

# Terapijski problemi u hospitaliziranih bolesnika s plućnim bolestima

---

**Marčić, Antonia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:941150>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Antonia Marčić**

**Terapijski problemi u hospitaliziranih bolesnika  
s plućnim bolestima**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Klinici za plućne bolesti Jordanovac Kliničkog bolničkog centra Zagreb i u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Andree Vukić Dugac i doc. dr. sc. Maje Ortner Hadžabić.

*Zahvaljujem se svojim mentoricama doc.dr.sc. Andrei Vukić Dugac i doc.dr.sc. Maji Ortner Hadžabić na ovoj prilici te stručnom vodstvu, izdvojenom vremenu, svim savjetima i srdačnosti.*

*Vaš topli i ohrabrujući pristup značio je mnogo.*

*Hvala mojoj obitelji na svemu, a najviše mom bratu Roku koji uvijek ima pravu riječ za poticaj.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Koncept ljekarničke skrbi i uloga ljekarnika .....	1
1.2. Terapijski problemi .....	2
1.3. Kategorizacija terapijskih problema .....	3
1.4. Učestalost terapijskih problema u populaciji.....	5
1.5. Plućne bolesti .....	7
1.6. Kronična opstruktivna plućna bolest .....	8
1.6.1. Definicija i karakteristike bolesti.....	8
1.6.2. Epidemiologija.....	9
1.6.3. Etiologija .....	9
1.6.4. Patofiziologija.....	10
1.6.5. Dijagnoza i klasifikacija KOPB-a.....	11
1.6.6. Liječenje KOPB-a.....	13
1.7. Pneumonija.....	16
1.7.1. Etiologija .....	16
1.7.2. Klinička slika .....	17
1.7.3. Procjena težine bolesti i liječenje .....	17
1.8. Terapijski problemi u bolesnika s plućnim bolestima .....	19
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	21
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	22
3.1. Ispitanici.....	22
3.2. Protokol.....	22
3.3. Sažeti upitnik o lijekovima .....	24
3.3.1. Prilagodba instrumenta.....	26
3.4. Statistička analiza .....	28
<b>4. REZULTATI</b> .....	29
4.1. Ispitanici.....	29
4.2. Terapijski problemi .....	36
4.3. Interakcije lijekova .....	39
4.4. Analiza BMQ upitnika.....	41
<b>5. RASPRAVA</b> .....	43
5.1. Opće karakteristike ispitanika .....	43

5.2. Terapijski problemi .....	45
5.2.1. Sigurnost.....	46
5.2.2. Indikacija .....	50
5.2.3. Učinkovitost .....	53
5.2.4. Adherencija.....	55
5.2.5. Interakcije lijekova.....	57
<b>6. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>58</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>59</b>
<b>8. SAŽETAK/SUMMARY .....</b>	<b>66</b>
<b>9. PRILOZI .....</b>	<b>68</b>
<b>10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD .....</b>	<b>78</b>

## Popis tablica

Tablica 1. Kategorije terapijskih problema prema .....	4
Tablica 2. Sustav CURB-65: broj bodova, mjesto liječenja i smrtnost .....	18
Tablica 3. Tvrdnje pojedinih procjena upitnika i konstruiranje ARS-a.....	25
Tablica 4. Opće karakteristike ispitanika .....	29
Tablica 5. Dijagnoze prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti, MKB-10..	30
Tablica 6. Zastupljenost lijekova prema ATK klasifikaciji .....	33
Tablica 7. Najčešće propisane skupine lijekova prema ATK klasifikaciji .....	33
Tablica 8. Prikaz zastupljenosti propisanih lijekova s djelovanjem na dišni sustav.....	34
Tablica 9. Zastupljenost pojedinih vrsta inhalera .....	35
Tablica 10. Terapijski problemi i njihovi uzroci s primjerima .....	37
Tablica 11. Terapijski problemi povezani s interakcijama.....	39
Tablica 12. Najučestaliji lijekovi koji su sudjelovali u potencijalnim interakcijama .....	40
Tablica 13. Prikaz bolesnika prema indeksu tjelesne mase.....	40
Tablica 14. Prikaz udjela ispitanika prema bodovima ljestvice adherencijskog rizika .....	42

## Popis slika

Slika 1. Klasifikacija bronhoopstrukcije i alat za procjenu ABCD skupina .....	12
Slika 2. Farmakoterapijske opcije za inicijalno liječenje bolesnika .....	15
Slika 3. Raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta .....	32
Slika 4. Dijagram zastupljenosti lijekova po skupinama ATK klasifikacije.....	32
Slika 5. Učestalost terapijskih problema i njihovih uzroka.....	36
Slika 6. Procjena adherencije režimu doziranja.....	41

## 1. UVOD

Vrijeme brzih promjena, razvoj značajnog broja novih lijekova, stalni rast potrošnje lijekova i inovacije u zdravstvu svakodnevno donose nove izazove zdravstvenim djelatnicima, posebice u području osiguravanja kvalitete i racionalne upotrebe lijekova. Rastući troškovi zdravstvenih sustava, nedostatak ljudskih resursa u zdravstvenom sektoru, opterećenje bolestima te promjenjivo socijalno, tehnološko, ekonomsko i političko okruženje otežavaju pružanje kvalitetnih zdravstvenih usluga i zahtijevaju pametna rješenja. Jedan od velikih izazova je racionalna potrošnja lijekova koja obuhvaća ispravnu primjenu najboljeg lijeka za svakog bolesnika, u ispravnoj dozi i u odgovarajućem trajanju. Ljekarnička skrb i timski rad zdravstvenih djelatnika kao pristup bolesniku dobri su modeli u ostvarivanju boljih ishoda liječenja.

Mnogo je javnozdravstvenih problema, a među njima su se našle i bolesti pluća koje zahtijevaju značajnu pažnju. Disanje i zdravlje naših pluća uzimamo zdravo za gotovo, a ona su vitalni organ koji je posebno izložen infekcijama i ozljedama. Osvještavanje o zdravlju pluća nužno je kako bi donositelji odluka u zdravstvenom sektoru radili na programima prevencije i kontrole u svim zemljama.

### 1.1. Koncept ljekarničke skrbi i uloga ljekarnika

Dugo je uloga ljekarnika bila usmjerena samo na pripremu magistralnih pripravaka i opskrbu te izdavanje lijekova i medicinskih proizvoda, no zadnjih pedesetak godina, sve više se naglašava pristup koji u samom središtu ima bolesnika i njegove potrebe. Koncept ljekarničke skrbi definiran je sedamdesetih godina prošlog stoljeća, te je prepoznat kao važna sastavnica ljekarničke prakse, uz farmaciju temeljenu na dokazima, skrb kroničnih bolesnika, samoliječenje, kliničku farmaciju te farmakovigilanciju. Prema jednoj od najranijih definicija iz 1975., ljekarnička skrb odnosi se na „*skrb koju je bolesniku potrebno pružiti, a osigurat će sigurnu i racionalnu primjenu lijekova*“ (Mikeal i sur., 1975). Hepler i Strand opisali su 1990. godine ljekarničku skrb „*preuzimanjem odgovornosti za pružanje skrbi o bolesniku vezano uz njegovu terapiju s ciljem postizanja određenih terapijskih ishoda koji poboljšavaju kvalitetu života bolesnika.*“ Preuzimanje odgovornosti za individualne terapijske potrebe bolesnika zahtijeva nova znanja, vještine kao i inovativne ideje, a omogućava da uloga ljekarnika kao stručnjaka za lijekove napokon dođe do izražaja (Sleath i sur., 1998). Ciljevi kojima se teži su

ublažavanje i uklanjanje simptoma, liječenje bolesti ili usporavanje njenog tijeka, kao i njena prevencija. Kasnije je Cipolle sa suradnicima (2004) redefinirao ovu filozofiju kao „*praksu u čijem je središtu bolesnik*“. Ove definicije naglašavaju odgovornost i ljekarnika i bolesnika te njihovu interakciju i dobru komunikaciju kao ključ u postizanju terapijskih ciljeva (Hepler i Strand, 1990; Palaian i sur., 2005; Hudson i sur., 2007). Ljekarnička skrb zahtijeva suradnju zdravstvenih djelatnika u dizajniranju, implementaciji i praćenju terapijskog plana kako bi specifični ciljevi bili ostvarivi. Važnu aktivnost predstavlja utvrđivanje potencijalnih i stvarnih terapijskih problema te njihovo rješavanje i prevencija (Hepler i Strand, 1990).

U Hrvatskoj je uloga 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*“. Prema Zakonu, provođenje ljekarničke skrbi obuhvaća racionalizaciju troškova za određene terapijske protokole, unaprjeđivanje farmakoterapijskih postupaka i postizanje terapijskih ciljeva, kao i praćenje te izbjegavanje nuspojava lijekova. Potrebno je izbjeći interakcije, terapijsko dupliciranje ili pojave alergija, a ljekarnik bi trebao skrbiti o bolesnikovom pridržavanju terapijskim protokolima i poboljšati učinak kliničkog liječenja uz provođenje preventivnih mjera očuvanja i zaštite zdravlja (<https://www.zakon.hr/>).

## 1.2. Terapijski problemi

„*Terapijski problem svaki je neželjeni događaj koji je bolesnik iskusio, a uključuje farmakoterapiju i ometa postizanje željenih terapijskih ciljeva. Neriješeni terapijski problem može imati nepovoljne kliničke posljedice, a njegovo rješavanje zahtijeva stručnu prosudbu*“ (Cipolle i sur., 2012).

Pojam terapijskog problema razlikujemo od medikacijske pogreške koja ima uži smisao i predstavlja propust u medikacijskom ciklusu koji se mogao izbjeći, a potencijalno dovodi do neispravnog korištenja lijeka te može naštetiti bolesniku (<https://www.nccmerp.org>). Primjerice, alergijske reakcije nepredvidive su prirode i ne nastaju zbog neispravnog korištenja lijeka pa stoga ne predstavljaju medikacijsku pogrešku, ali jesu definirane kao terapijski problem. Terapijski problem može se manifestirati kao simptom, bolest ili



laboratorijska vrijednost izvan referentnog intervala, a može biti fiziološki, psihološki, sociokulturološki ili ekonomski uvjetovan (Cipolle i sur., 2012).

Kako bi mogli uspješno utvrditi, riješiti i prevenirati terapijske probleme, potrebno je prikupiti detaljnu medikacijsku povijest koja uključuje podatke o svim lijekovima u terapiji, njihovoj dozi 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).

### **1.3. Kategorizacija terapijskih problema**

Zbog rastućeg broja dostupnih lijekova, bolje dijagnostike, otkrivanja novih bolesti i starenja stanovništva, broj bolesnika u zdravstvenom sustavu je u svakodnevnom porastu, što može zdravstvenim djelatnicima stvoriti osjećaj beskonačnosti mogućih terapijskih problema. Iz tog razloga je definiran i strukturirani pristup klasifikacije terapijskih problema neophodan i olakšava zadatak zdravstvenih djelatnika.

Više je različitih kategorizacija terapijskih problema opisanih u literaturi, a većina ih prati pristup s četiri velike kategorije koji su prvotno opisali Strand i suradnici (1990). Među poznatijim klasifikacijama su ABC sustav s farmakovigilancijskim gledištem, Granada konsenzus, NCC-MERP (*National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*), PCNE (*Pharmaceutical Care Network Europe*), PI-Doc (*Problem-intervention documentation*), Hanlon, Krska i sur., Mackie (Van Mil i sur., 2004).

U našem istraživanju je korištena prilagođena klasifikacija prema Cipolle i suradnicima iz 2012. godine kojom se svi terapijski problemi mogu svrstati u sedam kategorija koje su dio četiri velike skupine terapijskih problema, odnosno indikacije, učinkovitosti, sigurnosti i adherencije (Tablica 1). Prve dvije kategorije terapijskih problema povezane su s indikacijom lijeka. Treća i četvrta kategorija odnose se na učinkovitost, a peta i šesta na sigurnost. Sedma kategorija utvrđuje adherenciju bolesnika. Upravo ovaj redoslijed procjene problema koji prvo provjerava indikaciju lijeka, zatim učinkovitost, sigurnost i na kraju adherenciju, značajan je jer opisuje racionalni postupak donošenja odluka pri upravljanju farmakoterapijom. Možemo uočiti da prvih šest kategorija opisuje terapijske probleme koje bolesnik osjeti zbog djelovanja terapije na njegovo zdravlje, a sedma kategorija, adherencija, rezultat je djelovanja bolesnika, odnosno njegove volje ili sposobnosti da lijekove uzima

onako kako su mu propisani. Ukoliko kod bolesnika nije identificiran niti jedan terapijski problem, i dalje je potrebno kreirati plan ljekarničke skrbi i nastaviti pratiti bolesnika (*follow up*) kako bi se osiguralo postizanje terapijskih ciljeva te pravovremeno uočilo moguće nove terapijske probleme. Ova kategorizacija nije specifična za određene skupine bolesnika ili mjesto pružanja zdravstvene zaštite, kao ni za stupanj obrazovanja zdravstvenog djelatnika. Kategorije terapijskih problema primjenjive su i za bolesnike koji dolaze podići svoju terapiju u ljekarnu, kao i za hospitalizirane bolesnike, kod kojih će prioritet uvođenja intervencija vjerojatno biti viši. Kako bi rješavanje terapijskog problema bilo učinkovito, potrebno je utvrditi i navesti sve sastavnice terapijskog problema.

Tablica 1. Kategorije terapijskih problema prema Cipolle i suradnicima, 2012.

<b>Vrsta terapijskog problema</b>	<b>Mogući uzroci terapijskog problema</b>
Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)	Neliječeno stanje Potreba za sinergističkim djelovanjem Potreba za prevencijom
Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)	Nema medicinske indikacije Ovisnost o drogi, alkoholu ili pušenju uzrokuje problem Nefarmakološke mjere prikladnije Duplikacija terapije Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći
Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)	Neprikladan oblik lijeka Prisutna kontraindikacija Bolesnikovo stanje ne reagira na lijek Lijek nije indiciran za to stanje Dostupan je učinkovitiji lijek
Preniska doza (UČINKOVITOST)	Neučinkovita doza (preniska) Potrebno dodatno praćenje (kliničkih ili laboratorijskih parametara kako bi se utvrdilo je li doza preniska) Prerijetka učestalost primjene lijeka Prekratko trajanje primjene lijeka Neispravno čuvanje lijeka Neodgovarajući put ili metoda primjene lijeka Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
Nuspojava lijeka (SIGURNOST)	Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu Lijek nije siguran za bolesnika s obzirom na njegove rizične čimbenike Interakcija koja nije ovisna o dozi

	Neodgovarajući put ili metoda primjene lijeka Alergijska reakcija Prebrzi porast/smanjenje doze
Previsoka doza (SIGURNOST)	Previsoka doza Potrebno dodatno praćenje (kliničkih ili laboratorijskih parametara kako bi se utvrdilo je li doza previsoka) Prečesta primjena lijeka Predugo trajanje primjene lijeka Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
Nedherencija (SURADLJIVOST)	Lijek nije dostupan Bolesnik si ne može priuštiti lijek Bolesnik zaboravlja Bolesnik ne može progutati/primijeniti lijek Bolesnik ne razumije upute Bolesnik svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan

#### 1.4. Učestalost terapijskih problema u populaciji

Prema podacima prikupljenim uslugom upravljanja farmakoterapijom (engl. *Medication management service*, MMS), u periodu od 2006. do 2010. godine na 22,694 ispitanika, utvrđeno je i riješeno ukupno 88,556 terapijskih problema. Podatci su preuzeti iz baza podataka, a terapijski problemi praćeni su prema kategoriji, uzroku te intervencijama koje su bile poduzete, a zabilježeno je i vrijeme koje je bilo potrebno za provođenje intervencije. Sustav zdravstvenog osiguranja dokumentirao je i uštede realizirane ovim uslugama. Zabilježena su u prosjeku četiri terapijska problema po osobi, a čak 85% bolesnika imalo je jedan ili više terapijskih problema u nekom trenutku tijekom pružanja usluge upravljanja farmakoterapijom, 27% imalo je pet ili više terapijskih problema, a kod 10% ispitanika zabilježeno je čak deset ili više terapijskih problema. Ovako velik broj terapijskih problema ukazuje na iznimnu potrebu za jačim prožimanjem ljekarničke skrbi u sveukupno zdravlje stanovništva.

Najviše terapijskih problema, odnosno više od trećine bilo je u kategoriji *Potrebe za uvođenjem dodatne terapije* (34%), a odmah iza toga, gotovo četvrtina terapijskih problema bila je uzrokovana *Preniskom dozom lijeka* (23%), dok je 14% problema bilo u kategoriji *Adherencije*. Najčešći problem odnosio se na potrebu za cijepljenjem u svrhu prevencije influence i pneumokoka, što je od velike važnosti za bolesnike s plućnim bolestima i drugim

komorbiditetima.. Sljedeći najučestaliji problem bile su preniske doze lijekova koje otežavaju postizanje terapijskih ciljeva. Subdoziranost i nepropisivanje terapije skupi su problemi zdravstvenih sustava diljem svijeta, a zabrinjava činjenica da se subdoziranost očekuje kod skoro svih bolesnika kojima je pružena usluga upravljanja farmakoterapijom. Stoga je važno istaknuti da preporučene terapijske doze predstavljaju samo inicijalne smjernice te da klinička praksa zahtijeva titraciju doze za svakog bolesnika ponaosob ovisno o njegovim komorbiditetima i drugim rizičnim čimbenicima. Ova činjenica slikovito se prikazuje sljedećim izrazom: „*Lijekovi nemaju doze, ljudi imaju doze*“. Primjenom neučinkovitih doza, tegobe bolesnika će se nastaviti i bolesnik će biti primoran ponovno tražiti liječničku uslugu što dovodi do uzaludnih troškova zdravstvenog sustava.

Cipolle i suradnici su u svom istraživanju uočili pozitivan utjecaj ljekarničke skrbi na bolesnikovu adherenciju. Kod bolesnika kojima je pružena usluga upravljanja farmakoterapijom, 14% terapijskih problema bilo je uzrokovano neadherencijom, što uvelike odudara od rezultata objavljenih u stručnoj literaturi gdje se stopa neadherencije ili nesuradljivosti kretala između 40 i 60%, ovisno o karakteristikama ispitanika i kompleksnosti režima doziranja. Neadherencija je definirana kao bolesnikova nemogućnost ili svjesna odluka da ne prati propisani režim doziranja, za kojeg praktičar smatra da je ispravno indiciran, učinkovit i siguran. Mnogo je uzroka neadherencije, a uloga zdravstvenog djelatnika je da ih otkrije i ponudi rješenja. Ključno je razumjeti da ukoliko bolesnik prestane koristiti lijek zbog neučinkovitosti ili nuspojava, tada nije riječ o problemima *adherencije*, već o problemima *učinkovitosti* i *sigurnosti*. Dosta je napora uloženo u istraživanje čimbenika koji utječu na adherenciju i utvrđeno je da društveni čimbenici poput dobi, spola, rase, društvene klase, bračnog statusa ili religije imaju malen utjecaj na adherenciju. S druge strane, dokazano je da razumijevanje uputa i pozitivan stav o ishodima liječenja mogu imati značajan utjecaj na pravilnu upotrebu lijekova. Bolesnici procjenjuju prednosti i nedostatke korištenja lijekova, moguće rizike i dobrobiti i mijenjaju svoje ponašanje u skladu s donesenim zaključcima, što rezultira boljim ili lošijim ishodima liječenja. Stoga bi ljekarnici uvijek trebali imati na umu koliko je važno upute i sve važne informacije prenijeti bolesnicima što jasnije uz izbjegavanje stručne terminologije. U spomenutom istraživanju Cipolle i suradnika, 11% ispitanika je izjavilo da ne razumije upute. Među lijekovima za koje ispitanici nisu razumjeli upute za korištenje, na prva dva mjesta našli su se inhalacijski lijekovi, i to na prvom mjestu salbutamol te kombinacija flutikazona i salmeterola na drugom mjestu. Ovaj podatak naglašava potrebu za edukacijom bolesnika o pravilnoj upotrebi inhalera i redovitoj provjeri ispravnosti inhalacijske tehnike jer kada je riječ o bolesnicima s plućnim bolestima, upravo je

dobra adherencija ključ prema boljim terapijskim ishodima. Neki ispitanici (8%) svjesno su odlučili ne uzimati lijek onako kako im je bio propisan. U takvim situacijama, praktičari su predložili drugi lijek koji je bolesnik pristao koristiti. Kod 9% ispitanika zabilježena je neadherencija zbog prevelikih troškova liječenja. Tada je bolesnicima predložena supstitucija koja im je bila financijski prihvatljivija. Kod 5% ispitanika zaboravljanje terapije je uzrokovalo neadherenciju.

Prema rezultatima istraživanja, 19% ispitanika smatralo je da uzima *neučinkovitu terapiju*. Kod izbora lijekova, potreban je oprez jer ponekad lijekovima prvog izbora neće biti ostvaren željeni učinak i zato je bitno provoditi redovito praćenje bolesnika, kao i najnovijih znanstvenih spoznaja i stručne literature. *Nuspojavu neovisnu o dozi* osjetilo je 26,5% ispitanika, a 14,6% ispitanika uzimalo je *previsoke doze* lijekova. Ključno je razlikovati uzroke neželjenih učinaka lijekova jer je u slučaju nuspojave potrebno ukinuti terapiju, a ako su previsoke doze u pitanju, potrebno je samo smanjiti dozu lijeka (Cipolle i sur., 2012).

## 1.5. Plućne bolesti

Pluća su najizloženiji unutarnji organ i u zadnjih 150 godina bila su često u središtu invaliditeta i smrti. Bolesti se mijenjaju, neke nestaju, neke nove se pojavljuju, a kroz taj proces stječu se nova znanja. Upala pluća nije poštedjela ni slavne osobe tijekom povijesti. Od nje su umrli Sir Francis Bacon, Rene Descartes te Lav Tolstoj. Sredinom 19. stoljeća krenula je industrijska proizvodnja cigareta koja je uz azbest i druge tvorničke kemikalije potaknula pojavu karcinoma pluća, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) i intersticijske bolesti pluća. Španjolska gripa usmrtila je između 50 i 100 milijuna ljudi 1918. godine (Geddes, 2016), a virusi i danas pokazuju svoju snagu jer se trenutno borimo s pandemijom COVID-19 koju uzrokuje SARS-CoV-2 virus.

Danas plućne bolesti predstavljaju ogroman svjetski zdravstveni problem, a pet glavnih bolesti dišnog sustava, odnosno KOPB, pneumonija, astma, karcinom pluća i tuberkuloza, odgovorne su za petinu smrtnih slučajeva diljem svijeta. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2016. godine, KOPB i infekcije donjeg respiratornog sustava bile su treći i četvrti uzrok smrti u svijetu (<https://www.who.int/>), a uzrokovale su barem 6 milijuna hospitalizacija godišnje u Europskoj Uniji (EU).

Plućne bolesti uzrokuju invalidnost i preranu smrt, a osim toga predstavljaju i veliko ekonomsko opterećenje zbog visokih troškova u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, bolničkoj

skrbi i liječenju, te smanjenoj produktivnosti oboljelih. Prema procjeni Europske zaklade za pluća (*European Lung Foundation, ELF*) iz 2013. godine, ukupni trošak bolesti dišnog sustava u EU premašivao je 380 milijardi eura, a 300 milijardi eura izgubljeno je zbog 5,2 milijuna godina života prilagođenih invalidnosti (<http://www.europeanlung.org/>).

## **1.6. Kronična opstruktivna plućna bolest**

### **1.6.1. Definicija i karakteristike bolesti**

KOPB je prema najnovijim smjernicama Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (GOLD, eng. *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) definiran kao učestala, progresivna bolest karakterizirana ustrajnim respiratornim simptomima i ograničenjem protoka zraka kao posljedice abnormalnosti dišnih putova i alveola. Uzrokom se smatra kompleksna interakcija dugotrajne izloženosti štetnim česticama i plinovima te genetike pojedinca, hiperosjetljivosti dišnih puteva i čimbenika koji su mogli uzrokovati slabiji razvoj pluća u djetinjstvu.

Prethodno je definicija KOPB-a uključivala pojmove emfizema i kroničnog bronhitisa, no radi se o karakteristikama bolesti koje se mogu javiti zasebno ili zajedno, a u kojoj mjeri, individualne su razlike svakog bolesnika. Emfizem opisuje patološku destrukciju stijenke alveola i redovito se pogrešno koristi kao klinički pojam. Ova patološka pojava može biti prisutna kod bolesnika iako se simptomi još nisu manifestirali. Kronični bronhitis opisan je prisutnošću kašlja i produkcije sputuma barem tri mjeseca u dvije uzastopne godine i pojam je koji je klinički i epidemiološki koristan, no prečesto korišten. Najvažnije je prepoznati da kronični respiratorni simptomi mogu biti prisutni i uz normalnu spirometriju, a obično prethode razvoju bronhoopstrukcije i akutnih respiratornih događaja (GOLD 2020.)

### 1.6.2. Epidemiologija

Procjenjuje se da je 2015. godine KOPB uzrokovao gotovo 3,2 milijuna smrtnih slučajeva na globalnoj razini, a očekuje se da bi do 2060. godine godišnji broj umrlih mogao narasti na 5,4 milijuna. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) iz 2019. godine, mortalitet vezan uz kronične bolesti donjeg dišnog sustava iznosio je 3,7% što je sveukupno bio sedmi uzrok smrti (<http://www.hzjz.hr/>). Zabrinjavajući je podatak da je oko 90% smrti uzrokovanih KOPB-om iz zemalja s niskim i srednje visokim dohotkom gdje je glavni rizični čimbenik obolijevanja izloženost zagađenjima zraka u zatvorenim prostorima, poput upotrebe goriva od biomase za kuhanje i grijanje (<https://www.europeanlung.org/>). Nedostatna dijagnostika smanjuje točnost podataka o smrtnosti, i iako je KOPB često primarni uzrok smrti, često bude izostavljen ili naveden kao komorbiditet koji je pridonio smrti.

KOPB je vrlo ograničavajuća bolest, što ima velik utjecaj na kvalitetu života. Procijenjeno je da je 2015. godine bila odgovorna za 63,8 milijuna DALY-a, odnosno prilagođenih godina života s dizabilitetom (engl. *disability adjusted life years*), u čiji izračun ulaze izgubljene godine života radi prijevremene smrti i godine onesposobljenosti uslijed bolesti (Kassebaum i sur., 2015). KOPB je u Hrvatskoj predstavljao 3,1% svih DALY-a te je bio šesti vodeći uzrok opterećenja bolestima u Hrvatskoj (<http://www.hzjz.hr/>).

Ova bolest predstavlja veliki javnozdravstveni izazov i ekonomsko opterećenje. Procijenjeno je da je 6% troškova zdravstvenog sustava EU predviđeno za liječenje respiratornih bolesti, a čak 56% tih troškova odnosilo se na liječenje KOPB-a (<https://www.europeanlung.org/>).

### 1.6.3. Etiologija

Iako su neka longitudinalna istraživanja pratila populacije čak i do 20 godina, do danas nisu provedena istraživanja progresije ove bolesti od samih početaka, uključujući prenatalno i perinatalno razdoblje života, a postoje naznake da bi upravo ta razdoblja mogla utjecati na budući rizik razvoja KOPB-a. Stoga je trenutno razumijevanje rizičnih faktora obolijevanja i dalje nepotpuno. Smatra se da je KOPB rezultat kompleksne interakcije genetike i okolišnih čimbenika, od kojih se pušenje cigareta navodi kao glavni čimbenik. Unatoč tome, manje od 50% pušača oboli od KOPB-a tijekom života. Iako je pušenje cigareta najviše istraženi rizični faktor, nije jedini jer i nepušači obolijevaju od ove bolesti. Unatoč tome, nepušači imaju

slabije simptome i blažu kliničku sliku kao i manju sistemsku upalu. Zanimljivo je da nepušači s kroničnom opstrukcijom dišnih puteva imaju jednak rizik obolijevanja od raka pluća ili kardiovaskularnih oboljenja kao i ispitanici bez opstrukcije. No, ti bolesnici imaju ipak veći rizik obolijevanja od pneumonije i smrti zatajenjem disanja. Spol primjerice može utjecati na status pušenja ili na izbor zanimanja što uzrokuje različitu izloženost okolišnim čimbenicima. U prošlosti su istraživanja pokazivala veću prevalenciju i smrtnost među muškarcima, no novija istraživanja pokazuju slične prevalencije što možemo objasniti time da su se navike pušenja s obzirom na spol vremenom promijenile. Postoje naznake da su žene čak i osjetljivije na utjecaj pušenja i zbog toga mogu razviti teži oblik bolesti istim izlaganjem pušenju (GOLD, 2020).

Socioekonomski status povezan je s težinom djeteta pri porodu koja ima utjecaj na rast i razvoj djetetovih pluća te FEV1 vrijednosti kasnije u odrasloj dobi. Više istraživanja utvrdilo je i značaj respiratornih infekcija na kasniji rizik od KOPB-a (GOLD, 2020).

Među genetskim faktorima navedena je teška hereditarna deficijencija alfa-1 antitripsina, cirkulirajućeg inhibitora serinskih proteaza. Također, pojedinačni geni koji kodiraju za matriksnu metaloproteinazu 12 i glutation S-transferazu povezani su sa smanjenom plućnom funkcijom i većim rizikom obolijevanja od KOPB-a. Duži životni vijek omogućuje i više vremena za izlaganje rizičnim čimbenicima. Astma bi mogla biti rizični čimbenik za razvoj KOPB-a. Rezultati jedne epidemiološke studije pokazali su da je rizik od KOPB-a bio 12 puta veći kod bolesnika s astmom, a u drugoj longitudinalnoj studiji dokazano je da je kod djece s astmom kasnije u mladoj odrasloj dobi spirometrijski utvrđena opstrukcija karakteristična za KOPB kod oko 11% ispitanika (GOLD, 2020).

Kako bi bolje razumjeli poveznice i interakcije rizičnih čimbenika, potrebna su daljnja istraživanja.

#### **1.6.4. Patofiziologija**

Najznačajniji mehanizmi patogeneze nastanka KOPB-a su kronični upalni odgovor, oksidacijski stres i neravnoteža proteaza i antiproteaza. Modificirani upalni odgovor potaknut je izloženošću iritansima poput dima cigarete, a mehanizam uključuje aktivaciju alveolarnih makrofaga koji oslobađaju medijatore upale i pokreću kemotaksiju neutrofila. Ostale zastupljene upalne stanice su citotoksični T-limfociti i pomagački Th1, Th17 te ILC3 stanice. Osim toga, zabilježena je i smanjena transkripcija faktora *Nrf2* koji regulira antioksidativne



gene i rezultira redukcijom endogenih antioksidansa. Dosta je dokaza o neravnoteži proteaza i antiproteaza u plućima bolesnika, što dovodi do povećane razgradnje ekstracelularnog matriksa i vezivnog tkiva pluća. Ovi procesi rezultiraju oštećenjem mukocilijarnog epitela, edemom sluznice, hipersekrecijom sluzi i bronhoopstrukcijom, što dodatno pogoduje kolonizaciji patološkim mikroorganizmima.

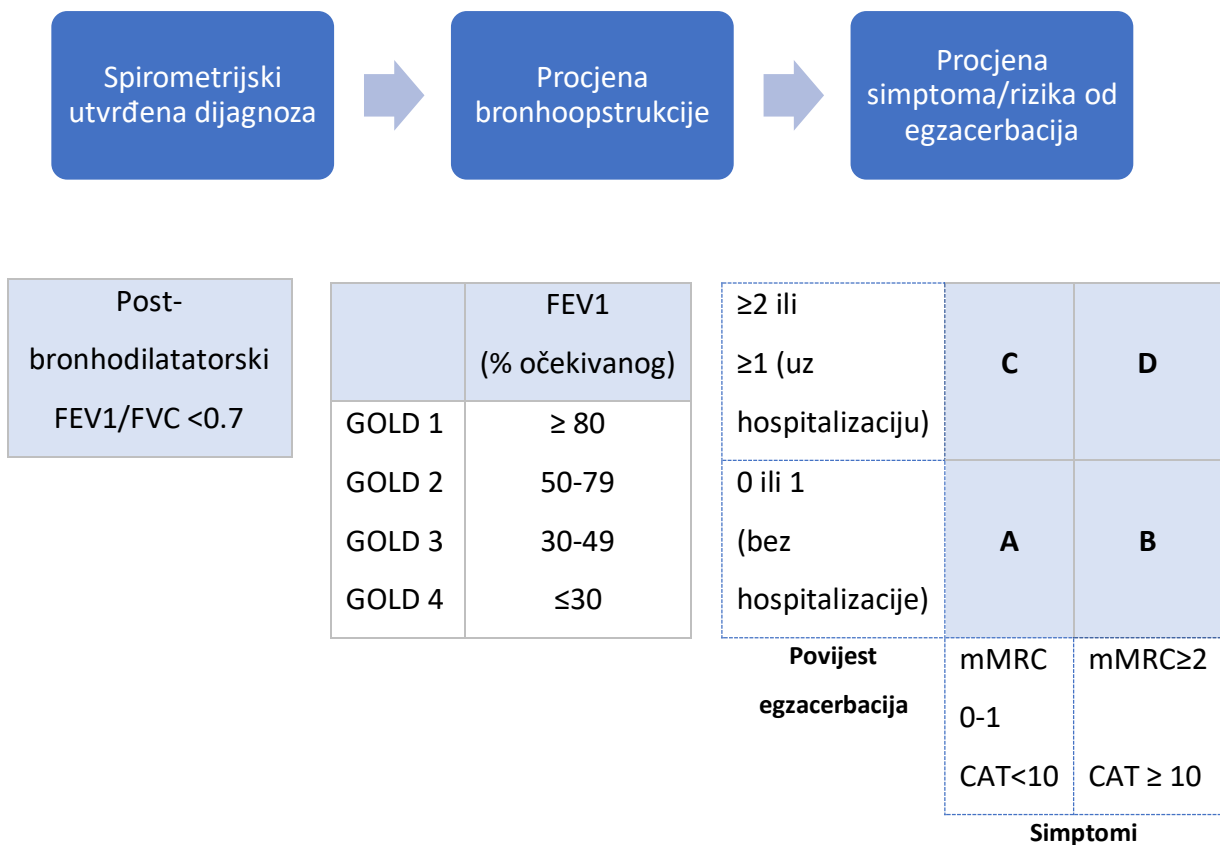
Egzacerbacije respiratornih simptoma mogu biti potaknute respiratornim infekcijama, okolišnim zagađivačima ili nepoznatim uzročnicima, a karakterizirane su pojačanim upalnim odgovorom, smanjenim ekspiratornim protokom zraka i povećanom dispnejom. Bitno je imati na umu da KOPB nije izolirana bolest i da većina bolesnika ima konkomitantne kronične bolesti. Smanjeni protok zraka u plućima i hiperinflacija mogu utjecati na funkciju srca i izmjenu plinova, a upalni medijatori u cirkulaciji mogu oslabiti skeletne mišiće i dovesti do kaheksije te pogoršati komorbiditete poput ishemijske bolesti srca, zatajenja srca, osteoporoze, normocitne anemije, dijabetesa i metaboličkog sindroma (Parker i sur., 2005, GOLD 2020).

### **1.6.5. Dijagnoza i klasifikacija KOPB-a**

Kod svih bolesnika koji su bili izloženi rizičnim faktorima, a imaju simptome dispneje, kroničnog kašlja, produkcije sputuma te povijest rekurentnih infekcija donjeg dišnog sustava, potrebno je provesti spirometrijsko testiranje, a bronhoopstrukcija se dokazuje vrijednostima omjera FEV1/FVC manjim od 0.70, nakon primjene bronhodilatatora. Forsirani ekspiracijski volumen (FEV1) je volumen zraka izdahnut forsiranim ekspirijem nakon maksimalnog inspirija i mjeri se u prvoj sekundi. FVC je forsirani vitalni kapacitet i najveća je količina zraka koja se nakon maksimalnog udaha može forsirano izdahnuti. Omjer ovih vrijednosti poznat je kao *Tiffeneauov indeks*, a snižene vrijednosti ukazuju na opstruktivne smetnje ventilacije (Pavičić i sur., 1991). Stupanj težine bronhoopstrukcije procjenjuje se s obzirom na vrijednosti FEV1, a razlikujemo četiri stadija KOPB-a (slika 1.).

Za procjenu zdravstvenog stanja bolesnika, koriste se upitnici, a Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest preporučuje CAT upitnik (eng. *COPD Assessment Test*) koji procjenjuje utjecaj bolesti na stanje i svakodnevni život bolesnika te mMRC upitnik (eng. *Modified British Medical Research Council Questionnaire*) koji mjeri utjecaj zaduhe na aktivnosti svakodnevnog života, osobito pokretljivost, pri čemu bolesnici mogu odrediti prag koji izaziva zaduhu (Smolčić i sur., 2016). Vrijednosti CAT testa manje od 10 označavaju

manje simptoma, dok mMRC 0-1 opisuje blagu dispneju, a rezultat jednak ili veći od 2, težu. Rizik od egzacerbacija određuje se na temelju povijesti egzacerbacija u protekloj godini. Pritom, odsutnost ili jedna egzacerbacija označava nizak rizik, a dvije ili više egzacerbacija te jedna koja je uzrokovala hospitalizaciju, visoki. Korištenje ovih upitnika omogućuje kategorizaciju bolesnika s KOPB-om (slika 1.) jer bolest nije moguće procijeniti isključivo spirometrijskim nalazom. Prema GOLD smjernicama, bolesnike je moguće podijeliti u četiri kategorije A, B, C i D s obzirom na težinu simptoma te povijest egzacerbacija, a liječenje bolesnika olakšano je ovakvim pristupom (GOLD, 2020).



Slika 1. Klasifikacija bronhoopstrukcije i alat za procjenu ABCD skupina  
Izvor: GOLD. Globalna strategija za dijagnozu, liječenje i prevenciju kronične opstruktivne plućne bolesti, 2020, <http://goldcopd.org/>

### 1.6.6. Liječenje KOPB-a

Liječenje KOPB-a uključuje nefarmakološke i farmakološke mjere. Nefarmakološke mjere odnose se na prestanak pušenja, cijepljenje protiv influence i pneumokoka te plućnu rehabilitaciju. Prestanak pušenja može imati značajan pozitivan utjecaj na tijek bolesti. Farmakoterapija uključuje nadomjesno liječenje nikotinom te suportivnu terapiju vareniklinom, bupropionom ili nortriptilinom. Nadomjesno liječenje nikotinom dostupno je u mnogim oblicima (žvakaće gume, inhaleri, transdermalni flasteri, sublingvalne tablete itd.) i pouzdano pomaže u odvikavanju od pušenja, no oprez je potreban ukoliko su prisutne kontraindikacije poput nedavnog infarkta miokarda ili moždanog udara. Kontroverzna je i primjena e-cigareta jer nije provedeno dovoljno istraživanja o njihovoj štetnosti i učinkovitosti u prestanku pušenja. Postoje i naznake da konzultacije sa zdravstvenim djelatnicima o prestanku pušenja mogu povećati stope prestanka, a danas su u Hrvatskoj aktualne i škole nepušenja.

Cijepljenje protiv influence i pneumokoka dokazano smanjuje incidenciju infekcija donjih dišnih puteva te rizik od egzacerbacija bolesti i smrti kod bolesnika s KOPB-om. Plućna rehabilitacija poboljšava simptome, kvalitetu života, tjelesne sposobnosti i emocionalno stanje bolesnika i trebala bi se poticati u svim stadijima bolesti. Dugotrajna kućna terapija kisikom povećava stope preživljenja kod bolesnika kojima je KOPB kompliciran teškom kroničnom hipoksemijom.

Osnovni ciljevi farmakološkog liječenja KOPB-a jesu smanjiti i olakšati postojeće simptome, smanjiti učestalost i težinu akutnih pogoršanja te poboljšati prognozu bolesti. Prednost se kod izbora daje inhalacijskim lijekovima jer se tako postižu djelotvorne koncentracije lijeka u plućima, a minimalizira se rizik od sistemskih nuspojava (Pavliša i sur., 2018).

U liječenju se koriste inhalacijski bronhodilatatori, sami ili u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima (IKS), te inhibitori fosfodiesteraze 4 (PDE4), a kod najtežih bolesnika može se razmotriti i liječenje azitromicinom. Bronhodilatatori su temeljni lijekovi u liječenju KOPB-a koji se redovito koriste s ciljem bolje kontrole simptoma, a s obzirom na mehanizam djelovanja, razlikujemo  $\beta$ 2-adrenergičke agoniste te antagoniste muskarinskih receptora. Prema trajanju djelovanja, razlikujemo kratkodjelujuće (SABA, SAMA) i dugodjelujuće bronhodilatatore (LABA, LAMA). Kratkodjelujući SAMA i SABA koriste se za trenutno olakšavanje simptoma, a dokazano je da kombinacijsko liječenje ovim skupinama lijekova ima superiorni učinak u odnosu na zasebni učinak ovih lijekova, uz manji rizik od nuspojava

zbog nižih potrebnih doza. U terapiji održavanja preporučeno je korištenje dugodjelujućih bronhodilatatora, iznimno kod bolesnika koji imaju blagi oblik bolesti i povremenu zaduhu. Može se započeti samo jednim dugodjelujućim bronhodilatatorom (LAMA ili LABA), a ukoliko zaduha ustraje, potrebno je razmotriti kombinacijsko liječenje koje ima jači dokazani učinak na poboljšanje plućne funkcije, smanjenje zaduhe i učestalosti egzacerbacija u odnosu na monoterapiju ovim lijekovima. Teofilin je bronhodilatator iz skupine metilksantina koji pokazuje blagi bronhodilatacijski učinak kod stabilnog KOPB-a. Prema najnovijim smjernicama, nije preporučeno ukoliko su drugi dugodjelujući bronhodilatatori dostupni bolesnicima.

U liječenju KOPB-a koriste se i protuupalni lijekovi koji dokazano smanjuju rizik od egzacerbacija. Koriste se inhalacijski kortikosteroidi (IKS), oralni glukokortikoidi, inhibitori PDE4, makrolidi azitromicin i eritromicin te mukolitici poput erdosteina, karbocisteina te N-acetil cisteina.

Fiksna kombinacija IKS i LABA je učinkovitija od zasebnog učinka ovih lijekova u liječenju bolesnika s egzacerbacijama i srednje teškim ili teškim KOPB-om. Svakako je potreban oprez, pogotovo kod starijih bolesnika s težom kliničkom slikom, jer dugotrajno liječenje inhalacijskim kortikosteroidom povećava rizik od pneumonije. Kod bolesnika s najtežim oblikom bolesti može se razmotriti uvođenje trojne terapije (IKS+LABA+LAMA) koja ima jači učinak na plućnu funkciju, simptome bolesti i rizik od egzacerbacija u usporedbi s dvojnim kombinacijama ili monoterapijom. Oralni kortikosteroidi mogu se koristiti u kratkotrajnom liječenju egzacerbacija KOPB-a. Dugotrajno liječenje oralnim glukokortikoidima nije preporučeno jer nema dokaza o učinkovitosti takvog liječenja, no postoje dokazi o rizicima nuspojava poput steroidne miopatije koja dovodi do slabosti mišića te respiratornog zatajenja kod bolesnika s vrlo teškim KOPB-om.

Liječenje inhibitorima PDE4 može se razmotriti kod bolesnika s kroničnim bronhitisom te kod učestalih egzacerbatora s teškim ili vrlo teškim KOPB-om. Roflumilast je lijek iz ove skupine, a potreban je oprez ako se koristi kod bolesnika s depresijom i pothranjenošću jer su nuspojave ovog lijeka upravo gubitak apetita i težine, nesаница i glavobolja.

Nedavno provedena istraživanja pokazala su da je redovita upotreba azitromicina ili eritromicina tijekom jedne godine smanjila rizik od egzacerbacija, no ovakva primjena povezana je s povećanom bakterijskom rezistencijom, produljenjem QT intervala i lošijim sluhom. Svakako su potrebna dodatna istraživanja ove terapijske opcije.

<p>≥ 2 srednje teške egzacerbacije ili ≥ 1 koja je dovela do hospitalizacije</p> <p>0 ili 1 srednje teška egzacerbacija koja nije dovela do hospitalizacije</p>	<p><b>C</b></p> <p>LAMA</p>	<p><b>D</b></p> <p>LAMA ili LAMA + LABA* ili IKS + LABA**</p>
	<p><b>A</b></p> <p>Bronhodilatator</p>	<p><b>B</b></p> <p>LABA ili LAMA</p>
	mMRC 0-1, CAT < 10	mMRC ≥2 , CAT ≥ 10

\*uz vrlo teške simptome npr. CAT >20); \*\*broj eozinofila ≥300

Slika 2. Farmakoterapijske opcije za inicijalno liječenje bolesnika; Izvor: GOLD. Globalna strategija za dijagnozu, liječenje i prevenciju kronične opstruktivne plućne bolesti, 2020., <http://goldcopd.org/>

Svi bolesnici s KOPB-om trebaju imati kratkodjelujući bronhodilatator za brzo olakšanje simptoma. Kod početnog liječenja bolesnika iz A skupine preporučen je bronhodilatator, a ovisno o jačini simptoma, može se odrediti hoće li biti kratkodjelujući ili dugodjelujući. Bolesnicima iz B skupine, preporučeno je početno liječenje dugodjelujućim bronhodilatatorom, a kod bolesnika s izrazitom zaduhom, može se razmotriti liječenje s dva bronhodilatatora. Inicijalna terapija bolesnika iz C grupe trebala bi sadržavati dugodjelujući bronhodilatator iz LAMA skupine jer je dokazan superiorni učinak u odnosu na LABA lijekove u smanjenju rizika od egzacerbacija. Bolesnicima iz D grupe preporučeno je započeti liječenje dugodjelujućim antikolinergikom, a u slučaju težih simptoma, može se razmotriti kombinacijsko liječenje LAMA + LABA zbog dokazanog jačeg učinka na smanjenje simptoma i niži rizik od egzacerbacija. Kod bolesnika kojima je broj eozinofila u krvi  $\geq 300$  stanica/mcl može se započeti kombinacijom IKS+LABA, a kod bolesnika koji imaju povećani rizik od pneumonije potreban je poseban oprez. Algoritam inicijalnog liječenja bolesnika prema skupinama prikazan je na slici 2.

U slučaju egzacerbacija, ciljevi liječenja su ublažiti trenutne simptome bolesti i spriječiti komplikacije. Preporučeno je liječenje bronhodilatatorima, antibioticima te kortikosteroidima. Kao početna terapija preporučeni su kratkodjelujući bronhodilatatori (SABA u monoterapiji ili kombinacija sa SAMA), a u terapiji održavanja uvode se dugodjelujući bronhodilatatori, a

prednost se daje antikolinergicima. Sistemski kortikosteroidi koriste se u svrhu poboljšanja plućne funkcije, bolje oksigenacije te bržeg vremena oporavka, a preporučeno trajanje liječenja je 5 do 7 dana. Ukoliko je do egzacerbacije došlo uslijed bakterijske infekcije, preporučeno je liječenje antibioticima. Najčešće korišteni antibiotici su  $\beta$ -laktami, makrolidi te respiratorni fluorokinoloni kod uznapredovalog KOPB-a sa sumnjom na *P. aeruginosa* (GOLD 2020).

## 1.7. Pneumonija

Pneumonija je definirana kao akutna upala plućnog parenhima uzrokovana različitim infektivnim uzročnicima (Mackenzie, 2016). Tijekom povijesti je prepoznata kao opasna i često smrtonosna bolest i smatra se najčešćim uzrokom sepse, teške sepse i septičkog šoka (Walden i sur., 2014). Prema podacima HZJZ-a iz 2018. godine, godišnje u Hrvatskoj od pneumonije oboli oko 48 tisuća osoba (<https://www.hzjz.hr/>), dok je prema podacima SZO broj smrtnih ishoda za istu godinu u Hrvatskoj bio oko 580. Desetljećima su infekcije donjeg dišnog sustava bile među tri najčešća uzroka smrti i dizabiliteta, a postoje dokazi da djeca koja prebole respiratorne infekcije imaju predispozicije razvoja kroničnih respiratornih bolesti kasnije u životu. Procijenjeno je da troškovi liječenja respiratornih infekcija uzrokovanih influencom iznose između 71 i 167 milijardi USD godišnje (<http://www.who.int/>).

### 1.7.1. Etiologija

Etiološki, pneumonije možemo podijeliti na tipične i atipične (uzrokovane neuobičajenim patogenima), a s obzirom na mjesto nastanka razlikujemo bolnički stečene ili nozokomijalne te pneumonije iz opće populacije. Mogu biti akutne, kronične ili recidivirajuće, a s obzirom na zahvaćenost plućnog parenhima postoje segmentalne, lobarne, lobularne i multilobularne. Najčešći uzročnici pneumonije u bolesnika koji se liječe ambulantno su *S. pneumoniae* i *M. pneumoniae*. Atipični uzročnici uzrokuju 20-30% pneumonija hospitaliziranih bolesnika, a kod ambulantno liječenih bolesnika taj udio je još i veći. Zastupljenost uzročnika bolničkih pneumonija je slična, dakle uz *S. pneumoniae*, zabilježeni su *H. influenzae* i *K. pneumoniae* te *L. pneumophila*. Raspodjela uzročnika pneumonije u starijih bolesnika slična je raspodjeli u mlađih, uz nešto rjeđu zastupljenost *M. pneumoniae* i *L. pneumophila*, a češću zastupljenost

C. pneumoniae i gram-negativnih enterobakterija. Sve više znamo i o polimikrobnoj etiologiji pneumonije koja uključuje respiratorne viruse. Unatoč današnjim saznanjima u mikrobiologiji, i dalje je učestala situacija da se uzročnik pneumonije ne uspije dokazati, no primjenom molekularnih dijagnostičkih metoda stanje se ipak popravlja (Kuzman i sur., 2017).

### **1.7.2. Klinička slika**

Pneumonija je karakterizirana novonastalim kašljem uz barem jedan od sljedećih simptoma: povišena temperatura, zaduha i ubrzana frekvencija disanja, bol u prsištu i auskultacijski nalaz pluća s krepitacijama. Otežavajuće je što bolesnik s pneumonijom ne mora uvijek imati ove simptome, a nerijetko izostanu temeljni simptomi, odnosno na početku atipičnih pneumonija kašalj zna izostati, a kod starijih bolesnika temperatura. Klinička dijagnoza pneumonije uključuje kritičku procjenu anamneze s epidemiološkim podacima, procjene rizičnih čimbenika poput komorbiditeta, fizikalni pregled i kliničku sliku bolesti te radiološku verifikaciju pneumoničnog infiltrata. Zabilježena je veća učestalost pneumonija kod bolesnika s kroničnim bolestima kao što su KOPB, šećerna bolest, ishemijska bolest srca, kronične bolesti jetre i bubrega te kod oboljelih od karcinoma (Kuzman i sur., 2017).

### **1.7.3. Procjena težine bolesti i liječenje**

Kada se postavi klinička dijagnoza, potrebno je procijeniti težinu bolesti i ugroženost bolesnika te donijeti odluku o načinu i mjestu liječenja koje može biti ambulantno (kod kuće) ili u bolnici (bolnički odjel ili jedinica intenzivnog liječenja). Pneumonija se tako može podijeliti na blagu, srednje tešku ili tešku. Postoji više sustava za procjenu težine bolesti, a najčešće korišteni su PSI (eng. *Pneumonia Severity Index*) i CURB-65. PSI sustav procjenjuje težinu bolesti i stupanj ugroženosti bolesnika na temelju 20 čimbenika, uključujući dob i spol bolesnika te kronične bolesti, klinički nalaz te laboratorijske parametre. CURB-65 sustav je jednostavniji jer se temelji na pet čimbenika rizika:

- *Confusion* (konfuzija),
- *Urea* (>7mmol/L),
- *Respiratorna frekvencija* (>30min) i
- *Blood pressure* (sniženi tlak, <90/60mmHg),
- **65** (stariji od 65 godina).

Za svaki čimbenik moguće je dobiti jedan bod, a s obzirom na broj bodova određuje se mjesto liječenja. Ambulantno liječenje se preporučuje za broj bodova od 0-1, liječenje na bolničkom odjelu kod bolesnika s 2 boda, a jedinica intenzivnog liječenja preporučena je za 3-5 ostvarenih bodova. Sustav CURB-65 prikazan je u tablici 2.

Tablica 2. Sustav CURB-65: broj bodova, mjesto liječenja i smrtnost, izvor: Kuzman i suradnici, 2017.

Broj bodova	Mjesto liječenja	Smrtnost (%)
0-1	Ambulantno	1,5
2	Bolnički odjel	9,2
3-5	Jedinica intenzivnog liječenja	22,0

Liječenje pneumonije vrlo je jednostavno započeti ukoliko je poznat uzročni mikroorganizam, no u većini slučajeva situacija nije takva pa je inicijalno liječenje gotovo uvijek empirijsko. Izbor antibiotika ovisit će o kliničkoj prezentaciji bolesti i karakteristikama bolesnika, najvjerojatnijem pretpostavljenom uzročniku, općoj i regionalnoj bakterijskoj rezistenciji te dostupnosti, farmakokinetici, podnošljivosti i cijeni antibiotika. Kod bolesnika koji se liječe ambulantno i kod kojih rezistencija na *S.pneumoniae* nije vjerojatna, koriste se makrolidi (azitromicin, eritromicin ili klaritromicin) i doksiciklin, a ukoliko bolesnici imaju dodatne komorbiditete poput bubrežne bolesti, šećerne bolesti, malignih oboljenja, alkoholizma, preporučeno je liječenje beta-laktamima u kombinaciji s makrolidima ili pak amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom te respiratorni fluorokinoloni. Danas problem predstavlja rezistencija na *S. pneumoniae* koju je potrebno liječiti ceftriaksonom, cefuroksimom ili doksiciklinom (Kuzman i sur., 2017, Mandell i sur., 2007). Liječenje bolničkih pneumonija započinje empirijski, a može započeti beta-laktamskim antibiotikom



(penicilin G, ko-amoksisilin, ceftriakson) koji se ovisno o kliničkoj slici kombinira s azitromicinom. Druga, jednako učinkovita opcija je monoterapija respiratornim fluorokinolonom (levofloksacin, moksifloksacin), a preporučena je ako postoje naznake bakterijske rezistencije ili alergija na beta-laktamski antibiotik. Uz antimikrobno liječenje pneumonije, bitno je obratiti pozornost i na simptomatsko liječenje koje uključuje mirovanje, dobru hidraciju, snižavanje tjelesne temperature te smirivanje boli i kašlja pomoću antitusika, mukolitika, bronhodilatatora, analgetika i kisika (Kuzman i sur., 2017).

### **1.8. Terapijski problemi u bolesnika s plućnim bolestima**

U Šangaju je na 393 hospitalizirana ispitanika s egzacerbacijom KOPB-a provedeno intervencijsko istraživanje učestalosti terapijskih problema koji su bili klasificirani pomoću PCNE-DRP klasifikacije. Utvrđeno je ukupno 640 terapijskih problema i 763 odgovarajuća uzroka. Prosječni broj terapijskih problema iznosio je 1,6 po ispitaniku. Više od polovice terapijskih problema (54,2%) bilo je u kategoriji „*Sigurnost terapije P2*“, a najčešći uzroci terapijskih problema bili su „*Izbor lijeka C1*“ u gotovo četvrtini slučajeva (24,2%), „*Doza lijeka C3*“ u petini slučajeva (21,5%) i „*Trajanje liječenja C4*“ s učestalošću od 17,7%. Među lijekovima koji su uzrokovali najviše problema bili su antibiotici i kortikosteroidi koji se koriste u liječenju akutnih egzacerbacija te inhibitori protonske pumpe (IPP). Problemi vezani uz antibiotike odnosili su se uglavnom na previsoke doze s obzirom na bubrežnu funkciju i na predugo trajanje liječenja. Najčešći problemi vezani uz kortikosteroide bili su neispravno korištenje i neprimjereno praćenje ishoda liječenja. U ovom istraživanju utvrđeno je da čak 60% ispitanika nije znalo ispravno koristiti svoje inhalere iako su prethodno dobili letke s prikazom ispravne tehnike, što naglašava potrebu za verbalnim instrukcijama i demonstracijom u svrhu edukacije bolesnika. Najčešći problem povezan s IPP-ovima bile su neprimjerene kombinacije, poput istovremenog korištenja klopidozola i omeprazola (Li i sur., 2019).

Par godina starije istraživanje koje se također temelji na PCNE-DRP klasifikaciji, a provedeno je u javnoj ljekarni u Turskoj na ispitanicima s KOPB-om i astmom, dalo je malo drugačije rezultate od šangajskog istraživanja. Kod uspoređivanja rezultata istraživanja uvijek je potrebno razmotriti razlike u postavkama, a osnovna razlika ovdje je bila mjesto istraživanja. Kod 44 bolesnika s astmom utvrđeno je 59 terapijskih problema i 134 uzroka, a kod 37 bolesnika s KOPB-om, identificirano je 60 terapijskih problema i odgovarajućih 128

uzroka. Najzastupljeniji terapijski problem u Turskoj je bio „*Učinkovitost terapije P1*“. Kod čak 43% astmatičara i 27% bolesnika s KOPB-om utvrđen je nedostatak kratkodjelujućeg bronhodilatatora. Veliki problem predstavljala je i adherencija bolesnika koja je procijenjena pomoću Moriskyjeve skale, a visoka adherencija utvrđena je samo kod 10% bolesnika. U ovom je istraživanju, za razliku od šangajskog, udio bolesnika koji nisu ispravno koristili svoje inhalere bio ipak manji, odnosno zabilježen je kod skoro petine astmatičara (18,7%) i gotovo četvrtine bolesnika s KOPB-om (24,2%) (Apikoglu-Rabus i sur., 2016).

Budući da je zabilježena visoka učestalost terapijskih problema u bolesnika s plućnim bolestima, potrebna je veća uključenost farmaceuta, kao i ostalih zdravstvenih djelatnika u prepoznavanju, interveniranju i sprečavanju istih.

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Bolesti pluća predstavljaju rastući javnozdravstveni i ekonomski teret diljem svijeta i vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta, a učinak lijekova koje imamo na raspolaganju kao da nije dovoljan. Nameće se potreba za istraživanjem terapijskih problema koji su zastupljeni u bolesnika s bolestima pluća kako bi unaprijedili njihovu terapiju i ishode liječenja.

Ljekarnici kao dio tima zdravstvenih stručnjaka, svojim znanjima o farmakoterapiji, mogu doprinijeti optimizaciji terapije i predlagati ili poduzimati intervencije temeljene na aktualnim smjernicama i dokazima iz znanstvene i stručne literature. Pritom strukturirani pristup utvrđivanja terapijskih problema može znatno olakšati ostvarivanje najboljih terapijskih ishoda s dostupnim lijekovima i stvoriti odnos povjerenja između zdravstvenog djelatnika i bolesnika.

Cilj ovog diplomskog rada bio je utvrditi terapijske probleme u bolesnika s bolestima pluća koji se liječe u Klinici za plućne bolesti Jordanovac.

### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. Ispitanici**

U istraživanje je uključeno 57 ispitanika koji su bolovali od upale pluća ili egzacerbacije KOPB-a te preklapanja astme i KOPB-a (ACO, eng. *asthma-COPD overlap*) i bili su liječeni u Klinici za plućne bolesti Jordanovac u razdoblju od studenog 2019. do veljače 2020. Kriteriji uključivanja bolesnika u istraživanje bili su punoljetnost, razumijevanje hrvatskog jezika, korištenje barem jednog lijeka u kroničnoj terapiji, mogućnost ispitanika da daju informacije o svojoj terapiji te pristanak sudjelovanja u istraživanju. Isključujući kriteriji bili su nemogućnost komunikacije, intelektualne teškoće i teže kognitivne smetnje koje onemogućuju razumijevanje postavljenih pitanja.

Istraživanje je bilo dizajnirano kao presječno, opažajno. Ispitanici su bili upoznati s temom i načinom provođenja istraživanja i prednostima sudjelovanja te su potpisali Informirani pristanak. Ispitanicima je bila zajamčena tajnost podataka. Pristup prikupljenim podatcima imali su samo provoditelji istraživanja. Provođenje ovog istraživanja odobrila su nadležna etička tijela: Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Etičko povjerenstvo za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, nakon uvida u prijedlog istraživanja i prateću dokumentaciju.

#### **3.2. Protokol**

U dogovoru s liječnikom, bolesnici su bili intervjuirani te je ispunjen obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti i Sažeti upitnik o lijekovima za procjenu adherencije (Prilog 1). Medikacijska povijest je obuhvaćala podatke o režimima doziranja, početku uzimanja lijeka, indikaciji te nuspojavama receptnih i bezreceptnih lijekova koje su bolesnici imali u terapiji prije same hospitalizacije, biljnih pripravaka i dodataka prehrani. Bolesnici su bili ispitani i o postignutim ciljnim vrijednostima za pojedinu kroničnu terapiju (primjerice arterijskom krvnom tlaku, vrijednostima glukoze u plazmi, HbA1c itd.). Iz medicinskih zapisa, odnosno bolničkog informacijskog sustava (BIS-a) preuzeti su podatci o visini i masi bolesnika, broju i vrsti komorbiditeta, parametrima plućne i bubrežne funkcije, laboratorijske pretrage te broj hospitalizacija u protekloj godini. Prilikom uzimanja podataka o parametrima

plućne funkcije prikupljen je podatak koji je vremenski najbliži trenutku uključivanja ispitanika u istraživanje, odnosno u vremenskom rasponu od 30 dana. Bilo je potrebno zabilježiti reakcije preosjetljivosti na pojedini lijek ukoliko postoje te ispitati životne navike konzumacije alkohola i cigareta. Ispitanici su zatim odgovarali na demografska pitanja (podaci o spolu, dobi, bračnom stanju, statusu zaposlenosti, stručnoj spremi, zanimanju i mjestu stanovanja). Bolesnici su grupirani kao stanovnici urbanog ili ruralnog područja prema Modelu diferencijacije urbanih, ruralnih i prijelaznih naselja u Republici Hrvatskoj, prema Državnom zavodu za statistiku (<https://www.dzs.hr>).

Dijagnoze su klasificirane prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10), a lijekovi prema ATK (Anatomsko Terapijsko Kemijskoj) klasifikaciji. Alat za klasifikaciju terapijskih problema preuzet je od Cipolle i suradnika.

Indikacije, kontraindikacije i doziranja lijekova provjereni su uvidom u sažetke opisa svojstava lijeka (engl. *summary of product characteristics*, SPC) dostupnih u bazi lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (<http://www.halmed.hr>).

Interakcije lijekova su određene pomoću *Lexicomp Online* programa ([www.online.lexi.com](http://www.online.lexi.com)), a u obzir su uzete interakcije najveće kliničke značajnosti, odnosno kategorije D (nužna intervencija u propisanu terapiju) i X (kontraindicirana primjena određene kombinacije lijekova). Kada je iz obrasca ispitanika bilo jasno da su poduzete mjere kako se potencijalna interakcija ne bi manifestirala, navedene interakcije nisu uzete uz obzir prilikom određivanja terapijskih problema. Također, interakcije koje su dovodile do jednakog neželjenog učinka, kod jednog bolesnika, zabilježene su kao jedan terapijski problem.

Indeks tjelesne mase izračunat je dijeljenjem tjelesne mase pojedinca u kilogramima s njegovom visinom u kvadratnim metrima, alatom dostupnim u Bazi lijekova (<https://mediately.co/hr/>) i kategoriziran prema SZO (<https://www.euro.who.int/en/>).

Bubrežna funkcija procijenjena je izračunom brzine glomerularne filtracije prema CKD-EPI jednadžbi pomoću alata Baze lijekova (<https://mediately.co/hr/>).

Adherencija bolesnika procijenjena je Sažetom upitnikom o lijekovima.

### 3.3. Sažeti upitnik o lijekovima (eng. *Brief medication questionnaire, BMQ*)

BMQ je upitnik za procjenu adherencije te utvrđivanje čimbenika povezanih s neadherencijom.

U prvoj cjelini ispitanik navodi sve lijekove koje je uzeo prošli tjedan kao i učestalost uzimanja lijekova te procijenjeni broj propuštenih doza. Provjerava se razumijevanje indikacije lijeka te stavovi o djelotvornosti lijekova. Prije razgovora s bolesnikom, bilo je potrebno prikupiti dokumentaciju o trenutno propisanoj terapiji dostupnoj u BIS-u, jer ovisno o ispitanikovoju mogućnosti da samostalno navede sve lijekove u svojoj terapiji, naknadno se dodjeljuju bodovi na ljestvici adherencije. U drugoj cjelini bolesnik je navodio eventualne tegobe uzrokovane određenim lijekom, a treća cjelina ispituje probleme ili zabrinutosti bolesnika o terapiji, a tiče se nuspojava lijekova, zaboravljanja uzimanja lijekova, plaćanja lijekova, korištenja inhalera, podizanja terapije na vrijeme, razumijevanja upute o lijeku, praćenja režima doziranja, te drugih problema vezanih za lijekove. Četvrta cjelina ispituje prestanak uzimanja lijekova te razloge koji su doveli do toga. Provjerava se stav o djelotvornosti tih lijekova i tegobe koje je lijek uzrokovao.

Nakon što je ispitanik odgovorio na sva pitanja upitnika, bio je ocijenjen uz četiri razine (*Procjena adherencije režimu doziranja, Procjena bolesnikovih uvjerenja, Procjena bolesnikova zaborava i Procjena dostupnosti lijekova bolesniku*).

Za svaku tvrdnju ovih razina procjene adherencije, ispitanik je mogao ostvariti jedan bod ukoliko su njegovi odgovori upućivali na neadherentno ponašanje, te nula bodova ukoliko je njegovo ponašanje upućivalo na adherentnost, odnosno sveukupno od 0 do 13 (7+2+2+2) bodova na ljestvici adherencije pri čemu je niži broj bodova značio veću adherenciju prema terapiji. U tablici 3. prikazane su tvrdnje pojedine procjene upitnika (Svarstad i sur., 1999).

Tablica 3. Tvrdnje pojedinih procjena upitnika i konstruiranje ARS-a

<p><b>A. PROCJENA ADHERENCIJE REŽIMU DOZIRANJA</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ispitanik se nije sjetio navesti lijek bez pomoći ispitivača.</li> <li>2. Ispitanik je prestao uzimati lijek zbog kasnog podizanja terapije ili drugih razloga.</li> <li>3. Ispitanik je propustio pojedinačnu dozu ili terapiju za cijeli dan.</li> <li>4. Ispitanik je smanjio režim doziranja.</li> <li>5. Ispitanik je uzimao više doza lijeka nego što mu je bilo propisano.</li> <li>6. Ispitanik "ne zna" odgovor na neka od postavljenih pitanja.</li> <li>7. Ispitanik ne želi odgovoriti na postavljeno pitanje.</li> </ol>
<p><b>B. PROCJENA BOLESNIKOVIH UVJERENJA</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kod pitanja učinkovitosti lijeka, ispitanik odgovara s "ne znam" ili "lijek ne djeluje".</li> <li>2. Ispitanik je naveo lijek koji mu uzrokuje tegobe.</li> </ol>
<p><b>C. PROCJENA BOLESNIKOVA ZABORAVA</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ispitanik ima višestruko doziranje lijeka (uzima lijek 2 ili više puta dnevno).</li> <li>2. Ispitaniku je teško sjetiti se uzeti lijekove.</li> </ol>
<p><b>D. PROCJENA DOSTUPNOSTI LIJEKOVA BOLESNIKU</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ispitanik je naveo poteškoće s plaćanjem lijekova.</li> <li>2. Ispitanik je naveo poteškoće s podizanjem terapije na vrijeme.</li> </ol>
<p><b>E. LJESTVICA ADHERENCIJSKOG RIZIKA, ARS</b></p>	<p>ARS = A (0 ili 1) + B (0 ili 1) + C (0 ili 1) + D (0 ili 1)</p>

### **Ljestvica adherencijskog rizika (eng. *Adherence Risk Scale, ARS*)**

ARS je alat koji pojednostavljuje kategorizaciju ispitanika po stupnjevima adherencije. Pritom ispitanici mogu ostvariti od nula do tri boda jer se za svaku razinu s više od jednog boda, dobije jedan bod za ARS ljestvicu. *Procjena dostupnosti lijekova bolesniku* izostavljena je iz bodovanja ARS ljestvice jer je utvrđena bolja unutarnja pouzdanost kada su tvrdnje ove razine isključene. Ispitanici s ukupno 0 bodova pripadaju skupini visoko adherentnih, ispitanici s 1 bodom ocijenjeni su srednje adherentnim, ispitanici s 2 boda imaju nisku adherenciju, a ispitanici s 3 boda smatraju se vrlo nisko adherentnim prema svojoj terapiji (Svarstad i sur., 1999).

#### **3.3.1. Prilagodba instrumenta**

U svrhu primjene BMQ upitnika u našem istraživanju, zatražena je i dobivena dozvola za korištenje upitnika od autorice dr. Bonnie Svarstad te je pribavljen izvorni upitnik na engleskom jeziku uz upute za korištenje. Proces prevođenja i prilagodbe upitnika proveden je prema preporukama SZO (<https://www.who.int/>), te je uključio sljedeće korake:

#### **Početno prevođenje i prilagodba upitnika**

Izvorna verzija BMQ upitnika s engleskog jezika prevedena je na hrvatski i pregledana od druge stručne osobe u području ljekarničke skrbi. Prilikom prevođenja, naglasak je bio na postizanju konceptualne jednakosti dvaju upitnika te korištenju riječi i izraza koji će biti razumljivi svim ispitanicima.

#### **Povratni prijevod**

Hrvatska verzija upitnika zatim je prevedena na engleski jezik, a prevodila ju je osoba s vrlo visokim znanjem engleskog jezika koja nije bila upoznata s izvornom engleskom verzijom upitnika. Nakon toga je dvostruki prijevod upitnika na engleskom bio uspoređen s izvornom verzijom upitnika te je utvrđena njihova jednakost.

#### **Ispitivanje razumljivosti upitnika, kognitivni intervjui**

U ovom koraku ispitanicima je bio predstavljen upitnik i ispitano je razumijevanje postavljenih pitanja te su ispitanici zamoljeni da interpretiraju postavljena pitanja. Uočeno je da ispitanici često nisu razumjeli značenje pojmova same indikacije i režima doziranja.



Tvrđnja iz treće cjeline pitanja, u izvornom upitniku glasi „*It is hard to open the container*“ odnosno „*Imam poteškoće s otvaranjem spremnika lijeka*“, preoblikovana je u „*Imam poteškoće s korištenjem inhalera ili drugih spremnika lijekova*“ kako bi se ispitala učestalost potencijalno neispravne upotrebe inhalera ili ostalih spremnika. Druga tvrdnja iz treće cjeline pitanja „*It is hard to read the print on the container*“ prilagođena je na naše uvjete te je glasila „*Imam poteškoće s razumijevanjem upute o primjeni lijeka*“. Naime, za razliku od američke ljekarničke prakse (upitnik je izvorno konstruiran za američko područje), u Hrvatskoj se na kutiji lijeka ne nalaze tiskane kratke upute o lijeku. Ostala pitanja upitnika bila su jednostavna i jasna svim ispitanicima jer je upitnik konstruiran tako da bude razumljiv što većem broju bolesnika, različitih dobnih i obrazovnih skupina. Odgovore na pitanja kognitivnog intervjua smo usporedili s ispitanikovim odgovorima na pitanja upitnika kako bi se odredila unutarnja pouzdanost. Konačna verzija upitnika na hrvatskom jeziku je rezultat primjene opisanih metoda.

### **Proces validacije**

Mjerni instrument, kao i postupak mjerenja, od velike su važnosti jer o njima ovisi preciznost i valjanost istraživanja, a da bi mjerenje bilo uspješno i dobiveni podaci upotrebljivi, svaki mjerni instrument treba posjedovati zadovoljavajuće metrijske karakteristike. Za procjenu osnovnih metrijskih svojstava hrvatske verzije upitnika BMQ, određena je unutarnja pouzdanost.

### **Unutarnja pouzdanost (eng. *internal consistency*)**

Određivanjem pouzdanosti mjernog instrumenta metodom unutarnje pouzdanosti, testira se korelacija među stavkama te ispituje u kojoj mjeri stavke unutar testirane domene mjere isti koncept. Unutarnja pouzdanost određena je pomoću Cronbach alfa koeficijenta pouzdanosti za cjelokupni upitnik. Vrijednosti Cronbach alfa koeficijenta iznad 0.7 su prihvatljive.

### **3.4. Statistička analiza**

U statističkoj analizi korištene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Prikazani su postotci za kategorijske varijable te srednja vrijednost i standardna devijacija za normalno distribuirane varijable. Kod varijabli s odstupanjem od normalne distribucije, navedene su vrijednosti medijana i interkvartilnih raspona. Statistička obrada podataka provedena je u programu IBM SPSS verzija 22.0. (Armonk, NY: IBM Corp.).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Ispitanici

Ispitivanje je uključilo 57 ispitanika, od čega je bilo 25 žena i 32 muškarca. Medijan dobi ispitanika bio je 67 godina, a raspon od 22 do 90 godina. Broj ispitanika starije životne dobi (starijih od 65 godina) bio je 37 (64,9%). U tablici 4. prikazane su opće karakteristike ispitanika.

Tablica 4. Opće karakteristike ispitanika

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Spol</b>	Muški spol	32	56,1
	Ženski spol	25	43,9
<b>Bračni status</b>	Ispitanik je u braku ili izvanbračnoj zajednici	32	56,1
	Ispitanik nije u braku, udovac/udovica, rastavljen	25	43,9
<b>Stručna sprema</b>	NSS	20	35,1
	SSS	30	52,6
	VŠS+VSS	7	12,3
<b>Status zaposlenosti</b>	Nezaposleni i umirovljenici	48	84,2
	Zaposleni	9	15,8
<b>Mjesto stanovanja</b>	Ruralno područje	12	21,1
	Zagreb i druga urbana područja	45	78,9
<b>Pušenje</b>	Nepušači	37	64,9
	Pušači	20	35,1
<b>Konzumacija alkohola</b>	Ispitanik nikada ne pije	49	86,0
	Ispitanik pije 1-2 jedinice alkohola tjedno	6	10,5
	Ispitanik pije više od 2 jedinice alkohola tjedno	2	3,5
		<b>X</b>	<b>SD</b>
<b>Parametri plućne funkcije</b>	FVC (%)	70,65	21,95
	FEV1 (%)	45,89	21,42
		<b>Medijan</b>	<b>Raspon</b>
<b>Broj Rx lijekova</b>		8	1-20

<b>Broj Brx lijekova</b>	1	0-4
<b>Broj lijekova iz R skupine (ATK)</b>	2	0-7
<b>Broj inhalera</b>	1	0-5
<b>Broj nuspojava</b>	0	0-7
<b>Broj hospitalizacija u protekloj godini</b>	1	1-7
<b>Broj terapijskih problema</b>	6	0-17

Tri najzastupljenija zanimanja bila su vozač (17,5% ispitanika), službenik u uredu (12,3%) te ugostitelj (8,8%). Umirovljeno je bilo 78,9% ispitanika, zaposleno 15,8%, a nezaposleno 5,3% ispitanika. 56,1% ispitanika bilo je u braku ili u izvanbračnoj zajednici, 21,1% su bili udovci/vice, 15,8% samaca i 7% rastavljenih. 64,9% ispitanika bili su nepušači, a pritom 14% ispitanika nikada nije pušilo, 33,3% je pušilo prije više od 10 godina, a 17,5% je pušilo prije manje od 10 godina. Među pušačima je 21,1% ispitanika pušilo do 10 cigareta dnevno, a 14% je pušilo više od kutije cigareta dnevno.

### Dijagnoze

Prosječan broj dijagnoza iznosio je  $8,65 \pm 3,68$ , a kretao se u rasponu od 2 do 16. 43,8% ispitanika imalo je broj dijagnoza u rasponu od 3 do 7.

Tablica 5. Dijagnoze uključenih ispitanika prema MKB-10

<b>MKB</b>		<b>Broj ispitanika (N=57)</b>	<b>%</b>
<b>A00-B99</b>	Određene infekcijske i parazitske bolesti	5	8,77
<b>C00-C48</b>	Neoplazme	7	12,28
<b>D50-D89</b>	Bolesti krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	10	17,54
<b>E00-E90</b>	Endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti	31	54,39
<b>F00-F99</b>	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	5	8,77
<b>G00-G99</b>	Bolesti živčanog sustava	8	14,04
<b>H00-H59</b>	Bolesti oka i adneksa	4	7,02
<b>I00-I99</b>	Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	49	85,96

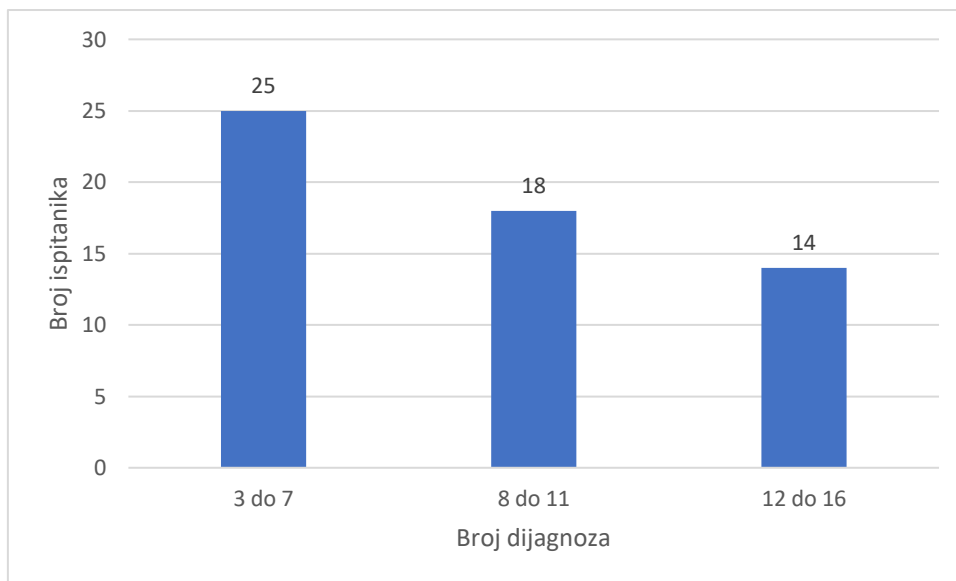
<b>J00-J99</b>	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	57	100,00
<b>K00-K93</b>	Bolesti probavnog sustava	14	24,56
<b>L00-L99</b>	Bolesti kože i potkožnog tkiva	1	1,75
<b>M00-M99</b>	Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	10	17,54
<b>N00-N99</b>	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	12	21,05
<b>R00-R99</b>	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	23	40,35
<b>S00-T98</b>	Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	12	21,05
<b>V01-Y98</b>	Vanjski uzroci pobola i smrtnosti	2	3,51
<b>Z00-Z99</b>	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt s zdravstvenim ustanovama	35	61,40

U tablici 5. prikazane su dijagnoze ispitanika prema MKB-10 klasifikaciji. Svi ispitanici imali su dijagnosticiranu plućnu bolest, odnosno 31 ispitanik (54,39%) hospitaliziran je zbog pneumonije, a od toga je 9 ispitanika (15,79%) uz pneumoniju imalo i egzacerbaciju KOPB-a, 2 ispitanika (3,51%) karcinom pluća, te 2 ispitanika ACO, a 1 ispitanik (1,75%) plućnu arterijsku hipertenziju.

Zbog egzacerbacije KOPB-a hospitalizirano je još 23 ispitanika (bez pneumonije; 40,35%), a zbog egzacerbacije ACO-a 3 ispitanika (5,26%).

Bolesti krvožilnog sustava zauzele su drugo mjesto prema zastupljenosti, a zabilježene su kod 49 ispitanika (85,96%). Unutar navedene skupine najučestaliji evidentirani komorbiditeti su bili esencijalna (primarna) hipertenzija koja je zabilježena kod 38 ispitanika (66,67% ispitanika) te srčane aritmije zabilježene kod 18 ispitanika (31,58%). Kod 11 ispitanika (19,30%) zabilježena je plućna bolest srca, a 10 ispitanika (17,54%) imalo je kongestivno zatajenje srca.

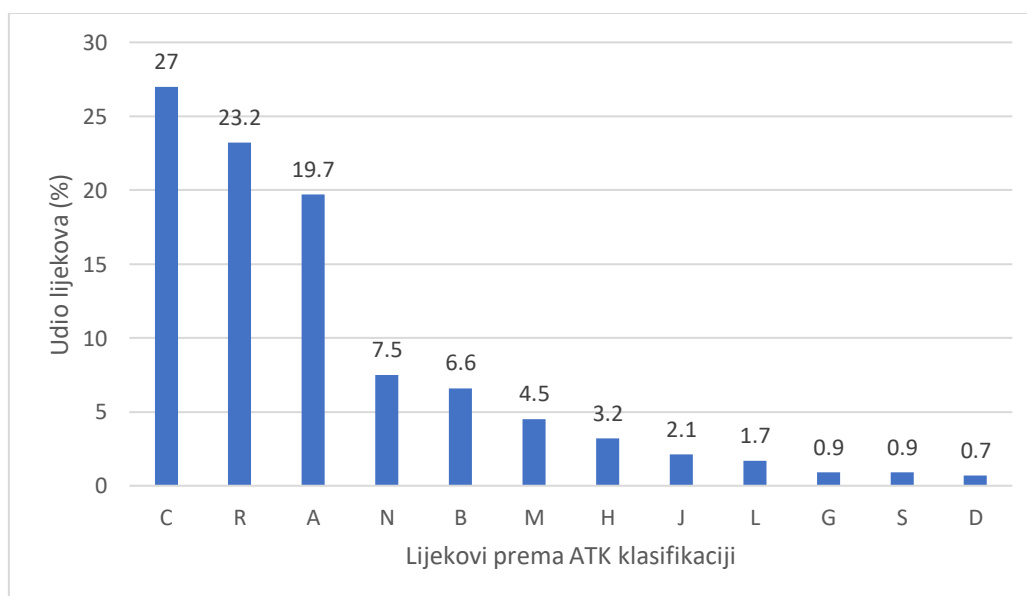
Šećerna bolest tipa 2 zabilježena je kod 17 ispitanika (29,82%), a hipotireoza kod 8 ispitanika (14,04%). Raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta je prikazana slikom 3.



Slika 3. Raspodjela ispitanika prema broju dijagnoza

## Lijekovi

Prosječna vrijednost broja receptnih lijekova koje su ispitanici imali u terapiji iznosila je  $8,68 \pm 5,00$ , a najpropisivanija skupina lijekova prema ATK klasifikaciji bila je skupina C, odnosno lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje (N=144; 27,0%), nakon koje su uslijedili lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa (N=124; 23,2%) te lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (N=105; 19,7%). Raspodjela lijekova prema ATK klasifikaciji prikazana je na slici 4., a tumačenje je u tablici 6.



Slika 4. Dijagram zastupljenosti lijekova po skupinama ATK klasifikacije

Tablica 6. Zastupljenost lijekova prema ATK klasifikaciji

<b>C</b>	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	<b>H</b>	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim djelovanjem (izuzev spolnih hormona)
<b>R</b>	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	<b>J</b>	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)
<b>A</b>	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	<b>L</b>	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori
<b>N</b>	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	<b>G</b>	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni
<b>B</b>	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	<b>S</b>	Lijekovi s djelovanjem na osjetila
<b>M</b>	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	<b>D</b>	Lijekovi s djelovanjem na kožu

Tablica 7. Najpropisivanije skupine lijekova prema ATK klasifikaciji

<b>ATK</b>	<b>Skupina lijekova</b>	<b>Broj (udio) lijekova, N=543</b>
<b>A02BC</b>	Inhibitori protonske pumpe, IPP	30 (5,5%)
<b>R03AL</b>	Adrenergici u kombinaciji s antikolinergicima	29 (5,3%)
<b>C07AB</b>	Blokatori $\beta$ -receptora, selektivni	25 (4,6%)
<b>R03BB</b>	Antikolinergici	24 (4,4%)
<b>C03CA</b>	Diuretici, Sulfonamidi, čisti	24 (4,4%)
<b>R03AC</b>	Selektivni agonisti $\beta$ 2-adrenergičkih receptora	20 (3,7%)

U tablici 7. su prikazane najpropisivanije skupine lijekova prema ATK klasifikaciji. Na prvom mjestu su bili IPP-ovi, zatim kombinacija adrenergika i antikolinergika, antikolinergici i selektivni agonisti  $\beta$ 2-adrenergičkih receptora iz skupine lijekova s djelovanjem na sustav dišnih organa. Među najpropisivanijim lijekovima su se našli i selektivni blokatori  $\beta$  receptora i diuretici (sulfonamidi, čisti) iz skupine lijekova s djelovanjem na srce i krvožilni sustav.

Tablica 8. Prikaz zastupljenosti propisanih lijekova s djelovanjem na dišni sustav

		<b>Broj ispitanika (N=57)</b>	<b>%</b>
β2-agonisti	SABA	17	29,82
	LABA	3	5,26
Antikolinergici	SAMA	10	17,54
	LAMA	13	22,81
Kombinacija kratkodjelujućeg β2-agonista i antikolinergika	SABA+SAMA	14	24,56
Kombinacija dugodjelujućeg β2-agonista i kortikosteroida	LABA+LAMA	2	3,51
Inhalacijski kortikosteroidi i kombinacije	IKS	1	1,75
	IKS+LABA	13	22,81
	IKS+LABA+LAMA	11	19,30
Inhibitori PDE-4	Roflumilast	3	5,26
Metilksantini	Teofilin	10	17,54
LTRA	Roflumilast	2	3,51
Alkaloid opija	Kodein, folkodin	3	5,26

Zastupljenost propisanih skupina lijekova s djelovanjem na dišni sustav je prikazana u tablici 8. Najčešće propisana skupina bili su kratkodjelujući β2-agonisti (kod 17 ispitanika; 29,82%), a odmah zatim kombinacija kratkodjelujućeg β2-agonista i kratkodjelujućeg antikolinergika (kod 14 ispitanika; 24,56%). Na trećem mjestu po zastupljenosti su dugodjelujući antikolinergici i kombinacija inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg β2-agonista (kod 13 ispitanika; 22,81%). Dodatno, bolesnicima su za liječenje dijagnosticiranih respiratornih bolesti bili propisani antibiotici (N=7, 12,28%) i kortikosteroidi (N=3, 5,26%).



Tablica 9. Zastupljenost pojedinih vrsta inhalera

		Broj ispitanika (N=57)	%
<b>MDI inhaleri</b>	Klasični MDI	27	47,37
	MDI s vrlo sitnim česticama	14	24,56
	Soft-mist, Respimat	1	1,75
<b>DPI inhaleri</b>	HandiHaler	6	10,53
	Diskus	3	5,26
	Turbuhaler	2	3,51
	Novolizer	1	1,75
	Breezhaler	3	5,26
	ElIPTA	2	3,51
	Spiromax	1	1,75
	Forspiro	1	1,75
	Saldisk	1	1,75
	Genuair	9	15,79
<b>Nebulizator</b>		17	29,82

Zastupljenost pojedinih vrsta inhalera prikazana je u tablici 9. Najzastupljeniji tip inhalera bio je MDI (*eng. metered-dose inhaler*) prisutan kod 42 (73,68%) ispitanika, 29 ispitanika (50,88%) imalo je DPI inhaler (*eng. dry powder inhaler*), a nebulizator je imalo 17 ispitanika (29,82%).

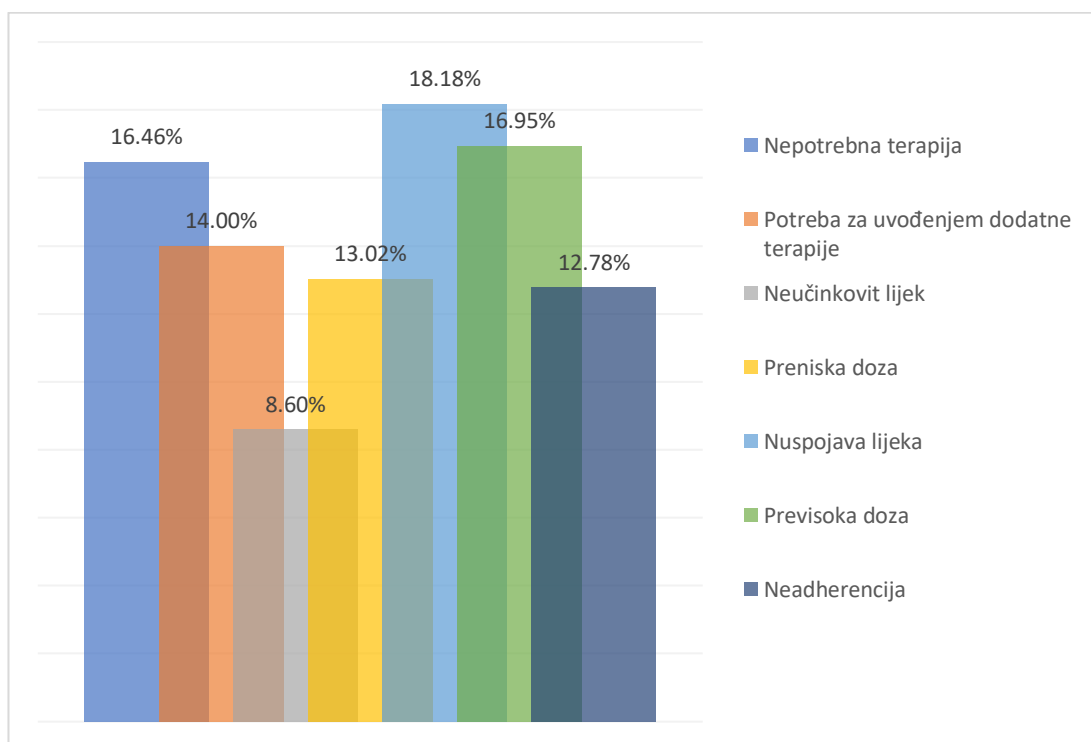
## 4.2. Terapijski problemi

Ukupno je identificirano 407 terapijskih problema, a svaki bolesnik je imao barem jedan problem vezan uz terapiju. Broj terapijskih problema po osobi iznosio je  $6,37 \pm 3,77$ .

Najviše ispitanika ( $n=10$ ; 17,5%) imalo je 3 terapijska problema u svojoj terapiji, a kod jednog ispitanika identificirano je čak 17 terapijskih problema. Polovica ispitanika ( $n=28$ ; 49,1%) imala je broj terapijskih problema u rasponu od jedan do pet.

Najviše terapijskih problema utvrđeno je u skupini koja se odnosi na *sigurnost* ( $n=143$ ; 35,1%), zatim na *indikaciju* ( $n=124$ ; 30,5%) pa *učinkovitost* ( $n=88$ ; 21,6%), i na kraju, *adherenciju* ( $n=52$ ; 12,8%).

Kategorija koja je zauzela prvo mjesto po broju problema je *nuspojava lijeka*, a slijedi kategorija *previsoka doza*. Na trećem mjestu je *nepotrebna terapija*, a na četvrtom *potreba za uvođenjem dodatne terapije*. Slijede *preniska doza* i *neadherencija*, a na zadnjem mjestu je *neučinkovit lijek*. Slika 5. prikazuje učestalost terapijskih problema, a u tablici 10. navedeni su primjeri uzroka pojedinih terapijskih problema.



Slika 5. Učestalost terapijskih problema i njihovih uzroka

Tablica 10. Terapijski problemi i njihovi uzroci s primjerima

Terapijski problemi i njihovi uzroci	Broj i % problema N=407	Najčešći primjeri uzroka terapijskih problema	Broj problema
<b>INDIKACIJA</b>	<b>124 (30,47)</b>		
<b>Nepotrebna terapija</b>	<b>67 (16,46)</b>		
Nema medicinske indikacije	12 (2,95)	IPP (pantoprazol, esomeprazol)	11 (2,70)
Ovisnost	30 (7,37)	Ovisnost o pušenju	20 (4,91)
Duplikacija terapije	18 (4,42)	LABA (salmeterol, formoterol, vilanterol, indakaterol)	9 (2,21)
Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći	7 (1,72)	GIT toksičnost liječena IPP-om	4 (0,98)
<b>Potreba za uvođenjem dodatne terapije</b>	<b>57 (14,00)</b>		
Neliječeno stanje	25 (6,14)	Ovisnost o pušenju	10 (2,46)
Potreba za sinergističkim djelovanjem	16 (3,93)	Potreban dodatni antihipertenziv u terapiji	5 (1,23)
Potreba za prevencijom	16 (3,93)	Statini za sekundarnu prevenciju KVD	7 (1,72)
<b>UČINKOVITOST</b>	<b>88 (21,62)</b>		
<b>Neučinkovit lijek</b>	<b>35 (8,60)</b>		
Prisutna kontraindikacija	11 (2,70)	Alprazolam i kodein KI kod teške RI, apneje u snu	3 (0,74)
Bolesnikovo stanje ne reagira na lijek	8 (1,97)	Amoksicilin + klavulanska kiselina, pneumonija	2 (0,49)
Dostupan je učinkovitiji lijek	16 (3,93)	Teofilin manje učinkovit od SABA-e, LABA-e, LAMA-e	7 (1,75)
<b>Preniska doza</b>	<b>53 (13,02)</b>		
Neučinkovita doza, preniska	30 (7,37)	Doza nije titrirana (BB), bisoprolol, nebivolol, karvedilol	11 (2,76)
Potrebno dodatno praćenje	17 (4,18)	Antidijabetici (praćenje GUK i HbA1c)	7 (1,72)
Prerijetka učestalost primjene lijeka	2 (0,49)	Formoterol 1x1 umjesto 2x1 udah, KOPB	1 (0,25)
Neodgovarajući put ili metoda primjene lijeka	3 (0,74)	Primjena tri različita inhalera, a moguća primjena 3 u 1 inhalera	3 (0,74)
Interakcija	1 (0,25)	Klorokin i magnezijev karbonat, smanjena apsorpcija i učinak klorokina	1 (0,25)

<b>SIGURNOST</b>	<b>143 (35,14)</b>		
<b>Nuspojava lijeka</b>	<b>74 (18,18)</b>		
Neželjeni učinak nevezan za dozu	16 (3,93)	Konstipacija (tramadol, kodein, fenofibrat, klorokin)	4 (0,98)
Lijek nije siguran (rizični čimbenici bolesnika)	27 (6,63)	Rizik od toksičnog učinka dugodjelujućih beta-2 agonista	9 (2,21)
Interakcija	31 (7,62)	Antikolinergičke nuspojave (ipratropij, tiotropij, aklidinij, itd.)	10 (2,46)
<b>Previsoka doza</b>	<b>69 (16,95)</b>		
Previsoka doza	16 (3,93)	IPP 40mg umjesto 20mg, prevencija recidiva GERB-a	8 (1,97)
Potrebno dodatno praćenje	8 (1,97)	Teofilin, nije praćena serumaska koncentracija	3 (0,74)
Prečesta primjena lijeka	12 (2,95)	Salbutamol	6 (1,47)
Predugo trajanje primjene lijeka	29 (7,13)	IPP (pantoprazol, esomeprazol, lanzoprazol)	20 (4,91)
Interakcija	4 (0,98)	Varfarin + amiodaron, alopurinol	3 (0,74)
<b>ADHERENCIJA</b>	<b>52 (12,78)</b>		
Bolesnik zaboravlja	21 (5,16)	Inhalacijska terapija	13 (3,19)
Bolesnik ne može primijeniti lijek	3 (0,74)	Inhalacijska terapija	3 (0,74)
Bolesnik ne razumije upute	13 (3,19)	Terapija održavanja korištena za brzu bronhodilataciju	6 (1,47)
Bolesnik svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan	15 (3,69)	Inhalacijska terapija	7 (1,72)

\*GIT: gastrointestinalna; GUK: glukoza u krvi; HbA1c: glikozilirani hemoglobin; IM: infarkt miokarda; IPP: inhibitor protonske pumpe; KOPB: kronična opstruktivna bolest pluća; LABA: dugodjelujući β2-agonist; LAMA: dugodjelujući antikolinergik; RI: respiratorna insuficijencija; SABA: kratkodjelujući β2-agonist

### 4.3. Interakcije lijekova

Razmotrene su interakcije najveće kliničke značajnosti, odnosno kategorije D i X koje su određene pomoću „Lexicomp Online“ baze. Ukupno je utvrđeno 103 interakcije od kojih 38,8% čine interakcije kategorije X (n=40) prisutne kod ukupno 15 bolesnika, a 61,2% interakcija kategorije D (n=63) kod ukupno 29 bolesnika. Međutim, kao terapijski problem *interakcije lijekova* definirano je 35,9% utvrđenih interakcija jer se nisu klinički manifestirale ili su poduzete mjere da se iste spriječe. Najviše je interakcija svrstano u kategoriju *nuspojave*, a slijede *previsoka doza* te *preniska doza*. Primjeri interakcija su navedeni u prilogima 3 i 4. U tablici 11. navedeni su terapijski problemi povezani s interakcijama lijekova, a u tablici 12. navedeni su najučestaliji lijekovi koji su sudjelovali u potencijalnim interakcijama.

Tablica 11. Terapijski problemi povezani s interakcijama

	Broj interakcija N= 37	% interakcija
<b>Nuspojave - Interakcija koja nije ovisna o dozi</b>	<b>32</b>	<b>86,49</b>
Depresija središnjeg živčanog sustava (D) Alprazolam, diazepam, kodein, tramadol	11	29,73
Antikolinergičke nuspojave (X) ipratropij, tiotropij, aklidinij, glikopironij, kvetiapin, maprotilin, loratadin	10	27,03
Smanjen diuretski učinak, pojačan nefrotoksični učinak NSAR (D) NSAR (diklofenak, ibuprofen, ketoprofen) + furosemid	5	13,51
GIT toksičnost (povećan ulcerogeni učinak nadomjeska kalija) (X) Nadomjesci kalija (oralni) + antikolinergici (ipratropij, glikopironij, tiotropij, aklidinij)	4	10,81
Smanjen bronhodilatacijski učinak (X) Karvedilol + Salbutamol, vilanterol	2	5,41
<b>Previsoka doza - Interakcija lijek-lijek</b>	<b>4</b>	<b>10,81</b>
Povećan rizik od krvarenja (D) Varfarin + alopurinol, amiodaron	3	8,11
Produljenje QT intervala (X) Kvetiapin + amiodaron	1	2,70

<b>Preniska doza - Interakcija lijek-lijek</b>	<b>1</b>	<b>2,70</b>
Smanjena apsorpcija (D) Magnezijev karbonat + klorokin (↓)	<b>1</b>	<b>2,70</b>

\*ACE: angiotenzin konverzirajući enzim; NSAR: nesteroidni antireumatik

Tablica 12. Najučestaliji lijekovi koji su sudjelovali u potencijalnim lijek – lijek interakcijama

	<b>Lijek</b>	<b>N (%)</b>
<b>Kategorija X</b>	Ipratropij	18 (39,13)
	Salmeterol	10 (21,74)
	Glikopironij	6 (13,04)
	Ostali	12 (26,09)
<b>Kategorija D</b>	Alopurinol	11 (14,47)
	Ibuprofen	9 (11,84)
	Tramadol	8 (10,52)
	Moksonidin	6 (7,89)
	Ostali	42 (55,26)

### Indeks tjelesne mase

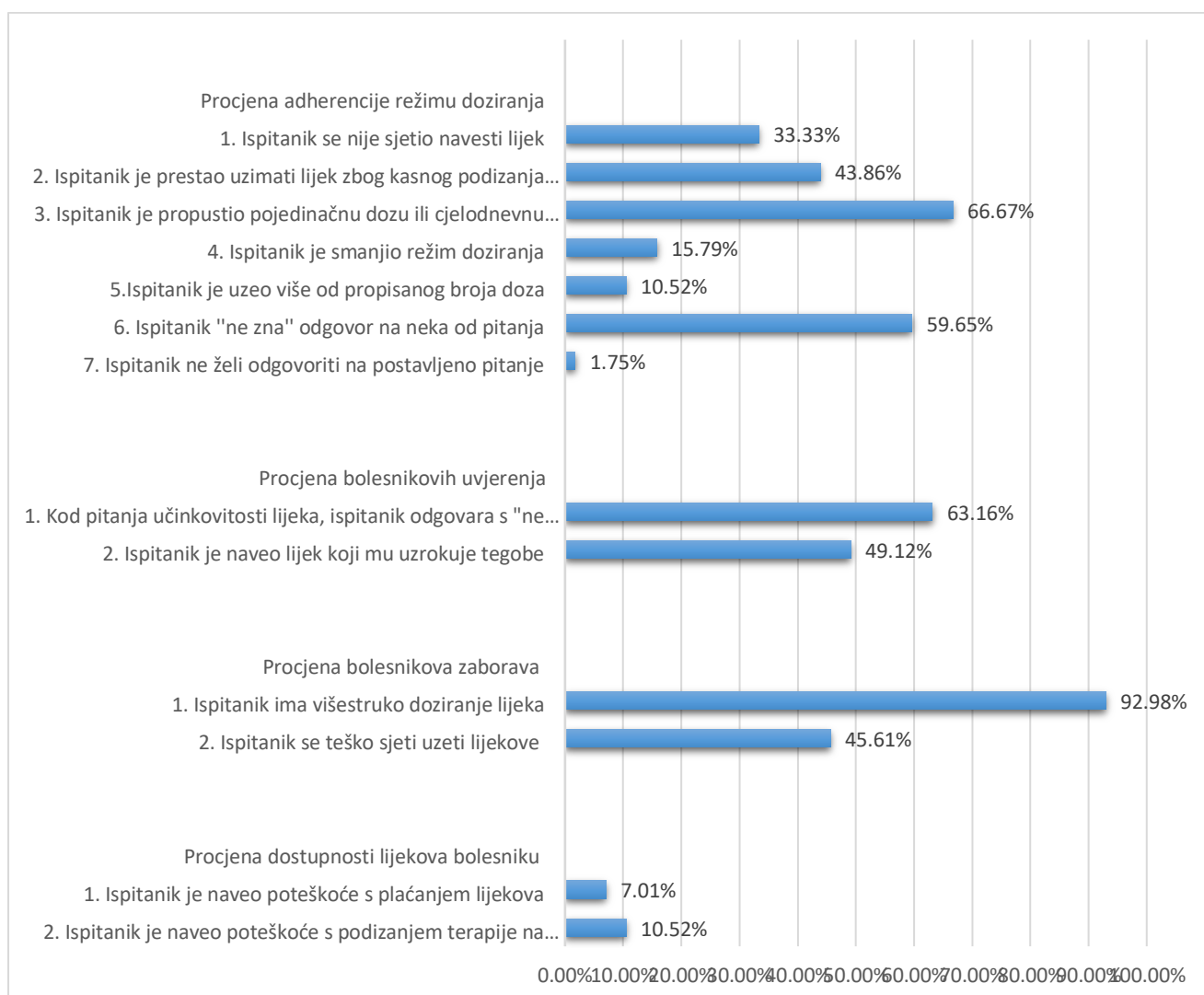
Indeks tjelesne mase određen je za 48 ispitanika (84,21%) pomoću alata za izračun BMI-a (engl. *Body Mass Index*) te je prepoznat problem povećane tjelesne mase kod 67% bolesnika (n=38), prikazano u tablici 13 (<https://mediately.co/hr>).

Tablica 13. Prikaz bolesnika prema indeksu tjelesne mase

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) referentne vrijednosti</b>		<b>Broj (postotak) bolesnika, n=57</b>
<b>&lt;16</b>	teška pothranjenost	1 (1,75)
<b>16-16,99</b>	umjerena pothranjenost	1 (1,75)
<b>17-18,49</b>	normalna tjelesna masa	8 (14,03)
<b>18,5-24,99</b>	prekomjerna tjelesna masa	22 (38,59)
<b>25-29,99</b>	debljina I. stupnja	4 (7,02)
<b>30-34,99</b>	debljina II. stupnja	9 (15,79)
<b>35-39,99</b>	debljina III. stupnja	3 (5,26)
nije navedeno		9 (15,79)

#### 4.4. Analiza BMQ upitnika

Srednja vrijednost broja bodova BMQ upitnika ( $\pm$ SD) iznosila je  $4,81 \pm 2,31$  na skali 0 do 11 bodova. Na slici 6. prikazana je procjena adherencije BMQ upitnikom. Rezultati BMQ upitnika ukazuju na to da su dvije trećine ispitanika znale navesti sve lijekove koje imaju u terapiji bez pomoći ispitivača, a također dvije trećine ispitanika propustilo je pojedinačnu dozu ili cjelodnevnu terapiju barem jednom. 15,79% ispitanika smanjilo je režim doziranja lijeka, a 10,52% ispitanika uzelo je više doza nego što im je bilo propisano. 92,98% ispitanika imalo je lijekove s višestrukim režimima doziranja. Većina ispitanika nije izrazilo poteškoće s plaćanjem lijekova ili podizanjem terapije na vrijeme, iako je 43,86% ispitanika prestalo uzimati lijek zbog kasnog podizanja. Gotovo 60% ispitanika nije znalo odgovor na neko postavljeno pitanje.



Slika 6. Procjene adherencije prema BMQ upitniku

U tablici 14. su prikazani udjeli ispitanika prema bodovima ljestvice adherencijskog rizika. Ispitanici s nula bodova, ocijenjeni su visokim stupnjem adherencije, ispitanici s jednim bodom srednjim stupnjem, dok su ispitanici s 2 boda ocijenjeni niskim stupnjem adherencije. Ispitanici s 3 boda ocijenjeni su vrlo nisko adherentnim.

Tablica 14. Prikaz udjela ispitanika prema bodovima ljestvice adherencijskog rizika

<b>Bodovi ARS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Adherencija</b>
<b>0</b>	2	3,51	visok stupanj adherencije
<b>1</b>	6	10,52	srednji stupanj adherencije
<b>2</b>	13	22,81	nizak stupanj adherencije
<b>3</b>	36	63,16	vrlo nizak stupanj adherencije

Od 57 ispitanika, 22,81% bilo je nisko adherentno, a vrlo nisko čak 63,15% ispitanika. Time je razina adherencije u ovome istraživanju procijenjena kao izuzetno niska.



## 5. RASPRAVA

### 5.1. Opće karakteristike ispitanika

Prema podacima HZJZ-a iz 2019. godine, u stacionarnom dijelu bolnica Hrvatske, bolesti dišnog sustava predstavljale su 6,2% bolničkog pobola, a veći udio hospitaliziranih ispitanika činili su muškarci kod kojih su bolesti dišnog sustava uzrokovale 7,6% bolničkih pobola, dok je kod žena ta brojka iznosila 4,9%. Takvi podatci u skladu su s našim istraživanjem budući da je udio muškaraca bio nešto veći (n=32; 56,1%). Osim toga, prema podacima iz 2018., stopa oboljenja od bolesti dišnog sustava u Hrvatskoj je za muškarce iznosila 68,10 na 100.000 stanovnika, a za žene 47,85. Kronične bolesti donjeg dišnog sustava bile su ukupno šesti uzrok smrti muškaraca, dok su kod žena bile osmi. Prema podacima SZO, u Hrvatskoj su 2016. godine dobno standardizirane stope smrtnosti od pneumonije za muškarce iznosile 11,16 (na 100.000 stanovnika), a za žene 5,04. U našem istraživanju je 64,5% bolesnika s pneumonijom bilo muškog spola.

Gotovo dvije trećine ispitanika bile su osobe starije životne dobi, odnosno starije od 65 godina (N=37; 64,9%). Prema podacima HZJZ-a iz 2019. godine, najveći udio bolesnika oboljelih od bronhitisa, emfizema, astme i drugih kroničnih opstruktivnih bolesti pluća zahvaća bolesnike starije životne dobi (N=39 704; 54,4%), a udio oboljelih od pneumonije bio je također izrazito visok u ovoj dobnoj skupini (N=16 864; 42,2%) (<https://www.hzjz.hr>).

Udio pušača u našem istraživanju koji je iznosio 35,1%, u skladu je s istraživanjem HZJZ-a gdje je zabilježeno da 31,1% stanovništva Republike Hrvatske puši (Vukres i sur., 2015). U našem istraživanju su muškarci u odnosu na žene češće pušili (40% muškaraca bili su pušači, kao i 28% žena), što je također u skladu s državnom statistikom. Ipak, obzirom da se radi o populaciji kojoj je prestanak pušenja jedna od glavnih terapijskih mjera, ovaj broj nas treba zabrinuti. Pušenje se smatra bitnim rizičnim čimbenikom razvoja KOPB-a, a prema nekim procjenama dugogodišnji pušači imaju vjerojatnost od čak 50% za razvoj KOPB-a tijekom života (Lundback i sur., 2003). Brojni su dokazi koji govore o dobrobitima prestanka pušenja, a danas su dostupne različite farmakološke i nefarmakološke opcije, uključujući nadomjesnu terapiju nikotinom, bupropion i vareniklin. Vrlo dobri rezultati postignuti su kombinacijom farmakološke i bihevioralne terapije. (Laniado-Laborin, 2009, Eisner i sur., 2010).

Malo manje od polovice bolesnika (n=25; 43,9%) imalo je tri do sedam dijagnoza, a svaki bolesnik imao je prosječno dvije dijagnoze iz skupine bolesti dišnog sustava. KOPB se vrlo rijetko javlja kao izolirana bolest, uglavnom je dio kompleksnog multisistemskog sindroma s mnogo povezanih komorbiditeta. Brojne su studije pokazale da bolesnici s KOPB-om imaju značajno veći rizik pojave komorbiditeta u odnosu na zdravu populaciju. Petina svih zabilježenih komorbiditeta naših ispitanika bile su bolesti krvožilnog sustava, odnosno hipertenzija kod dvije trećine ispitanika, srčane aritmije kod trećine ispitanika te insuficijencija srca kod petine ispitanika. Bolesti respiratornog sustava predstavljaju četvrtinu svih komorbiditeta (respiratorna insuficijencija kod 70% ispitanika). Pneumonija je čest komorbiditet uz KOPB, a u našem istraživanju je 35,5% ispitanika s pneumonijom imalo i opstruktivnu plućnu bolest. U istraživanju Chatila i suradnika je utvrđeno da je petina ispitanika s pneumonijom imala i KOPB, a u 10% ostalih slučajeva pneumonije, naknadno je dodatno dijagnosticiran KOPB. Trećina naših bolesnika imala je šećernu bolest, a gotovo šestina hipotireozu. Naši rezultati slični su rezultatima drugih populacija (Sin i sur., 2006; Chatila i sur., 2008).

Starija životna dob, muški spol, povećana tjelesna masa te arterijska hipertenzija i pušački status su čimbenici koji utječu na povećani kardiovaskularni rizik (JOINT ESC 2016), a više od pola naših ispitanika imalo je više od tri rizična čimbenika. Prekomjerna tjelesna masa bila je prisutna kod gotovo 70% bolesnika, od čega je 28,1% bolesnika imalo BMI veći od 25, odnosno bilo je pretilo. Navedeni rezultati su u skladu s podacima iz 2017. godine koji navode da je u Hrvatskoj 60,9% stanovništva imalo prekomjernu tjelesnu masu, prema čemu smo pri samom europskom vrhu, nakon Rumunjske, Češke, Malte i Finske (<https://ec.europa.eu/eurostat>). Prema Europskoj strategiji prevencije i kontrole kroničnih nezaraznih bolesti, prekomjerna tjelesna masa i debljina predstavljaju značajne rizike za razvoj vodećih kroničnih nezaraznih bolesti poput hipertenzije, ishemijske bolesti srca, moždanog udara te šećerne bolesti tipa 2 i nekih vrsta karcinoma ([www.who.int](http://www.who.int)).

Debljina je u stalnom porastu u Hrvatskoj. Dok je u razvijenim zemljama zaustavljen trend porasta po pobolu i pomoru vodećih kardiovaskularnih bolesti, u Hrvatskoj za sada nije i predstavlja veliki javnozdravstveni problem (<https://www.hzjz.hr>).

## 5.2. Terapijski problemi

Cilj ovoga rada bio je utvrditi najučestalije probleme u terapiji bolesnika s plućnim bolestima. Među uključenim bolesnicima, ukupno je utvrđeno 407 terapijskih problema, odnosno prosječno  $6,34 \pm 3,77$  terapijskih problema po bolesniku, a svaki bolesnik je imao barem jedan terapijski problem. Ova brojka veća je nego u istraživanju Cipolle i suradnika gdje su utvrđena četiri terapijska problema po bolesniku, a veća je i od zabilježenih istraživanjima Apikoglu-Rabus i sur. (2016) te Li i sur. (2019). U turskom istraživanju provedenom na 44 bolesnika s astmom, utvrđeno je 59 terapijskih problema i odgovarajuća 134 uzroka, dok je kod 37 bolesnika s KOPB-om identificirano 60 terapijskih problema i 128 uzroka terapijskih problema. U kineskom istraživanju utvrđeno je ukupno 640 terapijskih problema i 763 uzroka na 393 hospitalizirana bolesnika s KOPB-om, odnosno prosječno 1,6 terapijskih problema po bolesniku. U obzir je potrebno uzeti razlike u istraživanjima, jer su primjerice, za razliku od istraživanja Cipolle i suradnika, naši bolesnici bili su hospitalizirani, a turskim i kineskim istraživanjem identificirani su terapijski problemi prema PCNE-DRP klasifikaciji. Stoga rezultate nije moguće izravno usporediti, no to su jedina istraživanja na interesnoj skupini bolesnika za ovo istraživanje.

Vrste terapijskog problema prema učestalosti bile su: *nuspojava lijeka*, *previsoka doza*, *nepotrebna terapija*, *potreba za uvođenjem dodatne terapije*, *preniska doza* te *neadherencija*. i *neučinkovit lijek*. Naši rezultati ne podudaraju se s rezultatima istraživanja Cipolle i suradnika gdje je *potreba za uvođenjem terapije* na prvome mjestu, a *previsoka doza* na posljednjem. Nepodudaranje je zabilježeno i sa švedskim i brazilskim istraživanjima gdje je najviše problema bilo uzrokovano *neučinkovitošću i krivom indikacijom lijekova* te s istraživanjem provedenim u Turskoj na bolesnicima s opstruktivnim bolestima pluća gdje je dominantni problem bio *loša adherencija* (Nascimento i sur., 2009; Peterson i Gustafsson, 2017; Apikoglu-Rabus i sur., 2016). U kineskom istraživanju provedenom na bolesnicima s KOPB-om najviše terapijskih problema bilo je u kategoriji „*Sigurnost terapije P2*“ (54,2%) što je slično našim rezultatima jer je upravo kategorija *sigurnosti* bila najzastupljenija s 35,14% udjela terapijskih problema. Naše istraživanje je u usporedbi s istraživanjem provedenim na hrvatskim ispitanicima pokazalo sličnu zastupljenost problema u kategorijama *učinkovitosti* i *sigurnosti*, a najveća razlika je u duplo većoj zastupljenosti problema *indikacije* i mnogo manjem problemu *adherencije* u istraživanju Fehir Šole i suradnika (2020). Nepodudarnost

rezultata moguće je objasniti metodološkim razlikama istraživanja i različitim karakteristikama bolesnika.

Do danas je provedeno vrlo malo istraživanja sa svrhom određivanja učestalosti terapijskih problema u bolesnika s plućnim bolestima, osobito govoreći o bolesnicima s KOPB-om i pneumonijom. U budućnosti je potrebno provoditi više istraživanja s tom svrhom jer je to važan inicijalni korak u poboljšanju pružanja ljekarničke skrbi ovim bolesnicima.

### 5.2.1. Sigurnost

*Sigurnost lijeka* bila je najučestalija kategorija i odnosi se na više od trećine terapijskih problema (n=143; 35,14%). *Nuspojave lijekova* uzrokovale su gotovo petinu terapijskih problema i najzastupljenija su potkategorija. Visok udio nuspojava među terapijskim problemima pokazalo je i kinesko istraživanje na hospitaliziranim bolesnicima s KOPB-om gdje su nuspojave uzrokovale 27% terapijskih problema (Li i sur., 2019), kao i istraživanje provedeno u Hrvatskoj sa 17,6% udjela nuspojava (Šola i sur., 2020).

*Interakcije koje dovode do nuspojave, neovisne o dozi lijeka*, uzrokovale su 7,62% terapijskih problema, a najzastupljenije su bile interakcije inhalatorne terapije sa čak 16 zabilježenih interakcija X razine. Deset interakcija LAMA lijekova koje povećavaju rizik od antikolinergičkih nuspojava prepoznate su kao terapijski problemi jer su ispitanici osjetili poremećaje gastrointestinalne pokretljivosti ili tahikardiju, a uz to su bili u skupini bolesnika s povećanim rizikom zbog komorbiditeta poput atrijske fibrilacije i drugih bolesti srca. Osim toga, ove interakcije predstavljaju i *duplikacije* LAMA lijekova. Zabilježene su dvije interakcije  $\beta$ 2-agonista s neselektivnim  $\beta$ -blokatorom karvedilolom što može smanjiti bronhodilatacijski učinak, a radilo se o ispitanicima sa zatajenjem srca i generalnom respiracijskom insuficijencijom (GRI) te egzacerbacijom KOPB-a. Ovi ispitanici  $\beta$ 2-agoniste uzimali su prečesto što može biti pokazatelj razvijene tolerancije i već smanjenog bronhodilatacijskog učinka kojeg ove interakcije mogu samo još dodatno pogoršati. Oprez je potreban kod primjene neselektivnih  $\beta$ -blokatora kod bolesnika sklonih bronhospazmu zbog opasnosti od pojave respiratornog distresa, a pri pojavi bilo kojeg znaka bronhospazma, dozu karvedilola potrebno je smanjiti. Osim toga, brojna istraživanja pokazala su da kardioselektivni  $\beta$ -blokatori imaju manje respiratornih nuspojava, a dokazano je da njihova dugotrajna primjena smanjuje rizik od egzacerbacija i daje bolje stope preživljenja. Stoga bi

trebali biti prvi izbor kod ovih bolesnika (Ambrosio i sur., 2019; Sessa i sur., 2019). Iako selektivni blokatori imaju prednost, zanimljivi su rezultati jednog starijeg istraživanja tolerabilnosti karvedilola kod bolesnika sa zatajenjem srca i konkomitantnim KOPB-om gdje je dva sata nakon primjene karvedilola, PEF (*peak expiratory flow*) narastao za 17%, a smanjena opstrukcija dišnih puteva može biti posljedica poboljšanja srčane funkcije, što je ukazalo na tadašnju potrebu za dodatnim istraživanjima učinka karvedilola u ovoj skupini bolesnika (Kotlyar i sur., 2002). Devet potencijalnih interakcija LABA lijekova koje mogu uzrokovati srčane poremećaje poput palpitacija, tahikardije i aritmija zabilježeno je kod bolesnika koji imaju srčana oboljenja i već izražene navedene simptome te su ove interakcije zabilježene kao TP u kategoriji *sigurnosti s obzirom na rizične čimbenike bolesnika i duplikacije terapije*. Depresija središnjeg živčanog sustava kao posljedica interakcije benzodiazepina i hipnotika s opioidnim analgeticima zabilježena je 11 puta, a diazepam je lijek koji je uzrokovao najviše interakcija. Ova nuspojava izrazito je opasna kod starijih ispitanika koji su imali dodatne rizične čimbenike poput respiratorne insuficijencije, pothranjenosti, artralgijske, osteoporoze i sklonosti zaboravu, a preporuka o korištenju najnižih doza kroz najkraći mogući period nije bila ostvarena.

*Lijekovi koji nisu sigurni obzirom na rizične čimbenike bolesnika* uzrokovali su 6,63% terapijskih problema. Teofilin je bio u primjeni kod tri ispitanika s tahiaritmičnim poremećajima srčanog ritma, srčanim popuštanjem i povišenim krvnim tlakom, te pneumonijom i peptičkim ulkusom u anamnezi. Kod ispitanika s ovim rizičnim čimbenicima i nezadovoljstvom učinkovitošću lijeka, potrebno je nadzirati koncentraciju teofilina u plazmi, što do tada nije bilo učinjeno, ili razmotriti zamjenu drugim lijekovima jer prema smjernicama, ukoliko su dostupni i cjenovno prihvatljivi drugi bronhodilatatori, njima treba dati prednost zbog uske terapijske širine teofilina i mogućih nuspojava (GOLD, 2020). Problematična je i primjena roflumilasta kod dvoje ispitanika s pogoršanjem simptoma depresije, zabilježenim nuspojavama perzistirajuće glavobolje, nesanice i abdominalne boli te znatnijeg smanjenja tjelesne mase. Ispitanici su zbog nuspojava trošili dodatnu terapiju što je također zabilježeno kao terapijski problem, a kod ovakvih slučajeva preporuka je prekinuti liječenje roflumilastom. Lijekovi koji su se primjenjivali unatoč kontraindiciranoj primjeni kod smanjene bubrežne funkcije bili su spironolakton, hidroklorotiazid, metformin i rosuvastatin. Bubrežna funkcija bitna je odrednica farmakološkog liječenja kroničnih bolesnika. Poseban oprez potreban je kod korištenja antagonista mineralokortikoidnih (MKK) receptora, primjerice spironolaktona i eplerenona. Generalno, kod bolesnika s teškom

bubrežnom insuficijencijom primjena ovih lijekova je kontraindicirana, a kod tri naša ispitanika s oslabljenom bubrežnom funkcijom kojima je stupanj glomerularne filtracije, eGFR bio između 31 i 60 ml/(min× 1.73m<sup>2</sup>) i koji su uz MKK antagoniste imali i ACE-inhibitor ili ARB te zbog svega toga imali povećani rizik od hiperkalijemije, preporučeno je povremeno praćenje serumskih vrijednosti kalija. Također, zabilježene su tri interakcije MKK antagonista s nadomjescima kalija koje nisu zabilježene kao terapijski problem jer su serumske vrijednosti kalija kod ovih bolesnika bile u normalnim granicama. Problemi zbog neprikladnih lijekova s obzirom na stariju životnu dob zabilježeni su kod četiri ispitanika s padovima u anamnezi, uzrokovani dugodjelujućim benzodiazepinima. Zbog pojačane sedacije kod starijih bolesnika ovi lijekovi mogu povećati rizik od padova i prijeloma ili psiholoških reakcija poput agitacija te smanjenja kognitivnih funkcija i depresije (Guina i Merrill, 2018).

Kod četiri ispitanika zabilježena je pneumonija kao moguća *nuspojava nevezana za dozu* zbog dugogodišnje primjene IPP-ova. Mehanizam i dalje nije u potpunosti razjašnjen, no moguće je da promjena pH u želučanom okolišu utječe na gastrointestinalnu i orofaringealnu floru koja je zbog toga osjetljivija na kolonizaciju patogenima (Nguyen i sur., 2020). Kod ispitanika s pneumonijom uključenih u ovo istraživanje pantoprazol je korišten duže od četiri godine. Rezultati nedavno objavljenog istraživanja provedenog na 17 598 ispitanika utvrđeno je da upotreba pantoprazola do tri godine nije povezana s povećanim rizikom od nuspojava poput pneumonije. Međutim, zabilježen je povećani rizik od infekcije *Clostridium difficile* i drugih enteričkih infekcija (Moayyedi i sur., 2019). Kod jedne ispitanice zabilježene su nuspojave montelukasta, tj. osip, povraćanje i drhtavica. U našem ispitivanju zabilježen je samo jedan slučaj oralne kandidijaze kao posljedice nepravilne primjene inhalera, iako je ova nuspojava vrlo učestala među bolesnicima s plućnim bolestima (Detoni i sur., 2016). Prijavljena je jedna nuspojava *'hand-foot'* sindroma uzrokovanog kemoterapijom.

*Alergijske reakcije* zabilježene su u anamnezama 11 ispitanika, a najčešće su zabilježene reakcija na penicilin i klindamicin. Za vrijeme trajanja ovog istraživanja nije zabilježena ni jedna nova alergijska reakcija te stoga nisu zabilježeni terapijski problemi ove kategorije.

Druga potkategorija po učestalosti bila je *Previsoka doza* (n=69; 16,95%), a najviše problema uzrokovano je *predugim trajanjem primjene lijeka*, i to se čak 20 puta odnosilo na dugotrajnu primjenu IPP-ova u sprječavanju recidiva GERB-a, bez reevaluacije potrebe za nastavkom liječenja, a osam puta je zabilježena i primjena previsokih doza IPP-a. Dugotrajna primjena benzodiazepina, zolpidema i tramadola zabilježena je devet puta. U istraživanju Fehir Šole i suradnika preduga primjena benzodiazepina i zolpidema je bila najčešći uzrok

preduge primjene lijeka s udjelom od 3,5% terapijskih problema (Šola i sur., 2020)., dok se u našem istraživanju to odnosilo na 2,2% TP-ova. No, ovaj problem prepoznat je na svjetskoj razini jer mnogo bolesnika dugotrajno uzima benzodiazepine, a da im nikada nisu bile ponuđene terapijske opcije prve linije poput psihoterapije, tehnika opuštanja, edukacije o higijeni spavanja ili serotonergika. Stoga je potrebno ukazati na benefite ovih alternativa i implementirati ih kako bi se neprimjerena dugotrajna upotreba benzodiazepina i Z-lijekova smanjila (Torres-Bondia i sur., 2020).

*Dodatno praćenje* bilo je potrebno kod tri ispitanika s teofilinom, budući da su imali smetnje koje se mogu pripisati nuspojavama teofilina, a serumska koncentracija teofilina u plazmi im nije bila određivana, dok je kod dvoje ispitanika bila dokazana previsoka koncentracija u plazmi.

*Prečesta primjena lijeka* odnosila se na oko 3% terapijskih problema i najviše je bila uzrokovana inhalacijskom terapijom te diazepamom. Šest puta je zabilježeno prekomjerno korištenje inhalera salbutamola i tri puta otopine za atomizator s ipratropijevim bromidom i salbutamolom što je u skladu s istraživanjem Fana i suradnika (2016) gdje je utvrđeno da bolesnici s KOPB-om imaju sklonost uzimanju prekomjernih doza SABA lijekova za trenutno olakšanje simptoma. No jedan ispitanik uzimao je i terapiju održavanja prečesto što upućuje na lošu kontrolu bolesti i pacijentovo nerazumijevanje terapije.

Zabilježene su četiri *interakcije koje mogu povisiti dozu lijeka*. Interakcija amiodarona s kvetiapiinom može uzrokovati produljenje QT intervala i povećati rizik od razvoja fatalnih aritmija, *torsades de pointes*. Oba lijeka imaju potencijal produljenja QT intervala, a zbog iznimno dugog poluvremena raspada amiodarona, interakcija je moguća čak i tjednima nakon prestanka primjene (Arunachalam i sur., 2018). Iako ova kombinacija nije bila česta, potrebno ju je izbjegavati kad god je to moguće.

## 5.2.2. Indikacija

*Indikacija lijeka* uzrokovala je 30,5% terapijskih problema (n=124), s nešto većim udjelom problema u kategoriji *Nepotrebne terapije* (16,5%) od *Potrebe za uvođenjem dodatne terapije* (14,0%).

*Bez jasne medicinske indikacije* su čak 11 puta bili korišteni IPP-ovi, a kod četiri ispitanika se pretpostavlja da su IPP-ovi bili propisani uz ASK u svrhu prevencije peptičkih ulkusa što je upitna indikacija ove primjene (Tran-Duy i sur., 2015). Naši rezultati su u skladu s istraživanjem Šole i suradnika (2020).

*Ovisnost* je uzrokovala najviše terapijskih problema u kategoriji *indikacije* i odnosi se na ukupno 7,4% terapijskih problema (n=30). Ovisnost o pušenju utvrđena je kod 20 ispitanika, a ostatak se odnosio na lijekove koji djeluju na središnji živčani sustav, tj. diazepam i alprazolam, zolpidem te tramadol (n=10). Deset pušača je tijekom hospitalizacije prestalo pušiti, sa čvrstom namjerom za dugoročni prestanka pušenja pa je stoga zabilježeno deset terapijskih problema *neliječenog stanja* ovisnosti o pušenju, budući da nije bilo naznaka o korištenju farmakoterapije i pripravaka za odvikavanje od pušenja. Liječenje ovisnosti o benzodiazepinima obično kreće postupnom detoksikacijom prema posebnoj shemi doziranja kako bi se smanjio rizik od pojave simptoma ustezanja, a nastavlja se uz psihološku i bihevioralnu terapiju kako bi se smanjile mogućnosti relapsa (Brett i Murnion, 2015).

*Duplikacije* su većinom zabilježene uz inhalatornu terapiju održavanja, i to kod 12,3% ispitanika. Problemi su uglavnom bili uzrokovani prilikom propisivanja nove terapije, primjerice ukoliko je ispitanik prethodno u terapiji imao IKS/LABA, a novi propisani inhaler bio je IKS/LABA/LAMA, a kod jednog ispitanika zabilježena je čak triplikacija terapije. Ispitanicima kojima nisu bile dane jasne upute, nastavili su s korištenjem starih inhalera što je moglo dovesti do potencijalno opasnih interakcija, većeg rizika od razvoja pneumonije te dodatnih hospitalizacija i većih troškova liječenja. Zdravstveni djelatnici bi stoga trebali obratiti pozornost na moguće duplikacije kod propisivanja i izdavanja lijekova te na savjetovanje bolesnika o pravilnoj primjeni inhalacijske terapije (Kardos i sur., 2020).

*Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći* zabilježeno je kod četiri ispitanika koji su IPP-om liječili gastrointestinalnu toksičnost potaknutu interakcijom oralnih nadomjestaka kalija i inhalacijskih antikolinergika, a dvoje bolesnika su neproduktivni, trajni kašalj uzrokovan ACE-inhibitorima liječili folkodinom. Budući da je kašalj vrlo karakterističan simptom



opstrukcijskih bolesti pluća, potrebno je utvrditi hoće li primjena ACE-inhibitora dovesti do preklapanja simptoma, a intrigiraju podatci koji govore u prilog primjeni ACE-inhibitora u svrhu smanjenja rizika od aspiracijskih pneumonija (Caldeira i sur., 2012).

*Potreba za sinergističkim djelovanjem* uzrokovala je 3,9% terapijskih problema, a većina uzroka odnosila se na potrebu za usklađivanjem inhalacijske terapije bolesnika s KOPB-om. Kod četiri ispitanika koji su uz LABA/LAMA terapiju razvili egzacerbaciju KOPB-a, prema GOLD smjernicama iz 2020. preporučeno je dodatak IKS-a ukoliko je broj eozinofila  $\geq 100$  stanica/ $\mu\text{L}$ . Kod još dvoje ispitanika na ovoj terapiji, zabilježena je potreba za uvođenjem azitromicina jer su imali razinu eozinofila  $< 100$  stanica/ $\mu\text{L}$ . Kod tri ispitanika koji su razvili egzacerbaciju uz monoterapiju dugodjelujućim  $\beta 2$ -agonistom, preporučeno je uvođenje LAMA-e ili IKS-a ovisno o razinama eozinofila (GOLD 2020).

Neusklađena antihipertenzivna terapija zabilježena je kod pet ispitanika kod kojih vrijednosti arterijskog tlaka nisu bile unutar preporučenih, unatoč dobroj adherenciji. Prema ESC smjernicama, prva linija liječenja hipertenzije je kombinacija ACE-inhibitora ili ARB-a i CCB-a ili diuretika. U slučaju specifičnih indikacija za beta blokatore kao što su angina pectoris, atrijska fibrilacija ili zatajenje srca, nakon infarkta miokarda ili u mlađih žena koje planiraju trudnoću ili su trudne, potrebno je razmotriti i njihovo dodavanje. Kod tri bolesnika na dvojnjoj terapiji ACE-inhibitorom i CCB-om, može se razmotriti uvođenje trojne terapije, odnosno dodatak tiazidskih diuretika, klortalidona ili indapamida. Kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom ( $\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min}$ ) tiazidi i tiazidima slični diuretici nisu jednako učinkoviti pa se može razmotriti uvođenje furosemida ili torasemida. Prednost se može dati fiksnim kombinacijama dva ili tri antihipertenziva jer je zabilježena bolja adherencija bolesnika s tim terapijskim opcijama (ESC/ESH 2018; Finks i sur., 2020).

Osim toga, kod tri ispitanika uočen je povišeni arterijski tlak koji prije hospitalizacije nije bio prepoznat pa je zabilježen terapijski problem *neliječenog stanja*. Bolnice su mjesta gdje se često prvi put dijagnosticira arterijska hipertenzija (Chobanian i sur., 2003). Pravovremeno prepoznavanje hipertenzije je od iznimne važnosti jer je ona ključni rizični čimbenik za daljnji razvoj srčanih oboljenja, što je još izraženije kod bolesnika s plućnim bolestima zbog veće učestalosti kardiovaskularnih događaja kao i sveukupne veće smrtnosti (Carter i sur., 2019).

Neusklađena terapija šećerne bolesti tipa 2 zabilježena je kod dva bolesnika čije vrijednosti glukoze u krvi i glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) nisu bile zadovoljavajuće unatoč visokim dozama antidijabetika. Prema hrvatskim smjernicama za farmakološko

liječenje šećerne bolesti tipa 2, snižavanje vrijednosti glikoziliranog hemoglobina ispod ili oko 7% dokazano smanjuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, a postizanje ciljnih vrijednosti omogućuje dugoročno smanjenje pojave makrovaskularnih komplikacija. U osoba sa šećernom bolesti sklonih hipoglikemijama, onih starije životne dobi i s razvijenim vaskularnim komplikacijama, odnosno prisutnim komorbiditetima i dužim trajanjem bolesti, preporučuje se postizanje umjerenijih ciljnih vrijednosti glikoziliranog hemoglobina od 7,5 do 8,0%. Uspješna regulacija glikemije je glavni cilj u liječenju osoba sa šećernom bolesti tipa 2, a bolesnicima kod kojih nakon tri mjeseca liječenja jednim oralnim hipoglikemikom u punoj dozi nije postignuta ciljna vrijednost glikoziliranog hemoglobina, preporučeno je dodati drugi oralni hipoglikemik, agonist GLP-1-receptora ili inzulin (Rahelić i sur. 2016).

Prilikom hospitalizacije, kod četiri bolesnika s pneumonijom otkrivena je hiperglikemija koja *nije bila liječena* te je zahtijevala daljnju obradu. Hiperglikemija je učestala kod bolesnika s pneumonijom i prediktor je lošijeg ishoda bolesti (Jensen i sur., 2017), a potrebno je utvrditi je li posljedica akutnog stanja ili je perzistirajuća. Prema procjenama Međunarodne dijabetičke federacije, u svijetu je oko 175 milijuna ljudi, odnosno oko 46% bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji nisu svjesni svoje bolesti. Rana dijagnostika i liječenje su presudni zbog prevencije opasnih i skupih komplikacija ove bolesti (IDF 2013).

*Potreba za prevencijom* predstavlja 3,9% terapijskih problema, a zabilježena je potreba za uvođenjem statina kod sedam kardiovaskularnih bolesnika kao i potreba za preventivnim učinkom ASK u tri bolesnika. U istraživanju Šole i suradnika zabilježena je nešto veća pojavnost ove kategorije s 10,5% udjela u terapijskim problemima, a zabilježeni su isti najčešći uzroci. Dokazano je da statini smanjuju broj kardiovaskularnih incidenata sniženjem LDL kolesterola. Primjerice, u istraživanju provedenom na 10 000 ispitanika tijekom 5 godina, sniženjem LDL kolesterola za 2 mmol/L, u primarnoj prevenciji je spriječen kardiovaskularni incident kod 5% bolesnika, dok je u sekundarnoj prevenciji, odnosno kod bolesnika s već razvijenom okluzivnom bolešću, ta brojka iznosila čak 10% (Collins i sur. 2016). Korištenje statina kod bolesnika s KOPB-om i kardiovaskularnim komorbiditetima smanjuje rizik od akutnih egzacerbacija KOPB-a i smrtnosti (Ingebrigtsen i sur. 2014). Kod šest ispitanika s osteoporozom i drugim rizičnim čimbenicima (padovi u anamnezi, pušenje, dugoročna terapija IPP-ovima) bilo je potrebno uvesti nadomjesno liječenje vitaminom D i kalcijem.

### 5.2.3. Učinkovitost

Problem *Učinkovitosti lijekova* obuhvaćao je petinu terapijskih problema (n=88; 21,6%). Nešto više problema uzrokovano je *Preniskom dozom* (n=53; 13,0%) u odnosu na *Neučinkovite lijekove* (n=35; 8,6%). Rezultati našeg istraživanja pokazuju veću učestalost ovih problema u odnosu na istraživanje provedeno u Bangkoku gdje je terapijski problem preniske doze bio zastupljen u 7,5% slučajeva, najčešće uz antihipertenzive, dok su neučinkoviti lijekovi uzrokovali 1,5% terapijskih problema (Paisansirikul i sur., 2020).

*Neučinkovita, preniska doza* obuhvaća 7,4% terapijskih problema, a u najvećoj mjeri uzrokovana je antihipertenzivnom terapijom. Trećina problema odnosila se na subdoziranost ispitanika  $\beta$ -blokatorima, a druga trećina na potrebu za titracijom doze ACE-inhibitora. Kod četiri ispitanika utvrđena je potreba za višim dozama inzulina zbog loše regulirane glikemije.

*Potreba za dodatnim praćenjem* zbog sumnje na preniske doze lijekova uzrokovala je 4,2% terapijskih problema, a odnosila se na praćenje GUK i HbA1c kod sedam antidijabetika te praćenje lipida i jetrenih enzima kod šest hipolipemika. U istraživanju Cipolle i suradnika (2012) najučestaliji primjer preniske doze lijekova se također odnosio na antidijabetike kao kod nas. Dio bolesnika s nekontroliranom hiperglikemijom imao je kortikosteroide za liječenje akutne egzacerbacije KOPB-a, što dodatno povećava rizik od hiperglikemija te je stoga bitno upozoriti na ovu interakciju lijeka i bolesti te predložiti redovitu provjeru GUK i povišenje doza inzulina ili oralnih antidijabetika. Kod 5,3% ispitanika pušača utvrđena je potreba za dodatnim praćenjem doze teofilina. Pušenje povećava klirens teofilina i pušačima je potrebna viša doza s obzirom na tjelesnu masu u usporedbi s osobama koje ne puše.

*Neodgovarajući put ili metoda primjene lijeka* zabilježena je kod 5,3% ispitanika, a odnosi se na primjenu trojne terapije višestrukim inhalerima, engl. *multiple-inhaler triple therapy* (MITT). Ispitanici su npr. imali IKS/LABA i LAMA inhalere, a bili su stariji i neadherentni, te su naveli poteškoće s korištenjem različitih inhalera. Postoje dokazi da trojna terapija jednim inhalerom rezultira većim poboljšanjem plućne funkcije u odnosu na MITT uz jednak sigurnosni profil (Worsley i sur. 2020). Prema rezultatima brojnih istraživanja, kod bolesnika kojima je trojna terapija potrebna, upotreba jednog inhalera smanjila je rizik od neispravnog korištenja i time povećala adherenciju ovih bolesnika i učinkovitost terapije (Bogart i sur. 2019, Ferguson i sur. 2020).

*Prerijetka učestalost primjene lijeka* zabilježena je kod dva ispitanika s blažim oblikom KOPB-a, za inhalacijske lijekove formoterol i aklidinijev bromid. Prema jednom austrijskom istraživanju, lošija adherencija povezana je s lakšim oblikom KOPB-a zbog manje izraženih simptoma bolesti (Humenberger i sur. 2018).

*Dostupnost učinkovitijih lijekova* utvrđena je kod čak 28% ispitanika. Pritom je teofilin uzrokovao skoro polovicu terapijskih problema. Dokazi o učinku niskih doza teofilina u liječenju egzacerbacija KOPB-a su ograničeni i kontradiktorni, a toksičnost je ovisna o dozi, što je generalni problem ksantinskih derivata uz vrlo usku terapijsku širinu i činjenicu da se većina pozitivnih učinaka javlja tek pri dozama koje su blizu toksičnih. Teofilin zato nije preporučen ukoliko su drugi bronhodilatatori u terapiji održavanja dostupni i cjenovno prihvatljivi za bolesnika (GOLD 2020).

Zabilježena je *kontraindikacija* teofilina kod bolesnika s tahiaritmijskim poremećajem srčanog ritma. Trećina kontraindikacija bilo je vezano uz primjenu lijekova kod bolesnika s generalnom respiratornom insuficijencijom i apnejom u snu, a odnosile su se na alprazolam, kodein, folkodin te metformin.

*Stanje nije reagiralo na lijek* u 14% ispitanika. Zabilježena je neučinkovitost kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline u liječenju pneumonije kod dvoje ispitanika. Terapija prvog izbora je bila ordinirana prilikom ambulantnog liječenja, a bolesnici su zbog pogoršanja kliničke slike bolesti naknadno hospitalizirani. Budući da liječenje amoksicilinom nije dovelo do poboljšanja, odnosno normalizacije temperature, beta-laktamski antibiotik potrebno je zamijeniti makrolidom ili doksiciklinom, jer je najčešće riječ o atipičnoj pneumoniji (Kuzman i sur. 2017). Dvoje ispitanika priznalo je da uzimaju diazepam i zolpidem unatoč nedjelotvornosti, što upućuje na razvoj tolerancije i ovisnosti, a u slučaju naglog prestanka korištenja sedativa i hipnotika može doći do pojave sindroma ustezanja karakteriziranog još jačim simptomima nesаницe, anksioznosti, poremećaja koncentracije, itd. Zbog toga je potreban poseban nadzor kod ovakvih bolesnika.

#### 5.2.4. Adherencija

U kategoriji *adherencije* utvrđeno je ukupno 12,8% terapijskih problema. Najviše problema (n=21; 5,2%) odnosilo se na sklonost *zaboravljanju*, a ispitanici su najčešće zaboravljali uzeti inhalatornu i antihipertenzivnu terapiju, što je i razumljivo uzimajući u obzir da je gotovo 70% ispitanika u terapiji imalo barem jedan inhaler te bolovalo od hipertenzije. Osim toga, u ovom istraživanju zabilježen je visoki udio ispitanika starije životne dobi (64,9%). Postoje pokazatelji da je starija životna dob rizični čimbenik za nisku adherenciju zbog promjena kognitivnih funkcija, odnosno slabijeg pamćenja, politerapije i većeg rizika od neispravnog korištenja lijeka (Makela i sur. 2013, Shrestha i sur. 2015).

Kod 26,3% ispitanika utvrđeno je *svjesno ne uzimanje lijeka kao što je propisan*, što je uzrokovalo 3,7% terapijskih problema. Polovica problema odnosila se na svjesno ne uzimanje inhalatorne terapije te dva slučaja ne uzimanja intranazalnog kortikosteroida za alergijski rinitis. Ova ponašanja uglavnom su bila potaknuta stavom bolesnika o nedjelotvornosti terapije i nepostojanju potrebe za ovim lijekovima, kao i strahom od nuspojava. Zato je esencijalno pravilno educirati bolesnike o svim prednostima, rizicima i nuspojavama, kao i o pravilnoj upotrebi terapije jer je to ključ za bolju adherenciju bolesnika, a posljedično i učinkovitost terapije i bolju kontrolu bolesti.

Razgovorom je utvrđeno da skoro četvrtina ispitanika (22,8%) *ne razumije upute*, što je uzrokovalo 3,2% terapijskih problema, a odnosilo se najviše na neznanje o ulozi pojedinog inhalera, bilo da se radilo o brzodjelujućim '*rescue*' bronhodilatatorima koje su ispitanici prečesto koristili kao jedinu terapiju ili nerazumijevanje važnosti terapije održavanja i dugotrajnih učinaka iste (10,5% ispitanika terapiju održavanja nije redovito koristilo, nego u trenucima kad im je već brza bronhodilatacija bila potrebna). Zbog terapije varfarinom 5,3% ispitanika izbacilo je zeleno lisnato povrće iz prehrane zbog straha od smanjenog antikoagulantnog učinka, što nije ispravno jer je ova hrana bogata nutrijentima i trebala bi biti dio uravnotežene prehrane. Ono što se bolesnicima na terapiji varfarinom treba preporučiti je održavanje ujednačene prehrane bez promjena u količinama hrane bogate vitaminom K, prema kojoj će se doza varfarina titrirati (Holbrook i sur. 2005).

U našem je istraživanju kategorija *Bolesnik ne može primijeniti lijek* bila zastupljena kod 5,3% ispitanika, a vezana je uz korištenje MDI inhalera i problema s koordinacijom potiska i udaha. Budući da u ovom istraživanju nije bila ispitivana točnost inhalatorne tehnike, ovaj

broj temelji se isključivo na vlastitoj procjeni ispitanika pa je moguće da je pravi broj ispitanika s neispravnom tehnikom veći. U istraživanju iz Turske, dokazano je da je čak 24,2% ispitanika neispravno koristilo svoje inhalere (Apikoglu-Rabus i sur. 2016). MDI inhaler zahtijeva dobru koordinaciju udaha i aktivacije potiskom da bi se omogućila ispravna inhalacija, a kod bolesnika kod kojih se sumnja na neispravno korištenje, moguće rješenje su komorice za inhaliranje (eng. *spacer*) ili zamjena drugim inhalerom kod kojeg pravilna koordinacija inhalacije i aktivacije nije zahtjev. Takvi su primjerice BAI (eng. *breath activated inhaler*) i DPI (eng. *dry powder inhaler*), tj. inhaler suhog praha (Ramadan i Sarkis, 2017).

Rezultati dobiveni određivanjem adherencije BMQ upitnikom ukazuju nam na potrebu za poboljšanjem adherencije u ovoj skupini bolesnika. Samo 3,5% ispitanika imalo je visok stupanj adherencije, a 10,5% srednji, tj. samo oko 14% ispitanika imalo je prihvatljiv stupanj adherencije. U svijetu su stope adherencije kod bolesnika s opstruktivnim bolestima pluća također niske. Prema procjenama SZO, 50% bolesnika je neadherentno, a druga istraživanja govore da se stope adherencije kreću između 25 i 60% (<https://www.who.int/>; Ingebrigtsen i sur. 2015; Leiva-Fernandez i sur. 2014). Visoki stupanj adherencije terapiji je ključan čimbenik u boljoj kontroli bolesti i postizanju dobrih terapijskih ishoda. Od velike je važnosti utvrditi uzroke loše adherencije i ponuditi odgovarajuća rješenja za iste. Savjetovanje i edukacija bolesnika o farmakoterapiji i pravilnoj primjeni inhalera uz redovitu provjeru tehnike, kao i poticanje na aktivnu ulogu u donošenju odluka o vlastitom zdravlju, dobre su strategije na putu ka boljoj adherenciji. Pozitivni učinci farmaceutskih intervencija objavljeni su u brojnim istraživanjima (GOLD 2020; Chrisholm-Burns i sur. 2010; Morgado i sur. 2011).

### 5.2.5. Interakcije lijekova

Našim istraživanjem utvrđeno je 37 terapijskih problema uzrokovanih interakcijama lijekova, pritom je zabilježeno 17 interakcija X kategorije i 20 D kategorije. U kategoriji *previsoke doze*, identificirana su 4 terapijska problema, s udjelom od 1,0% terapijskih problema, što je rezultat sličan onom u istraživanju Cipolle i suradnika (0,5%). Interakcije koje uzrokuju *nuspojave neovisno o dozi* činile su 7,6% terapijskih problema, što je u usporedbi s Cipolleovim istraživanjem 4 puta veća vrijednost. Interakcija koja može dovesti do *preniskih doza* korištenog lijeka zabilježena je kod jednog ispitanika, odnosno čine 0,3% terapijskih problema, što nije u skladu s prethodno spomenutim istraživanjem gdje je ova kategorija predstavljala 0,1% terapijskih problema.

Deset lijekova koji su uzrokovali najviše lijek-lijek interakcija su varfarin, ibuprofen, tramadol, ipratropij, alopurinol, salmeterol, glikopironij, moksonidin, nadomjesci kalija i amiodaron. Unatoč razlikama u istraživanju Cipolle i suradnika s našim, u deset najčešćih našla su se tri ista lijeka. To su varfarin, ibuprofen i tramadol.

Neke od interakcija varfarina nisu zabilježene kao terapijski problemi jer je ispitanicima redovito praćen INR koji je bio u referentnim vrijednostima, a riječ je bila o interakcijama s alopurinolom i NSAIL lijekovima. Interakcije alopurinola s teofilinom te nadomjescima kalija, kalcija i magnezija, također nisu bile uključene zbog praćenih koncentracija lijekova, kao i većina ostalih interakcija nadomjestaka kalcija i magnezija koje mogu uzrokovati smanjenu bioraspoloživost interaktanta. Interakcije antidijabetika koje su mogle uzrokovati hipoglikemije nisu bile uključene ukoliko je GUK bila redovito praćena, a normoglikemija postignuta. Vjerojatnost pojave interakcija raste s brojem propisanih lijekova u terapiji, a 73% naših ispitanika imalo je pet ili više receptnih lijekova u terapiji zbog velikog broja komorbiditeta (prosječni broj komorbiditeta iznosio je  $8,65 \pm 3,68$ ). Zbog malog broja istraživanja interakcija baš u skupini bolesnika s plućnim bolestima, naglašena je potreba za dodatnim istraživanjima učestalosti i kliničkog značaja interakcija. U našem istraživanju su interakcije obuhvaćale gotovo desetinu terapijskih problema (9,1%), a najčešće su bile međusobne interakcije antikolinergičkih lijekova kao i beta-adrenergičkih agonista, koje upućuju na dodatni problem duplikacije terapije, te interakcije lijekova s djelovanjem na središnji živčani sustav, odnosno sedativa i hipnotika, koje su općepoznati problem u populaciji starije životne dobi.

## 6. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata dobivenih ovim istraživanjem na uzorku hospitaliziranih bolesnika s plućnim bolestima, može se zaključiti:

1. Učestalost terapijskih problema je visoka i prisutna kod svih bolesnika uključenih u istraživanje.
2. Najviše terapijskih problema zabilježeno je u kategorijama *nuspojave lijekova* (18,18%) i *previsoka doza* (16,95%).
3. Ukupno je pronađeno 103 interakcije značajnosti X i D, od čega je 35,92% definirano kao terapijski problem i to redoslijedom kategorija *nuspojave*, *previsoka doza*, *preniska doza*.
4. Lijekovi koji su uzrokovali najviše terapijskih problema su IPP-ovi (10,6%), benzodiazepini (7,6%) i teofilin (4,6%).
5. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajnu ulogu ljekarnika koji svojim kompetencijama mogu pridonijeti optimizaciji terapije bolesnika s plućnim bolestima, koristeći pri tom strukturirani proces utvrđivanja terapijskih problema. Važno je nastaviti provoditi istraživanja koja će dokumentirati učestalost terapijskih problema među svim skupinama bolesnika kao i poticati ljekarničke intervencije u svrhu poboljšanja kliničkih ishoda i povećanja zadovoljstva bolesnika i zdravstvenih djelatnika, ali i smanjenja troškova u zdravstvu.



## 7. LITERATURA

Ambrosio G, Harari S, Abraha I. Who's Afraid of the Big Bad Wolf? Safety of Beta-Blockers in COPD. *EClinicalMedicine*. 2019, 7, 9–10.

Apikoglu-Rabus S, Yesilyaprak G, Izzettin FV. Drug-related problems and pharmacist interventions in a cohort of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2016, 120, 109-115.

Arunachalam K, Lakshmanan S, Maan A, Kumar N, Dominic P. Impact of Drug Induced Long QT Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Med Res*. 2018, 10(5), 384-390.

Bogart M, Stanford RH, Laliberté F, Germain G, Wu JW, Duh MS. Medication adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving triple therapy in a USA commercially insured population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019, 14, 343-352.

Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr*. 2015, 38 (5), 152-155.

Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012, 345, 42-60.

Carter P, Lagan J, Fortune C, et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019, 73(17), 2166-2177.

Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008, 5(4):549-555.

Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Drug Therapy Problems. U: Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management. Weitz M, Naglieri C, urednici, New York, *The McGraw-Hill Companies*, 2012, str. 2-52.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003, 289, 2560.

Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016, 388(10059), 2532-2561.

Detoni KB, Oliveira IV, Nascimento MM, Caux TR, Alves MR, Ramalho-de-Oliveira D. Impact of a medication therapy management service on the clinical status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2016, 39(1), 95–103.

Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske: Model diferencijacije urbanih, ruralnih i prijelaznih naselja u Republici Hrvatskoj, Metodološke upute 67, [https://www.dzs.hr/hrv/publication/metodologije/metod\\_67.pdf](https://www.dzs.hr/hrv/publication/metodologije/metod_67.pdf), pristupljeno 23.7.2020.

Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010, 182(5):693–718.

Eurostat – Overweight and obesity: BMI statistics, 2017, [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight\\_and\\_obesity\\_-\\_BMI\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics), pristupljeno 15.9.2020.

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

Europska zaklada za pluća. Plućno zdravlje u Europi – činjenice i brojke, 2013., [http://www.europeanlung.org/assets/files/small\\_whitebooks/elf\\_ff\\_croatian.pdf](http://www.europeanlung.org/assets/files/small_whitebooks/elf_ff_croatian.pdf), pristupljeno 23.9.2020.

Fan VS, Gylys-Colwell I, Locke E, et al. Overuse of short-acting beta-agonist bronchodilators in COPD during periods of clinical stability. *Respir Med*. 2016, 116, 100-106.

Ferguson, G.T., Brown, N., Compton, C. et al. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir Res*. 2020, 21, 131

Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2020, 382(4), 353-363.

Geddes D. The history of respiratory disease management. *Medicine (Abingdon)*. 2016, 44(6), 393-397.

Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest. Globalna strategija za dijagnozu, liječenje i prevenciju kronične opstruktivne plućne bolesti, 2020., <http://goldcopd.org/>, pristupljeno 21.8.2020.

Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers. The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J Clin Med*. 2018, 7(2), 17.

Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1990, 47(3), 533–543.

Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005, 165(10), 1095-1106.

Humenberger M, Horner A, Labek A, et al. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med*. 2018, 18(1), 163.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. – tablični podaci, 2018, <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2018-tablicni-podaci/>, pristupljeno 15.8.2020.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. – tablični podaci, 2019, <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2019-tablicni-podaci/>, pristupljeno 15.8.2020.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Istraživanje o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske, 2015, [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/02/Duhan\\_2015.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/02/Duhan_2015.pdf), pristupljeno 21.7.2020.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Odjel za promicanje tjelesnog zdravlja, 2020, <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/odjel-za-prevenciju-debljine/>, pristupljeno 25.8.2020.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Usporedba pokazatelja o vodećim javnozdravstvenim problemima u Republici Hrvatskoj i Europskoj uniji, 2017, [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Pokazatelji\\_RH\\_EU.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Pokazatelji_RH_EU.pdf), pristupljeno 2.8.2020.

Hudson SA, Mc Anaw JJ et al. The changing roles of pharmacists in society. *International e-Journal of Science, Medicine and Education*. 2007, 1(1), 22–34.

IDF Diabetes Atlas 6th Edition. International diabetes Federation. 2013, 2(3), 40-41.

Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2015, 70(1), 33-40.

Jensen AV, Egelund GB, Andersen SB, Petersen PT, Benfield T, Faurholt-Jepsen D, Rohde G, Ravn P. The impact of blood glucose on community-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *ERJ Open Res.* 2017, 3(2), 00114-2016.

JOINT ESC European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 2016, 37(29), 2315–2381.

Kardos P, Geiss F, Simon J, et al. Duplicate Prescriptions of Inhaled Medications for Obstructive Lung Diseases. *Pneumologie.* 2020, 74(3), 149-158.

Kassebaum, Nicholas J et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 388, 10053, 1603 – 1658.

Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, et al. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *J Heart Lung Transpl.* 2002, 21: 1290-5.

Kuzman I, Rakušić N, Čivljak R, Puljiz I, Kutleša M, Topić A i sur. Smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije u odraslih. *Liječnički vjesnik* 2017, 139(7-8), 0-0.

Laniado-Laborín R. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Parallel epidemics of the 21 century. *Int J Environ Res Public Health.* 2009, 6(1), 209-224.

Leiva-Fernandez J, Leiva-Fernandez F, Garcia-Ruiz A, Pardos-Torres D, Barnestein-Fonseca P. Efficacy of a multifactorial intervention on therapeutic adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med.* 2014, 14, 70.

Lexicomp Online, <http://www.lexi.com>, pristupljeno 15.2.2020.

Li Q, Qu HJ, Ly D et al. Drug-related problems among hospitalized patients with COPD in mainland China. *Int J Clin Pharm,* 2019, 41, 1507–1515.

Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, Larsson LG, Andersson S, Sandström T, Larsson K. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir. Med.* 2003, 97, 115–122.

Mackenzie G. The definition and classification of pneumonia. *Pneumonia*. 2016, (1), 14.

Makela MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013, 107(10), 1481–1490.

Mandell LA, Wunderink RG, Bartlett JG. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Diseases*. 2007, 44, S27-S72.

Mediatelly: BMI, 2020, <https://mediately.co/hr/tools/BMI>, pristupljeno 1.8.2020.

Mediatelly: GFR, 2020, <https://mediately.co/hr/tools/GfrCdkMdrd>, pristupljeno 1.8.2020.

Mikeal RL, Brown TR et al. Quality of pharmaceutical care in hospitals. *American Journal of Healthsystem Pharmacy*, 1975, 32(6), 567–574.

Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019, 157, 682–691.

Morgado MP, Morgado SR, Mendes LC, Pereira LJ, Castelo-Branco M. Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2011, 68(3), 241-53.

Narodne novine. Zakon o ljekarništvu 121/03, 142/06, 35/08, 117/08.  
<https://www.zakon.hr/z/409/Zakon-o-ljekarnistvu.>, pristupljeno 10.9.2020.

Nascimento Y, Carvalho W, Acurcio F. Drug-related problems observed in a pharmaceutical care service, Belo Horizonte, Brazil. *Braz. J. Pharm. Sci*. 2009, 45(2), 321-330.

NCC-MERP: About Medication Errors, 2020, <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>, pristupljeno 22.7.2020.

Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ, Chang CC, An SY, Yang HC, Huang CW, Li YJ, Iqbal U. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care*. 32(5), 292-299.

Paisansirikul A, Ketprayoon A, Ittiwattanukul W, Petchlorlian A. Prevalence and Associated Factors of Drug-Related Problems Among Older People: A Cross-Sectional Study at King Chulalongkorn Memorial Hospital in Bangkok. *Drugs - Real World Outcomes*. 2020

Palaian S, Chhetri AK i sur. Role of pharmacist in counseling diabetes patients. *The Internet Journal of Pharmacology*. 2005, 4.

Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005, 26(3), 420-8.

Pavičić F. Dijagnostičke metode u pulmologiji. U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina. Zagreb: Naprijed*, 1991: 787-93.

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.

Ramadan WH, Sarkis AT. Patterns of use of dry powder inhalers versus ressurized metered-dose inhalers devices in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma: An observational comparative study. *Chronic Respiratory Disease*. 2017, 14(3), 309–320.

Sessa M, Mascolo A, Rasmussen DB. Beta-blocker choice and exchangeability in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an Italian register-based cohort study. *Sci Rep*. 2019, 9, 11465.

Shrestha R, Pant A, Shakya Shrestha S, Shrestha B, Gurung RB, Karmacharya BM. A cross-sectional study of medication adherence pattern and factors affecting the adherence in chronic obstructive pulmonary disease. *Kathmandu Univ Med J*. 2015, 13(49), 64–70.

Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006, 28(6), 1245-1257.

Sleath B, Campbell W. American pharmacy: a profession in the final stage of dividing? *J Soc Adm Pharm*. 1998, 15, 225–40.

Smolčić V, Petrak O, Rožman A. Test za procjenu KOPB-a (CAT) u plućnoj rehabilitaciji-naša iskustva. *Medicus* 2018, 02, 197-203

Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP*. 1990, 24(11), 1093–1097.

Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999, 37(2), 113-124.

Šola KF, Mucalo I, Brajković A, Jukić I, Verbanac D, Vladimir Knežević S. Drug therapy problems identified among older adults placed in a nursing home: the Croatian experience. *Journal of International Medical Research*. 2020, 48(6), 1-15.

Torres-Bondia F, de Batlle J, Galván L, Buti M, Barbé F, Piñol-Ripoll G. Trends in the consumption rates of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs in the health region of Lleida from 2002 to 2015. *BMC Public Health*. 2020, 20(1), 818.

Tran-Duy A, Vanmolkot FH, Joore MA, Hoes AW, Stehouwer CD. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2015, 69(10), 1088-111.

Van Mil JF, Westerlund LT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-Related Problem Classification Systems. *Annals of Pharmacotherapy*, 2004, 38(5), 859–867.

Walden AP, Clarke GM, McKechnie S, Hutton P, Gordon AC, Rello J i sur. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care*. 2014, 18(2), R58.

World Health Organization: Adherence to long term therapies, 2003, [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_Section1.pdf](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_Section1.pdf), pristupljeno 10.8.2020.

World Health Organization: Body mass index – BMI, 2020., <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, pristupljeno 10.7.2020

World Health Organization, Influenza (seasonal) Factsheet, 2016, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> , pristupljeno 1.9.2020.

World Health Organization: Process of translation and adaptation of instruments, 2020, [http://www.who.int/substance\\_abuse/research\\_tools/translation/en](http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en), pristupljeno 31.6.2020.

World Health Organization. The top 10 causes of death, 2016., <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, pristupljeno 21.8.2020.

Worsley S, Snowise N, Halpin DMG, Midwinter D, Ismaila AS, Irving E, Sansbury L, Tabberer M, Leather D, Compton C. Clinical effectiveness of once-daily fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in usual practice: the COPD INTREPID study design. *ERJ Open Res*. 2019 4, 5(4), 00061-2019.

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada bio je utvrditi terapijske probleme u bolesnika s bolestima pluća koji se liječe u Klinici za plućne bolesti Jordanovac.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno u Klinici za plućne bolesti Jordanovac u razdoblju od studenog 2019. do veljače 2020. Intervjuiranjem bolesnika ispunjen je obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti i Sažeti upitnik o lijekovima za procjenu adherencije. Prikupljeni podatci uključivali su osnovne podatke o bolesniku, povijest bolesti, propisane lijekove prije hospitalizacije, laboratorijske pretrage te identificirane terapijske probleme. Alat za definiranje terapijskih problema preuzet je od Cipolle i sur. (2012). Određena je učestalost pojedinih terapijskih problema.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 57 ispitanika. Medijan dobi ispitanika bio je 67 godina, a raspon od 22 do 90 godina. Broj ispitanika starije životne dobi (starijih od 65 godina) bio je 37 (64,9%). Prosječan broj dijagnoza iznosio je  $8,65 \pm 3,68$ , a kretao se u rasponu od 2 do 16. Prosječna vrijednost broja receptnih lijekova koje su ispitanici imali u terapiji iznosila je  $8,68 \pm 5,00$  (raspon 1-20). Ukupno je identificirano 407 terapijskih problema, a svaki bolesnik je imao barem jedan problem vezan uz terapiju. Broj terapijskih problema po osobi iznosio je  $6,37 \pm 3,77$ . Najviše ispitanika ( $n=10$ ; 17,5%) imalo je 3 terapijska problema u svojoj terapiji, a kod jednog ispitanika identificirano je čak 17 terapijskih problema. Polovica ispitanika ( $n=28$ ; 49,1%) imala je broj terapijskih problema u rasponu od jedan do pet. Najviše terapijskih problema utvrđeno je u skupini koja se odnosi na *sigurnost* ( $n=143$ ; 35,14%), zatim na *indikaciju* ( $n=124$ ; 30,47%) pa *učinkovitost* ( $n=88$ ; 21,62%), i na kraju, *adherenciju* ( $n=52$ ; 12,78%).

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajnu ulogu ljekarnika koji svojim kompetencijama mogu pridonijeti optimizaciji terapije bolesnika s plućnim bolestima, koristeći pri tom strukturirani proces utvrđivanja terapijskih problema. Važno je nastaviti provoditi istraživanja koja će dokumentirati učestalost terapijskih problema među svim skupinama bolesnika kao i poticati ljekarničke intervencije u svrhu poboljšanja kliničkih ishoda i povećanja zadovoljstva bolesnika i zdravstvenih djelatnika, ali i smanjenja troškova u zdravstvu.

**Ključne riječi:** terapijski problemi, ljekarnička skrb, plućne bolesti, KOPB, pneumonija



**Objectives:** The aim of this study was to describe drug therapy problems in a cohort of patients with pulmonary diseases treated at the Clinical Center for Pulmonary Diseases Jordanovac, University Hospital Centre Zagreb.

**Subjects and methods:** The study was conducted at the Clinical Center for Pulmonary Diseases Jordanovac in the period from November 2019 to February 2020. By patient interviews, a form for collecting medication history and the Brief Medication Questionnaire (BMQ) were completed. The collected data included basic patient information, history of illness, prescribed medications prior to hospitalization, laboratory tests and identified drug related problems. Drug related problems were evaluated according to categories presented by Cipolle et al. (2012).

**Results:** 57 patients were included in the research. The median age of the subjects was 67 years (range 22-90). The number of elderly respondents (over 65 years of age) was 37 (64.9%). The average number of diagnoses was  $8.65 \pm 3.68$ , ranging from 2 to 16. The average number of prescription drugs in patient's therapy was  $8.68 \pm 5.00$  (range 1-20). A total of 407 drug related problems were identified, and each patient had at least one drug related problem. The number of drug related problems per person was  $6.37 \pm 3.77$ . Most subjects (N=10; 17.5%) had 3 drug related problems in their therapy, and one subject had 17 drug related problems. Half of the subjects (N=28; 49.1%) had one to five drug related problems. Most drug related problems were found in the group related to *safety* (N=143; 35.14%), followed by *indication* (N=124; 30.47%), *effectiveness* (N=88; 21.62%), and finally, *adherence* (N=52; 12.78%).

**Conclusion:** The results of this research indicate a significant role of pharmacists who can contribute to the therapy optimization of patients with pulmonary diseases, using a structured process of identifying therapeutic problems. It is important to continue conducting research that will document frequency of drug therapy problems among all groups of patients as well as encourage interventions to improve clinical outcomes and increase patient and healthcare professional satisfaction, but also reduce healthcare costs.

**Key words:** drug related problems, pharmacy care, respiratory disease, COPD, pneumonia

## 9. PRILOZI

### Prilog 1. Upitnik

Bolesnik \_\_\_\_\_

○ ALERGIJE ILI NUSPOJAVE: \_\_\_\_\_

○ ŽIVOTNE NAVIKE:

alkohol, cigarete, droga: \_\_\_\_\_

○ DIJAGNOZE

○ OPĆI PODATCI

○ Dob, spol: \_\_\_\_\_

○ U braku: da, ne, vanbračno, udova(c), rastava

○ Zaposlenost: da, ne, mirovina, student

○ SS: bez škole, OŠ, SŠ, VŠ, fakultet+

○ Zanimanje: \_\_\_\_\_

○ Mjesto stanovanja: \_\_\_\_\_

**BODOVANJE (1=DA 0=NE)**

**REZULTAT:** \_\_\_\_\_

**PROCJENA ADHERENCIJE REŽIMU DOZIRANJA\*\***

1. Bolesnik se nije sjetio navesti lijek.
2. Bolesnik je prestao s uzimanjem terapije uslijed kasne nabavke ili drugog razloga.
3. Bolesnik je propustio terapiju neke (za cijeli) dane ili neke pojedinačne doze.
4. Bolesnik je smanjio režim doziranja.
5. Bolesnik je uzimao više doza lijeka nego što mu je propisano.
6. Bolesnik "ne zna" odgovor na neka od postavljenih pitanja.
7. Bolesnik ne želi odgovoriti na postavljeno pitanje.

**PROCJENA BOLESNIKOVIH UVJERENJA\*\***

1. Kod pitanja učinkovitosti, odgovor "ne zna", "nije dobro".
2. Naveo lijek koji mu uzrokuje smetnje.

**PROCJENA BOLESNIKOVA ZABORAVA\*\***

1. Uzima li bolesnik lijek više od jednog puta dnevno.
2. Bolesniku je teško sjetiti se uzeti lijekove.

**PROCJENA DOSTUPNOSTI LIJEKOVA BOLESNIKU\*\***

1. Ispitanik je naveo poteškoće s plaćanjem lijekova.
2. Ispitanik je naveo poteškoće s podizanjem terapije na vrijeme.

*\*\*rezultat  $\geq 1$  upućuje na problem potencijalne neadherencije*

## UPITNIK

### 1. Rx, (inhaleri/kapi/kreme i masti i dr.)



\*A/ nuspojave    B/zaboravljen lijek    C/plaćanje lijekova    D/korištenje inhalera ili drugih spremnika  
 E/podignuti terapiju na vrijeme    F/pročitati natpis    G/praćenje režima doziranja    H/drugi problemi

Pitati ispitanika koje sve lijekove je uzimao PROŠLI TJEDAN, postoje li lijekovi koje je uzimao i prije, označiti granicu.

1.a (4.a) Lijek	1.b,c,d Režim doziranja + (koliko dana prošlog tjedina, koliko puta dnevno, koliko pojedinačnih doza)	Početak korištenja lijeka	4.1.4.e Prestali uzimati lijek u zadnjih šest mjeseci i zašto?	1.e Koliko puta ste zaboravili uzeti lijek?	1.f (4.b) Indikacija	2-2a. Nuspojave (0-2) 0=ništa 1=malo 2=dosta	3. (4.d) Problemi* (A-H) 0=ne 1=malo 2=dosta	1.g (4.c) Učinkovitost 1= dobra 2= osrednja 3= ne djeluje 4= ne znam	Postignut cilj (tlak, GUK, HbA1c, FEV1/FVC)

### 2. Br(x) i dodaci prehrani (označiti granicu)

Lijek	Režim doziranja	Indikacija	Nuspojave/problemi pri uzimanju lijeka

Prilog 3. Potencijalne interakcije kliničkog stupnja značajnosti X

Lijek 1	Lijek 2	Mehanizam interakcije	N	TP	Razlog
<b>Nuspojava, interakcije neovisne o dozi</b>			39	16	
<b>Antikolinergici</b>  ipratropij, glikopironij, tiotropij, akludinij	<b>Antikolinergici</b>  glikopironij, akludinij, umeklidinij, tiotropij, trospij  <b>loratadin, kvetiapin, maprotilin</b>	FD: Povećan je rizik od <b>antikolinergičkih nuspojava</b> : glavobolja, nadraženost grla, suhoća usta, poremećaji gastrointestinalne pokretljivosti (konstipacija, proljev i povraćanje), mučnina i omaglica, urinarna retencija, tahikardija.	18	10	Deset ispitanika osjetilo je nuspojave. Neki ispitanici otvoreno su priznali da nisu adherentni inhalatornoj terapiji (TP neadherencija), a nisu osjetili navedene nuspojave.
<b>Nadomjesci kalija (oralni)</b>  kalijev citrat, kalijev klorid	<b>Antikolinergici</b>  ipratropij, glikopironij, tiotropij, akludinij	Istovremena primjena može izazvati <b>gastrointestinalnu toksičnost</b> zbog smanjene peristaltike (antikolinergički učinak) i visokih lokalnih koncentracija kalija u želudcu i/ili tankom crijevu. Može se izbjeći pravilnim načinom primjene (uzimanjem malih gutljaja vodene otopine).	10	4	Dio ispitanika je imao gastrointestinalne tegobe zbog kojih u terapiji imaju IPP, kod tih ispitanika je uključeno u TP jer je moguće da liječe nuspojavu. Ostali nisu osjetili tegobe.
<b>β2-agonisti</b>  salmeterol, vilanterol	<b>β2-agonisti</b>  formoterol, vilanterol, indakaterol	<b>Srčani poremećaji</b>  palpitacije, tahikardija, srčane aritmije	9	0	Povećan rizik od nuspojava kod ispitanika koji imaju srčana oboljenja (HA, FA, DVT, OHS, plućno srce) i već zabilježene sinus tahikardije. Zabilježeno kao TP „lijek nije siguran za bolesnika s obzirom na rizične čimbenike“.

<b>β2-agonisti</b> salbutamol, vilanterol	<b>Neselektivni β-blokator</b> karvedilol	FD: Karvedilol umanjuje bronhodilatacijski učinak β2 agonista.	2	2	Bolesnik s GRI i egzacerbacijom KOPB-a, HA, ZS, pušači, korištenje salbutamola više od preporučenih dnevnih doza.
<b>Previsoka doza, interakcija lijek-lijek</b>			1	1	
<b>kvetiapin</b>	<b>amiodaron</b>	FD: produljenje QT intervala, povećani rizik za razvoj <b>torsades de pointes</b> , ventrikularnih tahikardija i iznenadne srčane smrti.	1	1	Ispitanik je srčani bolesnik sa zatajenjem srca, fibrilacijom atrijske i u skupini je bolesnika s povećanim rizikom od navedenih nuspojava.
<b>Ukupno</b>			40	17	

\*DVT: duboka venska tromboza; FA: fibrilacija atrijske; FD: farmakodinamička interakcija; GRI: generalna respiratorna insuficijencija; HA: arterijska hipertenzija; IPP: inhibitor protonске pumpe; KOPB: kronična opstruktivna bolest pluća; N: broj potencijalnih interakcija; OHS: sindrom hipoventilacije u pretih; TP: broj interakcija zabilježenih kao terapijski problem; ZS: zatajenje srca

Prilog 4. Potencijalne interakcije kliničkog stupnja značajnosti D

Lijek 1	Lijek 2	Mehanizam interakcije	Tip*	N	TP	Razlog
<b>Alopurinol</b>	<b>Varfarin</b>	Istovremena primjena varfarina i alopurinola može povećati antikoagulacijski učinak varfarina. Preporučuje se pažljivo praćenje INR-a.	↑D	3	2	Kod dva ispitanika neodgovarajući INR (previsok).
	<b>Kalijev citrat Karbonati</b> (kalcijev i magnezijev)	Kalijev citrat i karbonati mogu povećati izlučivanje alopurinola te smanjiti njegovu serumsku koncentraciju i učinak.	↓D ↓D	2 2	0 0	Praćena je koncentracija alopurinola i usklađena je doza.
		<b>Teofilin</b>	Zabilježena je inhibicija metabolizma teofilina. Mehanizam ove interakcije može se objasniti uključivanjem ksantin oksidaze u biotransformaciju teofilina.	↓D	1	0
<b>Benzodiazepini</b> alprazolam, diazepam  <b>zolpidem</b> <b>sulpirid</b> <b>moksonidin</b>	<b>Opioidni analgetici</b> kodein, tramadol	FD: Benzodiazepini, hipnotici, moksonidin, sulpirid pojačavaju depresorski učinak opioida na SŽS. Ako je istodobna primjena neizbježna, treba ju ograničiti vremenski i liječenje provoditi najnižim dozama lijekova. Povećan je rizik od depresije disanja i sedacije.	×D	11	11	Liječenje nije vremenski ograničeno i nisu korištene najniže doze. Ispitanici su starije životne dobi, navode pospanost, neki imaju artralgijske i osteoporoze te povećan rizik od padova.

<b>Sulfonilurea</b> Gliklazid	<b>DPP-4 inhibitori</b> vildagliptin, alogliptin  <b>Liraglutid</b>	FD: DPP-4 inhibitori pojačavaju hipoglikemijski učinak sulfonilurea. Potrebno je smanjiti dozu sulfonilureje i pratiti pacijente zbog rizika od hipoglikemije.	×D	3	0	Praćena GUK, normoglikemija
<b>Kalcijev karbonat,</b> <b>Magnezijev karbonat</b>	<b>Levotiroksin,</b> <b>Mikofenolat mofetil</b>	FK: Smanjena apsorpcija zbog vezanja levotiroksina ili mikofenolat mofetila na soli kalcija i magnezija te smanjen terapijski učinak. Primjena lijekova mora se razdvojiti barem 4 sata, a kod pacijenata pratiti izostanak učinka levotiroksina ili mikofenolat mofetila.	↓D	3	0	Praćene su koncentracije mikofenolat mofetila i levotiroksina, a doze su usklađivane.
	<b>Deksametazon</b> <b>Prednizon</b>	FK: Smanjena bioraspodivnost deksametazona i prednizona kod istovremene primjene sa solima kalcija i magnezija.	↓D	2	0	Praćena je koncentracija i usklađene su doze prednizona i deksametazona.
	<b>Kalcitriol - Mg</b>	FK: Kalcitriol može povećati serumsku koncentraciju magnezijeva karbonata.	↑D	1	0	Nema hipermagnezijemiju
	<b>Klorokin - Mg</b>	FK: Smanjena apsorpcija klorokina kod istovremene primjene sa solima magnezija.	↓D	1	1	
<b>Kalijev citrat</b>	<b>Spironolakton,</b> <b>Eplerenon</b>	Istovremena primjena nadomjestaka kalija i spironolaktona ili eplerenona može povećati rizik od pojave i intenziteta hiperkalijemije.	×D	3	0	Nema hiperkalijemiju



	<b>Prednizolon</b>	Nadomjesci kalija mogu povećati izlučivanje prednizolona te smanjiti serumsku koncentraciju i terapijski učinak.	↓D	2	0	Indiciran u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a koja je bila izliječena.
<b>NSAID</b> Diklofenak, Ibuprofen, Ketoprofen, ASK	<b>NSAID</b> Diklofenak, Ketoprofen, ASK	FD: NSAID pojačavaju toksični učinak drugih NSAID. Povećan je rizik za gastrointestinalne nuspojave i krvarenje.	×D	4	0	Ispitanici nisu imali gastrointestinalne nuspojave ni krvarenja.
	<b>Varfarin</b>	FD: NSAID pojačavaju antikoagulantni učinak antagonista vitamina K. Koagulacijski parametri se mijenjaju i može se javiti krvarenje, iako se INR ne mora promijeniti.	×D	3	0	Praćenje INR-a
	<b>Furosemid</b>	Mehanizam nejasan: diuretici dio svog učinka iskazuju i povećanjem koncentracije prostaglandina, koje NSAR blokiraju. NSAID smanjuju terapijski učinak diuretika Henleove petlje. Diuretici mogu pojačati nefrotoksični učinak NSAID.	×D	6	5	Loše reguliran tlak, pojava edema, dio ispitanika imao je smanjenu bubrežnu funkciju te povećani rizik nefrotoksičnog učinka.
	<b>Rivaroksaban</b>	FD: Nužan je oprez kod istovremene primjene rivaroksabana i NSAR-ova jer ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja. U bolesnika koji imaju	×D	1	0	Ispitanik nema znakove krvarenja, a vrijednosti hemoglobina i hematokrita su normalne. U terapiji ima IPP.

	<b>Enoksaparin</b>	<p>rizik za razvoj ulcerozne gastrointestinalne bolesti, može se razmotriti prikladno profilaktično liječenje</p> <p>FD: Primjena ASK uz enoksaparinatrij preporučuje se za sve bolesnike koji nemaju kontraindikacija, uz oprez zbog povećanog rizika od krvarenja. Ako je ova kombinacija indicirana, enoksaparinatrij treba primjenjivati uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje kada je to prikladno.</p>	×D	1	0	Enoksaparin je klinički i laboratorijski praćen.
<b>Moksonidin</b>	<b>β-blokatori</b>  Bisoprolol, Nebivolol, Timolol	Istodobna primjena moksonidina i β-blokatora može pogoršati simptome srčanog zatajenja smanjujući centralni simpatički tonus (smanjenje srčane frekvencije i minutnog volumena srca, vazodilatacija).	×D	5	0	Ispitanici nisu imali zatajenje srca, imaju očuvanu srčanu funkciju.
<b>Amiodaron</b>	<b>Varfarin</b>  <b>Digoksin,</b> <b>Simvastatin</b>	<p>Povećan rizik od krvarenja</p> <p>Povećane serumske koncentracije digoksina (simvastatina) kod istovremene primjene s amiodaronom te pojava toksičnih učinaka.</p>	↑D	1	1	Povišene vrijednosti INR-a
	<b>Loratadin</b>	Povećan rizik od produljenja QT intervala.	↑D	2	0	Pod redovitim kliničkim praćenjem, a doza digoksina je bila prilagođena. Nema znakova mišićne toksičnosti od simvastatina.
			×D	1	0	Praćenjem nije utvrđeno produljenje QT intervala.

<b>Amlodipin</b>	<b>Simvastatin</b>	FK: Povećana serumska koncentracija simvastatina	↑D	1	0	Doza simvastatina je ograničena na 20mg. Redovito praćenje lipida.	
<b>Insulin aspart, Insulin degludec</b>	<b>Linagliptin Liraglutid</b>	FD: Povećani rizik od hipoglikemijskog učinka inzulina.	×D	2	0	Praćenje GUK	
<b>Perindopril</b>	<b>Urapidil</b>	Nepoznat mehanizam, smanjen antihipertenzivni učinak urapidila.	×D	1	0	Ispitanica je bila hipotenzivna, preporučuje se smanjivanje doze urapidila.	
<b>Lenalidomid</b>	<b>Deksametazon</b>	Lenalidomid je u kombinaciji s deksametazonom indiciran u liječenju multiplog mijeloma u odraslih bolesnika koji su prethodno primili barem jednu liniju liječenja. Liječenje treba nastaviti do napredovanja bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Obavezno praćenje ABN-a i broja trombocita.	×D	1	0	Ispitanik redovito prati ABN i broj trombocita.	
<b>Ukupno</b>					63	20	

\*ABN: apsolutni broj neutrofila; ACE-I: inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima; ASK: acetilsalicilna kiselina; ×D: Nuspojave, interakcija koja nije ovisna o dozi; ↑D: Previsoka doza, interakcija lijek-lijek; ↓D: Preniska doza, interakcija lijek-lijek; DPP-4: inhibitor dipeptidil peptidaze 4; FD: farmakodinamička interakcija; FK: farmakokinetička interakcija; GUK: glukoza u krvi; INR: engl. International Normalized Ratio; IPP: inhibitor protonske pumpe; KOPB: kronična opstruktivna bolest pluća; Mg: magnezij; N: broj potencijalnih interakcija; NSAID: nesteroidni protuupalni lijekovi; SSRI: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SŽS: središnji živčani sustav; TP: broj interakcija zabilježenih kao terapijski problem

## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### TERAPIJSKI PROBLEMI U HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA S PLUĆNIM BOLESTIMA

Antonia Marčić

#### SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada bio je utvrditi terapijske probleme u bolesnika s bolestima pluća koji se liječe u Klinici za plućne bolesti Jordanovac. **Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno u Klinici za plućne bolesti Jordanovac u razdoblju od studenog 2019. do veljače 2020. Intervjuiranjem bolesnika ispunjen je obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti i Sažeti upitnik o lijekovima za procjenu adherencije. Prikupljeni podaci uključivali su osnovne podatke o bolesniku, povijest bolesti, propisane lijekove prije hospitalizacije, laboratorijske pretrage te identificirane terapijske probleme. Alat za definiranje terapijskih problema preuzet je od Cipolle i sur. (2012). Određena je učestalost pojedinih terapijskih problema. **Rezultati:** U istraživanje je uključeno 57 ispitanika. Medijan dobi ispitanika bio je 67 godina, a raspon od 22 do 90 godina. Prosječan broj dijagnoza iznosio je  $8,65 \pm 3,68$ , a kretao se u rasponu od 2 do 16. Prosječna vrijednost broja receptnih lijekova koje su ispitanici imali u terapiji iznosila je  $8,68 \pm 5,00$  (raspon 1-20). Ukupno je identificirano 407 terapijskih problema, a svaki bolesnik je imao barem jedan problem vezan uz terapiju. Broj terapijskih problema po osobi iznosio je  $6,37 \pm 3,77$ . Najviše ispitanika ( $n=10$ ; 17,5%) imalo je 3 terapijska problema u svojoj terapiji, a kod jednog ispitanika identificirano je čak 17 terapijskih problema. Najviše terapijskih problema utvrđeno je u skupini koja se odnosi na sigurnost ( $n=143$ ; 35,1%), zatim na indikaciju ( $n=124$ ; 30,5%) pa učinkovitost ( $n=88$ ; 21,6%), i na kraju, adherenciju ( $n=52$ ; 12,8%). **Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajnu ulogu ljekarnika koji svojim kompetencijama mogu pridonijeti optimizaciji terapije bolesnika s plućnim bolestima, koristeći pri tom strukturirani proces utvrđivanja terapijskih problema. Važno je nastaviti provoditi istraživanja koja će dokumentirati učestalost terapijskih problema među svim skupinama bolesnika kao i poticati ljekarničke intervencije u svrhu poboljšanja kliničkih ishoda i povećanja zadovoljstva bolesnika i zdravstvenih djelatnika, ali i smanjenja troškova u zdravstvu.

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

Rad sadrži: 79 stranica, 6 grafičkih prikaza, 14 tablica i 82 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: terapijski problemi, ljekarnička skrb, plućne bolesti, KOPB, pneumonija

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

**Dr. sc. Andrea Vukić Dugac**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Medicinskog fakulteta*

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

**Dr. sc. Andrea Vukić Dugac**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Medicinskog fakulteta*

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

Rad prihvaćen: Studeni 2020.

## Basic documentation card

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

Diploma thesis

### DRUG THERAPY PROBLEMS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH PULMONARY DISEASE

Antonia Marčić

#### SUMMARY

**Objectives:** The aim of this study was to describe drug therapy problems in a cohort of patients with pulmonary diseases treated at the Clinical Center for Pulmonary Diseases Jordanovac, University Hospital Centre Zagreb. **Subjects and methods:** The study was conducted at the Clinical Center for Pulmonary Diseases Jordanovac in the period from November 2019 to February 2020. By patient interviews, a form for collecting medication history and the Brief Medication Questionnaire (BMQ) were completed. The collected data included basic patient information, history of illness, prescribed medications prior to hospitalization, laboratory tests and identified drug related problems. Drug related problems were evaluated according to categories presented by Cipolle et al. (2012). **Results:** 57 patients were included in the research. The median age of the subjects was 67 years (range 22-90). The average number of diagnoses was  $8.65 \pm 3.68$ , ranging from 2 to 16. The average number of prescription drugs in patient's therapy was  $8.68 \pm 5.00$  (range 1-20). A total of 407 drug related problems were identified, and each patient had at least one drug related problem. The number of drug related problems per person was  $6.37 \pm 3.77$ . Most subjects (N=10; 17.5%) had 3 drug related problems in their therapy, and one subject had 17 drug related problems. Most drug related problems were found in the group related to safety (N=143; 35.1%), followed by indication (N=124; 30.5%), effectiveness (N=88; 21.6%), and finally, adherence (N=52; 12.8%). **Conclusion:** The results of this research indicate a significant role of pharmacists who can contribute to the therapy optimization of patients with pulmonary diseases, using a structured process of identifying therapeutic problems. It is important to continue conducting research that will document frequency of drug therapy problems among all groups of patients as well as encourage interventions to improve clinical outcomes and increase patient and healthcare professional satisfaction, but also reduce healthcare costs.

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

Thesis

includes: 79 pages, 6 figures, 14 tables and 82 references. Original is in Croatian language.

Keywords: drug related problems, pharmacy care, respiratory disease, COPD, pneumonia

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

**Andrea Vukić Dugac, Ph.D. Assistant Professor**, University of Zagreb Faculty of Medicine

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

**Andrea Vukić Dugac, Ph.D. Assistant Professor**, University of Zagreb Faculty of Medicine

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

The thesis was accepted: November 2020.