

Digitalni lijekovi suvremeni oblici za unapređenje adherencije u liječenju mentalnih bolesti

Paar, Elizabeta; Jug, Mario

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2022, 78, 127 - 136**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:202437>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-12**



Repository / Repozitorij:

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



Digitalni lijekovi – suvremeni oblici za unapređenje adherencije u liječenju mentalnih bolesti

ELIZABETA PAAR, MARIO JUG

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku tehnologiju Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

Uvod

Mentalne bolesti jedan su od vodećih globalnih uzročnika invaliditeta i morbiditeta (1). Prisutne su kod 13 % svjetske populacije pri čemu u zadnje vrijeme taj udio raste zbog društvene izolacije za vrijeme pandemije koronavirusa (2). Kronične mentalne bolesti, kao što su shizofrenija i depresija, zahtijevaju dugotrajnu skrb i imaju ozbiljni utjecaj na bolesnike i njihove obitelji, zdravstvene sustave i cjelokupno društvo (3).

Farmakološka terapija predstavlja temelj liječenja mentalnih bolesti (4). Zbog toga što su mentalne bolesti kronične i/ili relapsirajuće, adherencija na propisane lijekove temelj je za sprječavanje relapsa i uspjeh u liječenju ovih bolesti (3). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, adherencija na lijekove definirana je kao stupanj u kojem ponašanje bolesnika odgovara preporuci zdravstvenog djelatnika. Pojam adherencije razlikuje se od suradljivosti. Suradljivost je mjera u kojoj je bolesnikovo ponašanje u skladu s dobivenim savjetima te predstavlja bolesnikovu poslušnost autoritetu liječnika ili ljekarnika. S druge strane, adherencija označava suradnju bolesnika i zdravstvenog djelatnika s ciljem unapređenja bolesnikova zdravlja. Osim medicinskog mišljenja, adherencija uzima u obzir i bolesnikov životni stil, njegove vrijednosti i sklonosti prema određenoj vrsti skrbi (5).

Loša adherencija je vodeći globalni javnozdravstveni problem (6). Adherencija je osobito važna u području psihijatrije gdje liječenje traje mjesecima ili godinama te prijevremeni prekid terapije može imati ozbiljne posljedice za

zdravlje i kvalitetu života bolesnika (7). Iako su antipsihotici uglavnom učinkoviti u regulaciji psihotičnih simptoma u shizofreniji, namjerna i nenamjerna neadherencija na antipsihotike glavni je izazov u uspješnom liječenju bolesti. Postotak neadherencije visok je u bolesnika sa shizofrenijom (40–60 %) i predstavlja jedan od glavnih čimbenika rizika za relaps (8). Nuspojave antipsihotika često su iscrpljujuće, a uključuju povećanje tjelesne mase, seksualnu disfunkciju, mučninu i povraćanje. Takve nuspojave mogu dovesti do toga da bolesnici samostalno mijenjaju dozu lijeka ili prestanu uzimati lijekove (9). Nadalje, psihički bolesnici su neadherentni zbog jedinstvenih izazova, kao što su manjak svijesti o samoj bolesti i kognitivno oštećenje uzrokovano psihozom (10).

Digitalni lijekovi

Digitalni lijekovi (DLovi, engl. *digital pills*, DPs) predstavljaju integraciju tradicionalnih farmaceutskih oblika lijekova i probavljivih senzora, čime se omogućuje praćenje ponašanja bolesnika prilikom uzimanja lijekova i prikupljanje podataka o ostalim zdravstvenim i životnim navikama (11). Sustav digitalnog lijekovitog oblika (engl. *digital medicine system*, DMS) osmišljen je s ciljem pomoći zdravstvenim djelatnicima u objektivnoj procjeni adherencije bolesnika na propisane lijekove (12). DLovi se sastoje od četiri komplementarna elementa: probavljivog senzora, nosivog flastera i mobilne aplikacije koja je spojena na vanjski mrežni poslužitelj. Značajke svakog elementa DLova prikazane su u tablici 1. (11).

Tablica 1. ► Funkcionalni elementi digitalnih lijekova (11)

Probavljivi senzor	Nosivi flaster	Mobilna aplikacija	Internetski mrežni portal
Predstavlja mali digitalni biljeg koji se nakon primjene lijeka aktivira želučanim tekućinama i oslobađa signal.	Detektira signal s probavljivog senzora. Lijepi se na abdomen bolesnika i bilježi podatke o primjeni lijeka i ostale fiziološke podatke, kao što su puls i broj koraka u danu.	Informacije, koje su prikupljene preko nosivog flastera, automatski se prenose na mobilnu aplikaciju na pametnom telefonu.	Mobilna aplikacija učita podatke na internetski mrežni portal i ti podatci mogu biti dostupni samom bolesniku, njegovoj obitelji i zdravstvenim djelatnicima.

Sustav obložene tablete i probavljivog senzora uspješno je primijenjen u terapiji kod transplantacije bubrega, dijabetesa, hipertenzije i hiperkolesterolemije (10). DLovi mogu biti korisni za starije bolesnike s politerapijom ili neke druge bolesnike s kompliciranim terapijskim režimom kao u slučaju liječenja

tuberkuloze. Nadalje, DLovi bi se mogli primijeniti za praćenje i kontrolu bolesnika na terapiji opioidima i bolesnika koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima. Još jedna primjena mogla bi biti u slučaju prekida institucionalizacije psihijatrijskih bolesnika i odobrenja ambulantnog režima liječenja (13).

Digitalni oblik aripiprazola – Abilify MyCite

Abilify (aripiprazol), odobren kao antipsihotik 2002. godine, prvi je registrirani DL u kliničkoj praksi (13). Abilify MyCite, digitalni oblik aripiprazola, razvijen je u suradnji tvrtki Proteus Digital Health, tehnološke kompanije iz Kalifornije koja proizvodi probavljivi senzor i japanske farmaceutske kompanije Otsuka Pharmaceutical koja proizvodi djelatnu tvar (14). Indiciran je u liječenju shizofrenije, akutnih maničnih i miješanih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa 1 i kao dodatna terapija za veliki depresivni poremećaj u odraslih osoba (12).

Abilify MyCite je prvi lijek s ugrađenim senzorom koji se aktivira po primjeni oblika u probavnom sustavu bolesnika (engl. *ingestible event marker*, IEM). Sadrži četiri glavna elementa koji međusobno komuniciraju radijskom vezom na malim udaljenostima (engl. *Bluetooth*): tableta koja se sastoji od djelatne tvari aripiprazola i senzora koji šalje signal flasteru, aplikacija na pametnom telefonu i mrežni portal (9). IEM u Abilify MyCite je mikrosenzor izrađen od dijetalnih minerala bakrovog klorida i magnezija te silikona u vrlo malim količinama. Senzor sadrži tri funkcionalne komponente: aktivne slojeve, integrirani strujni krug i izolacijski rubni disk. Količina minerala koja se oslobađa u tijelu kod primjene DLa značajno je manja od onih količina koje se uobičajeno unesu hranom (15).

Senzor se aktivira u tijelu bolesnika po primjeni oblika (15). U kontaktu sa želučanom tekućinom, bakrov klorid i magnezij aktiviraju i pokreću uređaj i pritom stvaraju signal koji se prenosi na flaster (9). Integrirani strujni krug stvara moduliranu struju kao signal u otopini vode ili bilo kojoj drugoj tekućini s polarnim molekulama, kao što je klorovodična kiselina u želucu koja otapa tabletu i oslobađa senzor. S obzirom na to da je ljudsko tijelo električki provodljivo, senzor u MyCite flasteru može registrirati promjene. Princip rada je sličan elektrokardiogramu gdje se bilježe promjene električne struje u tijelu radi praćenja otkucaja srca. Senzor u MyCite flasteru isto bilježi promjene, pri čemu je struja vrlo mala, ali je dovoljna za njegovo pokretanje (16). Potrebno je nekoliko minuta da flaster detektira signal (13). Nakon aktivacije, senzor se probavlja i eliminira iz tijela izmetom (17).

MyCite flaster načinjen je od jednokratne ljepljive trake i višekratne Bluetooth podatkovne čahure. Ljepljiva traka drži čahuru pričvršćenu i stavlja se na

abdomen, ispod prsa i iznad pupka. Flaster se ne smije stavljati na oštećenu kožu niti na mjesto gdje je nedavno uklonjen flaster (18). Može se nositi za vrijeme različitih aktivnosti, uključujući vježbanje i kupanje. Ipak, visoka razina aktivnosti i voda mogu dovesti do odvajanja flastera od kože. Iz tog razloga, potrebno ga je promijeniti svakih 7 dana. Flaster šalje informacije o datumu i vremenu primjene lijeka i o aktivnosti bolesnika preko Bluetooth veze na aplikaciju na pametnom telefonu. Osim toga, bilježi fiziološke parametre kao što su puls, fizička aktivnost, položaj tijela i površinska temperatura (10).

Mobilna aplikacija omogućuje bolesnicima nadopunu informacija o njihovom raspoloženju i drugim zdravstvenim parametrima (13). Aplikacija automatski zapisuje kada je bolesnik uzeo tabletu, razinu fizičke aktivnosti (broj koraka) i vrijeme odmaranja (18). Bolesnici mogu zabilježiti i ocijeniti kvalitetu spavanja i raspoloženje tijekom dana preko funkcija „My Rest“ (pomoću zvjezdica) i „My Mood“ (pomoću emotikona) (9). Potrebno je između 30 minuta i dva sata da mobilna aplikacija detektira primjenu lijeka. Aplikacija se spaja na mrežni portal, gdje liječnik i osobe kojima je to dopušteno mogu vidjeti podatke (17).

Abilify MyCite je lijek koji se propisuje na recept i bolesnik pritom treba podijeliti podatke o primjeni lijeka s liječnikom. Međutim, bolesnik može sam odlučiti hoće li drugim osobama odobriti pristup podacima o spavanju, raspoloženju i aktivnostima na mrežnom portalu (9). Uz liječnika koji je propisao DL, bolesnik može dati pristup podacima i do četiri druge osobe, uglavnom članovima obitelji ili skrbniku. Navedene osobe primaju elektronički zapis o primijenom lijeku (13). Bolesnik kontrolira pristup podacima preko mobilne aplikacije, može ga zabraniti i može se isključiti iz sustava za razmjenu podataka u bilo koje vrijeme (17).

Nedostatci Abilify MyCite

Uređaj može komplicirati dnevnu rutinu bolesnika. Poteškoće vezane uz nosivi flaster su potreba za njegovim mijenjanjem svaki tjedan, potreba za depilacijom kože i problemi vezani uz znojenje. Drugo, kao razlozi za neuzimanje propisanih lijekova često se navode osjećaj prisile i kontrole. Treće, nije u potpunosti jasno je li moguća manipulacija funkcijom senzora u tableti, naprimjer otapanjem tablete u vodi ili drugim tekućinama (12).

Neki čimbenici, poput loše veze ili ako bolesnik nema pametni telefon uz sebe, mogu utjecati na dosljednost i pouzdanost detektiranih, prikupljenih i prenesenih podataka. Postoji mogućnost kašnjenja u detekciji primjene tablete i ponekad se detekcija možda uopće neće dogoditi. Nadalje, Abilify MyCite nije namijenjen za praćenje u stvarnom vremenu i hitnim slučajevima (18).

Poticaaj za razvoj DLoVa je poboljšanje adherencije, što zauzvrat rezultira boljim zdravstvenim ishodima i smanjenim troškovima zdravstvene skrbi. Međutim, trenutačno nema podataka kliničkih ispitivanja koji pokazuju da senzor u DLu može dosljedno pratiti uzimanje lijeka u stvarnom vremenu ili poboljšati adherenciju (19). Abilify MyCite nije namijenjen niti odobren za poboljšanje adherencije (14).

Abilify MyCite mnogo je skuplji u odnosu na generički oralni oblik aripiprazola. Dok klasični oralni oblik košta manje od 20 USD, cijena digitalnog oblika iznosi gotovo 1700 USD mjesečno (20). Zbog visoke cijene, lijek je nedostupan za mnoge bolesnike (10).

ID-Cap sustav

Digitalna zdravstvena kompanija EtecrRx osmislila je još jedan probavljivi senzor koji se zove ID-Cap (13). ID-Cap također je klasificiran kao IEM i koristi se za detekciju kapsule unutar gastrointestinalnog trakta (21). Za razliku od Abilify MyCite, EtecrRx sustav je uložen u kapsulu. Princip rada je prijenos radio signala niskog intenziteta na uređaj za očitavanje umjesto na flaster (17).

ID-Cap sustav čine tri glavne komponente:

1. ID-oznaka, probavljiva komponenta koja šalje informacije iz unutrašnjosti tijela
2. ID-Cap čitač, vanjski prijemnik koji bilježi podatke s ID-oznake
3. Informacijski sustav koji se koristi za praćenje uzimanja lijeka, upravljanje podacima i slanje poruka bolesnicima (21).

AiCure sustav

AiCure sustav temelji se na prepoznavanju i analizi slike lica. Mobilna aplikacija podsjeća bolesnika i snima video za provjeru stvarne primjene odgovarajućeg lijeka. AiCure računalni sustav prati i pohranjuje podatke. Da bi se izbjeglo da se bolesnici pretvaraju da su uzeli tabletu ili da uzmu tabletu sličnog oblika i boje, AiCure je osmislio identifikacijski sustav koji prepoznaje samo one tablete čija je površina obložena složenim uzorkom. AiCure prikuplja biometriju, slike, snimke glasa i internetski promet bolesnika (22).

Potencijalne prednosti primjene digitalnih lijekova: poboljšana adherencija i skrb o bolesniku

Adherencija je u stvarnosti mnogo složenija od samog uzimanja lijeka svaki dan. Sposobnost za adherenciju na režim liječenja znači osiguranje društvene i financijske potpore, dobru komunikaciju s liječnikom i pozitivno uvjerenje o zdravstvenoj

skrbi (23). Hoće li DLOvi zaista poboljšati adherenciju još uvijek nije u potpunosti jasno (17). DLOvi bi mogli pomoći bolesnicima kod kojih je razlog neadherencije zaboravljanje (24). Međutim, podsjetnik na pametnom telefonu umjesto primjene DLa bio bi dovoljan za rješavanje problema zaboravljanja (22). Nadalje, bolesnici ne uzimaju svoje lijekove iz mnogih razloga (na primjer: nuspojave i vlastita uvjerenja o lijekovima) pri čemu DLOvi neće pomoći. S druge strane, praćenje terapije može ublažiti negativne učinke drugih čimbenika neadherencije, kao što su starija životna dob i komplicirani terapijski režimi (17). Iako samo digitalno praćenje ne može adresirati mnoge psihološke čimbenike neadherencije, ako povratne informacije potaknu na razmišljanje izvan okvira zaboravljanja, može se dati prilika da se razumije razlog neadherencije umjesto da se samo podsjeti bolesnika da uzme lijek (24).

Za pojedinog bolesnika, praćenje primjene lijeka znači da se liječnici ne moraju oslanjati na izjave bolesnika o uzimanju svojih lijekova. Na taj način, liječnicima je omogućeno da zauzmu informiraniji pristup o skrbi o bolesniku što može imati za posljedicu bolje zdravstvene ishode. Naprimjer, ako liječnik zna da bolesnik uzima lijek u krivo vrijeme ili u krivoj dozi, može istražiti koji su razlozi za to (17).

Etički problemi vezani uz primjenu digitalnih lijekova

DLOvi imaju nedvojbenu potencijal za poboljšanje zdravstvene skrbi općenito i za pojedinog bolesnika i mogu uštediti vrijedne zdravstvene resurse koji bi se inače utrošili na liječenje posljedica neispravne primjene lijekova. Međutim, digitalna tehnologija nije bez svojih potencijalnih nedostataka (17). Etički problemi vezani uz primjenu digitalnih lijekova mogu se podijeliti na one vezane uz bolesnika, vezane uz liječnika i na društvene etičke probleme, što je prikazano u tablici 2. (25).

Zaključak

Loša adherencija na lijekove kod mentalnih bolesti predstavlja veliki terapijski problem i to osobito kod oboljelih od shizofrenije. DLOvi predstavljaju kombinaciju digitalne tehnologije s lijekovima i razvijeni su s ciljem praćenja ponašanja prilikom uzimanja lijekova. Abilify MyCite, digitalni aripiprazol, je prvi odobreni DL. Osim Abilify MyCite, obećanje daje i ID-Cap sustav koji se istražuje za detekciju primjene kapsule. Dostupan je i AiCure sustav, koji se temelji na snimanju videa i analizi slike lica, za provjeru je li bolesnik zaista uzeo propisani lijek.

Tablica 2. ► Etički problemi vezani uz primjenu digitalnih lijekova (25).

Etički problemi vezani uz bolesnika	Etički problemi vezani uz liječnika	Društveni etički problemi
Sporazumno korištenje. DLoVa – potpisivanje informiranog pristanka i korisničkog ugovora. Ako se bolesnik ne slaže s korisničkim ugovorom, on neće dobiti svoj uređaj.	Mijenja se odnos između liječnika i bolesnika – bolesnik se prati kontinuirano i temeljito, liječnik provodi manje vremena sa svakim bolesnikom i kontrolni pregledi mogli bi biti rjeđi.	Osiguravajuća društva mogu zahtijevati dokaze koristi dodatnih troškova i pristup bolesnikovim podatcima.
Odgovornost bolesnika za vlastite podatke. Problemi vezani uz privatnost prikupljenih osobnih podataka – rizik od hakiranja, presretanja i ometanja.	Liječnik može provjeriti adherenciju bolesnika prijavom na mrežni portal, neovisno o bolesnikovozi izjavi, što može narušiti povjerenje u odnosu između liječnika i bolesnika.	Digitalni lijekovi su vrlo skupi i zahtijevaju korištenje pametnog telefona, što nije dostupno svim bolesnicima.
Vanjski utjecaji (na primjer liječnika) na pristanak bolesnika na liječenje DLovima. Liječnik može pristati liječiti bolesnika samo ako on pristane na korištenje DLoVa.	Mijenja se odnos između liječnika i farmaceutske industrije – farmaceutska kompanija može zahtijevati pristup medicinskoj dokumentaciji i liječnici se mogu osjećati kao da su pod nadzorom farmaceutskih kompanija i osiguravatelja.	Potrebna je javna transparentnost pri prijavi štetnih događaja s ciljem osiguranja povjerenja društva – ako dođe do hakiranja uređaja ili se otkriju novi problemi, važno je da bolesnici i liječnici dobiju pravovremene informacije.
Opasnost od prestanka rada digitalne tehnologije, što je problematično ako bolesnik postane zavisao o DLu. U najvećoj mjeri može naštetiti njegovom zdravlju.	Zbog svakodnevnog pristupa bolesnikovim podatcima, bolesnici očekuju da ih liječnici stalno provjeravaju, za što oni najvjerojatnije nemaju vremena.	

DMS omogućuje redovitu komunikaciju između liječnika i bolesnika i pravodobne intervencije ako je to potrebno. Liječnik više ne treba ovisiti o izjavama bolesnika o uzimanju lijeka, već preko DMSa može vidjeti je li bolesnik uzeo propisani lijek u točno vrijeme. Međutim, postoje brojni etički problemi vezani uz primjenu DLoVa.

DLovima su osmišljeni s ciljem svakodnevnog praćenja bolesnika i poboljšanja adherencije. Međutim, za sada postoji malo dokaza o utjecaju Abilify MyCite na adherenciju. Potrebno je provesti još kliničkih ispitivanja s naglaskom na praćenje adherencije, procjenu kvalitete života i kliničkih ishoda pri uzimanju DLoVa s obzirom na to da takvih istraživanja nedostaje. Potrebna je temeljita edukacija liječnika i bolesnika o DLovima.



Digital drugs – advanced formulations aimed to enhance the adherence to therapy of mental diseases

E. Paar, M. Jug

Abstract Mental disorders are the leading global cause of mortality and morbidity. Pharmacological therapy represents the basis for the treatment of mental disorders and medication adherence is extremely important due to long-term treatment and serious consequences if the treatment is stopped prematurely. Intentional and unintentional non-adherence to antipsychotics is the main problem in the treatment of schizophrenia, which occurs due to the serious side effects of antipsychotics and because the patient is unaware of the illness. The first approved digital medication Abilify MyCite contains the antipsychotic aripiprazole as the active substance. It represents the digital medicine system which contains a tablet with an ingestible sensor and active substance, a wearable patch, an application on a smartphone and a web portal. It works on the principle of transmitting the digital signal from the sensor to the wearable patch when the sensor comes into contact with gastric fluid. Data on drug ingestion, as well as other data on health and life habits, are stored on the web portal and become available to the doctor and other individuals, to whom the patient grants access. Another digital system in research is the ID-Cap system, with a sensor built in the capsule. It works on the principle of transmitting a low-intensity radio signal to a reading device when the capsule comes into contact with gastric fluid. AiCure is a visual recognition system that records video and uses facial image analysis to verify that the patient has taken the prescribed medication. Digital medicine systems have been developed to improve adherence, thereby providing better therapy outcomes and reduced healthcare costs. However, there is no clinical evidence confirming that digital medications can consistently monitor medication ingestion in real-time or improve adherence. Furthermore, digital medications are accompanied by several ethical issues such as the negative impact on patient autonomy and privacy, the subjective feeling of coercion and control, the disturbed trust in the relationship between doctor and patient and the impact of pharmaceutical companies on the doctor. Further clinical research should be conducted with an emphasis on assessing the adherence and quality of life of patients taking digital medications. Also, doctors and patients should be educated about digital medications.

1. Dening TJ, Rao S, Thomas N, Prestidge CA. Oral nanomedicine approaches for the treatment of psychiatric illnesses. *J Control Release*. 2016; 223:137–156.
2. <https://www.singlecare.com/blog/news/mental-health-statistics/>, datum pristupa: 3.7.2021.
3. Medic G, Higashi K, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, Kahn RS. Dosing frequency and adherence in chronic psychiatric disease: systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9(1):119–131.
4. Greene M, Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication adherence or discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ*. 2018; 21(2):127–134.
5. Jimmy B, Jose J. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. *Oman Med J*. 2011; 26(3):155–159.
6. Granger BB, Bosworth H. Medication Adherence: Emerging Use of Technology. *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26(4):279–287.
7. Siegel SJ. Extended Release Drug Delivery Strategies in Psychiatry: Theory to Practice. *Psychiatry*. 2005; 2(6):22–31.
8. Shirley M, Perry CM. Aripiprazole (ABILIFY MAINTENA*): A review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia. *Drugs*. 2014; 74(10):1097–1110.
9. Flore J. Ingestible sensors, data, and pharmaceuticals: Subjectivity in the era of digital mental health. *New Media Soc*. 2021; 23(7):2034–2051.
10. Vallejos X, Wu C. Digital Medicine: Innovative Drug-Device Combination as New Measure of Medication Adherence. *J Pharm Technol*. 2017; 33(4):137–139.
11. Martani A, Geneviève LD, Poppe C, Casonato C, Wangmo T. Digital pills: a scoping review of the empirical literature and analysis of the ethical aspects. *BMC Med Ethics*. 2020; 21(1):1–13.
12. Papola D, Gastaldon C, Ostuzzi G. Can a digital medicine improve adherence to antipsychotic treatment? *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018; 27(3):227–229.
13. <http://www.info-farmacia.com/actualidad/desarrollo-y-conciencia-social/technology-at-the-service-of-therapeutic-compliance/>, datum pristupa: 1.7.2021.
14. Diedericks H. Digital Pills and Promises: Ethical Regulation of Digital Medication. *Proceedings of the 9th International Conference on Digital Public Health*. 2019; 63–67.
15. Plowman RS, Peters-Strickland T, Savage GM. Digital medicines: clinical review of the safety of tablets with sensors. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17(9):849–852.
16. <https://www.livescience.com/60963-how-does-digital-pill-work-abilify.html>, datum pristupa: 16.8.2021.
17. Goold I. Digital tracking medication: big promise or Big Brother? *Law Innov Technol*. 2019; 11(2):203–230.
18. <https://www.abilifymycite.com>, datum pristupa: 25.7.2021.

19. Cosgrove L, Karter JM, McGinley M, Morrill Z. Digital Phenotyping and Digital Psychotropic Drugs: Mental Health Surveillance Tools That Threaten Human Rights. *Health Hum Rights*. 2020; 22(2):33–39.
20. El Hadidi S, Rosano G. Evidence beyond the digital medication pill. *Eur Heart J*. 2020; 6(2):72–74.
21. Flores GP, Peace B, Carnes TC, Baumgartner SL, Buffkin DE, Euliano NR, Smith LN. Performance, Reliability, Usability, and Safety of the ID-Cap System for Ingestion Event Monitoring in Healthy Volunteers: A Pilot Study. *Innov Clin Neurosci*. 2016; 13(9–10):12–19.
22. Van Biesen W, Decruyenaere J, Sideri K, Cockbain J, Sterckx S. Remote digital monitoring of medication intake: methodological, medical, ethical and legal reflections. *Acta Clin Belg*. 2019; 76(3):209–216.
23. Swartz AK. Smart Pills for Psychosis: The Tricky Ethical Challenges of Digital Medicine for Serious Mental Illness. *Am J Bioeth*. 2018; 18(9):65–67.
24. Rosenbaum L. Swallowing a Spy – The Potential Uses of Digital Adherence Monitoring. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):101–103.
25. Klugman CM, Dunn LB, Schwartz J, Cohen IG. The Ethics of Smart Pills and Self-Acting Devices: Autonomy, Truth-Telling, and Trust at the Dawn of Digital Medicine. *Am J Bioeth*. 2018; 18(9):38–47.

Primljeno 8. listopada 2021.