

Javno ljekarništvo u Republici Hrvatskoj kao potencijalno mjesto cijepljenja protiv gripe

Tušinec, Marin

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:221101>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-02**



Repository / Repozitorij:

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



Marin Tušinec

**Javno ljekarništvo u Republici Hrvatskoj kao
potencijalno mjesto cijepljenja protiv gripe**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Petre Turčić.

Iskreno zahvaljujem mentorici diplomskog rada, doc. dr. sc. Petri Turčić, na svom trudu i savjetima danima tijekom procesa izrade rada, kao i tijekom predanog vođenja kolegija Farmakoekonomika, kojim mi je pomogla bolje definirati moje buduće profesionalne interese.

Dodatno zahvaljujem svojim prijateljima i djevojci Sari na nesebičnoj podršci koju su mi pružali tijekom svih ovih, zbog njih predivnih, godina studiranja.

Najveće i najdublje zahvale upućujem svojoj majci Antoniji, ocu Ivici te bratu Stjepanu, čija me bezuvjetno pružena ljubav oblikovala u svakodnevnom životu i radu. Svaki je uspjeh pa tako i ovaj, mnogostruko slađi upravo zbog vas!

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. VIRUS INFLUENCE	1
1.1.1. KLASIFIKACIJA	1
1.1.2. GRAĐA VIRUSA	2
1.1.3. ANTIGENSKA STRUKTURA	3
1.1.4. VIRULENCIJA	5
1.1.5. PATOGENEZA	6
1.1.6. KLINIČKA SLIKA	6
1.2. VIRUSNA EVOLUCIJA	8
1.2.1 REZERVOARI I PRENOSIVOST	8
1.2.2 POVIJESNE PANDEMIJE I VIRUSNI RAZVOJ	8
1.4. EPIDEMIOLOGIJA	11
1.4.1. GRIPA U REPUBLICI HRVATSKOJ	11
1.5. LIJEČENJE	12
1.5.1. INHIBITORI NEURAMINIDAZE	12
1.5.2 ADAMANTANI	13
1.5.3 OSTALO	13
1.5.4 SAMOLIJEČENJE	13
1.5.5. REZISTENCIJA	14
1.6. PREVENCIJA IMUNIZACIJOM	17
1.7. VRSTE CJEPIVA	19
1.7.1. INAKTIVIRANO CJEPIVO	19
1.7.2. ŽIVO ATENUIRANO CJEPIVO	20
1.7.3. REKOMBINANTNA TEHNOLOGIJA	21
1.7.4. CJEPIVA ZA SLUČAJ PANDEMIJE	21

1.7.5. CJEPIVA PROTIV ZOONOZNE GRIPE	23
1.8. DJELOTVORNOST CJEPIVA	23
1.9. CJEPNI OBUHVATI	24
1.9.1. SITUACIJA U EUROPSKIM DRŽAVAMA	24
1.9.2. SITUACIJA U REPUBLICI HRVATSKOJ	25
1.11. CIJEPLJENJE PROTIV GRIPE U LJEKARNIČKOM KANALU	27
1.11.1. RAZLOZI	27
1.11.2. TRENUTNA SITUACIJA	27
1.11.3. DOSADAŠNJI REZULTATI	28
2. OBRAZLOŽENJE TEME	30
3. MATERIJALI I METODE	31
4. REZULTATI I RASPRAVA	32
4.1. ANALIZA REZULTATA	32
4.2. RASPRAVA	61
5. ZAKLJUČCI	64
6. LITERATURA	65
7. SAŽETAK/SUMMARY	74
8. PRILOZI	76

Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card

1. UVOD

1.1. VIRUS INFLUENCE

Prvi opis gripe ili influence potječe od Hipokrata u 5. st. pr. Kr., a naziv „influenca“ potječe iz srednjeg vijeka, kada se u Italiji smatralo da oboljenje nastaje pod utjecajem zvijezda ili hladne vode (Kalenić i sur., 2013.).

1.1.1. KLASIFIKACIJA

Virusi influence klasificirani su unutar virusne porodice *Orthomyxoviridae*, dalje podijeljene u pet rodova od čega se izdvajaju tri za čovjeka važna: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B* i *Influenzavirus C*. Pri tomu tip C može samo blago inficirati ljude i animalne vrste, *Influenzavirus A* uključuje humane, konjske i svinjske influence te virus kuge peradi, dok *Influenzavirus B* napada isključivo ljude.

Godine 1993. Smith, Andrews i Laidlaw su u Velikoj Britaniji prvi put izolirali virus influence tipa A (A/Wilson-Smith(WS)/33(H1N1). Sedam godina kasnije, godine 1940., Francis je izolirao virus influence tipa B (B/Lee/40), a 1947. je godine Taylor izolirao virus tipa C (Kalenić i sur., 2013).

Nomenklturni princip sojeva *Influenzavirusa* određuje Svjetska zdravstvena organizacija (eng. WHO – *World Health Organisation*; u daljnjem tekstu: SZO). Prvo mjesto u nomenklaturi zauzima tip virusa (A, B ili C), nakon čega slijedi domaćin (ukoliko domaćin nije čovjek), mjesto izolacije virusa, broj izolacije te, u slučaju soja virusne grupe A, hemaglutininski i neuraminidazni podtip (Kalenić i sur. 2013). Svaka je stavka odvojena kosim crtama, a primjer su sojevi virusa čiji su površinski antigeni iskorišteni kao djelatne tvari trovalentnog cjepiva protiv gripe u Republici Hrvatskoj, za sezonu 2018./2019. (<https://www.hzjz.hr>):

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-sličan soj
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-sličan soj
- B/Colorado/06/2017-sličan soj (B/Victoria/2/87 linija)

1.1.2. GRAĐA VIRUSA

Virioni *Influenzavirusa* mogu poprimiti kuglaste, izdužene i vlaknaste oblike, pri čemu su kuglaste čestice promjera 80 – 120 nm, dok one vlaknaste dosežu duljine do 300 nm. Virusne molekularne mase kreću se oko 250×10^6 daltona, a od ukupne virusne mase, 5×10^6 daltona čini negativni jednolančani RNA genom sastavljen od 8 gena kod A i B tipova, odnosno 7 gena kod tipa C.

Geni PB2, PB1 i PA svoje kratice duguju kiselinsko-baznom sastavu, a kodiraju za tri proteinske podjedinice virusne RNA-polimeraze, koju pronalazimo okruženu proteinskim omotačem, kodiranim četvrtim genom NP. Takva se cjelokupna ribonukleoproteinska struktura vizualizira elektronskim mikroskopom pri čemu poprima izgled spiralne dvostrukoheliksne tvorbe promjera 9 – 15 nm, s petljom na jednom kraju (Kalenić i sur., 2013; Bouvier i sur., 2008).

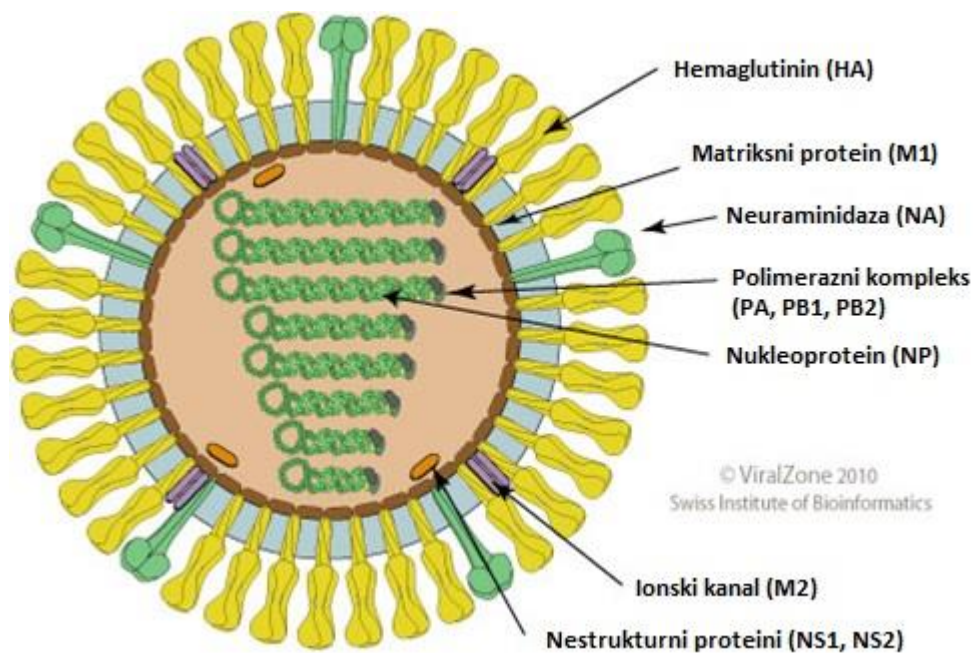
RNA segment koji kodira za PB1 podjedinicu također kodira i za mali, rezidualni, nestrukturani PB1-F2 protein, koji nosi apoptotička svojstva (Das i sur., 2010).

Osim spomenutog ribonukleoproteina, nukleokapsidu čini i ovojnica izgrađena od M1 i M2 proteinskih komponenata kodiranih petim virusnim genom M. Pri tomu, M1 protein drži ribonukleoprotein povezanim s ovojnicom, a M2 protein preuzima ulogu ionskog kanala između unutrašnjosti viruse čestice i vanjskog mikrookoliša.

Šesti gen NS daje dva nestrukturna proteina, NS1 i NS2, koji kao antagonisti interferona pomažu pri procesu translacije, odnosno pri izlasku ribonukleoproteina iz jezgre inficirane stanice.

Međutipsku virusnu diferencijaciju determiniraju glikoproteinski izdanci duljine 10 – 14 nm i širine 4 – 5 nm, locirani na površini lipidne ovojnice porijeklom iz stanice domaćina, pa tako u tipova A i B pronalazimo sedmim genom HA kodirani hemaglutinin te osmim genom NA kodiranu neuraminidazu, koji izgledom podsjećaju na štapiće, odnosno gljive (Slika 1). Odnos broja hemaglutinskih izdanaka prema neuraminidaznim je 4-5/1.

S druge pak strane, *Influenzavirus C* ima samo jednu vrstu izdanaka, HEF (eng. *hemagglutinin-esterase-fusion*), uslijed čega je i genom tipa C ukupno manji za jedan gen (Kalenić i sur., 2013).



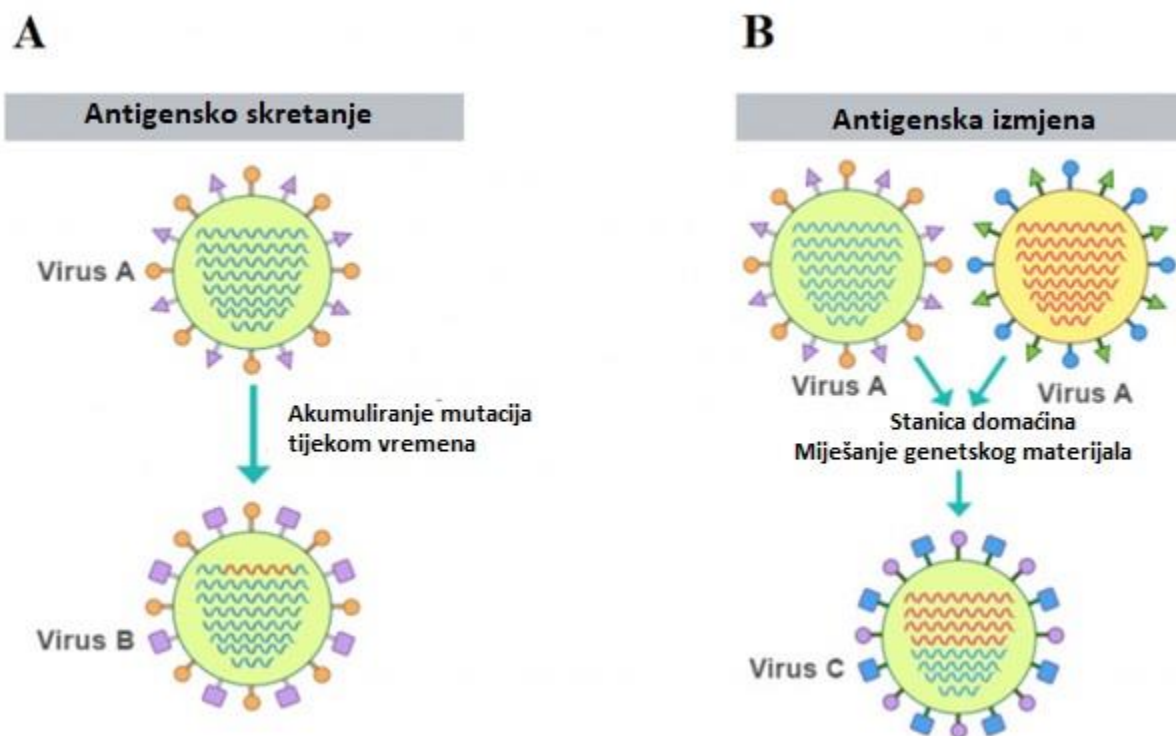
Slika 1. Struktura *Influenzavirus* A tipa (preuzeto s <https://viralzone.expasy.org> i prilagođeno)

1.1.3. ANTIGENSKA STRUKTURA

Hemaglutinin i neuraminidaza predstavljaju virusne antigenske strukture, ujedno i odgovorne za virusnu virulenciju. Hemaglutininskim se izdancima virus veže za stanicu domaćina te fuzijski ulazi u endosom inficirane stanice, dok neuraminidaza pomaže virusu pri ulasku i izlasku iz stanice domaćina, ujedno otapajući sekret u dišnom sustavu cijepanjem sijalinske kiseline. HEF izdanci u tipa C imaju hemaglutinacijsko, fuzijsko i esterazno svojstvo, pri čemu potonje koristi razgradnji receptora.

Na ovim je virusnim antigenima moguć velik broj varijacija, pri čemu hemaglutininske nisu ovisne o neuraminidaznim i obrnuto. Promjene mogu biti manje, pri čemu govorimo o antigenskom skretanju (eng. *drift*) (Slika 2), odnosno točkastim mutacijama na pet hipervarijabilnih regija, a upravo ovakve promjene rezultiraju mogućnošću virusa da unatoč postojećoj imunosti inficira određeni dio humane populacije svake godine i time dovede do epidemije. Razlog mnogobrojnim točkastim mutacijama leži u virusnoj RNA-polimerazi, odnosno njenoj nemogućnosti provjere umnoženog genetskog materijala pa se tako mutacije događaju u 1×10^{-3} do 8×10^{-3} replikacijskih događaja po jednom nukleotidu u jednoj godini. (Kalenić i sur., 2013; Fukuyama i sur., 2011)

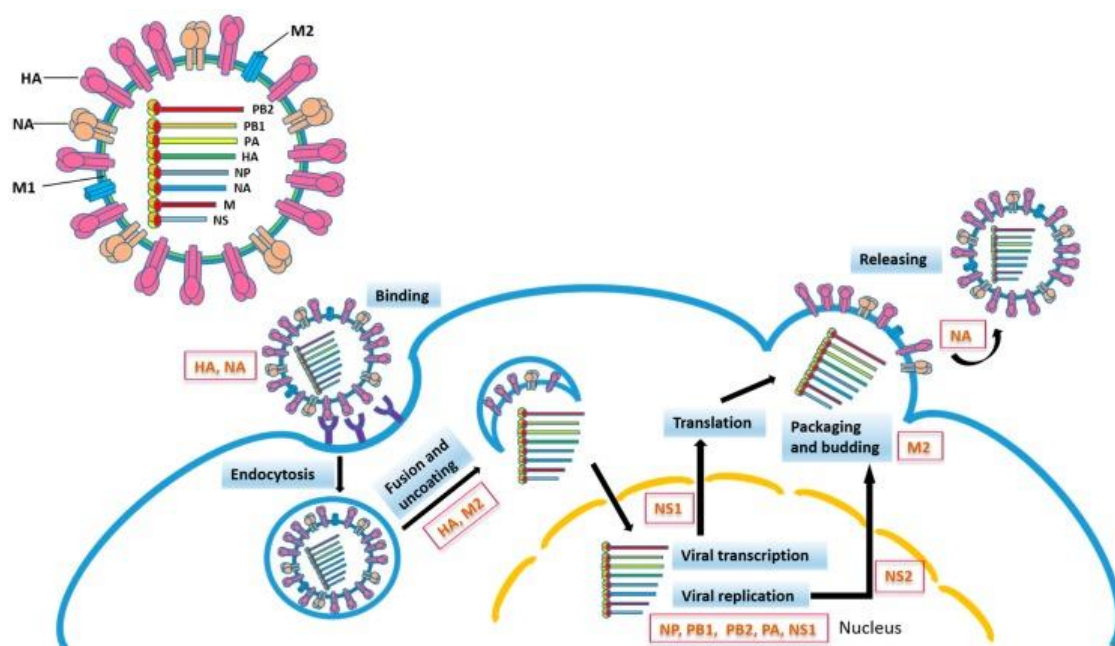
Mnogo je, pak, opasnija cjelovitija antigenska izmjena (eng. *shift*) koja je rezultat rekombinacijskih događaja nastalih uslijed koinfekcije istog domaćina dvama podtipovima *Influenzavirusa* i posljedičnom uzajamnom izmjenom genetskog materijala dvaju infekata (Slika 2). Ovakva varijacija dovodi i do 50 postotne promjene aminokiselinskog sastava i redoslijeda u hemaglutininskim i neuraminidaznim polipeptidnim lancima, a kako pučanstvo nema imunitet za antigensku promjenu takve magnitude, *shift* dovodi do pobola pandemijskih razmjera. Upravo antigenskom izmjenom nastaju novi podtipovi hemaglutinina i neuraminidaze (Kalenić i sur., 2013; Fukuyama i sur., 2011). Tako je u virusa tipa A danas poznato 18 podtipova hemaglutinina i 11 podtipova neuraminidaze uslijed čega i virusne tipove označavamo formulom HxNy (x = 1 – 18, y = 1 – 11). Pri tomu je u ptica pronađeno 16 hemaglutininskih i 9 neuraminidaznih podtipova, dok su tek nedavno u šišmiša pronađeni novi, H17N10 i H18N11 sojevi (Tong i sur., 2013; Tong i sur., 2012). U virusa tipa B i C pronađen je po jedan hemaglutininski i neuraminidazni podtip (Bouvier i sur., 2008).



Slika 2. Razlike između antigenskog skretanja i antigenske izmjene (preuzeto s <https://frontiersmag.wustl.edu> i prilagođeno)

1.1.4. VIRULENCIJA

Adsorpciju virusne čestice na napadnutu stanicu domaćina omogućuju, ovisno o tipu *Influenzavirusa*, interakcije između hemaglutininskih ili HEF izdanaka sa $\alpha(2-6)$ sijaliniziranim glikanima (Slika 3). Slijedi receptorima posredovana endocitoza i formacija kiselog intrastaničnog endosoma, čiji niski pH potiče hemaglutininsku aktivnost, što je okidač fuzije virusne membrane sa staničnom. Ulazak oksonijevih iona u unutrašnjost virusa potpomognut je M2 proteinima, a u novonastalom kiselom intermedijeru M1 se protein odvaja od ribonukleoproteina.



Slika 3. Shematski prikaz virulentnog procesa influence (preuzeto iz: Zhu i sur., 2017)

Ribonukleoprotein u kompleksu s nukleokapsidom potom prodire u staničnu jezgru kroz jezgrine pore, a po dolasku, pridruženi RNA-polimerazni trimer (PA, PB1 i PB2), uz pomoć stanične RNA-polimeraze II, prepisuje virusni komplementarni lanac i sintetizira virusnu mRNA, koja potom odlazi na citoplazmatske ribosome gdje se odvija translacijski proces. Učešće spomenute stanične RNA-polimeraze II u formaciji virusne mRNA karakteristično je za porodicu *Orthomyxoviridae*.

Na ribosomima sintetizirani strukturni virusni proteini svoj put nastavljaju ili povratno u smjeru stanične jezgre (PA, PB1, PB2, NS i M1), ili se, pak, upućuju prema Golgijevom aparatu, odakle se odlažu na staničnoj membrani (HA, NA, M2). Nakon izlaska iz jezgre, kompleks M1-ribonukleoprotein migrira prema staničnoj membrani i posredstvom proteina M1 interagira s na

membrani usidrenim gore navedenim virusnim proteinima. Tako sklopljena unutarstanična virusna tvorevina procesom pupanja poprima oblik i funkciju novog viriona koji na površini, uz hemaglutinin i M2 ionski kanal, ispoljava i egzosijalidazu neuraminidazu. Neuraminidazna je uloga u otpuštanju viriona s površine stanice ključna, jer njenim enzimatskim djelovanjem virion, na mjestu sijalinske kiseline, cijepa oligosaharidne strukture povezane sa staničnim receptorima te glikoziliranim hemaglutininom i neuraminidazama. Tako hemaglutinin novonastalog viriona neće opet ući u interakciju sa $\alpha(2-6)$ sijaliniziranim glikanima i time se nepotrebno vratiti u umiruću stanicu (Kalenić i sur., 2013; Fukuyama i sur., 2011; Das i sur., 2010).

1.1.5. PATOGENEZA

Virusni patogen inficira respiratorni epitel s cilijarnim epitelnim stanicama kao primarnom metom, no zahvaćene mogu biti i ostale stanice dišnog sustava, što uključuje stanice alveola i sekretornih žlijezda te makrofage.

Unutar 4 – 6 sati virus se umnaža u napadnutim stanicama, nakon čega po oslobođenju inficira i okolne stanice šireći infekciju po velikom dijelu respiratornog sustava. Rezultat su degenerativne promjene, što uključuje granulaciju, vakuolizaciju, bubrenje i piknotične jezgre, gubitak cilija te nekrozu i eskvamaciju (Kalenić i sur., 2013).

1.1.6. KLINIČKA SLIKA

Identičnom kliničkom slikom rezultiraju infekcije kako tipom A, tako i tipom B, stoga je nelaboratorijska klinička distinkcija nemoguća. Dodatno, infekcije drugim patogenima izvan porodice *Orthomyxoviridae* također dovode do dolje opisanih kliničkih slika, zbog čega se u novije vrijeme termin “gripa” za ovakvo bolesno stanje zamjenjuje terminom “gripi/influenci slična bolest”. U patogene uzročnike gripi sličnih bolesti, pored *Influenzavirusa*, ubrajamo i virus parainfluence, respiratorni sincicijski virus te *Mycoplasma pneumoniae*. (Kalenić i sur., 2013; Fukuyama i sur., 2011)

Nakon 18-satne do trodnevne inkubacije slijedi nagli početak bolesti uz razvoj sustavnih znakova poput vrućice, hladnoće, glavobolje, bolova u mišićima i zglobovima i osjećaja slabosti. Ove sustavne znakove prate znakovi bolesti respiratornog sustava, posebice kašalj i grlobolja, potom očni znakovi kao što su bol prilikom zakretanja očne jabučice, fotofobija i pečenje. Bolest prati visoka temperatura u trajanju do 5 dana, a u dječje su populacije često vidljivi i

gastrointestinalni simptomi poput mučnine, dijareje i povraćanja, potom febrilne konvulzije te upale gornjih i donjih dišnih puteva i srednjeg uha.

U novorođenčadi, infekcija je influenza virusom posebno opasna zbog potencijalnog razvoja febrilne bolesti s možebitno fatalnim ishodom, dok se u starije djece povremeno uočavaju anoreksija i konfuzija.

Ono što gripu čini opasnom za široko pučanstvo jesu učestale komplikacije koje pretežito pogađaju bolesnike rizičnih skupina, a to su osobe starije od 65 godina, trudnice te pacijenti s kroničnim bolestima, što uključuje srčane i plućne bolesti, dijabetes, hemoglobinopatije, poremećaje bubrežne funkcije i imunosupresiju.

Među mnoštvo se komplikacija ubrajaju dvije pneumonije: primarna virusna, atipična pneumonija te sekundarna bakterijska pneumonija.

Primarna virusna pneumonija najčešće uzročnika pronalazi u *Influenzavirusu* tipa A, a okarakterizirana je kao neprestana akutna influenza s kontinuirano visokom temperaturom, dispnejom i cijanozom.

Češća je, ali zato manje smrtonosna, sekundarna bakterijska pneumonija, koja se javlja nekoliko dana nakon poboljšanja zdravstvenog stanja osobe inficirane *Influenzavirusom*. Vidljiv je povratak visokofebrilnog stanja te pojava znakova bakterijske pneumonijske infekcije, što uključuje produktivni kašalj i pleuralnu bol u prsima. Kako i samo ime navodi, ova je komplikacija posljedica bakterijske infekcije, i to najčešće vrstama *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Haemophilus influenzae*. Nerijetko je komplikacija rezultat zajedničkog djelovanja virusnog i bakterijskog patogena.

Nepneumonijska komplikacija dijagnosticirana katkad i u 40% gripom zaražene djece jest sekundarna bakterijska infekcija srednjeg uha, a nerijetka je komplikacija i sinusitis. Izvan dišnog sustava virus je samo rijetko dokazan, a u takvim se slučajevima kao komplikacije primjećuju miozitis, miokarditis, perikarditis, renalno zatajenje, a rjeđe meningitis, encefalitis, Guillain-Barreov sindrom, Reyeov sindrom te sindrom toksičnog šoka.

Zbog rizika od spontanog pobačaja, mrtvorodenja i preranog porođaja, trudnička se populacija ubraja u osjetljivu grupaciju pacijentica (Kalenić i sur., 2013).

1.2. VIRUSNA EVOLUCIJA

1.2.1 REZERVOARI I PRENOSIVOST

Patke se smatraju glavnim, prirodnim rezervoarom virusa influence podtipova H1-16 te N1-9, dok su H17N10 i H18N11 do danas pronađeni isključivo u šišmiša. Tako se iz pačjeg prirodnog rezervoara, A virusni tip može prenijeti na brojne druge vrste, uključujući perad, svinje i čovjeka (Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

U čovjeka, samo virusni podtipovi H1N1, H2N2 i H3N2 cirkuliraju dulje vrijeme. Virusna ptičja gripa podtipova H5N1 i H7N9 inficirala je stotine ljudi od trenutaka prvih laboratorijskih detekcija 1997., odnosno 2013., no nisu zabilježene transmisije ovih podtipova s čovjeka na čovjeka. Pored toga, postoje izvještaji o izoliranim slučajevima infekcije ljudi virusima drugih podtipova, konkretno, podtipovima H9N2, H6N1, H7N7, H10N8, H7N2 i H7N3 (Neumann i Kawaoka, 2015).

Mnoge su studije identificirale hemaglutinin kao restriksijski protein koji onemogućava prenosivost infekcije između različitih vrsta. Naime, sijalinska kiselina na ciljnim se receptorima povezuje s galaktozom putem $\alpha(2-6)$ ili $\alpha(2-3)$ veza, a veze pronađene u pačjem probavnom sustavu pretežito su $\alpha(2-3)$ tipa pa se tako i cirkulirajući ptičji virusni sojevi efikasno vežu hemaglutininom upravo na sijalosaharidne receptore povezane $\alpha(2-3)$ vezom.

S druge pak strane, u gornjem dišnom sustavu čovjeka dominiraju $\alpha(2-6)$ veze, dok je (2-3) tip pronađen samo na dubljim respiratornim razinama, točnije na alveolarnom epitelu. Epitelne stanice svinjske traheje sadrže i (2-3) i (2-6) veze, što objašnjava činjenicu da svinje bivaju inficirane i humanim i ptičjim podtipovima, ali i ukazuje na mogućnost da bi svinje mogle služiti kao „posude za miješanje“ u kojima se zbivaju rekombinacije ptičjih, svinjskih i humanih sojeva (Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

1.2.2 POVIJESNE PANDEMIJE I VIRUSNI RAZVOJ

U posljednjih sto godina zabilježene su četiri velike pandemije influence: španjolska gripa iz 1918. godine, azijska gripa 1957., hongkonška gripa 1968. te svinjska gripa 2009. godine, što je prikazano u Tablici 1. Antigenske izmjene koje su dovele do ovih pandemija zaslužne su za virusnu evoluciju (Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

Tablica 1. Odabrane karakteristike recentnih pandemija (Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

Ime pandemije	Razdoblje	Virusni soj	Ishodište	Procjenjeni broj umrlih
Španjolska gripa	1918 – 1920	H1N1	Kina	40 – 50 milijuna
Azijska gripa	1957 – 1958	H2N2	Kina	1 – 2 milijuna
Hongkonška gripa	1968 – 1970	H3N2	Kina	500 000 – 2 milijuna
Svinjska gripa	2009 – 2010	H1N1	Meksiko	do 575 000

1918. godine, novi A(H1N1) soj virusa gripe učinkovito se prenosio među humanom populacijom kojoj je manjkao imunitet na takvu izmijenjenu antigensku strukturu te je time uzrokovao pandemiju neusporedivog razmjera, usmrivši 40 – 50 milijuna ljudi diljem svijeta. Rekonstruiran je slijed ovog pandemijskog virusa uz pomoć povijesnih uzorka žrtava pandemije, a temeljem analize virusnih sekvenci zaključeno je kako je porijeklo pandemijskog virusa najvjerojatnije potjecalo od ptičjeg domaćina (Taubenberger, 2016).

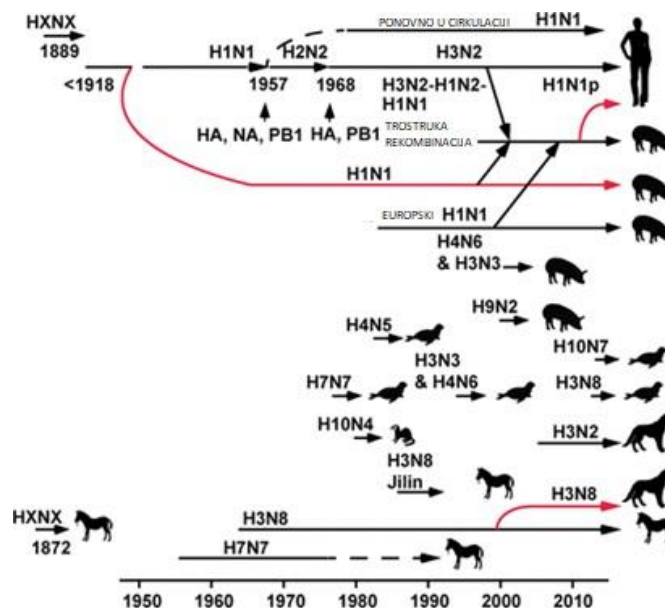
Pandemijski virus španjolske gripe formirao je novu liniju virusa kod ljudi i cirkulirao do 1957., kad ga je zamijenio A(H2N2) virus i uzrokovao „azijsku gripu“. Antigenska izmjena u ovom je slučaju predstavljala rekombiniranje ptičjih HA, NA i PB1 gena s preostalim genskim segmentima iz prethodno cirkulirajućeg A(H1N1) virusa. Pandemijski A(H2N2) nastavio je kružiti među ljudima tijekom narednog desetljeća.

1968. novi rekombinirani virus dovodi do „hongkonške gripe“. Imao je šest genskih segmenata porijeklom iz prethodno cirkulirajućeg A(H2N2) virusa, dok su njegovi HA i PB1 segmenti izvedeni iz ptičjeg H3 virusnog podtipa. Nakon što je izazvao pandemiju, A(H3N2) podtip ustalio se u ljudskoj populaciji te globalno cirkulira do današnjeg dana (Shao i sur., 2017; Saunders-Hastings i Krewski, 2016).

Tijekom 1977., ponovno se pojavljuje A(H1N1) virus usko povezan s onim koji je u ljudima kružio prije azijske gripe, no porijeklo tog, tada ponovno aktualnog virusnog podtipa, nije poznato. Događaj je u literaturi ostao upamćen kao „ruska gripa“, premda ista nije bila okarakterizirana kao pandemija, no događaj ostaje značajan jer je time A(H1N1) virus ponovno formirao stabilnu lozu u ljudi te nastavio ko-cirkulirati s „hongkonškim“ A(H3N2) virusom sve do 2009. godine (Shao i sur., 2017).

Krajem devedesetih godina prošloga stoljeća, u sjevernoameričkim svinjama nastaje trostruko rekombinirani, novi A(H1N2) virusni podtip, koji posjeduje PB2 i PA polimerazne genske segmente porijeklom iz ptičje gripe, potom NP, M i NS segmente izvedene iz ranije cirkulirajućeg A(H1N1) virusa, kao i HA, NA i PB1 segmente iz humanih virusa gripe. A(H1N2) virusi uzrokovali su sporadične infekcije i nisu se uspjeli ustaliti među ljudima.

No 2009. se godine događa antigenska izmjena te kombinacija NA i M segmenata euroazijske svinjske influence s preostalim šest segmenata trostruko rekombiniranog A(H2N1) virusa, što kumulativno rezultira četverostrukom rekombinacijom gena i pandemijskim virusom A(H1N1) iz 2009. godine, sada znanog kao A(H1N1)pdm09. Ovaj se virus ustalio u ljudi i trenutno ko-cirkulira s ljudskim A(H3N2) podtipom (Slika 4) (Saunders-Hastings i Krewski, 2016; Neumann i sur., 2009).



Slika 4. Grafički prikaz povijesne cirkulacije određenih sojeva gripe (preuzeto iz Parrish i sur., 2014, i prilagođeno)

1.4. EPIDEMIOLOGIJA

Globalna godišnja incidencija sezonske gripe povezana je sa značajnim zdravstvenim i ekonomskim posljedicama, a estimatori SZO-a navode oko jednu milijardu slučajeva oboljenja na godišnjoj razini, od čega se njih između 3 i 5 milijuna smatra visoko ozbiljnim. SZO dodatno procjenjuje čak 290 000 – 650 000 godišnjih smrtnih slučajeva, pri čemu su isti najčešće uočeni u populacije starije od 65 godina.

U svibnju 2019. godine, SZO je objavila Globalnu strategiju za influencu u razdoblju 2019. – 2030. (eng. *Global Influenza Strategy 2019-2030*), dokument kojim nalaže nacionalnim tijelima svih država, članica Ujedinjenih Naroda, potrebne mjere potrebne za učinkovitije obuzdavanje virusa influence u nadolazećoj budućnosti.

SZO nalaže izgradnju snažnijih državnih kapaciteta za nadzor bolesti, prevenciju i kontrolu bolesti te spremnost na epidemije i pandemije. Kako bi se isto postiglo, SZO poziva države na izradu prilagođenih programa gripe koji bi doprinijeli nacionalnoj i globalnoj spremnosti i zdravstvenoj sigurnosti.

SZO poziva i na razvoj boljih alata za sprječavanje, otkrivanje, kontrolu i liječenje gripe, poput djelotvornijih cjepiva i antivirusnih lijekova (<https://www.who.int>).

1.4.1. GRIPA U REPUBLICI HRVATSKOJ

U Republici Hrvatskoj nadležno tijelo za praćenje tjedne i godišnje incidencije gripe je Nacionalni referentni centar za gripu pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (u daljnjem tekstu: HZJZ).

U sezoni 2018./2019., zaključno s 19. svibnja 2019. godine, službeno je registrirano ukupno 61 206 oboljelih od bolesti slične gripi.

Ova statistika obuhvaća isključivo od strane liječnika prijavljena oboljenja, stoga je stvarni broj oboljelih mnogo veći, jer brojni slučajevi ne zahtijevaju odlazak liječniku. Dodatno, ovako vođeni statistički registar ne zahtijeva laboratorijsku potvrdu virusa uzročnika prije dojave, stoga isti koristi termin „bolest slična gripi“, jer nije moguće s potpunom sigurnošću tvrditi da je prijavljeni pacijent inficiran *Influenzavirusom* (<https://www.hzjz.hr>).

1.5. LIJEČENJE

Dvije skupine lijekova korištene za liječenje postojeće infekcije influencom su inhibitori neuraminidaze te adamantani, odnosno inhibitori M2 ionskog kanala (Ison i sur., 2017). Vrlo su popularne i mnogobrojne metode samoliječenja (HUPBR, 2017)

1.5.1. INHIBITORI NEURAMINIDAZE

Neuraminidazno egzosijalidazno djelovanje ključno je u virulencijskom procesu i izlasku novonastalog virusa iz stanice, kao i pri širenju virusa kroz sijaliniziranim glikanima prožet mucinski sloj dišnog sustava. Unatoč visokoj varijabilnosti u pogledu aminokiselinskog sadržaja i slijeda, neuraminidazno je aktivno enzimatsko mjesto molekularno vrlo konzervirano, stoga se unutar neuraminidaznih tipova, ali i među njima, uvijek nalazi u konstantnoj tvorbi sačinjenoj od 19 aminokiselina: 8 funkcionalnih (R118, D151, R152, R224, E276, R292, R371, Y406) i 11 strukturalnih (E119, R156, W178, S179, D/N198, I222, E227, H274, E277, D293, i E425). Ove spoznaje, kao i dodatno poznavanje značajne strukturne razlike između aktivnih mjesta virusne neuraminidaze i ljudskih sijalidaza (*NEU1*, *NEU2*, *NEU3*, *NEU4*) bili su dovoljan povod ulaganju napora u dizajn inhibitora neuraminidaze kao antivirusne terapijske opcije (Shtyrya i sur., 2009; Yen i sur., 2006).

Tako inhibitori neuraminidaze svojom strukturom nalikuju na sam supstrat ovog virusnog antigena, sijalinsku kiselinu. Velika sličnost strukturi sijalinske kiseline razlog je velikog afiniteta neuraminidaze za sintetski dizajnirane inhibitore (Glanz i sur., 2018).

Na tržištu Europske unije (u daljnjem tekstu: EU) prisutni su neuraminidazni inhibitori oseltamivir (originalni Tamiflu, F. Hoffmann-La Roche i generički Ebilfumin, Actavis Group), peramivir (Alpivab, BioCryst) te zanamivir (Dectova, GlaxoSmithKline), a odobreni su centraliziranim putem pri Europskoj agenciji za lijekove (eng. EMA – *European Medical Agency*; u daljnjem tekstu: EMA). Centralno odobrena forma zanamivira je Dectova, 10 mg/ml otopina za infuziju, a postoji i zanamivirski prašak inhalata (Relenza, GlaxoSmithKline), također prisutan u svim državama članicama EU, no odobren *mutual-recognition* procedurom kojom su svi nacionalni regulatori država članica odobrili lijek nakon inicijalne registracije pri Švedskoj agenciji za medicinske proizvode (eng. *Swedish medical product agency*) (<https://www.ema.europa.eu/>; <http://www.halmed.hr/lijekovi/baza-lijekova/>).

Dodatno, od 2010. je godine isključivo na japanskom tržištu prisutan i četvrti neuraminidazni inhibitor, dugodjelujući laninamivir oktanoat (Inavir, Daiichi Sankyo) u obliku praška za inhalaciju, a trenutno je podvrgnut kliničkim evaluacijama i u ostatku svijeta (Ison i sur., 2017).

1.5.2 ADAMANTANI

U indikaciji influence, adamantanski lijekovi amantadin i rimantadin smatraju se opsolentnima (<https://www.who.int>). Odobreni 1966., odnosno 1993., amantadin i rimantadin pokazali su se kao efikasni inhibitori M2 virusnih ionskih kanala, no brzi nastup intenzivne rezistencije, nedjelotvornost na *Influenzavirus* tipa B i široki profili nuspojava doveli su rimantadin u situaciju da je danas prisutan u svega četiri ne-europske svjetske države, dok je amantadin ostao šire geografski rasprostranjen zahvaljujući svojim NMDA-antagonističkim svojstvima i time dobrom učinku na smanjenje progresije Parkinsonove bolesti (Hussain i sur., 2017; Hubsher i sur., 2012).

Antivirusni mehanizam djelovanja adamantana leži u M2 inhibiciji, zbog čega endosom u stanicu penetriranog virusa ne biva dovoljno zakiseljen, uslijed čega ne dolazi do otpuštanja ribonukleoproteinskog kompleksa u stanični nukleus, a time ni do virusne replikacije (Ison i sur., 2017).

1.5.3 OSTALO

Baloksavir marboksil (Xofluza, Roche) odobren je 2018. godine u Japanu i Sjedinjenim Američkim državama (u daljnjem tekstu: SAD) te predstavlja prvi lijek u indikaciji gripe s PA podjedinicom virusne RNA-polimeraze kao farmakodinamskom ciljnom molekulom, čime baloksavir usporava virusnu replikaciju inhibirajući endonukleaznu polimeraznu aktivnost (Kimberly, 2019). Službeno je odobren za liječenje nekomplicirane influence u pacijenata starijih od 12 godina, a liječenje se vrši oralnom administracijom jedne tablete. Učinkovitost je usporediva učinkovitosti oseltamivira (<https://www.roche.com/>).

1.5.4 SAMOLIJEČENJE

Samoliječenje predstavlja najčešću taktiku u borbi protiv svih akutnih respiratornih bolesti, pa tako i protiv influence, što se pozitivno odražava na smanjenje ukupnih troškova u zdravstvenom sustavu. Ipak, velika je negativna posljedica takve metode neracionalna uporaba

antibiotika koji, osim što su neučinkoviti na postojeću virusnu infekciju, nepotrebno primijenjeni doprinose razvoju antimikrobne rezistencije kod bakterijskih komenzala.

Samoliječenje je prije svega simptomatsko, a ne kauzalno. Lijekovi koji se koriste pripadaju skupinama analgetika i antipiretika, nazalnih dekongestiva, antihistaminika i ekspektoransa (HUPBR, 2017).

1.5.5. REZISTENCIJA

Problematika virusne rezistencije na adamantanske lijekove uočena je već tijekom epidemije influence 1980. godine, no ista se održala vrlo niskom, na razini od svega 1-2% kliničkih slučajeva, sve do 2000. godine (Hussain i sur., 2017; Heider i sur., 1981).

Od tada kreće kontinuirani porast učestalosti detekcije rezistentnih sojeva u čemu je inicijalno prednjačio A(H3N2) podtip, lociran pretežito u zemljama dalekog istoka, dok je u zapadnim zemljama rezistencija pokazivala sporiju tendenciju progresije. Nakon 2005. godine kreće eksponencijalni rast u učestalosti detekcija rezistencije, da bi nakon sezone 2005./2006. čak 90.6%, odnosno 15.6% globalno uzorkovanog A(H3N2), odnosno A(H1N1), bilo potpuno rezistentno na adamantanske antivirusne lijekove (Hussain i sur., 2017). Usljed takvih opažanja američki Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. CDC – *Centres for Disease Control and Prevention*; u daljnjem tekstu: CDC) donosi preporuke za medicinsko osoblje o nekorištenju adamantana u svrhu liječenja gripe (CDC, 2016).

Uzrok adamantanskoj rezistenciji leži najčešće u S31N mutaciji na ciljnom M2 transmembranskom proteinu *Influenzavirusa A*. Kristalografski je utvrđeno da mutagena zamjena serina na položaju 31 asparaginom rezultira stršećim položajem asparaginskog aminokiselinskog ostatka u centar pore kanala i, zajedno s prisutnim molekulama vode, dovodi do formacije mreže vodikovih veza između Gly34 i His37, onemogućavajući pristup lijeku (Thomason i DeGrado, 2016).

S31N mutaciju zadržao je i A(H1N1)pdm09 soj, popularno nazvan svinjska gripa, koji se zbog pandemije 2009. godine proširio svijetom i ostao cirkulirati do danas. Podaci iz 2013. godine kažu da je čak 45% svih svjetskih sojeva virusa tipa A rezistentno na adamantane (Hussain i sur., 2017).

Virusi influence sve češće pokazuju smanjenu osjetljivost te rezistenciju i na inhibitore neuraminidaze, čemu su uzrok mutacije u aktivnom mjestu enzima (McKimm-Breschkin, 2012).

Već su najranija iskustva s adamantanskom rezistencijom te nekoliko neovisnih *in vitro* studija i pretkliničkih studija, koje su utvrdile vrlo rijetke rezistencije na tada iznimno pouzdane inhibitore neuraminidaze, 1999. godine ponukale utemeljenje Globalne mreže za ispitivanje osjetljivosti neuraminidaznih inhibitora (eng. NISN – *Neuraminidase Inhibitor Global Network*) s ciljem donošenja uniformnih naputaka za laboratorijsku analizu sezonskih sojeva gripe iz različitih dijelova svijeta, a time i praćenja osjetljivosti i potencijalne rezistencije istih (Zambon i Hayden, 2001; McKimm-Breschkin, 2000).

Tijekom prvih je godina praćenja snižena osjetljivost i rezistencija na inhibitore neuraminidaze bila iznimno niska, no već su uzorci iz sezone 2007./2008. pokazali značajni porast rezistencije isključivo na oseltamivir, da bi na kraju iste sezone, prema tvrdnjama SZO-a, čak 15% cirkulirajućeg sezonskog A(H1N1) soja bilo rezistentno na oseltamivir (Hussain i sur., 2017).

Uzrok tomu je H274Y (H275Y) točkasta mutacija, kojom se histidin (H) na položaju 274 (275 u numeriranju kod N1 influenza A virusnog tipa) zamjenjuje tirozinom (Y). Zbog svojeg dugačkog hidrofobnog repa, za pravilno je pristupanje oseltamivira aktivnom mjestu u NA potrebna prethodna rotacija E276 i posljedično vezanje istog na R244, što formira pristupni molekularni enzimatski džep kojemu će lijek sterički nesmetano pristupiti. Glavni disruptor takve E276 jest spomenuta H274Y mutacija, no primijećen je i sličan učinak točkastih mutacija R292K i N294S (Samson i sur., 2013).

Do sredine 2009. godine, prema CDC-u, čak je 99% cirkulirajućeg svjetskog A/Brisbane/59/2007(H1N1)-sličnog soja bilo rezistentno na oseltamivir, ali ne i na zanamivir, dok A(H3N2) nije pokazivao značajnu rezistenciju ni na kakav neuraminidazni inhibitor. (Hussain i sur., 2017; McKimm-Breschkin, 2012). Epidemiološke studije nisu pronašle dokaze o povezanosti naglog razvoja rezistencije s velikom uporabom oseltamivira (Samson i sur., 2013).

Ipak, uslijedila je meksička svinjom posredovana četverostruka virusna rekombinacija i prva pandemija influence u 21. stoljeću, čiji je nositelj bio pandemijski A(H1N1)pdm09 soj. Pozitivni ishod pandemije svinjske gripe leži u činjenici da ovaj pandemijski H1N1 soj nije pokazivao oseltamivirsku rezistenciju jer su virusne čestice A(H1N1)pdm09 soja s H274Y mutacijom ispoljavale lošiju enzimatsku učinkovitost vlastitih površinskih neuraminidaza, zbog čega su čestice istog soja bez navedene mutacije mikroevolucijski prevladale (Pinilla i sur., 2012). A(H1N1)pdm09 bez H274Y mutacije zbog svoje je pandemijske karakteristike istisnuo prijašnji rezistentni A(H1N1) uslijed čega i dan danas cirkulirajući H1N1 pokazuje osjetno manju rezistenciju na oseltamivir (Hussain i sur., 2017).

Rezistencija u A(H3N2) soja puno je rjeđa, a najčešći su nositelji iste točkaste mutacije E119V i R292K tj., zamjena glutamata na položaju 119 valinom, odnosno arginina na položaju 292 lizinom (McKimm-Breschkin, 2012). Potonja ometa pristup oseltamivira aktivnom mjestu na način opisan gore, dok kod prve valin privlačni molekulu vode što negativno interferira s povezivanjem lijeka i enzima (Samson i sur., 2013)

Zanamivirska rezistencija slabo je uočena u kliničkoj praksi zbog čega je Dectova lijek izbora pri kompliciranim infekcijama rezistentnim sojevima, a ograničena je na Q136K točkastu mutaciju izvan aktivnog enzimskog centra (Trebbien i sur., 2017; Samson i sur., 2013). Mehanicistička priroda ove rezistencije leži u lizinu koji, umjesto u divljeg tipa prisutnom glutaminu, vodikovim vezama stupa u interakciju s funkcionalnim D151, onemogućujući time povezivanje zanamivirske gvanidinske skupine s E119 u aktivnom mjestu (Han i sur., 2012).

Peramivir je kao lijek novijeg datuma svoju prvu službenu regulatornu pobjedu odnio 2014. godine pri američkoj agenciji za sigurnost lijekova i hrane (eng. FDA – *Food and Drug Administration*; u daljnjem tekstu: FDA), no u uporabi je bio i tijekom A(H1N1)pdm09 sojem nošene pandemije uslijed vrlo niske rezistencije zbog koje je ishodovao *Emergency Use Approval* (Alame i sur., 2016). Unatoč tomu, poznati su slučajevi i peramivirske rezistencije uslijed H274Y točkastih mutacija, no isključivo pri infekcijama N1 virusnim tipovima (Samson i sur., 2013).

Ne postoje klinički uočeni slučajevi rezistencije na laninamivir, premda je ta mogućnost dokazana u *in vitro* studijama (Samson i sur., 2014).

1.6. PREVENCIJA IMUNIZACIJOM

Prema SZO-u, najbolja metoda prevencije i kontrole gripom uzrokovanog pobola je cijepljenje (<https://www.who.int>). Trenutno odobrena cjeviva svoj učinak ispoljavaju stimulacijom proizvodnje protutijela na virusne antigene, koji se razlikuju u ovisnosti od cirkulirajućeg soja. Zbog kontinuiranog antigenskog zakretanja, pristup proizvodnji cjeviva zahtjeva godišnju evaluaciju sastava cjeviva, a selekcija sastava zbiva se 7 – 8 mjeseci prije sezone gripe, kako bi proizvođač prilagodio sve proizvodne postupke (Slika 5) (Houser i Subbarao, 2015).

SZO kontinuirano prati pojavnost određenih sojeva prikupljanjem informacija iz nacionalnih referentnih centara za gripu, koji laboratorijskom dijagnostikom pomno prate incidenciju pojedine virusne linije. Cijeli je proces praćenja globalnih cirkulacija i mutacija virusnih linija koordiniran kroz Globalnu mrežu za nadzor gripe (eng. GISN - *Global Influenza Surveillance Network*) utemeljenu još 1947. godine (Tosh i sur., 2010). Koristeći tako prikupljene informacije, SZO stvara predikcije za dominantne cirkulirajuće sojeve u nadolazećoj sezoni gripe, temeljem čega daje izdvojene naputke za sastav cjeviva namijenjenih tržištima sjeverne i južne hemisfere. Nositelji odobrenja sastav licenciranih cjeviva tako prilagođavaju jednom godišnje (<https://www.ema.europa.eu>).



Slika 5. Shematski prikaz godišnjeg ciklusa modifikacije sastava cjeviva (preuzeto iz: Tosh i sur., 2010, i prilagođeno)

Po odluci o preporučenim sojevima za sastav nadolazećeg sezonskog cjepiva, kolaborativni centri SZO-a ili ostali licencirani laboratoriji dostavljaju referentne, odabrane virusne uzorke autoriziranim proizvođačima cjepiva iz kojih će oni dalje umnažati virusne čestice i uspostaviti vlastite virusne serije, potrebne za proizvodnju velikog volumena.

Poradi ubrzanja cijelog procesa, autoriziranim proizvođačima je dopušteno i korištenje vlastitih referentnih virusnih uzoraka, no uz obvezu prilaganja dokaza o istovjetnosti identiteta vlastitog uzorka s identitetom sezonski odabranih virusnih sojeva.

Godišnja promjena sastava odobrenog cjepiva odnosi se isključivo na promjenu korištenog referentnog virusnog soja, a svi ostali parametri proizvodnje moraju ostati istovjetni onima korištenim prilikom posljednjeg, u danom trenutku važećeg odobrenja lijeka. Prema EMA-inim službenim smjernicama, takve sezonske izmjene u sastavu cjepiva, limitirane isključivo na korištene virusne sojeve, nije potrebno pravdati rezultatima novih kliničkih ispitivanja (<https://www.ema.europa.eu>).

U ožujku 2019. godine, SZO je dala konačne preporuke za sastav cjepiva u sezoni 2019./2020., a koje će biti korišteno na području sjeverne hemisfere. Za četverovalentno cjepivo, preporučeni je sastav sljedeći:

- A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-sličan soj
- A/Kansas/14/2017 (H3N2)-sličan soj
- a B/Colorado/06/2017-sličan soj (B/Victoria/2/87 linija);
- a B/Phuket/3073/2013-sličan soj (B/Yamagata/16/88 linija)

Za trovalentno cjepivo preporučeni sastav uključuje oba soja virusa tipa A te *Victoria* liniju *Influenzavirus* tipa B (<https://www.who.int>).

1.7. VRSTE CJEPIVA

1.7.1. INAKTIVIRANO CJEPIVO

Inaktivirano cjepivo protiv influence (eng. IIV – *inactivated influenza vaccine*), u američkom diskursu poznato i kao *flu shot*, sadrži purificirane hemaglutininske antigene sojeva preporučenih od strane SZO-a. Za intramuskularnu, odnosno intradermalnu administraciju, u uporabi je po 15 µg, odnosno po 9 µg hemaglutinina svakog od odabranih sojeva, koji po ubrizgavanju u organizam stimuliraju produkciju neutralizacijskih serumskih protutijela. Za postizanje pojačane imunogeničnosti u visokorizičnoj umirovljeničkoj (>65 godina) populaciji, doziranje se postavlja na po 60 µg korištenih antigena. Inaktivirana cjepiva odobrena su za populaciju stariju od 6 mjeseci (Houser i Subbarao, 2015).

Sojevi ovakvih cjepiva uzgajaju se odvojeno u oplodjenim pilećim jajima ili kulturi stanica sisavaca, nakon čega se virusne čestice prikupljaju te inaktiviraju formalinom, a potom detergentom fragmentiraju uslijed uništenja lipidne ovojnice. Time nastaju fragmentirani virioni cjepiva koji pored hemaglutinina i neuraminidaze, sadrže i proteine porijeklom iz unutrašnjosti virusne čestice.

Dodatnim korakom proteinskog pročišćenja određene kompanije proizvode inaktivirana cjepiva sastavljena isključivo od površinskih virusnih antigena (Wong i Webby, 2013).

Sojevi cjepiva zatim se kombiniraju i pakiraju u šprice s jednom dozom ili u višedozne bočice s po 15 µg svake od triju virusnih podjedinica sadržanih u svakoj dozi cjepiva. Količina virusa proizvedena u svakom oplodjenom pilećem jajetu ovisi o karakteristikama rasta referentnih sojeva virusa, a u prosjeku je potrebno jedno jaje za proizvodnju jedne doze jednog soja cjepiva (Tosh i sur., 2010).

Kvalitativni sastav u prvom je redu definiran brojem sojeva gripe na koje se imunizacijom želi postići otpornost. Tijekom dugog su razdoblja u uporabi bila isključivo trovalentna inaktivirana cjepiva, koja i danas pružaju imunosnu zaštitu protiv A(H1N1) i A(H3N2) sojeva te protiv u danom trenutku odabrane *Influenzavirus B* linije (*Yamagata* ili *Victoria*). U novija su doba tržišta preplavljena četverovalentnim cjepivima koja uz navedene sojeve A tipa pružaju zaštitu i protiv obje linije unutar B tipa (Houser i Subbarao, 2015).

U Republici Hrvatskoj dostupna su inaktivirana cjepiva popisana u Tablici 2 (<https://www.ema.europa.eu/>; <http://www.halmed.hr/lijekovi/baza-lijekova/>):

Tablica 2. Popis i karakteristike inaktiviranih cjepiva dostupnih u Republici Hrvatskoj.

Trgovačko ime cjepiva	Tip cjepiva	Sadržaj	Nositelj odobrenja	Godina odobrenja
Influvac	Trovalentno cjepivo	Površinski antigeni Umnožen na oplodnim kokošjim jajima	Abbot Biologicals (Mylan Hrvatska)	1997.
Vaxigrip Tetra	Četverovalentno cjepivo	Fragmentirani virion Umnožen na oplodnim kokošjim jajima	Sanofi Pasteur	2016.
Fluarix Tetra	Četverovalentno cjepivo	Fragmentirani virion Umnožen na oplodnim kokošjim jajima	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	2018.
Flucelvax Tetra	Četverovalentno cjepivo	Fragmentirani virion Umnožen u MDCK stanicama	Seqirus Netherlands B.V.	2018.
Influvac Tetra	Četverovalentno cjepivo	Površinski antigeni Umnožen na oplodnim kokošjim jajima	Abbot Biologicals (Mylan Hrvatska)	2019.

1.7.2. ŽIVO ATENUIRANO CJEPIVO

Druga je tehnološka mogućnost živo atenuirano cjepivo protiv gripe, a ono također sadrži mješavinu triju ili četiriju sojeva preporučenih sezonski od strane SZO-a. Administrira se intranazalno kao sprej te sadrži žive viruse s temperaturno osjetljivim i oslabljenim mutacijama, proizvedenim tehnologijom čiji je rezultat ograničena virusna replikacija na temperaturi donjih dišnih putova, uz postojeću mogućnost replikacije pri hladnijoj temperaturi nosne šupljine. Cijepljenje sa živim atenuiranim cjepivom rezultira proizvodnjom za soj specifičnog serumskog IgG, kao i mukoznih IgA i T staničnih odgovora (Houser i Subbarao, 2015).

Kako se intranazalnom administracijom cjepiva živi virus zadržava u nosnoj šupljini, primatelj cjepiva valja biti upozoren o mogućnosti prijenosa atenuiranih virusa na imunokompromitirane osobe u neposrednoj blizini.

Živim atenuiranim cjepivom u svojem se proizvodnom portfelju trenutno može pohvaliti isključivo švedska kompanija AstraZeneca, čije je cjepivo ovakvih specifikacija, od 2013. godine, u Europi centralno odobreno pod imenom Fluenz Tetra, a za uporabu u populacije starije od 2 te mlađe od 18 godina (<https://www.ema.europa.eu>). Usporedbe radi, u SAD-u je isto cjepivo, pod nazivom FluMist Quadrivalent, indicirano za zdrave pojedince u dobi između 2 i 49 godina (Houser i Subbarao, 2015).

1.7.3. REKOMBINANTNA TEHNOLOGIJA

Trovalentna verzija cjepiva FluBlok, razvijenog od strane kompanije Protein Sciences, odobrena je pri FDA-u 2013. godine i predstavlja prvo cjepivo protiv gripe čiji se proizvodni proces temelji na rekombinantnoj tehnologiji. Ovo je cjepivo od 2016. dostupno i u četverovalentnoj FluBlok Quadrivalent formi, također na američkom kontinentu, nakon čega je uslijedila tržišna akvizicija nositelja odobrenja od strane francuske kompanije Sanofi (<https://www.drugs.com>). Cjepivo sadrži hemaglutinin sezonski odabranih *Influenzavirus A* i *B* sojeva, proizveden unutar bakulovirsnog ekspresijskog sustava. Značajan je skraćeni vremenski okvir potreban za tvornički proizvodni proces, što se u budućnosti može pokazati vrlo korisnim u slučaju pojave nove pandemije, kada je potrebna brza opskrba na pandemijski soj djelotvornim cjepivom (Cox i sur., 2015; Houser i Subbarao, 2015).

Na europskom kontinentu cjepivo je dostupno isključivo u Ujedinjenom Kraljevstvu (u daljnjem tekstu: UK) (<https://www.thepharmaletter.com>). Proces autorizacije za trovalentno je cjepivo započet 2012. godine u EMA-i, no obustavljen je 2018. godine, kada je Protein Sciences, potencijalni nositelj budućeg odobrenja, odlučila svoje napore preusmjeriti u regulatorne izazove potrebne za registraciju isključivo četverovalentne FluBlok Quadrivalent verzije (<https://www.ema.europa.eu>).

1.7.4. CJEPIVA ZA SLUČAJ PANDEMIJE

U borbama protiv pandemija influence, antigenska izmjena koja istoj prethodi kompromitira djelotvornost komercijalnih cjepiva za sezonsku uporabu. Kako je nemoguće unaprijed poznavati antigensku strukturu soja koji bi mogao uzrokovati pandemiju, u slučaju izbijanja iste, EMA je omogućila posebne regulatorne procedure kojima bi akcelerirala tržišni ulazak cjepiva za takve potrebe:

- odobrenje cjepiva za pripravnost protiv pandemije (eng. *The pandemic preparedness vaccine marketing authorisation*)
- hitna procedura (eng. *The emergency procedure*)

Kao što i samo ime govori postupak odobrenja cjepiva za pripravnost protiv pandemije omogućava registraciju cjepiva prije izbijanja pandemije, a takve formulacije sadrže antigene za pandemiju suspektnih sojeva koji su dosad izazvali vrlo rijetke infekcije ljudi u svijetu. Takva se cjepiva testiraju kako bi se utvrdila mogućnost zaštite ljude od soja virusa kojeg sadrže, a često se

testira više od jednog soja kako bi se dobilo što više informacija o načinu djelovanja cjepiva i time omogućila bolja pripremljenost za pandemiju. Cjepiva za pripravnost protiv pandemije mogu se odobriti, ali ne i stavljati u promet prije pandemije gripe. U slučaju pandemije, po identifikaciji pandemijskog virusnog soja, nositelj odobrenja može uključiti identificirani soj u već odobreno cjepivo za pripravnost protiv pandemije i podnijeti zahtjev da se cjepivo odobri kao "konačno" pandemijsko cjepivo. Autorizacija konačnog pandemijskog cjepiva time je vrlo brza jer su znanstveni odbori EMA-e već prilikom pred-pandemijskog odobrenja ocijenili sigurnost i djelotvornost cjepiva, tada s nekoć potencijalnim pandemijskim sojevima, dostatnima.

Postupak hitne procedure omogućuje brzo odobrenje novog cjepiva, razvijenog nakon proglašenja pandemije gripe. Autorizacija ovakvih pandemijskih cjepiva brža je nego kod uobičajenog cjepiva, jer EMA procjenjuje podatke koje je proizvođač poslao u bržim vremenskim okvirima: umjesto uobičajenih 210 aktivnih dana, u ovom je slučaju potrebno njih oko 70 (<https://www.ema.europa.eu>).

U EU su trenutno centraliziranim postupkom odobrena četiri cjepiva za pripravnost protiv pandemije koja se u budućnosti mogu pretvoriti u cjepiva protiv gripe u slučaju pandemije, a prikazana su u Tablici 3 (<https://www.ema.europa.eu>):

Tablica 3. Popis i karakteristike cjepiva odobrenih za pripravnost protiv pandemije gripe

Trgovačko ime cjepiva	Uporaba i sastav cjepiva	Sadržaj	Nositelj odobrenja	Godina odobrenja
Foclivia	Pandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigeni, inaktivirano, adjuvantirano)	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	Seqirus S.r.l.	2009.
Adjupanrix	Pandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (fragmentirani virion, inaktivirano, adjuvantirano)	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-sličan soj (NIBRG-14)	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	2009.
Pandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) Baxter AG	Pandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (cijeli virion, inaktivirano, pripremljeno u staničnoj kulturi)	A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)	Ology Bioservices Ireland LTD	2009.
Pandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) AstraZeneca	Pandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (živo atenuirano, nazalno)	A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) – rekombinirani virus	AstraZeneca	2016.

1.7.5. CJEPIVA PROTIV ZOONOZNE GRIPE

Cjepiva protiv zoonozne gripe namijenjena su imunizaciji tijekom epidemija gripa koje dolaze od životinja, uključujući i kad tijela javnog zdravstva predviđaju moguću pandemiju uzrokovanu sojem virusa ili sličnim sojem.

Trenutno dostupna cjepiva protiv zoonozne gripe sadrže soj ptičje gripe A(H5N1) jer zdravstvena i znanstvena zajednica vjeruju kako bi taj soj mogao izazvati buduću pandemiju gripe. Isti je soj ujedno i odgovoran za ponavljajuće epidemije (<https://www.ema.europa.eu>).

U EU centralno su odobrena tri cjepiva protiv zoonozne gripe, a prikazana su u Tablici 4 (<https://www.ema.europa.eu>):

Tablica 4. Popis i karakteristike cjepiva odobrenih protiv zoonozne gripe.

Trgovačko ime cjepiva	Uporaba i sastav cjepiva	Sadržaj	Nositelj odobrenja	Godina odobrenja
Prepandrix	Pretpandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (fragmentirani virion, inaktivirano, adjuvantirano))	A/Indonesia/05/2005 (H5N1)- sličan soj (PR8-IBCDC-RG2)	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	2008.
Aflunov	Cjepivo protiv zoonozne influence (H5N1) (površinski antigeni, inaktivirano, adjuvantirano)	A/Turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-sličan soj (NIBRG-23)	Seqirus S.r.l.	2010.
Vepacel	Pandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (cijeli virion, inaktivirano, pripremljeno u staničnoj kulturi)	A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)	Ology Bioservices Ireland LTD	2012.

1.8. DJELOTVORNOST CJEPIVA

Cjepivo protiv gripe u prvom je redu djelotvorno isključivo protiv sojeva na čije antigene prethodno stvara imunosnu zaštitu, stoga ukoliko cijepljenu osobu inficira virus soja koji nije sadržan u danom mu cjepivu, imunosna zaštita neće postojati i razvit će se standardna klinička slika oboljenja, premda često u blažem obliku. U sezonama kada se sojevi dobro podudaraju, djelotvornost cjepiva se kod zdravih odraslih osoba kreće oko 70 %, a kod starijih osoba i osoba s kroničnim bolestima djelotvornost je u pravilu niža, a u nekim sezonama može biti vrlo niska poput 20 % – 30 % (<https://www.hzjz.hr>).

Djelotvornost cjepiva može biti umanjena i tijekom nepredvidivog proizvodnog procesa. Zost i suradnici pokazali su razlike u H3N2 virusnim antigenima sadržanim u cjepivu za kojega su se virusi razvijali na oplođenim kokošjim jajima, u odnosu na u prirodi cirkulirajući H3N2, a razlog tomu leži u drugačijoj glikozilaciji hemaglutinina (Zost i sur., 2017).

Pokazano je i da djelotvornost cjepiva usko ovisi i o imunosnoj povijesti cijepljene osobe, a razlikuje se i ovisno o dobi, pri čemu je djelotvornost značajno niža u starije populacije.

Međutim, čak i kada je podudaranje između cjepiva i sojeva koji cirkuliraju savršeno, cjepiva nisu savršeno zaštitna ni kod zdravih, odraslih osoba te rijetko pružaju potpunu zaštitu od infekcije kod svih ljudi (Lewnard i Cobey, 2018.).

Primjera radi, za sezonu 2017./2018. Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (eng. ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*; u daljnjem tekstu: ECDC) retrospektivno izvještava o učinkovitosti cjepiva i pokazuje da je u svih dobnih skupina učinkovitost cjepiva protiv gripe bila od 25 do 52% protiv bilo koje vrste gripe, 55 do 68% protiv tipa A(H1N1)pdm09, -47 do -7 % (potpuna neučinkovitost) protiv tipa A(H3N2) i 36 do 54% protiv tipa B (<https://ecdc.europa.eu>; Rondy i sur., 2018).

1.9. CJEPNI OBUHVATI

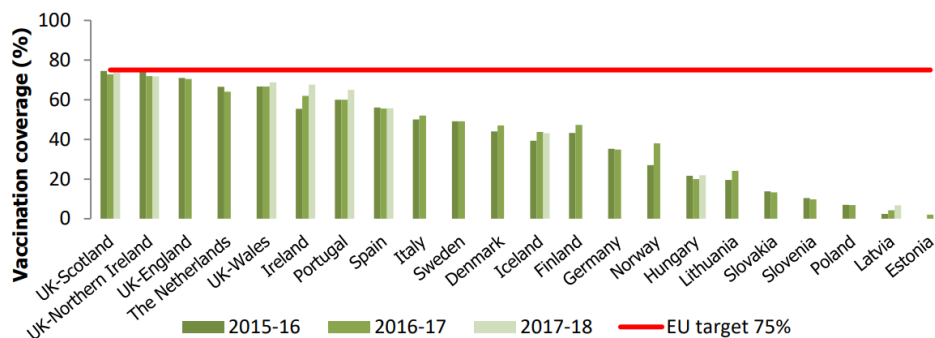
2009. godine, Vijeće Europe predložilo je 75 postotni cjepni obuhvat unutar rizičnih kategorija građana kao jednu od osnovnih odrednica pri izradi nacionalnih planova borbe protiv gripe, s ciljem dostignuća ovih postotnih poena do sezone 2014./2015 (<https://eur-lex.europa.eu>).

1.9.1. SITUACIJA U EUROPSKIM DRŽAVAMA

2018. godine, ECDC objavljuje dokument *Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA: Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons*.

Od 30 država koje su odgovorile na ECDC-jeve upite, sve su države aktivno preporučivale cijepljenje protiv gripe starijoj populaciji te pacijentima s kroničnim oboljenjima, a njih 6 je preporuke za cijepljenje uputilo i na dječju i adolescentsku populaciju mlađu od 18 godina. 29 država izdalo je preporuke za cijepljenje zdravstvenih djelatnika, dok je 28 država cijepljenje predlagalo i trudnicama.

Cjepni obuhvati izračunati za stariju populaciju u sezoni 2016./2017. varirali su između 2 i 72,8%, uz 47,1% kao procijepni medijan. To ujedno znači da nijedna država nije dostigla cilj cjepnog obuhvata starije populacije u iznosu od 75%. Europska medijalna procijepljenost zdravstvenih djelatnika iznosila je 30,2%, dok je medijalna procijepljenost kroničnih bolesnika i trudnica iznosila 44,9%, odnosno 25%. U svim su kategorijama uočene visoke međudržavne oscilacije, a ponovno nijedna država nije dostigla ciljnu stopu imunizacije (Slika 6) (<https://ecdc.europa.eu>).



Slika 6. Procijepni obuhvati za stariju populaciju za 19 zemalja članica EU u razdoblju od 2015-16, 2016-17 i 2017-18 (preuzeto s <https://ecdc.europa.eu>)

1.9.2. SITUACIJA U REPUBLICI HRVATSKOJ

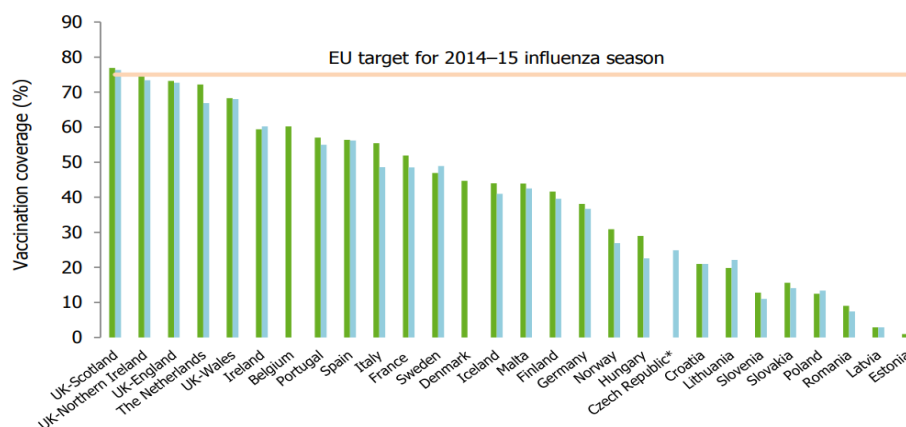
U Republici Hrvatskoj cijepljenje protiv gripe preporučuje se sljedećim skupinama:

- osobe životne dobi 65 godina i starije
- štićenici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika
- pacijenti s kroničnim oboljenjima, posebice oboljenjima srca i pluća, uključujući i djecu, a posebno djecu s oštećenom plućnom funkcijom (cistična fibroza, kronična astma, bronhopulmonalna displazija) i kongenitalnim manama
- odrasli i djeca s kroničnim bolestima metabolizma, kroničnim bolestima bubrega, hemoglobinopatijama i oštećenjem imunog sustava (uključujući HIV infekciju)
- djeca i adolescenti (6 m. do 18. god.) na dugotrajnoj terapiji lijekovima koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu (radi izbjegavanja nastanka Reyeova sindroma uz influencu)

- u slučaju da se neka od osoba za koje je cijepljenje preporučljivo, zbog svog zdravstvenog stanja ne može cijepiti, umjesto nje se pod istim uvjetima trebaju cijepiti osobe iz njene bliske okoline
- djelatnici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika
- zdravstveni djelatnici
- trudnice

Nažalost, cjepni obuhvati među rizičnim skupinama u Republici Hrvatskoj tradicionalno su vrlo niski, a godišnje se cijepi oko 300 000 građana. Premda ne postoji registar cijepljenih protiv gripe, u sezoni 2018./2019. HZJZ je naručio 320 000 doza cjepiva Influvac temeljem trogodišnjeg ugovora s tvrtkom Abbott Biologicals. Time je Republika Hrvatska ostala u kategoriji zemalja koja javnozdravstvenu borbu protiv gripe temelji na trovalentnom, a ne novom, četverovalentnom cjepivu. Influvac je 2018. godine, temeljem preporuka SZO-a, sadržavao *Victoria* liniju virusnog tipa B jer je ista bila previđena kao cirkulirajući dominantna, što se nažalost pokazalo krivim: u 98% uzoraka B tipa detektirana je linija *Yamagata* (<https://gripa.hr>).

Zbog slabog praćenja prakse sezonskog cijepljenja protiv gripe, teško je kazati kako Republika Hrvatska stoji po pitanju dosega od strane Vijeća preporučenog 75 postotnog cjepnog obuhvata u kategorijama rizičnih skupina. Jedini dostupni numerički podaci nalaze se u manje recentom ECDC-jevom dokumentu *Seasonal influenza vaccination and antiviral use in Europe: Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2013–14 and 2014–15 influenza seasons* (Slika 7). Ondje je jasno vidljivo kako je procijepljenost jedine rizične populacije za koju je Republika Hrvatska poslala podatke iznosila tek ponešto više od 20 postotnih poena (Slika 8, <https://ecdc.europa.eu>).



Slika 7. Cjepni obuhvati za stariju populaciju za 25 zemalja članica EU u razdoblju od 2013-14, i 2014-15 (preuzeto s <https://ecdc.europa.eu>)

1.11. CIJEPLJENJE PROTIV GRIPE U LJEKARNIČKOM KANALU

1.11.1. RAZLOZI

Farmaceuti su najdostupniji zdravstveni djelatnici za čiju zdravstvenu uslugu nije potrebna najava, a mreže ljekarna dobro su geografski rasprostranjene u zapadnim zemljama. Takva velika pristupačnost obrazovnog zdravstvenog kadra vrlo je pogodna za pacijente koji često nemaju vremena za sistematično vođenje brige o vlastitom zdravlju.

Uz to, starenje stanovništva, povećana prevalencija kroničnih i onkoloških oboljenja te porast stanovništva dovode do preopterećenosti liječnika opće prakse, što lako rezultira stagnacijom u povećanju procijepljenosti društva.

Stoga se farmaceut, neiskorišteni potencijal u zdravstvenom sustavu, nameće kao potencijalno rješenje za izazov povećanja cjepnih obuhvata protiv gripe. Sve su češća razmišljanja o ljekarničkom kanalu kao sjajnoj lokaciji administracije cjepiva.

Dodatno, cijepljenje u ljekarnama potencijalno je ekonomski isplativ model koji može značajno doprinijeti uštedama u financijski preopterećenim zdravstvenim sustavima. Bartsh i sur. tako su na američkom modelu izračunali da uvođenje farmaceuta u program sezonskog cijepljenja, u ovisnosti o ozbiljnosti sezonske epidemije, može uštedjeti do 3 milijarde dolara direktnih medicinskih troškova (Bartsh i sur., 2018).

1.11.2. TRENUTNA SITUACIJA

Prema službenom izvješću Svjetske farmaceutске federacije (eng. FIP – *International Pharmaceutical Federation*; u daljnjem tekstu: FIP) iz 2016. godine, u 13 je država svijeta omogućeno cijepljenje od ruke farmaceuta u ljekarni, a u još 7 je država dozvoljeno cijepljenje u ljekarni, no pod uvjetom da je cjepivo administrirano od strane drugog zdravstvenog djelatnika.

Od spomenutih 13 država, 5 je europskih: UK, Irska, Portugal, Danska i Švicarska (<https://www.fip.org>).

Od 2017. godine ovakav je način cijepljenja omogućen i u Francuskoj, koja time postaje šesta europska država u kojoj farmaceuti aktivno cijepe stanovništvo. U 2017. slijedi i odobrenje nizozemskih, islandskih i finskih zdravstvenih autoriteta za cijepljenjem u tamošnjim ljekarnama, no pod uvjetom da je cjepivo administrirano od strane drugog zdravstvenog radnika.

Od ostalih svjetskih država, farmaceuti imaju pravo cijepiti stanovništvo u Argentini, Australiji, Brazilu, Kanadi, Kostariki, Izraelu, Libanonu, Madagaskaru, Nepal, Novom Zelandu, Panami, Paragvaju, Filipinima, Južnoafričkoj Republici te SAD-u (Pinto, 2018).

Spomenuto FIP-ovo izvješće pokazalo je i jaku pozitivnu korelaciju između mogućnosti administriranja cjepiva i uključenosti farmaceuta u imunizacijske javnozdravstvene kampanje. Time farmaceutu omogućen dodatni doprinos zdravlju građana vidno potiče struku na jaču involviranost u promoviranju preventivnih mjera (<https://www.fip.org>).

Posebno valja naglasiti kako su, prema već spomenutom izvješću ECDC-ja o europskoj procijepljenosti protiv gripe za sezonu 2016./2017., najveći cjepni obuhvati ostvareni ostvareni upravo u državama koje farmaceutima dopuštaju imunizaciju građana. Tako su se u 5 država s najvećom cjepnom stopom pronašli UK, Irska i Portugal, odnosno države koje omogućuju cijepljenje u ljekarnama (<https://ecdc.europa.eu>).

1.11.3. DOSADAŠNJI REZULTATI

Anderson i Thornley analizirali su profile ljudi koji se odabiru cijepiti u ljekarnama u UK, a rezultati su pokazali kako je ova opcija atraktivna pacijentima različitih socio-ekonomskih karakteristika, no ponajviše je privukla zdravstvene djelatnike, zaposlenike mlađe i srednje dobi te njegovatelje. Pacijenti su u najvećoj mjeri, kao prednosti ovakvog načina cijepljenja, istaknuli pristupačnost i udobnost usluge (Anderson i Thornley, 2016).

U Portugalu, cijepljenje u ljekarnama omogućeno je 2008. godine. Tijekom prve sezone farmaceuti su cijepljenjem obuhvatili 11 – 26% ukupnog portugalskog procijepljenog stanovništva, da bi već tijekom sljedeće sezone ljekarne postale najpopularnije mjesto za administraciju cjepiva protiv gripe (<http://www.insa.pt>).

Prema istraživanju iz 2009. godine, 30% procijepljenih u SAD-u svoju je dozu u prethodnoj sezoni dobilo upravo u ljekarnama, u kojima je danas za cijepljenje obučeno preko 200 000 farmaceuta (Westrick i sur., 2009).

Kanadski su farmaceuti iz Ontaria već tijekom prve sezone po uvođenju cijepljenja (2013./2014.) cijepili preko 250 000 građana i time ostvarili dvostruko veći rezultat od očekivanog, a do 2014. taj je broj narastao na 764 000 stanovnika Ontaria (Papastergiou i sur., 2014).

O farmaceutskom doprinosu u porastu ukupne procijepljenosti dobro govore komparativne studije iz SAD-a, u kojima je po uvođenju ljekarničkog cijepljenja tijekom devedesetih godina

cijepljenje bilo omogućeno tek u nekoliko saveznih država, a upravo su u tim državama bile ostvarene puno veće cjepljene stope starijeg stanovništva (Steyer i sur., 2004). S druge pak strane, u Londonu je 2005. godine, prije uvođenja programa cijepljenja u ljekarnama, cjepljena stopa starijeg stanovništva iznosila 59% da bi, po uvođenju programa, ista narasla na 76% u 2008. godini (Francis i Hinchliffe, 2010).

Velika dostupnost ovakvog načina cijepljenja pogodna je za javnozdravstvene kreativnosti, pa su tako predsjedničke izbore u 2012. godini farmaceuti popratili kampanjom Vote&Vax, dio koje su bile ljekarne u blizini 287 biračkih mjesta. Vote&Vax ljekarne ostvarile su 32,5% veću cjepljenu stopu od ostalih ljekarni.

Bitna je prednost ljekarne pred tradicionalnim načinom cijepljenja dulje radno vrijeme. Analizom više od 6 milijuna cijepljenja u jedinicama velikog američkog ljekarničkog lanca utvrđeno je kako se više od 30% svih cijepljenja odvijalo u kasno podnevne i večernje sate (Kirkdale i sur., 2017).

Važno je napomenuti da, prema dosadašnjim iskustvima iz drugih država, farmaceuti u velikoj mjeri dopiru do ljudi koji se odlučuju cijepiti po prvi put u životu i bez ljekarne kao mjesta imunizacije, ostali bi imunološki nezaštićeni. Irski primjer tako govori o čak 23 postotnom udjelu po prvi put cijepljenih u ukupnoj populaciji koju su u sezoni 2014./2015. cijepili irski farmaceuti (<https://www.vaccinestoday.eu>).

Cijepljenje građana od ruke farmaceuta pokazalo se i kao dobar model generiranja zdravstvenih ušteda. Temeljem analiza prvih dviju aktivnih godina u kanadskoj pokrajini Ontario, utvrđeno je kako su farmaceuti sustavu ukupno uštedili 2,3 milijuna dolara. (O'Reilly i sur., 2018).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Medicinske inovacije, gospodarski rast, vesternizacijski trendovi i starenje stanovništva uvelike doprinose značajnom financijskom opterećenju gotovo svih nacionalnih zdravstvenih sustava, a cijepljenje se, kao troškovno najučinkovitija preventivna metoda, suočava s velikim izazovima jer, uslijed rastuće digitalne pismenosti, internetska distribucija dezinformacija o sigurnosti i učinkovitosti cijepljenja dovodi do snažne ekspanzije protu-vakcinacijskih pokreta.

Gripa predstavlja jedno od najčešćih infektivnih oboljenja u svijetu, a estimatori SZO-a navode između 3 i 5 milijuna godišnjih slučajeva kompliciranih oboljenja te čak 290 – 650 000 smrtnih slučajeva. Ovaj javnozdravstveni i financijski problem može biti značajno suzbijen povećanjem cjepnih obuhvata, no takvo što pokazalo se vrlo izazovnim za tradicionalni kanal cijepljenja, koji uključuje ordinacije liječnika obiteljske medicine, pedijatre i zavode za javno zdravstvo.

Problem tradicionalnog kanala je sporost izvedbe usluge, lokacijska nepristupačnost i radno vrijeme neusklađeno s potrebama modernog stanovništva, stoga niski cjepni obuhvati protiv virusa gripe nisu začuđujući.

S druge pak strane leži ljekarnik, visokoobrazovni i najpristupačniji zdravstveni djelatnik za čiji uslugu nije potrebna najava. Logično nametnuta misao o iskorištenju takvog potencijala u svrhe izvedbe cijepljenja već je provedena u djelo u mnogim državama. Analizirajući novouspostavljene prakse, zaključak je kako su odluke bile ispravne, čemu u prilog idu ostvarena povećanja cjepnih obuhvata i generirane zdravstvene uštede.

Republika Hrvatska stagnira po ovom pitanju te cijepljenje nije omogućeno u ljekarnama unatoč niskim imunizacijskim ratama protiv virusa gripe. No, premda se pretpostavke o učinku ovdašnje potencijalne implementacije cijepljenja u ljekarnama mogu uspostaviti aproksimativno, temeljem komparativnih analiza cjepnih obuhvata u državama sa i bez omogućenog cijepljenja od strane ljekarnika, svakako je najispravniji potez prilikom razmatranja ovakvih promjena izravan upit adresiran na konzumenta zdravstvene usluge od fokusa – pacijenta.

Cilj je tako ovoga rada ispitati mišljenja hrvatskih građana o praksi cijepljenja protiv gripe u ljekarnama te temeljem upita o imunizacijskoj prošlosti i potencijalnoj imunizacijskoj budućnosti u slučaju implementacije cijepljenja u ljekarnama, procijeniti promjene u cjepnim obuhvatima koje bi hrvatsko javno zdravstvo moglo očekivati.

3. MATERIJALI I METODE

U izradi diplomskog rada korišteni su radovi objavljeni u znanstvenim časopisima, stručne knjige iz područja farmakologije i mikrobiologije, priručnici iz područja farmacije i ljekarništva, sažeci opisa svojstava lijeka, javno publicirana izvješća, analize i preporuke zdravstvenih regulatornih tijela i strukovnih udruga.

Pored pretraživanja stručne literature, u ovom radu nastojala se uzorkovati hrvatska populacija prikupljanjem anketnih odgovora.

Anketni je upitnik provedeno od 6. do 15. rujna 2019. godine. Upitnikom je prikupljeno 1257 odgovora, a sam upitnik sastoji se od ukupno 21 pitanja uz 3 dodatna pitanja za roditelje maloljetne djece. Ispitanici su upoznati sa sadržajem i svrhom istraživanja te im je zajamčena povjerljivost prikupljenih podataka.

30 anketnih odgovora prikupljeno je fizičkim putem od pacijenata posjetitelja Ljekarni Švaljek, dok je preostalih 1227 odgovora prikupljeno digitalnim putem. Distribucija digitalne verzije ankete odvijala se putem *mailing* lista, društvenih mreža, telefonskih poruka i internet portala.

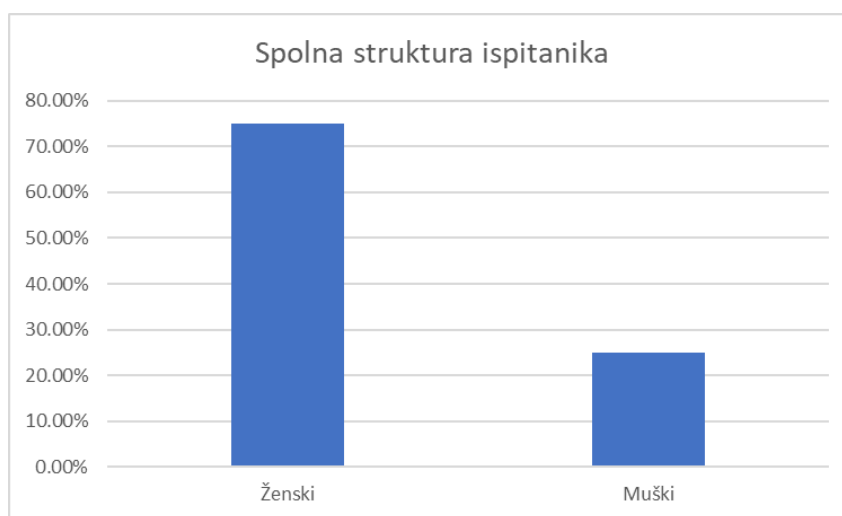
Rezultati ankete obrađeni su u programima:

1. IBM SPSS Statistics 24
 - a. Mann-Whitney U testovi
 - b. Kruskal-Wallis testovi
 - c. χ^2 testovi
2. Microsoft Office Excel 2016
 - a. deskriptivna statistička analiza
 - b. filtracija pojedinih subpopulacija u uzorku
 - c. grafički prikaz rezultata
 - d. post-hoc testiranja nakon χ^2 testova
3. Microsoft Office Word 2016
 - a. prikaz dobivenih rezultata

4. REZULTATI I RASPRAVA

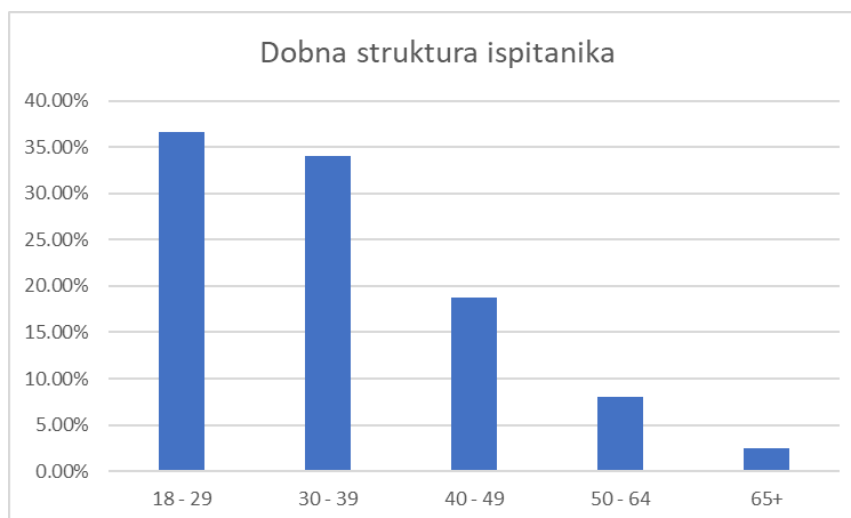
4.1. ANALIZA REZULTATA

Anketi (Prilog 1) je pristupilo 1257 ispitanika, od čega je 1221 odgovor uzet u evaluaciju jer je 36 odgovora pristiglo iz inozemstva, a inozemni građani nisu ciljna skupina ovog istraživanja. Od navedenih 1221 evaluiranih ispitanika, 905 ih je ženskog spola, a 306 muškog (Slika 8).



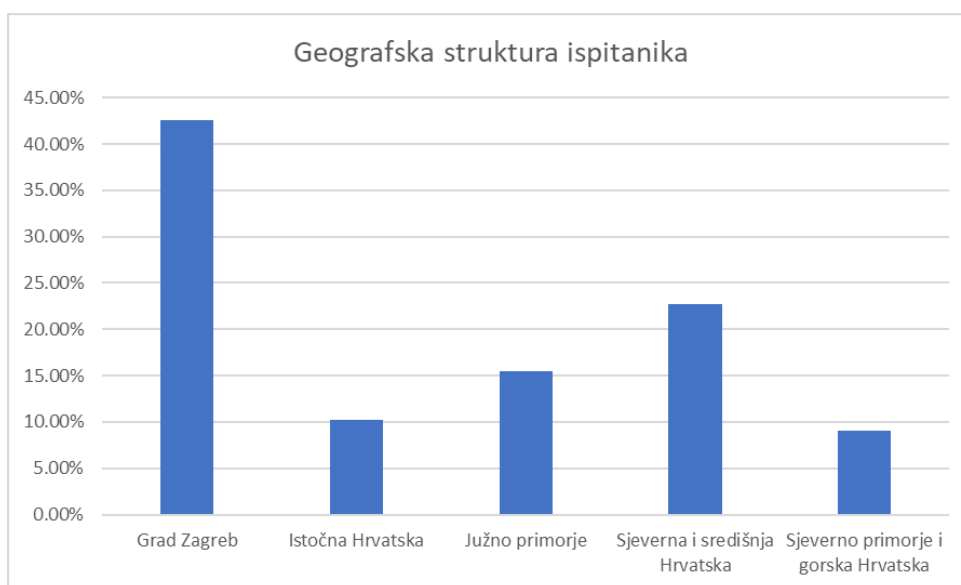
Slika 8. Spolna struktura ispitanika

Anketi je pristupilo 448 ispitanika dobne kategorije [18 – 29], 416 ispitanika dobne kategorije [30 – 39], 229 osoba dobne kategorije [40 – 49], 98 osoba dobne kategorije [50 – 64] te 30 osoba dobne kategorije [65+] (Slika 9).



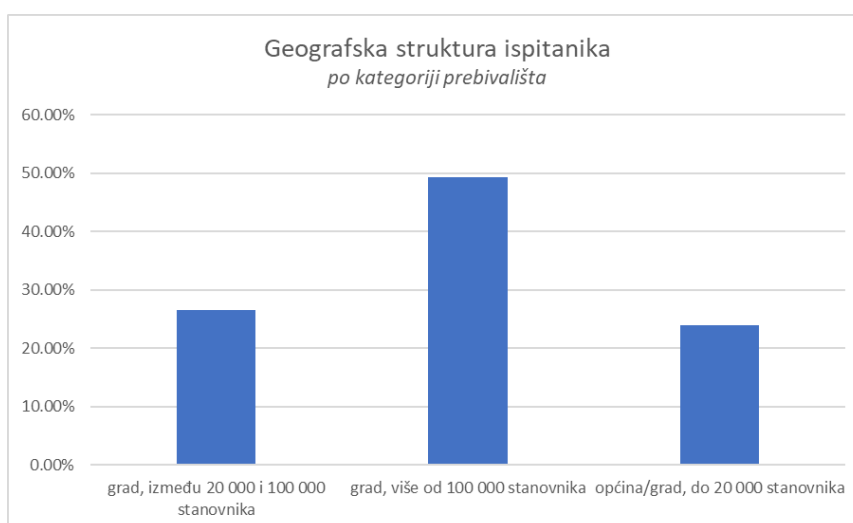
Slika 9. Dobna struktura ispitanika

Za potrebe procjene geografske disperziranosti ispitivanog uzorka, prebivališta ispitanika grupirana su u 5 geografskih kategorija: Grad Zagreb, Sjeverna i središnja Hrvatska, Istočna Hrvatska, Sjeverno primorje i gorska Hrvatska te Južno primorje. Anketi je pristupilo 520 ispitanika iz Grada Zagreba, 277 ispitanika iz Sjeverne i središnje Hrvatske, 125 ispitanika iz Istočne Hrvatske, 110 ispitanika iz Sjevernog primorja i gorske Hrvatske te 189 ispitanika iz Južnog primorja (Slika 10).



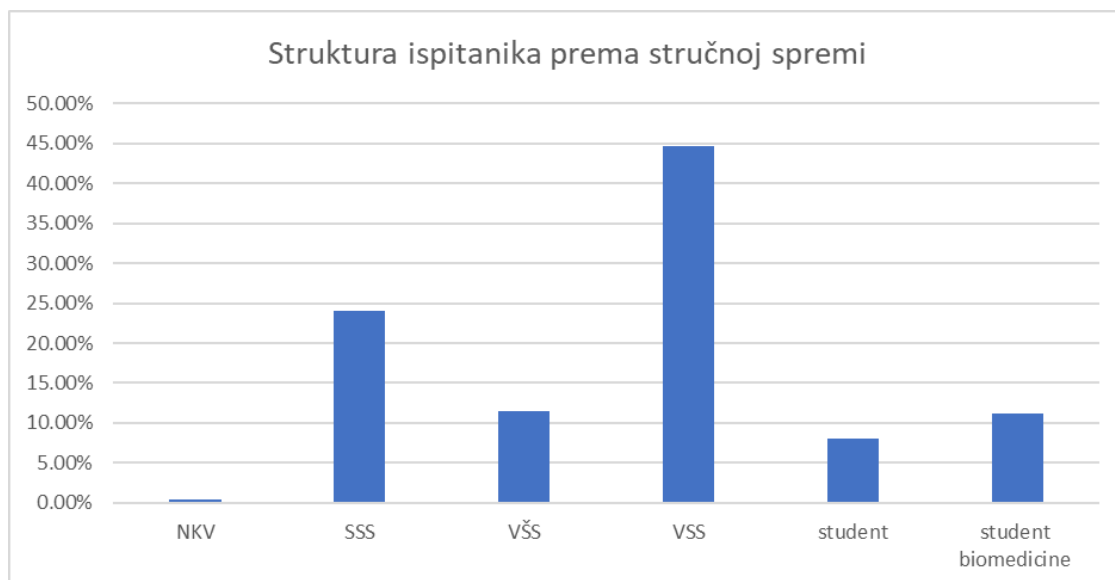
Slika 10. Geografska struktura ispitanika

U obzir je uzeta i veličina ispitanikova prebivališta, pa su tako 605 ispitanika žitelji gradova većih od 100 000 stanovnika, 325 ispitanika živi u gradovima veličine od 20 000 do 100 000 stanovnika, dok su njih 293 stanovnici gradova i općina manjih od 20 000 stanovnika (Slika 11).



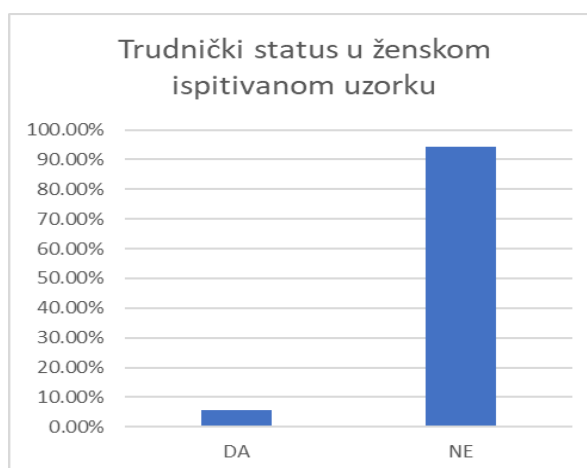
Slika 11. Geografska struktura ispitanika prema veličini prebivališta

Po pitanju stručne spreme, anketi je pristupilo 5 ispitanika iz kategorije nekvalificirane radne snage (NKV), 294 ispitanika srednje stručne spreme (SSS), 141 ispitanik više stručne spreme (VŠS), 546 ispitanika visoke stručne spreme (VSS), 98 studenata raznih ne-biomedicinskih sveučilišnih sastavnica te 137 studenata studija biomedicinskog područja (Slika 12).



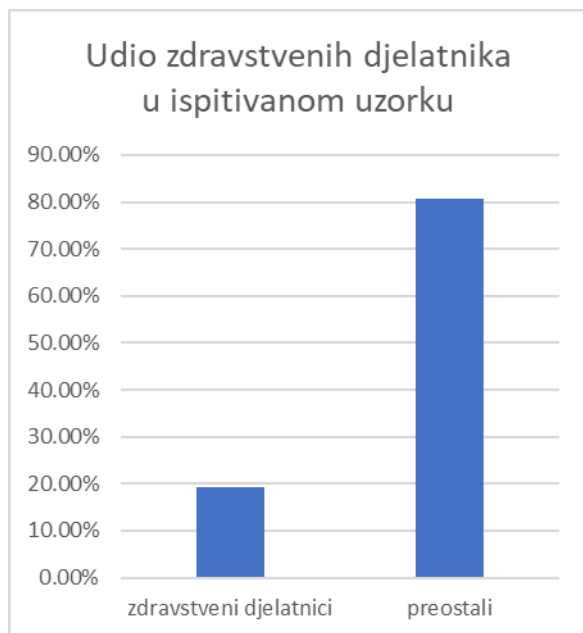
Slika 12. Struktura ispitanika po stručnoj spremi

Studenti biomedicinskog područja izdvojeni su kao posebna kategorija u anketnom upitniku jer se zbog internetske distribucije ankete očekivala neprirodno visoka stopa odgovora iz navedene studijske grupacije. Očekivanja su se i ostvarila te, shodno tomu, odgovori studenata studija biomedicinskog područja nisu bili uključeni u analize, gdje bi njihova očekivana pristranost cijepljenju te cijepljenju u ljekarničkom kanalu kompromitirala kvalitetu rezultata.

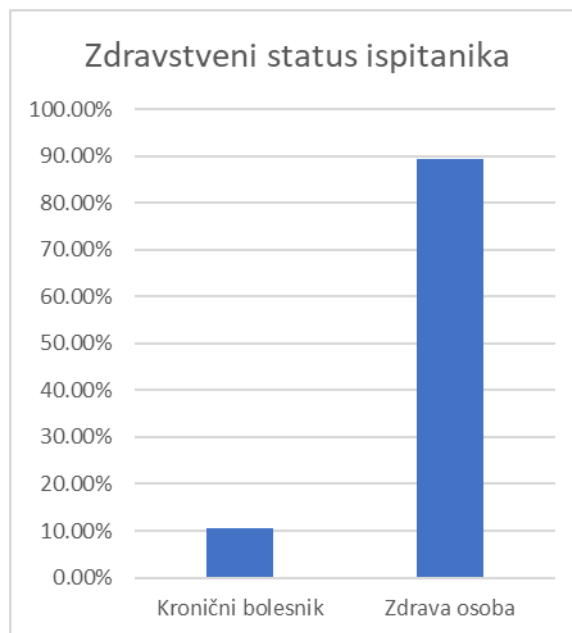


Slika 13. Udio trudnica u uzorku ispitanih žena

Od za gripu istaknutih rizičnih skupina, pored spomenutih 30 ispitanika dobne kategorije 65+, anketnom je upitniku pristupilo i 235 zdravstvenih djelatnika, 128 kroničnih bolesnika, a od 905 pripadnica ženskog spola, 52 su trudnice (Slika 13, Slika 14 i Slika 15).



Slika 14. Udio zdravstvenih djelatnika u ispitivanom uzorku



Slika 15. Udio kronično oboljelih u ispitivanom uzorku

Odgovorima na pitanja **P9** i **P10**, odnosno na pitanja „*Smatrate li da je cijepljenje potrebno kako bismo zaštitili naše zdravlje?*“ te „*Smatrate li da je cijepljenje sigurno?*“, nastoje se ne samo dokučiti proporcije ispitanika okarakteriziranih većim ili manjim povjerenjem prema cijepljenju kao univerzalno prihvaćenoj medicinski-preventivnoj tehnici, nego i provjeriti postoji li statistički značajna korelacija između nekog od gore navedenih ispitaničkih obilježja i povjerenja prema cijepljenju. Dodatno, poznavanje mišljenja ispitanika o ovoj tematici daje potpuniji uvid u pozadinu preostalih anketnih odgovora.

Na dana pitanja ispitanik odgovara numerički izraženom Likertovom skalom:

- 1 – nimalo se ne slažem
- 2 – ne slažem se
- 3 – ne mogu procijeniti
- 4 – slažem se
- 5 – u potpunosti se slažem

U tablicama 5 i 6, prikazima je dana distribucija odgovora u ukupnom uzorku te uzorku bez studenata biomedicine (u daljnjem tekstu: korigirani uzorak), jer se odgovori studenata biomedicine smatraju pristranima te brožčano prevelikima u ukupnom uzorku:

Tablica 5. Distribucija odgovora na pitanje o cijepljenju kao potrebnoj metodi zaštite javnog zdravlja u ukupnom i korigiranom uzorku.

9) Smatrate li da je cijepljenje potrebno kako bismo zaštitili naše zdravlje?					
Distribucija odgovora u ukupnom uzorku			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
1 – nimalo se ne slažem	282	23,10%	1 – nimalo se ne slažem	281	25,92%
2 – ne slažem se	87	7,13%	2 – ne slažem se	86	7,93%
3 – ne mogu procijeniti	117	9,58%	3 – ne mogu procijeniti	114	10,52%
4 – slažem se	166	13,60%	4 – slažem se	150	13,84%
5 – u potpunosti se slažem	569	46,60%	5 – u potpunosti se slažem	453	41,79%
Σ	1221	100,00%	Σ	1084	100,00%

Tablica 6. Distribucija odgovora na pitanje o sigurnosti cjepiva u ukupnom i korigiranom uzorku.

10) Smatrate li da je cijepljenje sigurno?					
Distribucija odgovora u ukupnom uzorku			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
1 – nimalo se ne slažem	320	26,21%	1 – nimalo se ne slažem	319	29,43%
2 – ne slažem se	89	7,29%	2 – ne slažem se	87	8,03%
3 – ne mogu procijeniti	138	11,30%	3 – ne mogu procijeniti	130	11,99%
4 – slažem se	318	26,04%	4 – slažem se	271	25,00%
5 – u potpunosti se slažem	356	29,16%	5 – u potpunosti se slažem	277	25,55%
Σ	1221	100,00%	Σ	1084	100,00%

Iz tablica je jasno vidljivo kako ispitivani uzorak u većoj mjeri cjepiva smatra važnima za zaštitu javnog zdravlja, nego što ih smatraju sigurnima.

Dalje su, na korigiranom uzorku, izvedeni Mann-Whitney U testovi kojima je utvrđeno sljedeće:

- ženske se ispitanice, u usporedbi s muškima, statistički značajno manje slažu s tvrdnjama da je cijepljenje važno za zaštitu javnog zdravlja (Prilog 2) i da je cijepljenje sigurno (Prilog 3)
- ženske ispitanice koje su trudne i ženske ispitanice koje nisu trudne statistički se podjednako slažu s tvrdnjama da je cijepljenje važno za zaštitu javnog zdravlja (Prilog 4) i da je cijepljenje sigurno (Prilog 5)
- ispitani se zdravstveni djelatnici, u usporedbi s nezdravstvenima, statistički značajno jače slažu s tvrdnjama da je cijepljenje važno za zaštitu javnog zdravlja (Prilog 6) i da je cijepljenje sigurno (Prilog 7)
- ispitani se kronični bolesnici, u usporedbi sa zdravima, statistički značajno jače slažu s tvrdnjama da je cijepljenje važno za zaštitu javnog zdravlja (Prilog 8) i da je cijepljenje sigurno (Prilog 9)

Na korigiranom su uzorku izvedeni i Kruskal-Wallis statistički testovi kojima je utvrđeno sljedeće:

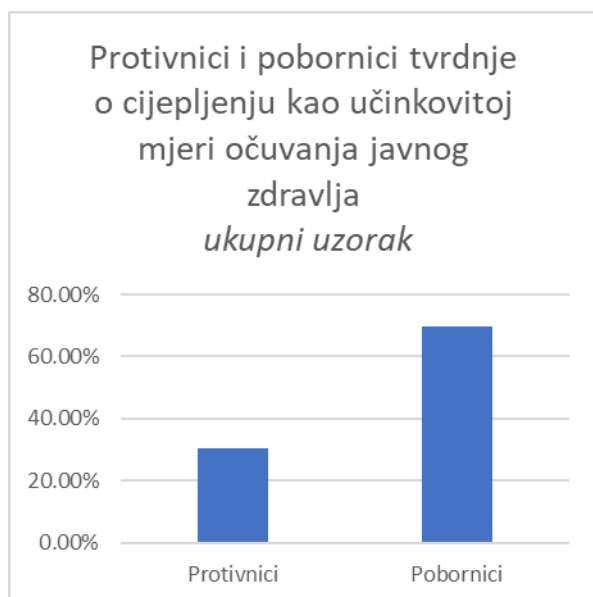
- postoje statistički značajne razlike u poimanju važnosti (P9) i sigurnosti cijepljenja (P10) među ispitanicima različitih dobnih kategorija (Prilog 10 i Prilog 11):
 - veliko nepovjerenje prema cjepivu uočeno je u ispitanika dobnih kategorija [30 – 39] i [40 – 49], a oni se, u odnosu na dobne kategorije [18 – 29], [50 – 64] i [65+] statistički značajno manje slažu s objema tvrdnjama (P9 i P10)
- postoje statistički značajne razlike u poimanju važnosti (P9) i sigurnosti cijepljenja (P10) među ispitanicima različitih mjesta prebivališta (Prilog 12 i Prilog 13):
 - nepovjerenje prema cjepivu uočeno je u ispitanika regije Južno primorje, a oni se, u odnosu na ispitanike regija Sjeverna i središnja Hrvatska te Grad Zagreb, statistički značajno manje slažu s objema tvrdnjama (P9 i P10). Dodatno se, u odnosu na ispitanike regije Istočna Hrvatska, statistički manje slažu s tvrdnjom o sigurnosti cjepiva (P10)
 - nepovjerenje prema cjepivu uočeno je i u ispitanika regije Sjeverno primorje i gorska Hrvatska, a oni se, u odnosu na ispitanike regija Sjeverna i središnja Hrvatska te Grad Zagreb, statistički značajno manje slažu s tvrdnjom o sigurnosti cjepiva (P10). Dodatno se, u odnosu na ispitanike Grada Zagreba, statistički značajno manje slažu s tvrdnjom o važnosti cjepiva (P9)
 - vjerovanje u sigurnost cjepiva (P10) statistički je također manja među ispitanicima Sjeverne i središnje Hrvatske, u odnosu na ispitanike iz Grada Zagreba

- postoje statistički značajne razlike u poimanju važnosti (P9) i sigurnosti cijepljenja (P10) među ispitanicima različitih kategorija prebivališta. Tako se ispitanici iz prebivališta do 20 000 stanovnika i prebivališta s brojem stanovnika između 20 000 i 100 000 stanovnika, u odnosu na ispitanike iz prebivališta s brojem stanovnika većim od 100 000, statistički značajno manje slažu s objema tvrdnjama (P9 i P10) (Prilog 14 i Prilog 15)
- postoje statistički značajne razlike u poimanju važnosti (P9) i sigurnosti cijepljenja (P10) među ispitanicima različite stručne spreme (Prilog 16 i Prilog 17):
 - nepovjerenje prema cjepivu uočeno je u ispitanika srednje stručne spreme, a oni se, u odnosu na ispitanike visoke stručne spreme i na ispitane studente, statistički značajno manje slažu s objema tvrdnjama (P9 i P10).
 - nepovjerenje prema cjepivu uočeno je u ispitanika više stručne spreme, a oni se, u odnosu na ispitanike visoke stručne spreme i na ispitane studente, statistički značajno manje slažu s objema tvrdnjama (P9 i P10).
 - vjerovanje u važnost i sigurnost cjepiva (P9 i P10) statistički je također manja među ispitanicima visoke stručne spreme u odnosu na studente; time je povjerenje u važnost i sigurnost cjepiva najviše u ispitanih studenata
 - bitno je napomenuti kako je srednji rang odgovora najniži u ispitanika kategorije nekvalificirana radna snaga, no vrlo niski broj prikupljenih odgovora iz te kategorije uvjetovao je nepostojanje statistički značajne razlike između distribucije njihovih odgovora i odgovora ispitanika iz drugih kategorija stručne spremnosti, što je jedno od ograničenja anketnog upitnika.

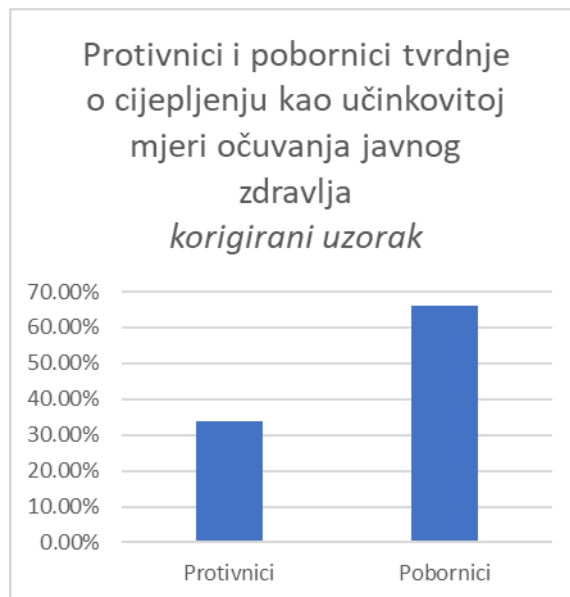
Dodatna vrijednost koju stvara analiza odgovora na pitanje o važnosti (P9) cijepljenja za zaštitu javnog zdravlja jest mogućnost binarne kategorizacije ispitanika u one koji se nimalo ne slažu i ne slažu s istom tvrdnjom (za potrebe analize: protivnici cijepljenja) i preostale (za potrebe analize: pobornici cijepljenja). Ovakva binarna kategorizacija nije izvršena dodatnim razmatranjem odgovora na pitanje o sigurnosti cijepljenja (P10), jer analitičar smatra doživljaj pojma sigurnosti mnogo subjektivnijim.

Kao primjer, jedan ispitanik, naime, ima potpuno pravo pruritus ili kratkotrajno visoku temperaturu kao nuspojavu cijepljenja smatrati faktorom kompromitacije sigurnosti cjepiva, dok drugi takve nuspojave može smatrati potpuno beznačajnim. S druge pak strane, zaštita javnog zdravlja cijepljenjem dokazana je mnogobrojnim epidemiološkim studijama stoga neslaganje s takvim, objektivnim činjenicama, jednoznačno i opravdano kategorizira ispitanika kao „protivnika cijepljenja“ (Slika 16 i Slika 17).

Binarna kategorizacija ispitanika na pobornike i protivnike cijepljenja u ukupnom i korigiranom uzorku poprima sljedeće stope:



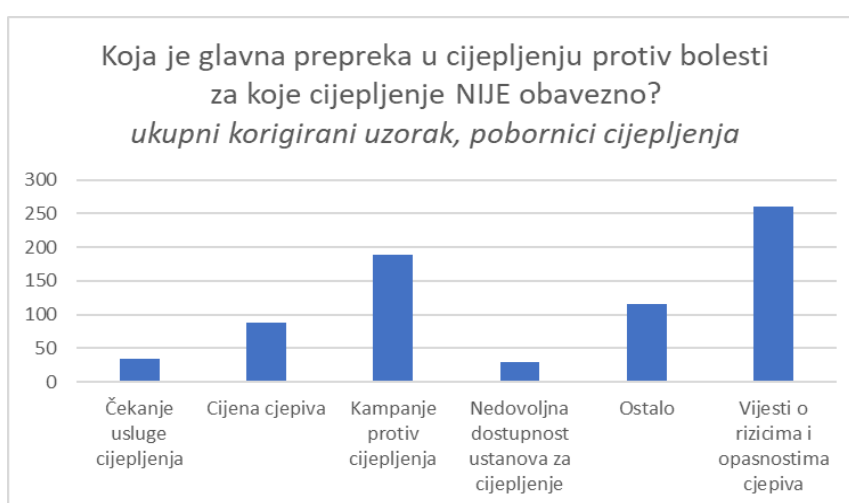
Slika 16. Udjeli pobornika i protivnika cijepljenja u ukupnom



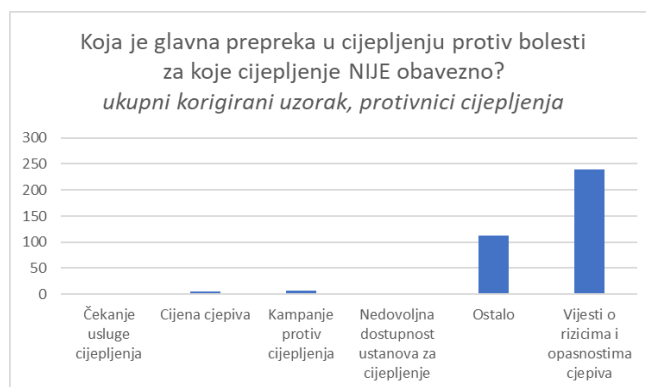
Slika 17. Udjeli pobornika i protivnika cijepljenja u korigiranom

Ukupni ispitivani uzorak tako se sastoji od 369 protivnika (30,22%) i 852 pobornika (69,78%), dok se korigirani uzorak sastoji od 367 protivnika (33,86%) i 717 pobornika (66,14%).

Na pitanje **P11** ispitanici izražavaju mišljenje o glavnim barijerama za cijepljenje protiv bolesti za koje cijepljenje nije obavezno (Slika 18 i Slika 19).



Slika 18. Razmišljanja pobornika cijepljenja o preprekama za neobavezno cijepljenje



Slika 19. Razmišljanja protivnika cijepljenja o preprekama za neobavezno cijepljenje

Vidljive su značajne razlike u razmišljanjima. I pobornici i protivnici cijepljenja najveći problem vide vijestima o rizicima i opasnostima cjepiva (260 ispitanika pobornika, 240 ispitanika protivnika), no pobornici u puno većoj mjeri okrivljavaju kampanje protiv cijepljenja (188 ispitanika), dok iste protivnici ne smatraju značajnom preprekom (7 ispitanika). 35 ispitanika izdvojilo je čekanje usluge cijepljenja kao glavnu prepreku, 100 ih je navelo cijenu cjepiva kao glavni problem, dok ih je ukupno 32 prepoznalo nedovoljnu dostupnost ustanova za cijepljenje kao vodeću prepreku. 228 ispitanika problem pronalazi u kategoriji „ostalo“ (Slika 18 i Slika 19).

Pitanjem **P14** provjerava se mišljenje ispitivanog uzorka o financijskom opterećenju cjepiva protiv gripe kojeg snose građani. Trenutno je cjepivo protiv sezonske gripe besplatno za rizične skupine, a to su redom: građani stariji od 65 godina, kronični bolesnici (srčani, plućni, bubrežni, dijabetičari i transplantirani) i zdravstveni djelatnici. Temeljem prikupljenih odgovora, 550 ispitanika unutar korigiranog uzorka smatra da cjepivo protiv sezonske gripe mora biti besplatno za sve kategorije ljudi (51%), dok se s time ne slaže 534 sudionika (49%) (Slika 20).



Slika 20. Razmišljanja ispitanika o potrebi uvođenja besplatnog cjepiva protiv gripe za sve

Pitanjem **P15** prikupljaju se podaci o preferencijama prilikom odabira ljekarne. 455 ispitanika odabire svoju lokalnu, kvartovsku ljekarnu, dok njih 629 odabir smatra nebitnim te odlaze u bilo koju usputnu ljekarnu (Slika 21).



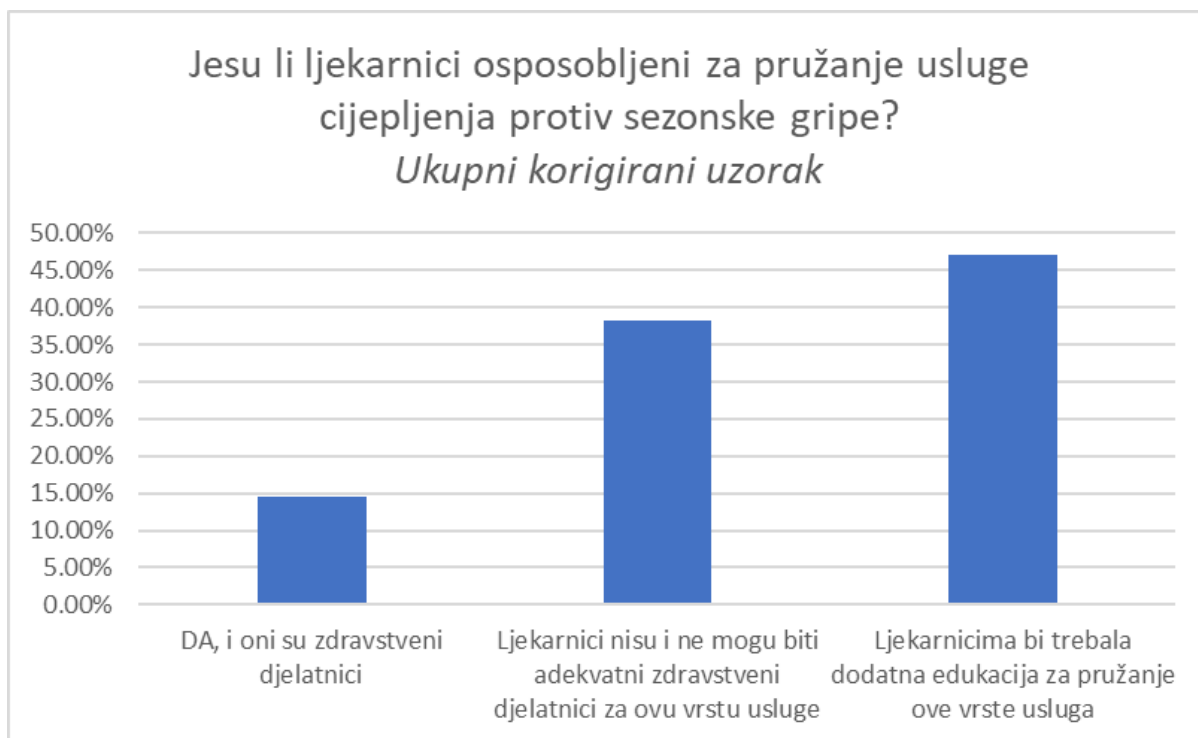
Slika 21. Odnos ispitanika posjetitelja kvartovskih ljekarni te ispitanika kojima odabir ljekarne nije bitan

Ispitanici su kroz anketu upoznati s činjenicom da je praksa cijepljenja u ljekarnama omogućena u brojim svjetskim državama, te su pozvani da kroz pitanje **P16** izraze vlastito mišljenje o takvoj potencijalnoj praksi u Hrvatskoj. 644 sudionika (59%) ne slaže se s tom mogućnošću, dok njih 440 (41%) takvo što pozdravlja (Slika 22). χ^2 testiranjem nije uočena statistička zavisnost između preferencija pri odabiru ljekarne i stava o cijepljenju u ljekarnama (Prilog 18).



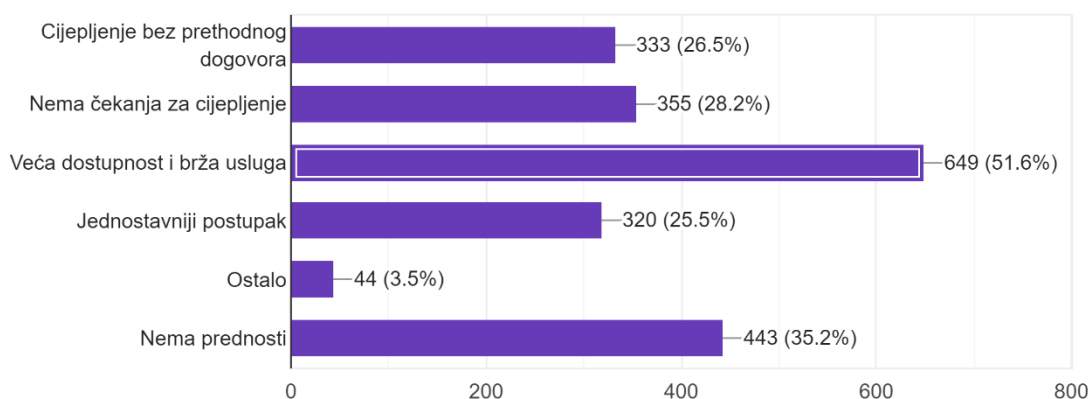
Slika 22. Odnos ispitanika koji pozdravljaju uvođenje prakse cijepljenja u RH i onih koji isto ne odobravaju

Pitanje **P17** detaljizira prethodno, te su ispitanici izrazili svoje mišljenje o osposobljenosti ljekarnika za pružanje usluge cijepljenja (Slika 23).



Slika 23. Stavovi ispitanika o ljekarnicima kao pružateljima usluge cijepljenja protiv sezonske gripe

158 ispitanika smatra da ljekarnici mogu cijepiti protiv sezonske gripe, a njih 511 drži da bi ljekarnicima trebala dodatna edukacija za pružanje usluge cijepljenja. Naprotiv, 415 ispitanika, odnosno njih 38,28%, smatra da ljekarnici nisu adekvatni zdravstveni djelatnici za pružanje usluge cijepljenja, niti isto mogu biti.



Slika 24. Razmišljanja ispitanika o prednostima cijepljenja u ljekarnama

No ispitanici su svjesni potencijala kojeg cijepljenje u ljekarnama nosi. Njih svega 35,2% smatra da ovakav oblik cijepljenja nema svojih prednosti, dok više od polovice ispitanika, njih 51,6%, tvrdi da je jedna od prednosti, između ostalog, veća dostupnost i brža usluga (Slika 24).

Pitanjem **P12** (Tablica 7) *Koliko ste se puta, u posljednjih 5 godina, cijepili protiv sezonske gripe?* provjerena je imunizacijska povijest na influencu među ispitanicima u korigiranom uzorkom:

Tablica 7. Distribucija odgovora pobornika i protivnika cijepljenja o učestalosti cijepljenja protiv gripe tijekom posljednjih 5 godina

P12 <i>Koliko ste se puta, u posljednjih 5 godina, cijepili protiv sezonske gripe?</i>					
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja</i>			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Protivnici cijepljenja</i>		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
Nijednom	529	73,78%	Nijednom	365	99,46%
Jedanput (1x)	68	9,48%	Jedanput (1x)	2	0,54%
Svake godine	59	8,23%	Svake godine	0	0,00%
Više od jednom (>1x)	61	8,51%	Više od jednom (>1x)	0	0,00%
Σ	717	100,00%	Σ	367	100,00%

To znači da 188 ispitivanih pobornika cjepiva ima postojeću recentnu imunizacijsku povijest (26,22%), a njih 529 nema (73,78%). Među ispitivanim protivnicima cijepljenja stopa postojeće recentne imunizacijske povijesti zanemarujuće je mala, i iznosi svega 0,54%

190 ispitanika u ukupnom korigiranom uzorku ima postojeću recentnu imunizacijsku povijest, što je 17,53%, a analizom situacije isključivo unutar grupacije pobornika cijepljenja dolazi se do 26,22% recentno imuniziranih.

Od navedenih 190 ispitanika, njih 124 (65,26%) najčešće se cijepilo u ordinaciji liječnika opće prakse. Potom slijedi 36 (18,95%) ispitanika čiji je odabir bio zavod za javno zdravstvo, dok se 30 (15,79%) ispitanika cijepilo na poslu (Slika 25).



Slika 25. Popularnost pojedinih lokacija za cijepljenje
među ispitanicima

U svrhu provjere karakteristika ispitivanog korigiranog uzorka koji se u posljednjih 5 godina odvažio cijepiti protiv gripe, izvršeno je nekoliko χ^2 testova te su uočena određena statistički značajna odudaranja:

- ispitivani muškarci procijepljeniji su nego ispitivane žene (Prilog 19)
- ispitivani zdravstveni djelatnici procijepljeniji su nego nezdravstveni radni kadar (Prilog 20)
- ispitivani su kronični bolesnici procijepljeniji nego ispitivane zdrave osobe (Prilog 21)
- ispitivani zagovornici besplatnog cjepiva za sve kategorije ljudi procijepljeniji su nego ispitivani protivnici besplatnog cjepiva (Prilog 22)
- ispitanici dobne kategorije [65+] procijepljeniji su od ispitanika ostalih dobnih kategorija. (Prilog 23)
- ispitanici iz regije Južno primorje manje su procijepljeni od ispitanika iz ostalih regija RH (Prilog 24)
- ispitanici iz gradova veličine između 20 000 i 100 000 stanovnika manje su procijepljeni od ispitanika iz gradova većih od 100 000 stanovnika te ispitanika iz općina i gradova manjih od 20 000 stanovnika (Prilog 25)
- ispitanici visoke stručne spreme (VSS) procijepljeniji su od ispitanika iz ostalih stručnih kategorija (Prilog 26)
- ispitivane osobe s postojećom recentnom imunizacijskom povijesti u većoj mjeri smatraju da bi ljekarne trebale postati mjesto cijepljenja protiv sezonske gripe, nego što to smatraju osobe bez postojeće recentne imunizacijske povijesti (Prilog 27)

- ispitivane osobe s postojećom recentnom imunizacijskom povijesti u većoj mjeri posjećuju lokalne, kvartovske ljekarne, nego što to čine osobe bez postojeće recentne imunizacijske povijesti (Prilog 28)
 - kako bi razlog ovoj zavisnosti mogao biti utjecaj zdravstvenih djelatnika, magistara farmacije, u ispitivanom uzorku, napravljen je dodatni χ^2 test radi ispitivanja nezavisnosti istih varijabli, ali u dodatno korigiranom uzorku bez zdravstvenih djelatnika. Zavisnost varijabli ponovno je dokazana (Prilog 29)

U slučaju da u Republici Hrvatskoj cijepljenje protiv sezonske gripe postane dostupno u ljekarnama, novonastala situacija bila bi sljedeća (Tablica 8):

Tablica 8. Distribucija odgovora pobornika cijepljenja sa i bez postojeće recentne imunizacijske povijesti na pitanje o cijepljenju u budućnosti

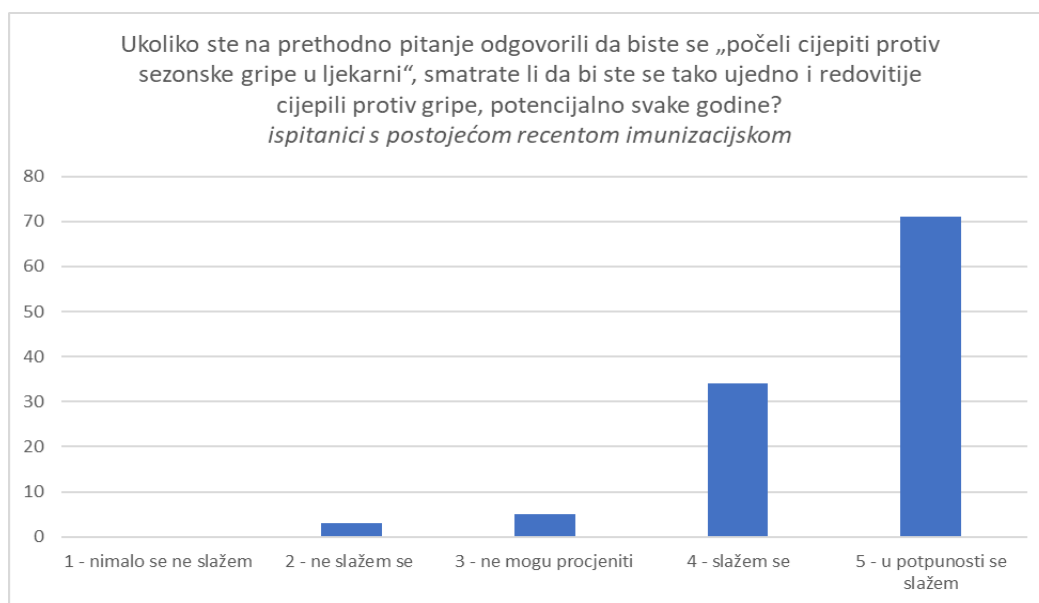
P19 <i>Ukoliko bi cijepljenje protiv gripe bilo omogućeno u hrvatskim ljekarnama, a ljekarnici bili u potpunosti educirani za cijepljenje građanstva, Vi biste se?</i>					
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja, bez postojeće recentne imunizacijske povijesti</i>			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja, s postojećom recentnom imunizacijskom povijesti</i>		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
Počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni	149	28,17%	Počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni	113	60,11%
Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	26	49,1%	Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	47	25,00%
Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	9	1,70%	Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	17	9,04%
Ostalo (ne znam)	17	3,21%	Ostalo (cijepljenje kod poslodavca)	8	4,26%
Ne bih se uopće cijepio/cijepila	328	62,00%	Ostalo (ne znam)	3	1,60%
Σ	529	100,00%	Σ	188	100,00%

Nijedan se od 367 ispitanika, protivnika cijepljenja kao metode zaštite javnog zdravlja, ne bi uopće cijepio u budućnosti.

Ovime bi u budućnosti 369 ispitanika u nekom trenutku bilo imunizirano, što je 181 ispitanik više no što ih pokazuje postojeću recentniju imunizacijsku povijest. Od navedenih 369 ispitanika, njih 184 bi po prvi puta u posljednjih 5 godina počelo sa sezonskom imunizacijom, pri čemu bi za te potrebe 149 ispitanika bi za lokaciju odabralo ljekarnu, 26 bi odabralo ordinaciju opće prakse, a njih 9 Zavod za javno zdravstvo (Tablica 8).

Time bi bilo imunizirano 34,04% ispitanika unutar ukupnog uzorka, odnosno 51,46% unutar ukupnog uzorka ispitanika koji su ujedno i pobornici cijepljenja.

Ljekarnički bi imunizacijski kanal tako privukao ispitanike, pobornike cijepljenja, koji se u posljednjih 5 godina nisu cijepili, ali i one koji imaju postojeću recentnu imunizacijsku povijest, konkretnije, njih 60,11%. Ti ispitanici tvrde da bi se tako počeli redovitije cijepiti protiv sezonske gripe (Slika 26).



Slika 26. Razmišljanja osoba s postojećom recentnom imunizacijskom povijesti koji bi se cijepili u ljekarnama o budućoj učestalosti cijepljenja

Analiza karakteristika ispitanika koji bi se cijepili, u bilo kojoj od ponuđenih zdravstvenih ustanova, nakon potencijalne implementacije cijepljenja u javno-ljekarničkom kanalu, polučila je sljedeća saznanja:

- ispitivani muškarci u statistički bi se značajno većoj mjeri cijepili nego ispitivane žene (Prilog 30)
- ispitivani zdravstveni djelatnici u statistički bi se značajno većoj mjeri cijepili nego nezdravstveni radni kadar (Prilog 31)
- ispitivani kronični bolesnici u statistički bi se značajno većoj mjeri cijepili nego ispitivane zdrave osobe (Prilog 32)
- ispitanici dobnih kategorija [50 – 64] i [65+] u statistički bi se značajno većoj mjeri cijepili nego ispitanici ostalih kategorija. Dodatno, ispitanici dobne kategorije [30 – 39] u statistički bi se značajno manjoj mjeri cijepili od ispitanika ostalih kategorija (Prilog 33)
- u odnosu na ostale regije RH, ispitanici građani Grada Zagreba cijepili bi se u statistički značajno većoj mjeri, dok bi se ispitanici stanovnici Južnog primorja cijepili u statistički značajno manjoj mjeri (Prilog 34)
- u statistički bi se značajno većoj mjeri cijepili stanovnici gradova većih od 100 000 stanovnika. U statistički značajno manjoj mjeri bi se, pak, cijepili stanovnici gradova veličine od 20 000 do 100 000 stanovnika (Prilog 35)
- zanimljivo, ispitanici iz svih kategorija stručne spreme cijepili bi se u statistički beznačajno različitoj mjeri (Prilog 36)

Unutar ukupnog korigiranog uzorka mogu se definirati kategorije ispitanika visokog i niskog rizika, odnosno kategorije za koje se cijepljenje protiv influence preporučuje te kategorije za koje cijepljenje protiv influence nije od tako velikog značaja.

Visokorizične kategorije ispitanika su zdravstveni djelatnici, trudnice, kronični bolesnici, maloljetna djeca i stariji od 65 godina, dok su ispitanici niskog rizika svi ostali.

U odabir ispitanika niskog rizika uzete su i trenutne trudnice jer je njihovo trudničko stanje kratkotrajno i ne odražava se nužno na prijašnje i buduće radnje koje se anketnim upitnikom ispituju. Među tako odabranim ispitanicima niskog rizika, kojih je anketnom upitniku pristupilo 736, stanje imunizacijske povijesti je sljedeće (Tablica 9):

Tablica 9. Distribucija odgovora pobornika i protivnika cijepljenja, ispitanika niskog rizika, o učestalosti cijepljenja protiv gripe tijekom posljednjih 5 godina

P12 <i>Koliko ste se puta, u posljednjih 5 godina, cijepili protiv sezonske gripe?</i>					
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja, ispitanici niskog rizika</i>			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Protivnici cijepljenja, ispitanici niskog rizika</i>		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
Nijednom	361	81,12%	Nijednom	291	100,00%
Jedanput (1x)	43	9,66%	Jedanput (1x)	0	0,00%
Više od jednom (>1x)	26	5,84%	Više od jednom (>1x)	0	0,00%
Svake godine	15	3,37%	Svake godine	0	0,00%
Σ	445	100,00%	Σ	291	100,00%

84 ispitanika niskog rizika ima postojeću recentnu imunizacijsku povijest, što je 11,41% među ukupnim uzorkom ispitanika niskog rizika te 18,88% unutar uzorka ispitanika niskog rizika koji su ujedno i pobornici cijepljenja. Nijedan niskorizični ispitanik, protivnik cijepljenja kao metode zaštite javnog zdravlja, nema postojeću recentnu imunizacijsku povijest.

U slučaju da u Republici Hrvatskoj cijepljenje protiv sezonske gripe postane dostupno u ljekarnama, novonastala situacija bila bi sljedeća (Tablica 10):

Tablica 10. Distribucija odgovora pobornika cijepljenja, ispitanika niskog rizika, sa i bez postojeće recentne imunizacijske povijesti, na pitanje o cijepljenju u budućnosti

P19 <i>Ukoliko bi cijepljenje protiv gripe bilo omogućeno u hrvatskim ljekarnama, a ljekarnici bili u potpunosti educirani za cijepljenje građanstva, Vi biste se?</i>					
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja, ispitanici niskog rizika, bez imunizacijske povijesti</i>			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja, ispitanici niskog rizika, s imunizacijskom povijesti</i>		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
Počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni	103	25,12%	Počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni	60	71,43%
Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	14	3,41%	Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	18	21,43%
Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	5	1,22%	Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	3	3,57%
Ostalo (ne znam)	12	2,93%	Ostalo (cijepljenje kod poslodavca)	3	3,57%
Ne bih se uopće cijepio/cijepila	227	55,37%	Ne bih se uopće cijepio/cijepila	0	0,00%
Σ	361	100,00%	Σ	84	100,00%

Nijedan se niskorizični ispitanik, protivnik cijepljenja kao metode zaštite javnog zdravlja, ne bi uopće cijepio u budućnosti.

Time bi u budućnosti 206 ispitanika niskog rizika u nekom trenutku bilo imunizirano, što je 122 ispitanika više no što ih ima recentniju imunizacijsku povijest. Od navedenih 122 dodatnih ispitanika niskog rizika koji bi po prvi puta u posljednjih 5 godina počeli sa sezonskom imunizacijom, 103 ispitanika bi za lokaciju odabralo ljekarnu, 14 bi odabralo ordinaciju opće prakse, a svega njih 5 Zavod za javno zdravstvo.

Time bi bilo imunizirano 27,99% ispitanika unutar ukupnog uzorka niskog rizika, odnosno 46,29% unutar uzorka ispitanika niskog rizika koji su ujedno i pobornici cijepljenja.

Slijedi analiza imunizacijskog ponašanja rizičnih skupina.

Među ispitanicima s kroničnim oboljenjima, kojih je anketnom upitniku pristupilo 123, stanje imunizacijske povijesti je sljedeće (Tablica 11):

Tablica 11. Distribucija odgovora pobornika i protivnika cijepljenja, ispitanika s kroničnim oboljenjima, o učestalosti cijepljenja protiv gripe tijekom posljednjih 5 godina

P12 <i>Koliko ste se puta, u posljednjih 5 godina, cijepili protiv sezonske gripe?</i>					
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja, kronični bolesnici</i>			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Protivnici cijepljenja, kronični bolesnici</i>		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
Nijednom	57	59,38%	Nijednom	26	96,30%
Jedanput (1x)	7	7,29%	Jedanput (1x)	1	3,70%
Više od jednom (>1x)	11	11,46%	Više od jednom (>1x)	0	0,00%
Svake godine	21	21,88%	Svake godine	0	0,00%
Σ	96	100,00%	Σ	27	100,00%

To znači da 40 ispitanika s kroničnim oboljenjima ima imunizacijsku povijest, što je 32,52% među ukupnim uzorkom ispitanika s kroničnim oboljenjima. Imunizacijsku povijest ima 40,62% ispitanika unutar uzorka ispitanika s kroničnim oboljenjima, koji su ujedno i pobornici cijepljenja, a svega 1 (3,70%) kronično oboljeli ispitanik, protivnik cijepljenja kao metode zaštite javnog zdravlja, ima recentniju imunizacijsku povijest.

U slučaju da u Republici Hrvatskoj cijepljenje protiv sezonske gripe postane dostupno u ljekarnama, novonastala situacija među kroničnim bolesnicima bila bi sljedeća (Tablica 12):

Tablica 12. Distribucija odgovora pobornika cijepljenja, ispitanika s kroničnim oboljenjima, sa i bez postojeće recentne imunizacijske povijesti, na pitanje o cijepljenju u budućnosti

P19 <i>Ukoliko bi cijepljenje protiv gripe bilo omogućeno u hrvatskim ljekarnama, a ljekarnici bili u potpunosti educirani za cijepljenje građanstva, Vi biste se?</i>					
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja, ispitanici niskog rizika, bez imunizacijske povijesti</i>			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja, ispitanici niskog rizika, s imunizacijskom povijesti</i>		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
Počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni	15	26,32%	Počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni	22	56,41%
Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	6	10,53%	Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	11	28,21%
Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	1	1,75%	Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	5	12,82%
Ostalo (ne znam)	1	1,75%	Ostalo (cijepljenje kod poslodavca)	1	2,56%
Ne bih se uopće cijepio/cijepila	34	59,65%	Ne bih se uopće cijepio/cijepila	0	0,00%
Σ	57	100,00%	Σ	39	100,00%

Nijedan kronično oboljeli ispitanik, protivnik cijepljenja kao metode zaštite javnog zdravlja, se ne bi uopće cijepio u budućnosti.

Time bi u budućnosti 61 ispitanik s kroničnim oboljenjem u nekom trenutku bio imuniziran, što su 22 ispitanika više no što ih ima recentniju imunizacijsku povijest. Od navedenih 22 dodatnih ispitanika s kroničnim oboljenjima koji bi po prvi puta u posljednjih 5 godina počeli sa sezonskom imunizacijom, 15 ispitanika bi za lokaciju odabralo ljekarnu, 6 bi odabralo ordinaciju opće prakse, a svega 1 Zavod za javno zdravstvo.

Time bi bilo imunizirano 49,59% ispitanika unutar ukupnog uzorka ispitanika s kroničnim oboljenjima, odnosno 63,54% unutar uzorka ispitanika s kroničnim oboljenjima koji su ujedno i pobornici cijepljenja.

Ljekarnički bi imunizacijski kanal tako privukao ispitanike s kroničnim oboljenjima, pobornike cijepljenja, koji se u posljednjih 5 godina nisu cijepili, ali i one koji imaju recentniju imunizacijsku povijest, konkretnije, njih 56,41%.

Vrlo važna ispitivana skupina su zdravstveni djelatnici. Njih je anketnom upitniku pristupilo 235, a stanje imunizacijske povijesti je sljedeće (Tablica 13):

Tablica 13. Distribucija odgovora pobornika i protivnika cijepljenja, ispitanih zdravstvenih djelatnika, o učestalosti cijepljenja protiv gripe tijekom posljednjih 5 godina

P12 <i>Koliko ste se puta, u posljednjih 5 godina, cijepili protiv sezonske gripe?</i>					
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja, zdravstveni djelatnici</i>			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Protivnici cijepljenja, zdravstveni djelatnici</i>		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
Nijednom	119	63,98%	Nijednom	47	95,92%
Jedanput (1x)	20	10,57%	Jedanput (1x)	2	4,08%
Više od jednom (>1x)	24	12,90%	Više od jednom (>1x)	0	0,00%
Svake godine	23	12,37%	Svake godine	0	0,00%
Σ	186	100,00%	Σ	49	100,00%

To znači da 69 ispitanih zdravstvenih djelatnika ima imunizacijsku povijest, što je 29,36% među ukupnim uzorkom ispitanih zdravstvenih djelatnika. U uzorku koji obuhvaća samo pobornike cijepljenja, imunizacijsku povijesti ima 36,02% ispitanih zdravstvenih djelatnika, a očekivano, svega 2 (4,08%) ispitanih zdravstvenih djelatnika, protivnika cijepljenja kao metode zaštite javnog zdravlja, ima recentniju imunizacijsku povijest.

Ovime je vidljiv i udio protivnika cijepljenja među ispitanom skupinom zdravstvenih djelatnika od čak 20,85%, što je poražavajuća statistika.

U slučaju da u Republici Hrvatskoj cijepljenje protiv sezonske gripe postane dostupno u ljekarnama, novonastala situacija među zdravstvenim djelatnicima bila bi sljedeća (Tablica 14):

Tablica 14. Distribucija odgovora pobornika cijepljenja, ispitanih zdravstvenih djelatnika, sa i bez postojeće recentne imunizacijske povijesti, na pitanje o cijepljenju u budućnosti.

P19 <i>Ukoliko bi cijepljenje protiv gripe bilo omogućeno u hrvatskim ljekarnama, a ljekarnici bili u potpunosti educirani za cijepljenje građanstva, Vi biste se?</i>					
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja, zdravstveni djelatnici, bez postojane recentne imunizacijske povijesti</i>			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Pobornici cijepljenja, zdravstveni djelatnici, s postojanom recentnom imunizacijskom povijesti</i>		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
Počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni	29	24.37%	Počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni	32	47,76%
Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	7	5.88%	Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	16	23,88%
Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	3	2.52%	Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	12	17,91%
Ostalo (ne znam)	2	1.68%	Ostalo (cijepljenje kod poslodavca)	4	5,97%
Ne bih se uopće cijepio/cijepila	78	65.55%	Ostalo (ne znam)	1	1,49%
/	0	0,00%	Ne bih se uopće cijepio/cijepila	2	2,99%
Σ	119	100.00%	Σ	67	100,00%

Nijedan se od 49 zdravstvenih djelatnika, koji se ne slažu s tvrdnjama o cijepljenju kao važnoj metodi zaštite javnog zdravlja, ne bi uopće cijepio u budućnosti.

Time bi u budućnosti 103 ispitanika zdravstvene struke u nekom trenutku bilo imunizirano, što je 36 ispitanika više no što ih ima recentniju imunizacijsku povijest. Od navedenih 103 ispitanika, 39 ispitanika bi po prvi puta u posljednjih 5 godina počeli sa sezonskom imunizacijom,

od čega bi njih 29 za lokaciju odabralo ljekarnu, 7 bi odabralo ordinaciju opće prakse, a 3 Zavod za javno zdravstvo.

Time bi bilo imunizirano 43,83% ispitanika unutar ukupnog uzorka ispitanih zdravstvenih djelatnika, odnosno 55,38% unutar uzorka ispitanih zdravstvenih djelatnika koji su ujedno i pobornici cijepljenja.

Ljekarnički bi imunizacijski kanal tako privukao ispitanike zdravstvene struke, pobornike cijepljenja, koji se u posljednjih 5 godina nisu cijepili, ali i one koji imaju recentniju imunizacijsku povijest, konkretnije, njih 47,76%.

Najvažnija rizična ispitivana populacija jesu osobe starije životne dobi (65+). Njih je anketnom upitniku pristupilo svega 30, što se pripisuje internetskoj distribuciji upitnika i ograničava moć ankete. U malom ispitivanom uzorku, u kojemu su svega 4 ispitanika starije životne dobi binarno kategorizirana kao protivnici cijepljenja, napravljena je skupna analiza, a stanje imunizacijske povijesti je sljedeće (Tablica 15):

Tablica 15. Distribucija odgovora ispitanika starije životne dobi o učestalosti cijepljenja protiv sezonske gripe tijekom posljednjih 5 godina

P12 <i>Koliko ste se puta, u posljednjih 5 godina, cijepili protiv sezonske gripe?</i>		
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku		
<i>Ispitanici starije životne dobi</i>		
Odgovor	N	%
Nijednom	11	36,67%
Jedanput (1x)	1	3,33%
Više od jednom (>1x)	4	13,33%
Svake godine	14	46,67%
Σ	30	100,00%

19 ispitanika starije životne dobi ima postojanu recentnu imunizacijsku povijest, što je 63,33% među ukupnim uzorkom ispitanih građana ove kategorije.

U slučaju da u Republici Hrvatskoj cijepljenje protiv sezonske gripe postane dostupno u ljekarnama, novonastala situacija među ispitanim građanima starije životne dobi bila bi sljedeća (Tablica 16):

Tablica 16. Distribucija odgovora ispitanika starije životne dobi, sa i bez postojeće recentne imunizacijske povijesti, na pitanje o cijepljenju u budućnosti.

P19 <i>Ukoliko bi cijepljenje protiv gripe bilo omogućeno u hrvatskim ljekarnama, a ljekarnici bili u potpunosti educirani za cijepljenje građanstva, Vi biste se?</i>					
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Ispitanici starije životne dobi, bez postojane recentne imunizacijske povijesti</i>			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Ispitanici starije životne dobi, s postojanom recentnom imunizacijskom povijesti</i>		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
Počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni	4	36,35%	Počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni	9	47,37%
Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	0	0,00%	Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	9	47,37%
Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	0	0,00%	Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	1	5,26%
Ostalo (ne znam)	1	9,10%	/	0	0,00%
Ne bih se uopće cijepio/cijepila	6	54,55%	/	0	0,00%
Σ	11	100,00%	Σ	19	100,00%

Time bi u budućnosti 23 ispitanika starije životne dobi u nekom trenutku bilo imunizirano, što je 4 ispitanika više no što ih ima recentniju imunizacijsku povijest. Tih istih 4 ispitanika bi po prvi puta u posljednjih 5 godina počeli sa sezonskom imunizacijom, te bi svih četvero za lokaciju odabralo ljekarnu. Tako bi bilo imunizirano 76,66% ispitanika unutar ukupnog uzorka ispitanika starije životne dobi, čime bi se dostigle preporuke Europske komisije o procijepljenosti rizičnih skupina većoj od 75%. Ipak, jasno je zaključiti kako je ovakav estimat vrlo upitne pouzdanosti zbog jako malenog broja ispitanika.

Posljednja ispitivana osjetljiva skupina su maloljetna djeca i adolescentni, a ispitivanja su se vršila posljednjim dijelom upitnika adresiranim na ispitanike roditelje.

Roditelji maloljetne djece čine 574 obuhvaćenih ispitanika (53%), dok 510 ispitanika nema maloljetne djece (Slika 27).



Slika 27. Udjeli ispitanika sa i bez maloljetne djece

Od navedenih 574 ispitanih roditelja maloljetne djece, 473 je pripadnica ženskog (82%), a 101 je pripadnik muškog spola (18%) (Slika 28).



Slika 28. Udjeli muških i ženskih roditelja

Problematičan je jako visoki udio roditelja protivnika cijepjenja u ispitivanom uzorku. Čak 299 roditelja kategorizirano je u protivnike cijepjenja, a svega 275 u pobornike (Slika 29). Time je omjer pobornika i protivnika od 52:48 u ispitivanju imunizacije maloljetne djece značajno drugačiji od 34:66 omjera u ukupnom korigiranom uzorku. To je još jedno ograničenje provedenog anketnog upitnika.



Slika29. Udjeli roditelja pobornika
i protivnika cijepjenja

Roditelji su time dali odgovore za svoje 574 djece. Imunizacijska povijest djece prikazana je u tablici (Tablica 17):

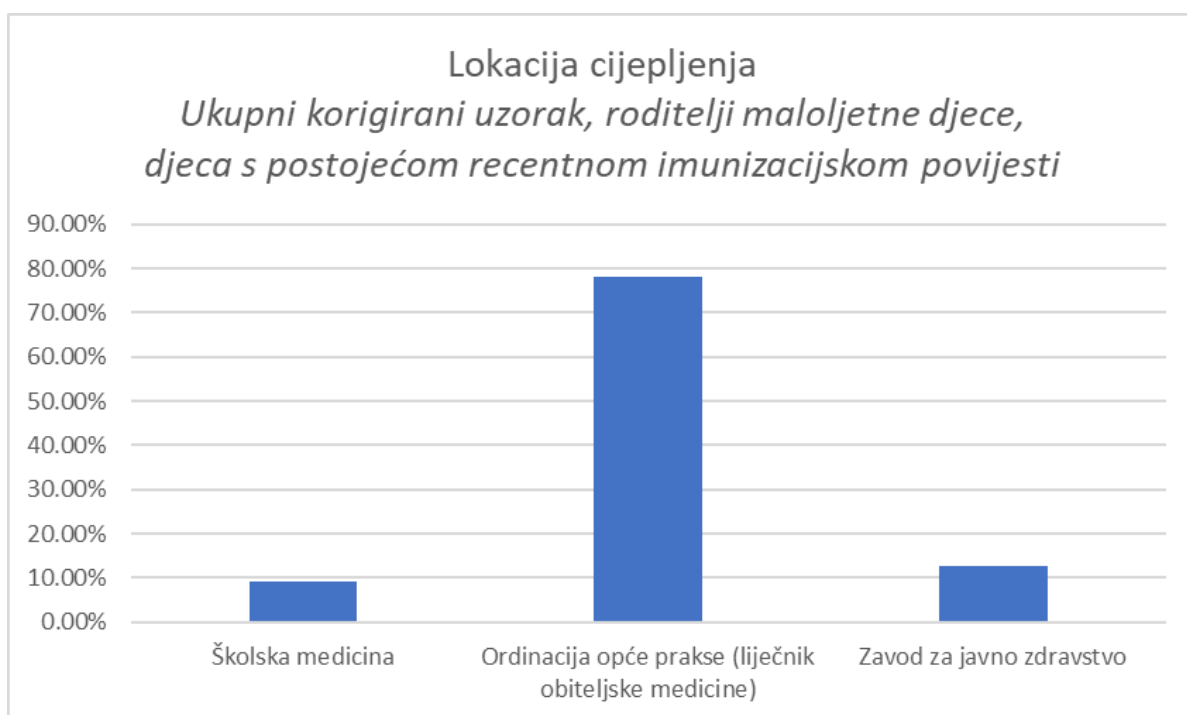
Tablica 17. Distribucija odgovora pobornika i protivnika cijepjenja, roditelja maloljetne djece, o učestalosti cijepjenja vlastite djece protiv gripe tijekom posljednjih 5 godina.

P22 <i>Koliko se puta u posljednjih 5 godina (ili od rođenja, ako je dijete mlade od 5 godina) Vaše dijete cijepilo protiv sezonske gripe?</i>					
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Roditelji pobornici cijepjenja</i>			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Roditelji protivnici cijepjenja</i>		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
Nijednom	222	80,73%	Nijednom	297	99,33%
Jedanput (1x)	37	13,45%	Jedanput (1x)	2	0,67%
Više od jednom (>1x)	14	5,09%	Više od jednom (>1x)	0	0,00%
Svake godine	2	0,73%	Svake godine	0	0,00%
Σ	275	100,00%	Σ	299	100,00%

53 maloljetne djece roditelja pobornika cijepljenja ima postojanu recentnu imunizacijsku povijest, što predstavlja 19,27% djece u ukupnom uzorku djece roditelja pobornika. Očekivano, svega 2 (0,67%) djece roditelja protivnika bilo je imunizirano. Time je udio imunizirane djece u ukupnom ispitivanom uzorku samo 9,58%.

U skladu s očekivanjima, postoji ovisnost između imunizacijske povijesti roditelja te imunizacijske povijesti djeteta. Roditelji koji su bili cijepljeni mnogo češće daju cijepiti vlastitu djecu od roditelja koji se sami nisu cijepili (Prilog 37).

Od istih 55 djece, 43 je bilo cijepljeno u ordinaciji liječnika opće prakse (78,18%), 7 u zavodu za javno zdravstvo (12,73%), a 5 pri školskoj medicini (9,09%) (Slika 30).



Slika 30. Popularnost pojedinih lokacija za cijepljenje maloljetne djece

U slučaju da se u Republici Hrvatskoj cijepljenje protiv sezonske gripe omogući u ljekarnama, novonastala situacija s ispitivanom maloljetnom djecom bila bi sljedeća (Tablica 18):

Tablica 18. Distribucija odgovora ispitanika roditelja maloljetne djece, sa i bez postojeće recentne imunizacijske povijesti, na pitanje o cijepljenju djece u budućnosti.

P24 <i>Ukoliko bi cijepljenje protiv gripe bilo omogućeno u hrvatskim ljekarnama, a ljekarnici bili u potpunosti educirani za cijepljenje građanstva, Vi biste?</i>					
Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Roditelji pobornici cijepljenja, djeca bez postojeane recentne imunizacijske povijesti</i>			Distribucija odgovora u korigiranom uzorku <i>Roditelji pobornici cijepljenja, djeca s postojanom recentnom imunizacijskom povijesti</i>		
Odgovor	N	%	Odgovor	N	%
Počeli cijepiti dijete protiv sezonske gripe u ljekarni	32	14,41%	Počeli cijepiti dijete protiv sezonske gripe u ljekarni	15	28,30%
Nastavili cijepiti dijete protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	40	18,02%	Nastavili cijepiti dijete protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse	33	62,26%
Nastavili cijepiti dijete protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	5	2,25%	Nastavili cijepiti dijete protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo	4	7,55%
Ostalo (kod pedijatra)	4	1,80%	Ne bih uopće dao/dala cijepiti dijete protiv sezonske gripe	1	1,89%
Ostalo (ne znam)	12	5,41%	/	0	0,00
Ne bih uopće dao/dala cijepiti dijete protiv sezonske gripe	129	58,11%	/	0	0,00%
Σ	222	100.00%	Σ	53	100,00%

Od 299 ispitanih roditelja, protivnika cijepljenja, nijedan roditelj ne bi dao cijepiti dijete.

Time bi u budućnosti 133 maloljetne djece ispitanih roditelja u nekom trenutku bilo imunizirano, što je 80 djece više no što ih ima recentniju imunizacijsku povijest. Tako bi bilo procijepljeno 23,17% djece u ukupnom ispitivanom uzorku, odnosno 48,36% djece u ispitivanom uzorku djece roditelja pobornika cijepljenja.

Od navedeno 134 maloljetne djece, njih 81 bilo bi cijepljeno po prvi puta, a od tog bi broja 32 roditelja kao mjesto prvog cijepljenja svojeg djeteta izabralo ljekarnu.

Ljekarne kao mjesto cijepljenja protiv sezonske gripe privukle bi i roditelje koji su u nekom trenutku već dali cijepiti vlastito dijete, konkretno, njih 28,30% (Tablica 18).

Maloljetna su djeca jedina promatrana skupina za koju se, temeljem analize ispitanog uzorka, veći broj cijepljenih u potencijalnoj budućnosti predviđa u tradicionalnom kanalu (liječnici obiteljske medicine, zavodi za javno zdravstvo, školska medicina). Razlog tomu mogao bi ležati u činjenici da su na anketni upitnik u velikoj mjeri odgovorili roditelji koji već namjeravaju cijepiti djecu, ali još nisu mogli zbog premlade dobi djeteta, što je njihovu djecu svrstalo u kategoriju bez postojane recentne imunizacijske povijesti premda bi se ona ostvarila, neovisno o uvođenju cijepljenja u ljekarne.

Drugi razlog mogao bi biti povećani oprez roditelja prilikom cijepljenja djece nego prilikom cijepljenja samih sebe, zbog čega nije začuđujuće očekivati da bi roditelji veće povjerenje ipak dali provjerenom, tradicionalnom kanalu cijepljenja.

4.2. RASPRAVA

Interpretaciji dobivenih i analiziranih rezultata nužno mora prethoditi razmatranje reprezentativnosti anketnim upitnikom obuhvaćenog uzorka. Spolna, dobna, strukovna i geografska struktura ispitanika ne predstavlja strukturu hrvatske populacije, stoga se, koristeći rezultate anketnog upitnika, ne mogu praviti vjerodostojne aproksimacije na cjelokupnoj hrvatskoj populaciji (<https://www.dzs.hr>). Ipak, rezultati mogu dati korisne indicije u razmatranju budućih zdravstvenih odluka i poteza, posebice iz razloga jer je uzorak u pojedinim kategorijama konzumenata usluga zdravstvenog sustava dovoljno velik.

Rezultati su pokazali velik udio protivnika cijepljenja s udjelom od čak 33,68% u ukupnom korigiranom ispitivanom uzorku. Ova komponenta strukture ispitivanog stanovništva može se smatrati realnom slikom hrvatskog društva, jer Štulhofer procjenjuje udio građanstva u ukupnoj Hrvatskoj populaciji koji odbija ili je skeptičan prema cjevivu upravo na razini od otprilike 30% (Štulhofer, 2016). Takvi rezultati su vrlo zabrinjavajući i predstavljaju ugrozu javnog zdravlja.

Dobivena geografska distribucija građanskog nepovjerenja prema cijepljenju pokazuje značajno nepovjerenje u primorskim regijama Republike Hrvatske, što se može smatrati realnom slikom hrvatskog društva jer podaci HZZO-a o procijepljenosti cjevivima iz obaveznog režima ukazuju na smanjene stope imunizacije u županijama sastavnicama istih regija (<https://www.hzjz.hr>).

O dobivenoj spolnoj distribuciji nepovjerenja prema cijepljenju teško je suditi jer ne postoje podaci s kojima bi rezultati mogli biti uspoređivani. Isto vrijedi i za dobnu distribuciju nepovjerenja prema cijepljenju, premda se može pretpostaviti da bi ista mogla dati realnu sliku društva jer populacija kategorija [30 – 39] i [40 – 49] predstavlja populaciju roditelja maloljetne djece, a roditeljstvo za sobom donosi susretanje s kalendarom obaveznog cijepljenja, primjećivanje nuspojava cijepljenja i stvaranje parcijalnih zaključaka o važnosti cijepljenja temeljem uočenih imunizacijskih praksi.

Dobar su pokazatelj manje stope nepovjerenja prema cijepljenju u ispitanika starije životne dobi, jer oni predstavljaju jednu od populacija za koju je najbitnije biti imunosno zaštićen od infektivnih oboljenja, a time i gripe. Manje stope nepovjerenja među kroničnim bolesnicima i zdravstvenim radnicima također su očekivane. Ipak, podatak od 20,85% protivnika cijepljenja među ispitanim zdravstvenim djelatnicima vrlo je poražavajući.

Po pitanju stavova o plaćanju cjepiva, zanimljivo je za uočiti da više od polovice ispitanika smatra da bi cijepljenje protiv gripe trebalo biti besplatno za sve kategorije ljudi, a dodanu snagu ovim stavovima daje činjenica da su zagovornici besplatnog cjepiva u većoj mjeri upravo oni koji se ne oklijevaju cijepiti.

Kroz analizu je uočeno kako se češće cijepi oni ispitanici koji ljekarnu smatraju zdravstvenom ustanovom. Nije im od interesa odlazak u bilo koju usputnu ljekarnu, a i u većoj mjeri smatraju da bi ljekarna trebala biti mjesto cijepljenja protiv gripe, što je pokazatelj velikog povjerenja prema farmaceutu koje ova subpopulacija pokazuje. Može se zaključiti kako javnozdravstveno osviješteni dio naroda prepoznaje važnu ulogu farmaceuta u liječenju i zdravstvenom savjetovanju, što je za ljekarničku struku velika strateška prednost.

Iako većina ispitanika, njih 59%, smatra kako cijepljenju protiv sezonske gripe nije mjesto u ljekarni, svega 38,28% ispitanika pod svaku cijenu odbija implementaciju cijepljenja u ljekarni. Većina smatra da bi ljekarnici mogli cijepiti ili pak, da bi mogli cijepiti nakon dodatnog usavršavanja.

Srž su analize estimati promjene procijepljenosti protiv gripe u slučaju implementacije cijepljenja u ljekarnama. Rezultati su pokazali značajno povećanje procijepljenosti u svim kategorijama, na ispitivanom uzorku. Ipak, zbog anketnih ograničenja rezultati se ne mogu smatrati pouzdanima.

Za gripu najznačajniji uzorak populacije pacijenata starije od 65 godina vrlo je kompromitiran. Osim što je anketnom upitniku pristupio vrlo mali broj od svega 30 ispitanika starije životne dobi, njihova slika procijepljenosti ne odgovara realnom stanju, jedinom za kojeg postoje usporedivi podaci. 46,67% ispitanika dobne kategorije [65+] tvrdi da se cijepilo svake godine, a podaci ECDC-ja iz sezone 2014./2015. za Republiku Hrvatsku govore o stopi procijepljenosti u toj dobnoj kategoriji od svega dvadesetak posto. Stoga apsolutne vrijednosti ovih brojeva ne mogu biti uzete u razmatranje, ali o pozitivnoj razlici od 13,33% povećane procijepljenosti u slučaju omogućavanja ljekarničkog cijepljenja može se razgovarati.

Grupaciju kroničnih bolesnika čini brojčano solidan uzorak potencijalno realne stope imuniziranosti unazad 5 godina (32,52%; 21,88% procijepljenih svake godine), a analizom predviđeni porast procijepljenosti na 49,59% unutar te vrlo osjetljive skupine ne smije se zanemariti jer isti predstavlja razliku od čak 17,07%.

Zbog svakodnevnog kontakta s velikim brojem imuno-kompromitiranih ljudi, visoka procijepljenost zdravstvenih djelatnika protiv gripe apsolutna je nužnost. Ispitivani zdravstveno-djelatnički uzorak čini 29,36% recentno imuniziranih što vjerojatno nije daleko od realne slike, pošto je ovoj grupaciji cjepivo najpristupačnije. Imajući u vidu važnost imunizacije zdravstvenog kadra, procijenjena povećana stopa od 43,83% vrlo je ohrabrujuća.

O potencijalnom doprinosu ljekarničkog cijepjenja u ukupnom procijepljenju maloljetne djece teško je suditi. Za ovu se grupaciju predviđa svega 14,41% cijepjenih u ljekarničkom kanalu iz potpopulacije dosad nikad cijepjene djece, što je za gotovo deset postotnih poena manje nego u grupaciji dosad neimuniziranih zdravstvenih djelatnika koja ujedno predstavlja drugu, ljekarničkim cijepjenjem najmanje u budućnosti obuhvaćenu dosad neimuniziranu populaciju. Takvi rezultati u maloljetnoj grupaciji, doduše, nisu začuđujući, jer sasvim se legitimno može pretpostaviti kako velik udio građana bez povjerenja u ljekarnike (u uzorku se nalazi 38,28% ispitanika koji smatraju da ljekarnici ni na koji način ne mogu postati adekvatni administratori cjepiva) ni pod koju cijenu ne bi dozvolio ovako liberalniji način cijepjenja vlastitog djeteta. Ipak, ljekarničko cijepjenje u zbilji, nakon određenog broja godina, i bez incidenata, potencijalno bi promijenilo početnu roditeljsku skepsu.

U populaciji ispitanika niskog rizika procijepljenost je unatrag 5 godina očekivano najniža i iznosi 11,41% što bi moglo odgovarati realnom stanju (3,37% cijepjenih svake godine je također vrlo izgledno). 27,99% kao procijenjeni postotak procijepljenih u budućnosti vrlo je zapanjujući. Iako za ovu populaciju cijepjenje nije od presudne važnosti, oni prenose virus među sobom i na ostale ljude, dovodeći tako rizičnije skupine u ugrozu. U konačnici, nerizična populacija je radno najaktivnija, stoga svaki izostanak s posla zbog kratkotrajnog i bezazlenog oboljenja predstavlja ekonomski udarac. Zbog svega je toga povećanje procijepljenosti itekako dobrodošlo.

Ovako velika promjena u predviđenoj procijepljenosti nerizične populacije nije začuđujuća, posebice kad se u obzir uzme činjenica da je 51,6% ispitanika odabralo veću dostupnost i bržu uslugu kao najveću prednost cijepjenja u ljekarni. Nerizično radno aktivno stanovništvo često ne pronalazi vremena za brigu o vlastitom zdravlju, a tradicionalni je oblik cijepjenja dugotrajan, zbog čega se ovakvo rješenje potencijalno nameće kao idealno za cijepjenje nerizične populacije.

Svi ovi rezultati, iako dobiveni iz nereprezentativnog uzorka, mogu poslužiti daljnjem razmatranju potencijalne javno-zdravstvene dobrobiti cijepjenja u ljekarničkom kanalu.

5. ZAKLJUČCI

Neovisno o sudu reprezentativnosti ispitivanog uzorka ovog rada, postoje indicije da bi implementacija cijepljenja u hrvatskom ljekarništvu bila pozitivno prihvaćena od strane pacijenata i da bi potencijalno rezultirala povećanjem cjepnih obuhvata u više kategorija pacijenata, pri čemu je indicijom vođen najvjerojatniji porast očekivan kod nerizične populacije i zdravstvenih djelatnika. U skladu s ovim spoznajama, valja razmotriti mogućnost potencijalne implementacije ovakvog modela procijepljivanja u hrvatskom zdravstvu. Za točnije predikcije i analitiku potrebno je prikupiti reprezentativniji uzorak, a tomu bi mogao poslužiti naručeni projekt telefonskog anketiranja građanstva.

Pored toga, u ovome je radu pristupila velika količina protivnika cijepljenja, do razine od čak trećine ispitivanog uzorka, što je usporedivo s predviđanjima na nacionalnoj razini. Suspektno dobnno područje najveće prevalencije sumnji u benefite cijepljenja su građani srednje dobi, za koje je sustavna edukacija najizazovnija, stoga to valja imati na umu prilikom adresiranja važnosti imunizacije građanstva.

Nadalje, u ispitivanom uzorku, dobiveni rezultati pokazali su veliku stopu povjerenja u ljekarničke vještine među ispitanicima koji su već pokazali da prihvaćaju biti imunizirani. Iskustvo s cijepljenjem potencijalno ih je lišilo strahova i predrasuda zbog čega bi širokih ruku prihvatili nova imunizacijska rješenja. Sve to dovodi do indicija da bi ljekarnička struka mogla računati na značajan socijalni kapital kod zdravstveno educiranijeg djela stanovništva, što bi, po potvrdi teze sofisticiranijim ispitivanjima tržišta, pozicioniralo ljekarničku struku u moćniji položaj među kreatorima zdravstvenih politika.

Konačni je time zaključak ovog rada da bi se, u svrhu jačanja vlastitog položaja u zdravstvenom sektoru, ljekarničkoj struci isplatilo provjeriti vjerodostojnost u radu dobivenih rezultata naručivanjem statistički jačih studija, jer jednom nedvojbeno dokazano povjerenje građana predstavlja snažan pregovarački kapital u razvoju struke.

6. LITERATURA

Alame MM, Massaad E, Zaraket H. A Novel Intravenous Neuraminidase Inhibitor for Treatment of Acute Influenza Infections. *Front Microbiol*, 2016, 7, 450.

Anderson C, Thornley T. Who uses pharmacy for flu vaccinations? Population profiling through a UK pharmacy chain. *Int J Clin Pharm*, 2016, 38, 218-222.

Bartsch SM, Taitel MS, DePasse JV, Cox SN, Smith-Ray RL, Wedlock P, Singh TG, Carr S, Siegmund SS, Lee BY. Epidemiologic and economic impact of pharmacies as vaccination locations during an influenza epidemic. *Vaccine*, 2018, 12, 36, 7054-7063.

Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*, 2008, 26, 49-53.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents - United States, 2005-06 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2006, 55, 44-46.

Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on Influenza Vaccines– Quality Module, 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module_en.pdf, pristupljeno 9.9.2019.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module , 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf pristupljeno 8.9.2019.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation), 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-dectova_en.pdf, pristupljeno 25.8.2019.

Concil recommendation of 22 December 2009 on seasonal influenza vaccination (2009/1019/EU), 2009.

<https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:348:0071:0072:EN:PDF>, pristupljeno: 13.9.2019

Cox MMJ, Izkison R, Post P, Dunkle L. Safety, efficacy, and immunogenicity of Flublok in the prevention of seasonal influenza in adults. *Ther Adv Vaccines*, 2015, 3, 97-108.

Das K, Aramini JM, Ma LC, Krug RM, Arnold E.. Structures of influenza A proteins and insights into antiviral drug targets. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17, 530-538.

De Lusignan S, Correa A, Ellis J, Pebody R. Influenza vaccination: in the UK and across Europe. *BJGP*, 2016, 66, 452-453.

Detaljni podaci o kretanju grupe u Hrvatskoj, 2019.

<http://gripa.hr/Content/novosti.aspx?id=408> , pristupljeno 11.9.2019.

ECDC: Seasonal influenza, 2017–2018. Annual Epidemiological Report for 2017, 2017.

https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-seasonal-influenza.pdf, pristupljeno 11.9.2019.

EMA – Vaccines for pandemic influenza, 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influenza/vaccines-pandemic-influenza>, pristupljeno 7.9.2019.

Finnegan G. Does pharmacy vaccination increase overall uptake? *Vaccines Today*, 2018, <https://www.vaccinestoday.eu/stories/does-pharmacy-vaccination-increase-overall-uptake/>, pristupljeno 10.9.2019.

FIP. An overview of current pharmacy impact on immunisation A global report, 2016. https://www.fip.org/www/streamfile.php?filename=fip/publications/FIP_report_on_Immunisation.pdf, pristupljeno 11.9.2019.

FluBlok Approval History, 2016. <https://www.drugs.com/history/flublok.html>, pristupljeno 8.9.2019.

Francis M, Hinchliffe A. Vaccination services through community pharmacy: a literature review. *NHS Wales*, 2010, 47, 89.

Fukuyama S, Kawaoka Y. The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23, 481-486.

Glanz VY, Myasoedova VA, Grechko AV, Orekhov AN. Inhibition of sialidase activity as a therapeutic approach. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12, 3431-3437.

Global influenza strategy 2019-2030, 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1>, pristupljeno 7.9.2019.

Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2018./2019. (19. 5. 2019.), 2019. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/gripa-u-hrvatskoj-u-sezoni-2018-2019-19-5-2019/>, pristupljeno 7.9.2019.

Hajjar SA, McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century. *Ann Saudi Med*, 2010, 30, 1-10.

Han N, Liu X, Mu Y. Exploring the Mechanism of Zanamivir Resistance in a Neuraminidase Mutant: A Molecular Dynamics Study. *PLoS One*, 2012, 7, e44057.

Heider H, Adamczyk B, Presber HW, Schroeder C, Feldblum R, Indulen MK. Occurrence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A virus strains during the 1980 epidemic. *Acta Virol*, 1981, 25, 395-400.

Houser K, Subbarao K. Influenza Vaccines: Challenges and Solutions. *Cell Host Microbe*, 2015, 17, 295-300.

Hubsher G, Haider M, Okun MS.. Amantadine: The journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology*, 2012, 78, 1096-1099.

HUPBR - Hrvatska udruga proizvođača bezreceptnih lijekova. Priručnik za samoliječenje. 2018

Hussain M, Galvin HD, Haw TY, Nutsford AN, Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infect Drug Resist*, 2017, 10, 121-134.

Influenza in Europe, summary of the season 2017–18, 2018.

<https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/season-2017-18>, pristupljeno 10.9.2019.

INSA National Institute of Health. Report ECOS Influenza Season 2007/8, 2008/9, 2009/10, 2010/11, 2011/12 and 2012/13, 2013. <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/PublicacoesRepositorio/Paginas/PublicacoesRepositorioINSA.aspx>, pristupljeno 8.9.2019.

Ison MG, Hayden FG. Antiviral agents against Respiratory Viruses. U: Infectious diseases (Fourth Edition). Cohen J, Powderly WG, Opal SM, urednici, Amsterdam, Elsevier, 2017, str. 1318-1326.

Izvešće o provedbi cijepljenja u 2018. godini. 2019, <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/05/izvje%C5%A1taj-cijepljenje-2018final-1.pdf>, pristupljeno 16.9.2019.

Kalenić S i suradnici. Medicinska mikrobiologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2013.

Kimberly EN. Xofluza (Baloxavir Marboxil) for the Treatment Of Acute Uncomplicated Influenza. *P T*, 2019, 44, 9-11.

Kirkdale CL, Nebout G, Megerlin F, Thornley T. Benefits of pharmacist-led flu vaccination services in community pharmacy. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2017, 75, 3–8.

Lewnard JA, Cobey S. Immune History and Influenza Vaccine Effectiveness. *Vaccines*, 2018, 6, 28.

McKimm-Breschkin JL. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7, 25-36.

McKimm-Breschkin JL. Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors--a review. *Antiviral Res*, 2000, 47, 1-17.

Neumann G, Kawaoka Y. Transmission of influenza A viruses. *Virology*, 2015, 479-480, 234-246.

Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*, 2009, 459, 931-939.

Notification of discontinuation of a paediatric development which is covered by an agreed PIP decision. European Medical Agency, 2018.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/flublok-notification-discontinuation-paediatric-development-which-covered-agreed-paediatric_en.pdf, pristupljeno 8.9.2019.

O'Reilly DJ, Blackhouse G, Burns S, Bowen JM, Burke N, Mehlretter J, Waite NM, Houle SK. Economic analysis of pharmacist-administered influenza vaccines in Ontario, Canada. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018, 10, 655-663.

Obavijest o početku cijepljenja protiv sezonske gripe, 2018. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/obavijest-o-pocetku-cijepljenja-protiv-sezonske-gripe-2/>, pristupljeno 20.8.2019.

Papastergiou J, Folkins C, Li W, Zervas J. Community pharmacist-administered influenza immunization improves patient access to vaccination. *Can Pharm J*, 2014, 147, 359-65.

Parrish CR, Murcia PR, Holmes EC. Influenza Virus Reservoirs and Intermediate Hosts: Dogs, Horses, and New Possibilities for Influenza Virus Exposure of Humans. *Journal of Virology*, 2014, 89, 2990-2994.

Pinilla LT, Holder BP, Abed Y, Boivin G, Beauchemin CA. The H275Y neuraminidase mutation of the pandemic A/H1N1 influenza virus lengthens the eclipse phase and reduces

viral output of infected cells, potentially compromising fitness in ferrets. *J Virol*, 2012, 86, 10651-10660.

Pinto GS. Pharmacists and immunisation – a global overview. 2018, <http://www.oplelibrary.com/OPL>, pristupljeno 10.9.2019.

Popis stanovništva u Hrvatskoj 2011. godine, 2012. <https://www.dzs.hr/Hrv/censuses/census2011/results/censustabshtm.htm>, pristupljeno 17.9.2019.

Pregled informacija o lijeku Ebilfumin, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ebilfumin-epar-summary-public_hr.pdf, pristupljeno 25.8.2019.

Preporuke HZJZ-a za cijepljenje protiv gripe, 2018. http://gripa.hr/content/cijepljenje/tko_se_treba_cijepiti.aspx, pristupljeno 11.9.2019.

Proposal for the inclusion of amantadine and rimantadine in the World Health Organisation model list of essential medicines, 2008. https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/Amantadine_Rimantadine.pdf?ua=1, pristupljeno, 5.9.2019.

Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019-2020 northern hemisphere influenza season, 2019. https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/, pristupljeno 8.9.2019.

Roche Investor Update – Xofluza, 2019. https://www.roche.com/dam/jcr:34544d72-e8c5-4b4e-9442-815a4812df94/en/190703_IR_Ministone-2_unblinding_en.pdf, pristupljeno 5.9.2019.

Rondy M, Kissling E, Emborg HD, Gherasim A, Pebody R, Trebbien R, Pozo F, Larrauri A, McMenamin J, Valenciano M. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill*. 2018, 23.

Samson M, Abed Y, Desrochers FM, Hamilton S, Luttick A, Tucker SP, Pryor MJ, Boivin G. Characterization of Drug-Resistant Influenza Virus A(H1N1) and A(H3N2) Variants Selected In Vitro with Laninamivir. *AntimicrobiAgents and Chemother*, 2014, 58, 5220-5228.

Samson M, Pizzorno A, Abed Y, Boivin G.. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res*, 2013, 98, 174-185.

Saunders-Hastings P, Krewski D. Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission. *Pathogens*, 2016, 5, 66.

Sažetak opisa svojstava lijeka Adjupanrix, 2014.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adjupanrix-previously-pandemic-influenza-vaccine-h5n1-split-virion-inactivated-adjuvanted_en.pdf, pristupljeno 8.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka Dectova, 2017.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dectova-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 26.8.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka Fluarix Tetra, 2019.
http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-18-02-263.pdf, pristupljeno 8.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka Flucelvax Tetra, 2018.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flucelvax-tetra-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 8.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka Fluenz Tetra, 2018.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_en.pdf pristupljeno 9.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka Foclivia, 2014.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/foclivia-epar-product-information_en.pdf, pristupljeno 7.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka Influvac Tetra, 2019.
http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-18-01-247.pdf, pristupljeno 9.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka Influvac, 2019.
http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-385-12970.pdf, pristupljeno 9.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca, 2018.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pandemic-influenza-vaccine-h5n1-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf, pristupljeno 7.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka Pandemic influenza vaccine H5N1 Baxter, 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pandemic-influenza-vaccine-h5n1-baxter-epar-product-information_en.pdf, pristupljeno 7.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka Relenza, 2017. http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-514.pdf, pristupljeno 26.8.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka Tamiflu, 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 25.8.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka VaxigripTetra, 2019. http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-01-187.pdf, pristupljeno 9.9.2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alpivab-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 25.8.2019.

Seasonal influenza vaccination in Europe – Vaccination recommendations and coverage rates for 2013-14 and 2014-15, 2016. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-vaccination-europe-vaccination-recommendations-and-coverage-0>, pristupljeno 12.9.2019. 71

Shao W, Li X, Goraya MU, Wang S, Chen JL. Evolution of Influenza A Virus by Mutation and Re-Assortment. *Int J Mol Sci*, 2017, 18, 1650.

Shtyrya YA. Influenza Virus Neuraminidase: Structure and Function. *Acta Naturae*, 2009, 1, 26-32.

Steyer TE, Ragucci KR, Pearson WS, Mainous 3rd AG. The role of pharmacists in the delivery of influenza vaccinations. *Vaccine*, 2004, 22, 1001-1006.

Štulhofer A. Childhood Vaccine Refusal and Hesitancy Intentions in Croatia: Insights from a Population-Based Study. Price of Health Conference, Dubrovnik, 12-14 August 2016. 2016, http://ark.mef.hr/MICC/mocc14_Tesovic.pdf – pristupljeno 14.9.2019.

Taubenberger JK. The Origin and Virulence of the 1918 “Spanish” Influenza Virus. *Proc Am Philos Soc*, 2006, 150, 86-112.

Technical report: Seasonal influenza vaccination and antiviral use in Europe, 2016. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Seasonal-influenza-vaccination-antiviral-use-europe.pdf>, pristupljeno 12.9.2019.

Teich D. The Challenges of neutralizing influenza and the quest for a universal vaccine. *Frontiers*, 2017. <https://frontiersmag.wustl.edu/2017/12/15/the-challenges-of-neutralizing-influenza-and-the-quest-for-a-universal-vaccine/> pristupljeno 6.9.2019.

Thomaston JL, DeGrado WF. Crystal structure of the drug-resistant S31N influenza M2 proton channel. *Protein Sci*, 2016, 25, 1551–1554.

Tong S, Li Y, Rivaller P, Conrardy C, Castillo DA, Chen LM, Recuenco S, Ellison JA, Davis CT, York IA, Turmelle AS, Moran D, Rogers S, Shi M, Tao Y, Weil MR, Tang K, Rowe LA, Sammons S, Xu X, Frace M, Lindblade KA, Cox NJ, Anderson LJ, Rupprecht CE, Donis RO. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012, 109, 4269–4274.

Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, Yang H, Chen X, Recuenco S, Gomez J, Chen LM, Johnson A, Tao Y, Dreyfus C, Yu W, McBride R, Carney PJ, Gilbert AT, Chang J, Guo Z, Davis CT, Paulson JC, Stevens J, Rupprecht CE, Holmes EC, Wilson IA, Donis RO. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog*, 2013, 9

Tosh PK, Jacobson RM, Poland GA. Influenza Vaccines: From Surveillance Through Production to Protection. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85, 257–273.

Trebbien R i sur. Development of oseltamivir and zanamivir resistance in influenza A(H1N1)pdm09 virus, Denmark, 2014. *Euro Surveill*. 2017, 22, 30445.

UK first EU market for Sanofi Pasteur quadrivalent flu vaccine, 2017. <https://www.thepharmaletter.com/article/uk-first-eu-market-for-sanofi-pasteur-quadrivalent-flu-vaccine>, pristupljeno 8.9.2019.

Westrick SC, Watcharadamrongkun S, Mount JK, Breland ML. Community pharmacy involvement in vaccine distribution and administration. *Vaccine*, 2009, 27, 2858–2863.

WHO launches new global influenza strategy, 2019. <https://www.who.int/news-room/detail/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy>, pristupljeno 7.9.2019.

WHO seasonal influenza factsheet, 2019. [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/influenza-(seasonal)), pristupljeno 8.9.2019.

Wong S, Webby RJ. Traditional and New Influenza Vaccines. *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26, 476–492.

Yen HL, Hoffmann E, Taylor G, Scholtissek C, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Importance of Neuraminidase Active-Site Residues to the Neuraminidase Inhibitor Resistance of Influenza Viruses. *J Virol*, 2006, 80, 8787–8795.

Zambon M, Hayden FG. Position statement: global neuraminidase inhibitor susceptibility network. *Antiviral Res*, 2001, 49, 147-156.

Zhu W, Wang C, Wang BZ. From Variation of Influenza Viral Proteins to Vaccine Development. *Int J Mol Sci*. 2017, 18, 1554.

Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, Kim K, Diaz Perez S, Wilson PC, Treanor JJ, Sant AJ, Cobey S, Hensley SE. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci*, 2017, 114, 12578-12583.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Gripa predstavlja jedno od globalno najučestalijih oboljenja. Godišnje zahvati oko milijardu svjetskog stanovništva, uzrokujući opasne komplikacije u njih 3 do 5 milijuna te rezultirajući s 290 000 do 650 000 smrtnih slučajeva.

Humani imunološki sustav teško stječe potpunu imunost na virus jer isti kontinuirano mijenja svoju antigensku strukturu, što predstavlja veliki problem kako u razvoju antiviralnih lijekova, u kojih je značajna pojavnost rezistencije na djelovanje, tako i u razvoju cjepiva, koja se svake godine moraju prilagoditi očekivanom cirkulirajućem soju.

Cijepljenje ostaje najučinkovitija metoda borbe protiv virusa gripe, a posebno se preporučuje rizičnim grupacijama. Nažalost, cjepni obuhvati protiv gripe vrlo su niski u svijetu. U svrhu povećanja cjepnih obuhvata mnoge su svjetske države tijekom posljednjih godina implementirale mogućnost imunizacije protiv gripe u javnim ljekarnama, a takav se potez pokazao pozitivnim. Republika Hrvatska po pitanju slabih cjepnih obuhvata nije iznimka, a cijepljenje protiv gripe u javnim ljekarnama nije zakonski omogućeno.

Ovaj rad ispituje mišljenje hrvatskih građana o cijepljenju protiv gripe u ljekarnama, te razmatra posljedice potencijalne implementacije takve prakse. Istraživanje je izvršeno *online* i fizičkim anketnim upitnikom, a reprezentativnost uzorka je upitna.

Ispitivana je prošlost ispitanika u vidu cijepljenja protiv gripe te očekivano ponašanje u slučaju implementacije cijepljenja u ljekarnama. Rezultati su pozitivni u svim kategorijama ispitanika i na ispitanom se uzorku procjenjuje povećanje cjepnog obuhvata protiv gripe u rasponu od 13,33 – 17,07%.

Radom su ispitana i određena svojstva ispitivanog uzorka. Pronađeno je kako trećina ispitanika ne smatra cjepiva potrebnim za zaštitu javnog zdravlja, što govori o potrebi bolje edukacije građanstva. Otkriveni su veći protu-vakcinacijski stavovi kod stanovnika primorske hrvatske, srednjih dobnih kategorija, ženskog spola i nižih razina stručnih sprema. Pronađeno je kako osobe s tendencijom podvrgavanja sezonskom cijepljenju statistički imaju više povjerenja u ljekarnika kao zdravstvenog djelatnika.

Vodeći se rezultatima ovog rada i indicijama proizašlima iz istog, struka bi trebala naručiti statistički jače istraživanje kojim bi se nedvojbeno utvrdila stopa povjerenja građana u hrvatske ljekarnike.

Flu is one of the most prevalent diseases globally. It affects around one billion of the world's population annually, causing dangerous complications in 3 to 5 million cases, resulting in 290 000 to 650,000 deaths.

It is difficult for the human immune system to acquire complete immunity to the virus because it constantly changes its antigenic structure. This poses a major problem both in the development of antiviral drugs, in which the presence of resistance to action is significant, and in the development of vaccines, which are tailored each year to the expected circulating strain.

Vaccination remains the most effective method of combating influenza virus, and is especially recommended for at-risk groups. Unfortunately, vaccination coverages are very low in the world. In order to increase coverage, many countries have implemented the possibility of influenza immunization in public pharmacies in recent years, as such actions have proved positive. The Republic of Croatia is not an exception to the low coverage rates, and vaccination against influenza in public pharmacies is not legally possible.

This paper examines the opinion of Croatian citizens on influenza vaccination in pharmacies and also examines the consequences of the potential implementation of such a practice. The survey was conducted through an online and printed questionnaire. The representativeness of the sample is questionable.

The respondents' past was examined in the form of influenza vaccination and the expected behavior in the case of pharmacy vaccination implementation. The results are positive in all categories of subjects and, within the various subpopulations in the examined sample, increase in influenza coverage in the range of 13.33 - 17.07% is estimated.

The paper also examined the properties of the test sample. One third of the respondents were found not to consider vaccines necessary for public health protection, which indicates the need for better education of citizens. Higher anti-vaccination attitudes have been found in coastal Croatian, middle-aged, female respondents, and respondents with lower-levels of education. Persons with a tendency to take seasonal vaccination were found to have more confidence in the pharmacist as a healthcare professional.

Based on the results of this paper, the profession should consider conducting statistically stronger research in order to undoubtedly determine the rate of citizens' confidence in Croatian pharmacists.

8. PRILOZI

Prilog 1. Provedeni anketni upitnik

1. Spol

- a. Ženski
- b. Muški

2. Dob:

- a. < 18
- b. 18 – 29
- c. 30 – 39
- d. 40 – 49
- e. 50 – 64
- f. 65 ili stariji od 65

3. Mjesto stanovanja:

Upisati grad/općinu: _____

4. Status mjesta stanovanja:

- a. općina/grad, do 20 000 stanovnika
- b. grad, između 20 000 i 100 000 stanovnika
- c. grad, više od 100 000 stanovnika

5. Stručna sprema (*zaokružiti jedan odgovor*):

- a. NKV
- b. SSS
- c. VŠS
- d. VSS
- e. Student
- f. Student biomedicinskog područja

6. Jeste li zdravstveni djelatnik?

- a. DA
- b. NE

7. Vaš zdravstveni status:

- a. Zdrava osoba
- b. Kronični bolesnik

8. Jeste li trudni?

- a. DA
- b. NE

9. Smatrate li da je cijepljenje potrebno kako bismo zaštili naše zdravlje?

- a. 5 - U potpunosti se slažem
- b. 4 – Slažem se
- c. 3 – Ne mogu procijeniti
- d. 2 – Ne slažem se
- e. 1 – Nimalo se ne slažem

10. Smatrate li da je cijepljenje sigurno?

- a. 5 - U potpunosti se slažem
- b. 4 – Slažem se
- c. 3 – Ne mogu procijeniti
- d. 2 – Ne slažem se
- e. 1 – Nimalo se ne slažem

11. Koje je glavna prepreka u cijepljenju protiv bolesti za koje cijepljenje NIJE obavezno?

(zaokružiti jedan odgovor)

- a. Kampanje protiv cijepljenja
- b. Vijesti o rizicima i opasnostima cjepiva
- c. Nedovoljna dostupnost ustanova za cijepljenje
- d. Čekanje usluge cijepljenja
- e. Cijena cjepiva
- f. Ostalo

12. Koliko ste se puta, u posljednjih 5 godina, cijepili protiv sezonske gripe (*zaokružiti jedan odgovor*):
- Nijednom
 - Jedan put (1x)
 - Više od jednom (>1x)
 - Svake godine
13. Gdje ste se, u posljednjih 5 godina, najčešće cijepili protiv sezonske gripe? (*zaokružiti jedan odgovor*)
- Ordinacija opće prakse (kod liječnika obiteljske medicine)
 - Zavod za javno zdravstvo
 - Cijepljenje je bilo organizirano na mjestu gdje sam zaposlen/zaposlena
 - Nisam se uopće cijepio/cijepila u posljednjih 5 godina
14. Trenutno je cjepivo protiv sezonske gripe besplatno za rizične skupine, a to su redom: građani stariji od 65 godina, kronični bolesnici (srčani, plućni, bubrežni, dijabetičari i transplantirani) i zdravstveni radnici. Smatrate li da cjepivo protiv sezonske gripe mora biti za sve kategorije ljudi u potpunosti besplatno?
- DA
 - NE
15. Koju ljekarnu najčešće posjećujete:
- Kvartovsku
 - Nije mi važno, samo da je usput
16. Obzirom da se u mnogim zemljama u Svijetu cijepljenje protiv sezonske gripe obavlja i u ljekarnama, smatrate li da bi tu praksu trebalo uvesti i u RH?
- DA
 - NE
17. Jesu li ljekarnici, po Vašem mišljenju, osposobljeni za pružanje usluge cijepljenja protiv sezonske gripe u ljekarnama? (*zaokružiti jedan odgovor*)
- DA, i oni su zdravstveni djelatnici
 - Ljekarnicima bi trebala dodatna edukacija za pružanje ove vrste usluga

- c. Ljekarnici nisu adekvatni zdravstveni djelatnici za ovu vrstu usluge

18. Koje bi bile, po Vašem mišljenju, prednosti cijepljenja protiv sezonske gripe u ljekarni?

(na ovom pitanju moguće je zaokružiti više odgovora)

- a. Cijepljenje bez prethodnog dogovora
- b. Nema čekanja za cijepljenje
- c. Veća dostupnost i brža usluga
- d. Jednostavniji postupak
- e. Ostalo
- f. Nema prednosti

19. Ukoliko bi cijepljenje protiv gripe bilo omogućeno u hrvatskim ljekarnama, a ljekarnici bili u potpunosti educirani za cijepljenje građanstva, Vi biste se *(zaokružiti jedan odgovor)*:

- a. Počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni
- b. Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse
- c. Nastavili cijepiti protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo
- d. Ne bih se uopće cijepio/cijepila protiv sezonske gripe
- e. Ostalo *(ukoliko se ne pronalazite u nijednom od gore navedenih odgovora, slobodno napišite vlastiti)*: _____

20. Ukoliko ste na prethodno pitanje odgovorili da biste se „počeli cijepiti protiv sezonske gripe u ljekarni“, smatrate li da bi ste se tako ujedno i redovitije cijepili protiv gripe, potencijalno svake godine? *(zaokružiti jedan odgovor)*

- a. 5 – U potpunosti se slažem
- b. 4 – Slažem se
- c. 3 – Ne mogu procijeniti
- d. 2 – Ne slažem se
- e. 1 – Nimalo se ne slažem
- f. Nisam odgovorio da bih se počeo/počela cijepiti protiv gripe u ljekarni

21. Imate li maloljetne djece?

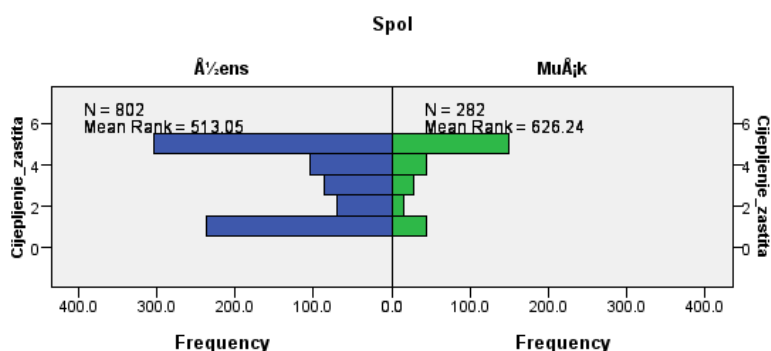
- a. DA
- b. NE

Ukoliko imate maloljetne djece, slobodno nastavite s popunjavanjem ankete. Ukoliko, pak, nemate, preskočite pitanja 22, 23 i 24 i uputite se na kraj ankete.

Pitanja 22, 23 i 24: stav roditelja/skrbnika o cijepljenju maloljetne djece protiv sezonske gripe

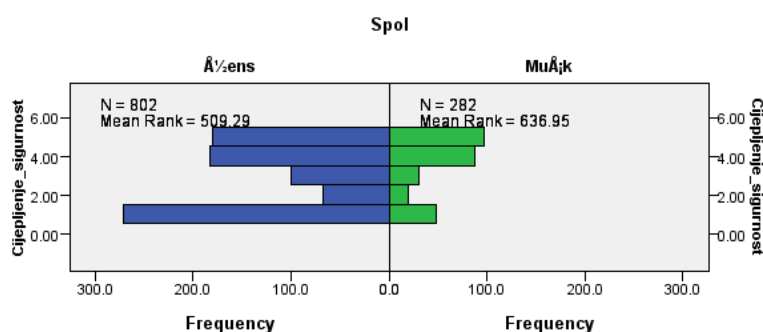
22. Koliko se puta u posljednjih 5 godina (ili od rođenja, ako je dijete mlađe od 5 godina) Vaše dijete cijepilo protiv sezonske gripe? *(zaokružiti jedan odgovor)*
- Nijednom
 - Jedan put (1x)
 - Više od jednom (>1x)
 - Svake godine
23. Gdje se Vaše dijete, u posljednjih 5 godina (ili od rođenja), najčešće cijepilo protiv sezonske gripe? *(zaokružiti jedan odgovor)*
- Ordinacija opće prakse (liječnik obiteljske medicine)
 - Zavod za javno zdravstvo
 - Školska medicina
 - Dijete nikad nije bilo cijepljeno protiv sezonske gripe
24. Ukoliko bi cijepljenje protiv gripe bilo omogućeno u hrvatskim ljekarnama, a ljekarnici bili u potpunosti educirani za cijepljenje građanstva, Vi biste *(zaokružiti jedan odgovor)*:
- Počeli cijepiti dijete protiv sezonske gripe u ljekarni
 - Nastavili cijepiti dijete protiv sezonske gripe u ordinaciji opće prakse
 - Nastavili cijepiti dijete protiv sezonske gripe u Zavodu za javno zdravstvo
 - Ne bih uopće dao/dala cijepiti dijete protiv sezonske gripe
 - Ostalo *(ukoliko se ne pronalazite u nijednom od gore navedenih odgovora, slobodno napišite vlastiti)*: _____

Prilog 2. Mann-Whitney U test (spolovi ispitanika kao nezavisni uzorci. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o cijepljenju kao važnoj mjeri očuvanja javnog zdravlja)



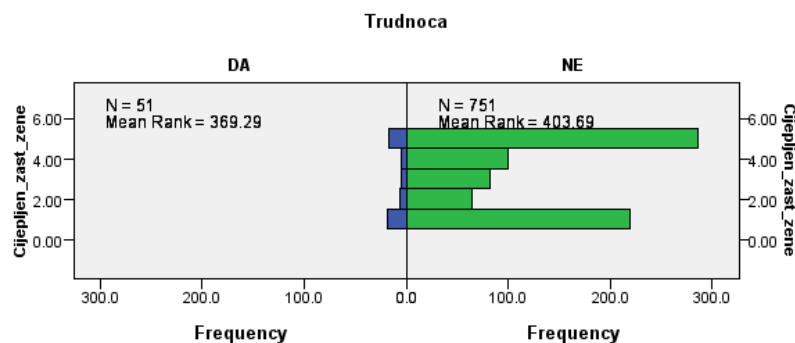
Total N	1,084
Mann-Whitney U	89,467.000
Wilcoxon W	411,470.000
Test Statistic	89,467.000
Standard Error	4,302.586
Standardized Test Statistic	-5.489
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Prilog 3. Mann-Whitney U test (spolovi ispitanika kao nezavisni uzorci. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o sigurnosti cjeviva)



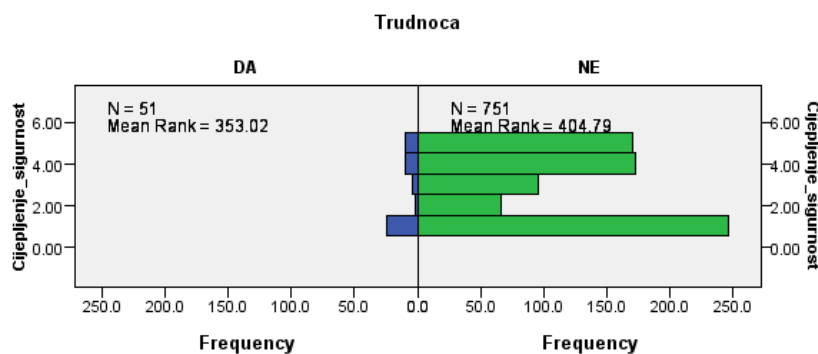
Total N	1,084
Mann-Whitney U	86,447.000
Wilcoxon W	408,450.000
Test Statistic	86,447.000
Standard Error	4,384.210
Standardized Test Statistic	-6.075
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Prilog 4. Mann-Whitney U test (trudnički i netrudnički status ispitanica kao nezavisni uzorci. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o cijepljenju kao važnoj mjeri očuvanja javnog zdravlja)



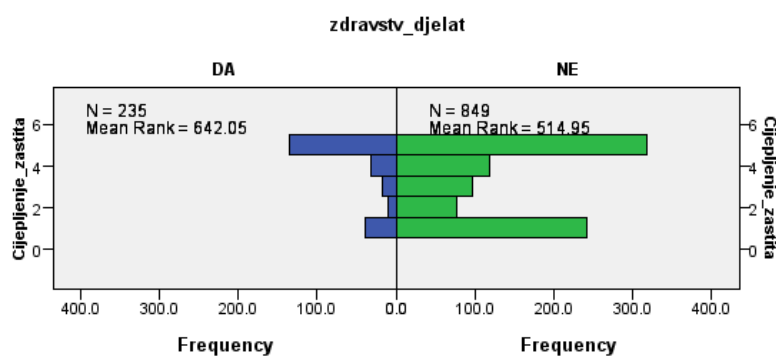
Total N	802
Mann-Whitney U	20,793.000
Wilcoxon W	303,169.000
Test Statistic	20,793.000
Standard Error	1,532.285
Standardized Test Statistic	1.072
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.284

Prilog 5. Mann-Whitney U test (trudnički i netrudnički status ispitanica kao nezavisni uzorci. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o sigurnosti cjeviva)



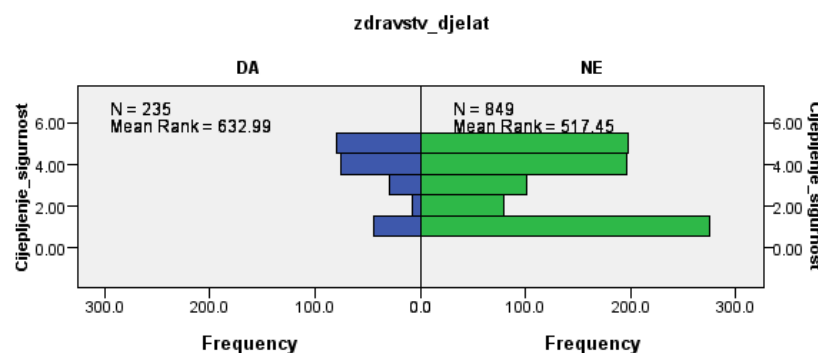
Total N	802
Mann-Whitney U	21,623.000
Wilcoxon W	303,999.000
Test Statistic	21,623.000
Standard Error	1,548.592
Standardized Test Statistic	1.597
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.110

Prilog 6. Mann-Whitney U test (rad u zdravstvu i rad u preostalim sektorima kao nezavisni uzorci. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o cijepljenju kao važnoj mjeri očuvanja javnog zdravlja)



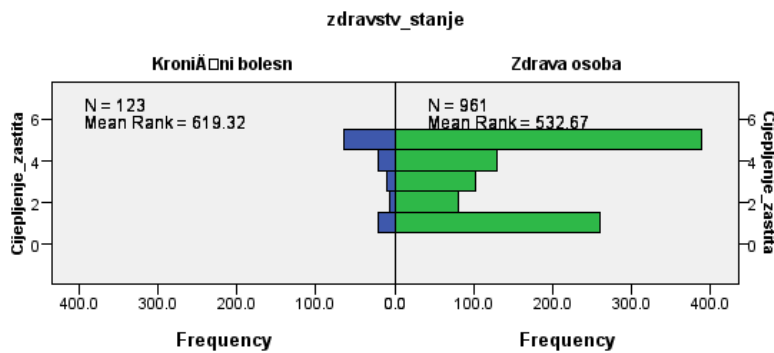
Total N	1,084
Mann-Whitney U	76,364.000
Wilcoxon W	437,189.000
Test Statistic	76,364.000
Standard Error	4,041.156
Standardized Test Statistic	-5.789
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Prilog 7. Mann-Whitney U test (rad u zdravstvu i rad u preostalim sektorima kao nezavisni uzorci. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o sigurnosti cjeviva)



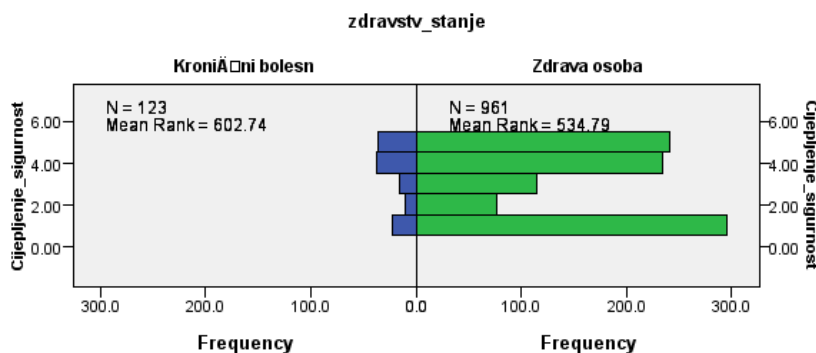
Total N	1,084
Mann-Whitney U	78,493.500
Wilcoxon W	439,318.500
Test Statistic	78,493.500
Standard Error	4,117.821
Standardized Test Statistic	-5.164
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Prilog 8. Mann-Whitney U test (zdravi i kronično bolesni status ispitanika kao nezavisni uzorci. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o cijepljenju kao važnoj mjeri očuvanja javnog zdravlja)



Total N	1,084
Mann-Whitney U	49,653.000
Wilcoxon W	511,894.000
Test Statistic	49,653.000
Standard Error	3,110.513
Standardized Test Statistic	-3.038
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.002

Prilog 9. Mann-Whitney U test (zdravi i kronično bolesni status ispitanika kao nezavisni uzorci. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o sigurnosti cjepiva)



Total N	1,084
Mann-Whitney U	51,692.000
Wilcoxon W	513,933.000
Test Statistic	51,692.000
Standard Error	3,169.523
Standardized Test Statistic	-2.338
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.019

Prilog 10. Kruskal-Wallis test (dobne kategorije ispitanika kao više od dvije nezavisne varijable. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o cijepljenju kao važnoj mjeri očuvanja javnog zdravlja)

Total N	1,084
Test Statistic	91.501
Degrees of Freedom	4
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
30_39_40_49	-49.931	24.521	-2.036	.042	.417
30_39_50_64	-156.915	23.594	-4.671	.000	.000
30_39_18_29	195.175	22.300	8.752	.000	.000
30_39_65 ili stariji od 65	-219.435	56.315	-3.897	.000	.001
40_49_50_64	-106.984	36.086	-2.965	.003	.030
40_49_18_29	145.244	25.903	5.607	.000	.000
40_49_65 ili stariji od 65	-169.504	57.837	-2.931	.003	.034
50_64_18_29	38.260	24.615	1.105	.269	1.000
50_64_65 ili stariji od 65	-62.520	62.228	-1.005	.315	1.000
18_29_65 ili stariji od 65	-24.260	56.931	-.426	.670	1.000

Prilog 11. Kruskal-Wallis test (dobne kategorije ispitanika kao više od dvije nezavisne varijable. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o sigurnosti cjeviva)

Total N	1,084
Test Statistic	102.121
Degrees of Freedom	4
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
30 - 39 40 - 49	-40.040	24.986	-1.602	.109	1.000
30 - 39 18 - 29	-198.076	22.723	-8.717	.000	.000
30 - 39 50 - 64	-198.961	34.231	-5.812	.000	.000
30 - 39 65 ili stariji od 65	-239.158	57.384	-4.168	.000	.000
40 - 49 18 - 29	158.037	26.394	5.988	.000	.000
40 - 49 50 - 64	-158.922	36.770	-4.322	.000	.000
40 - 49 65 ili stariji od 65	-199.118	58.934	-3.379	.001	.007
18 - 29 50 - 64	-.885	35.272	-.025	.980	1.000
18 - 29 65 ili stariji od 65	-41.082	58.011	-.708	.479	1.000
50 - 64 65 ili stariji od 65	-40.197	63.409	-.634	.526	1.000

Prilog 12. Kruskal-Wallis test (regionalne kategorije prebivališta ispitanika kao više od dvije nezavisne varijable. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o cijepljenju kao važnoj mjeri očuvanja javnog zdravlja)

Total N	1,084
Test Statistic	46.374
Degrees of Freedom	4
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
Juzno primorje-Sjeverno i	-30.044	36.996	-.812	.417	1.000
Juzno primorje-Istočna Hrvatska	-84.330	29.145	-2.893	.004	.038
Juzno primorje-Istočna Hrvatska	88.307	35.617	2.479	.013	.135
Sjeverno primorje-Grad Zagreb	162.828	26.295	6.192	.000	.000
Sjeverno primorje-Igorska	54.285	35.181	1.543	.123	1.000
Sjeverno primorje-Igorska	58.263	40.704	1.431	.152	1.000
Sjeverna i srednja Hrvatska-	132.783	32.859	4.041	.000	.001
Sjeverna i srednja Hrvatska-	3.978	33.728	.118	.906	1.000
Istočna Hrvatska-Grad Zagreb	78.498	23.673	3.316	.001	.009
Istočna Hrvatska-Grad Zagreb	74.520	31.297	2.381	.017	.173

Prilog 13. Kruskal-Wallis test (regionalne kategorije prebivališta ispitanika kao više od dvije nezavisne varijable. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o sigurnosti cjeviva)

Total N	1,084
Test Statistic	49.937
Degrees of Freedom	4
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
JP-SPiGH	-37.540	37.698	-.996	.319	1.000
JP-SiSH	-102.923	29.698	-3.466	.001	.005
JP-IH	105.974	36.297	2.920	.003	.035
JP-GZ	175.056	26.794	6.534	.000	.000
SPiGH-SiSH	-65.384	35.849	-1.824	.068	.682
SPiGH-IH	68.435	41.476	1.650	.099	.989
SPiGH-GZ	137.516	33.482	4.107	.000	.000
SiSH-IH	3.051	34.367	.089	.929	1.000
SiSH-GZ	72.132	24.122	2.990	.003	.028
IH-GZ	69.081	31.891	2.166	.030	.303

Prilog 14. Kruskal-Wallis test (veličine prebivališta ispitanika kao više od dvije nezavisne varijable. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o cijepljenju kao važnoj mjeri očuvanja javnog zdravlja)

Total N	1,084
Test Statistic	27.040
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
opAžina/grad, do 20 000 stanovnika-grad, između 20 000 i	8.893	25.057	.355	.723	1.000
opAžina/grad, do 20 000 stanovnika-grad, više od 100 000	98.568	22.278	4.424	.000	.000
grad, između 20 000 i 100 000 stanovn-grad, više od 100 000	-89.675	21.774	-4.118	.000	.000

Prilog 15. Kruskal-Wallis test (veličine prebivališta ispitanika kao više od dvije nezavisne varijable. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o sigurnosti cjeviva)

Total N	1,084
Test Statistic	22.712
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
grad, između 20 000 i 100 000 stanovn-općina/grad, do 20 000	-5.409	25.532	-.212	.832	1.000
grad, između 20 000 i 100 000 stanovn-grad, više od 100 000	-90.477	22.187	-4.078	.000	.000
općina/grad, do 20 000 stanovnika-grad, više od 100 000	85.068	22.701	3.747	.000	.001

Prilog 16. Kruskal-Wallis test (kategorije stručne spreme ispitanika kao više od dvije nezavisne varijable. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o cijepljenju kao važnoj mjeri očuvanja javnog zdravlja)

Total N	1,084
Test Statistic	79.540
Degrees of Freedom	4
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
NKV.VA.S	-.80125	1.35555	-.591	.554	1.000
NKV.SSS	-.91122	1.34341	-.678	.498	1.000
NKV.VSS	-.227177	1.33822	-.1698	.090	.896
NKV.student	-.321187	1.36569	-.2352	.019	.187
VA.S.SS	10.997	30.514	.360	.719	1.000
VA.S.VSS	147.052	28.139	5.226	.000	.000
VA.S.student	-.241062	39.175	-.6153	.000	.000
SSS.VSS	136.055	21.548	6.314	.000	.000
SSS.student	-.230065	34.745	-.662	.000	.000
VSS.student	-.94010	32.679	-.2877	.004	.040

Prilog 17. Kruskal-Wallis test (kategorije stručne spreme ispitanika kao više od dvije nezavisne varijable. Nul hipoteza: nezavisni uzorci su iz populacija jednakih distribucija odgovora na pitanje o sigurnosti cjeviva)

Total N	1,084
Test Statistic	67.386
Degrees of Freedom	4
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
NKV.VA.S	-.118984	1.38126	-.861	.389	1.000
NKV.SSS	-.142754	1.36890	-.1043	.297	1.000
NKV.VSS	-.259018	1.36361	-.1900	.057	.575
NKV.student	-.361050	1.39160	-.2594	.009	.095
VA.S.SS	23.770	31.093	.764	.445	1.000
VA.S.VSS	140.034	28.673	4.884	.000	.000
VA.S.student	-.242066	39.918	-.6064	.000	.000
SSS.VSS	116.264	21.957	5.295	.000	.000
SSS.student	-.218296	35.404	-.6166	.000	.000
VSS.student	-.102032	33.299	-.3064	.002	.022

Prilog 18. χ^2 test (varijable odabira ljekarne za posjet i stava o praksi cijepljenja u ljekarnama u RH. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

		Praksa_cijep			
		DA	NE	Total	
Odabir_ljekarne	Kvartovsku	Count	194	261	455
		Expected Count	184.7	270.3	455.0
	Nije mi bitno, samo da je usput	Count	246	383	629
		Expected Count	255.3	373.7	629.0
Total		Count	440	644	1084
		Expected Count	440.0	644.0	1084.0

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.362 ^a	1	.243		
Continuity Correction ^b	1.220	1	.269		
Likelihood Ratio	1.361	1	.243		
Fisher's Exact Test				.259	.135
N of Valid Cases	1084				

Prilog 19. χ^2 test (varijable spola i postojanja recentne imunizacijske povijesti. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

		Imuniz_povijest			
		DA	NE	Total	
Spol	Å½ens	Count	125	677	802
		Expected Count	140.6	661.4	802.0
	MuÅ½jk	Count	65	217	282
		Expected Count	49.4	232.6	282.0
Total		Count	190	894	1084
		Expected Count	190.0	894.0	1084.0

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.040 ^a	1	.005		
Continuity Correction ^b	7.532	1	.006		
Likelihood Ratio	7.682	1	.006		
Fisher's Exact Test				.006	.004
N of Valid Cases	1084				

Prilog 20. χ^2 test (varijable rada u zdravstvu i postojanja recentne imunizacijske povijesti. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

		Zdravstv_dj			
		DA	NE	Total	
Imuniz_povijest	DA	Count	69	121	190
		Expected Count	41.2	148.8	190.0
	NE	Count	166	728	894
		Expected Count	193.8	700.2	894.0
Total		Count	235	849	1084
		Expected Count	235.0	849.0	1084.0

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	29.068	1	.000		
Continuity Correction	28.033	1	.000		
Likelihood Ratio	26.417	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	1084				

Prilog 21. χ^2 test (varijable zdravstvenog stanja i postojanja recentne imunizacijske povijesti. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

		Zdravstv_stat		Total	
		Kronični bolesn	Zdrava osoba		
Imuniz_povijest	DA	Count	40	150	190
		Expected Count	21.6	168.4	190.0
	NE	Count	83	811	894
		Expected Count	101.4	792.6	894.0
Total	Count	123	961	1084	
	Expected Count	123.0	961.0	1084.0	

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	21.574	1	.000		
Continuity Correction	20.420	1	.000		
Likelihood Ratio	18.664	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	1084				

Prilog 22. χ^2 test (varijable stava o besplatnom cjepivu za sve i postojanja recentne imunizacijske povijesti. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

		Imuniz_povijest		Total	
		DA	NE		
besplatno_cjepivo	DA	Count	133 ^a	417 ^b	550
		Expected Count	96.4	453.6	550.0
	NE	Count	57 ^a	477 ^b	534
		Expected Count	93.6	440.4	534.0
Total	Count	190	894	1084	
	Expected Count	190.0	894.0	1084.0	

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	34.198	1	.000		
Continuity Correction	33.270	1	.000		
Likelihood Ratio	35.061	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	1084				

Prilog 23. χ^2 test (varijable dobi ispitanika i postojanja recentne imunizacijske povijesti. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora). Dodatna post-hoc analiza

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	62.093	4	.000
Likelihood Ratio	49.329	4	.000
N of Valid Cases	1084		

		α	Bonferroni	Dob					
		0.05	0.005	18 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 64	65 ili stariji od 65	Total
Imuniz_povijest	DA	Count		40	56	48	27	19	190
		Expected Count		54.9	72.7	40.1	17.0	5.3	190.0
		% within Dob		12.8%	13.5%	21.0%	27.8%	63.3%	17.5%
		Adjusted Residual		-2.6	-2.8	1.5	2.8	6.7	
		korigirana p-vrijednost		0.009	0.006	0.124	0.005	0.000	
	NE	Count		273	359	181	70	11	894
		Expected Count		258.1	342.3	188.9	80.0	24.7	894.0
		% within Dob		87.2%	86.5%	79.0%	72.2%	36.7%	82.5%
		Adjusted Residual		2.6	2.8	-1.5	-2.8	-6.7	
		korigirana p-vrijednost		0.009	0.006	0.124	0.005	0.000	
Total	Count		313	415	229	97	30	1084	
	Expected Count		313.0	415.0	229.0	97.0	30.0	1084.0	
	% within Dob		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Prilog 24. χ^2 test (varijable regije prebivališta ispitanika i postojanja recentne imunizacijske povijesti. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora). Dodatna post-hoc analiza

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	11.777	4	.019
Likelihood Ratio	12.981	4	.011
N of Valid Cases	1084		

		α	Bonferroni	Regija					
		0.05	0.005	Grad Zagreb	Istočna Hrvatska	Južno primorje	Sjeverna i središnja Hrvatska	Sjeverno primorje i gorska Hrvatska	Total
Imuniz_povijest	DA	Count		92	21	17	43	17	190
		Expected Count		77.3	20.0	31.7	43.3	17.7	190.0
		% within Regija		20.9%	18.4%	9.4%	17.4%	16.8%	17.5%
		Adjusted Residual		2.4	0.3	-3.2	-0.1	-0.2	
		korigirana p-vrijednost		0.0168	0.7908	0.0016	0.9554	0.8468	
	NE	Count		349	93	164	204	84	894
		Expected Count		363.7	94.0	149.3	203.7	83.3	894.0
		% within Regija		79.1%	81.6%	90.6%	82.6%	83.2%	82.5%
		Adjusted Residual		-2.4	-0.3	3.2	0.1	0.2	
		korigirana p-vrijednost		0.0168	0.7908	0.0016	0.9554	0.8468	
Total	Count		441	114	181	247	101	1084	
	Expected Count		441.0	114.0	181.0	247.0	101.0	1084.0	
	% within Regija		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Prilog 25. χ^2 test (varijable veličine prebivališta ispitanika i postojanja recentne imunizacijske povijesti. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora). Dodatna post-hoc analiza

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	12.605	2	.002
Likelihood Ratio	13.552	2	.001
N of Valid Cases	1084		

	α	Bonferroni	Tip_prebivalist			Total
			grad, između 20 000 i 100 000 stanovn	grad, više od 100 000 stanovnika	općina/grad, do 20 000 stanovnika	
Imuniz_povijest	DA	Count	32	107	51	190
		Expected Count	51.4	90.8	47.9	190.0
		% within Tip_prebivalist	10.9%	20.7%	18.7%	17.5%
		Adjusted Residual	-3.5	2.6	0.6	
		korigirana p-vrijednost	0.0005	0.0095	0.5622	
	NE	Count	261	411	222	894
		Expected Count	241.6	427.2	225.1	894.0
		% within Tip_prebivalist	89.1%	79.3%	81.3%	82.5%
		Adjusted Residual	3.5	-2.6	-0.6	
		korigirana p-vrijednost	0.0005	0.0095	0.5622	
Total	Count	293	518	273	1084	
	Expected Count	293.0	518.0	273.0	1084.0	
	% within Tip_prebivalist	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Prilog 26. χ^2 test (varijable stručne spreme ispitanika (bez NKV zbog premalog uzorka) i postojanja recentne imunizacijske povijesti. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora). Dodatna post-hoc analiza

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	11.865	3	.008
Likelihood Ratio	12.006	3	.007
N of Valid Cases	1079		

	α	Bonferroni	Strucna_sprema				Total
	0.05	0.00625	SSS	student	VÅS	VSS	Total
Imuniz_povijest DA	Count	40	12	20	117	189	
	Expected Count	51.5	17.2	24.7	95.6	189.0	
	% within Strucna_sprema	13.6%	12.2%	14.2%	21.4%	17.5%	
	Adjusted Residual	-2.1	-1.4	-1.1	3.4		
	korigirana p-vrijednost	0.0386	0.1499	0.2643	0.0006		
NE	Count	254	86	121	429	890	
	Expected Count	242.5	80.8	116.3	450.4	890.0	
	% within Strucna_sprema	86.4%	87.8%	85.8%	78.6%	82.5%	
	Adjusted Residual	2.1	1.4	1.1	-3.4		
	korigirana p-vrijednost	0.0386	0.1499	0.2643	0.0006		
Total	Count	294	98	141	546	1079	
	Expected Count	294.0	98.0	141.0	546.0	1079.0	
	% within Strucna_sprema	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Prilog 27. χ^2 test (varijable stava o praksi cijepljenja u ljekarnama u RH i postojanja recentne imunizacijske povijesti. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

		Praksa_cijep		Total
		DA	NE	Total
Imuniz_povijest DA	Count	120	70	190
	Expected Count	77.1	112.9	190.0
NE	Count	320	574	894
	Expected Count	362.9	531.1	894.0
Total	Count	440	644	1084
	Expected Count	440.0	644.0	1084.0

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	48.655	1	.000		
Continuity Correction	47.527	1	.000		
Likelihood Ratio	47.862	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	1084				

Prilog 28. χ^2 test (varijable odabira ljekarne za posjet i postojanja recentne imunizacijske povijesti. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

			Imuniz_povijest		Total
			DA	NE	
Odabir_ljekarne	Kvartovsku	Count	95 ^a	360 ^b	455
		Expected Count	79.8	375.2	455.0
	Nije mi bitno, samo da je usput	Count	95 ^a	534 ^b	629
		Expected Count	110.2	518.8	629.0
Total		Count	190	894	1084
		Expected Count	190.0	894.0	1084.0

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.093	1	.014		
Continuity Correction	5.700	1	.017		
Likelihood Ratio	6.032	1	.014		
Fisher's Exact Test				.015	.009
N of Valid Cases	1084				

Prilog 29. χ^2 test (varijable odabira ljekarne za posjet i postojanja recentne imunizacijske povijesti, uzorak bez zdravstvenih djelatnika. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

			Imun_povijest		Total
			DA	NE	
Odabir_ljekarne	Kvartovsku	Count	57 ^a	272 ^b	329
		Expected Count	46.9	282.1	329.0
	Nije mi bitno, samo da je usput	Count	64 ^a	456 ^b	520
		Expected Count	74.1	445.9	520.0
Total		Count	121	728	849
		Expected Count	121.0	728.0	849.0

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.151	1	.042		
Continuity Correction	3.751	1	.053		
Likelihood Ratio	4.080	1	.043		
Fisher's Exact Test				.044	.027
N of Valid Cases	849				

Prilog 30. χ^2 test (varijable spola i očekivanog postojanja imunizacijske budućnosti nakon potencijalne implementacije prakse cijepljenja u ljekarnama. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

Spol	Žens	Imun_bud		Total	
		IMA	NEMA		
		Count	241 ^a	561 ^b	802
		Expected Count	274.5	527.5	802.0
	Mušk	Count	130 ^a	152 ^b	282
		Expected Count	96.5	185.5	282.0
Total		Count	371	713	1084
		Expected Count	371.0	713.0	1084.0

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	23.873	1	.000		
Continuity Correction	23.165	1	.000		
Likelihood Ratio	23.257	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	1084				

Prilog 31. χ^2 test (varijable rada u zdravstvu i očekivanog postojanja imunizacijske budućnosti nakon potencijalne implementacije prakse cijepljenja u ljekarnama. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

Zdravstv_dj	DA	Imun_bud		Total	
		IMA	NEMA		
		Count	104 ^a	131 ^b	235
		Expected Count	80.4	154.6	235.0
	NE	Count	267 ^a	582 ^b	849
		Expected Count	290.6	558.4	849.0
Total		Count	371	713	1084
		Expected Count	371.0	713.0	1084.0

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	13.409	1	.000		
Continuity Correction	12.846	1	.000		
Likelihood Ratio	13.057	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	1084				

Prilog 32. χ^2 test (varijable zdravstvenog stanja i očekivanog postojanja imunizacijske budućnosti nakon potencijalne implementacije prakse cijepljenja u ljekarnama. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

Zdravstv_stat	Kronični bolesn	Count	Imun_bud		Total
			IMA	NEMA	
		61 ^a	62 ^b		123
		Expected Count	42.1	80.9	123.0
	Zdrava osoba	Count	310 ^a	651 ^b	961
		Expected Count	328.9	632.1	961.0
Total		Count	371	713	1084
		Expected Count	371.0	713.0	1084.0

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	14.557	1	.000		
Continuity Correction	13.797	1	.000		
Likelihood Ratio	13.919	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	1084				

Prilog 33. χ^2 test (varijable dobi ispitanika i očekivanog postojanja imunizacijske budućnosti nakon potencijalne implementacije prakse cijepljenja u ljekarnama. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora). Dodatna post-hoc analiza

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	47.132	4	.000
Likelihood Ratio	45.319	4	.000
N of Valid Cases	1084		

	α	Bonferroni	Dob					Total		
			18 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 64	65 ili stariji od 65			
Imun_bud	0.05	0.005	IMA	Count	114	115	69	50	23	371
			Expected Count	107.1	142.0	78.4	33.2	10.3	371.0	
			% within Dob	36.4%	27.7%	30.1%	51.5%	76.7%	34.2%	
			Adjusted Residual	1.0	-3.6	-1.5	3.8	5.0		
			korigirana p-vrijednost	0.331	0.000	0.141	0.000	0.000		
	NEMA	Count	199	300	160	47	7	713		
		Expected Count	205.9	273.0	150.6	63.8	19.7	713.0		
		% within Dob	63.6%	72.3%	69.9%	48.5%	23.3%	65.8%		
		Adjusted Residual	-1.0	3.6	1.5	-3.8	-5.0			
		korigirana p-vrijednost	0.331	0.000	0.141	0.000	0.000			
Total	Count	313	415	229	97	30	1084			
	Expected Count	313.0	415.0	229.0	97.0	30.0	1084.0			
	% within Dob	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%			

Prilog 34. χ^2 test (varijable regije prebivališta ispitanika i očekivanog postojanja imunizacijske budućnosti nakon potencijalne implementacije prakse cijepljenja u ljekarnama. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora). Dodatna post-hoc analiza

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	23.729	4	.000
Likelihood Ratio	24.945	4	.000
N of Valid Cases	1084		

	α	Bonferroni	Regija					Total
			Grad Zagreb	Istočna Hrvatska	Južno primorje	Sjeverna i središnja Hrvatska	Sjeverno primorje i gorska Hrvatska	
Imun_bud	IMA	Count	178	41	37	85	30	371
		Expected Count	150.9	39.0	61.9	84.5	34.6	371.0
		% within Regija	40.4%	36.0%	20.4%	34.4%	29.7%	34.2%
		Adjusted Residual	3.5	0.4	-4.3	0.1	-1.0	
		korigirana p-vrijednost	0.000	0.679	0.000	0.944	0.314	
	NEMA	Count	263	73	144	162	71	713
		Expected Count	290.1	75.0	119.1	162.5	66.4	713.0
		% within Regija	59.6%	64.0%	79.6%	65.6%	70.3%	65.8%
		Adjusted Residual	-3.5	-0.4	4.3	-0.1	1.0	
		korigirana p-vrijednost	0.000	0.679	0.000	0.944	0.314	
Total	Count	441	114	181	247	101	1084	
	Expected Count	441.0	114.0	181.0	247.0	101.0	1084.0	
	% within Regija	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Prilog 35. χ^2 test (varijable veličine prebivališta ispitanika i očekivanog postojanja imunizacijske budućnosti nakon potencijalne implementacije prakse cijepljenja u ljekarnama. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora). Dodatna post-hoc analiza

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	11.793	2	.003
Likelihood Ratio	11.928	2	.003
N of Valid Cases	1084		

	α	Bonferroni	Tip_prebivalist			Total	
			grad, između 20 000 i 100 000 stanovn	grad, više od 100 000 stanovnika	općina/grad, do 20 000 stanovnika		
Imun_bud IMA	0.05	0.008333333	Count	80	202	89	371
			Expected Count	100.3	177.3	93.4	371.0
			% within Tip_prebivalist	27.3%	39.0%	32.6%	34.2%
			Adjusted Residual	-2.9	3.2	-0.7	
			korigirana p-vrijednost	0.003	0.002	0.513	
NEMA			Count	213	316	184	713
			Expected Count	192.7	340.7	179.6	713.0
			% within Tip_prebivalist	72.7%	61.0%	67.4%	65.8%
			Adjusted Residual	2.9	-3.2	0.7	
			korigirana p-vrijednost	0.003	0.002	0.513	
Total			Count	293	518	273	1084
			Expected Count	293.0	518.0	273.0	1084.0
			% within Tip_prebivalist	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Prilog 36. χ^2 test (varijable stručne spreme ispitanika i očekivanog postojanja imunizacijske budućnosti nakon potencijalne implementacije prakse cijepljenja u ljekarnama. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora). Dodatna post-hoc analiza

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	11.437	3	.010
Likelihood Ratio	11.580	3	.009
N of Valid Cases	1079		

	α	Bonferroni	Strucna_sprema				Total
	0.05	0.00625	SSS	student	VÅS	VSS	
Imun_bud	IMA	Count	82	38	41	208	369
		Expected Count	100.5	33.5	48.2	186.7	369.0
		% within Strucna_sprema	27.9%	38.8%	29.1%	38.1%	34.2%
		Adjusted Residual	-2.7	1.0	-1.4	2.7	
		korigirana p-vrijednost	0.00752	0.31646	0.16924	0.00631	
	NEMA	Count	212	60	100	338	710
		Expected Count	193.5	64.5	92.8	359.3	710.0
		% within Strucna_sprema	72.1%	61.2%	70.9%	61.9%	65.8%
		Adjusted Residual	2.7	-1.0	1.4	-2.7	
		korigirana p-vrijednost	0.00752	0.31646	0.16924	0.00631	
Total	Count	294	98	141	546	1079	
	Expected Count	294.0	98.0	141.0	546.0	1079.0	
	% within Strucna_sprema	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Prilog 37. χ^2 test (varijable postojanja recentne imunizacijske povijesti roditelja i postojanja recentne imunizacijske povijesti maloljetnog djeteta. Nul hipoteza: ne postoji razlika u distribuciji odgovora)

		Djeca_imun_povijest		Total	
		DA	NE		
Roditelj_imun_povijest	DA	Count	42 _a	41 _b	83
		Expected Count	8.0	75.0	83.0
	NE	Count	13 _a	478 _b	491
		Expected Count	47.0	444.0	491.0
Total	Count	55	519	574	
	Expected Count	55.0	519.0	574.0	

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	188.454	1	.000		
Continuity Correction	182.959	1	.000		
Likelihood Ratio	127.414	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	574				

Temeljna dokumentacijska kartica

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

JAVNO LJEKARNIŠTVO U REPUBLICI HRVATSKOJ KAO POTENCIJALNO MJESTO CIJEPLJENJA PROTIV GRIPE

Marin Tušinec

SAŽETAK

Gripa predstavlja jedno od globalno najučestalijih oboljenja. Godišnje zahvati oko milijardu svjetskog stanovništva, uzrokujući opasne komplikacije u njih 3 do 5 milijuna te rezultirajući s 290 000 do 650 000 smrtnih slučajeva. Humani imunološki sustav teško stječe potpunu imunost na virus jer isti kontinuirano mijenja svoju antigensku strukturu, što predstavlja veliki problem kako u razvoju antiviralnih lijekova, u kojih je značajna pojavnost rezistencije na djelovanje, tako i u razvoju cjepiva, koja se svake godine moraju prilagoditi očekivanom cirkulirajućem soju. Cijepljenje ostaje najučinkovitija metoda borbe protiv virusa gripe, a posebno se preporučuje rizičnim grupacijama. Nažalost, cjepni obuhvati protiv gripe vrlo su niski u svijetu. U svrhu povećanja cjepnih obuhvata mnoge su svjetske države tijekom posljednjih godina implementirale mogućnost imunizacije protiv gripe u javnim ljekarnama, a takav se potez pokazao pozitivnim. Republika Hrvatska po pitanju slabih cjepnih obuhvata nije iznimka, a cijepljenje protiv gripe u javnim ljekarnama nije zakonski omogućeno. Ovaj rad ispituje mišljenje hrvatskih građana o cijepljenju protiv gripe u ljekarnama, te razmatra posljedice potencijalne implementacije takve prakse. Istraživanje je izvršeno online i fizičkim anketnim upitnikom, a reprezentativnost uzorka je upitna. Ispitivana je prošlost ispitanika u vidu cijepljenja protiv gripe te očekivano ponašanje u slučaju implementacije cijepljenja u ljekarnama. Rezultati su pozitivni u svim kategorijama ispitanika i na ispitanom se uzorku procjenjuje povećanje cjepnog obuhvata protiv gripe u rasponu od 13,33 – 17,07%. Radom su ispitana i određena svojstva ispitivanog uzorka. Pronađeno je kako trećina ispitanika ne smatra cjepiva potrebnim za zaštitu javnog zdravlja, što govori o potrebi bolje edukacije građanstva. Otkriveni su veći protu-vakcinacijski stavovi kod stanovnika primorske hrvatske, srednjih dobnih kategorija, ženskog spola i nižih razina stručnih sprema. Pronađeno je kako osobe s tendencijom podvrgavanja sezonskom cijepljenju statistički imaju više povjerenja u ljekarnika kao zdravstvenog djelatnika. Vodeći se rezultatima ovog rada i indicijama proizašlima iz istog, struka bi trebala naručiti statistički jače istraživanje kojim bi se nedvojbeno utvrdila stopa povjerenja građana u hrvatske ljekarnike.

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

Rad sadrži: 96 stranica, 30 grafičkih prikaza, 18 tablica i 95 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Cijepljenje, gripa, javno ljekarništvo, anketa

Mentor: **dr. sc. Petra Turčić**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **dr. sc. Petra Turčić**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

dr. sc. Zrinka Rajić, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

dr. sc. Erim Bešić, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2019.

Basic documentation card

Diploma thesis

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department for Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

COMMUNITY PHARMACIES IN THE REPUBLIC OF CROATIA AS POTENTIAL SITE OF INFLUENZA VACCINATION

Marin Tušinec

SUMMARY

Flu is one of the most prevalent diseases globally. It affects around one billion of the world's population annually, causing dangerous complications in 3 to 5 million cases, resulting in 290 000 to 650,000 deaths. It is difficult for the human immune system to acquire complete immunity to the virus because it constantly changes its antigenic structure. This poses a major problem both in the development of antiviral drugs, in which the presence of resistance to action is significant, and in the development of vaccines, which are tailored each year to the expected circulating strain. Vaccination remains the most effective method of combating influenza virus, and is especially recommended for at-risk groups. Unfortunately, vaccination coverages are very low in the world. In order to increase coverage, many countries have implemented the possibility of influenza immunization in public pharmacies in recent years, and such actions have proved positive. The Republic of Croatia is not an exception to the low coverage rates, and vaccination against influenza in public pharmacies is not legally possible. This paper examines the opinion of Croatian citizens on influenza vaccination in pharmacies and also examines the consequences of the potential implementation of such a practice. The survey was conducted through an online and printed questionnaire. The representativeness of the sample is questionable. The respondents' past was examined in the form of influenza vaccination and the expected behavior in the case of pharmacy vaccination implementation. The results are positive in all categories of subjects and, within the various subpopulations in the examined sample, increase in influenza coverage in the range of 13.33 - 17.07% is estimated. The paper also examined the properties of the test sample. One third of the respondents were found not to consider vaccines necessary for public health protection, which indicates the need for better education of citizens. Higher anti-vaccination attitudes have been found in coastal Croatian, middle-aged, female respondents, and respondents with lower-levels of education. Persons with a tendency to take seasonal vaccination were found to have more confidence in the pharmacist as a healthcare professional. Based on the results of this paper, the profession should consider conducting statistically stronger research in order to undoubtedly determine the rate of citizens' confidence in Croatian pharmacists.

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

Thesis includes: 96 pages, 30 figures, 18 tables and 95 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Vaccination, influenza, community pharmacy, survey

Mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Zrinka Rajić, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Erim Bešić, Ph.D., Assistant Professor, University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

The thesis was accepted: September 2019.