

# Identifikacija terapijskih problema pacijenata s bolestima kardiovaskularnog sustava u javnim ljekarnama

---

Škarica, Gloria

Master's thesis / Diplomski rad

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:660459>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



**Gloria Škarica**

**Identifikacija terapijskih problema pacijenata s  
bolestima kardiovaskularnog sustava u javnim  
ljekarnama**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Ljekarnička skrb Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Maje Ortner Hadžiabdić.

# Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Ljekarnička skrb i uloga ljekarnika .....	2
1.2. Terapijski problemi .....	3
1.3. Učestalost terapijskih problema u populaciji.....	7
1.4. Značaj kardiovaskularnih bolesti .....	10
1.5. Esencijalna (primarna) hipertenzija.....	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	14
3. MATERIJALI I METODE.....	15
4. REZULTATI.....	17
4.1. Studenti.....	17
4.2. Opće karakteristike pacijenata .....	18
4.3. Indeks tjelesne mase .....	19
4.4. Dijagnoze .....	20
4.5. Lijekovi.....	23
4.6. Interakcije lijekova .....	26
4.7. Terapijski problemi .....	28
5. RASPRAVA .....	34
5.1. Opće karakteristike pacijenata .....	34
5.2. Terapijski problemi .....	35
5.2.1. Sigurnost .....	36
5.2.2. Učinkovitost.....	39
5.2.3. Adherencija .....	41
5.2.4. Indikacija .....	42
5.3. Interakcije lijekova .....	45
6. ZAKLJUČAK .....	47
7. LITERATURA.....	48
8. SAŽETAK/SUMMARY .....	55
9. PRILOZI .....	57
10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

Popis tablica:

Tablica 1. Kategorije terapijskih problema

Tablica 2. Definicija stupnjeva hipertenzije u ovisnosti o vrijednostima krvnog tlaka

Tablica 3. Prikaz studenata po turnusima

Tablica 4. Opće karakteristike pacijenata

Tablica 5. Prikaz pacijenata prema indeksu tjelesne mase

Tablica 6. Raspodjela komorbiditeta prema MKB-10

Tablica 7. Raspodjela komorbiditeta unutar MKB I00-I99

Tablica 8. Učestalost lijekova prema ATK skupinama

Tablica 9. Učestalost lijekova ATK podskupine C

Tablica 10. Najkorišteniji lijekovi prema ATK klasifikaciji

Tablica 11. Učestalost terapijskih problema i uzroka u cjelokupnoj terapiji i terapiji kardiovaskularnih bolesti

Tablica 12. Učestalost terapijskih problema i uzroka prepoznatih od strane studenata u cjelokupnoj terapiji i terapiji kardiovaskularnih bolesti

## 1. UVOD

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća broj se lijekova na tržištu dramatično povećao, donoseći neke inovacije, ali i značajne izazove u kontroli kvalitetne i racionalne uporabe lijekova.

Ljekarnička skrb potaknula je pomicanje fokusa ljekarnika s lijeka na individualizirani pristup prema pacijentu i njegovoj farmakoterapiji. Razvojem ljekarničke skrbi razvija se i sposobnost ljekarnika da prepozna i prevenira potencijalne štetne učinke lijekova, poboljša ishode liječenja i reducira troškove u zdravstvu. Konzultacijske vještine i savjetovanje pacijenata jednako su važni kao i priprema, izdavanje i opskrba lijekovima. Javne ljekarne tu igraju bitnu ulogu. Javni ljekarnik, kao najdostupniji zdravstveni djelatnik, ima odgovornu ulogu u pronalaženju i upravljanju ili rješavanju problema vezanih uz zdravlje, promociji zdravlja, osiguranju učinkovitosti lijekova, prevenciji neželjenih štetnih događaja uzrokovanih lijekovima te odgovornom korištenju ograničenih zdravstvenih resursa (Raijah i sur., 2021).

Osobe koje boluju od kroničnih bolesti, zbog kojih uzimaju lijekove, češće posjećuju svoje ljekarnike nego bilo kojeg drugog zdravstvenog stručnjaka. Ljekarnik djeluje kao posrednik između liječnika i pacijenta te, osim pukog izdavanja lijekova, pruža savjetovanje bez potrebe za naručivanjem termina. Također, javne ljekarne mogu igrati značajnu ulogu u porastu adherencije, što utječe na mortalitet, morbiditet i troškove u zdravstvu (Ilardo i sur., 2020).

Prema podacima Državnog zavoda za statistiku u 2019. je godini 19,4% stanovništva Republike Hrvatske bilo starije od 65 godina ([www.dzs.hr](http://www.dzs.hr)). Kod osoba starije životne dobi učestalost terapijskih problema je veća. Razlozi su višestruki. Osobe starije dobi češće boluju od kroničnih bolesti i češće uzimaju lijekove. Mijenjaju se farmakokinetika i farmakodinamika lijekova, što povećava rizik neželjenih učinaka lijekova, naročito kod neprikladnog propisivanja, odnosno starije su osobe osjetljivije na uobičajene doze lijekova koje se daju mladima (Francetić i sur., 2015). Dolazi do porasta prevalencije multimorbiditeta te posljedične politerapije koja može negativno utjecati na suradljivost pacijenata i povećati rizik interakcija. S obzirom da su kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta odraslih

osoba u svijetu, a glavnina ih se odnosi na starije osobe, identifikacija terapijskih problema i intervencija ljekarnika može imati značajan učinak u optimizaciji terapije.

### 1.1. Ljekarnička skrb i uloga ljekarnika

*"Ljekarnici bi se trebali prestati skrivati iza pulta i početi služiti javnosti pružanjem skrbi umjesto tableta. Nema budućnosti u pukom izdavanju. Tu aktivnost može preuzeti internet, strojevi ili needucirano osoblje. Činjenica da farmaceuti imaju akademsko obrazovanje i ulogu zdravstvenog djelatnika, stavlja teret na njih da bolje služe zajednici nego što to trenutno čine."*  
(www.who.int)

Hepler i Strand su 1990. godine izvorno definirali ljekarničku skrb kao odgovorno pružanje farmakoterapije s ciljem postizanja određenih ishoda koji će poboljšati kvalitetu života pacijenta. Ljekarnicima se savjetuje da filozofiju izrade i pukog izdavanja lijekova preusmjere na pacijenta i u krajnjoj liniji pridonesu osiguravanju sigurne i učinkovite terapije za pojedinca (Garattini i sur., 2017).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) prepoznaje važnost ljekarničke skrbi te iznosi koncept *ljekarnika sa sedam zvjezdica* koji 2000. godine prihvaća i Međunarodna farmaceutska federacija (FIP). Ljekarnik je *pružatelj skrbi, donositelj odluka, komunikator, menadžer, doživotni učenik, učitelj i voditelj* (www.fip.org).

Cipolle i suradnici smatraju da je ljekarnička profesija jedina zdravstvena profesija koja ne preuzima direktnu odgovornost. Izravna skrb za pacijenta uključuje tri vrlo različite odgovornosti: procjenu individualne potrebe svakog pacijenta čime se utvrđuje što stručnjak treba učiniti kako bi pacijenta vratio u stanje zdravlja, organiziranje svih raspoloživih resursa u plan liječenja koji će udovoljavati potrebama pojedinog pacijenta te praćenje pacijenta kako bi se mogla preuzeti odgovornost za donesene odluke i postignute rezultate. Prema prethodno navedenom proizlazi i definicija ljekarničke skrbi kao prakse u kojoj ljekarnik preuzima odgovornost za pacijentove terapijske potrebe, a terapija se pruža u svrhu postizanja pozitivnih ishoda za pacijenta (Cipolle i sur., 2012).

Odbor Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) 2013. je godine definirao ljekarničku skrb kao doprinos ljekarnika u skrbi pojedinaca s ciljem optimizacije uporabe lijekova i

poboljšanja zdravstvenih ishoda. U središtu ljekarničke skrbi je pojedinac te ljekarnici imaju važnu ulogu u edukaciji pacijenta o racionalnoj i sigurnoj primjeni lijekova, detektiranju pravilne indikacije i doze, provjeri nuspojava i interakcija u slučaju politerapije te praćenju zdravstvenog stanja pacijenta tijekom uzimanja lijekova ([www.pcne.org](http://www.pcne.org)).

U Republici Hrvatskoj uloga je ljekarnika definirana Zakonom o ljekarništvu. „*Ljekarnička djelatnost osigurava opskrbu i izradu lijekova te opskrbu medicinskih proizvoda pučanstvu, zdravstvenim ustanovama i drugim pravnim osobama te zdravstvenim radnicima koji obavljaju privatnu praksu.*“ Također, zakon se referira na ljekarničku skrb koja se provodi u suradnji s drugim zdravstvenim djelatnicima s ciljem postizanja boljih farmakoterapijskih učinaka i promicanja racionalne uporabe lijekova i medicinskih proizvoda te uključuje aktivno sprječavanje bolesti i zaštitu zdravlja ([www.zakon.hr](http://www.zakon.hr)).

Ljekarnička skrb uključuje tri glavne funkcije: prepoznavanje potencijalnih i stvarnih terapijskih problema, rješavanje stvarnih problema kao i sprečavanje potencijalnih i budućih terapijskih problema. Filozofija i ciljevi su „odgovorno pružanje terapije lijekovima u svrhu postizanja određenih ishoda koji poboljšavaju kvalitetu života pacijenta“ (Roughead i sur., 2003).

Gledajući u budućnost, teško je zamisliti ljekarnike u javnim ljekarnama kao puke izdavače lijekova. Dokaza koji povezuju pružanje usluga ljekarničke skrbi sa smanjenjem troškova u zdravstvu i povećanjem kvalitete zdravstvenog sustava je sve više. Ako ljekarnici mogu pokazati da njihove usluge imaju značajan utjecaj na vrijednost zdravstvene zaštite, uloga će im se zasigurno mijenjati (Urick i sur., 2019).

## 1.2. Terapijski problemi

Politerapija (istodobno, svrsihodno korištenje većeg broja lijekova tijekom dužeg perioda) te u nekim slučajevima polipragmazija (istodobno neracionalno, nesvrsihodno uzimanje ili propisivanje većeg broja lijekova) povezuju se sa povećanim rizikom negativnih ishoda farmakoterapije (eng. drug-related negative outcomes, DNO). Postoje snažni dokazi da je morbiditet povezan s DNO-om glavni zdravstveni problem u zapadnim zemljama. U metaanalizi koja procjenjuje 35 prospektivnih studija, Lazarou i suradnici svrstali su DNO između četvrtog i



šestog uzroka bolničke smrti. Do 38% posjeta hitnom prijemu povezano je s DNO-om, od čega se do 70% može izbjeći. Prevencija i detekcija potencijalnih i stvarnih terapijskih problema prioriteti su ljekarničke skrbi te su povezani sa smanjenjem prevalencije DNO i rehospitalizacija (Juanes i sur., 2018).

Terapijski problem definiran je kao nepoželjan događaj, iskustvo bolesnika koje uključuje, ili se sumnja da uključuje farmakoterapiju i koje stvarno ili moguće ometa postizanje željenih terapijskih ishoda. Neriješen terapijski problem može imati nepovoljne kliničke posljedice. Pružanjem ljekarničke skrbi ljekarnik procjenjuje postoje li problemi u farmakoterapiji. Ukoliko postoje, u suradnji s pacijentom i drugim zdravstvenim djelatnicima izrađuje, provodi i prati plan skrbi s konačnim ciljem rješavanja problema u terapiji. Kad je prepoznat, terapijski se problem može svrstati u jednu od sedam kategorija. Cipolle i suradnici 2012. godine navode sljedeću klasifikaciju:

- korištenje nepotrebne terapije - ne postoji medicinska indikacija
- potreba za uvođenjem dodatne terapije - potreban je dodatan lijek u terapiji, za liječenje ili prevenciju određenih bolesti
- korištenje neučinkovitog lijeka - lijek ne ostvaruje zadovoljavajući terapijski učinak
- primjena preniske doze - doza je preniska za ostvarenje terapijskog učinka
- pojava nuspojave lijeka - lijek uzrokuje nuspojave ili stupa u interakcije s drugim lijekovima
- primjena previsoke doze - lijek se primjenjuje u previsokoj dozi ili je trajanje primjene predugo
- nesuradljivost - bolesnik ne može ili ne želi uzimati lijek.

Svi se terapijski problemi mogu svrstati u sedam kategorija koje su dio četiriju velikih skupina: *indikacija, učinkovitost, sigurnost i adherencija*. Međutim, da bi se terapijski problem mogao utvrditi, riješiti i prevenirati, potrebno je prikupiti detaljnu medikacijsku povijest (podatke o svim lijekovima u terapiji, dozama i režimu doziranja) te stvarnu ili pretpostavljenu vezu između neželjenog događaja i farmakoterapije. Utvrđen terapijski problem može ukazati na potrebu za promjenom terapije ili drugim rješenjima koja će u budućnosti spriječiti pojavu

terapijskih problema (Cipolle i sur., 2012). Mogući su uzroci terapijskih problema prikazani u Tablici 1.

Tablica 1. Kategorije terapijskih problema (preuzeto i prilagođeno iz Cipolle i sur., 2012)

Vrsta terapijskog problema	Mogući uzroci
1. Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nema medicinske indikacije</li> <li>• Ovisnost</li> <li>• Nefarmakološke mjere prikladnije</li> <li>• Duplikacija terapije</li> <li>• Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći</li> </ul>
2. Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neliječeno stanje</li> <li>• Potreba za sinergističkim djelovanjem</li> <li>• Potreba za prevencijom</li> </ul>
3. Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neprikladan oblik lijeka</li> <li>• Prisutna kontraindikacija</li> <li>• Pacijentovo stanje ne reagira na lijek</li> <li>• Lijek nije indiciran za to stanje</li> <li>• Dostupan je učinkovitiji lijek</li> </ul>
4. Preniska doza (UČINKOVITOST)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neučinkovita doza (preniska)</li> <li>• Potrebno dodatno praćenje</li> <li>• Prerijetka učestalost primjene lijeka</li> <li>• Prekratko trajanje primjene lijeka</li> <li>• Neispravno čuvanje lijeka</li> <li>• Neodgovarajući put/način primjene lijeka</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)</li> </ul>
<p>5. Nuspojava lijeka (SIGURNOST)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu</li> <li>• Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike</li> <li>• Interakcija koja nije ovisna o dozi</li> <li>• Neodgovarajući put/način primjene lijeka</li> <li>• Alergijska reakcija</li> <li>• Prebrzi porast/smanjenje doze</li> </ul>
<p>6. Previsoka doza (SIGURNOST)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previsoka doza</li> <li>• Potrebno dodatno praćenje</li> <li>• Prečesta primjena lijeka</li> <li>• Predugo trajanje primjene lijeka</li> <li>• Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)</li> </ul>
<p>7. Neadherencija (SURADLJIVOST)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lijek nije dostupan</li> <li>• Pacijent si ne može priuštiti lijek</li> <li>• Pacijent zaboravlja</li> <li>• Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek</li> <li>• Pacijent ne razumije upute</li> <li>• Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan</li> </ul>

### 1.3. Učestalost terapijskih problema u populaciji

Od travnja 2006. do rujna 2010. godine prikupljeni su podaci, uslugom upravljanja farmakoterapijom (engl. *Medication management service*, MMS), u koju je bilo uključeno 22 694 pacijenta te su Cipolle i suradnici temeljem dobivenih podataka objavili rezultate istraživanja. Identificirano je i riješeno 88 556 terapijskih problema koji su praćeni prema kategoriji, uzroku te poduzetim intervencijama, a zabilježeno je i vrijeme koje je bilo potrebno za provođenje intervencije.

Svaki pacijent je u prosjeku imao četiri terapijska problema, a raspon se terapijskih problema kretao od 0 do 94 tijekom 54 mjeseca skrbi. Kod 85% pacijenata zabilježen je barem jedan terapijski problem tijekom pružanja usluge upravljanja farmakoterapijom. Pet terapijskih problema, ili više, identificirano je i riješeno kod 27% pacijenata, a 10% je imalo barem deset terapijskih problema.

*Potreba za uvođenjem dodatne terapije* najučestalija je kategorija terapijskih problema u ovom istraživanju (34%). Najčešći uzrok je potreba za prevencijom, a najčešći lijek, koji je dokazano koristan u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda i moždanog udara kod pacijenata s rizičnim čimbenicima, jest acetilsalicilna kiselina. Na drugom mjestu po učestalosti je kategorija *Preniske doze lijeka* (23%). Subdoziranost receptnih, ali i bezreceptnih lijekova, predstavlja velik financijski teret zdravstvenih sustava. Učestalost preniske doze, kao terapijskog problema, gotovo je jednaka ukupnom broju pacijenata koji su sudjelovali u ovom istraživanju što znači da u prosjeku svaki pacijent u ljekarničkoj praksi koristi barem jedan lijek u dozi kojom se ne mogu postići željeni terapijski ciljevi, odnosno pozitivan ishod terapije. Propisujući preniske doze, izbjegavaju se neželjeni učinci lijekova, ali isto tako izostaje terapijski učinak. Subdoziranost se najčešće odnosila na antidijabetike (metformin, inzulin), lizinopril te diuretike (furosemid i hidroklorotiazid).

*Neadherencija* je idući terapijski problem prema učestalosti (14%). Cipolle i suradnici ovim istraživanjem zaključuju da ljekarnička skrb i usluga upravljanja farmakoterapijom imaju značajan utjecaj na suradljivost pacijenata. Stopa nesuradljivosti u prijašnjim studijama kretala se

između 40 % i 60 %, ovisno o karakteristikama bolesnika i kompleksnosti terapijskih režima. Kako bi se problem adherencije definirao, potrebno je utvrditi da je terapijski režim indiciran, učinkovit i siguran. Primjerice, ako pacijent prestane uzimati lijek, jer primjećuje vrtoglavicu kao posljedicu lijeka, ne radi se o neadherenciji nego o problemu sigurnosti. Također, kako bi se pacijent mogao pridržavati dobivenih uputa vezanih za terapiju, mora ih prije svega razumjeti. Zato je iznimno važno upute i ostale neophodne informacije prenijeti što jasnije, izbjegavajući kompleksnu stručnu terminologiju. Lijekovi koji su najčešće bili uzrok problema adherencije su simvastatin, metformin i atorvastatin.

*Nuspojava lijeka* identificirana je kod 11% pacijenata. Najčešće se radilo o nuspojavi nevezanoj za dozu. Kod ovog terapijskog problema bitno je da ljekarnik može uvidjeti razliku između nuspojave lijeka, koja nije ovisna o dozi, i neželjenih reakcija koje su posljedica previsoke doze. *Previsoka doza* kao i *Nepotrebna terapija* kategorije su s najmanjom učestalosti, detektirane kod 5% pacijenata.

*Neučinkovit lijek* terapijski je problem koji se u ovom istraživanju javio kod 8% pacijenata i najčešće se identificirao u terapiji šećerne bolesti, osteoporoze, hipertenzije, hiperlipidemije i nesanicke. Da bi se učinkovitost lijeka zadovoljila, potrebno je poznavati patofiziologiju stanja pacijenta, farmakologiju lijekova koji su indicirani za to stanje te biti u tijeku s najnovijim informacijama i terapijom. Tek se tada može odabrati *pravi lijek za pravog pacijenta*.

*Nepotrebna terapija* znači da pacijent, u trenutku propisivanja određenog lijeka, nema kliničku indikaciju. Najčešće se radilo o duplikaciji terapije, u slučaju kad je jedan lijek dovoljan za liječenje određene indikacije. Procijenjeno je da se uglavnom radilo o bezreceptnim lijekovima što dokazuje važnost ljekarnika i ističe značenje uloge savjetovanja pacijenta prilikom izdavanja lijeka. Na 3. i 4. mjestu po frekventnosti nalaze se omeprazol i acetilsalicilna kiselina, koji se navode kao čest uzrok istog terapijskog problema i u ovom radu.

*Previsoka doza* je terapijski problem čija se detekcija mora razlikovati od terapijskog problema *Nuspojave lijeka*. Ako su neželjeni učinci uzrokovani previsokom dozom, mogu se rješavati korekcijom doze. Međutim, ako je uzrok nuspojava lijeka, mora se uvesti novi lijek, često drugačijeg mehanizma djelovanja. *Previsoka se doza* najčešće detektirala kod antidijabetika (inzulin, metformin, glipizid), antihipertenziva (lizinopril), diuretika (furosemid,

hidroklorotiazid) i simvastatina, znači gotovo istih lijekova kao i kod terapijskog problema *Preniske doze*.

Do sličnih se rezultata došlo istraživanjem provedenim u Australiji gdje se na prvom mjestu po učestalosti našao problem *Potrebe za uvođenjem dodatne terapije* (Roughead i sur., 2004). Međutim, u australskom je istraživanju problem *Neučinkovitog lijeka* zauzeo visoko drugo mjesto, dok Cipolle i suradnici identificiraju taj terapijski problem u manjoj mjeri (Cipolle i sur, 2012). *Preniska doza* kao i *Neadherencija* u obje su studije čest terapijski problem (Cipolle i sur. 3. i 4. mjesto po učestalosti, Roughead i suradnici 2. i 3. mjesto), dok se *Nepotrebna terapija* i *Previsoka doza* po učestalosti u obje studije nalaze na posljednjem mjestu. U australskom su istraživanju dodatno analizirane anatomske-terapijske skupine lijekova. Najčešći problemi vezani uz kardiovaskularni sustav odnosili su se na učinkovitost lijeka te nuspojavu. Nuspojava se najčešće odnosila na blokatore kalcijevih kanala i ACE inhibitore. Problemi vezani uz doziranje (preniska ili previsoka doza lijeka) najčešće su se javljali kod diuretika. Međutim, najčešći uzrok terapijskih problema pacijenata s kardiovaskularnim bolestima bio je potreba za dodatnim praćenjem, najčešće digoksina, diuretika i statina (Roughead i sur, 2004).

U istraživanju provedenom u švedskim javnim ljekarnama koristila se modificirana klasifikacija terapijskih problema (Peterson i Gustafsson, 2017). Na prvom je mjestu neispravna doza lijeka (29%), vrsta terapijskog problema koja se ne nalazi u klasifikaciji prema Cipolle i suradnicima, ali je obuhvaćena terapijskim problemima *Preniske* i *Previsoke doze*. Na drugom mjestu po učestalosti su interakcije lijekova (16%) obuhvaćene terapijskim problemom *Nuspojave lijeka*. Unatoč različitoj klasifikaciji, rezultati ovog istraživanja navedeni su jer su ispitanici osobe starije životne dobi s dijagnozama najčešće iz kategorije cirkulacijskih (kardiovaskularnih) bolesti.

Istraživanje provedeno u mađarskim javnim ljekarnama obuhvaćalo je pacijente koji, između ostalog, u terapiji imaju propisan antagonist vitamina K i/ili ACE inhibitor u kombinaciji s NSAR (nesteroidni antireumatici) (Szilvay i sur., 2019). Najučestalija vrsta terapijskih problema je *Nuspojava lijeka* (50,9%) koja se u najvećoj mjeri odnosila na interakciju neovisnu o dozi (42,0%). Nakon toga redom terapijski problemi *Neadherencije* (19,4%), *Potrebe za uvođenjem dodatne terapije* (10%) i *Nepotrebne terapije* (8,2%). *Neučinkovit lijek* i *Preniska doza*

detektirani su u jednakoj mjeri (4,6%), a na posljednjem mjestu po frekventnosti nalazi se problem *Previsoke doze* (2,3%). Rezultati se ne podudaraju sa istraživanjem Cipolle i suradnika. Međutim, ovo istraživanje se fokusiralo na pacijente okarakterizirane kao visokorizične, iz razloga što navedeni lijekovi/kombinacija lijekova u terapiji povećavaju rizik bubrežnog zatajenja, odnosno klinički značajne interakcije.

#### 1.4. Značaj kardiovaskularnih bolesti

Kardiovaskularne bolesti definiraju se kao bolesti srca i krvnih žila, najčešće uzrokovane aterosklerozom, odnosno promjenama, oštećenjem i stvaranjem naslaga na stijenci arterija što može smanjiti ili opstruirati protok krvi. Rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularnih bolesti se dijele na one na koje se ne može utjecati (dob, spol, obiteljska anamneza preuranjene kardiovaskularne bolesti) i one na koje se može utjecati (pušenje, hipertenzija, dislipidemija, pretilost, šećerna bolest, manjak tjelesne aktivnosti) i koji predstavljaju više od 90% svih rizičnih čimbenika (Flora i sur., 2019).

U Republici Hrvatskoj kardiovaskularne bolesti predstavljaju najčešći uzrok smrti kod muškaraca i žena. Godine 2016. kardiovaskularnim je bolestima bilo uzrokovano 45% ukupnih smrti. Od toga, na prvom i drugom mjestu su ishemijska bolest srca (20,2%) i cerebrovaskularne bolesti (12,8%). Lijekovi koji su imali najveću potrošnju u Republici Hrvatskoj u 2019. godini, prema DDD/TSD (definirana dnevna doza na tisuću stanovnika na dan) po glavnim skupinama ATK klasifikacije, su lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav (C). Lijek s najvećom potrošnjom je ACE-inhibitor ramipril, drugi je inhibitor agregacije trombocita acetilsalicilna kiselina, a treći je inhibitor HMG CoA reduktaze atorvastatin ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Procjenjeno je da je 2016. godine, na svjetskoj razini, 17.9 milijuna ljudi umrlo od posljedica kardiovaskularnih bolesti, najčešće srčanog i moždanog udara. Iako su smatrane kroničnim bolestima karakterističnim za razvijenije zemlje, u zemljama u razvoju, unatoč mlađem stanovništvu, dolazi do porasta prevalencije morbiditeta i mortaliteta vezanih uz kardiovaskularne bolesti ([www.who.int](http://www.who.int)). Ovakav globalni trend ukazuje na potrebu za prijelazom na modele skrbi koji su usmjereni na pacijenta i pružaju bolje zdravstvene ishode. Hipertenzija, hiperglikemija i

hiperlipidemija indikator su povećanog rizika na koje se može utjecati edukacijom pacijenata o nefarmakološkim i farmakološkim mjerama te optimizacijom farmakoterapije u svrhu najboljih terapijskih ishoda (Roccatagliata i sur., 2006). Studije su pokazale da su intervencije koje uključuju farmaceute bile učinkovite u smanjenju HbA1c u dijabetičara, poboljšanju regulacije krvnog tlaka i smanjenju ukupnog kolesterola. Unatoč tim dokazima, farmaceuti su i dalje nedovoljno iskorišten član multidisciplinarnog zdravstvenog tima u okviru primarne zdravstvene zaštite (Chaudhri i sur., 2018).

Postoje dva pristupa sa svrhom smanjenja kardiovaskularnih rizika. Prvi, najčešće na razini politike, odnosi se na primjenu različitih mjera unutar zajednice sa svrhom promicanja zdravijeg načina života (primjerice porez na duhan i zaslađena pića). Drugi pristup odnosi se na zdravstvene djelatnike koji znaju prepoznati kardiovaskularne rizike i djelovati kako bi prevenirali, odnosno liječili kardiovaskularne bolesti. Za razliku od mnogih zdravstvenih djelatnika, ljekarnici imaju široko znanje o lijekovima i mogu pružiti cjelovit pogled na terapiju. Također, to znanje omogućava im kritički doprinos pitanjima kao što su terapijske mogućnosti, interakcije lijek-lijek te prilagodba doze (Namara i sur., 2019).

Danas se smatra da je moguće prevenirati 50% prijevremenih smrti i onesposobljenja od kardiovaskularnih bolesti. Naime, postoje čvrsti dokazi o učinkovitosti primarne i sekundarne prevencije. Svjetska zdravstvena organizacija naglašava da se strategijom uravnotežene kombinacije populacijskog pristupa i pristupa rizičnim skupinama može postići učinkovit nadzor nad epidemijom kardiovaskularnih bolesti.

### 1.5. Esencijalna (primarna) hipertenzija

Esencijalna hipertenzija definira se kao trajno povišenje sistoličke i/ili dijastoličke vrijednosti krvnog tlaka u mirovanju. Nužno je razlikovati primarnu hipertenziju (kojoj je uzrok nepoznat, uz više rizičnih čimbenika koji mogu utjecati na pojavnost bolesti) od sekundarne (pojavnost 10-15% pacijenata s dijagnozom hipertenzije) kod koje se uzrok može identificirati i najčešće je udružena s bubrežnim, endokrinim i žilnim bolestima. Rezistentna hipertenzija definira se kad predložena terapija ne uspije sniziti vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka na <140



mmHg i/ili <90 mmHg. Češća je kod muškog spola, starijih od 75 godina, pretilih osoba, dijabetičara ili kod prevelikog unosa soli. Da bi se rezistentna hipertenzija dijagnosticirala, nužno je isključiti sekundarne uzroke hipertenzije kao i potencijalnu prisutnost pseudorezistentne hipertenzije čiji su najčešći uzroci sindrom bijele kute, slaba adherencija, loša tehnika mjerenja krvnog tlaka, neprimjerene doze ili loše kombinacije lijekova. U tablici su definirani stupnjevi hipertenzije ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.

Tablica 2. Definicija stupnjeva hipertenzije u ovisnosti o vrijednostima krvnog tlaka (preuzeto iz ESC/ESH smjernice, 2018)

Kategorija	Sistolički krvni tlak		Dijastolički krvni tlak
Optimalan	<120	i/ili	<80
Normalan	120-129	i/ili	80-84
Visoko normalan	130-139	i/ili	85-89
Hipertenzija 1. stupnja	140-159	i/ili	90-99
Hipertenzija 2. stupnja	160-179	i/ili	100-109
Hipertenzija 3. stupnja	≥180	i/ili	≥110

Dokazana je uzročno-posljednična veza povišenog krvnog tlaka i pojavnosti komorbiditeta (infarkt miokarda, zatajenje srca, atrijska fibrilacija, bubrežno zatajenje, moždani udar) unutar svih dobnih i etničkih skupina. Vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka bolji su indikator u odnosu na dijastolički kod osoba starijih od 50 godina.

Prema smjernicama za liječenje hipertenzije, svim pacijentima s dijagnozom hipertenzije 2. i 3. stupnja trebala bi se, uz nefarmakološke mjere, uvesti antihipertenzivna terapija. Kod hipertenzije 1. stupnja, farmakoterapija se preporuča kod visokorizičnih pacijenata s kardiovaskularnim bolestima, šećernom bolesti, bubrežnom bolešću ili oštećenjem organa posredovanim hipertenzijom. Kod niskorizičnih pacijenata (bez navedenih komorbiditeta)

farmakoterapija se uvodi ako su nefarmakološke mjere bile neuspješne nakon 3-6 mjeseci. Kod visoko normalnog krvnog tlaka farmakoterapija se u pravilu ne uvodi, osim ako se radi o visokorizičnim pacijentima koji u anamnezi imaju koronarnu arterijsku bolest.

Što se tiče farmakoterapije, monoterapija se preporuča isključivo kod niskorizičnih pacijenata sa hipertenzijom 1. stupnja nakon neuspješnog provođenja nefarmakoloških mjera te kod starijih pacijenata ( $\geq 80$  godina). U ostalim slučajevima preporuka je kombinacija dvaju lijekova (ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskog receptora u kombinaciji s diuretikom ili blokatorom kalcijevih kanala). U slučaju nezadovoljavajućih vrijednosti idući korak je kombinacija tri lijeka koja najčešće uključuje ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskog receptora, diuretik i blokator kalcijevih kanala. Ako se radi o rezistentnoj hipertenziji, u terapiju se dodatno uvodi spironolakton, još jedan diuretik, alfa blokator ili beta blokator. Minoksidil i hidralazin primjenjuju se rijetko jer može doći do retencije tekućine i tahikardije. Beta blokatori se mogu uvesti u bilo kojoj fazi određivanja prikladne farmakoterapije, ako postoji specifična indikacija za njihovu upotrebu, npr. zatajenje srca, angina pectoris, atrijska fibrilacija, nakon infarkta miokarda (ESC/ESH smjernice u liječenju hipertenzije, 2018).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

U 2019. godini farmaceuti su najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave za lijekove iz ATK skupine C koji se u velikoj mjeri primjenjuju u liječenju kroničnih, dugotrajnih bolesti, primjerice hipertenzije ili srčanih aritmija te se uglavnom propisuju na ponovljivi recept, zbog čega su pacijenti češće u kontaktu s ljekarnicima kojima se mogu požaliti na sumnju na nuspojavu ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju značajan javnozdravstveni problem, kako zbog učestalosti, tako i posljedica kao što su smrt, odnosno prijevremena smrt, radna nesposobnost, invaliditet, te visoki troškovi liječenja. Međutim, u određenoj su mjeri te bolesti preventibilne posebno kada govorimo o pravilnoj edukaciji pacijenta o životnim navikama i nefarmakološkim mjerama. No, značajna je i uloga farmakoterapije, kod koje je nužna suradnja ljekarnika s ostalim zdravstvenim djelatnicima u svrhu poboljšanja kliničkih ishoda i kvalitete života bolesnika što reducira sve prethodno navedene negativne posljedice kardiovaskularnih bolesti. Utvrđivanjem terapijskih problema kao i ljekarničkim intervencijama može se unaprijediti zdravstvena skrb, ishodi liječenja i troškovi u zdravstvu (Peletidi i sur., 2019). Stoga je nužno da se navedene vještine razvijaju tijekom studija, kako bi budući farmaceuti bili kompetentni osigurati sigurnu i učinkovitu farmakoterapiju.

Cilj je ovog diplomskog rada utvrditi i analizirati terapijske probleme pacijenata s kardiovaskularnim bolestima temeljem podataka koje su studenti 5. godine Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu prikupljali u javnim ljekarnama tijekom Stručnog osposobljavanja za ljekarnike te utvrditi uspješnost studenata u identifikaciji terapijskih problema.

### 3. MATERIJALI I METODE

Podatci korišteni za izradu ovog diplomskog rada prikupljeni su u razdoblju od siječnja 2016. godine do ožujka 2018. godine. Prikupili su ih studenti tijekom Stručnog osposobljavanja za ljekarnike koje su realizirali u javnim ljekarnama. Podatci su prikupljeni u obrasce O1 (obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti) i O2 (pregled uporabe lijekova) koje su studenti prilagali u e-portfolio dostupan na mrežnim stranicama <https://moodle.srce.hr/eportfolio/>.

Obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti (obrazac O1) osigurao je informacije o propisanim lijekovima u terapiji, bezreceptnim lijekovima i dodacima prehrani koje pacijent koristi, uočenim alergijama na lijekove i nuspojavama lijekova, životnim navikama pacijenta (konzumacija alkohola, cigareta, droga) te procjeni adherencije. Pregled uporabe lijekova (obrazac O2) sadržavao je osnovne informacije o pacijentu (dob, spol, tjelesna masa i visina), povijest bolesti, navedene prioritetne terapijske probleme te plan ljekarničke skrbi. Plan ljekarničke skrbi uključivao je definiranje terapijskog problema, terapijskih ciljeva, navođenje preporuka za terapiju i relevantnih parametara koje je potrebno pratiti.

Većina studenata prilikom ispunjavanja obrazaca nije imala uvid u relevantne laboratorijske pretrage. Međutim, prikupljeni su podaci o vrijednostima krvnog tlaka kod 27 pacijenata.

Komorbiditeti su klasificirani prema MKB-10 (Međunarodnoj klasifikaciji bolesti), a propisani lijekovi prema ATK (Anatomsko Terapijsko Kemijskoj) klasifikaciji.

Indikacije, kontraindikacije i doziranje lijekova provjereni su uvidom u sažetke opisa svojstava lijeka (engl. summary of product characteristics, SPC) dostupnih u HALMED-ovoj bazi lijekova (<http://www.halmed.hr>).

Interakcije između lijekova su određene pomoću Lexicomp Online ([www.online.lexi.com](http://www.online.lexi.com)). U obzir su uzete interakcije kategorije X (kontraindicirana primjena određene kombinacije lijekova), D (nužna intervencija u propisanu terapiju) i C (pojačan nadzor, intervencija prema potrebi).

Indeks tjelesne mase izračunat je prema formuli  $BMI = \text{težina} / \text{visina}^2$  i klasificiran prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije ([www.who.int](http://www.who.int)).

Nakon identifikacije terapijskih problema pomoću navedenih parametara, i kategorizacije detektiranih terapijskih problema na one koji se odnose na cjelokupnu terapiju i terapiju samo kardiovaskularnih bolesti, određena je podudarnost utvrđenih problema s identifikacijom terapijskih problema od strane studenata, izražena postotnom vrijednošću.

Podaci su obrađeni u programu Microsoft Excel 2013.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Studenti

Ispitivanje je uključilo 79 studenata koji su tijekom dijela Stručnog osposobljavanja u javnoj ljekarni prikupili podatke od 80 pacijenata. Prikupljanje podataka uključivalo je javne ljekarne u Zagrebu, Koprivnici, Karlovcu, Velikoj Gorici, Splitu, Jastrebarskom, Varaždinu, Čakovcu, Murskom Središću, Rijeci, Zadru, Zaprešiću, Ivancu i Osijeku. Najveći broj ispitanika odrađivalo je Stručno osposobljavanje za ljekarnike u javnim ljekarnama u Zagrebu (n=58, 73,4 %). Veći broj ispitanika podatke je prikupljalo 2017.godine (n=42, 53,2 %), zatim 2016. godine (n=37, 46,8%).

Tablica 3. Prikaz studenata po turnusima

Godina	Početak turnusa	Broj studenata	Broj pacijenata
2016.	Siječanj	12	12
	Ožujak	11	11
	Svibanj	5	5
	Rujan	9	9
2017.	Siječanj	31	32
	Ožujak	7	7
	Listopad	1	1
	Studenj	3	3

#### 4.2. Opće karakteristike pacijenata

Ispitivanje je uključilo 80 pacijenata, polovicu su činili muškarci (40), a polovicu žene (40). Medijan životne dobi iznosio je 68, a raspon od 43 do 92 godine. Broj pacijenata starije životne dobi (stariji od 65 godina) bio je 54 (67,5 %). U tablici su prikazane opće karakteristike pacijenata. Medijan komorbiditeta iznosio je 4, a raspon od 1 do 10. Gotovo polovica pacijenata (n=39, 48,8%) imala je broj komorbiditeta u rasponu od 4 do 6. 19 pacijenata (23,8%) imalo je 4 komorbiditeta. Medijan propisanih lijekova iznosio je 6, raspon 2 do 19. Više od polovice pacijenata (n=53, 66,25%) imalo je u terapiji propisano od 5 do 8 lijekova. Svakom pacijentu unutar ispitivanja propisana su barem dva lijeka.

Ukupno su identificirana 442 terapijska problema, a svaki je pacijent imao barem jedan. Najveći broj pacijenata imao je pet terapijskih problema (n=13, 16,3%). Kod 12 pacijenata identificirana su četiri terapijska problema.

Tablica 4. Opće karakteristike pacijenata

Varijabla		Broj (postotak) pacijenata
Spol	Muškarci	40 (50)
	Žene	40 (50)
Životna dob	40-49	3 (3,75)
	50-59	12 (15)
	60-69	28 (35)
	70-79	19 (23,75)
	80-89	14 (17,5)
	90-99	4 (5)
Broj komorbiditeta	1-3	31 (38,75)
	4-6	39 (48,75)
	7-10	10 (12,5)

Broj lijekova	1-4	11 (13,75)
	5-8	53 (66,25)
	9-12	11 (13,75)
	13-16	4 (5)
	17-19	1 (1,25)

#### 4.3. Indeks tjelesne mase

ESC/ESH smjernice u liječenju hipertenzije navode kako su prekomjerna tjelesna masa, kao i pretilost povezane s povećanim rizikom smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Preporuke su BMI od 22,5 do 25,0 kg/m<sup>2</sup> (normalna tjelesna masa), koja je zabilježena kod samo 12 pacijenata (18,5%). Također, pretilost se vezuje uz pojavnost rezistentne hipertenzije. U ovom istraživanju, samo kod jednog pacijenta je službeno dijagnosticirana rezistentna hipertenzija i taj pacijent, sa indeksom tjelesne mase 26,83 kg/m<sup>2</sup>, ima prekomjernu tjelesnu masu. Istraživanje Statističkog ureda Europskih zajednica (Eurostat) pokazalo je da je u Hrvatskoj 2014. godine 20,7% odraslih muškaraca i 16,8% odraslih žena pripadalo skupini pretilih. S obzirom da se ovo istraživanje primarno fokusiralo na osobe starije životne dobi (54 pacijenta starija od 65 godina, 67,5%), taj postotak dodatno raste (25,2% pretilih osoba dobnе skupine 65-74 u Hrvatskoj, 2014. godine) ([www.ec.europa.eu](http://www.ec.europa.eu)). Pretilost se vezuje uz širok spektar kardiovaskularnih bolesti uključujući hipertenziju, atrijsku fibrilaciju, srčano zatajenje, ishemijsku bolest srca i moždani udar (Koliaki i sur.,2019).

Tablica 5. Prikaz pacijenata prema indeksu tjelesne mase

BMI kg/m <sup>2</sup> referentne vrijednosti		Broj (postotak) bolesnika, n=65
<16	Teška pothranjenost	0
16-16,99	Umjerena pothranjenost	0
17-18,49	Blaga pothranjenost	0



18,5-24,99	Normalna tjelesna masa	12 (18,5)
25-29,99	Prekomjerna tjelesna masa	30 (46,2)
30-34,99	Debljina I. stupnja	19 (29,2)
35-39,99	Debljina II. Stupnja	4 (6,1)
≥40	Debljina III. stupnja	0
nije navedeno		15

#### 4.4. Dijagnoze

Uključni kriterij u ovome istraživanju je bio dijagnoza kardiovaskularne bolesti te su svi imali barem jednu dijagnozu iz te skupine. Raspon komorbiditeta u ispitivanju kretao se od 1 do 10. Najveći broj pacijenata (n=38, 47,5%) imao je broj komorbiditeta u rasponu od 4 do 6 pa je analiza uključila i raspodjelu komorbiditeta po MKB-10 klasifikaciji. Očekivano, najveći broj komorbiditeta spadao je u skupinu bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (n=136, 41,3%). Slijede endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti (n=59, 17,9%) među kojima su najučestaliji komorbiditeti poremećaji metabolizma lipoproteina (n=30) i šećerna bolest tipa 2 (n=18).

Tablica 6. Raspodjela komorbiditeta prema MKB-10

MKB	Dijagnoza	Broj komorbiditeta n=337
A00-B99	Određene infekcijske i parazitske bolesti	2
C00-C48	Neoplazme	2
D50-D89	Bolesti krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	4
E00-E90	Endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti	59

F00-F99	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	17
G00-G99	Bolesti živčanog sustava	17
H00-H59	Bolesti oka i adneksa	6
I00-I99	Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	144
J00-J99	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	5
K00-K93	Bolesti probavnog sustava	24
L00-L99	Bolesti kože i potkožnog tkiva	3
M00-M99	Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	23
N00-N99	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	13
Q00-Q99	Prirođene malformacije, deformacije i kromosomske abnormalnosti	0
R00-R99	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	14
S00-T98	Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	2
V01-Y98	Vanjski uzroci pobola i smrtnosti	0

Z00-Z99	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt s zdravstvenim ustanovama	2
---------	---	---

Unutar MKB kategorije Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava, kao dijagnozu najveći broj pacijenata imao je esencijalnu (primarnu) hipertenziju (n=71, 88,8%). Slijedi angina pectoris (n=19, 23,8%) i kronična ishemična bolest srca (n=17, 21,25%).

Tablica 7. Raspodjela komorbiditeta prema MKB za skupine I00-I99

MKB	Dijagnoza	Broj pacijenata (postotak) n=80
I10.0	Esencijalna (primarna) hipertenzija	71 (88,8)
I20	Angina pectoris	19 (23,8)
I25	Kronična ishemična bolest srca	18 (22,5)
I48.0	Fibrilacija atrijska i undulacija	9 (11,25)
I49	Ostale srčane aritmije	6 (7,5)
I42	Kardiomiopatija	5 (6,25)
I50	Insuficijencija srca	5 (6,25)
I25,0	Aterosklerotska kardiovaskularna bolest, tako opisana	4 (5,0)
I69	Posljedice cerebrovaskularnih bolesti	3 (3,75)
I26	Plućna embolija	1 (1,3)
I63	Cerebralni infarkt	1 (1,3)

173,1	Thrombangiitis obliterans (Buerger)	1 (1,3)
180,0	Flebitis i tromboflebitis površinskih krvnih žila nogu	1 (1,3)

#### 4.5.Lijekovi

Najpropisivanija skupina lijekova prema ATK klasifikaciji, također očekivano, bila je iz skupine C, lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje (n=287, 50,7%) nakon koje slijede lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (n=71, 12,5%) i lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe (n=64, 11,3%).

Tablica 8. Učestalost lijekova prema ATK skupinama

ATK skupina		Broj lijekova n=566
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	71
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	64
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	287
D	Lijekovi s djelovanjem na kožu	4
G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav na mokraćni sustav i spolni hormoni	12

H	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)	10
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)	3
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	2
M	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	32
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	61
R	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	11
S	Lijekovi s djelovanjem na osjetila	9
V	Različito	0

Tablično je prikazana i podjela terapijskih podskupina propisanih lijekova unutar C skupine prema ATK klasifikaciji. Najpropisivanija se pokazala podskupina C09, pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (n=79, 27,5%), nakon koje slijede lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi (n=53, 18,5%) i blokatori betaadrenergičkih receptora (n=47, 16,4%). Diuretici i pripravci s učinkom na srce podjednako su propisivani (n=34, 11,8%).

Tablica 9. Učestalost lijekova ATK podskupine C

ATK		Broj lijekova n=287
C01	Pripravci s učinkom na srce	34
C02	Lijekovi s djelovanjem na povišeni tlak	17
C03	Diuretici	34
C04	Periferni vazodilatatori	0
C05	Lijekovi sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje	1
C07	Blokatori betaadrenergičkih receptora	47
C08	Inhibitori kalcija	26
C09	Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	75
C10	Lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi	53

Najčešće korišten lijek u ovom ispitivanju je acetilsalicilna kiselina, prema ATK klasifikaciji iz skupine B. Polovina pacijenata u ovom istraživanju koristila je acetilsalicilnu kiselinu. Prema Izvješću o potrošnji lijekova u Hrvatskoj 2018. godine, Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), acetilsalicilna kiselina je bila na drugom mjestu po potrošnji u DDD/TSD, odmah nakon ramiprila. Također, na prvom mjestu po potrošnji u milijunima kuna OTC lijekova ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Tablica 10. Najkorišteniji lijekovi prema ATK klasifikaciji

ATK	Lijek	Broj (postotak) n=566
B01AC06	Acetilsalicilna kiselina	40 (7,1)
C10AA05	Atorvastatin	29 (5,1)
C09AA05	Ramipril	27 (4,8)
C07AB07	Bisoprolol	27 (4,8)
A02BC02	Pantoprazol	18 (3,2)
C03CA01	Furosemid	16 (2,8)
M01AE01	Ibuprofen	14 (2,5)
N05BA01	Diazepam	13 (2,3)
C08CA01	Amlodipin	13 (2,3)

#### 4.6. Interakcije lijekova

Pomoću „Lexicomp Online“ ([www.online.lexi.com](http://www.online.lexi.com)) određene su interakcije kategorija C, D i X. Ukupno je utvrđeno 411 interakcija. Dvije X interakcije (0,5%) kod dva pacijenta, 67 D interakcija (16,3%) kod 34 pacijenta i 342 interakcije kategorije C (83,2%) utvrđene kod 69 pacijenata. Kod 11 pacijenata nisu zabilježene interakcije lijekova ovih kategorija. Interakcije kategorije X definiraju se kao kombinacije lijekova čija je primjena kontraindicirana. Kategorija D definira se kao kombinacija lijekova kod koje bi se modifikacija terapije trebala uzeti u obzir, a C zahtjeva dodatno praćenje same terapije (Jazbar i sur., 2017). Detektirane interakcije kategorije X su ibuprofen-ketoprofen i gemfibrozil-simvastatin. Preporuča se izbjegavanje kombiniranja dvaju ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAR) u terapiji s obzirom da je dokazan povećan rizik gastrointestinalne toksičnosti, bez povećanja učinkovitosti lijekova kad se primjenjuju zajedno. Gemfibrozil može povećati serumske koncentracije simvastatina što značajno povećava rizik miopatije i rabdomiolize. Istodobna primjena simvastatina s gemfibrozilom je kontraindicirana.

Interakcije kategorije D prikazane su u prilogu. Interakcije moksonidina s nebivololom i bisoprololom nisu uključene u terapijske probleme s obzirom da je modifikacija terapije nužna ako se radi o pacijentima s dijagnozom zatajenja srca, a ova interakcija detektirana je kod pet pacijenata, niti jedan s navedenom dijagnozom. Isto vrijedi i za interakciju urapidila sa zofenoprilom/perindoprilom. Značajnost interakcije simvastatina s amiodaronom i amlodipinom ovisi o dozi simvastatina, odnosno spada u D kategoriju ako doza prelazi 20 mg dnevno. Kod svih pacijenata koji imaju navedene kombinacije u terapiji (tri pacijenta na amlodipinu i jedan pacijent na amiodarinu) doza simvastatina bila je ograničena na 20 mg pa interakcije nisu detektirane kao uzrok terapijskog problema. Sve interakcije koje uključuju preporuku praćenja nekog parametra (INR, GUP, elektroliti, bubrežna funkcija) uključene su u terapijske probleme s obzirom da kod tih pacijenata parametri uopće nisu navedeni. Interakcija dabigatrana s klopidogrelom nije uključena u terapijske probleme, kao ni apiksabana i dabigatrana s acetilsalicilnom kiselinom. Unatoč povećanom riziku krvarenja, smjernice u liječenju atrijske fibrilacije preporučuju dvojni antitrombotičnu terapiju u prevenciji moždanog udara, s tim da je preporuka NOAK (novi oralni antikoagulansi) i klopidogrel, acetilsalicilna kiselina nije učinkovita u prevenciji moždanog udara, a povećava rizik krvarenja. U tom slučaju, primaran problem koji je detektiran je vezan uz učinkovitost. Jedino kao dio trojne terapije (NOAK, klopidogrel, acetilsalicilna kiselina) maksimalno mjesec dana nakon nedavnog akutnog koronarnog sindroma ili perkutane koronarne intervencije. S tim da se prvo ukida acetilsalicilna kiselina, inhibitor P2Y12 je dio terapije do 12 mjeseci, a NOAK ili varfarin je dugoročna terapija. Dvojni terapija acetilsalicilnom kiselinom i klopidogrelom, iako manje učinkovita u odnosu na varfarin kod prevencije moždanog udara, sistemske embolije te infarkta miokarda te sličnog rizika krvarenja, kod pacijenata koji nisu mogli uzimati varfarin, ipak umanjuje rizik tromboembolijskih komplikacija. Acetilsalicilna kiselina kao monoterapija nije bila učinkovita u prevenciji moždanog udara u usporedbi sa pacijentima bez antitrombotičke terapije te je čak povezana sa povećanim rizikom ishemijskog udara kod starijih pacijenata (ESC smjernice atrijska fibrilacija, 2020).

Interakcija između NSAR i acetilsalicilne kiseline nije uzrokovala slučajeve gastrointestinalnog krvarenja, a uzeta je u obzir kod dva pacijenta koji uzimaju ibuprofen kao redovitu terapiju, a ne samo po potrebi jer se smatra da pri povremenom uzimanju ibuprofena



klinički značajan učinak smanjenja kardioprotektivnog učinka acetilsalicilne kiseline nije vjerojatan. Također je interakcija uzeta u obzir kod četiri pacijenta za koje je zaključeno da imaju povećan rizik krvarenja iz gastrointestinalnog trakta.

Interakcije između inzulina (glargin, aspartat) i linagliptina uključene su u terapijske probleme jer pacijent ima značajan problem s adherencijom te teške komplikacije šećerne bolesti zbog neredovitog i nepravilnog korištenja terapije, a sama interakcija zahtjeva praćenje razine GUP (glukoze u plazmi) u slučaju kombinacije navedenih lijekova.

#### 4.7. Terapijski problemi

Ukupno su identificirana 442 terapijska problema, od čega su studenti prepoznali 45,9% odnosno 203 terapijska problema. Najveći broj terapijskih problema (18) identificiran je kod jednog pacijenta. Jedan terapijski problem imalo je četvero pacijenata. Od ukupnog broja, 247 (55,9%) se odnosilo na bolesti kardiovaskularnog sustava. Studenti su od toga detektirali 122 terapijska problema (49,4%). Uzeti su u obzir samo terapijski problemi koji se podudaraju sa terapijskim problemima ovog istraživanja.

Učestalost terapijskih problema po kategorijama podudara se gledajući ukupnu terapiju i terapiju kardiovaskularnih bolesti. Najučestaliji je bio problem *sigurnosti* lijeka (n=183, 41,4%; za kardiovaskularne bolesti n=85, 34,4%). Slijedi problem *učinkovitosti* (n=122, 27,6%; za kardiovaskularne bolesti n=80, 32,4%). Učinkovitost je u gotovo jednakoj mjeri zastupljena kao i sigurnost gledajući samo terapijske probleme kardiovaskularnih bolesti, pri čemu je preniska doza lijeka jedan od najčešćih uzroka terapijskih problema te vrste. Na trećem mjestu po učestalosti je problem vezan uz *indikaciju* (n=93, 21,0%; za kardiovaskularne bolesti n=53, 21,5%). *Suradljivost* je terapijski problem detektiran kod 41 pacijenta (procijenjeno na temelju komentara studenata u obrascima ili navedenih terapijskih problema u kategoriji suradljivost), a ukupno su detektirana 44 terapijska problema (10%) od čega se 29 odnosi na terapiju kardiovaskularnih bolesti. U slučaju da student nije naveo terapijski problem u kategoriji suradljivost, a iz komentara u obrascima se da zaključiti da postoji problem nesuradljivosti, procijenjeno je da student taj problem nije prepoznao (odnosi se na dva terapijska problema

pacijentovog svjesnog ne uzimanja lijeka). Pacijenti su kategorizirani kao neadherentni (n=10, 12,5%) i djelomično adherentni (n=31, 38,75%).

Učestalost terapijskih problema od strane studenata nešto je drugačija. Na prvom mjestu je problem *sigurnosti* (n=79, 38,9%, za kardiovaskularne bolesti n= 44, 36,1%). Međutim, na drugom mjestu je problem *indikacije* (n=46, 22,7%, za kardiovaskularne bolesti n=27, 22,1%) odnosno *neadherencije* gledajući samo kardiovaskularne bolesti (n=42, 20,7%, za kardiovaskularne bolesti n=28, 22,9%). U najmanjoj mjeri studenti su prepoznavali problem *učinkovitosti* (n=36, 17,7%; za kardiovaskularne bolesti n=23, 18,9%) koji se u ovom istraživanju pokazao značajnim, posebice u terapiji kardiovaskularnih bolesti.

U tablici 11 prikazana je usporedba učestalosti terapijskih problema i njihovih uzroka u cjelokupnoj terapiji i terapiji koja se odnosi na kardiovaskularne bolesti. Isto je prikazano u tablici 12, samo se odnosi na terapijske probleme koje su detektirali studenti. Detaljni prikaz interakcija lijekova i terapijskih problema naveden je u prilogima 3-6.

Tablica 11. Učestalost terapijskih problema i uzroka u cjelokupnoj terapiji i u terapiji kardiovaskularnih bolesti

Terapijski problemi i njihovi uzroci	<u>Cjelokupna terapija</u> Broj (postotak) n=442	<u>Kardiovaskularne bolesti</u> Broj (postotak) n=247
<b>INDIKACIJA</b>	93 (21,0%)	53 (21,5%)
<b>Nepotrebna terapija</b>	<b>39 (8,8%)</b>	<b>21 (8,6%)</b>
Nema medicinske indikacije	20 (4,5%)	11 (4,6%)
Nefarmakološke mjere prikladnije	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Duplikacija terapije	13 (2,9%)	9 (3,6%)
Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći	4 (0,9%)	1 (0,4%)
<b>Potreba za uvođenjem dodatne terapije</b>	<b>54 (12,2%)</b>	<b>32 (12,9%)</b>

Neliječeno stanje	14 (3,2%)	3 (1,2%)
Potreba za sinergističkim djelovanjem	20 (4,5%)	18 (7,1%)
Potreba za prevencijom	20 (4,5%)	11 (4,6%)
<b>UČINKOVITOST</b>	<b>122 (27,6%)</b>	<b>80 (32,4%)</b>
<b>Neučinkovit lijek</b>	<b>48 (10,9%)</b>	<b>27 (10,9%)</b>
Neprikladan oblik lijeka	4 (0,9%)	3 (1,2%)
Prisutna kontraindikacija	6 (1,4%)	1 (0,4%)
Pacijentovo stanje ne reagira na lijek	7 (1,6%)	4 (1,6%)
Lijek nije indiciran za to stanje	11 (2,5%)	9 (3,6%)
Dostupan je učinkovitiji lijek	20 (4,5%)	10 (4,1%)
<b>Preniska doza</b>	<b>74 (16,7%)</b>	<b>53 (21,5%)</b>
Neučinkovita doza	40 (9,0%)	35 (14,3%)
Potrebno dodatno praćenje	12 (2,7%)	9 (3,6%)
Prerijetka učestalost primjene	11 (2,5%)	4 (1,6%)
Neodgovarajući put/način primjene lijeka	6 (1,4%)	4 (1,6%)
Interakcija	5 (1,1%)	1 (0,4%)
<b>SIGURNOST</b>	<b>183 (41,4%)</b>	<b>85 (34,4%)</b>
<b>Nuspojava lijeka</b>	<b>103 (23,3%)</b>	<b>53 (21,5%)</b>
Nuspojava nevezana za dozu	21 (4,8%)	15 (6,0%)
Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na njegove rizične čimbenike	32 (7,2%)	12 (4,9%)
Interakcija koja nije ovisna o dozi	43 (9,7%)	21 (8,6%)

Neodgovarajući put/način primjene	4 (0,9%)	2 (0,8%)
Prebrzi porast/smanjenje doze	3 (0,7%)	3 (1,2%)
<b>Previsoka doza</b>	<b>80 (18,1%)</b>	<b>32 (12,9%)</b>
Previsoka doza	18 (4,1%)	9 (3,6%)
Potrebno dodatno praćenje	12 (2,7%)	7 (2,8%)
Prečesta primjena lijeka	16 (3,6%)	13 (5,3%)
Predugo trajanje primjene lijeka	27 (6,1%)	1 (0,4%)
Interakcija	7 (1,6%)	2 (0,8%)
<b>SURADLJIVOST</b>	<b>44 (10,0%)</b>	<b>29 (11,7%)</b>
Pacijent si ne može priuštiti lijek	2 (0,5%)	1 (0,4%)
Pacijent zaboravlja	5 (1,1%)	3 (1,2%)
Pacijent ne razumije upute	17 (3,9%)	10 (4,1%)
Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan	20 (4,5%)	15 (6,0%)

Tablica 12. Učestalost terapijskih problema i uzroka prepoznatih od strane studenata u cjelokupnoj terapiji i u terapiji kardiovaskularnih bolesti

Terapijski problemi i njihovi uzroci koje su prepoznali studenti	<u>Cjelokupna terapija</u> Broj (postotak) n=203	<u>Kardiovaskularne bolesti</u> Broj (postotak) n=122
<b>INDIKACIJA</b>	46 (22,7%)	27 (22,1%)
<b>Nepotrebna terapija</b>	<b>18 (8,9%)</b>	<b>14 (11,5%)</b>
Nema medicinske indikacije	5 (2,4%)	4 (3,3%)

Nefarmakološke mjere prikladnije	2 (1,1%)	0 (0,0%)
Duplikacija terapije	8 (3,9%)	8 (6,6%)
Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći	3 (1,5%)	2 (1,6%)
<b>Potreba za uvođenjem dodatne terapije</b>	<b>28 (13,8%)</b>	<b>13 (10,6%)</b>
Neliječeno stanje	12 (6,0%)	4 (3,3%)
Potreba za sinergističkim djelovanjem	8 (3,9%)	6 (4,8%)
Potreba za prevencijom	8 (3,9%)	3 (2,5%)
<b>UČINKOVITOST</b>	<b>36 (17,7%)</b>	<b>23 (18,9%)</b>
<b>Neučinkovit lijek</b>	<b>13 (6,4%)</b>	<b>8 (6,6%)</b>
Neprikladan oblik lijeka	1 (0,5%)	1 (0,8%)
Prisutna kontraindikacija	2 (1,1%)	0 (0,0%)
Pacijentovo stanje ne reagira na lijek	6 (2,8%)	4 (3,3%)
Lijek nije indiciran za to stanje	3 (1,5%)	3 (2,5%)
Dostupan je učinkovitiji lijek	1 (0,5%)	0 (0,0%)
<b>Preniska doza</b>	<b>23 (11,3%)</b>	<b>15 (12,3%)</b>
Neučinkovita doza	7 (3,5%)	3 (2,5%)
Potrebno dodatno praćenje	6 (2,8%)	5 (4,1%)
Prerijetka učestalost primjene	2 (1,1%)	2 (1,6%)
Neodgovarajući put/način primjene lijeka	6 (2,8%)	4 (3,3%)
Interakcija	2 (1,1%)	1 (0,8%)
<b>SIGURNOST</b>	<b>79 (38,9%)</b>	<b>44 (36,1%)</b>
<b>Nuspojava lijeka</b>	<b>47 (23,2%)</b>	<b>28 (23,0%)</b>

Nuspojava nevezana za dozu	19 (9,4%)	14 (11,5%)
Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na njegove rizične čimbenike	8 (3,9%)	3 (2,5%)
Interakcija koja nije ovisna o dozi	15 (7,4%)	9 (7,4%)
Neodgovarajući put/način primjene lijeka	4 (2,0%)	2 (1,6%)
Prebrzi porast/smanjenje doze	1 (0,5%)	0 (0,0%)
<b>Previsoka doza</b>	<b>32 (15,7%)</b>	<b>16 (13,1%)</b>
Previsoka doza	8 (3,9%)	6 (4,9%)
Potrebno dodatno praćenje	5 (2,4%)	3 (2,5%)
Prečesta primjena lijeka	3 (1,5%)	2 (1,6%)
Predugo trajanje primjene lijeka	13 (6,4%)	4 (3,3%)
Interakcija	3 (1,5%)	1 (0,8%)
<b>SURADLJIVOST</b>	<b>42 (20,7%)</b>	<b>28 (22,9%)</b>
Pacijent si ne može priuštiti lijek	2 (1,1%)	1 (0,8%)
Pacijent zaboravlja	5 (2,4%)	3 (2,5%)
Pacijent ne razumije upute	17 (8,3%)	10 (8,1%)
Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan	18 (8,9%)	14 (11,5%)

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Opće karakteristike pacijenata

79 studenata prikupilo je i obradilo podatke o 80 pacijenata tijekom dijela Stručnog osposobljavanja za ljekarnike provedenog u javnim ljekarnama. Više od polovice pacijenata (n=54, 67,5%) bile su osobe starije životne dobi. Udio muškaraca i žena je podjednak što se ne podudara sa izvješćem Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2011. godine prema kojem su specifične stope incidencije kardiovaskularnih bolesti 3-6 puta više u muškaraca nego u žena u mlađoj dobi. Ove se razlike smanjuju u starijoj dobi, ali i tada je incidencija u žena niža nego u muškaraca (www.hzjz.hr). Isto tako, ne podudara se sa Izvješćem Državnog zavoda za statistiku iz 2019. godine koje ukazuje da je udio žena u starijoj životnoj dobi veći u odnosu na udio muškaraca (www.dzs.hr). Međutim, podaci dobiveni u ovom istraživanju mogu se objasniti upravo tim neslaganjima - incidencija cirkulacijskih bolesti u starijoj životnoj dobi je niža kod žena, ali je udio žena veći.

Gotovo polovica pacijenata (n=39, 48,75%) imala je broj komorbiditeta u rasponu od 4 do 6 od čega 13 pacijenata koji imaju samo jednu dijagnozu iz skupine cirkulacijskog (krvožilnog) sustava. Esencijalna (primarna) hipertenzija dijagnosticirana je kod 71 pacijenta (88,75%). 44 pacijenta (55%) imala su više od jedne dijagnoze iz skupine cirkulacijskog (krvožilnog) sustava što potvrđuje činjenicu da je esencijalna hipertenzija jedan od čimbenika razvoja kardiovaskularnih bolesti.

Prema Europskim smjernicama kroničnih koronarnih sindroma, rizični čimbenici pojave angine pectoris su hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest te životne navike. Poremećaji metabolizma lipoproteina dijagnosticirani su kod 30 pacijenata, a šećerna bolest tipa 2 kod 18.

Također, hipertenzija je najčešći etiološki čimbenik povezan s razvojem atrijske fibrilacije (AF). Pacijenti s hipertenzijom imaju 1,7 puta veći rizik razvoja atrijske fibrilacije u odnosu na normotenzivne pacijente. Hipertenzija također doprinosi komplikacijama AF, odnosno povećanom riziku krvarenja i moždanom udaru. Pacijenti s nekontroliranim sistoličkim krvnim tlakom ili dugogodišnjom hipertenzijom kategoriziraju se kao visokorizični uz

preporuku stroge kontrole krvnog tlaka i uvođenja oralnog antikoagulansa u terapiju. U ovom istraživanju kod 9 pacijenata dijagnosticirana je fibrilacija atriya, a od toga ih 7 kao komorbiditet ima dijagnozu esencijalne hipertenzije. Samo jedan pacijent nije bio na terapiji oralnog antikoagulansa, kod troje je propisan varfarin, a kod ostalih petero NOAK (rivaroksaban, apiksaban ili dabigatran). Osim hipertenzije, u rizične čimbenike razvoja i komplikacija AF spadaju pretilost i šećerna bolest tipa 2. Od pacijenata s atrijskom fibrilacijom, samo jedan je normalne tjelesne mase, 5 pacijenata svrstava se u skupinu prekomjerne tjelesne mase, jednom je dijagnosticirana debljina 1. stupnja, a za dvoje pacijenata nisu navedeni podaci o visini i tjelesnoj masi. Šećerna bolest tipa 2 prisutna je kod 4 pacijenta.

## 5.2. Terapijski problemi

Ukupno su identificirana 442 terapijska problema, odnosno prosječno 5,5 terapijskih problema po pacijentu, nešto više u odnosu na istraživanje Cipolle i sur. (2012) u kojem je prosječna vrijednost iznosila četiri terapijska problema po pacijentu.

Vrste terapijskih problema prema učestalosti u ukupnoj terapiji bile su: *Nuspojava lijeka*, *Previsoka doza*, *Preniska doza*, *Potreba za uvođenjem dodatne terapije*, *Neučinkovit lijek*, *Neadherencija* te *Nepotrebna terapija*. Kod terapije kardiovaskularnih bolesti: *Nuspojava lijeka* i *Preniska doza* u istom postotku na prvom mjestu, zatim *Potreba za uvođenjem dodatne terapije* i *Previsoka doza*, također u istom postotku, *Neadherencija*, *Neučinkovit lijek* te *Nepotrebna terapija*.

Istraživanje se ne podudara sa rezultatima dobivenim od Cipolle i sur. (2012) u kojima je *Potreba za uvođenjem dodatne terapije* na prvom mjestu. Međutim, gledajući terapijske probleme samo kardiovaskularnih bolesti, *Preniska doza* nalazi se na prvom mjestu (Cipolle i sur. na drugom) po učestalosti, a *Neučinkovit lijek* i *Nepotrebna terapija* u najmanjoj su mjeri zastupljeni što se podudara sa navedenim istraživanjem.

U australskom istraživanju, osim analize cjelokupne terapije, promatrali su se samo kardiovaskularni pacijenti i najčešći uzroci terapijskih problema bili su problemi



učinkovitosti odnosno *Preniske doze* lijeka te *Nuspojave lijeka* u skladu s ovim istraživanjem (Roughead i sur., 2004).

U švedskim javnim ljekarnama najčešći uzroci terapijskih problema bili su upravo neispravna doza lijeka (*Preniska doza* i *Previsoka doza*) te interakcije među lijekovima koje su obuhvaćene *Nuspojavom lijeka*. Ispitanici su u najvećoj mjeri bili osobe starije životne dobi s dijagnozama cirkulacijskih (kardiovaskularnih) bolesti (Peterson i sur., 2017).

Mađarsko istraživanje provedeno u javnim ljekarnama i fokusirano na pacijente koji u terapiji imaju antagonist vitamina K i/ili ACE inhibitor u kombinaciji s NSAR rezultatima je pokazalo visoku učestalost *Nuspojave lijeka* kao terapijskog problema pri čemu je interakcija koja nije ovisna o dozi prednjačila što se uzroka tiče (Szilvay i sur., 2019). I u ovom diplomskom radu visoka je učestalost propisivanja navedenih lijekova, ramipril na trećem mjestu po učestalosti, a ibuprofen na sedmom.

Studenti su utvrdili manje od polovice terapijskih problema, odnosno 45,9%. Udio pojedinih kategorija terapijskih problema određenih od strane studenata u globalu se podudara sa rezultatima istraživanja. Međutim, problem *Preniske doze* nisu toliko uspješno prepoznavali s obzirom na učestalost i u ukupnoj terapiji i u terapiji kardiovaskularnih bolesti.

### 5.2.1. Sigurnost

*Sigurnost lijeka* najučestalija je kategorija i odnosi se na više od trećine terapijskih problema (41,4%, za kardiovaskularne bolesti 34,4%) pri čemu *Nuspojava lijeka* čini gotovo četvrtinu terapijskih problema (23,3%, za kardiovaskularne bolesti 21,5%) i najzastupljenija je podkategorija. Dobiveni rezultati podudaraju se s istraživanjem provedenim u Maleziji koje se fokusiralo na hipertenzivne pacijente s višestrukim komorbiditetima. Nuspojava lijeka činila je 23,9% terapijskih problema (Redzuan i sur. 2017).

Najčešći uzrok nuspojave lijeka kao terapijskog problema bila je *interakcija među lijekovima koja nije ovisna o dozi* (n=43, 9,7%). Po učestalosti prednjače interakcije između

depresora središnjeg živčanog sustava (n=11), NSAR i varfarina (n=6), i acetilsalicilne kiseline s NSAR (n=6).

Depresija središnjeg živčanog sustava zabilježena je kod sedam pacijenata. Kod jednog pacijenta istovremeno su propisana četiri lijeka koji mogu djelovati depresorno na središnji živčani sustav (tramadol, moksonidin, cetirizin i diazepam), a kod dva pacijenta tri (moksonidin, zolpidem i alprazolam). Studenti nisu prepoznali niti jednu interakciju ovog tipa. Najčešće interakcije bile su između tramadola i drugih depresora središnjeg živčanog sustava (n=7). Sažetak opisa svojstava lijeka tramadola navodi da istodobna primjena opioida sa sedativima kao što su benzodiazepini, hipnotici, antihipertenzivi sa središnjim djelovanjem povećavaju rizik za pojavu sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene mora se ograničiti ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Interakcija između acetilsalicilne kiseline i NSAR uzeta je u obzir samo kod pacijenata koji oba lijeka uzimaju kao dio redovne terapije (NSAR po potrebi se nije kategorizirao kao interakcija). Navedena interakcija svrstava se u farmakodinamičku i značajnija je kod NSAR koji imaju veći afinitet prema COX-1 u odnosu na COX-2, poput ibuprofena i naproksena. Osim što se umanjuje kardioprotektivni učinak salicilata, kombiniranjem ovih lijekova veća je incidencija nuspojava. Pacijenti koji istodobno uzimaju acetilsalicilnu kiselinu imaju značajno povišen rizik perforacije gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, ulkusa i krvarenja u usporedbi s bolesnicima na NSAR kao monoterapiji (Nalamachu i sur., 2014). Treba uzeti u obzir da je lijek koji je najčešće ulazio u ovu interakciju s acetilsalicilnom kiselinom ibuprofen, odnosno da se oba lijeka nalaze u bezreceptnom režimu što dodatno potvrđuje važnu ulogu ljekarnika u prevenciji i rješavanju terapijskih problema. Studenti su prepoznali tri interakcije (50%).

Upotreba varfarina kao monoterapije može izazvati krvarenje, a pogotovo u interakciji s lijekovima koji povećavaju rizik krvarenja, kao što su NSAR. Rizik je veći kod starijih osoba, koje često kombiniraju te lijekove, a pretpostavljeni mehanizam je utjecaj NSAR na funkciju trombocita i oštećenje želučane mukoze zbog inhibicije COX-1. U kombinaciji sa

antikoagulacijskim učinkom varfarina, povećan je rizik krvarenja, bez promjena INR-a. (Zapata i sur., 2020). Od navedenih šest interakcija studenti su prepoznali dvije (33,3%).

Primjena lijeka koji nije siguran za pacijenta s obzirom na njegove rizične čimbenike (n=32, 7,2%) u najvećoj mjeri odnosila se na kontraindiciranu primjenu NSAR s obzirom na komorbiditete (n=15) što je prepoznalo 6 studenata i primjenu dugodjelujućih benzodiazepina u starijoj životnoj dobi (n=8) što niti jedan student nije prepoznao kao terapijski problem. Postoje dokazi da primjena NSAR uzrokuje minimalno povišenje krvnog tlaka kod normotenzivnih osoba. Međutim, pacijenti s liječenom hipertenzijom pokazuju varijabilan porast krvnog tlaka nakon primjene NSAR, u rasponu do 14,3 mmHg za sistolički tlak i 2,3 mmHg za dijastolički krvni tlak (Snowden i sur., 2011). Također, umanjuje se učinak većine antihipertenziva, izuzev blokatora kalcijevih kanala, uz istodobnu primjenu NSAR. Američko gerijatrijsko društvo (AGS) u svojim smjernicama navodi da bi se u starijoj životnoj dobi trebali izbjegavati svi benzodiazepini, bez obzira na dužinu djelovanja, zbog pojačane sedacije i posljedično povećanog rizika pada i lomova te psiholoških reakcija, smanjenja kognitivnih funkcija i depresije. Isto se odnosi i na Z-lijekove (AGS Beers Smjernice, 2019).

Također, kod 4 pacijenta se javio naveden terapijski problem zbog blokatora kalcijevih kanala u terapiji uz dijagnozu zatajenja srca (niti jedan student nije detektirao naveden terapijski problem). Smjernice u liječenju zatajenja srca navode moguće pogoršanje stanja kod primjene nifedipina i lerkanidipina (ESC smjernice zatajenja srca, 2016). Kada se nifedipin ili lerkanidipin primjenjuje istodobno s beta-blokatorima, bolesnike treba pažljivo pratiti, jer je poznato da u izoliranim slučajevima može doći do pogoršanja zatajenja srca. Prema smjernicama, pokazali su se sigurni jedino amlodipin i felodipin. Nove smjernice u liječenju zatajenja srca (2021), s obzirom da je javno trenutno dostupan samo sažetak koji se referira na preporučenu terapiju navedene dijagnoze, nisu uključene u analizu ovog terapijskog problema. Navedeni podatak još uvijek nije dostupan ([www.pace-cme.org](http://www.pace-cme.org)).

*Previsoka doza* (n=80, 18,7%) kao terapijski problem najčešće je bila uzrokovana *predugim trajanjem primjene lijeka* (n=27, 6,1%) i *previsokom dozom* (n=18, 4,1%).

Lijekovi koji su se predugo primjenjivali su inhibitori protonske pumpe (IPP) (n=8, od čega su studenti prepoznali dva terapijska problema) i benzodiazepini (n=13, studenti su

prepoznali pet terapijskih problema). Sažetak opisa svojstava lijeka pantoprazola navodi da se dugotrajnom primjenom IPP povećava rizik hipomagnezijemije, frakture kuka, zapešća i kralježnice te infekcije *C.difficile* ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Studije su također pokazale da postoji rizik razvoja demencije, kronične bubrežne bolesti i bolničke pneumonije. Međutim, razina dokaza i dalje nije dovoljna da bi postojale jednoznačne preporuke za sve bolesnike (Jaynes i sur., 2019).

Sažeci opisa svojstava lijeka bezodiazepina navode da se ovisno o indikaciji, smiju primjenjivati najviše 4, odnosno 8 do 12 tjedana. Iako je činjenica da mogu uzrokovati psihičku i fizičku ovisnost znana desetljećima, i dalje su među najpropisivanijim lijekovima u Hrvatskoj i svijetu. U 2018. godini, diazepam i alprazolam bili su među 10 najpropisivanijih lijekova na recept po potrošnji u DDD/TSD ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Izuzev nuspojava koje su izraženije kod starije populacije, klinički benefiti opadaju dugotrajnom primjenom, a pacijenti nastavljaju s terapijom jer simptomi ustezanja nalikuju simptomima zbog kojih su i počeli uzimati terapiju (Olfson i sur., 2015).

Terapijski problem previsoke doze u 50% slučajeva odnosio se na terapiju kardiovaskularnih bolesti (n=18, kardiovaskularne bolesti n=9). Kod tri pacijenta doziranje amlodipina je bilo previsoko (studenti prepoznali previsoku dozu kod jednog pacijenta), kod tri pacijenta pantoprazola u prevenciji ulkusa uz NSAR (studenti nisu prepoznali naveden problem) i kod dva pacijenta moksonidina (jedan student prepoznao). Maksimalna dnevna doza moksonidina iznosi 0,6 mg, podijeljeno u dvije doze. U oba slučaja pacijenti su uzimali 0,4 mg dva puta dnevno. Što se tiče amlodipina, maksimalna dnevna doza iznosi 10 mg, a terapijski problem previsoke doze u glavnom se javljao jer su pacijenti uzimali lijek u obliku monoterapije amlodipina istovremeno s kombinacijom amlodipina i ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora te je na taj način prekoračena maksimalna dnevna doza.

### 5.2.2. Učinkovitost

*Učinkovitost* je druga kategorija po učestalosti gledajući cjelokupnu terapiju (n=122, 27,6%) i terapiju kardiovaskularnih bolesti (n=80, 32,4%).

Problem *preniske doze* dvostruko je učestaliji u odnosu na *neučinkovit lijek* u terapiji kardiovaskularnih bolesti. Najčešći uzroci su *neučinkovita doza* (n=40) i *dostupnost učinkovitijeg lijeka* (n=20).

Najčešća skupina lijekova koja je subdozirana su beta blokatori (n=12) od čega se 10 terapijskih problema odnosilo na doziranje bisoprolola. Dva su slučaja subdoziranja beta blokatora uz dijagnozu zatajenja srca. Prema smjernicama u liječenju zatajenja srca, prva linija liječenja su ACE inhibitori i beta blokatori, titriranjem doze do maksimalne podnošljive. Početna doza bisoprolola je 1,25 mg, dok je ciljna 10 mg jednom dnevno. Također, kod dva pacijenta detektirana je preniska doza ramiprila uz dijagnozu zatajenja srca. Ramipril se postupno titrira od početne doze od 2,5 mg do ciljne 10 mg jednom dnevno (kod jednog pacijenta doza ramiprila bila je 1,25 mg). Studenti nisu prepoznali ove terapijske probleme. Dokazano je da ACE inhibitori smanjuju mortalitet i morbiditet kod pacijenata sa zatajenjem srca i preporučuju se ukoliko nisu kontraindicirani. Također, bitno je titrirati ih do maksimalne podnošljive doze kako bi se osigurala odgovarajuća inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Unatoč terapiji ACE inhibitorima, beta blokatori također smanjuju mortalitet i morbiditet kod navedenih pacijenata i posebno se preporučuju kod pacijenata s poviješću infarkta miokarda. Međutim, ako se radi o akutnom zatajenju srca, uvode se nakon stabilizacije pacijenta (ESC smjernice zatajenja srca, 2016). Kod pacijenata s dijagnozom angine pectoris zabilježeno je pet slučajeva preniske doze beta blokatora od kojih su studenti prepoznali jedan. Beta blokatori doprinose smanjenju potrebe za kisikom usporavanjem rada srca u mirovanju i tijekom vježbanja te smanjenjem kontraktilnosti miokarda i snižavanjem krvnog tlaka zbog čega su jedna od skupina lijekova koja čini prvu liniju farmakoterapije angine pectoris (Balla i sur., 2018). Bisoprolol se kod dva pacijenta koristio u dozi od 2,5 mg, a kod jednog 1, 25 mg iako sažetak opisa svojstava lijeka navodi da je doza za navedenu indikaciju 5 mg. Također, karvedilol u dozi 6.125 mg 2 puta dnevno iako sažetak opisa svojstava lijeka navodi da je početna doza u ovoj indikaciji 12,5 mg 2 puta dnevno, do ciljne doze od 25 mg, 2 puta dnevno (Knežević, 2018).

Kod deset pacijenata detektirana je preniska doza statina, kod sedam u sekundarnoj prevenciji, kod dva zbog nereguliranog lipidnog statusa i kod jednog u dijagnozi atrijske fibrilacije. Studenti su prepoznali 3 navedena terapijska problema i to niti jedan kod

sekundarne prevencije. Intenzivna statinska terapija primjenom atorvastatina u dozi od 80 mg nakon akutnog koronarnog sindroma, tijekom praćenja od dvije godine, donosi benefite u smanjenju negativnih ishoda (smrt, infarkt miokarda, moždani udar, nestabilna angina koja zahtjeva rehospitalizaciju, revaskularizacija). Prema smjernicama AHA/ACC/ASC, visokopotentni statini su prvi izbor (atorvastatin 40-80 mg ili rosuvastatin 20-40 mg) kod visokorizičnih pacijenata. Visokorizični su definirani kao pacijenti s prethodnom aterosklerotičnom kardiovaskularnom bolešću, uključujući one s prethodnim događajem (akutni koronarni sindrom, povijest infarkta miokarda, stabilna ili nestabilna angina, koronarna ili druga arterijska revaskularizacija, moždani udar, privremeni ishemijski napad ili periferna arterijska bolest pretpostavljenog aterosklerotskog podrijetla). Međutim, preporuke za liječenje uključuju ograničavanje uvođenja statina visokog intenziteta na pacijente mlađe od 75 godina i moguće izbjegavanje statina u bolesnika sa zatajenjem srca. Odluka o upotrebi statina u tim skupinama nije jasna i trebala bi uključivati stalni razgovor između liječnika i pacijenta o potencijalnim rizicima i prednostima terapije (AHA/ACC/ASC smjernice dislipidemija, 2019).

Dostupnost učinkovitijeg lijeka (n=20) kod pet pacijenta odnosila se na primjenu acetilsalicilne kiseline nakon ugradnje stenta ili u terapiji atrijske fibrilacije, što je objašnjeno u *Rezultatima*, potpoglavlju interakcije. Studenti nisu prepoznali naveden problem. Također, kod jednakog broja pacijenata primjenjivao se ranitidin u terapiji GERB-a iako smjernice navode da su prvi IPP (WHO global guidelines, 2015). Studenti nisu prepoznali naveden terapijski problem.

### 5.2.3. Adherencija

Farmakološko liječenje hipertenzije, hiperkolesterolemije i šećerne bolesti smanjuje morbiditet i mortalitet od povezanih kardiovaskularnih događaja. Međutim, nedostatak simptoma kod hipertenzije i srodnih stanja jedan je od najčešćih razloga zbog kojih pacijenti prekidaju liječenje ili ne uzimaju propisanu dozu u potrebnim intervalima pa nesuradljivost

umanjuje učinkovitost liječenja te je prepoznata kao ekonomski problem sa značajnim posljedicama (Yazed i sur., 2017).

Identifikacijom terapijskih problema pacijenata s hipertenzijom, šećernom bolesti ili dislipidemijom u Maleziji, rezultati su pokazali da se 20,7% terapijskih problema odnosi na nesuradljivost (Chua i sur., 2012). U ovom istraživanju, nesuradljivost čini 10% terapijskih problema.

Najčešći uzrok neadherencije u ovom istraživanju bilo je *pacijentovo svjesno ne uzimanje lijeka kao što mu je propisan* (n=21) i najčešće se radilo o antihipertenzivima (n=12). *Pacijentovo nerazumijevanje uputa* (n=17) u najvećoj mjeri odnosilo se na statinsku i antihipertenzivnu terapiju, kod šest pacijenata u oba slučaja.

#### 5.2.4. Indikacija

*Indikacija lijeka* uzrokovala je 21,0% ukupnih terapijskih problema, i 21,5% terapijskih problema kardiovaskularnih bolesti.

Najčešći uzroci terapijskih problema vezanih uz indikaciju bili su *potreba za prevencijom* (n=20, 4,5%), korištenje lijekova za koje *nema medicinske indikacije* (n=20, 4,5%) i *potreba za sinergističkim djelovanjem* (n=20, 4,5%).

*Potreba za prevencijom* najčešće se odnosila na sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja i statinsku terapiju (n=8), studenti su prepoznali dva terapijska problema.

Mnoga velika, randomizirana ispitivanja pokazala su da upotreba statina značajno smanjuje vjerojatnost budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnost. Međutim, statini se i dalje nedovoljno koriste. ACC/AHA smjernice preporučuju uvođenje visokopotentnih statina u sekundarnoj prevenciji, bez obzira na status lipida, kod svih pacijenata mlađih od 75 godina što je dodatno objašnjeno u poglavlju učinkovitosti (Rodriguez i sur., 2017).

Najčešće korišteni lijekovi *bez jasne medicinske indikacije* bili su acetilsalicilna kiselina (n=11) u primarnoj prevenciji, studenti su prepoznali četiri terapijska problema, i inhibitori

protonske pumpe (n=7), studenti su prepoznali jedan. U istraživanju Cipolle i suradnika, acetilsalicilna kiselina i omeprazol su na 3. i 4. mjestu najčešće korištenih lijekova bez medicinske indikacije.

U periodu od 2007. do 2016. godine provedena je studija ARRIVE (Aspirin to reduce risk of initial vascular events) koja je ispitala učinkovitost acetilsalicilne kiseline u primarnoj prevenciji kod pacijenata s umjerenim kardiovaskularnim rizikom. Pacijenti su bili starosti od 55 godina (muškarci) ili 60 godina (žene) i stariji. Isključeni su pacijenti s prethodnim kardiovaskularnim incidentom, šećernom bolesti ili visokim rizikom od gastrointestinalnog ili drugog krvarenja. Nije utvrđeno značajno smanjenje učestalosti velikih kardiovaskularnih događaja (srčanog ili moždanog udara) kod skupine koja je primjenjivala acetilsalicilnu kiselinu. Stvarna stopa kardiovaskularnih događaja bila je niža od očekivane što autori objašnjavaju primjenom nefarmakoloških mjera i ostale preventivne terapije, odnosno, 43% pacijenata bilo je na statinskoj terapiji, a oko dvije trećine na antihipertenzivnoj. Očekivano, stopa gastrointestinalnih krvarenja bila je veća u skupini koja je uzimala acetilsalicilnu kiselinu, ali nije bilo razlike u fatalnim krvarenjima među skupinama (Gaziano i sur., 2018).

Također, u periodu od 2010. do 2014. godine provedena je i studija ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly), placebo kontrolirana, koja je uključivala osobe starije od 70 godina, bez dijagnosticiranih kardiovaskularnih bolesti, demencije ili invaliditeta. Zaključeno je da acetilsalicilna kiselina nije značajno umanjila rizik srčanog ili moždanog udara. Međutim, rizik krvarenja je bio značajniji kod pacijenta na terapiji acetilsalicilnom kiselinom u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo (McNeil i sur., 2018).

ASCEND studija (A study of cardiovascular events in diabetes) je studija koja je proučavala umanjuje li acetilsalicilna kiselina rizik primarnog kardiovaskularnog događaja kod pacijenata s šećernom bolesti tipa 2. Dijabetičari u prosjeku imaju povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti. Broj sudionika koji su izbjegli ozbiljan vaskularni događaj uravnotežen je brojem sudionika koji su pretrpjeli veliko krvarenje. U ispitivanju nije bilo moguće identificirati skupinu bolesnika kod kojih su koristi premašile rizike. Također, većina sudionika uzimala je dokazano sigurnu terapiju, poput statina i antihipertenziva koji pružaju određenu zaštitu od srčanog i



moždanog udara te za njih nema dodatne koristi od uzimanja acetilsalicilne kiseline (ASCEND study collaborative group, 2018).

Na temelju ove tri provedene studije, zaključak ECS smjernica u prevenciji kardiovaskularnih bolesti je:

-acetilsalicilna kiselina se ne preporuča u primarnoj prevenciji kod pacijenata bez kardiovaskularnih bolesti zbog povećanog rizika krvarenja

-pacijenti sa šećernom bolesti i simptomatskim kardiovaskularnim bolestima liječe se kao i pacijenti bez dijagnosticirane šećerne bolesti

-kod pacijenata sa šećernom bolesti i umjerenim kardiovaskularnim rizikom, acetilsalicilna kiselina u primarnoj prevenciji se ne preporuča

-kod pacijenata sa šećernom bolesti i visokim/vrlo visokim rizikom acetilsalicilna kiselina se može razmotriti u primarnoj prevenciji, ali trebala uključivati promišljenu raspravu između kliničara i pacijenta s obzirom na potrebu da se odmjere kardiovaskularni benefiti prema rizicima od krvarenja, sklonostima pacijenta, troškovima i drugim čimbenicima (ESC smjernice u prevenciji kardiovaskularnih bolesti, 2016).

Korištenje IPP-a bez jasne medicinske indikacije terapijski je problem naveden i u studiji Cipolle i suradnika, pri čemu je omeprazol jedan od najučestalijih nepotrebno korištenih lijekova Cipolle i sur., 2012). Izuzev jasnih međunarodno prihvaćenih indikacija, rizični čimbenici koji ukazuju na potrebu za IPP-om kao profilaktičkom terapijom su povijest ulkusne bolesti kod pacijenata s anamnezom krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, primjena NSAR, pogotovo u kombinaciji s drugim gastrotoksičnim lijekovima ili antikoagulansima (drugi NSAR, varfarin, acetilsalicilna kiselina), akutna primjena NSAR kod pacijenata na kroničnoj antiagregacijskoj/antikoagulantnoj terapiji. Također, preporučuju se kod pacijenata na dvojnjoj antitrombotičnoj terapiji s povećanim rizikom krvarenja (starije osobe, dispepsija, H.Pylori, GERB, kronična upotreba alkohola). Unatoč preporukama, glavni uzroci neispravnog korištenja terapije IPP-a su primarna prevencija uz NSAR (kod pacijenata mlađih od 65 godina bez ulkusne bolesti), klopidogrel ili varfarin kao monoterapija bez rizičnih čimbenika, predugo liječenje funkcionalne dispepsije, pogrešna dijagnoza koja je najčešće vezana uz refluks kiseline te

odsutnost liječničke reevaluacije terapije uz pretpostavku da je nužna kronična primjena IPP-a. Uporaba IPP-a raste kontinuirano iz godine u godinu u gotovo svim zapadnim zemljama te se smatra da je više od 50% neispravno propisano što ukazuje da se primjenjuju za indikacije koje nisu preporučene (Savarino i sur., 2018).

*Potreba za sinergističkim djelovanjem* najčešće se odnosila na terapiju hipertenzije i angine pectoris. Postojeća terapija nije donijela zadovoljavajuće kliničke ishode kod pacijenata. Smjernice u liječenju hipertenzije navedene su u poglavlju Uvod. Kod deset pacijenata nisu postignute zadovoljavajuće vrijednosti krvnog tlaka unatoč postojećoj terapiji, studenti su prepoznali šest terapijskih problema. Što se tiče angine pectoris, američke i engleske smjernice slažu se da bi, osim ako su prisutne kontraindikacije, pacijenti s navedenom dijagnozom u terapiji trebali imati acetilsalicilnu kiselinu ili klopidogrel i statinsku terapiju (smanjen je rizik akutnog infarkta miokarda), dobru kontrolu hipertenzije i šećerne bolesti te kao prvu liniju liječenja navode beta blokatore ili blokatore kalcijevih kanala, uz kratkodjelujuće nitrate u profilaksi (primjena neposredno prije fizičkih naprezanja ili ostalih situacija pacijentu poznatih iz iskustva koje bi mogle dovesti do izazivanja epizodnih srčanih bolova) ili liječenju napadaja (Rousan i sur., 2019). Potreba za sinergističkim djelovanjem kod angine pectoris terapijski je problem kod 8 pacijenata, studenti su prepoznali dva slučaja.

### 5.3. Interakcije lijekova

Interakcije lijekova posebno dolaze do značaja u starijoj životnoj dobi i kod pacijenata sa više komorbiditeta. Smatra se da je rizik nuspojave lijeka kao posljedice interakcija 50% veći kod pacijenata s pet lijekova u terapiji, a 100% kod onih koji uzimaju osam lijekova (Weifang i sur., 2020). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da više od polovice pacijenata, odnosno 66,25% ima u terapiji propisano od 5 do 8 lijekova. Ukupno je utvrđeno 69 interakcija X i D kategorije (prema [www.online.lexi.com](http://www.online.lexi.com)) od čega su studenti prepoznali 25 (36,2%). Prepoznata je jedna od ukupno dvije interakcije kategorije X, i 24 interakcije, od ukupno 67, kategorije D. Razlog niskog postotka identificiranih interakcija lijekova može biti nedostupnost baze za identifikaciju interakcija ili uočavanje potencijalne interakcije koja uz

praćenje ne mora biti klinički značajna, zbog čega su studenti smatrali primjenu određene kombinacije lijekova sigurnom.

Lijekovi koji su najčešće stupali u lijek-lijek interakcije bili su redom acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, tramadol, varfarin, moksonidin, diklofenak, zolpidem, ketoprofen, simvastatin i furosemid. Pet lijekova, od ukupno deset podudara se sa istraživanjem provedenim od Cipolle i suradnika: acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, tramadol, varfarin i simvastatin.

Studija provedena u Sloveniji, s ciljem detekcije klinički značajnih interakcija lijekova ambulantnih pacijenata na nacionalnoj razini pokazala je da je 15,6% potencijalnih interakcija lijekova bilo klinički značajno (kategorija D i X) (Jazbar i sur., 2017). Kod pacijenata starijih od 65 godina, taj postotak raste na 28,1%. Najučestalija potencijalna interakcija D kategorije bila je interakcija između NSAR i acetilsalicilne kiseline, koja zahtjeva praćenje zbog povećanog rizika gastrointestinalnog krvarenja, te ne bi trebala biti zanemarivana. Najučestalija klinički značajna interakcija kategorije D bila je interakcija lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav, što je i najučestalija interakcija u ovom diplomskom radu (Jazbar i sur., 2017).

## 6. ZAKLJUČAK

Ovim diplomskim radom identificirani su terapijski problemi pacijenata u javnim ljekarnama, u bolesnika koji u terapiji imaju lijek za liječenje kardiovaskularnih bolesti te je utvrđeno u kojoj mjeri su studenti pete godine Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu utvrdili navedene probleme.

Pacijenti s kardiovaskularnim bolestima pretežno su osobe starije životne dobi s 5-8 lijekova u terapiji te je svaki imao barem jedan terapijski problem. Studenti su utvrdili manje od polovine terapijskih problema stoga ih je potrebno dodatno potaknuti i motivirati na sistematičan i detaljan pristup nerijetko kompleksnoj terapiji kako bi se vještine prepoznavanja terapijskih problema dovele na višu razinu. Gledajući terapiju kardiovaskularnih bolesti, učinkovitost je značajan problem koji su studenti u najmanjoj mjeri prepoznali.

Raspodjela pojedinih kategorija terapijskih problema iznosila je:

- od 183 terapijska problema kategorije *Sigurnosti* studenti su identificirali 43,2%
- od 122 terapijska problema kategorije *Učinkovitosti* studenti su identificirali 29,5%
- od 94 terapijska problema kategorije *Indikacije* studenti su identificirali 49,5%
- od 44 terapijska problema kategorije *Suradljivosti* studenti su identificirali 95,5%.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na ulogu ljekarnika koji svojim kompetencijama može značajno pridonijeti optimizaciji terapije pacijentima koji posjećuju javne ljekarne..

Korištenje strukturiranog procesa utvrđivanja terapijskih problema trebalo bi se i dalje implementirati tijekom studija, kako bi studenti uspješnije identificirali, odnosno rješavali postojeće i prevenirali potencijalne terapijske probleme.

## 7. LITERATURA

AGS Guidelines: 2019 AGS Beers criteria for older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 45-47.

Al-Ruthia YS, Hong SH, Graff C, Kocak M, Solomon D, Nolly R. Examining the relationship between antihypertensive medication satisfaction and adherence in older patients. *Res Social Adm Pharm*, 2017, 13(3), 602-613.

American Society of Health System Pharmacists: ASHP statement on pharmaceutical care, *Am J Hosp Pharm*, 1993, 50 (2), 331-333.

ASCEND study collaborative group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2018, 379(16), 1529-1539.

Balla C, Pavasini R, Ferrari R. Treatment of angina: Where Are We?, 2018, <https://www.karger.com/Article/FullText/487936>, pristupljeno 26.5.2021.

Chaudhri K, Hayek A, Hueiming L, Joshi R. General practitioner and pharmacist collaboration: does this improve risk factors for cardiovascular disease and diabetes? A systematic review protocol. *BMJ Open*, 2019, 9(8), 271-274.

Chua SS, Kok LC, Yusof F. Pharmaceutical care issues identified by pharmacists in patients with diabetes, hypertension or hyperlipidaemia in primary care settings. *BMC Health Serv Res*, 2012, 12, 388.

Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Drug therapy Problems. U: Pharmaceutical Care Practice: The patient-Centered Approach to Medication Management Services. Weitz M, Naglieri C, New York, The McGraw-Hill Companies, 2012, str. 2-52, 115-132.

Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske: Procjene stanovništva Republike Hrvatske u 2019., 2020, [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2020/07-01-03\\_01\\_2020.htm](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2020/07-01-03_01_2020.htm), pristupljeno 28.5.2021.

Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske: Žene i muškarci u Hrvatskoj 2020. 2020, [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/menandwomen/men\\_and\\_women\\_2020.pdf](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/menandwomen/men_and_women_2020.pdf), pristupljeno 28.5.2021.

ESC Guidelines: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016, 37 (27), 2129-2200.

ESC Guidelines: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2016, 37 (29), 2315-2381.

ESC Guidelines: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2017, 39(2), 119-177.

ESC Guidelines: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2018, 40(2), 87-165.

ESC Guidelines: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2019, 41(3), 407-477.

ESC Guidelines: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2019, 41(1), 111-188.

ESC Guidelines: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2020, 42(5), 1-126.

ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018, 39(33), 3021–3104.

Flora G, Nayak M. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(38), 4063-4084.

Francetić i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str 26.

Garattini L, Padula A. Pharmaceutical care in Italy and other European countries: between care and commerce?. *Postgrad Med*, 2018, 130(1), 52–54.

Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018, 392(10152), 1036-1046.

Hadžibegović I. Statinska terapija – DA ili NE: sigurna odluka u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. *Medicus*, 2016, 25(2), 153-157.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode: Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini, 2019, <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/>, pristupljeno 30.5.2021.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode: Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2015. do 2019. godine, 2020, <https://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2015-2019.pdf>, pristupljeno 30.5.2021.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo – Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj, 2013, [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/02/KVBbilten\\_2011-10-5-2013-3.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/02/KVBbilten_2011-10-5-2013-3.pdf), pristupljeno 30.5.2021.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2019. godini, 2020, [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/01/Bilten\\_\\_Umrli-\\_2019-2.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/01/Bilten__Umrli-_2019-2.pdf), pristupljeno 30.5.2021.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2019. godini, 2020, [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/09/Bilten\\_\\_Umrli-\\_2019-1-2.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/09/Bilten__Umrli-_2019-1-2.pdf), pristupljeno 30.5.2021.

Ilardo M, Speciale A. The Community Pharmacist: Perceived Barriers and Patient-Centered Care Communication. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(2), 1-17.

Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*, 2019, 10-12.

Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug-drug interactions among outpatients: A nationwide database study, *Res Social Adm Pharm*, 2017, 14(6), 572-580.

Juanes A, Garin N, Manges MA, et al. Impact of a pharmaceutical care programme for patients with chronic disease initiated at the emergency department on drug-related negative outcomes: a randomised controlled trial. *Eur J Hosp Pharm*, 2018, 25(5), 274-280.

Katz P, Gerson L, Vela M. GERD diagnosis and management. *Am J Gastroenterol*, 2015, 108(3), 308-328.

Knežević A. Beta-blokatori i njihova klinička primjena. *Medicus*, 2018, 19(2), 123-129.

Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*, 2019, 92, 98-107.

Kralj V. Kardiovaskularne bolesti – veličina problema i mogućnosti prevencije. *Cardiologia Croatica*, 2012, 7 (9-10), 231-233.

Lansberg P, Lee A, Lee ZV, Subramaniam K, Setia S. Nonadherence to statins: individualized intervention strategies outside the pill box. *Vasc Health Risk Manag*, 2018, 14, 91-102.

Lovrić Benčić M. Fibrilacija atrija – najčešća postojana aritmija. *Medicus*, 2016, 25(2), 167-176.

McNeil J, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*, 2018, 379(16), 1519-1528.

Nalamachu S, Pergolizzi JV, Raffa R, Lakkireddy D, Taylor Jr R. Drug--drug interaction between NSAIDS and low-dose aspirin: a focus on cardiovascular and GI toxicity. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(7), 903-917.

Namara KM, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular Disease as a Leading Cause of Death: How Are Pharmacists Getting Involved?. *Integr Pharm Res Pract*, 2019, 8, 1-11.

NICE Guidelines: Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification, 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>, pristupljeno 10.3.2021.

Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(2), 136-142.



Peletidi A, Nabhani-Gebara S Kayyali R. The Role of Pharmacists in Cardiovascular Disease Prevention: Qualitative Studies from the United Kingdom and Greece. *J Res Pharm Pract*, 2019, 8(3), 112-122.

Peterson C, Gustafsson M. Characterisation of drug-related problems and associated factors at a clinical pharmacist service-Naïve Hospital in Northern Sweden. *Drugs Real World Outcomes*, 2017, 4(2), 97-107.

Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE): Position Paper on the definition of Pharmaceutical Care 2013, 2013, [https://www.pcne.org/upload/files/3\\_PCNE\\_Definition\\_Position\\_Paper\\_final.pdf](https://www.pcne.org/upload/files/3_PCNE_Definition_Position_Paper_final.pdf), pristupljeno 22.8.2021.

Physicians' Academy for Cardiovascular Education: Preview of the 2021 ESC/HFA heart failure guidelines, 2021, <https://pace-cme.org/2021/06/29/preview-of-the-2021-esc-hfa-heart-failure-guidelines/>, pristupljeno 23.8.2021.

Rajiah K, Sivarasa S, Maharajan MK. Impact of Pharmacists' Interventions and Patients' Decision on Health Outcomes in Terms of Medication Adherence and Quality Use of Medicines among Patients Attending Community Pharmacies: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(9), 4392.

Redzuan AM, Ramli AR, Pheng M. Drug-Related Problems in Hypertensive Patients with Multiple Comorbidities. *J Pharm Res*, 2017, 3(1), 113-116.

Roccatagliata D, Avanzini F, Monesi L, Caimi V, Lauri D, Longoni P, Marchioli R, Tombesi M, Tognoni G, Roncaglioni M. Is global cardiovascular risk considered in current practice? Treatment and control of hypertension, hyperlipidemia, and diabetes according to patients' risk level. *Vasc Health Risk Manag*, 2006, 2(4), 507-514.

Rodriguez F, Maron DJ, Knowles J, Virani SS, Lin S, Heidenreich P. Association Between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(1), 47-54.

Roughead EE, Barratt JD, Gilbert AL. Medication-related problems commonly occurring in an Australian community setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(2), 83-87.

Roughead L, Semple S, Vitry A. The Value of Pharmacist Professional Services in the Community Setting: A systematic Review of the Literature 1990–2002. Sydney: Pharmacy Guild of Australia, 2003.

Rousan T, Thadaini U. Stable angina medical therapy management guidelines: A critical review of guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence. *Eur Cardiol*, 2019, 14(1), 18-22.

Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, Pellegatta G, Coppo C, Savarino E. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(11), 1123-1134.

Snowden S, Nelson R. The Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Cardiol Rev*, 2011, 19(4), 184-191.

Szilvay A, Somogyi O, Meskó A, Zelkó R, Hankó B. Qualitative and quantitative research of medication review and drug-related problems in Hungarian community pharmacies: a pilot study. *BMC Health Serv Res*, 2019, 19(4), 282.

Urick BY, Meggs EV. Towards a Greater Professional Standing: Evolution of Pharmacy Practice and Education, 1920–2020. *Pharmacy (Basel)*, 2019, 7(3), 98.

Virani SS, Smith S, Stone N, Grundy S. Secondary prevention for atherosclerotic cardiovascular disease, comparing recent US and European guidelines on dyslipidemia. *Circulation*, 2020, 141(14), 1121-1123.

Weifang R, Yujuan L, Zhang J, Fang Z, Fang H, Gong Y, Lv X. Prevalence of potential drug–drug interactions in outpatients of a general hospital in China: a retrospective investigation. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(4), 1190-1196.

Wiedenmayer K, Summers R, Mackie C, Gous A, Everard M. Developing pharmacy practice: A focus on patient care, 2006,

<https://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeEN.pdf>, pristupljeno 14.5.2021.

World Health Organisation: Obesity and overweight, 2021, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, pristupljeno 23.8.2021.

World Health Organisation: Cardiovascular diseases (CVDs), 2021, [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)), pristupljeno 16.5.2021.

World Health Organisation: Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services, 2011, [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/FIPWHOGuidelinesGoodPharmacyPracticeTRS961Annex8.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FIPWHOGuidelinesGoodPharmacyPracticeTRS961Annex8.pdf), pristupljeno 17.5.2021.

Zapata LV, Hansten PD, Panic J, Horn JR, Boyce RD, Gephart S, Subbian V, Romero A, Malone DC. Risk of Bleeding with Exposure to Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*, 2020, 120(7) 1066-1074.

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada bio je analizirati terapijske probleme pacijenata s kardiovaskularnim bolestima u javnim ljekarnama na temelju podataka prikupljenih tijekom Stručnog osposobljavanja studenata pete godine Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te utvrditi uspješnost studenata u identifikaciji terapijskih problema.

**Ispitanici i metode:** Studenti su podatke o pacijentima prikupili u razdoblju od 2016. do 2017. godine, a uključivali su osnovne informacije o pacijentu, povijest bolesti, propisane lijekove, uočene alergije na lijekove i nuspojave lijekova, procjenu adherencije, identificirane terapijske probleme te plan ljekarničke skrbi. Za utvrđivanje terapijskih problema korišten je alat razvijen od Cipolle i sur. (2012).

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 79 studenata koji su prikupili podatke o 80 pacijenata. Medijan životne dobi pacijenata iznosio je 68 godina (raspon 43-92). Prosječan broj dijagnoza iznosio je  $4,21 \pm 2,08$  (raspon 1-10), a propisanih lijekova  $7,01 \pm 3,03$  (raspon 2-19). Ukupno su identificirana 442 terapijska problema, a svaki je pacijent imao barem jedan. Kod najvećeg broja pacijenata detektirano je pet terapijskih problema ( $n=13$ , 16,3%). Studenti su utvrdili 45,9% terapijskih problema. Najučestaliji uzroci terapijskih problema kardiovaskularnih bolesti bili su nuspojava lijeka ( $n=53$ , 21,5%) i preniska doza ( $n=53$ , 21,5%).

**Zaključak:** Ovim radom utvrđena je značajna uloga ljekarnika koji svojim znanjem i kompetencijama mogu pridonijeti optimizaciji terapije pacijenata s kardiovaskularnim bolestima. Važno je razvijati vještine prepoznavanja terapijskih problema još za vrijeme studija kako bi budući ljekarnici odgovornim pružanjem ljekarničke skrbi doprinijeli pozitivnim ishodima liječenja.

**Ključne riječi:** terapijski problemi, ljekarnička skrb, kardiovaskularne bolesti, Stručno osposobljavanje za ljekarnike

**Objectives:** The aim of this study was to analyse drug related problems among patients with cardiovascular diseases in community pharmacy, based on data collected by students in the fifth year of study at The Faculty of Pharmacy and Biochemistry at the University of Zagreb. The secondary aim was to assess students' success in identifying drug related problems.

**Subjects and methods:** Students collected patient data in the period from 2016. to 2017. which included basic patient information, history of illness, prescribed medications, drug allergies and side effects, adherence, identified drug related problems and pharmaceutical care plan. Drug therapy problems were evaluated according to categories presented by Cipolle et al. (2012).

**Results:** 79 students collected data from 80 patients. The median age of the subjects was 68 years (range 43-92). The average number of diagnoses was  $4,21 \pm 2,08$  (range 1-10) and prescription drugs  $7,01 \pm 3,03$  (range 2-19). A total of 411 drug related problems were identified and each patient had at least one drug related problem. Most subjects (n=13, 16,3%) had five drug related problems in their therapy. Students identified 45,9% of the drug related problems. The most common causes of drug related problems identified in cardiovascular disease therapy were adverse drug reaction (n=53, 21,5%) and too low dose of the medicine (n=53, 21,5%).

**Conclusion:** This study indicates a significant role of pharmacists who can contribute to the therapy optimization of patients with cardiovascular disease. It is important for future pharmacists to develop their skills to identify drug therapy problems during the study so that they can prevent them in the future and contribute to positive outcomes of the treatment.

**Key words:** drug related problems, pharmacy care, cardiovascular disease, professional training for pharmacists

## 9. PRILOZI

Prilog 1. Obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti (obrazac razvijen za Stručno osposobljavanje studenata farmacije Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu).



Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry



**IME I PREZIME STUDENTA:**

**IME I PREZIME MENTORA:**

**USTANOVA:**

### **O1: OBRAZAC ZA PRIKUPLJANJE MEDIKACIJSKE POVIJESTI** OMP BROJ:

Inicijali pacijenta:

Datum rođenja pacijenta:

1. Propisani lijekovi u terapiji (inhaleri/kapi/kreme i masti i dr.)

Lijek	Doza + učestalost uzimanja lijeka	Datum početka uzimanja	Indikacija	Nuspojave/problemi pri uzimanju lijeka

2. Bezreceptni lijekovi (BR, BRX)

Lijek	Doza + učestalost uzimanja lijeka	Indikacija	Nuspojave/problemi pri uzimanju lijeka

### 3. Dodaci prehrani i ostalo

Pripravak	Doza + učestalost uzimanja pripravka	Indikacije	Nuspojave/problemi pri uzimanju lijeka

### 4. Primijećene alergije na lijekove

Na koji lijek se javila alergija?

Komentari (kako se alergija očitovala/poduzete mjere):

### 5. Nuspojave lijekova

#### 6. Životne navike

- i) Količina alkohola dnevno:
- ii) Broj cigareta dnevno:
- iii) Povremeno uživanje droga:

### 7. Procjena adherencije

Procijenite uzima li pacijent lijekove kako su propisani. Identificirajte pacijentovu nenamjernu (npr. zaboravio uzeti, ne može upotrijebiti/otvoriti proizvod) ili namjernu (npr. pacijent se svjesno odlučio neuzimati terapiju kao što mu je propisana) neadherenciju. Saznajte kakva uvjerenja pacijent ima o svojoj bolesti i terapiji (koja je korist od terapije, strahovi od uzimanja lijekova itd.)

### 8. DODATNI KOMENTARI

**POTPIS STUDENTA:**

**POTPIS MENTORA:**

**MJESTO I DATUM:**

Prilog 2. Obrazac O2 Pregled uporabe lijekova (obrazac razvijen za Stručno osposobljavanje studenata farmacije Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu).



Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry



**IME I PREZIME STUDENTA:**

**IME I PREZIME MENTORA:**

**USTANOVA:**

## O2: PREGLED UPORABE LIJEKOVA

PUL broj:

<b>Pacijent (inicijali):</b>	<b>Terapijsko područje:</b>
<b>Povijest bolesti:</b>	<b>Trenutni terapijski problemi:</b>
<b>Medikacijska povijest:</b>	<b>Prioritetni terapijski problem: Neregulirana hipertenzija</b>
<b>Relevantni znakovi i simptomi:</b>	<b>Dodatni komentari:</b>

### PLAN LJEKARNIČKE SKRBI

<b>Terapijski problem</b>	<b>Prioritet</b>	<b>Terapijski ciljevi</b>	<b>Preporuke za terapiju</b>	<b>Parametri koje je potrebno pratiti</b>



--	--	--	--	--

**POTPIS STUDENTA:**

**POTPIS MENTORA:**

**MJESTO I DATUM:**

Prilog 3. Interakcije kategorije D i njihova uključenost u terapijske probleme.

Lijek 1	Lijek 2	Broj interakcija	Broj inter. uključenih u TP	Komentar
Acetilsalicilna kiselina	NSAR	11	6	Uzimanje NSAR po potrebi, pacijenti nisu imali gastrointestinalne nuspojave ni krvarenja.
	Apiksaban	2	0	Pacijent nema znakove krvarenja, kombinacija lijekova uz opravdanu indicaciju i prikladno trajanje (primjerice trojna terapija).
	Dabigatran	1	0	
	Varfarin	2	2	
	Ginko	1	1	
Tramadol	Alprazolam	1	1	
	Zolpidem	1	1	
	Cetirizin	1	1	

	Diazepam	2	2	
	Oksazepam	1	1	
	Moksonidin	1	1	
Zolpidem	Alprazolam	2	2	
	Moksonidin	2	2	
Simvastatin	Amlodipin	3	0	Doza simvastatina ograničena na 20 mg dnevno.
	Amiodaron	1	0	
Moksonidin	Nebivolol	3	0	Povećan rizik bradikardije, disfunkcije sinusnog čvora i AV bloka; potrebno nadzirati frekvenciju srca
	Bisoprolol	2	0	
Varfarin	NSAR	4	4	
	Amiodaron	2	2	
Urapidil	Zofenopril	1	0	Zbog povećane smrtnosti kod istodobne primjene, u nedostatku dovoljno dokaza, ne preporučuje se istodobna primjena.
	Perindopril	1	0	

Gliklazid	Sitagliptin	1	1	
Glimepirid	Sitagliptin	1	1	
Inzulin degludec	Empagliflozin	1	1	
Inzulin aspart	Linagliptin	1	1	
Inzulin glargin	Linagliptin	1	1	
Ramipril	Losartan	1	1	
	Valsartan	1	1	
NSAR	Furosemid	4	4	
	Torasemid	1	1	
	Apiksaban	1	1	
	Rivaroksaban	1	1	
	Ginko	3	3	
	Escitalopram	1	1	
Levotiroksin	Soli aluminijska	1	1	
	Željezo	1	1	
Spironolakton	Kalijev citrat	1	1	
Klopidogrel	Dabigatran	1	0	Opravdana indikacija za dvojnu terapiju kod atrijske fibrilacije, unatoč povećanom riziku, krvarenje nije zabilježeno kod pacijenta.
<b>UKUPNO</b>		<b>67</b>	<b>47</b>	

Prilog 4. Učestalost primjera terapijskih problema unutar kategorije *Indikacija* i postotak utvrđen od strane studenata

<b>Primjeri naučestalijih uzroka terapijskih problema unutar kategorije <i>Indikacija</i></b>	<b>Broj TP</b>	<b>Broj TP - studenti</b>	<b>Postotak TP utvrđen od strane studenata (%)</b>
Nepotrebna terapija	39	18	46,2
<b>Nema medicinske indikacije</b>			
-IPP	7	1	14,3
-acetilsalicilna kiselina u primarnoj prevenciji	11	4	36,4
<b>Duplikacija terapije</b>			
-ACEI	4	4	100
-blokatori kalcijevih kanala	2	2	100
-diuretici	3	2	66,7
Potreba za uvođenjem dodatne terapije	54	28	51,9
<b>Potreba za sinergističkim djelovanjem</b>			
-nereguliran krvni tlak	10	6	60
-neadekvatna terapija angine pectoris	8	2	25
<b>Potreba za prevencijom</b>			
-statinska terapija	8	2	25

\*ST-studenti; TP-terapijski problem; IPP-inhibitori protonske pumpe; ACEI-inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

Prilog 5. Učestalost primjera terapijskih problema unutar kategorije *Učinkovitost* i postotak utvrđen od strane studenata

<b>Primjeri naučestalijih uzroka terapijskih problema unutar kategorije <i>Učinkovitost</i></b>	<b>Broj TP</b>	<b>Broj TP - studenti</b>	<b>Postotak TP utvrđen od strane studenata</b>
Neučinkovit lijek	122	36	29,5
<b>Prisutna kontraindikacija</b>			
-NSAR kod gastrointestinalnog krvarenja u anamnezi	3	1	33,3
<b>Dostupan je učinkovitiji lijek</b>			
-NOAK od acetilsalicilne kiseline u određenim indikacijama	5	0	0
-IPP umjesto ranitidina	4	0	0
Preniska doza	74	23	31,1
<b>Neučinkovita doza</b>			
-beta blokatori u liječenju zatajenja srca i angine pectoris	12 7	0 0	0 0
-ACEI u liječenju hipertenzije	10	3	30
-statini u sekundarnoj prevenciji			
<b>Potrebno dodatno praćenje</b>	5	5	100
-vrijednosti krvnog tlaka	1	0	0
-INR	1	1	100
-GUP			

\*ST-studenti; TP-terapijski problem; NSAR-nesteroidni antireumatici; NOAK-novi oralni antikoagulansi; IPP-inhibitori protonске pumpe; ACEI-inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima; INR- International Normalized Ratio; GUP-glukoza u plazmi

Prilog 6. Učestalost primjera terapijskih problema unutar kategorije *Sigurnost* i postotak utvrđen od strane studenata

<b>Primjeri naučestalijih uzroka terapijskih problema unutar kategorije <i>Učinkovitost</i></b>	<b>Broj TP</b>	<b>Broj TP - studenti</b>	<b>Postotak TP utvrđen od strane studenata</b>
Nuspojava lijeka	103	47	45,6
<b>Nuspojava nevezana za dozu</b>			
-kašalj (ACEI)	5	5	100
-konstipacija (tramadol)	2	2	100
-hladni ekstremiteti (propranolol)	1	1	100
<b>Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike</b>			
-NSAR s obzirom na komorbiditete	15	6	40
-blokatori kalcijevih kanala uz dijagnozu zatajenja srca	4	0	0
-benzodiazepini u starijoj životnoj dobi	5	0	0
<b>Interakcija koja nije ovisna o dozi</b>			
-depresori SŽS-a	11	0	0
-NSAR i varfarin	6	2	33,3
-acetilsalicilna kiselina i NSAR	6	3	50
<b>Previsoka doza</b>			
-amlodipin	3	1	33,3

-pantoprazol	3	0	0
-moksolidin	2	1	50
-benzodiazepini	3	1	33,3
<b>Prečesta primjena lijeka</b>			
ACEI/ARB	6	0	0
-beta blokatori	3	0	0
<b>Predugo trajanje primjene lijeka</b>			
-IPP	8	2	25
-benzodiazepini	13	5	38,5

\*ST-studenti; TP-terapijski problem; ACEI-inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima; NSAR-nesteroidni antireumatici; SŽS-središnji živčani sustav; ARB-blokatori angiotenzinskih receptora; IPP-inhibitori protonske pumpe



## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### IDENTIFIKACIJA TERAPIJSKIH PROBLEMA PACIJENATA S KARDIOVASKULARNIM BOLESTIMA U JAVNIM LJEKARNAMA

Gloria Škarica

#### SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada bio je analizirati terapijske probleme pacijenata s kardiovaskularnim bolestima u javnim ljekarnama na temelju podataka prikupljenih tijekom Stručnog osposobljavanja studenata pete godine Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te utvrditi uspješnost studenata u identifikaciji terapijskih problema. **Ispitanici i metode:** Studenti su podatke o pacijentima prikupili u razdoblju od 2016. do 2017. godine, a uključivali su osnovne informacije o pacijentu, povijest bolesti, propisane lijekove, uočene alergije na lijekove i nuspojave lijekova, procjenu adherencije, identificirane terapijske probleme te plan ljekarničke skrbi. Za utvrđivanje terapijskih problema korišten je alat razvijen od Cipolle i sur. (2012). **Rezultati:** U istraživanje je uključeno 79 studenata koji su prikupili podatke o 80 pacijenata. Medijan životne dobi pacijenata iznosio je 68 godina (raspon 43-92). Prosječan broj dijagnoza iznosio je  $4,21 \pm 2,08$  (raspon 1-10), a propisanih lijekova  $7,01 \pm 3,03$  (raspon 2-19). Ukupno su identificirana 442 terapijska problema, a svaki je pacijent imao barem jedan. Kod najvećeg broja pacijenata detektirano je pet terapijskih problema ( $n=13$ , 16,3%). Studenti su utvrdili 45,9% terapijskih problema. Najučestaliji uzroci terapijskih problema kardiovaskularnih bolesti bili su nuspojava lijeka ( $n=53$ , 21,5%) i preniska doza ( $n=53$ , 21,5%). **Zaključak:** Ovim radom utvrđena je značajna uloga ljekarnika koji svojim znanjem i kompetencijama mogu pridonijeti optimizaciji terapije pacijenata s kardiovaskularnim bolestima. Važno je razvijati vještine prepoznavanja terapijskih problema još za vrijeme studija kako bi budući ljekarnici odgovornim pružanjem ljekarničke skrbi doprinijeli pozitivnim ishodima liječenja.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 67 stranica, 12 tablica i 65 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: terapijski problemi, ljekarnička skrb, kardiovaskularne bolesti, Stručno osposobljavanje za ljekarnike

Mentor: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Anita Hafner**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Lidija Bach Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: kolovoz 2021.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### IDENTIFICATION OF DRUG RELATED PROBLEMS AMONG PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES IN COMMUNITY PHARMACY

Gloria Škarica

#### SUMMARY

**Objectives:** The aim of this study was to analyse drug related problems among patients with cardiovascular diseases in community pharmacy, based on data collected by students in the fifth year of study at The Faculty of Pharmacy and Biochemistry at the University of Zagreb. The secondary aim was to assess students' success in identifying drug related problems. **Subjects and methods:** Students collected patient data in the period from 2016. to 2017. which included basic patient information, history of illness, prescribed medications, drug allergies and side effects, adherence, identified drug related problems and pharmaceutical care plan. Drug therapy problems were evaluated according to categories presented by Cipolle et al. (2012). **Results:** 79 students collected data from 80 patients. The median age of the subjects was 68 years (range 43-92). The average number of diagnoses was  $4,21 \pm 2,08$  (range 1-10) and prescription drugs  $7,01 \pm 3,03$  (range 2-19). A total of 411 drug related problems were identified and each patient had at least one drug related problem. Most subjects ( $n=13$ , 16,3%) had five drug related problems in their therapy. Students identified 45,9% of the drug related problems. The most common causes of drug related problems identified in cardiovascular disease therapy were adverse drug reaction ( $n=53$ , 21,5%) and too low dose of the medicine ( $n=53$ , 21,5%). **Conclusion:** This study indicates a significant role of pharmacists who can contribute to the therapy optimization of patients with cardiovascular disease. It is important for future pharmacists to develop their skills to identify drug therapy problems during the study so that they can prevent them in the future and contribute to positive outcomes of the treatment.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 67 pages, 12 tables and 65 references. Original is in Croatian language.

Keywords: drug related problems, pharmacy care, cardiovascular disease, professional training for pharmacists

Mentor: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Anita Hafner, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Lidija Bach Rojceky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2021.