% ispitanika pokazalo je slabu adherentnost. Visoka adherentnost u kontrolnoj skupini je manja u odnosu na intervencijsku, kod 10% ispitanika utvrđena je visoka adherentnost (Slika 5).



**Slika 5.** Prikaz usporedbe stupnja adherentnosti intervencijske i kontrolne skupine ispitanika

## 5.2 Najčešći razlozi neadherencije kod kroničnih bolesnika

### 5.2.1 Razlozi neadherencije intervencijske skupine bolesnika

Najčešći uzrok neadherentnosti kod intervencijske skupine je opterećenost bolesnika propisanom terapijom, tj. 82% bolesnika je na pitanje br. 7 Moriskyjeve ljestvice odgovorilo sa DA. Ispitanici su se izjasnili da im veliki broj lijekova u terapiji predstavlja gnjavažu.

Drugi razlog neadherentnosti 26% bolesnika je navelo zaboravljivost uzimanja terapije prilikom izlaska iz kuće ili pri putovanjima. 22% bolesnika navelo je da jednostavno zaborave ponekad uzeti terapiju, 20% ih prestane uzimati terapiju jer osjećaju da je njihova bolest pod kontrolom, 18% ih je u protekla 2 tjedna zaboravilo uzeti terapiju dok je 16% navelo razlog prestanka uzimanja terapije to što su se od nekih lijekova osjećali loše, 10% ih jučer iz nekog razloga nije uzelo terapiju (Tablica 22).

**Tablica 22.** *Odgovori ispitanika intervencijske skupine na pitanja Moriskyjeve ljestvice*

Pitanje	Broj ispitanika s odgovorom DA	Udio (%)
1. Zaboravite li nekada uzeti lijek [za bolest]?	11	22
2. Ljudi nekada ne uzmu svoje lijekove iz nekog drugog razloga, ne zbog toga što su to zaboravili. Možete li se sjetiti jeste li propustili uzeti neki lijek (za bolest) tijekom zadnja dva tjedna?	9	18
3. Jeste li kada smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova, i to niste rekli svojem liječniku zbog toga što ste se osjećali lošije kada ste lijek redovito uzimali?	8	16
4. Kada putujete ili odlazite od kuće, zaboravite li ponekad ponijeti lijekove (za bolest)?	13	26
5. Jeste li uzeli svoj lijek [za bolest] jučer?	5	10
6. Kada osjećate da je (bolest) pod kontrolom, prestanete li nekada uzimati lijekove?	10	20
7. Svakodnevno uzimanje lijekova za neke je ljude zaista nepogodno. Predstavlja li Vama nekad uzimanje lijekova gnjavažu?	41	82

### 5.2.2 Razlozi neadherencije kontrolne skupine bolesnika

Najčešći uzrok neadherentnosti kod neintervencijske skupine je također opterećenost bolesnika propisanom terapijom, 80% bolesnika je na pitanje br. 7 Moriskyjeve ljestvice odgovorilo s DA. Ispitanici su se također izjasnili da im veliki broj lijekova u terapiji predstavlja gnjavažu. Drugi razlog nedaherentnosti je prekidanje uzimanja terapije zbog toga što su se osjećali loše, čak je 40% bolesnika prestalo uzimati lijekove, a da o tome nije obavijestilo svoga liječnika. 30% bolesnika se izjasnilo da ponekad zaborave uzeti sve lijekove iz propisane terapije, 24% ih zaboravi ponijeti lijekove kada izlaze iz kuće, 14% je propustilo uzeti svoje



lijekove u posljednja dva tjedna, razlog je zaboravljivost, a 4% bolesnika dan prije provedene ankete nije popilo cijelu propisanu terapiju (Tablica 22).

**Tablica 23.** *Odgovori ispitanika kontrolne skupine na pitanja Moriskyjeve ljestvice*

Pitanje	Broj ispitanika s odgovorom DA	Udio (%)
1. Zaboravite li nekada uzeti lijek [za bolest]?	15	30
2. Ljudi nekada ne uzmu svoje lijekove iz nekog drugog razloga, ne zbog toga što su to zaboravili. Možete li se sjetiti jeste li propustili uzeti neki lijek (za bolest) tijekom zadnja dva tjedna?	7	14
3. Jeste li kada smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova, i to niste rekli svojem liječniku zbog toga što ste se osjećali lošije kada ste lijek redovito uzimali?	20	40
4. Kada putujete ili odlazite od kuće, zaboravite li ponekad ponijeti lijekove (za bolest)?	12	24
5. Jeste li uzeli svoj lijek [za bolest] jucčer?	2	4
6. Kada osjećate da je (bolest) pod kontrolom, prestanete li nekada uzimati lijekove?	10	20
7. Svakodnevno uzimanje lijekova za neke je ljude zaista nepogodno. Predstavlja li Vama nekad uzimanje lijekova gnjavažu?	40	80

### 5.3 Vrste terapijskih problema kod kroničnih bolesnika

Utvrđeno je ukupno 203 terapijska problema kod kroničnih bolesnika. Najzastupljenije su bile interakcije lijekova koje čine 45% svih terapijskih problema. Kod 42 bolesnika intervencijske skupine odnosno njih 84% utvrđene su neke od interakcija stupnja kliničkog značaja C, D ili X.

Nakon interakcija najzastupljeniji terapijski problem je interakcija lijek – hrana koja je utvrđena 36 puta odnosno čini 18% terapijskih problema. Uzimanje lijekova uz hranu može bitno utjecati na apsorpciju i na distribuciju lijeka, zbog toga je vrlo bitno poznavanja mehanizma djelovanja lijeka kako bi se pacijenta uputilo kada uzeti pojedini lijek u odnosu na hranu. Hrana s visokim udjelom masnoće osobito utječe na apsorpciju, a time i na terapijski učinak lijeka (22). Vrlo česta interakcija je voćnih sokova i lijekova (npr. atenolol + sok od jabuke i naranče, fero fumarat + sok od naranče, sok grejpa kao snažni inhibitor CYP3A4 enzima + lijekovi koje se metaboliziraju putem tog enzima) gdje voćni sokovi mogu utjecati na biodostupnost, a time i na terapijski učinak lijeka. Također treba uzeti u obzir količinu voćnog soka te vrijeme razmaka između soka i lijeka (23).

Za lijekove pantoprazol, furosemid, lerkadipin, acetilsalicilna kiselina, mesalazin (tbl) predloženo je uzimanje 15min do 1h prije obroka. Za lijekove metformin i rivaroksaban 20mg predloženo je uzimanje uz obrok. Izbjegavanje mliječnih proizvoda predloženo je uz uzimanje ciprofloksacina i preparata željeza, dok je za atenolol, atorvastatin i simvastatin predloženo odvojeno uzimanje od voćnih sokova.

10% terapijskih problema odnosi se na interakciju lijek – bolest te na nerazumijevanje rasporeda doziranja od strane pacijenta.

Interakcija bolest odnosila se na interakciju tiazidskih diuretika i šećerne bolesti, koja je utvrđena kod 22% bolesnika te na interakciju beta blokatora i šećerne bolesti koja je utvrđena kod 18% bolesnika intervencijske skupine. Naime, tiazidski diuretici kao i beta blokatori imaju nepovoljan utjecaj na metabolizam glukoze. Iako neke studije pokazuju kako primjena beta blokatora kod osoba koje boluju od dijabetesa tipa 2 ne utječe na pojavu hipoglikemije (24), predložen je pojačani nadzor nad bolesnicima.

U randomiziranoj kontroliranoj kliničkoj studiji *Hanlol et al* pokazalo se da 15-40 % pacijenata ima potencijalnu interakciju lijek- bolest, od kojih su najčešće blokatori kalcijevih kanala i zatajenje srca, beta blokatori i šećerna bolest, aspirin i ulkus želuca (25).

Nerazumijevanje rasporeda doziranja lijekova utvrđeno je kod 40% pacijenata. Razlog tomu je što su pacijenti starije životne dobi (iznad 65 godina) i koji su imali više lijekova u svakodnevnoj terapiji (više od 8). Dva pacijenta imala su nerazumijevanja oko primjene lijekova koji se uvode prvi puta u terapiju, jedan od njih je potrebno titrirati (gabapentin), a drugi je gliceril trinitrat u spreju koji je potrebno uzimati po potrebi na određen način. Svim pacijentima je napravljen raspored uzimanja lijekova.

3% terapijskih problema odnosi se na nepostojanje jasne indikacije za primjenu lijeka te na neodgovarajući interval doziranja.

Kod jedne pacijentice kod istovremene primjene gabapentina i bromazepama, predloženo je ukidanje bromazepama, budući da nije bilo jasne indikacije za uzimanje bromazepama i radilo se o pacijentici od 80 godina. Kod jedne pacijentice s dijagnosticiranom primarnom bilijarnom cirozom, liječniku je predloženo ukidanje primjene acetilsalicilne kiseline 100mg u primarnoj prevenciji koronarnog infarkta zbog nepostojanja jasne indikacije i interakcija s ostalim lijekovima. Kod 4 pacijenta starija od 65 godina, predloženo je ukidanje terapijom statinima u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti sukladno SCORE smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2020. godine (21).

Izmjena intervala doziranja predložena je kod primjene lizinopрила 2xdan, predloženo je povećanje doze lizinopрила i jednokratno doziranje ili dodavanje antihipertenziva druge skupine. Primjene soli kalija 1x1 uz istovremenu primjenu ACE inhibitora. Zbog mogućnosti hiperkalemije te razina kalija u referentnim vrijednostima, predloženo je uzimanje soli kalija svakog drugog dana. Ursodeoksikolna kiselina indicirana je zbog bilijarnog refluksnog gastritisa, predloženo je izmjena doziranja 2x1 na 1x1 uvečer 14 dana. Propisano je doziranje losartana 2x50mg, predložena je izmjena na jednokratno doziranje ujutro 100mg. Kod istovremene primjene preparata željeza i pantoprazola predloženo je razdvojiti uzimanje ovih lijekova barem 4h, zbog mogućeg utjecaja pantoprazola na apsorpciju željeza. Kod istovremene primjene preparata željeza i levotiroksina predloženo je razdvojiti uzimanje lijekova najmanje 4h.

2% svih terapijskih problema odnosi se na dupliciranje terapije. Dupliciranje terapije uočeno je četiri puta. Uzimanje lizinopрила sa hidroklortiazidom ujutro i lizinopрила uvečer percipirano je kao dupliciranje terapije. Prema Sažetku opisa svojstava lijeka preporučeno doziranje

lizinopriila je jednom dnevno, za dva pacijenta predloženo je povećanje doze lizinopriila ili uvođenje antihipertenziva iz druge skupine kako bi se postigla kontrola krvnog tlaka. Istovremena primjena alprazolama i diazepama, kao i nitrazepama i zolpidema, kod strajjih osoba (iznad 70 godina) povećava rizik od depresije CNS-a stoga je predloženo ukidanje jednog od lijekova.

1% svih terapijskih problema čini propisivanje neodgovarajućeg lijeka koje je utvrđeno 2 puta. Zbog interakcije kliničkog značaja stupnja D između atorvastatina i karbamazepina predložena je izmjena atorvastatina rosuvastatinom koji se ne metabolizira putem CYP3A4 enzimatskog sustava. Zbog interakcije kliničkog značaja C između tramadola i inzulina, ali i zbog nižih razina glukoze u krvi (3,5-4) predložena je izmjena analgetika.

Nuspojave lijekova uočene su kod 3 pacijenta, što je 1% od svih terapijskih problema. Kod pacijentice od 84 godine kojoj je u terapiji kronične boli propisan gabapentin, uočena je somnolencija, pacijentica živi sama, predložena je izmjena lijeka. Kod pacijenta koji koristi hidrokloriazid u kroničnoj terapiji uočene su povećane vrijednosti mokraćne kiseline u krvi te je predložena izmjena lijeka. Acetilsalicilna kiselina u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnog inzulta izazvala je pojavu krvi u stolici.

U manjem postotku 0,5% terapijski problemi odnose se na nepropisivanje unatoč postojanju indikacije te na neodgovarajuću dozu lijeka. Uvođenje novog lijeka u terapiju predloženo je kod pacijenta nakon infarkta miokarda, koronografije te implantacije 3 stenta. Predloženo je uvođenje statina u visokoj dozi koji je prema najnovijim smjernicama Europskog kardiološkoga udruženja (ESC) iz 2019. indiciran (21).

Neodgovarajuća doza lijeka uočena je kod jednog pacijenta. Kod istovremene primjene verapamila i atorvastatina 40mg, predloženo je snižavanje doze atorvastatina zbog interakcije stupnja kliničkog značaja D (Tablica 10).

## **5.4 Prihvaćenost intervencija kliničkog farmaceuta od strane liječnika**

Kod 50 bolesnika intervencijske skupine provedeno je 52 intervencije prema liječniku. 18 intervencija uključivale su informiranje liječnika o interakcijama lijekova, probirane su interakcije stupnja kliničkog značaja D i X, za izradu prijedloga intervencija korištena je baza podataka Lexi-comp, sažetak opisa svojstava lijeka i ostala dostupna stručna literatura. Sve intervencije liječnik je pregledao i uvažio prijedloge, prihvaćenost 100%. 13 intervencija odnosilo se na ukidanje lijekova iz postojeće terapije, od toga je njih 10 prihvaćeno, odnosno 77%. 11 intervencija odnosilo se na pojačano praćenje bolesnika, od toga je 8 prihvaćeno, odnosno 73%. Izmjena intervala doziranja predložena je 7 puta, od toga su prihvaćene 4 intervencije što je 57%. Zamjena jednog lijeka drugim predložena je 3 puta, prihvaćenost je 100%. Po jedan put predloženo je Uvođenje novog lijeka u terapiju, Izmjena doze lijeka te uzimanje više aktivnih tvari u jednoj tableti, sve intervencije su prihvaćane 100%. U konačnici

od 52 provedene intervencije prihvaćeno je njih prihvaćeno je njih 46 ili 88,5 %, odbijeno je 11,5 % intervencija, odnosno 6 intervencija.

## 5.5 Vrsta i učestalost različitih kategorija interakcija lijekova

Od svih uočenih terapijskih problema, najzastupljenije su bile interakcije lijek - lijek koje čine 45% svih terapijskih problema. Za probiranje potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova koristila se verificirana Lexicomp baza podataka koja razvrstava interakcije na pet kategorija (A, B, C, D i X). Kategorije interakcija A (nisu poznate interakcije) i B (postoji mogućnost interakcija) nisu opisivane u ovom radu dok su u tablicama 11, 12 i 13 navedene sve uočene interakcije stupnjeva kliničkog značaja C (interakcija umjerenog kliničkog značaja), D (ozbiljna klinički značajna interakcija) te X (kontraindikacija).

18 puta informiran je liječnik o određenim interakcijama lijek – lijek te je sukladno pometnutim tablicama 11, 12 i 13 predložena određena intervencija.

Neprikladno propisivanje većeg broja lijekova (polipragmazija) kod starijih osoba (iznad 65 godina) predstavlja veliki rizik za pojavu neželjenih djelovanja, neke studije pokazuju kako je najuspješnija intervencija optimizacija propisane terapije (26). Politerapija je prisutna kod 40% svjetskog stanovništva, a lijekovi za liječenje kardiovaskularnog sustava predstavljaju vrlo čest i veliki rizik za pojavu neželjenih djelovanja i većeg broja hospitalizacija (27). Potencijalno neprikladni lijekovi su oni koji izazivaju najveći broj nuspojava i mogućih interakcija. U studiji Motter i sur pokazano je kako su, kod starijih osoba, najčešći potencijalno neprikladni lijekovi NSAID te benzodiazepini (28).

Ukupno je opisana 91 interakcija lijek – lijek. Najzastupljenije su interakcije stupnja kliničkog značaja C, uočena je 71 različita interakcija kategorije C, a ukupno su zabilježene 256 puta i to kod 84% pacijenata intervencijske skupine.

Najveći broj interakcija kategorije C odnosio se na interakcije diuretika i drugih lijekova u propisanoj terapiji (25%), na drugom mjestu su interakcije antidijabetika (21%), zatim slijede interakcije lijekova s učinkom na središnji živčani sustav (19%), antitrombotici (18%), ACE inhibitori (17%), beta blokatori (10%), blokatori kalcijevih kanala (7%), srčani glikozidi (7%), statini (7%), antibiotici (6%) inhibitori protonske pumpe(2%), i na posljeticu blokatori angiotenzinskih receptora (1%) i preparata željeza (1%).

Interakcije stupnja kliničkog značaja D zabilježene su 21 put i to kod 20% pacijenata. Ukupno je zabilježeno 18 različitih interakcija kategorije D. Najzastupljenije su interakcije lijekova s učinkom na SŽS (39%), zatim interakcije antitrombotika (22%), statina (17%), soli kalija (11%), antidijabetika (11%), blokatora Ca kanala (11%), hormona štitnjače (6%), beta blokatora (6%) i interakcije preparata željeza (6%).

Interakcije stupnja kliničkog značaja X zabilježene su 2 puta i to kod 4% pacijenata. Obje interakcije odnosile su se na sinergističku interakciju blokatora alfa 1 receptora (doksazosin + tamsulozin, doksazosin + urapidil) što za posljedicu može imati sinkopu. U oba slučaja predložena je modifikacija terapije što je u oba slučaja prihvaćeno od strane liječnika.

U procjeni prikladnosti propisivanja lijekova starijim osobama koriste se različiti eksplicitni (oni koji se temelje na određenim standardima) i implicitni (oni koji se temelje na kliničkoj procjeni) kriteriji. Klinička primjena takvih kriterija može predstavljati učinkovitu metodu optimizacije terapije, kao i smanjenja broja problema povezanih s primjenom lijekova, u svrhu postizanja uspješnog liječenja ove visokorizične skupine bolesnika (29) u kojem danas sve više iznimnu ulogu ima farmaceut kao dio multidisciplinarnog tima (30).

Procjenjuje se da bi se između 30 i 70% nuspojava lijekova potencijalno moglo spriječiti (31). Veća je vjerojatnost da ozbiljnije, životno ugrožavajuće i fatalne, nuspojave budu spriječene. Strategije prevencije trebaju biti usmjerene na propisivanje lijekova i praćenje pacijenata, kao i na poticanje njihove adherencije, gdje farmaceuti kao najdostupniji zdravstveni radnici imaju značajan utjecaj (32).

## 6 Zaključak

Farmaceuti su nedovoljno iskorišteni zdravstveni resurs za prevenciju, praćenje i poboljšanje adherencije bolesnika. Unatoč čvrstim dokazima koji podržavaju njihovu značajnu ulogu u interdisciplinarnom timu pružatelja usluga kako bolničkih tako i vanbolničkih pacijenata (1).

U ovom istraživanju utvrđeno je ukupno 203 terapijska problema od kojih su interakcije lijekova činile 44,8 %. Izvršene su 52 intervencije farmaceuta usmjerene prema liječniku, prihvaćeno je njih 88,5%. Najčešće intervencije su informiranje liječnika o interakcijama (35%). Ukupno je utvrđen 151 terapijski problem koji je zahtijevao intervenciju farmaceuta usmjerenu prema pacijentu. Najviše intervencija odnosilo se na informiranje pacijenta o interakciji lijek i hrana (24%).

Ispitivanje adherencije odrađeno je pomoću 8 pitanja Moriskyjeve ljestvice adherencije. Najveći broj ispitanika intervencijske skupine pokazao je umjerenu adherentnost (56%), a vrlo sličan postotak umjerene adherentnosti je i kod kontrolne skupine (52%). Međutim velika razlika je u postotku visoke i slabe adherentnosti. Naime, 26% ispitanika intervencijske skupine pokazao visoku adherentnost, a kod 18% ispitanika utvrđena je slaba adherentnost. Dok je postotak visoko adherentnih u kontrolnoj skupini 18%, a slabo adherentnih znatno veći u odnosu na intervencijsku skupinu, čak 38%. Najčešći uzrok neadherentnosti i jedne i druge skupine je opterećenost bolesnika propisanom terapijom odnosno veliki broj lijekova u terapiji.

Neprikladno propisivanje većeg broja lijekova (polipragmazija) kod starijih osoba (iznad 65 godina) predstavlja veliki rizik za pojavu neželjenih djelovanja, neke studije pokazuju kako je najuspješnija intervencija optimizacija propisane terapije (26).

U procjeni prikladnosti propisivanja lijekova starijim osobama koriste se različiti eksplicitni (oni koji se temelje na određenim standardima) i implicitni (oni koji se temelje na kliničkoj procjeni) kriteriji. Klinička primjena takvih kriterija može predstavljati učinkovitu metodu optimizacije terapije, kao metode prevencije i koja bi trebala imati pozitivan učinak na ishode liječenja, adherenciju i sigurnost pacijenta. Farmaceuti su visoko educirani zdravstveni djelatnici, ali se njihovo znanje u praksi nedovoljno koristi i oni bi trebali imati veću ulogu u optimiziranju terapije kao dio multidisciplinarnog tima.

Potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku te kroz duži period kako bi se pratili učinci intervencija kliničkog farmaceuta na adherenciju pacijenata po otpustu iz bolnice, poboljšanje terapijskih ishoda te farmakoekonomski učinci takvih intervencija.

## 7 Literatura

1. Katherine E. Di Palo, Khusbu Patel, Troy Kish. Risk Reduction to Disease Management: Clinical Pharmacists as Cardiovascular Care Providers. *Current Problems in Cardiology*. 2019;44(9):276-293
2. Gregorová J, Rychlíčková J, Šaloun J. Standardization of clinical pharmacist's activities: Methodology. *Saudi Pharm J*. 2017;25(6):927-933.
3. Grill J, Bryant C, Markel K, Wisniewski S. A study of time saved by emergency medicine physicians through working with clinical pharmacists in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2019; 37(9):1720-1722.
4. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D. A Comprehensive Pharmacist Intervention to Reduce Morbidity in Patients 80 Years or Older. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):894-900
5. Tareq M. Aljbouri, Mohammed S. Alkhawaldeh, Ala'a eddeen K. Abu-Rumman, Thamer A. Hasan, Hakeem M. Khattar, Atallah S. Abu-Oliem. Impact of clinical pharmacist on cost of drug therapy in the ICU. *Saudi Pharm J*. 2013; 21(4):371-374
6. Niznik JD, He H, Kane-Gill SL. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting. *Res Social Adm Pharm*. 2018;14(8):707-717.
7. Majercak KR, Advancing pharmacist prescribing privileges: Is it time?. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2019; pii: S1544-3191(19)30398-X.
8. Bladh L, Ottosson E, Karlsson J, Klintberg L, Wallerstedt SM. Effects of a clinical pharmacist service on health-related quality of life and prescribing of drugs: a randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(9):738-46.
9. Hohl CM, Partovi N, Ghement I, Wickham ME, McGrail K, Reddekopp LN, Sobolev B. Impact of early in-hospital medication review by clinical pharmacists on health services utilization. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170495.
10. Ahmed NO, Osman B, Abdelhai YM, El-Hadiyah TMH. Impact of clinical pharmacist intervention in anticoagulation clinic in Sudan. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(4):769-773.
11. Leache L, Aquerreta I, Aldaz A, Monedero P, Idoate A, Ortega A. Clinical and economic impact of clinical pharmacist interventions regarding antimicrobials on critically ill patients. *Res Social Adm Pharm*. 2020;16(9):1285-1289.
12. Chapuis C, Albaladejo P, Billon L, Catoire C, Chanoine S, Allenet B et al. Integrating a pharmacist into an anaesthesiology and critical care department: Is this worthwhile?. *J Clin Pharm*. 2019;41(6):1491-1498.

13. Georgiev KD, Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. The role of the clinical pharmacist in the prevention of potential drug interactions in geriatric heart failure patients. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(6):1555-1561.
14. Maher RL1, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65.
15. Dunn SP et al. *J Am Coll Cardiol.* The role of the clinical pharmacist in the care of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(19):2129-2139.
16. WardenBA, ShapiroMD, FazioS. The Role of the Clinical Pharmacist in a Preventive Cardiology Practice. *Ann Pharmacother.* 2019;53(12):1214-1219.
17. Al-Qazaz HK, Hassali MA, Shafie AA, Sulaiman SA, Sundram S, Morisky DE. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: Translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes research and clinical practice*, 2010, 216-221.
18. European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice 2016 *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(11):NP1-NP96.
19. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G i sur. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787–1795.
20. Skelin M. Optimiranje načina primjene levotiroksina (disertacija). Zagreb: Farmaceutsko-Biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2019. str. 28-29
21. Mach F. Baigent C. L. Catapano A. i ostali. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020;41(1):111-188
22. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH et al. A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs.* 2017;77(17):1833-1855.
23. Chen M, Zhou SY, Fabriaga E, Zhang PH, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice. *J Food Drug Anal.* 2018;26(2S):S61-S71.
24. Shavadia JS, Zheng Y, Green JB, Armstrong PW, Westerhout CM, McGuire DK et al. Associations between  $\beta$ -blocker therapy and cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2019;218:92-99.
25. Hanlon JT, Lindblad C, Gray SL. Can clinical pharmacy services have a positive impact on drug-related problems and health outcomes in community-based older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004;2(1):3-13.



26. Rodrigues MC, Oliveira Cd. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2800.
27. Yıldırım AB, Kılınç AY. Polypharmacy and drug interactions in elderly patients. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(5):17-21.
28. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(6):679-700.
29. Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Medicina Fluminensis*. 2011;47(1):15-28.
30. West LM, Cordina M, Cunningham S. Clinical pharmacist evaluation of medication inappropriateness in the emergency department of a teaching hospital in Malta. *Pharm Pract*. 2012;10(4):181-187.
31. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(1):73-77.
32. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, i sur. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-1116.

## 8 Popis oznaka, kratica i simbola

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (enalapril, trandolapril, perindopril, lizinopril, zofenopril)

Alfa 1 blokatori – blokatori alfa 1 adrenergičkih receptora (doksazosin, tamsulozin)

Beta blokatori – blokatori beta adrenergičkih receptora (bisoprolol, metoprolol, karvedilol, propranolol)

Blokatori Ca kanala – blokatori kalcijevih kanala (lerkadipin, amlodipin, nifedipin, diltiazem, verapamil)

CPC – clinical pharmaceutical care

GERB – gastroezofagalna refluksna bolest

INR (*International Normalized Ratio*) mjera za standardiziranje protrombinskog vremena dobivenog različitim metodama koagulacijskih mjerenja.

NSAIL – nesteroidni antiinfalamtorni lijekovi

SSRI inhibitori – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (paroksetin, sertralin, citalopram, escitalopram, fluoksetin).