

Utvrđivanje terapijskih problema tijekom Stručnog osposobljavanja za ljekarnike u pacijenata koji u terapiji imaju lijek za liječenje boli

Šain, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:777502>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

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



Marija Šain

**Utvrdjivanje terapijskih problema tijekom Stručnog
osposobljavanja za ljekarnike u pacijenata koji u
terapiji imaju lijek za liječenje boli**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primjenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić.

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić na pruženoj prilici za izradu ovog rada. Hvala Vam na stručnom vodstvu, izdvojenom vremenu, strpljenju i svim savjetima!

Hvala mojim kolegicama, ali prije svega jako vrijednim prijateljicama, posebno Tei, Vidi, Tini i Petri. Hvala na svakoj pruženoj riječi potpore i ohrabrenja onda kada je bilo najteže. Uljepšale ste mi ovih pet godina i mogu biti zahvalna što vas imam kraj sebe za cijeli život!

Hvala mojoj Ivi, Marti i Giti koje su uvijek tu za mene. Hvala na svakoj riječi poticaja, strpljenju i razumijevanju za svaku odbijenu kavu i druženje. Sve ćemo nadoknaditi!

Last but not least, najveća hvala mojoj obitelji, nepresušnom izvoru ljubavi, podrške i utjehe. Vaš ponos i vjera u mene su moja najveća snaga. Bez vas, ništa ne bi bilo moguće!

Volim vas najviše!

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Terapijski problemi.....	2
1.1.1.Kategorizacija terapijskih problema	3
1.2. Terapija boli.....	5
1.2.1. Terapijski problemi pri primjeni analgetika i NSAID.....	7
1.3. Uloga ljekarnika u liječenju boli.....	9
2. OBRAZLOŽENJE TEME	12
3. MATERIJALI I METODE.....	14
4.REZULTATI.....	17
4.1. Opće karakteristike pacijenata	18
4.2. Terapijski problemi.....	24
4.3. Interakcije lijekova	29
5.RASPRAVA.....	36
5.1. Opće karakteristike pacijenata	37
5.2. Terapijski problemi.....	39
5.2.1. Sigurnost	40
5.2.2. Indikacija	42
5.2.3. Suradljivost.....	44
5.2.4. Učinkovitost.....	45
5.3. Interakcije.....	47
5.4. Terapijski problemi vezani uz primjenu analgetika.....	49
5.5. Nedostatci i ograničenja metode	51
6. ZAKLJUČCI.....	52
7. LITERATURA.....	55
8. SAŽETAK/SUMMARY.....	62
9. PRILOZI	65
10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

Ljekarnička djelatnost posljednjih tridesetak godina doživljava brojne promjene i postaje sve složenija. Sve veći broj novih i skupih lijekova, pojava novih bolesti koje zahtijevaju dugotrajno liječenje, produljenje životnog vijeka, a time i starenje populacije, pred zdravstvene djelatnike stavljaju brojne izazove (Jakševac Mikša, 2002). Javni ljekarnici, često definirani kao „najdostupniji zdravstveni djelatnici“ predstavljaju zadnju kariku u lancu zdravstvene skrbi prije početka farmakoterapije. Prema Zakonu o ljekarništvu njihova uloga osim opskrbe i izrade lijekova te opskrbe medicinskim proizvodima uključuje i provođenje ljekarničke skrbi. Da bi se ljekarnička skrb uspješno provodila nužan je individualan pristup svakom pacijentu, a prvi korak uključuje identificiranje potencijalnih i aktualnih terapijskih problema. Cilj ovakvog pristupa je postići bolji farmakoterapijski učinak i racionalniju primjenu lijekova čime se poboljšava kvaliteta života pacijenta, ali i dokazano, smanjuju troškovi u zdravstvenom sustavu (Toklu i Husain, 2013).

1.1. Terapijski problemi

Farmakoterapija, odnosno primjena lijekova, predstavlja temelj liječenja većine bolesti. Osim što im je uloga prevenirati i liječiti, lijekovi vrlo često mogu biti izvor morbiditeta i mortaliteta (Hepler i Strand., 1990). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), više od polovice lijekova se prepisuje, izdaje ili prodaje neprimjereno, a polovica pacijenata ih uzima na pogrešan način (Ofori-Asenso i Agyeman, 2016). Kako bi postigli racionalnu primjenu lijekova koja podrazumijeva „primjenu pravog lijeka u skladu s kliničkom potrebom pacijenta, u odgovarajućoj dozi, kroz odgovarajuće vrijeme i po najprihvatljivijoj cijeni za pojedinca i društvo“, potrebna je uključenost svih zdravstvenih djelatnika pa tako i ljekarnika (Religioni i Pakulska, 2020). Danas se sve više govori o konceptu ljekarničke skrbi kojim se želi unaprijediti primjena lijekova, smanjiti neželjeni učinci povezani njihovom primjenom i poboljšati ishodi liječenja. U središtu takvog pristupa je procjenjivanje potreba pacijenta vezanih uz lijekove te utvrđivanje terapijskih problema. Prema definiciji Cipolle i suradnika, terapijski problem je „ nepoželjan događaj, iskustvo bolesnika koje uključuje, ili se sumnja da uključuje terapiju lijekovima, interferira s postizanjem željenih učinaka terapije i uključuje profesionalnu prosudbu za njegovo rješavanje“ (Cipolle i sur., 2012) . Da bi se nešto definiralo kao terapijski problem moraju biti zadovoljena dva uvjeta: 1) pacijent je doživio ili postoji vjerojatnost da će doživjeti neki

neželjeni učinak, 2) neželjeni učinak mora imati prepoznatljiv ili sumnjičav odnos s terapijom lijekova (Strand i sur., 1990).

Pojam *terapijski problem* uključuje pojmove medikacijska pogreška, neželjeni štetni događaj i neželjena štetna reakcija (Kaufmann i sur., 2015). Medikacijska pogreška označava neželjenu i štetnu posljedicu liječenja lijekovima, nastalu propustom u medikacijskom ciklusu koji obuhvaća propisivanje, pripremu, distribuciju te primjenu lijekova (Williams, 2007). Neželjeni štetni događaj nastaje za vrijeme liječenja lijekom, ali ne mora biti u uzročno-posljedičnoj vezi s uzimanjem lijeka, dok neželjena štetna reakcija uključuje bilo koji odgovor na lijek koji je štetan i nenamjeran, a koji se javlja u dozama koje su uobičajene kod ljudi za profilaksu, liječenje ili dijagnozu. Terapijski problem može se pojaviti u bilo kojoj fazi liječenja, a s obzirom da ih se većina može prevenirati, važno je poznavati rizične čimbenike koji povećavaju vjerojatnost za nastanak istih. Prema literaturnim podacima, kao najvažniji rizični čimbenici navedeni su starija životna dob, prisutnost 4 ili više komorbiditeta, primjena lijekova uske terapijske širine kao i njihova renalna eliminacija, polifarmacija (4 ili više lijeka u terapiji), smanjena bubrežna funkcija, primjena oralnih antikoagulansa i diuretika te neadherencija pacijenta (Kaufmann i sur., 2015).

1.1.1. Kategorizacija terapijskih problema

Postoji niz različitih kategorizacija terapijskih problema, a neke od njih su ABC sistem, ASHP klasifikacija, Hepler/Strand, Cipolle i sur, Krska, Granada consensus, PCNE (Divya i sur., 2020). Uz manje iznimke, svaka od njih nastoji utvrditi opravdanost *indikacije*, *učinkovitost* i *sigurnost* lijeka, te *suradljivost* pacijenta. Navedene četiri kategorije moraju biti zadovoljene ako govorimo o racionalnoj primjeni lijekova. U procesu identifikacije terapijskih problema uvijek se prvo ispituje da li je lijek indiciran za određeno stanje, potom se gleda da li je učinkovit i siguran, a tek na kraju se procjenjuje pacijentova suradljivost (Cipolle i sur., 2012). U nastavku će detaljnije biti opisana klasifikacija od Cipolle i sur. budući je ona korištena u izradi ovog rada (Tablica 1.).

Navedena klasifikacija obuhvaća ukupno sedam kategorija terapijskih problema pri čemu se prvih šest odnosi na kliničke probleme koje pacijent doživi zbog utjecaja lijeka na njegovo zdravlje, dok se sedma kategorija odnosi se na pacijentovu spremnost ili sposobnost da primjenjuje određeni lijek. Prve dvije kategorije povezane su s problemom indikacije, treća i

četvrta s učinkovitost lijeka, peta i šesta sa sigurnosti i sedma sa suradljivosti pacijenta. Uz svaku kategoriju naveden je i niz mogućih uzroka terapijskih problema budući se nijedan terapijski problem ne može riješiti niti prevenirati ako nam njegov uzrok nije jasan. Ova klasifikacija nije specifična za pojedinu skupinu lijekova, medicinsku uslugu, razinu obrazovanja osobe koja provodi ljekarničku skrb ili pojedinu grupu pacijenata, stoga je primjenjiva na sve pacijente neovisno o dobi, stanju bolesti, hospitalizaciji, planu liječenja i slično (Cipolle i sur., 2012).

Tablica 1. Terapijski problemi i njihovi uzroci preuzeti od Cipolle i sur.

VRSTA TERAPIJSKOG PROBLEMA	MOGUĆI UZROCI TERAPIJSKOG PROBLEMA
1. NEPOTREBNA TERAPIJA (INDIKACIJA)	1. Nema medicinske indikacije 2. Ovisnost 3. Nefarmakološke mjere prikladnije 4. Duplikacije terapije 5. Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći
2. POTREBA ZA UVOĐENJEM DODATNE TERAPIJE (INDIKACIJA)	6. Neliječeno stanje 7. Potreba za sinergističkim djelovanjem 8. Potreba za prevencijom
3. NEUČINKOVITI LIJEK (UČINKOVITOST)	9. Neprikladan oblik lijeka 10. Prisutna kontraindikacija 11. Pacijentovo stanje ne reagira na lijek 12. Lijek nije indiciran za to stanje 13. Dostupan je učinkovitiji lijek
4. PRENISKA DOZA (UČINKOVITOST)	14. Neučinkovita doza (preniska) 15. Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na prenisku dozu) 16. Prerijetka učestalost primjene lijeka 17. Prekratko trajanje primjene lijeka 18. Neispravno čuvanje lijeka 19. Neodgovarajući put primjene 20. Interakcija koja dovodi do smanjenja koncentracije lijeka što dovodi do izostanka učinka lijeka (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
5. NUSPOJAVA LIJEKA	21. Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan

(SIGURNOST)	za dozu 22. Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike 23. Interakcija koja dovodi do nuspojave koja nije ovisna o dozi lijeka 24. Neodgovarajući put primjene lijeka 25. Alergijska reakcija 26. Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza iv primjena lijeka)
6. PREVISOKA DOZA (SIGURNOST)	27. Previsoka doza 28. Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na previsoku dozu) 29. Prečesta primjena lijeka 30. Predugo trajanje primjene lijeka 31. Interakcija koja dovodi do povećanja koncentracije lijeka što rezultira toksičnošću (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
7. SURADLJIVOST	32. Lijek nije dostupan 33. Pacijent si ne može priuštiti lijek 34. Pacijent zaboravlja 35. Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek 36. Pacijent ne razumije upute 37. Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan

1.2. Terapija boli

Prema definiciji Međunarodne udruge za proučavanje boli „ Bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva.“ (www.iasp-pain.org). Prema duljini trajanja dijeli se na akutnu i kroničnu. Ukoliko se ne liječi ili je liječenje neadekvatno mogu nastati trajne posljedice i akutna bol prijeći u kroničnu. S obzirom na mehanizam nastanka, bol se klasificira na nociceptivnu koja može biti somatska ili visceralna te neuropatsku bol. Terapija boli uključuje primjenu nefarmakoloških i farmakoloških mjera, a cilj je ublažiti bol ili je potpuno ukloniti. S obzirom da je bol subjektivni doživljaj samo liječenje mora biti individualno, a uvijek se započinje s lijekovima

najslabijeg djelovanja koji se u ovisnosti o odgovoru pacijenta mogu zamijeniti onim jačim (www.plivazdravlje.hr.). 1986. godine, Svjetska zdravstvena organizacija izdala je preporuke za liječenje karcinomske boli u vidu trostupanjske ljestvice koja je kasnije preuzeta i za liječenje ostalih vrsta boli. Glavne skupine lijekova prema ATK koje se koriste za liječenje boli su nesteroidni protuupalni lijekovi (M skupina) i analgetici (N skupina) u koje spadaju opioidni agonisti te ostali analgetici (paracetamol, metamizol, acetilsalicilna kiselina).

NSAID (nesteroidni protuupalni lijek) posjeduju analgetsko, antipiretsko i protuupalno djelovanje i ključni su lijekovi za liječenje boli i upale kod reumatskih oboljenja. Mehanizam djelovanja temelji se na inhibiciji sinteze prostaglandina blokiranjem enzima ciklooksigenaze. U organizmu čovjeka razlikujemo dvije izoforme navedenog enzima, COX 1 i COX 2, stoga navedene lijekove razlikujemo prema afinitetu i selektivnosti za pojedinu izoformu enzima. S obzirom na uključenost prostaglandina u brojne fiziološke funkcije, inhibicija njihove sinteze povezuje se s brojnim nuspojavama. Mogu se primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s opioidima kod jakih bolova (Francetić i sur., 2015).

Opioidni analgetici koriste se za liječenje umjerene do jake i vrlo jake boli. Djeluju vezanjem za opioidne receptore (μ , κ , δ) od kojih većinu analgetskih, ali i neželjenih učinaka ostvaruju vezanjem za μ receptor. Prema farmakodinamskim svojstvima dijelimo ih na snažne agoniste, blage do umjerene agoniste, opioide s miješanim učinkom na receptore i ostale opioide (tramadol). Primjenom ovih analgetika može doći do razvoja tolerancije i fizičke ovisnosti. Tolerancija označava da ponovnom primjenom lijeka dolazi do smanjenja učinka stoga treba primijeniti veću dozu kako bi se postigao jednak učinak. Zbog razvoja fizičke ovisnosti, opioidne analgetike treba postupno ukidati iz terapije kako bi se izbjegao nastanak sindroma ustezanja. Zbog značajnih nuspojava NSAID, opioidni analgetici često se propisuju u terapiji kronične boli, posebice kod starijih pacijenata (Mimica Matanović, 2014).

Osim navedenih skupina lijekova, u analgetske svrhe koriste se i tzv. adjuvanti analgetici u koje spadaju antiepileptici (gabapentin, pregabalin, karbamazepin), antidepresivi (duloksetin, venlafaksin) te lokalni anestetici.

1.2.1. Terapijski problemi pri primjeni analgetika i NSAID

Analgetici odnosno NSAID predstavljaju kamen temeljac u liječenju i ublažavanju boli, a ujedno su i jedna od najčešće korištenih skupina lijekova. Iako su neophodni za poboljšanje kvalitete života pacijenata, njihova upotreba često se povezuje s brojnim neželjenim učincima (Maldonado, ured., 2017). S obzirom na njihovu veliku brojnost i dostupnost kao receptnih i bezreceptnih lijekova, važno je poznavati koje opasnosti i terapijske probleme mogu izazvati kako bi kod svakog pacijenta postigli maksimalnu učinkovitost i sigurnost primjene. Provedena su brojna istraživanja čiji je cilj bio identificirati terapijske probleme pacijenata, a vrlo često se upravo analgetici i NSAID nalaze među lijekovima koji uzrokuju najviše terapijskih problema. Tako je 2014. godine u Etiopiji provedeno istraživanje na hospitaliziranim pacijentima gdje je ustanovljeno da su NSAID bili treća po redu skupina lijekova koja je uzrokovala najviše terapijskih problema (Belayneh i sur., 2018). Pacijenti vrlo često podcjenjuju rizike povezane s upotrebom bezreceptnih lijekova, međutim njihova nepravilna uporaba zbog nedostatka znanja potrošača može dovesti do ozbiljnih posljedica. 2019. godine provedeno je istraživanje u javnim ljekarnama Finske čiji je cilj bio identificirati terapijske probleme povezane primjenom OTC lijekova i preparata (Ylä-Rautio i sur., 2020). Rezultati pokazuju da su paracetamol i NSAID, među kojima najviše ibuprofen, uzrokovali više od 25% terapijskih problema. Najčešći problemi vezani uz primjenu NSAID bili su interakcija s propisanom terapijom te duplikacija terapije, dok su problemi vezani uz primjenu paracetamola bili prekoračenje doze i duplikacija terapije. Iako je paracetamol lijek izbora kod većine pacijenata uključujući trudnice, djecu i starije osobe, valja imati na umu posljedice koje može izazvati ako se ne koristi racionalno. Najznačajnija opasnost vezana uz njegovu primjenu je hepatotoksičnost stoga se kod osoba s oštećenjem jetre ili kroničnih alkoholičara mora primjenjivati uz strogi nadzor. Statistika pokazuje da je trovanje paracetamolom najčešći uzrok akutnog zatajenja jetre u SAD-u i Europi, a također predstavlja i vodeći uzrok transplatacije jetre (Tittarelli i sur., 2017). U Švedskoj je 2009. godine paracetamol bio dostupan i izvan ljekarne što je dovelo do porasta broj otrovanja zbog čega se 2015. godine vraća isključivo na police ljekarne (Ylä-Rautio i sur., 2020).

Terapijski problemi vezani uz primjenu NSAID najčešće se odnose na njihovo štetno djelovanje na gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav. Neželjeni učinci povezani s gastrointestinalnim sustavom mogu biti neugodni simptomi poput mučnine, dispepsije, ali isto tako moguće su i ozbiljne komplikacije poput nastanka vrieda, krvarenja, perforacija i slično

(Moore i Scheiman, 2018). Približno 25% pacijenata koji kronično koriste ove lijekove će razviti peptički vrijed (Gorczyca i sur., 2016). Rizik od gastrointestinalne toksičnosti povećan je kod osoba koje u anamnezi imaju želučani ulkus, koje su starije životne dobi (> 65 godina) te koje istovremeno uzimaju antikoagulanse, kortikosteroide, visoke doze NSAID ili više različitih NSAID (Laine, 2003). Kod pacijenata s povećanim rizikom za neželjene gastrointestinalne učinke, važno je koristiti gastroprotekciju u vidu misoprostola ili inhibitora protonske pumpe (IPP). 2015. godine FDA je pojačala upozorenja vezana uz primjenu NSAID obzirom na njihovu štetnost vezanu uz kardiovaskularni sustav. Povećan rizik od trombotskih događaja, uključujući infarkt miokarda i moždani udar, u nekim je studijama procijenjen na 10 do >50%, ovisno o kojem se lijeku radi te o primijenjenoj dozi i duljini liječenja. Smatra se da približno 10 do 40% ljudi starije životne dobi (>65 godina) svakodnevno koristi neki NSAID za liječenje boli i upale (Gorczyca i sur., 2016). S obzirom na fiziološke promjene koje se događaju starenjem, te vrlo često prisutnosti više komorbiditeta i lijekova u terapiji, takvi pacijenti imaju povećan rizik za nastanak neželjenih učinaka.

Opioidni analgetici općeprihvaćeni su za liječenje jake akutne i terminalne karcinomske boli, međutim dugotrajno liječenje nemaligne kronične boli i dalje je kontroverzno obzirom na ozbiljne terapijske probleme koje vežemo uz njihovu primjenu (www.hdlb.org). Danas se sve više govori o pojmu „opiodna epidemija“ koji se odnosi na sve veći broj smrti i hospitalizacija povezanih njihovom primjenom. Osim „klasičnih“ nuspojava poput sedacije, konstipacije, mučnine, povraćanja i respiratorne depresije, koje vrlo često izazivaju, puno ozbiljniji problemi odnose se na razvoj ovisnosti, predoziranje i zlouporabu. Više od 70% ukupne smrtnosti povezane korištenjem lijekova odnosi se na primjenu opioda od čega je 30% uzrokovano predoziranjem (www.who.int). Rizični čimbenici koji dovode do predoziranja su korištenje propisanih opioda bez liječničkog nadzora, visoka propisana doza, nastavak upotrebe nakon duljeg razdoblja apstinencije, primjena uz alkohol ili drugih tvari koji potiskuju respiratornu funkciju (benzodiazepini, barbiturati, anestetici). S druge strane, zbog straha od nastanka ovisnosti kao i zlouporabe, liječnici propisuju niže doze lijekova što dovodi do problema subdoziranja i neučinkovitosti terapije ili ih pak ne propisuju čime se uskraćuje mogućnost liječenja onima kojima je to zaista potrebno (Auret i Schug, 2005). Problem terapije opiodima je i neadherentnost pacijenata zbog različitih stigmatizacija u društvu, straha od razvoja ovisnosti i svih neželjenih učinaka koji nose sa sobom (Fishman i sur., 2000). Takvim pacijentima kvaliteta života i dalje je narušena zbog neadekvatnog

liječenja boli što ih može navesti na neracionalno korištenje dostupnih OTC analgetika i NSAID u svrhu smanjenja intenziteta boli.

1.3. Uloga ljekarnika u liječenju boli

S obzirom na njihovu dostupnost, javni ljekarnici su vrlo često prve osobe kojima se pacijenti obraćaju s problemom boli. Budući da svaka bol podrazumijeva i psihičku komponentu njenog doživljaja, komunikacija s pacijentom može biti otežana. S jedne strane pacijenti žele brzo i učinkovito oslobađanje od boli, a s druge strane sama bol može izazvati uzrujanost, svadljivost, agresivnost ili pak potištenost, samosažaljenje i očaj. Uloga ljekarnika je prije svega pristupiti pacijentu s puno empatije i razumijevanja za njegovo stanje te mu objasniti svoje iskrene namjere da mu se pomogne (Grundler, 2012).

Ljekarnici se svakodnevno susreću s problemima akutne boli kao što su glavobolja, zubobolja, dismenoreja, mišićno-koštana bol, bol nakon ozljede. S obzirom na velik broj bezreceptnih lijekova dostupnih na tržištu koja imaju analgetska svojstva, odabir učinkovitog i sigurnog lijeka za pojedinog pacijenta predstavlja izazov. Kako bi postigli maksimalnu učinkovitost, a moguće neželjene učinke kao posljedicu liječenja sveli na minimum, odabir lijekova treba biti individualiziran. Prije odabira samog lijeka, ljekarnik treba postaviti određena pitanja te iz dobivenih informacija u suradnji s pacijentom izabrati najprikladniji lijek (Salduker i sur., 2019). Od iznimnog su značaja informacije o dobi pacijenta, prisutnosti određenih kroničnih bolesti kao i ostalih lijekova u terapiji. Tablica 2. prikazuje pitanja o općim karakteristikama pacijenta koja bi se trebala postaviti prije odabira terapije za ublažavanje boli.

Tablica 2. Pitanja o općim karakteristikama pacijenta prije izdavanja lijeka za ublažavanje boli (prilagođeno prema Arijana Meštrović, mag.pharm.

<http://www.inpharma.hr/index.php/news/100/20/Lijecenje-boli>)

Kome je lijek namijenjen?

**-dob i težina pacijenta / posebna skupina
(dijete, trudnica, dojilja, starija osoba)**

Prisutnost kroničnih bolesti

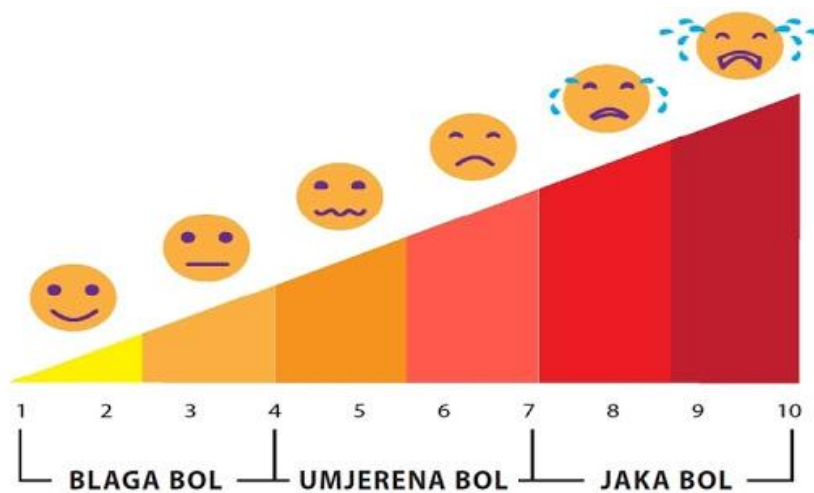
-astma

-dijabetes

-krvno-žilne bolesti (hipertenzija, zatajenje

	srca, infarkt miokarda, ...) -upalne bolesti želuca i crijeva -alergije
Postojanje trajnih oštećenja ili smanjenja funkcije	-sluznice -jetre -bubrega -gutanja
Prisutnost aktivnog krvarenja	-postoperativno -menstrualno -poremećaji koagulacije
Navike i način života	-pušenje, alkohol
Ostala terapija	-receptni i bezreceptni lijekovi -biljni preparati -dodatci prehrani

Osim općih karakteristika pacijenta, prije izdavanja lijeka ljekarnik mora saznati što više informacija i o samoj vrsti boli, mjestu i uzroku nastanka, intenzitetu, trajanju te utjecaju na svakodnevni život pacijenta (Grundler, 2012). Budući da je bol subjektivni doživljaj, ponekad je teško procijeniti njenu jačinu stoga se kao pomoć pri odabiru lijeka mogu koristiti i skale za definiranje boli. Primjer takve skale nalazi se na slici 1, a posebice je korisna kod male djece i osoba s govornim ili jezičnim poteškoćama. S obzirom da je bol vrlo često jedan od prvih simptoma brojnih bolesti, vrlo važno je pravovremeno prepoznati situaciju koja isključuje samoliječenje i zahtjeva odlazak liječniku.



Slika 1. Vizualno-analogni ljestvica (VAS)

(<https://core.ac.uk/download/pdf/198150554.pdf>)

Ljekarnici imaju bitnu ulogu i u liječenju pacijenata s kroničnom boli koja zahtjeva kontinuiranu primjenu lijekova. S obzirom na brojnost neželjenih učinaka i ostalih problema koje analgetici nose sa sobom, od iznimne je važnosti takve pacijente pratiti, procjenjivati uspješnost liječenja te stalno educirati o pravilnoj primjeni lijekova. Od posebnog značaja su pacijenti koji uz samu bol imaju i druge komorbiditete od kojih svaki zahtijeva svoju terapiju (Sourial i Lesé, 2017). Uključivanjem lijekova za ublažavanje boli povećava se rizik za nastanak terapijskih problema, stoga je uloga svih ljekarnika promicanje racionalne uporabe lijekova za liječenje boli te sprječavanje moguće intoksikacije i nuspojava. Osim savjeta vezanih uz pravilnu primjenu lijekova, ljekarnici mogu doprinijeti i davanjem savjeta vezanih uz nefarmakološke mjere, koje dokazano, povećavaju uspješnost liječenja.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Iako je uloga lijekova liječenje i prevencija bolesti, svaka primjena lijeka sa sobom nosi i određene rizike za razvoj neželjenih učinaka. Budući da terapijske probleme povezujemo s povećanim troškovima liječenja, morbiditetom, mortalitetom te smanjenom kvalitetom života pacijenata (Tefera i sur., 2020) od iznimne je važnosti pravovremeno ih prepoznati i spriječiti. Posebna su skupina pacijenti s kroničnim bolestima te brojnim komorbiditetima kojima je propisano više različitih lijekova čime se vjerojatnost nastanka neželjenih učinaka povećava.

Uz redovnu terapiju koju im propisuje liječnik, pacijenti vrlo često posežu i za brojnim bezreceptnim lijekovima i dodatcima prehrani koji osim što mogu doprinijeti zdravlju pacijenta, predstavljaju rizik za dodatne terapijske probleme. Upravo su lijekovi za liječenje boli i antipiretici najprodavaniji OTC lijekovi u Hrvatskoj (Vrcić Keglević i sur., 2016). Prema podacima HALMED-a iz 2019. godine, ibuprofen se nalazi na drugom mjestu najprodavanijih lijekova prema financijskoj potrošnji u kunama (<https://halmed.hr>). Neracionalna primjena takvih lijekova može uvelike utjecati na zdravlje pacijenta, posebice onih koji boluju od nekih kardiovaskularnih ili gastrointestinalnih bolesti.

Ljekarnik kao visokoobrazovani stručnjak u području lijekova ima ključnu ulogu u prepoznavanju, sprječavanju i rješavanju problema vezanih uz lijekove. Preduvjet za to je znanje koje se počinje stjecati za vrijeme studija, a nastavlja se tijekom cijeloga života.

Cilj ovog diplomskog rada bio je utvrditi terapijske probleme prisutne u pacijenata koji u terapiji imaju lijek za liječenje boli.

Sekundarni cilj ovog rada bio je ispitati uspješnost prepoznavanja terapijskih problema od strane studenata.

3. MATERIJALI I METODE

Ovaj diplomski rad izrađen je na temelju podataka prikupljenih od strane studenata farmacije tijekom Stručnog osposobljavanja u javnim ljekarnama Hrvatske. Podatci su prikupljeni u razdoblju od veljače do listopada 2019. godine. na temelju razgovora s pacijentima, a dokumentirani su u obrascima O1 (prilog 1) i O2 (prilog 2) koji su dostupni u sustavu e-portfolio. Obrazac O1 služi za prikupljanje medikacijske povijesti dok se u obrascu O2 navode terapijski problemi i izrađuje plan ljekarničke skrbi. Uključujući kriterij za odabir pacijenata bila je prisutnost analgetika iz skupine lijekova s djelovanjem na živčani sustav (ATK skupina N02) i/ili pripravka s protuupalnim i antireumatskim učinkom (ATK skupina M01) te dijagnoza jedne od kroničnih bolesti u kardiovaskularnom, gastrointestinalnom ili endokrinom području (navedeno u obrascu O2).

Podatci koji su korišteni za analizu uključuju opće karakteristike pacijenata (dob, spol, tjelesna masa, visina), povijest bolesti, medikacijsku povijest (receptni i bezreceptni lijekovi, dodatci prehrani), životne navike, prisutne alergije te terapijske probleme utvrđene od strane studenata u obrascu O2.

Kao izvor informacija o terapijskim indikacijama, kontraindikacijama, doziranju i načinu primjene lijeka korišteni su sažetci opisa svojstava lijeka dostupni na stranicama HALMED-a. Izvor ostalih informacija potrebnih za utvrđivanje terapijskih problema bile su dostupne smjernice za liječenje kroničnih bolesti kao i znanstveni radovi i ostali članci dostupni u literaturnim bazama podataka (Pubmed, Cochrane, Hrčak, Google Scholar).

Interakcije lijekova utvrđivane su pomoću programa Lexicomp Online (www.online.lexi.com). U analizu su bili uključeni svi receptni i bezreceptni lijekovi te dodatci prehrani. Ispitivane su interakcije stupnja C (potrebno praćenje terapije), D (potrebna intervencija u terapiji) i X (kontraindicirana primjena lijekova) pri čemu su D i X interakcije detaljnije opisane dok je interakcijama stupnja C utvrđena samo učestalost pojavljivanja.

Za klasifikaciju dijagnoza korištena je MKB-10 klasifikacija. One dijagnoze koje nisu bile detaljno navedene zbog čega se nisu mogle valjano klasificirati, nisu ulazile u statističku obradu. Za klasifikaciju lijekova korištena je ATK (Anatomska terapijska klasifikacija). Ukoliko je pacijent u terapiji imao dva lijeka koji su pod istom ATK šifrom, ali su različito dozirani (primjerice levotiroksin u dozi x i y) ili se radilo o istoj supstanci, ali u dvije različite formulacije (primjerice mesalazin tablete i čepići), u ukupan broj lijekova pribrojani su svi navedeni lijekovi.

Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat je prema formuli $\text{masa (kg)}/(\text{visina (m)})^2$. Klasifikacija pacijenata u pojedine kategorije obzirom na izračunatu vrijednost ITM napravljena je pomoću referentnih vrijednosti (tablica 3.) koje je navela Svjetska zdravstvena organizacija (www.euro.who.int). Tri pacijenta nisu imala navedenu masu i visinu stoga nisu ušli u statističku obradu računanja ITM.

Tablica 3. Nutritivni status (preuzeto od SZO)

ITM	NUTRITIVNI STATUS
<18,5	POTHRANJENOST
18,5-24,9	NORMALNA TJELESNA TEŽINA
25,0-29,9	PREKOMJERNA TJELESNA TEŽINA
30,0-34,9	PRETILOST PRVOG STUPNJA
35,0-39,9	PRETILOST DRUGOG STUPNJA
>40	PRETILOST TREĆEG STUPNJA

Kod jednog pacijenta nedostajali su podatci o datumu početka uzimanja receptnih lijekova stoga su u tom slučaju identificirani samo oni terapijski problemi za koje navedeni podatci nisu bili potrebni.

Statistička obrada podataka napravljena je u programu Microsoft Excel 2016. Formule korištene za izračun su bile: SUM, AVERAGE, COUNTIF, MIN, MAX, COUNTA, STDEV.P.

4.REZULTATI

4.1. Opće karakteristike pacijenata

U ovaj diplomski rad uključeno je ukupno 80 pacijenata koji su zadovoljili ulazni kriterij. Istraživanje je uključivalo 35 muškaraca (43,75%) i 45 žena (56,25%). Najveći broj pacijenata bio je iz kardiovaskularnog terapijskog područja (n=35, 43,75%). Prosječna starost bila je 61,88±14,96 godina. Raspon životne dobi bio je od 21-91 godina. Pacijenti su ukupno imali 329 dijagnoza. Prosječan broj dijagnoza po pacijentu iznosio je 4,11±2,18, a najveći broj pacijenata imao je broj dijagnoza u rasponu od 1-5. Ukupan broj propisanih lijekova iznosio je 465, dok je prosječan broj propisanih lijekova po pacijentu bio 5,81±3,27. Detaljan prikaz karakteristika pacijenata prikazan je u tablici 4.

Tablica 4. Opće karakteristike pacijenata

OPĆE KARAKTERISTIKE PACIJENATA		BROJ (%)
SPOL	MUŠKARCI	35 (43,75)
	ŽENE	45 (56,25)
RASPON GODINA	20-30	4 (5)
	31-40	4 (5)
	41-50	6 (7,5)
	51-60	18 (22,5)
	61-70	27 (33,75)
	71-80	13 (16,25)
	>80	8 (10)
TERAPIJSKO PODRUČJE	KARDIOVASKULARNO	35 (43,75)
	GASTROINTESTINALNO	18 (22,5)
	ENDOKRINO	27 (33,75)
BROJ KOMORBIDITETA	1-5	65 (81,25)
	6-10	14 (17,5)
	11	1 (1,25)

RECEPTNI		
BROJ LIJEKOVA	1-5	40 (50)
	6-10	33 (41,25)
	11-15	6 (7,5)
	>15	1 (1,25)
	BEZRECEPTNI	
	0-2	74 (92,5)
	3-4	6 (7,5)

U tablici 5.prikazana je raspodjela pacijenata prema ITM-u. Najveći broj pacijenata bio je u skupini prekomjerne tjelesne težine (n=36, 46,75%), dok je njih 13 spadalo u skupinu pretilih osoba.

Tablica 5. Raspodjela pacijenata po indeksu tjelesne mase

ITM	BROJ PACIJENATA (%)
NORMALNA TJELESNA TEŽINA (18,5-24,9)	28 (36,36)
PREKOMJERNA TJELESNA TEŽINA (25,9-29,9)	36 (46,75)
PRETILOST (>30)	13 (16,88)

Najveći broj dijagnoza pripada skupini bolesti cirkulacijskog sustava (n=94, 28,57%) te skupini endokrinih, nutritivskih i metaboličkih bolesti (n=87, 26,44%). Na trećem mjestu po

zastupljenosti nalaze se bolesti mišićno-koštanog sustava (n=36, 10,94%), dok je broj dijagnoza vezan uz probavni sustav n=29 (8,81%). Detaljan prikaz raspodjele prema MKB-10 prikazan je u tablici 6.

Tablica 6. Učestalost dijagnoza prema MKB-10 klasifikaciji

	MKB-10	UČESTALOST (%)
A00-B99	Određene infekcijske i parazitske bolesti	3 (0,91)
D50-D89	Bolesti krvi i krvotvornih organa i određeni poremećaji imunskog sustava	5 (1,52)
E00-E90	Endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti	87 (26,44)
F00-F99	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	20 (6,08)
G00-G99	Bolesti živčanog sustava	19 (5,78)
H00-H59	Bolesti oka i adneksa	3 (0,91)
I00-I99	Bolesti cirkulacijskog (krvnožilnog) sustava	94 (28,57)
J00-J99	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	10 (3,04)
K00-K93	Bolesti probavnog sustava	29 (8,81)
L00-L99	Bolesti kože i potkožnog tkiva	4 (1,22)
M00-M99	Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	36 (10,94)
N00-N99	Bolesti genitalno-urinarnog trakta	8 (2,43)
R0-R99	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	4 (1,22)
V01-Y98	Vanjski uzroci pobola i smrtnosti	1 (0,30)
Z00-Z99	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama	6 (1,82)

Najučestalija dijagnoza unutar skupine bolesti cirkulacijskog sustava je esencijalna hipertenzija prisutna kod 81,25% pacijenata. U skupini endokrinih, nutritivnih i metaboličkih bolesti najzastupljeniji su bili hiperkolesterolemija (n=38, 43,68%), šećerna bolest tipa 2 (n=27, 31,03%) i hipotireoza (n=13, 14,94%). Bol u donjem dijelu leđa (n=9, 25%) i osteoartritis (n=6, 16,67%) najučestaliji su u skupini bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva, dok je gastroezofagealna refluksna bolest najčešća dijagnoza skupine bolesti probavnog sustava (n=10, 34,48%).

Najčešće propisivana skupina lijekova bila je ona s djelovanjem na srce i krvožilje (n=197, 42,37%). Nakon toga slijede lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (n=89, 19,14%), lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (n=56, 12,04%) te lijekovi s djelovanjem na mišićno-koštani sustav (n=34, 7,31%). Unutar C skupine lijekova prema ATK najučestaliji su bili lijekovi s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav (n=68, 34,52%). U tablici 7. nalazi se detaljan prikaz raspodjele propisanih lijekova prema ATK. Tablica 8. prikazuje učestalost propisivanja pojedinih skupina lijekova koji djeluju na krvnožilni sustav.

Tablica 7. Raspodjela receptnih lijekova prema ATK

	ATK	N (%)
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	89 (19,14)
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	20 (4,30)
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	197 (42,37)
D	Lijekovi s djelovanjem na kožu	3 (0,65)
G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	8 (1,72)
H	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)	19 (4,09)
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)	16 (3,44)
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	3 (0,65)
M	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	34 (7,31)
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	56 (12,04)
P	Lijekovi za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima	3 (0,65)
R	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	13 (2,80)
S	Lijekovi s djelovanjem na osjetila	4 (0,86)

Tablica 8. Učestalost receptnih lijekova oznake C prema ATK

	ATK	N (%)
C01	Pripravci s učinkom na srce	5 (2,54)
C02	Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak	12 (6,09)
C03	Diuretici	15 (7,61)
C07	Blokatori beta receptora	34 (17,26)
C08	Inhibitori kalcija	18 (9,14)
C09	Pripravci koji djeluju na RAS*	68 (34,52)
C10	Lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi	45 (22,84)

*RAS-renin-angiotenzinski sustav

Lijekovi za ublažavanje bolova ukupno su propisani 42 puta, među njima najčešće nesteroidni protuupalni lijekovi (n=25, 62,5%), potom kombinacija tramadola i paracetamola, tramadol te kombinacija tramadola i deksketoprofena (Tablica 9.).

Tablica 9. Učestalost receptnih lijekova za ublažavanje boli

	Lijekovi za ublažavanje bolova	N (%)
	NSAID	25 (59,52)
M01	ibuprofen	10 (23,81)
	ketoprofen	5 (11,90)
	naproksen	3 (7,14)
	piroksikam	3 (7,14)
	diklofenak	2 (4,76)
	deksketoprofen	1 (2,38)
	etorikoksib	1 (2,38)
	Analgetici	17 (40,48)
N02	tramadol/paracetamol	13 (30,95)
	tramadol	2 (4,76)
	tramadol/deksketoprofen	2 (4,76)

Ukupan broj bezreceptnih lijekova u analiziranom uzorku je bio 113 (prosječno $1,41 \pm 0,86$ po pacijentu). Udio pacijenata koji su koristili jedan ili više bezreceptnih lijekova je bio 87,5%. Najveći broj pacijenata imao je broj bezreceptnih lijekova u rasponu od 0-2 ($n=74$, 92,5%), a najzastupljeniji su bili oni za ublažavanje boli te prevenciju kardiovaskularnih događaja. U tablici 10. nalazi se detaljan prikaz najučestalijih bezreceptnih lijekova.

Tablica 10. Prikaz najučestalijih bezreceptnih lijekova

BEZRECEPTNI LIJEK	N (%)
ibuprofen	30 (26,55)
ASK 100 mg	20 (17,70)
paracetamol	17 (15,04)
topikalni NSAID	10 (8,85)

Pacijenti u analiziranom uzorku koristili su ukupno 65 dodataka prehrani (prosječno $0,81 \pm 0,69$ po pacijentu). 66,25% pacijenata ($n=53$) je koristilo barem jedan dodatak prehrani. Najveći broj pacijenata ($n=42$, 52,5%) je imao samo jedan dodatak prehrani, među kojima je najzastupljeniji bio magnezij ($n=17$, 26,15%). U tablici 11. nalazi se prikaz raspodjele korištenih dodataka prehrani po organskim sustavima. Raspodjela po sustavima temelji se na učinku i namjeni pojedinog dodatka prehrani (primjerice probiotici su svrstani pod probavni sustav budući da su korištene one bakterijske vrste koje obnavljaju floru probavnog sustava; K2D3 kao dodatak prehrani svrstan je pod koštano-mišićni sustav budući da doprinosi zdravlju kostiju, mišića i zglobova).

Tablica 11. Zastupljenost dodataka prehrani po organskim sustavima

Vrsta dodatka prehrani	N (%)
Vitamini i minerali	32 (49,23)
Djelovanje na KV sustav	12 (18,46)

Djelovanje na koštano-mišićni sustav	6 (9,23)
Djelovanje na probavni sustav	4 (6,15)
Djelovanje na urogenitalni sustav	2 (3,08)
Djelovanje na živčani sustav	1 (1,54)
Ostalo	8 (12,31)

4.2. Terapijski problemi

Ukupno je identificirano 257 terapijskih problema. Barem jedan terapijski problem bio je prisutan kod 97,5% pacijenata (n=78). Broj terapijskih problema kretao se od 1 do 10 dok je prosječan broj po pacijentu iznosio $3,21 \pm 2,16$. Najveći broj pacijenata imao je broj terapijskih problema u rasponu od 1 do 5 (n=67, 83,75%). Studenti su prepoznali 162 terapijska problema (63,04%) od kojih je 105 bilo i ispravno kategorizirano, 36 je bilo prepoznato, ali nije korištena kategorizacija dok je njih 21 prepoznato, ali pogrešno kategorizirano (tablica 12.).

Najzastupljeniji su bili terapijski problemi vezani uz *sigurnost* (n=116, 45,14%), potom oni povezani s *indikacijom* (n=94, 36,58%), adherentnosti (n=24, 9,34%) te učinkovitosti (n=23, 8,95%). Najčešći uzrok terapijskih problema bila je *nuspojava lijeka neovisna o dozi* (n=44, 17,12%). Detaljan prikaz učestalosti pojedine kategorije terapijskih problema kao i usporedba s rezultatima studenata nalazi se u tablici 13.

Tablica 12. Uspješnost studenata u prepoznavanju i kategoriziranju terapijskih problema

	N (%)
Student je prepoznao terapijski problem i koristio kategorizaciju	105 (40,86)
Student je prepoznao terapijski problem, ali nije koristio kategorizaciju	36 (14,01)
Student je prepoznao da postoji problem, ali nije ispravno kategorizirao	21 (8,17)
Student nije prepoznao terapijski problem	95 (36,96)

Tablica 13. Učestalost terapijskih problema prema uzrocima te usporedba s rezultatima studenata

TERAPIJSKI PROBLEMI	N (%)	N (%) studenti*
1.NEPOTREBNA TERAPIJA (INDIKACIJA)	48 (18,68)	18 (7)
Nema medicinske indikacije	23(8,95)	7 (2,72)
Ovisnost	12 (4,67)	4(1,56)
Duplikacija terapije	13 (5,06)	7 (2,72)
2.POTREBA ZA UVOĐENJEM DODATNE TERAPIJE (INDIKACIJA)	46 (17,90)	5 (1,95)
Neliječeno stanje	11 (4,28)	5 (1,95)
Potreba za sinergističkim djelovanjem	15 (5,84)	0 (0)
Potreba za prevencijom	20 (7,78)	0 (0)
3.NEUČINKOVIT LIJEK (UČINKOVITOST)	8(3,11)	2 (0,78)
Prisutna kontraindikacija	1 (0,39)	1 (0,39)
Lijek nije indiciran za to stanje	2 (0,78)	0 (0)
Dostupan je učinkovitiji lijek	5 (1,95)	0 (0)
4.PRENISKA DOZA (UČINKOVITOST)	15 (5,84)	8 (3,11)
Neučinkovita doza (preniska)	9 (3,59)	2 (0,78)
Prerijetka učestalost primjene lijeka	2 (0,78)	2 (0,78)
Interakcija koja dovodi do smanjenja koncentracije lijeka što dovodi do izostanka učinka	4 (1,56)	4 (1,56)
5.NUSPOJAVA LIJEKA (SIGURNOST)	90 (35,02)	42 (16,34)
Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu	44 (17,12)	21 (8,17)
Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike	26 (10,12)	6 (2,33)
Interakcija koja dovodi do nuspojave koja nije ovisna o dozi lijeka	19 (7,39)	14 (5,45)
Alergijska reakcija	1 (0,39)	1 (0,39)
6.PREVISOKA DOZA (SIGURNOST)	26 (10,12)	14 (5,45)
Previsoka doza	2 (0,78)	1 (0,39)
Potrebno dodatno praćenje	3 (1,17)	2 (0,78)
Prečesta primjena lijeka	2 (0,78)	1 (0,39)
Predugo trajanje primjene lijeka	15 (5,84)	6 (2,33)
Interakcija koja dovodi do povećanja koncentracije lijeka što rezultira toksičnošću	4 (1,56)	4 (1,56)
7.SURADLJIVOST	24(9,34)	16 (6,23)

Pacijent zaboravlja	10(3,89)	7 (2,72)
Pacijent ne razumije upute	2 (0,78)	1 (0,39)
Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan	12 (4,67)	8 (3,11)

*u ukupan broj su uzeti samo oni terapijski problemi koje je student prepoznao i ispravno kategorizirao

Lijekovi za liječenje boli uzrokovali su ukupno 55 terapijska problema (21,4%). Najveći broj problema odnosio se na sigurnost primjene lijeka, potom na učinkovitost, indikaciju te suradljivost. Studenti su prepoznali 72,72% terapijska problema povezana s primjenom analgetika. U najveći broj problema ulazili su NSAID (74%). Detaljan prikaz raspodjele i uzroka terapijskih problema povezanih primjenom lijekova za liječenje bolinalazi se u tablici 14.

Tablica 14. Raspodjela terapijskih problema povezanih primjenom lijekova za liječenje boli

TERAPIJSKI PROBLEM	UZROK	BROJ (%*)
1. INDIKACIJA		13 (23,64)
Ovisnost	kodein	2 (3,64)
Duplikacija terapije	dva iliviše NSAID	6 (10,91)
Potreba za sinergističkim djelovanjem	dodatna terapija uz NSAID	2 (3,64)
Potreba za prevencijom	gastroprotekcija uz NSAID	3(5,45)
2. UČINKOVITOST		5 (9,09)
Prisutna kontraindikacija	NSAID (8.mjesec trudnoće)	1 (1,82)
Neučinkovita doza	tramadol/paracetamol	2(3,64)
	pregabalin	1 (1,82)
Interakcija koja dovodi do smanjenog učinka lijeka	NSAID i antihipertenziv	1 (1,82)
3. SIGURNOST		35 (63,64)
Nuspojava lijeka neovisna o dozi	NSAID (GIT nuspojave)	4 (7,27)
	tramadol/paracetamol (vrtoglavica)	1 (1,82)

Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na rizične čimbenike	NSAID ASK 500 mg	16 (29,09) 3 (5,45)
	(KV* bolesnik uz značajne GIT* probleme-GERB, ulkus, Helicobacter pylori, gastritis ili prisustvo antikoagulansa/antiagregacijskog lijeka	
Interakcija koja dovodi do nuspojave koja nije ovisna o dozi lijeka	kodein-nifedipin (glavobolja) kodein-NSAID (konstipacija) tramadol-BZD (sedacija) NSAID-ASK- antikoagulacijski/antiagregacijski lijek (podljevi) Tramadol-escitalopram (sedacija) Tramadol-duloksetin-benzerazid (konstipacija)	10 (18,18)
Prečesta primjena lijeka	tramadol/paracetamol	1 (1,82)
4. SURADLJIVOST		2 (3,64)
Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan	tramadol/paracetamol (strah od razvoja ovisnosti)	2 (3,64)

*postotak izračunat obzirom na ukupan broj terapijskih problema uzrokovan lijekovima za liječenje boli

U tablici 15. prikazani su najčešći primjeri terapijskih problema raspodijeljeni prema uzroku te njihova učestalost pojavljivanja u analiziranom uzorku.

Tablica 15. Najčešći primjeri uzroka terapijskih problema i njihova učestalost

TERAPIJSKI PROBLEMI	NAJČEŠĆI PRIMJERI UZROKA TERAPIJSKIH PROBLEMA	BROJ PROBLEMA N (%)
NEPOTREBNA TERAPIJA (INDIKACIJA)		
1.1.Nema medicinske indikacije	acetilsalicilna kiselina 100 mg	12 (4,67)
1.2.Ovisnost	benzodiazepini	4 (1,56)
1.4.Duplikacija terapije	dva ili više NSAID	6 (2,33)
	2 ACEI*	5 (1,95)
POTREBA ZA UVOĐENJEM DODATNE TERAPIJE (INDIKACIJA)		
2.6. Neliječeno stanje	GERB	2 (0,78)
	depresija	2 (0,78)
	osteoporoza	2 (0,78)
2.7. Potreba za sinergističkim djelovanjem	vitamin D (osteoporoza)	5 (1,95)
2.8.Potreba za prevencijom	probiotik (uz antibiotsku terapiju)	6 (2,33)
	acetilsalicilna kiselina 100 mg (primarna ili sekundarna prevencija KV* događaja)	4 (1,56)
NEUČINKOVITI LIJEK (UČINKOVITOST)		
3.10. Prisutna kontraindikacija	diklofenak gel (8.mjesec trudnoće)	1 (0,39)
3.12. Lijek nije indiciran za to stanje	antacid (bolovi u želucu)	2 (0,78)
3.13. Dostupan je učinkovitiji lijek	za hipertenziju nakon IM*(ACEI/ARB*, potentniji statin) ili moždanog udara (ACEI+diuretik)	3 (1,17)
4.PRENISKA DOZA (UČINKOVITOST)		
4.14. Neučinkovita doza (preniska)	tramadol/paracetamol	2 (0,78)
4.16. Prerijetka učestalost primjene lijeka	mesalazin (ulcerozni kolitis-akutizacija)	2 (0,78)
4.20. Interakcija koja dovodi do smanjenog učinka lijeka	NSAID i ACEI/diuretik	1 (0,39)
	metalni ioni i levotiroksin	1 (0,39)
	levotiroksin i oralni kontraceptiv	1 (0,39)
	esomeprazol+klopidogrel	1 (0,39)
5. NUSPOJAVA LIJEKA (SIGURNOST)		
5.21. Neželjeni učinak nevezan za dozu	ACEI (suhi kašalj)	7 (2,72)
5.22. Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike	NSAID (KV bolesnik uz značajne GIT* probleme-GERB*, ulkus, Helicobacter pylori, gastritis ili prisustvo antikoagulansa/antiagregacijskog lijeka)	16 (6,23)
5.23. Interakcija koja dovodi do nuspojave lijeka	tramadol i benzodiazepin	3 (1,17)

5.25. Alergijska reakcija	penicilin	1 (0,39)
PREVISOKA DOZA (SIGURNOST)		
6.27. Previsoka doza	levotiroksin	1 (0,39)
	Vitamin D (prevencija nedostatka)	1 (0,39)
6.28. Potrebno dodatno praćenje	statini (miopatija)	2 (0,78)
6.29. Prečesto trajanje primjene lijeka	oksimetazolin	1 (0,39)
	tramadol/paracetamol	1 (0,39)
6.30. Predugo trajanje primjene lijeka	benzodiazepini	4 (1,56)
	inhibitori protonske pumpe	4 (1,56)
6.31. Interakcija koja dovodi do povećanja koncentracije lijeka	Klaritromicin+lerkanidipin	2 (0,78)
SURADLJIVOST		
7.34. Pacijent zaboravlja	kronična terapija	10 (3,89)
7.36. Pacijent ne razumije upute	eradikcija <i>Helicobacter pylori</i>	1 (0,39)
	furosemid i nadomjestak kalija	1 (0,39)
7.37. Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan	kronična terapija	10 (3,89)

*IM-infarkt miokarda; KV-kardiovaskularni; GIT-gastrointestinalni; ACEI-inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB-blokator angiotenzinskih receptora; GERB-gastroezofagealna refluksna bolest

4.3. Interakcije lijekova

Za utvrđivanje interakcija lijekova korišten je Lexicomp program pomoću kojeg su interakcije svrstane prema kliničkoj značajnosti u kategorije C, D i X. U analizu su bili uključeni receptni i bezreceptni lijekovi te dodatci prehrani, bez obzira na učestalost primjene. Ukupno je ustanovljeno 528 interakcija od čega su najveći udio činile interakcije C kategorije (73,86 %), potom one D kategorije (23,48 %) i na posljetku X kategorije (2,65 %). Barem jedna interakcija bila je prisutna kod 71 pacijenta dok devet pacijenata nije imalo nijednu interakciju navedenih kategorija. Raspon broja interakcija kretao se od 0 do 34. Od 138 interakcija velike kliničke značajnosti (stupanj D i X), njih 56,5% uključivalo je lijek za liječenje boli.

Ukupno je zabilježeno 124 interakcija D kategorije, a bile su prisutne kod ukupno 48 pacijenata. Lijekovi koji su ulazili u najveći broj interakcija su NSAID, ASK i tramadol. U tablici 16. nalazi se detaljan prikaz interakcija lijek-lijek D kategorije zajedno s njihovim mehanizmom, potrebnom intervencijom i učestalosti.

Tablica 16. Interakcije lijek-lijek D kategorije, njihov mehanizam, potrebna intervencija i učestalost

LIJEK 1	LIJEK 2	MEHANIZAM	INTERVENCIJA	BROJ (%**)
BETA BLOKATOR*	MOKSONIDIN	pojačani učinak beta blokatora	pratiti srčani ritam	6 (4,84)
ZOLPIDEM	BZD*			6 (4,84)
	MOKSONIDIN		izbjegavati istodobnu primjenu, ukoliko je nužna, pratiti pacijenta	1 (0,81)
	BILASTIN	pojačani depresorni učinak		1 (0,81)
	PREGABALIN			1 (0,81)
VARFARIN	NSAID	pojačan antikoagulacijski učinak varfarina	ne preporučuje se istodobna primjena; ukoliko je nužna, pažljivo nadzirati pacijenta zbog rizika od krvarenja	6 (4,84)
	AMIODARON	pojačan antikoagulacijski učinak varfarina	pažljivo nadzirati pacijenta u slučaju uvođenja amiodarona u terapiju ili promjene njegovog doziranja; empirijski je pokazano da bi dozu varfarina trebalo smanjiti za 30-50% ukoliko se u terapiju uvodi amiodaron	1 (0,81)
	FENOFIBRAT	pojačan antikoagulacijski učinak varfarina	učestalije praćenje INR-a, ukoliko je potrebno, smanjiti dozu varfarina	1 (0,81)
NSAID*	NSAID TOPKILANI*	povećani neželjeni/toksični učinci, posebice rizik od gastrointestinalnog krvarenja	istodobna primjena se ne preporuča, ukoliko je nužna, pažljivo nadzirati pacijenta	5 (4,03)
	FUROSEMID	smanjen učinak diuretika; pojačana nefrotoksičnost NSAID-a	pažljivo nadzirati pacijenta ukoliko se istodobno koriste	9 (7,26)
	RIVAROKSABAN	povećani neželjeni/toksični	procjena koristi i rizika prije istodobne primjene; pažljivo	2 (1,61)

		učinci posebice rizik od krvarenja	nadzirati pacijenta ukoliko se istodobno primjenjuju	
	SSRI*	pojačan antiagregacijski učinak NSAID; NSAID mogu umanjiti učinak SSRI	preporuča se primjena drugih analgetika; primjena gastroprotekcije može umanjiti rizik od krvarenja u GIT-u	4 (3,23)
ACETILSALICILNA KISELINA	NSAID*	povećan rizik od krvarenja; NSAID mogu umanjiti kardioprotektivni učinak salicilata	izbjegavati istodobnu primjenu; ukoliko je nužna, pažljivo nadzirati pacijenta te vremenski odvojiti primjenu (NSAID 30-120 minuta nakon ili osam sati prije ASK)	20 (16,13)
	VARFARIN	pojačan antikoagulacijski učinak varfarina	pojačan nadzor pacijenta kako ne bi došlo do krvarenja	6 (4,84)
	TIKAGRELOR	pojačan antiagregacijski učinak; veće doze ASK* mogu umanjiti učinak tikagrelora	ne koristiti doze ASK* veće od 100 mg	1 (0,81)
LEVOTIROKSIN	KALCIJ	smanjenje terapijskog učinka levotiroksina	istodobnu primjenu odvojiti barem četiri sata	1 (0,81)
PIOGLITAZON	INZULIN HUMULIN	pojačan rizik od hipoglikemije, retencije tekućine i zatajenja srca	smanjenje doze inzulina i praćenje pacijenta	1 (0,81)
	LORATADIN			2 (1,61)
	BZD*			10 (8,06)
TRAMADOL	PREGABALIN		izbjegavati istodobnu primjenu, ukoliko je nužna, pažljivo pratiti pacijenta	1 (0,81)
	ZOLPIDEM	pojačani depresorni učinak		1 (0,81)
	MOKSONIDIN			4 (3,23)
	SULPIRID			1 (0,81)
	URAPIDIL	nepoznati mehanizam	izbjegavati istodobnu primjenu	2 (1,61)
ACEI*	VALSARTAN	pojačani neželjeni/toksični učinci	ukoliko je primjena nužna, pažljivo pratiti pacijenta	2 (1,61)
SITAGLIPTIN	INZULIN GLARGIN	pojačan hipoglikemijski učinak	smanjenje doze inzulina te praćenje razine GUK	2 (1,61)
	KLARITROMICIN	klaritromicin može povećati serumsku koncentraciju statina	dozu statina ograničiti na 20 mg, a ukoliko se radi o	2 (1,61)

STATINI*		inhibirajući CYP3A4 enzim	lovastatinu, izbjegavati istodobnu primjenu	
	AMIODARON	amiodaron može povećati serumsku koncentraciju statinainhibirajući CYP3A4 enzim	preporuka je primjena statina koji nemaju značajan metabolizam preko CYP3A4 enzima	2 (1,61)
MESALAZIN		smanjen učinak mesalazina	odvojiti primjenu 1-3 h	1 (0,81)
PREDNIZON	KALCIJ	smanjena biodostupnost kortikosteroida	odvojiti primjenu barem dva sata	1 (0,81)
AKARBOZA	INZULIN LISPRO	pojačan hipoglikemijski učinak	smanjenje doze inzulina te praćenje razine GUK	1 (0,81)
KLOPIDOGREL	ESOMEPRAZOL	esomeprazol može umanjiti serumsku koncentraciju aktivnih metabolita klopidogrela	preporuka je uvođenje drugog IPP-a primjerice pantoprazol ili rabeprazol	1 (0,81)
GLIKLAZID	EMPAGLIFLOZIN	pojačan hipoglikemijski učinak	smanjenje doze sulfonilureje te praćenje razine GUK	1 (0,81)

*

BZD (benzodiazepini) : diazepam, bromazepam, alprazolam, oksazepam, nitrazepam

ACEI : perindopril, ramipril, lizinopril

BETA BLOKATOR: karvedilol, bisoprolol

NSAID :ibuprofen, ketoprofen,naproxen, propifenazon ; topikalni: ibuprofen, diklofenak

STATINI: simvastatin, atorvastatin

SSRI (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina) : sertralin, paroksetin, esictalopram

ASK-acetilsalicilna kiselina

**postotak u odnosu na broj interakcija stupnja D

Interakcije X kategorije bile su prisutne kod 10 pacijenata (12,5%). Njih 6 imalo je po jednu X interakciju, dvoje po 2 i jedan pacijent čak 4 interakcije X kategorije. U 64,29% interakcija navedene kategorije ulazili su NSAID. Detaljan prikaz interakcija lijek-lijek kliničke značajnosti X zajedno sa mehanizmom, potrebnom intervencijom i učestalosti nalazi se u tablici 17.

Tablica 17. Interakcije lijek-lijek X kategorije, njihovi mehanizmi i potrebna intervencija

LIJEK 1	LIJEK 2	MEHANIZAM	INTERVENCIJA	BROJ (%*)
NSAID	NSAID	povećanje neželjenih/toksičnih učinaka drugog NSAID, posebice gastrointestinalne toksičnosti	izbjeći istovremenu primjenu	9 (64,29)
LERKANIDIPIN	KLARITROMICIN	klaritromicin kao jaki CYP3A4 inhibitor povećava koncentraciju lerkandipina	izbjeći istovremeno korištenje lerkandipina i jakog CYP3A4 inhibitora	2(14,29)
OLODATEROL	KARVEDILOL	karvedilol može umanjiti bronhodilatatorni učinak olodaterola	izbjeći istovremenu primjenu, ako se koriste zajedno pažljivo pratiti pacijenta	1 (7,14)

*postotak je izračunat u odnosu na broj interakcija stupnja X

Ovim istraživanjem ispitana je i interakcija s dodatcima prehrani. Od ukupnih 528 interakcija, 31 su posljedica interakcije lijeka i dodatka prehrani. Pronađene su 3 interakcije X kategorije, 18 interakcija D kategorije i 10 interakcija C kategorije. Najveći broj interakcija zabilježen je s metalnim ionima (38,7%), a radi se o farmakokinetičkoj vrsti interakcije. Lijekovi za liječenje boli (ibuprofen i tramadol) u tri slučaja su stupili u interakciju s dodatkom prehrani, a radilo se o interakciji stupnja D. Tablica 18. prikazuje sve lijekove i dodatke prehrani koji su stupili u interakciju stupnja X i D uz objašnjenje mehanizma djelovanja, potrebne intervencije i učestalosti interakcije u analiziranom uzorku.

Tablica 18. Interakcije lijek-dodatak prehrani X i D kategorije, njihov mehanizam, potrebna intervencija i učestalost

LIJEK	DODATAK PREHRANI	KATEGORIJA	MEHANIZAM	INTERVENCIJA	BROJ (%*)
nifedipin	ekstrakt sjemenki grejpa	X	povećanje serumske koncentracije nifedipina zbog inhibicije CYP3A4 enzima	izbjegavati istodobnu primjenu nifedipina i grejpa	1 (3,23)

vitamin D3	Al	X	analozi vitamina D povećavaju apsorpciju Al	izbjegavati kroničnu ili pretjeranu uporabu proizvoda s Al i analoga vitamina D	1 (3,23)
klaritromicin	crvena riža(lovastatin)	X	klaritromicin povećava koncentraciju lovastatina u krvi	istovremena primjena je kontraindicirana, za vrijeme terapije klaritromicinom, prekinuti terapiju lovastatinom	1 (3,23)
amiodaron	crvena riža (lovastatin)	D	amiodaron može povećati serumske koncentracije lovastatina	koristiti HMG-CoA inhibitore koji ne ulaze u interakciju, a ako se koristi lovastatin, dnevna doza ne smije biti veća od 40 mg	1 (3,23)
norfloksacin	Mg	D	magnezijeve soli mogu smanjiti serumsku koncentraciju kinolona	vremenski odvojiti primjenu dva sata	1 (3,23)
levotiroksin	metalni ioni	D	-metalni ioni mogu smanjiti serumsku koncentraciju levotiroksina	vremenski odvojiti primjenu 4 sata	7 (22,58)
kalcitriol	Mg	D	kalcitriol može povećati serumsku koncentraciju Mg soli	izbjegavati istovremenu primjenu	1 (3,23)
alendronatna kiselina	metalni ioni	D	polivalentni kationi mogu smanjiti serumsku koncentraciju bifosfonata	izbjegavati primjenu unutar pola sata od uzimanja alendronatne kiseline	2 (6,45)
ibandronska kiselina	Fe	D	polivalentni kationi mogu smanjiti serumsku koncentraciju bifosfonata	izbjegavati primjenu unutar pola sata od uzimanja ibandronske kiseline	1 (3,23)
tramadol	valerijana	D	pojačani depresorni učinak opioidnog agonista	istovremeno primjenjivati jedino ako alternativnog liječenja nema ili nije adekvatno-u	1 (3,23)

			tom slučaju pažljivo nadzirati pacijenta		
acetilsalicilna kiselina					1 (3,23)
ibuprofen			taurin može pojačati neželjene/toksične učinke lijekova s antiagregacijskim/antikoagulacijskim djelovanjem	istovremenu primjenu	1 (3,23)
varfarin	taurin	D		izbjegavati, a ako je nužna pažljivo nadzirati pacijenta	1 (3,23)
ibuprofen	zeleni čaj	D	zeleni čaj može pojačati neželjene/toksične učinke ASK	istovremenu primjenu izbjegavati, a ako je nužna pažljivo nadzirati pacijenta	1 (3,23)

*postotak je izračunat u odnosu na broj interakcija u koje su ulazili dodatci prehrani

5.RASPRAVA

5.1. Opće karakteristike pacijenata

U ovaj diplomski rad uključeno je ukupno 80 pacijenata čije su podatke prikupljali studenti tijekom Stručnog osposobljavanja u javnim ljekarnama Hrvatske. Više od polovice pacijenata koji su uključeni u analizu (56,25%) činile su žene, a 60 % svih pacijenata bilo je starije od 60 godina. Navedeni rezultat je u skladu s činjenicom da su upravo žene te koje češće posjećuju ljekarnu i traže savjet, a tome u prilog ide i presječno istraživanje napravljeno u javnim ljekarnama Ujedinjenog Kraljevstva čiji je rezultat pokazao da 76% posjeta ljekarni čine žene posebice kod osoba starije životne dobi (www.fip.org.). Također, prema podacima Državnog zavoda za statistiku, znatno je veći udio žena u dobi iznad 60 godina (www.dzs.hr). Velik broj pacijenata starije životne dobi vjerojatno je povezan s činjenicom da stariji ljudi zbog brojnih komorbiditeta i lijekova u terapiji češće moraju posjećivati ljekarnu.

Najveći broj pacijenata imao je propisan lijek iz kardiovaskularnog terapijskog područja te također najveći broj dijagnoza prema MKB-10 pripada bolestima srca i krvnih žila. Bolesti srca i krvnih žila pripadaju skupini kroničnih nezaraznih bolesti koje posljednjih desetljeća predstavljaju vodeći javnozdravstveni problem. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, broj smrti povezan s njima do 2030. godine doseći će 23 milijuna godišnje (www.hzjz.hr, 2019a). Iako je zadnjih petnaestak godina primijećen trend smanjenja smrti od KVB (kardiovaskularne bolesti) u Hrvatskoj i dalje su na vrhu morbiditeta i mortaliteta (www.hzjz.hr, 2019b). Najučestalija zabilježena dijagnoza iz tog područja je esencijalna (primarna) hipertenzija prisutna kod 81,25% pacijenata. Prema podacima EH-UH iz 2005. godine, u Hrvatskoj svaka treća odrasla osoba ima vrijednost krvnog tlaka veću od 140/90 mmHg (www.hzjz.hr, 2018). Nakon hipertenzije, najzastupljeniji su bili hiperkolesterolemija i šećerna bolest tip 2, koji uz pušenje, nedostatak tjelesne aktivnosti i prekomjernu tjelesnu težinu predstavljaju glavne rizične čimbenike za nastanak akutnog koronarnog sindroma (www.heart.org). Navedeni rezultati u skladu su s onima dobivenim istraživanjem u Brazilu gdje su gore navedene dijagnoze također bile najučestalije (Nascimento i sur., 2009). U ovom istraživanju 45% pacijenata imalo je prekomjernu tjelesnu težinu dok je njih 16,25% spadalo u skupinu pretilih (BMI>30,0). Ti podatci su u skladu s činjenicom da je 2014. godine u Hrvatskoj bilo ukupno 57,4% odraslih s prekomjernom tjelesnom težinom i debljinom (Musić Milanović i Bukal, 2018). Bolesti mišićno-koštanog sustava bile su treće po učestalosti, pri čemu su dorzalgija (bol u leđima) i osteoartritis bile najzastupljenije dijagnoze. Smatra se da

od mišićno-koštanih bolesti boluje četvrtina svjetske populacije, a ujedno predstavljaju i najčešći uzrok kronične nekarcinomske boli. Također, izvješće o osobama s invaliditetom iz 2017. godine u Hrvatskoj pokazuje da je upravo oštećenje lokomotornog sustava najčešći uzrok invalidnosti (www.hzjz.hr, 2019c).

Sukladno učestalosti dijagnoza, najčešće propisana skupina lijekova bila je skupina C odnosno lijekovi s djelovanjem na srce i krvnožilje (n=197). Nakon toga slijede lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (n=89) te lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (n=56). Lijekovi koji su imali najveću potrošnju u Hrvatskoj u 2019. godini prema DDD/1000/dan po glavnim skupinama ATK su upravo lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav (C), drugi su lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (A), treći su lijekovi koji djeluju na živčani sustav (N) (<https://halmed.hr>), stoga su rezultati dobiveni ovim istraživanjem u skladu s time. Unutar skupine lijekova s djelovanjem na krvnožilni sustav, najpropisivaniji su bili inhibitori angiotenzin konvertaze (ACEI) od kojih je najzastupljeniji bio ramipril (n=28). Navedeno je također u skladu sa statističkim podacima iz 2019. godine prema kojima su lijekovi s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav ostvarili najveću potrošnju prema DDD/1000/dan, među kojima je upravo ramipril bio najčešće propisan (<https://halmed.hr>). Drugi po učestalosti bili su lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi, nakon toga slijede diuretici, beta blokatori te blokatori kalcijevih kanala. Od navedenih skupina najčešće propisani su bili atorvastatin, indapamid, bisoprolol te amlodipin. U ukupan broj navedenih lijekova ulazile su i formulacije s dva ili više lijeka. Oralni antidiabetici među kojima najzastupljeniji metformin te inhibitori protonske pumpe među kojima najviše pantoprazol su prve dvije skupine po učestalosti s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari. Benzodiazepini i tramadol su najučestaliji u skupini lijekova s djelovanjem na živčani sustav dok NSAID čine 73,5% ukupno propisanih lijekova koji djeluju na koštano-mišićni sustav.

Bezreceptni lijekovi bili su prisutni kod 87,5% pacijenata, a najčešće korišteni su ibuprofen (n=30), acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg (n=20) i paracetamol (n=17). Navedeni rezultati slični su onima dobivenim u studiji provedenoj od 2006. do 2014. godine u Hrvatskoj prema kojoj prva dva mjesta po potrošnji u kunama zauzimaju paracetamol i acetilsalicilna kiselina kao antiagregacijski lijek (Vrcić Keglević i sur, 2016).

5.2. Terapijski problemi

Ukupno je identificirano 257 terapijskih problema. Barem jedan terapijski problem bio je prisutan kod 97,5% pacijenata dok je prosječna vrijednost iznosila $3,21 \pm 2,16$ terapijska problema po pacijentu. U istraživanju Cipolle i sur., provedenom u Ujedinjenom Kraljevstvu na pacijentima koji su dobivali uslugu ljekarničke skrbi na razini primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, prosječna vrijednost je iznosila četiri terapijska problema po pacijentu (Cipolle i sur., 2012) što je nešto veća vrijednost od one dobivene ovim istraživanjem. Rezultati dobiveni istraživanjem u Brazilu pokazuju prisutnost terapijskih problema kod 91,7% pacijenata dok je prosječna vrijednost iznosila također četiri terapijska problema po pacijentu (Nascimento i sur., 2009). Navedeno pokazuje da su terapijski problemi učestali neovisno o proučavanoj populaciji te da se radi o globalnom problemu.

Vrste terapijskih problema prema učestalosti bile su redom: *Nuspojava lijeka*, *Nepotrebna terapija*, *Potreba za uvođenjem dodatne terapije*, *Previsoka doza*, *Suradljivost*, *Preniska doza* te *Neučinkoviti lijek*. Navedeno se ne podudara s istraživanjem Cipolle i sur. gdje je najučestalija kategorija bila *potreba za uvođenjem dodatne terapije*, a na posljednjem mjestu *previsoka doza*. Istraživanje provedeno u 112 javnih ljekarni Europe pokazalo je da su najučestaliji terapijski problemi bili *nepotrebna terapija* i *nuspojava lijeka* što je slično našim rezultatima (Paulino i sur., 2004). Belayneh i sur. utvrdili su *potrebu za uvođenjem dodatne terapije* i *nepotrebnu terapiju* kao najučestalije probleme dok je *nuspojava lijeka* bila na četvrtom mjestu, međutim njihovo istraživanje je uključivalo hospitalizirane pacijente stoga nije izravno usporedivo s našim (Belayneh i sur., 2018).

Istraživanje provedeno na pacijentima u javnoj ljekarni u SAD-u pokazalo je *adherentnost* kao najzastupljeniji terapijski problem, potom *indikaciju*, *učinkovitost* i naposljetku *sigurnost* (Doucette i sur., 2005). Ulazni kriterij bio je 4 ili više lijekova u terapiji te prisustvo neke kronične bolesti pri čemu su ljekarnici imali priliku više puta razgovarati s jednim pacijentom i procjenjivati njihovu adherentnost kao i ostale terapijske probleme.

Iz svega navedenog može se zaključiti da su se vrste i uzroci terapijskih problema razlikovali među različitim populacijama pacijenta, dok je učestalost terapijskih problema, bez iznimke, u svim istraživanjima bila vrlo visoka. To ukazuje na važnost uloge farmaceuta u procesu njihove identifikacije i rješavanja. Također, u svim istraživanjima incidencija terapijskih

problemaje uvijek bila veća kod pacijenata koji su starije životne dobi, koji imaju više dijagnoza kao i više različitih lijekova u terapiji.

Studenti su prepoznali 162 terapijska problema od kojih je 105 bilo i ispravno kategorizirano. Učestalost kategorija bila je sljedeća: *Sigurnost, Indikacija, Suradljivost i Učinkovitost*.

5.2.1. Sigurnost

Najzastupljenija kategorija terapijskih problema bila je ona povezana sa *sigurnosti* (n=116; 45,14 %) pri čemu je najčešći uzrok bio *neželjeni učinak (nuspojava) lijeka*. Studenti su prepoznali i ispravno kategorizirali ukupno n=56 terapijskih problema navedene kategorije. Skupina lijekova koja je uzrokovala najveći broj nuspojava bili su inhibitori angiotenzin konvertaze pri čemu je kod 7 pacijenata došlo do pojave suhog kašlja, najčešće nuspojave navedene skupine lijekova. U jednom istraživanju provedenom od 2010. do 2016. godine, 48,4% prijavljenih nuspojava povezanih s primjenom ACEI odnosilo se na suhi kašalj (Matveev i sur., 2019). Navedena nuspojava nastaje zbog nakupljanja bradikinina u gornjim dišnim putevima koji posljedično uzrokuje pojavu kašlja, a rješenje za takve pacijente, ukoliko ih on ometa u svakodnevnom životu, je ukidanje lijeka i prelazak na drugi antihipertenziv, najčešće blokator angitenzinskih receptora (ARB). Gastrointestinalne nuspojave lijekova bile su zabilježene kod 12 pacijenata, a lijekovi koji su ih uzrokovali su metformin (n=4), bifosfonati (n=4) te NSAID (n=4). Svaka od navedenih skupina lijekova često se povezuje s nuspojavama u probavnom sustavu, a njihova pojavnost može se umanjiti pravilnim uzimanjem lijeka. Preporuka za metformin i NSAID je da se uzimaju uz obrok, međutim treba biti oprezan ukoliko se primjenom navedenih antiinflamatornih lijekova javljaju izraženije nuspojave poput boli u želucu koja može upućivati na ozbiljnije probleme i nužan prestanak uzimanja lijeka. Upravo je navedena nuspojava zabilježena kao najučestalija među pacijentima koji su koristili ibuprofen u istraživanju koje su proveli studenti-pripravnici u javnim ljekarnama Njemačke (Christenesen i sur., 2010).

Dvadeset šest terapijskih problema povezano je s *primjenom* lijeka koji *nije siguran obzirom na pacijentove rizične čimbenike*, od čega je 61,54% bilo povezano upravo s primjenom NSAID. Smatralo se da navedena skupina lijekova nije sigurna za pacijenta ukoliko su u anamnezi bili prisutni hipertenzija uz značajne gastrointestinalne tegobe (ulkus, GERB,

gastritis, infekcija *Helicobacter pylori*). Također, NSAID nisu sigurna opcija ni kod pacijenata koji u terapiji imaju antikoagulans/antiagregacijski lijek obzirom da je u tim slučajevima povećan rizik za krvarenjem, stoga su i tada navedeni kao terapijski problem. Kod pet pacijenata koja su bila starije životne dobi (imali su više od 70 godina) primjenjivani su dugodjelujući benzodiazepini u liječenju nesanice i anksioznosti. Obzirom na njihov mehanizam djelovanja i posljedičnu sedaciju koju izazivaju, nisu lijek izbora za starije pacijente budući se povećava rizik od padova i fraktura.

Kategorija *Previsoka doza* bila je zastupljena u 10,12% slučajeva, a najučestaliji uzrok problema bilo je *predugo trajanje primjene lijeka*. Kod 7 pacijenata radilo se o predugoj primjeni antiulkusnih lijekova, ranitidina (n=3) i inhibitora protonske pumpe (n=4). Iako navedeni lijekovi imaju veliku učinkovitost u smanjenju lučenja želučane kiseline, ukoliko se uzimaju kroz duži period može doći do pojave neželjenih učinaka. Dugotrajna primjena IPP-ova povezuje se s pojavom hipomagnezemije, osteoporoze, manjkom apsorpcije vitamina B12, nastankom infekcija. Iako je većina dosadašnjih studija opservacijska, pri propisivanju navedenih lijekova potrebno je evaluirati stvarne potrebe pacijenta i racionalno ih koristiti (Mikolašević i sur., 2016). Kod 4 pacijenta zabilježena je preduga primjena benzodiazepina. U 3 slučaja radilo se o predugoj primjeni navedenih lijekova u liječenju depresije. Iako nisu indicirani za liječenje depresivnih stanja, liječnici ih često propisuju u kombinaciji s antidepressivima na početku liječenja obzirom da antidepressivi imaju odgođeno djelovanje (4-6 tjedana). Međutim, dokaza o dobrobiti kombinacije navedenih skupina lijekova kroz dulji period nema, a budući se uz benzodiazepine veže pojam ovisnosti i razvoja tolerancije, uzimanje u trajanju duljem od 4 tjedna se smatra neracionalnim (Bushnell i sur., 2017). U jednom slučaju radilo se o liječenju anksioznosti pri čemu je pacijent koristio diazepam dulje od šest mjeseci. Prema SmPC-u (sažetak opisa svojstava lijeka) liječenje anksioznosti ne bi trebalo biti dulje od tri mjeseca, a eventualno produljenje liječenja zahtjeva ponovnu procjenu pacijenta. Kod dva pacijenta zabilježeno je predugo trajanje primjene nazalnih dekonjestiva koji su dostupni u bezreceptnom režimu. Produljena primjena povezuje se s oštećenjem nazalne sluznice i pojavom rinitisa uzrokovanog lijekom („rebound“ učinak) pri čemu nakon prestanka djelovanja lijeka dolazi do sekundarne vazodilatacije i pogoršanja nosne kongestije. Kako bi se spriječio navedeni fenomen navikavanja nosne sluznice, SmPC navodi ograničenje primjenena svega tri do pet dana.

5.2.2. Indikacija

Zastupljenost terapijskog problema *indikacije lijeka* bila je 36,38% (n=94) dok su studenti prepoznali i ispravno kategorizirali n=23 terapijska problema povezana s navedenom kategorijom. Najčešći uzrok bio je *nema medicinske indikacije*. Kod 12 pacijenata utvrđeno je nepostojanje indikacije za acetilsalicilnom kiselinom u dozi od 100 mg. U istraživanju Cipolle i sur. također je navedena acetilsalicilna kiselina kao jedan od najučestalijih lijekova koji se koristio bez medicinske indikacije. Prema SmPC-u navedeni lijek indiciran je za sekundarnu prevenciju nakon infarkta miokarda ili moždanog udara te sprečavanje tromboembolije nakon operativnih zahvata na krvnim žilama. Prema ACH/AHA smjernicama iz 2019. godine, primjena navedenog lijeka u primarnoj prevenciji preporučuje se samo kod pacijenata koji imaju velik rizik za nastanak KV događaja ukoliko ne postoji rizik za krvarenjem (ACH/AHA Guidelines, 2019). Budući se acetilsalicilna kiselina nalazi u bezreceptnom režimu izdavanja, te s obzirom na velik broj lijekova s kojima ulazi u interakcije koje mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja, potreban je veliki oprez i savjetovanje pacijenata pri kupnji navedenog lijeka. Kod šest pacijenata zabilježeno je nepostojanje indikacije za dodatkom prehrani koji sadrži crvenu rižu, a koji se inače koristi za regulaciju lipidnog statusa. Budući da su pacijenti u svojoj terapiji imali propisane statine koje su redovno uzimali, primjena ovakve vrste dodatka prehrani bila je nepotrebna. Prema izvješću HALMED-a iz 2012. godine dodatci prehrani koji sadrže crvenu rižu ne bi se trebali koristiti kod pacijenata koji istodobno uzimaju lijekove koje sadrže statine budući se istodobnom primjenom povećava rizik za nastanak neželjenih učinaka (www.halmed.hr, 2012).

Ukupno je identificirano 12 terapijskih problema povezanih s *ovisnosti*. Najučestalija je bila ovisnost o benzodiazepinima i „Z“ lijekovima (n=7). Prema SmPC-u benzodiazepini se mogu primjenjivati 4 tjedna ukoliko se radi o nesanici odnosno 8-12 tjedana kod anksioznosti, uključujući i razdoblje postupnog prekida terapije. Z lijekovi su indicirani samo za kratkotrajno liječenje nesaničnosti, ne dulje od 4 tjedna. U našem istraživanju pacijenti su ih koristili kontinuirano više godina iz čega se može zaključiti da je došlo do razvoja ovisnosti. Kod tri pacijenta utvrđena je ovisnost o bisakodilu. Bisakodil je kontaktni laksativ koji se koristi kratkotrajno (ne dulje od 5 dana uzastopno) kod konstipacije ili prije dijagnostičkih postupaka. Njegova produžena primjena može oštetiti debelo crijevo te ljudi postaju ovisni

razvijanjem sindroma lijenog crijeva (nemogućnost defekacije bez primjene laksativa). U sva tri slučaja pacijenti su koristili navedeni lijek mjesec dana pri čemu je došlo do razvoja ovisnosti i razvoja navedenog sindroma. Ovisnost o bezreceptnom lijeku koji sadrži kombinaciju kodeina, paracetamola, propifenazona i kofeina zabilježena je kod dva pacijenta koji su navedeni lijek koristili dulje vrijeme. Do razvoja ovisnosti dolazi zbog prisutnosti kodeina, agonista opioidnih receptora, stoga je primjena ograničena na 3 dana.

Duplikacija terapije bila je prisutna kod 13 pacijenata. Najučestalija je bila duplikacija dva ili više NSAID-a. Ukoliko se istovremeno kombiniraju, povećava se rizik od nastanka neželjenih učinaka posebice rizik od gastrointestinalnog krvarenja stoga se njihova kombinacija ne preporučuje. 2004. godine u časopisu „European Journal of Clinical Pharmacology“ objavljena je studija kojom je pokazano da je istovremenom kombinacijom dva ili više NSAID-a šest do sedam puta povećavan rizik za oštećenje jetre i akutnog bubrežnog zatajenja (Clinard i sur., 2004). Osim što njihova kombinacija znatno može narušiti zdravlje pacijenta, jedna studija provedena 2008. godine u Sjevernoj Karolini (SAD) ustanovila je da pacijenti koji koriste dva ili više NSAID-a istovremeno imaju nižu razinu kvalitete života povezane sa zdravljem što je vjerojatno posljedica učestalijih i izraženijih neželjenih učinaka (Wiley-Blackwell, 2008). Duplikacija 2 ACEI (angiotenzin konvertaza enzim inhibitor; n=5) bila je sljedeća po učestalosti pri čemu je pacijentima bio propisan isti lijek sam i u kombinaciji s diuretikom. Prema SmPC-u navedena skupina lijekova primjenjuje se jednom dnevno, a dokaza o većoj učinkovitosti ako se međusobno kombiniraju dva lijeka istog mehanizma djelovanja (primjerice ramipril 5 mg i ramipril 5mg+hidroklorotiazid 25 mg), nema.

Potreba za uvođenjem dodatne terapije bila je prisutna kod 46 pacijenata. Postavljene dijagnoze koje nisu liječene bile su: osteoporoza (n=2), GERB (n=2), depresija (n=2), konstipacija (n=1), šećerna bolest tipa 2 (n=1), anemija zbog manjka vitamina B12 (n=1), reumatoidni artritis (n=1). Najučestalija *potreba za sinergističkim djelovanjem* bilo je uvođenje kalcija i vitamina D u liječenje osteoporoze. Uz bifosfonate, lijekove koji predstavljaju prvu liniju liječenja, navedeni suplementi ključni su kako u prevenciji tako i u liječenju bolesti. Vitamin D odgovoran je za održavanje homeostaze kalcija i fosfora olakšavajući njihovu reapsorpciju na razini bubrega i crijeva. Njegov deficit povezuje se s promjenom mineralizacije kostiju uzrokujući rahitis kod djece i osteomalaciju kod odraslih (Martínez-Laguna, 2019). Kod devet pacijenata uz terapiju bifosfonata trebalo je uvesti kalcij (n=4) i vitamin D (n=5). Četiri pacijenta koja su imala dijagnosticiranu šećernu bolest tipa 2

imala su nereguliran šećer stoga je uz postojeću terapiju oralnim antidijabeticima trebalo uvesti još jedan lijek različitog mehanizma djelovanja kako bi sinergističkim djelovanjem postigli zadovoljavajuću vrijednost GUK-a i HbA1C.

Potreba za prevencijom bila je prisutna kod 20 pacijenata, pri čemu su potreba za uvođenjem probiotika uz antibiotsku terapiju (n=6) te potreba za uvođenjem acetilsalicilne kiseline kao antiagregacijskog lijeka (n=4) bili najučestaliji. Proljev povezan uporabom antibiotika pojavljuje se kod 2-15% pacijenata, a vjerojatnost se povećava duljim uzimanjem lijeka (>3 dana) kao i primjenom određenih skupina antibiotika (amoksicilin+klavulanska kiselina, cefalosporini, klindamicin). Kod 4 pacijenta antibiotska terapija bila je propisana u svrhu eradikcije *Helicobacter pylori*. Budući se radi o kombinaciji dva ili više antibiotika koji zahtijevaju dulju primjenu (7-14 dana) preporuča se primjena probiotika, a najviše dokaza ima za *Lactobacillus rhamnosus GG* i *Saccharomyces boulardii* (www.racgp.org.au). Acetilsalicilna kiselina kao antiagregacijski lijek bila je potrebna u 4 slučaja. Tri pacijenta bila su visokorizična za razvoj kardiovaskularnog događaja (prisutni hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest tip 2, pretilost-BMI>30 ; kod jednog pacijenta je uz navedene rizične čimbenike bilo prisutno i pušenje), a s obzirom da su bili mlađi od 65 godina te u anamnezi nisu imali prisutno krvarenje, gastrointestinalni ulkus niti ostale antiagregacijske/antikoagulacijske lijekove u terapiji, uvođenje acetilsalicilne kiseline smatra se opravdanim (ACC/AHA Guidelines, 2019). Kod jednog pacijenta acetilsalicilna kiselina bila je potrebna u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnog događaja (infarkt miokarda u anamnezi). Uvođenje inhibitora protonske pumpe u svrhu gastroprotekcije kod pacijenata koji u terapiji imaju NSAID te neki antikoagulacijski/antiagregacijski lijek, a uz to su i starije životne dobi (>65 godina) zabilježena je kod 3 pacijenta. Istraživanje provedeno u SAD-u na pacijentima koji su u terapiji imali varfarin uz neki NSAID ili antiagregacijski lijek, pokazalo je smanjen rizik od gastrointestinalnog krvarenja za 45% kod onih pacijenata koji su u terapiji imali i IPP (Ray i sur., 2016).

5.2.3. Suradljivost

Zastupljenost *nesuradljivosti* kao terapijskog problema bila je 9,34 % dok su studenti prepoznali i pravilno kategorizirali n=16 terapijskih problema povezana sa suradljivošću. Uzroci navedene kategorije problema bili su : *Pacijent zaboravlja* (n=10), *Pacijent ne*

razumije upute (n=2), *Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan* (n=12). Budući da istraživač nije imao priliku sam razgovarati s pacijentima, navedeni rezultati se temelje isključivo na procjeni studenata. Nepodudarnost broja terapijskih problema posljedica je toga što studenti nisu uvijek bilježili *suradljivost* kao terapijski problem u obrascu O2 iako je iz podataka dostupnih u obrascu O1 bilo jasno da je on prisutan. Uzrok terapijskog problema *pacijent ne razumije upute* bio je prisutan u dva slučaja. U jednom slučaju radilo se o nerazumijevanju eradikcijske terapije za *Helicobacter pylori* koja uključuje primjenu različitih antibiotika u isto vrijeme u kombinaciji s inhibitorom protonske pumpe. Budući je suradljivost pacijenta jedan od najvažnijih čimbenika koji utječe na uspješnost izlječenja, jako je važno pacijentu objasniti doziranje lijekova, intervale uzimanja kao i duljinu trajanja liječenja (Katičić i sur., 2014). U drugom slučaju radilo se o nerazumijevanju primjene furosemida i nadomjestka kalija. Prema SmPC-u furosemid se uzima ujutro natašte dok ga je pacijentica pila u popodnevnim satima što je rezultiralo pretjeranim mokrenjem noću. Nadomjestak kalija se pije polako kroz 10-15 minuta, a ne odjednom kao što je to bilo u slučaju pacijentice. Problemi *zaboravljanja terapije* i *svjesnog neuzimanja* odnosili su se na lijekove koji se koriste za liječenje kroničnih bolesti (hipertenzija, dislipidemija, dijabetes, hipotireoza). Smatra se da manje od 50% kroničnih bolesnika svoju terapiju uzima kako je i propisano, a upravo je ona ključna za ishod liječenja i zdravstveno stanje pacijenta (Čulig, 2016). U dva slučaja radilo se o svjesnom neuzimanju lijeka za liječenje boli (kombinacija tramadola i paracetamola) zbog straha od navikavanja, iako je pacijent trpio jake bolove. Budući da bol uvelike onesposobljava čovjeka u svakodnevnom životu, a adherencija je temelj adekvatne analgezije, od velike je važnosti takve pacijente educirati kako pravilno primjenjivati opioidne analgetike kako bi se izbjegli eventualni problemi ovisnosti i zlouporabe te neželjeni učinci sveli na minimum.

5.2.4. Učinkovitost

Problem učinkovitosti terapije bio je najmanje zastupljen (8,95%), a studenti su prepoznali i ispravno kategorizirali n=10 terapijskih problema navedene kategorije. Najučestaliji uzrok problema bila je neučinkovita doza. Kod 3 pacijenta radilo se o subdoziranosti analgetika propisanih na recept što je rezultiralo neadekvatnom liječenju boli i posezanjem za bezreceptnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima koji za navedene pacijente nisu bili sigurna opcija. U dva slučaja radilo se o neučinkovitoj dozi tramadola/paracetamola u

liječenju osteoartritisa dok je u jednom slučaju subdoziran pregabalin u liječenju neuropatske boli.

Prisutnost *kontraindikacije* zabilježena je kod jedne pacijentice koja je bila u osmom mjesecu trudnoće, a protiv bolova u donjem dijelu leđa joj je preporučen diklofenak gel. Primjena NSAID lijekova u zadnjem tromjesečju trudnoće bez obzira radi li se o topikalnoj ili sistemske primjeni je kontraindicirana budući da podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija, gastrohize (rascjep trbušne stjenke) (SmPC, www.halmed.hr). Također, uporaba inhibitora sinteze prostaglandina u zadnjem tromjesečju može produžiti vrijeme krvarenja te inhibirati kontrakciju uterusa što može rezultirati odgađanjem ili produljenjem poroda (SmPC, www.halmed.hr).

Kod dva pacijenta zabilježeno je korištenje antacida protiv bolova u želucu. Navedena skupina lijekova *nije indicirana* za to stanje već za kratkotrajno simptomatsko ublažavanje hiperaciditeta. Budući da bol u želucu može biti simptom ozbiljnih stanja poput ulkusa želučane sluznice, gastritisa, GERB-a, važno je na vrijeme otkriti uzrok navedene boli i započeti adekvatno liječenje.

Uzrok problema *dostupan je učinkovitiji lijek* bio je prisutan kod pet pacijenta. U dva slučaja radilo se o terapiji hipertenzije i dislipidemije nakon preboljenog infarkta miokarda koja nije bila u skladu s dostupnim smjernicama. ESC/ESH smjernice za liječenje arterijske hipertenzije iz 2018. godine preporučuju primjenu beta blokatora i RAAS inhibitora kod pacijenata koji u anamnezi imaju IM (ESC/ESH Guidelines, 2018). Što se tiče primjene hipolipemika, smjernice navode veću učinkovitost primjene statina „visokog intenziteta“, a to su atorvastatin u dozi od 40-80 mg ili rosuvastatin u dozi od 20-40 mg (ESC/EAS Guidelines, 2020). Neadekvatno liječenje hipertenzije kod pacijenata koji u anamnezi imaju dijabetes tip 2, hiperlipidemiju, a uz to su i pretili zabilježeno je kod jednog pacijenta čija je terapija za hipertenziju uključivala samo nebivolol. Sukladno ESC/ESH smjernicama, kod takvih pacijenata preporučuje se primjena ACEI/ARB u kombinaciji s blokatorom kalcijevih kanala ili diuretikom (ESC/ESH Guidelines, 2018).

5.3. Interakcije

Ovim istraživanjem pronađeno je ukupno 528 interakcija kategorija C, D ili X. Od ukupno 80 obrađenih slučajeva pacijenata, njih 88,75 % imalo je barem jednu interakciju navedenih kategorija. Zastupljenost interakcija velikog kliničkog značaja bila je 26,14% dok su one umjerenog značaja bile zastupljene 73,86 %. Dobiveni rezultati slični su onima dobivenim istraživanjem koje su proveli studenti farmacije u Jordanu 2018. godine (Al-Qerem i sur., 2018). Njihovo istraživanje uključivalo je 367 pacijenata 60 ili više godina starosti među kojima je pronađeno 18,5 % interakcija velikog kliničkog značaja i 76,6 % interakcija umjerenog kliničkog značaja. Također, 2017. godine u svrhu izrade specijalističkog rada, provedeno je istraživanje u Hrvatskoj u Ljekarni Ludbreg Varaždinske županije (Čiček, 2017). Cilj je bio identificirati terapijske probleme pacijenata koji su dolazili u navedenu ljekarnu, a rezultati su pokazali da je problem interakcije bio prisutan kod 99 % pacijenata pri čemu su one X i D kategorije bile zastupljene 15,5%, a C kategorije 72,9 %. Veći postotak pacijenata s barem jednom interakcijom u odnosu na rezultat dobiven ovim istraživanjem vjerojatno je posljedica uključivanja interakcija A i B kategorije kao i alkohola. Od ukupno 528 zabilježenih interakcija samo njih 27 je zabilježeno kao terapijski problem budući su se klinički manifestirale ili je postajala velika vjerojatnost da će se manifestirati. Studenti su kao terapijski problem prepoznali 26 interakcija (96,30%), od čega je njih 81,48% ispravno kategorizirano. Najveći broj interakcija definiranih kao terapijski problem odnosi se na kategoriju Nuspojava (Sigurnost, n=19, 70,37 %), potom slijede interakcije iz kategorija Preniska doza (Učinkovitost) i Previsoka doza (Sigurnost) s jednakom zastupljenošću (n=4, 14,81 %). Lijekovi koji su ulazili u najveći broj interakcija su NSAID, tramadol i acetilsalicilna kiselina.

Od ukupno 14 interakcija X kategorije, njih 9 je bilo posljedica interakcije dva NSAID-a. Kod šest pacijenata dva ili tri NSAID-a su bila propisana istovremeno ili su pacijenti uz propisani NSAID koristili neki OTC lijek iz iste skupine. U svih šest slučajeva ovaj problem je zabilježen kao duplikacija terapije, budući se u nijednom interakcija nije klinički manifestirala. Tri interakcije X kategorije uključivale su klaritromicin. Klaritromicin je makrolidni antibiotik koji često ulazi u interakcije s drugim lijekovima zato jer je snažan inhibitor CYP3A4 enzima preko kojeg se metabolizira više od 90 % lijekova. U ovom istraživanju kod tri pacijenta klaritromicin je tek propisan kao dio eradikacije *Helicobacter pylori*, a budući su navedeni pacijenti u terapiji imali lijek koji se značajno metabolizira preko

CYP3A4 enzima (lerkanidipin, statin), postoji opasnost od potencijalne interakcije stoga je to i navedeno kao terapijski problem. Kod jednog pacijenta radilo se o interakciji karvedilola i olondaterola, međutim kako pacijent već dugi niz godina koristi navedene lijekove bez da beta blokator umanjuje učinak beta 2 agonista, potencijalna interakcija nije navedena kao problem.

Interakcija lijeka i dodatka prehrani zabilježena je kod 23 pacijenta. Njih 21 je bilo velike kliničke značajnosti, a 10 umjerene kliničke značajnosti. Kod 2 pacijenta interakcija se klinički manifestirala te je navedena kao terapijski problem. U najveći broj interakcija ulazili su metalni ioni (n=12) koji mogu utjecati na apsorpciju i serumsku koncentraciju lijekova. U jednom slučaju do interakcije je došlo između nifedipina i dodatka prehrani koji sadrži ekstrakt sjemenki grejpa. Budući je grejp inhibitor CYP3A4 enzima putem kojeg se metabolizira nifedipin, došlo je do njegove povećane koncentracije što je rezultiralo pojavom hipotenzije i slabosti kod pacijentice. Kod jedne pacijentice u interakciju su stupili levotiroksin i metalni ioni koji su umanjili apsorpciju levotiroksina što je rezultiralo pojavom hipotenzije, slabosti i vrtoglavice. Ukoliko se kombiniraju zajedno, primjenu treba odvojiti dva sata.

Od 124 interakcije D kategorije, čak njih 38,71% (n= 46) uključuje neki NSAID. Najveći broj interakcija zabilježen je između acetilsalicilne kiseline i NSAID-a (n=19) koji mogu umanjiti antiagregacijski učinak ASK, a s druge strane povećava se rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Kao terapijski problem navedena interakcija je zabilježena kod tri pacijenta koji su u terapiji imali još jedan antikoagulans/antiagregacijski lijek budući je došlo do njene kliničke manifestacije u vidu pojave neobjašnjivih masnica. Kod pacijenata kojima je propisana dualna antiagregacijska terapija, korištenje NSAID se ne preporučuje, a ukoliko je nužno, pacijenta se mora pažljivo nadzirati kako bi se spriječila pojava krvarenja. Ukoliko pacijent istovremeno primjenjuje NSAID i ASK, kako bi izbjegli interakciju koja dovodi do smanjenja učinka ASK, potrebno je razdvojiti režim doziranja na način da se NSAID primjeni 30-120 minuta nakon ili osam sati prije ASK (www.fda.gov). U preostalim slučajevima gdje je postojala potencijalna interakcija navedenih lijekova, ali se nije klinički manifestirala, NSAID i ASK su svrstani pod druge terapijske probleme, primjerice nepostojanje medicinske indikacije za ASK ili nesigurnost primjene NSAID. Prisutnost ASK i varfarina zabilježena je kod šest pacijenata, međutim interakcija kao terapijski problem zabilježena je kod dva pacijenta gdje su se uistinu i vidjele posljedice, odnosno došlo je do pojave krvarenja. Kod preostala četiri

pacijenta, kombinacija navedenih lijekova je ili bila opravdana ili je ASK bila nepotrebna odnosno nesigurna u terapiji pacijenta, stoga su u skladu s time navedeni ostali terapijski problemi. Ukupno je zabilježeno 18 interakcija D kategorije u koje je bio uključen tramadol. Njih 50% uključivalo je interakciju tramadola i benzodiazepina. Radi se o farmakodinamskoj interakciji koja može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Kohortna studija u Sjevernoj Karolini pokazala je da se rizik od pojave smrti vezan uz predoziranje opioidima povećava 10 puta ako se kombiniraju s benzodiazepinima (Dasgupta i sur., 2016). Navedena interakcija kao terapijski problem zabilježena je kod tri pacijenta budući je došlo do njene kliničke manifestacije u vidu pretjerane sediranosti, pospanosti i ošamućenosti. U jednom slučaju kao terapijski problem je zabilježena interakcija tramadola i escitaloprama koja se manifestirala kao pretjerana sedacija i umor. Također, kombinacija navedenih lijekova povećava rizik nastanka serotoninskog sindroma budući da oba lijeka povećavaju razinu serotonina.

5.4. Terapijski problemi vezani uz primjenu analgetika

Lijekovi za liječenje boli pokazali su veliku uključenost u terapijske probleme uzrokujući preko 20% utvrđenih terapijskih problema. Najučestaliji problemi bili su vezani se uz primjenu NSAID i tramadola. Barem jedan terapijski problem zabilježen je u svih sedam kategorija definiranih prema Cipolle i sur., a najveći broj problema (n=34, 61,82%) pripadao je kategoriji Nuspojava lijeka (Sigurnost).

Što se tiče primjene NSAID, kao najučestaliji problem zabilježena je njihova nesigurna primjena kod pacijenata koji boluju od kardiovaskularnih bolesti, a imaju i značajne gastrointestinalne smetnje ili u terapiji imaju lijek s kojim navedena skupina lijekova može stupiti u interakciju i dovesti do neželjenih učinaka. Kod takvih pacijenata za liječenje boli se preporučuje primjena paracetamola, međutim ukoliko je uvođenje NSAID neizbježno potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se neželjeni učinci sveli na najmanju moguću mjeru. To podrazumijeva primjenu najniže doze lijeka koja će biti učinkovita, kroz najkraći period te pojačan nadzor pacijenta (Pergolizzi i sur., 2016). Ukoliko stanje pacijenta zahtijeva primjenu kroz duži period, a prisutni su rizični čimbenici povezani s pojavom gastrotoksičnosti, preporučuje se uvođenje gastroprotekcije (inhibitor protonske pumpe ili misoprostol) te

odabir onog lijeka koji ima veći afinitet vezanja za COX2 enzim budući se neželjeni učinci u probavnom sustavu vežu uz inhibiciju COX1 izoforme enzima (Targownik i Thomson, 2006). S druge strane, kod pacijenata koji boluju od kardiovaskularnih bolesti preporučuje se primjena COX1 selektivnih lijekova pri čemu najviše dokaza o sigurnosti ima primjena naproksena (Angiolillo i Weisman, 2017). Važan problem je i duplikacije terapije do koje dolazi ili pogreškom u propisivanju ili kombiniranjem NSAID koji su propisani s onima kojima se nalaze u bezreceptnom režimu. Tu je važna uloga ljekarnika kojemu je zadaća takve pogreške prepoznati i prevenirati.

Tramadol, kao opioidni analgetik, uzrokovao je ukupno 11 terapijskih problema, a njih pet odnosilo se na problem interakcije koja dovodi do nuspojave. Budući da sami opioidi vrlo često uzrokuju brojne nuspojave, kombinaciju s lijekovima koji ih mogu pojačati potrebno je izbjegavati ukoliko nije nužna. U uvodnom dijelu ovog rada navedena je problematika uporabe opioida povezana njihovom subdoziranosti i neadherentnosti pacijenata, a navedeno se kao terapijski problem manifestiralo i u našem analiziranom uzorku. Budući da pacijenti kojima se propisuju opioidni analgetici vrlo često trpe jake bolove, ovakve vrste problema dodatno narušavaju njihovu kvalitetu života. Tu je opet bitna uključenost ljekarnika koji će takve pacijente pratiti i procjenjivati uspješnost liječenja, a probleme vezane uz neadherenciju riješavati pravilnim savjetovanjem i edukacijom. Osim tramadola koji se nalazi isključivo u receptnom režimu izdavanja, kao opioidni analgetik dostupan bez recepta nalazi se kodein u obliku kombiniranog pripravka za liječenje boli. Danas se sve više govori o ovisnosti koja je povezana neracionalnom primjenom takvih vrsta analgetika, a budući da su dostupni u slobodnoj prodaji, jedini način da se ona spriječi je pravilno savjetovanje pacijenta pri kupnji navedenog lijeka. To podrazumijeva pružanje informacija vezanih uz vremensko ograničenje korištenja kao i upozorenje koje opasnosti i neželjene učinke mogu izazvati ako se ne koriste sukladno uputama (Nielsen i Hout, 2017).

5.5.Nedostatci i ograničenja metode

Budući da istraživač nije imao priliku razgovarati s pacijentima već se utvrđivanje terapijskih problema temeljilo isključivo na obrascima koje je popunjavao student, glavno ograničenje predstavlja nedostatak podataka. Obzirom da nisu bile poznate vrijednosti krvnog tlaka kao ni vrijednosti laboratorijskih parametara, procjena učinkovitosti lijekova bila je ograničena što je vjerojatno i rezultiralo njenom najmanjom učestalosti kao terapijskog problema. Za većinu bezreceptnih lijekova nije bilo navedeno vremensko trajanje primjene lijeka stoga se opravdanost i sigurnost istih nisu mogli procijeniti. Navedeno se posebice odnosi na primjenu bezreceptnih analgetika i NSAID gdje je vrlo važno točno utvrditi učestalost uzimanja lijeka kako bi mogli govoriti postoji li terapijski problem povezan sa sigurnosti primjene. Problem suradljivosti pacijenta također je utvrđen isključivo na temelju onoga što je procijenio student prilikom razgovora s pacijentom. Zbog svega navedenog, stvarni broj terapijskih problema bi mogao biti i veći, međutim u ovom radu su utvrđeni samo oni potencijalni ili aktualni terapijski problemi za koje je bilo sigurno da postoje.

6. ZAKLJUČCI

U okviru ovog diplomskog rada utvrđeni su terapijski problemi prisutni kod pacijenata koji u svojoj terapiji koriste lijek za liječenje boli i boluju od kronične bolesti iz kardiovaskularnog, gastrointestinalnog ili endokrinog područja. Također, ispitana je uspješnost prepoznavanja terapijskih problema od strane studenata farmacije za vrijeme Stručnog osposobljavanja u javnoj ljekarni. Temeljem dobivenih rezultata možemo zaključiti sljedeće:

1. Terapijski problemi utvrđeni su kod 97,5% pacijenata. Ukupno je identificirano 257 terapijskih problema, prosječna vrijednost je iznosila $3,21 \pm 2,16$.
2. Studenti su prepoznali 163 terapijska problema (63,18%) od čega je njih 105 bilo i ispravno kategorizirano.
3. Raspodjela terapijskih problema po kategorijama bila je sljedeća:
 1. Nuspojava lijeka (SIGURNOST)-35,02%
 2. Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)-18,68%
 3. Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)-17,90%
 4. Previsoka doza (SIGURNOST)-10,12%
 5. Suradljivost-9,34%
 6. Preniska doza (UČINKOVITOST)-5,84%
 7. Neučinkoviti lijek (UČINKOVITOST)-3,11%

Najčešći uzrok terapijskog problema bila je *nuspojava lijeka neovisna o dozi* (17,12%)

4. Udio terapijskih problema vezan uz primjenu analgetika iznosio je 21,4%, dok su studenti prepoznali 72,72% problema vezana uz navedenu skupinu lijekova.
5. Raspodjela terapijskih problema koji se odnose na analgetike prema kategorijama bila je sljedeća:
 1. SIGURNOST- 63,64%
 2. UČINKOVITOST- 23,64%
 3. INDIKACIJA- 9,09%
 4. SURADLJIVOST- 3,64%
6. Najveći broj problema iz skupine lijekova za ublažavanje boli bio je povezan primjenom NSAID i tramadola, dok su najučestaliji uzroci bili *nesigurnost primjene obzirom na pacijentove rizične čimbenike, interakcija s postojećom*

terapijom koja dovodi do nuspojava, duplikacija terapije te nuspojava neovisna o dozi lijeka.

7. Ukupno je zabilježeno 528 interakcija stupnja C, D ili X od čega je njih 27 zabilježeno kao terapijski problem. Lijekovi koji su ulazili u najveći broj interakcija bili su NSAID, tramadol i acetilsalicilna kiselina. Od 138 interakcija velike kliničke značajnosti (stupanj D i X), njih 56,5% je uključivalo lijek za liječenje boli, a najučestalija zabilježena interakcija bila je između NSAID i acetilsalicilne kiseline.

Ovim istraživanjem još jednom je potvrđena činjenica da lijekovi osim što služe liječenju i prevenciji bolesti mogu biti izvor brojnih i ozbiljnih terapijskih problema. Posebnu pažnju treba posvetiti lijekovima za liječenje boli od kojih su mnogi dostupni u bezreceptnom režimu te neracionalnom primjenom mogu uvelike naštetiti zdravlju pacijenta. Stoga je potreban veliki oprez pri odabiru terapije koja će biti učinkovita i sigurna. U tom procesu, ključnu ulogu imaju ljekarnici koji svojom dostupnošću i kompetencijama mogu prepoznati potencijalne i aktualne terapijske probleme te ih pravodovno riješiti. Iako su studenti prepoznali većinu problema povezanih korištenjem analgetika, i dalje je potrebno raditi na razvijanju njihovih vještina i znanja koje će im uvelike koristiti u svakodnevnom radu s pacijentima koji trpe bol i kojima je narušena kvaliteta života.

7. LITERATURA

- 1) ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(10), 177–232.
- 2) Al-Qerem W, Jarrar YB, Al-Sheikh I, ElMaadani A. The prevalence of drug-drug interactions and polypharmacy among elderly patients in Jordan. *Biomed Res*, 2018, 29(12), 2561-2569.
- 3) American Heart Association: Acute coronary syndrome, 2015, <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/about-heart-attacks/acute-coronary-syndrome>, pristupljeno 25.06.2021.
- 4) Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2017, 17(2), 97–107.
- 5) Auret K, Schug SA. Underutilisation of Opioids in Elderly Patients with Chronic Pain. *Drugs Aging*, 22(8), 641–654.
- 6) Belayneh YM, Amberbir G, Agalu A. A prospective observational study of drug therapy problems in medical ward of a referral hospital in northeast Ethiopia. *BMC Health Serv Res*, 2018, 18, 808.
- 7) Bushnell GA, Stürmer T, Gaynes BN, Pate V, Miller M. Simultaneous Antidepressant and Benzodiazepine New Use and Subsequent Long-term Benzodiazepine Use in Adults With Depression. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(7), 747–755.
- 8) Christensen ST, Søndergaard B, Honoré PH, Bjerrum OJ. Pharmacy student driven detection of adverse drug reactions in the community pharmacy setting. *Int J Clin Pharm*, 2010, 20, 399-404.
- 9) Clinard F, Sgro C, Bardou M, Hillon P, Dumas M, Kreft-Jais C, Escousse A, Bonithon-Kopp C. Association between concomitant use of several systemic NSAIDs and an excess risk of adverse drug reaction. A case/non-case study from the French Pharmacovigilance system database. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004, 60, 279-283.
- 10) Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Drug Therapy Problems. U: Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management. Weitz M, Naglieri C, urednici, New York, The McGraw-Hill Companies, 2012, str. 2-52.

- 11) Čiček D. Terapijski problemi kod pacijenata Ljekarne Ludbreg, 2017, <https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma:533>, pristupljeno 05.07.2021.
- 12) Čulig J. Patients' Adherence to Prescribed Medication. *J Appl Health Sci*, 2018, 4(1), 7-14.
- 13) Dasgupta N, Funk MJ, Proescholdbell S, Hirsch A, Ribisl KM, Marshall S. Cohort Study of the Impact of High-Dose Opioid Analgesics on Overdose Mortality. *Pain Med Malden Mass*, 2016, 17(1), 85-98.
- 14) Divya G, Manohar R YV, Reddy M N, Rajesh A, Karun K J. Heraldng the Drug Related Problems by Using Hepler-Strand Classification in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Glob J Pharmaceu Sci*, 2020, 7(5), 146-150.
- 15) Doucette WR, McDonough RP, Klepser D, McCarthy R. Comprehensive Medication Therapy Management: Identifying and Resolving Drug-Related Issues in a Community Pharmacy. *Clinical Therapeutics*, 2005, 27(7), 1104–1111.
- 16) Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske: Procjena stanovništva Republike Hrvatske u 2019., 2020, https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2020/07-01-03_01_2020.htm, pristupljeno 04.07.2021.
- 17) ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*, 2018, 39, 3021-3104.
- 18) ESC/EAS Clinical Practice Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020, 41(1), 111-188.
- 19) FDA: Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin: Potential for Attenuation of the Anti-Platelet Effect of Aspirin, 2006, <https://www.fda.gov/media/76636/download>, pristupljeno 05.07.2021.
- 20) Fishman SM, Wilsey B, Yang J, Reisfield GM, Bandman TB, Borsook D. Adherence Monitoring and Drug Surveillance in Chronic Opioid Therapy. *J Pain Symptom Manage*, 2000, 20, 293-307.
- 21) Francetić i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str.564.
- 22) Gorczyca P, Pisano M, Avena-Woods C. NSAIDs: Balancing the Risks and Benefits. *US Pharm*, 2016, 41(3), 24-26.

- 23) Grundler A. Uloga ljekarnika u liječenju boli, 2012,
<https://dokumen.tips/reader/f/uloga-ljekarnika-u-lijecenju-boli>, pristupljeno 02.07.2021.
- 24) HALMED: Baza lijekova. 2018, <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Voltaren-Emulgel-10-mg-g-gel/15281/>, pristupljeno 05.07.2021.
- 25) HALMED: Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini, 2020, <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/>, pristupljeno 01.07.2021.
- 26) HALMED: Osvrt na rizike primjene dodataka prehrani koji sadrže crvenu rižu u bolesnika koji su iskusili nuspojave na lijekove iz skupine statina, 2012, <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2012/Osvrt-na-rizike-primjene-dodataka-prehrani-koji-sadrze-crvenu-rizu-u-bolesnika-koji-su-iskusili-nuspojave-na-lijekove-iz-skupine-statina/617>, pristupljeno 12.06.2021.
- 27) Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*, 1990, 47(3), 533-543.
- 28) Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Svjetski dan hipertenzije 2018., 2018, <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-hipertenzije-2018/>, pristupljeno 01.07.2021.
- 29) Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Svjetski dan srca 2019., 2019a, <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/svjetski-dan-srca-2019/>, pristupljeno 04.07.2021.
- 30) Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Odjel za srčano-žilne bolesti, 2019b, <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-srcano-zilne-bolesti/>, pristupljeno 28.06.2021.
- 31) Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Izvješće o osobama s invaliditetom u Republici Hrvatskoj, 2019c, <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-osobama-s-invaliditetom-u-republici-hrvatskoj-stanje-05-2019/>, pristupljeno 04.07.2021.
- 32) <https://online.lexi.com/lco/action/login>, pristupljeno 05.07.2021.
- 33) International Pharmaceutical Federation (FIP). Pharmacists supporting women and responsible use of medicines. The Hague, Netherlands: International Pharmaceutical Federation (FIP), 2018, <https://www.fip.org/files/fip/publications/Pharmacists-supporting-women-responsible-use-medicines.pdf>, pristupljeno 18.06.2021.

- 34) Jakševac Mikša M. Uloga ljekarnika u savjetovanju o farmakoterapiji. *Medicus*, 2002, 11, 13-18.
- 35) Katičić M, Duvnjak M, Kanižaj TF, Krznarić Ž, Marušić M, Mihaljević S, Plečko V, Pulanić R, Šimunić M, Tonkić A. Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *Helicobacterom pylori*. *Liječ Vjesn*, 2014, 136, 1–17.
- 36) Kaufmann CP, Stämpfli D, E Hersberger K, L Lampert M. Determination of risk factors for drug-related problems: a multidisciplinary triangulation process. *BMJ Open*, 2015, 5, e006376.
- 37) Laine L. Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs. *J Pain Symptom Manage*, 2003, 25, 32-40.
- 38) Liječenje boli, 2014, <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/25838/Lijecenje-boli.html>, pristupljeno 03.07.2021.
- 39) Martínez-Laguna D. The role of calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 2019, 11, S13-17.
- 40) Matveev AV, Egorova EA, Matveeva NV, Krashennnikov AE, Dormidor AG. Adverse reactions of ace inhibitors. Retrospective analysis of spontaneous reports in local database. *New Armen Med J*, 2019, 13, 10-17
- 41) Mikolašević I, Orlić L, Mavrinac V, Štimac D, Ostojić D, Rački V, Jakopčić I, Carović F, Prskalo M, Milić S. Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe. *Medicina Fluminensis*, 2016, 2, 148-156.
- 42) Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*, 2014, 23(1), 31-46.
- 43) Moore N, Scheiman JM. Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. *Postgrad Med*, 2018, 130(2), 188-199.
- 44) Musić Milanović S, Bukal D. Epidemiologija debljine-javnozdravstveni problem. *Medicus*, 2018, 27(1), 7-13
- 45) Nascimento J de A, Carvalho W da S, Acurcio F de A. Drug-related problems observed in a pharmaceutical care service, Belo Horizonte, Brazil. *Braz J Pharm Sci*, 2009, 45(2), 321-330.
- 46) Nielsen S, Van Hout MC. Over-the-Counter Codeine-from Therapeutic Use to Dependence, and the Grey Areas in Between. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 34, 59-75.

- 47) Ofori-Asenso R, Agyeman AA. Irrational Use of Medicines-A Summary of Key Concepts. *Pharmacy*, 2016, 4(4), 35
- 48) Paulino EI, Bouvy ML, Gastelurrutia MA, Guerreiro M, Buurma H. Drug related problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital. *Pharm World Sci*, 2004, 26(6), 353-360.
- 49) Pergolizzi JV, Raffa RB, Nalamachu S, Taylor R. Evolution to low-dose NSAID therapy. *Pain Manag*, 2016, 6(2), 175-89.
- 50) Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in adults and children, 2019, <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/handi/handi-interventions/nutrition/probiotics-for-the-prevention-of-antibiotic>, pristupljeno 04.07.2021.
- 51) Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, Stein CM. Association of Proton Pump Inhibitors with Reduced Risk of Warfarin-related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology*, 2016, 151(6), 1105–1112.e10.
- 52) Religioni U, Pakulska T. Rational drug use in hospital settings – areas that can be changed. *J Med Econ*, 2020, 23(10), 1205-1208.
- 53) Salduker S, Allers E, Bechan S, Hodgson RE, Meyer F, Meyer H, Smuts J, Vuong E, Webb D. Practical approach to a patient with chronic pain of uncertain etiology in primary care. *J Pain Res*, 2019, 12, 2651–2662.
- 54) Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014, <http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2014/09/Smjernice-o-uporabi-opioida-za-lijecenje-kronicne-nekarcinomske-boli.-pdf.pdf>, pristupljeno 04.07.2021.
- 55) Sourial M, Lesé MD. The Pharmacist's Role in Pain Management During Transitions of Care. *US Pharm*, 2017, 42(8), 17–28.
- 56) Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-Related problems: Their Structure and Function. *DICP*, 1990, 24(11), 1093–1097.
- 57) Targownik LE, Thomson PA. Gastroprotective strategies among NSAID users. *Can Fam Physician*, 2006, 52(9), 1100–1105.
- 58) Tefera GM, Zeleke AZ, Jima YM, Kebede TM. Drug Therapy Problems and the Role of Clinical Pharmacist in Surgery Ward: Prospective Observational and Interventional Study. *Drugs Real World Outcomes*, 2017, 4(2), 97–107.

- 59) The International Association for the Study of Pain, 2020., <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475>, pristupljeno 30.06.2021.
- 60) Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini MG, Marinelli E, Bruti V, di Luca NM, Busardò FP, Zaami S. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21, 95-10.
- 61) Toklu HZ, Husain A. The changing face of pharmacy practice and the need for a new model of pharmacy education. *J Young Pharm*, 2013, 5(2), 38–407.
- 62) Vrcić Keglević M, Nelken-Bestvina D, Vojvodić Ž. Petnaest najčešćih bezreceptnih lijekova koje uzimaju bolesnici: longitudinalna studija utemeljena na rutinski prikupljenim podacima. *Med Fam Croat*, 2016, 24, 30-41.
- 63) World Health Organization: Body mass index, <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, pristupljeno 03.07.2021.
- 64) World Health Organization: Opioid overdose, 2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>, pristupljeno 04.07.2021.
- 65) Wiley-Blackwell. Taking More Than One Anti-inflammatory Drug May Lead To Complications. *ScienceDaily*, 2008, <https://www.sciencedaily.com/releases/2008/02/080201114151.htm>, pristupljeno 25.06.2021.
- 66) Williams DJP. Medication errors. *J R Coll Physicians Edinb*, 2007, 37, 343–34.
- 67) Ylä-Rautio H, Siissalo S, Leicola S. Drug-related problems and pharmacy interventions in non-prescription medication, with a focus on high-risk over-the-counter medications. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42, 786–795.
- 68) Zakon o ljekarništvu, 2003, Zagreb, Narodne novine, 121 (NN/121/03)

8. SAŽETAK/SUMMARY

Cilj istraživanja: Primarni cilj ovog rada bio je utvrditi terapijske probleme prisutne kod pacijenata koji u terapiji imaju analgetik. Sekundarni cilj rada bio je ispitati uspješnost prepoznavanja problema od strane studenata farmacije.

Ispitanici i metode: Podatke korištene u ovom istraživanju prikupljali su studenti farmacije 2019. godine u javnim ljekarnama diljem Hrvatske. Uključujući kriterij za odabir pacijenata bio je prisutnost lijeka za liječenje boli u terapiji kao i dijagnoza iz kardiovaskularnog, gastrointestinalnog ili endokrinog područja. Podatci korišteni za analizu uključivali su opće karakteristike pacijenata (dob, spol, tjelesna masa, visina), povijest bolesti, medikacijsku povijest, životne navike, prisutne alergije te terapijske probleme koje su utvrdili studenti. Alat za definiranje terapijskih problema preuzet je od Cipolle i sur. Određena je učestalost pojedinih terapijskih problema te udio prepoznat od strane studenata.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 80 pacijenata. Prosječna dob bila je $61,88 \pm 14,96$ godina. Ukupno je utvrđeno 257 terapijskih problema, a studenti su prepoznali njih 74,8%. Lijekovi za liječenje boli uzrokovali su 21,4% ukupnih terapijskih problema, od čega su studenti prepoznali 72,72%. Najčešći uzrok problema povezan lijekovima za liječenje boli bila je *nesigurnost primjene zbog rizičnih čimbenika pacijenta*, dok su najveći broj problema izazvali NASID i tramadol.

Zaključak: Lijekovi mogu biti izvor brojnih i ozbiljnih terapijskih problema ukoliko se ne koriste racionalno. Potrebno je obratiti pažnju na lijekove za liječenje boli, od kojih su neki u bezrecetnom režimu, a pokazali su značajan potencijal uzrokovanja terapijskih problema. .

Objectives: The primary goal of this study was to identify drug related problems in patients who use analgesic. The secondary objective was to explore pharmacy students recognition of the drug related problems.

Subjects and methods: The data used in this study was collected by pharmacy students' in 2019 in Croatian community pharmacies. Inclusion criteria for selecting patients were the presence of analgesic in the therapy and the diagnosis from the cardiovascular, gastrointestinal or endocrine area. The data used for the analysis included general characteristics of patients (age, sex, body weight and height), medication history, history of illness, social history, allergies, and drug related problems identified by students. A tool for defining therapeutic problems was developed by Cipolle et al. The frequency of individual therapeutic problems and the proportion recognized by students were determined.

Results: 80 patients were included in the study. The mean age was 61.88 ± 14.96 years. A total of 257 therapeutic problems were identified, and students recognized 74.8% of them. Analgesics caused 21.4% of total therapeutic problems, of which 72.72% were recognized by students. The most common cause of analgesic-related problems was *unsafe drug due to patient risk factors*, while most problems were caused by NASID and tramadol.

Conclusion: Medications can be a source of numerous and serious therapeutic problems if not used rationally. Importance should be given to analgesics, some of which are in non-prescription regime, and have shown great potential for causing drug related problems.

9. PRILOZI

Prilog 1. Obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti

Prilog 2. Pregled uporabe lijekova i plan ljekarničke skrbi

Navedeni obrasci napravljeni su za Stručno osposobljavanje u javnoj ljekarni studenata farmacije Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu



IME I PREZIME STUDENTA:

IME I PREZIME MENTORA:

USTANOVA:

01:OBRAZACZAPRIKUPLJANJEMEDIKACIJSKEPOVIJESTI OMP BROJ:

Inicijali pacijenta: Datum rođenja pacijenta:

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

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

Bezreceptni lijekovi (BR, BRX)

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

Dodaci prehrani i ostalo

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

Primijećene alergije na lijekove

Na koji lijek se javila alergija?

Komentari (kako se alergija očitovala/poduzete mjere):

Nuspojave lijekova

Životne navike

Količina alkohola dnevno:

Broj cigareta dnevno:

Povremeno uživanje droga:

Procjena adherencije

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

DODATNI KOMENTARI

POTPIS STUDENTA:

POTPIS MENTORA: MJESTO I DATUM:



IME I PREZIME STUDENTA:

IME I PREZIME MENTORA:

USTANOVA:

O2: PREGLED UPORABE LIJEKOVA

PUL broj:

Inicijali pacijenta: Datum: Dob: Spol: Tjelesnamasa: Visina:	Terapijsko područje: Kardiovaskularno, respiratorno, probavni sustav, živčani sustav, sustavni hormonski lijekovi (izuzev spolnih hormona)
	Medikacijskapovijest: O1br. __
Povijest bolesti	Trenutniterapijskiproblemi:
Dodatnikomentari	

Zdravstveni problem					
AKTUALNA TERAPIJA					
Lijek	Shema doziranja	Duljina trajanja terapije (Početak uzimanja lijeka)	Učinkovitost	Sigurnost	Adherencija (poteškoće pri uzimanju terapije)
	Doza/Vrijeme uzimanja/S hranom ili natašte/Način uzimanja	Početak uzimanja terapije/ Izmjene/promjene terapije	Objektivni/subjektivni pokazatelji	Objektivni/subjektivni pokazatelji	Zaboravljivost, poteškoće u prepoznavanju lijeka, poteškoće pri primjeni lijeka, problem u kupnji/ dostupnosti lijeka, nerazumijevanje uputa za primjenu lijeka, svjesno neuzimanje lijeka
Plan skrbi					
Terapijski cilj					
Terapijski problem		Uzrok terapijskog problema		Lijek	
Intervencija					
Datum za procjenu rezultata intervencije			Prioritet		

Ostale intervencije	
---------------------	--

POTPIS STUDENTA:

POTPIS MENTORA:

MJESTO I DATUM

**10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA
KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD**

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Centar za primijenjenu farmaciju
Kneza Domagoja 2, 10000, Zagreb, Croatia

Diplomski rad

UTVRĐIVANJE TERAPIJSKIH PROBLEMA TIJEKOM STRUČNOG OSPOSOBLJAVANJA ZA LJEKARNIKE U PACIJENATA KOJI U TERAPIJI IMAJU LIJEK ZA LIJEČENJE BOLI

Marija Šain

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Primarni cilj ovog rada bio je utvrditi terapijske probleme prisutne kod pacijenata koji u terapiji imaju analgetik. Sekundarni cilj rada bio je ispitati uspješnost prepoznavanja problema od strane studenata farmacije. **Ispitanici i metode:** studenti pete godine farmacije prikupljali su podatke 2019. godine u javnim ljekarnama diljem Hrvatske. Uključujući kriterij za odabir pacijenata bio je prisutnost analgetika u terapiji kao i dijagnoza iz kardiovaskularnog, gastrointestinalnog ili endokrinog područja. Podatci korišteni za analizu uključivali su opće karakteristike, povijest bolesti, medikacijsku povijest, životne navike, prisutne alergije te terapijske probleme koje su utvrdili studenti. Alat za definiranje terapijskih problema preuzet je od Cipolle i sur. Određena je učestalost terapijskih problema te udio prepoznat od strane studenata. **Rezultati:** U istraživanje je uključeno 80 pacijenata. Prosječna dob bila je $61,88 \pm 14,96$ godina. Ukupno je utvrđeno 257 terapijskih problema, a studenti su prepoznali njih 74,8%. Lijekovi za liječenje boli uzrokovali su 21,4% ukupnih terapijskih problema, od čega su studenti prepoznali 72,72%. Najčešći uzrok problema povezan lijekovima za liječenje boli bila je *nesigurnost primjene zbog rizičnih čimbenika pacijenta*, dok su najveći broj problema izazvali NASID i tramadol. **Zaključak:** Lijekovi mogu biti izvor brojnih i ozbiljnih terapijskih problema ukoliko se ne koriste racionalno. Potrebno je obratiti pažnju na lijekove za liječenje boli, od kojih su neki u bezreceptnom režimu, a pokazali su značajan potencijal uzrokovanja terapijskih problema.

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

Rad sadrži: 71 stranicu, 1 grafučku prikaz, 18 tablica i 68 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: terapijski problem, lijekovi za liječenje boli, racionalna farmakoterapija

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

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

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

Dr. sc. Miranda Sertić, *docent Sveučilišta u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: srpanj 2021.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of pharmacy and biochemistry
Study: Pharmacy
Center for Applied Pharmacy
Kneza Domagoja 2, 10000, Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Drug related problems in patients taking analgesics identified during pre-registration training for pharmacists

Marija Šain

SUMMARY

Objectives: The primary goal of this study was to identify drug related problems in patients who use analgesic. The secondary objective was to explore pharmacy students' recognition of the drug therapy problems. **Subjects and methods:** The data used in this study was collected by pharmacy students in 2019 in Croatian community pharmacies. Inclusion criteria for selecting patients were the presence of analgesic in the therapy and the diagnosis from the cardiovascular, gastrointestinal or endocrine area. The data used for the analysis included general characteristics of patients (age, sex, body weight and height), medication history, history of illness, social history, allergies and drug related problems identified by students. A tool for defining therapeutic problems was developed by Cipolle et al. The frequency of individual therapeutic problems and the proportion recognized by students were determined. **Results:** 80 patients were included in the study. The mean age was 61.88±14.96 years. A total of 257 therapeutic problems were identified, and students recognized 74.8% of them. Analgesics caused 21.4% of total therapeutic problems, of which 72.72% were recognized by students. The most common cause of analgesic-related problems was *unsafe drug due to patient risk factors*, while most problems were caused by NSAID and tramadol. **Conclusion:** Medications can be a source of numerous and serious therapeutic problems if not used rationally. Importance should be given to analgesics, some of which are in non-prescription regime, and have shown great potential for causing drug related problems.

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

Thesis includes: 71 pages, 1 figure, 18 tables and 68 references. Original is in Croatian language.

Keywords: drug-related problems, analgesics, rational pharmacotherapy

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

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

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

Dr. sc. Miranda Sertić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2021