

Analiza nuspojava lijekova kod pacijenata starije životne dobi s kardiovaskularnim bolestima na razini primarne zdravstvene zaštite

Strgačić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:056867>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

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



Marija Strgačić

**Analiza nuspojava lijekova kod pacijenata starije
životne dobi s kardiovaskularnim bolestima na
razini primarne zdravstvene zaštite**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Ljekarnička skrb Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te je izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo i suvoditeljstvom dr. sc. Vanese Benković.

Od srca hvala mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na stručnom vodstvu te uloženom trudu i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada. Vaš veliki entuzijazam, brojne prilike, nova znanja i vrijedna iskustva koja ste mi pružili zaokružila su moje studiranje na najbolji i najljepši mogući način.

Veliko hvala i Andrei Brajković, mag. pharm. koja mi je i otvorila vrata Farmakoterapijskog savjetovaništa, te dr. sc. Vanesi Benković na ukazanom povjerenju i uloženom vremenu te na svojoj pomoći i savjetima.

Hvala svim mojim prijateljima, bez čijeg oslonca i podrške, nezaboravnih druženja i predivnih trenutaka ovaj period ne bi imao isti smisao. Zbog vas pamtim samo sretne dane studiranja.

Posebno hvala mojoj seki na nemjerljivoj ljubavi te mojim bakama na bezuvjetnoj potpori. A najveće hvala mojim roditeljima koji su mi pružili sve što su mogli, i više od toga, kako bih sada bila ovdje gdje jesam i ovakva kakva jesam.

I konačno, ovaj rad posvećujem didi i Đidi koji bi sada bili najsretniji i najponosniji. Zauvijek im hvala na svemu. S nama su!

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom	3
1.1.1. Definicija i vrijednost usluge	3
1.1.2. Proces pružanja usluge	4
1.1.3. Terapijski problemi	5
1.2. Nuspojave lijekova	8
1.2.1. Uzročno-posljedična povezanost između primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja	8
1.2.2. Farmakovigilancija i prijavljivanje nuspojava	10
1.2.3. Obveze zdravstvenih radnika	12
1.2.4. Obveze nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet	13
1.2.5. Obveze Agencije za lijekove i medicinske proizvode	14
1.2.6. Obveze pacijenata	15
2. OBRAZLOŽENJE TEME	16
3. MATERIJALI I METODE	17
3.1. Dizajn istraživanja	17
3.2. Prikupljanje podataka	18
3.3. Analiza podataka	19
3.3.1. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema MedDRA-i	19
3.3.2. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema mehanizmu nastanka	21
3.3.3. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema ozbiljnosti	23
3.3.4. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema očekivanosti	24
4. REZULTATI	25
4.1. Opće karakteristike pacijenata	25
4.2. Učestalost sumnji na nuspojave lijekova	27
4.3. Učestalost sumnji na nuspojave lijekova, s obzirom na dob i spol pacijenata te broj korištenih lijekova i broj komorbiditeta	28
4.4. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema MedDRA-i	31
4.5. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema mehanizmu nastanka	34
4.6. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema ozbiljnosti	35
4.7. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema očekivanosti	36
4.8. Lijekovi koji su uzrokovali najveći broj sumnji na nuspojave lijekova	36

5. RASPRAVA.....	40
5.1. Učestalost sumnji na nuspojave lijekova	40
5.2. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova.....	43
5.3. Utjecaj CMM usluge na smanjenje učestalosti nuspojave lijekova	46
6. ZAKLJUČCI.....	47
7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	48
8. LITERATURA.....	50
9. SAŽETAK/SUMMARY	57
10. PRILOZI.....	61
10.1. PRILOG 1. Obrazac za prijavu nuspojave lijekova	61
10.2. PRILOG 2. Farmakoterapijski pregled	63
10.3. PRILOG 3. Farmakoterapijski obrazac	64
Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card	

1. UVOD

Diljem svijeta bilježi se ubrzani porast udjela starijeg stanovništva te se procjenjuje kako će u Europi do 2060. godine udio osoba starijih od 65 godina u ukupnoj populaciji porasti sa 17,4 % (koliko je iznosio 2010. godine) na 29,5 % (Drenth-van Maanen i sur., 2020). Hrvatska nije izuzetak. Štoviše, prema prvim rezultatima Popisa stanovništva iz 2021. godine, udio osoba starijih od 65 godina u ukupnoj populaciji porastao je od 2011. godine sa 17,7 % (www.dzs.hr) na 22,3 % (www.popis2021.hr). Lijekovi, kao jedna od najčešćih medicinskih intervencija u liječenju i prevenciji kroničnih bolesti (Institute of Medicine, 2011), uz sveopće unaprjeđenje medicinske skrbi, uvelike su doprinijeli smanjenju mortaliteta starijih pacijenata s kroničnim bolestima, produljenju njihovog životnog vijeka te poboljšanju njihove kvalitete života. S druge strane, uz starenje se često veže teret višestrukih i kroničnih komorbiditeta i posljedične polifarmacije (Drenth-van Maanen i sur., 2020) te su istraživanja pokazala kako 80 % osoba starijih od 65 godina redovito primjenjuje barem jedan lijek, dok njih 40 % primjenjuje pet ili više lijekova dnevno (Nguyen i sur., 2006; Repetto i Audisio, 2006). Odnosno, isti ti lijekovi, koji uslijed ubrzanog napretka biomedicinskih znanosti i farmakologije manifestiraju svoje sve brojnije pozitivne kliničke učinke te doprinose produljenju i poboljšanju kvalitete života pacijenata, s druge strane povećavaju učestalost neželjenih događaja i reakcija, s obzirom da su upravo starija životna dob, prisutnost višestrukih komorbiditeta i polifarmacija jedni od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj nuspojava lijekova (Chan i sur., 2001; Pirmohamed i sur., 2004; Davies i sur., 2009; Alhawassi i sur., 2014).

Nuspojave lijekova jedan su od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta (Mannesse i sur., 1997; Mannesse i sur., 2000). Iako su istraživanja pokazala kako preko 70 % nuspojava lijekova koje dovode do hospitalizacija potencijalno ili definitivno može biti spriječeno (Pirmohamed i sur., 2004), noviji podaci govore o rastućem trendu bolničkih prijema uzrokovanih nuspojavama lijekova (Wu i sur., 2010). Upravo su osobe starije životne dobi pod četiri puta većem riziku od hospitalizacija uzrokovanih nuspojavama lijekova (Beijer i Blaey, 2002) te su istraživanja pokazala kako su nuspojave lijekova odgovorne za jedan od šest bolničkih prijema kod starijih pacijenata (Mannesse i sur., 2000). Nadalje, razvoj nuspojave lijeka za vrijeme hospitalizacije kod starijih pacijenata produljuje medijan boravka u bolnici za 50 % (Conforti i sur., 2012). Također, procjenjuje se kako su nuspojave lijekova između četvrtog i šestog vodećeg uzroka smrti (Zhang i sur., 2009) te da su u Europi odgovorne za oko 197.000 smrti godišnje (Hadi i sur., 2017).

Potreba za bolničkim liječenjem ili produljenjem već postojećeg bolničkog liječenja uslijed nuspojava lijekova, osim što negativno utječe na kliničke ishode i kvalitetu života pacijenata, povećava i teret na ograničene financijske resurse (ne samo zdravstvenih sustava, već i pacijenata i njihovih obitelji) te se procjenjuje kako trošak nuspojava lijekova u Europi iznosi 79 milijardi eura godišnje (www.ec.europa.eu).

Uključivanje multidisciplinarnih timova u redovnu kliničku praksu, posebice na razini primarne zdravstvene zaštite, te promicanje upravljanja farmakoterapijom nesumnjivo bi mogli odgovoriti na problem rastućeg kliničkog i financijskog tereta nuspojava lijekova. U svjetlu sve kompleksnijih i specifičnijih terapija, povećanja broja propisivanih i korištenih lijekova, kao i broja zdravstvenih radnika koji mogu propisivati lijekove (često bez znanja što je drugi zdravstveni radnik propisao) s jedne strane te kontinuiranog nedostatka kontrole nad propisivanjem i primjenom lijekova s druge strane, multidisciplinarni pristup poboljšao bi koordinaciju skrbi, dok bi strukturirano, sistematično i sveobuhvatno upravljanje farmakoterapijom osiguralo povećanje učinkovitosti i sigurnosti primjenjivanih lijekova (Cipolle i sur., 2012; Mucalo i sur., 2019).

1.1. SVEOBUH VATNA USLUGA UPRAVLJANJA FARMAKOTERAPIJOM

1.1.1. Definicija i vrijednost usluge

Sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom (engl. *Comprehensive Medication Management (CMM) services*) definira se kao standard skrbi koji osigurava procjenu svakog pojedinačnog lijeka kojeg pacijent primjenjuje (uključujući receptne i bezreceptne lijekove te dodatke prehrani) kako bi se utvrdilo je li prikladan za pacijenta, je li učinkovit u liječenju pacijentovog zdravstvenog stanja, je li siguran s obzirom na pacijentove komorbiditete i druge lijekove koje pacijent primjenjuje te je li pacijent sposoban i u mogućnosti primijeniti lijek kako je propisano (McInnis i sur., 2012). CMM usluga relativno je nova klinička praksa, utemeljena na dokazima i usmjerena na pacijenta, čiji je cilj prevencija, identifikacija i rješavanje terapijskih problema (engl. *Drug Therapy Problems, DTPs*) te posljedično poboljšanje kliničkih ishoda, ali i pacijentovog osobnog iskustva s lijekovima (s obzirom da pacijent aktivno sudjeluje u procesu donošenja odluka). Postizanje željenih terapijskih ishoda nastoji se ostvariti kreiranjem individualiziranog plana skrbi, a stvarni ishodi liječenja prate se kontrolnim (engl. *follow-up*) pregledima (Mucalo i sur., 2019).

Koristi implementacije CMM usluge u nacionalne zdravstvene sustave su brojne, a uključuju poboljšanje kliničkih ishoda rješavanjem terapijskih problema (Cranor i sur., 2003; Planas i sur., 2009; Ramalho de Oliveira i sur., 2010; Obreli-Neto i sur., 2011; Brummel i sur., 2013; Mourão i sur., 2013; Mendonça i sur., 2016; Neves i sur., 2019; Santos i sur., 2021; McFarland i sur., 2021) te posljedično smanjenje troškova (Isetts i sur., 2008; Ramalho de Oliveira i sur., 2010; Pellegrin i sur., 2017), ali i povećanje zadovoljstva pacijenata te učinkovitosti ostalih zdravstvenih radnika (Ramalho de Oliveira i sur., 2010; Maracle i sur., 2012; Schultz i sur., 2012). Veći broj istraživanja provedenih u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i u ostatku svijeta gdje je CMM usluga zaživjela, nedvojbeno potvrđuje pozitivni doprinos CMM usluge u dostizanju terapijskih ciljeva, primjerice željenih ciljnih vrijednosti krvnog tlaka (Bunting i sur., 2008; Planas i sur., 2009; Mourão i sur., 2013; Obreli-Neto i sur., 2015; Zillich i sur., 2015), glikiranog hemoglobina (HbA1c) (Obreli-Neto i sur., 2011; Brummel i sur., 2013; Mourão i sur., 2013; Prudencio i sur., 2018; Neves i sur., 2019; Santos i sur., 2021) i/ili LDL (engl. *low-density lipoprotein* – lipoprotein male gustoće) kolesterola (Bunting i sur., 2008; Ramalho de Oliveira i sur., 2010; Obreli-Neto i sur., 2011; Neves i sur., 2019; Santos i sur., 2021), te posljedičnom smanjenju komplikacija, uključujući učestalosti neželjenih kliničkih događaja i stope korištenja drugih zdravstvenih usluga (Ramalho de Oliveira i sur., 2010).

Unatoč svjesnosti o rastućoj potrebi za sustavnim i sveobuhvatnim upravljanjem farmakoterapijom, implementacija i razvoj CMM usluge u Europi zaostaje (Mucalo i sur., 2019). Dok su na području SAD-a, Kanade, Brazila i Australije već objavljena brojna istraživanja te studije višegodišnjih, pa čak i desetogodišnjih kliničkih i ekonomskih ishoda uvođenja CMM usluge (Ramalho de Oliveira i sur., 2010), na području Europe objavljeno je tek nekoliko istraživanja koja prethode začecima CMM usluge te nekoliko studija ishoda rane implementacije (Torjesen, 2015; Hanzen i sur., 2016; Blondal i sur., 2017; Langran i sur., 2017; Sims i Campbell, 2017).

Hrvatska je jedna od prvih država u Europi u kojoj je započeo proces uvođenja CMM usluge u nacionalni zdravstveni sustav. Od siječnja 2018. godine, provodi se u sklopu Farmakoterapijskog savjetovaništa, kao pilot projekt nastao u suradnji Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Doma zdravlja Zagreb – Centar (DZZC) (Brajković i sur., 2019). DZZC trenutno je jedini dom zdravlja u Hrvatskoj koji pruža CMM uslugu, odnosno, proces implementacije usluge u njenom punom potencijalu i širenje u druga klinička okruženja još uvijek traje.

1.1.2. Proces pružanja usluge

CMM uslugu pružaju posebno educirani ljekarnici, poželjno odvojeno od usluge izdavanja lijekova, odnosno u bliskoj suradnji s liječnicima i drugim članovima multidisciplinarnog tima zdravstvenih radnika (najčešće na razini primarne zdravstvene zaštite, odnosno u domovima zdravlja) (Mucalo i sur., 2019).

Racionalni i standardizirani proces skrbi za pacijenta, utemeljen na filozofiji i etici profesionalne prakse – ljekarničke skrbi, uključuje sljedeće korake (Cipolle i sur., 2012):

1. PROCJENA PACIJENTOVIIH TERAPIJSKIIH POTREBA

- Upoznavanje pacijenta i otkrivanje njegovih osobnih iskustava s lijekovima (preferencije, očekivanja, uvjerenja, zabrinutost)
- Prikupljanje pacijentovih demografskih podataka, podataka o životnim navikama (konzumacija alkohola i kofeina, pušenje) te kliničkih podataka (povijest bolesti, laboratorijski nalazi, medikacijska povijest, podaci o trenutno propisanim i korištenim lijekovima, uključujući receptne i bezreceptne lijekove te dodatke prehrani, informacije o alergijama, nuspojavama lijekova te cijepljenju)
- Određivanje prioriteta među pacijentovim trenutnim zdravstvenim stanjima i terapijskim potrebama

2. IDENTIFIKACIJA TERAPIJSKIH PROBLEMA

- Analiziranje prikupljenih podataka kako bi se potencijalno identificirali terapijski problemi
- Utvrđivanje jesu li svi lijekovi koje pacijent primjenjuje indicirani, učinkoviti i sigurni te je li pacijent u mogućnosti i voljan primjenjivati lijekove kako je propisano

3. RAZVOJ PLANA SKRBI

- Određivanje terapijskih ciljeva za svaku indikaciju liječenu lijekovima
- Razvoj plana skrbi koji uključuje intervencije čiji je cilj rješavanje trenutnih terapijskih problema, dostizanje terapijskih ciljeva te prevencija potencijalnih terapijskih problema
- Razmatranje i dogovaranje plana skrbi s pacijentom i njegovim liječnikom obiteljske medicine, osiguravanje pacijentovog i liječnikovog razumijevanja i slaganja s planom te dogovaranje kontrolnog pregleda
- Dokumentiranje plana skrbi, uključujući sve prikupljene podatke i provedene intervencije

4. EVALUACIJA ISHODA

- Ponovna procjena kako bi se pratio pacijentov napredak u dostizanju terapijskih ciljeva te kako bi se utvrdilo jesu li se pojavili novi terapijski problemi
- Potencijalna promjena plana skrbi kako bi se osiguralo dostizanje terapijskih ciljeva i optimizirala terapija lijekovima

1.1.3. Terapijski problemi

Terapijski problem je svaki neželjeni događaj povezan (ili potencijalno povezan) s primjenom lijekova kojeg je pacijent doživio i koji ometa dostizanje željenih terapijskih ciljeva te čije rješavanje zahtijeva stručnu procjenu.

Kategorije terapijskih problema i njihovih najčešćih uzroka prikazane su u Tablici 1. Prve dvije kategorije („Nepotrebna terapija“ i „Potreba za uvođenjem dodatne terapije“) povezane su s indikacijom, treća i četvrta kategorija („Neučinkovit lijek“ i „Preniska doza“) povezane su s učinkovitošću, peta i šesta kategorija („Nuspojava lijeka“ i „Previsoka doza“) povezane su sa sigurnošću, dok je sedma kategorija terapijskih problema („Suradljivost“) povezana s adherencijom. Prilikom identifikacije i procjene terapijskih problema, važno je slijediti upravo ovaj redoslijed (indikacija, učinkovitost, sigurnost, adherencija) te je osim samog terapijskog problema važno kategorizirati i njegov uzrok (Cipolle i sur., 2012).

Tablica 1. Kategorizacija terapijskih problema i njihovih najčešćih uzroka

TERAPIJSKI PROBLEM	UZROK TERAPIJSKOG PROBLEMA
INDIKACIJA	
<p style="text-align: center;">1. NEPOTREBNA TERAPIJA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trenutno nema medicinske indikacije • Ovisnost • Nefarmakološke mjere bile bi prikladnije • Duplikacija terapije • Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći
<p style="text-align: center;">2. POTREBA ZA UVOĐENJEM DODATNE TERAPIJE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neliječeno zdravstveno stanje • Potreba za sinergističkim djelovanjem lijekova • Potreba za preventivnom terapijom
UČINKOVITOST	
<p style="text-align: center;">3. NEUČINKOVIT LIJEK</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neprikladan oblik lijeka • Prisutna je kontraindikacija • Zdravstveno stanje ne reagira na lijek • Lijek nije indiciran za zdravstveno stanje • Dostupan je učinkovitiji lijek
<p style="text-align: center;">4. PRENISKA DOZA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neučinkovita doza (preniska) • Potrebno je dodatno praćenje kliničkih ili laboratorijskih parametara kako bi se utvrdilo je li doza preniska • Neodgovarajuća učestalost primjene lijeka (interval doziranja je predug) • Neodgovarajuće trajanje primjene lijeka (trajanje primjene lijeka je prekratko) • Neispravno čuvanje lijeka dovelo je do gubitka njegove učinkovitosti • Neodgovarajući put primjene lijeka • Interakcija lijekova dovela je do smanjenja koncentracije lijeka i posljedičnog izostanka njegovog učinka

SIGURNOST	
5. NUSPOJAVA LIJEKA	<ul style="list-style-type: none"> • Neželjeni učinak neovisan o dozi • Lijek nije siguran za pacijenta zbog prisustva rizičnih čimbenika • Interakcija lijekova uzrokovala je neželjenu reakciju neovisnu o dozi • Neodgovarajući put primjene lijeka rezultirao je neželjenom reakcijom • Alergijska reakcija • Prenaglo povećanje/smanjenje doze rezultiralo je neželjenom reakcijom
6. PREVISOKA DOZA	<ul style="list-style-type: none"> • Previsoka doza lijeka rezultirala je toksičnošću • Potrebno je dodatno praćenje kliničkih ili laboratorijskih parametara kako bi se utvrdilo je li doza previsoka • Neodgovarajuća učestalost primjene lijeka (interval doziranja je prekratak) • Neodgovarajuće trajanje primjene lijeka (trajanje primjene lijeka je predugo) • Interakcija lijekova dovela je do povećanja koncentracije lijeka i posljedične toksičnosti
ADHERENCIJA	
7. SURADLJIVOST	<ul style="list-style-type: none"> • Lijek je nedostupan • Pacijent si ne može priuštiti lijek • Pacijent zaboravlja primijeniti lijek • Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek • Pacijent ne razumije upute • Pacijent svjesno ne primjenjuje lijek

1.2. NUSPOJAVE LIJEKOVA

Nuspojave lijeka je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek, uključujući i štetne i neželjene reakcije koje nastaju uslijed primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet (što obuhvaća primjenu lijeka izvan odobrene indikacije (engl. *off-label use*), predoziranje, zlouporabu, pogrešnu primjenu te medikacijske pogreške), štetne i neželjene reakcije koje nastaju uslijed profesionalne izloženosti, kao i nedjelotvornost/neučinkovitost lijeka (Zakon o lijekovima, NN 76/13; Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/13).

S druge strane, štetan događaj je svaki štetan i neželjen znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima) koji je vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji uzročno-posljedično ne mora biti povezan s primjenom lijeka (Zakon o lijekovima, NN 76/13).

Štetni događaj u kliničkom ispitivanju je neželjeni događaj koji se javio tijekom kliničkog ispitivanja, a koji nakon ocjene uzročno-posljedične povezanosti s primijenjenim lijekom može biti klasificiran kao štetni događaj koji nije povezan s lijekom ili kao nuspojava lijeka.

Sumnja na moguću uzročno-posljedičnu povezanost između primjene lijeka i nuspojave dovoljan je razlog za prijavljivanje nuspojave lijeka (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/13).

1.2.1. Uzročno-posljedična povezanost između primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja

Određivanje uzročno-posljedične povezanosti između primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja ponekad može biti vrlo kompleksno, osobito kod pacijenata koji boluju od više komorbiditeta i/ili primjenjuju više lijekova, s obzirom da štetni događaj može biti simptom druge bolesti ili uzrokovan drugim lijekom kojeg pacijent primjenjuje. Stoga postoji mnogo formalnih metoda kojima se određuje uzročno-posljedična povezanost između primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja. U Tablici 2. prikazan je jedan od češće korištenih algoritama prema kojem se uzročno-posljedična povezanost između primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja definira kao „Sigurna“, „Vjerojatna“, „Moguća“, „Nije vjerojatna“, „Nije klasificirana“ ili „Ne može se klasificirati“ (World Health Organization, 1991; Stephens, 1998; Edwards i Aronson, 2000).

Tablica 2. Algoritam za određivanje uzročno-posljedične povezanosti između primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja

<p>SIGURNA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Klinički događaj, uključujući odstupanja u laboratorijskim nalazima, koji je vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji se ne može objasniti drugom bolešću ili drugim lijekom kojeg pacijent primjenjuje • Iščezava ili se smanjuje nakon prestanka primjene lijeka (engl. <i>dechallenge</i>) • Ponovno se javlja nakon ponovne primjene lijeka (engl. <i>rechallenge</i>)
<p>VJEROJATNA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Klinički događaj, uključujući odstupanja u laboratorijskim nalazima, koji je vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji vjerojatno nije povezan s drugom bolesti ili drugim lijekom kojeg pacijent primjenjuje • Iščezava ili se smanjuje nakon prestanka primjene lijeka (engl. <i>dechallenge</i>)
<p>MOGUĆA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Klinički događaj, uključujući odstupanja u laboratorijskim nalazima, koji je vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji bi se mogao objasniti i drugom bolešću ili drugim lijekom kojeg pacijent primjenjuje • Informacija o njegovu nestanku ili smanjenju nakon prestanka primjene lijeka nedostaje ili je nejasna
<p>NIJE VJEROJATNA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Klinički događaj, uključujući odstupanja u laboratorijskim nalazima, koji nije vremenski povezan s primjenom lijeka te je vjerojatnije da je uzrokovan drugom bolešću ili drugim lijekom kojeg pacijent primjenjuje
<p>NIJE KLASIFICIRANA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je više informacija ili se dodatne informacije još uvijek ocjenjuju kako bi se utvrdila uzročno-posljedična povezanost primijenjenog lijeka i prijavljenog kliničkog događaja, uključujući odstupanja u laboratorijskim nalazima
<p>NE MOŽE SE KLASIFICIRATI</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uzročno-posljedična povezanost primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja ne može biti ocijenjena, s obzirom da su informacije nepotpune ili kontradiktorne te se ne mogu provjeriti i/ili dopuniti

1.2.2. Farmakovigilancija i prijavljivanje nuspojava

Farmakovigilancija je skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova, kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova (Zakon o lijekovima, NN 76/13).

Sigurnosni signal je informacija o novom ili poznatom štetnom događaju koji je potencijalno uzrokovan primjenom lijeka, a temeljem kojeg se pokreće dodatna istraga. Signali se prikupljaju iz različitih izvora, uključujući spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova, klinička ispitivanja i znanstvenu literaturu. Obično je potrebno više od jedne prijave kako bi se generirao signal, ovisno o ozbiljnosti štetnog događaja i kvaliteti informacije. S obzirom da štetni događaj može biti simptom druge bolesti ili uzrokovan primjenom drugog lijeka, prisutnost sigurnosnog signala ne potvrđuje povezanost lijeka i prijavljenog štetnog događaja te je nužna ocjena sigurnosnog signala kako bi se utvrdilo postoji li uzročno-posljedična povezanost između primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja. Dodatno, ocjena sigurnosnih signala dio je rutinskih farmakovigilancijskih aktivnosti kroz koje se aktivno prati i upravlja omjerom koristi i rizika lijeka (Edwards i Aronson, 2000; www.halmed.hr).

Poticana prijava je svaka prijava nuspojave lijeka dobivena organiziranim prikupljanjem podataka (uključujući klinička ispitivanja, ispitivanja lijekova nakon stavljanja lijekova u promet, registre te ankete pacijenata i zdravstvenih radnika) koja mora sadržavati ocjenu uzročno-posljedične povezanosti primjene lijeka i razvoja nuspojave od strane prijavitelja (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/13).

- Ispitivanje lijeka nakon stavljanja lijeka u promet (engl. *post-authorisation study*, PAS) je svako ispitivanje koje se provodi pod uvjetima iz sažetka opisa svojstava lijeka, odnosno pod drugim uvjetima koji su postavljeni prilikom davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili pod uobičajenim načinom uporabe lijeka. PAS uključuje klinička ispitivanja, neintervencijska ispitivanja ili ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon njegova stavljanja u promet (Zakon o lijekovima, NN 76/13).
- Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *post-authorisation safety study*, PASS) je svako intervensijsko ili neintervencijsko ispitivanje koje se provodi radi identificiranja, karakteriziranja i određivanja opasnosti za sigurnost primjene lijeka, potvrde sigurnosnog profila lijeka ili mjerenja učinkovitosti mjera upravljanja rizikom. Za započinjanje, provođenje i trošak

ispitivanja odgovoran je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (NO) (Zakon o lijekovima, NN 76/13; Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/13).

Spontana prijava je svaka prijava nuspojave lijeka dobivena nepoticanom komunikacijom prijavitelja s nadležnim tijelom, NO ili drugom organizacijom u kojoj se opisuje nuspojava lijeka kod pacijenta koji primjenjuje jedan ili više lijekova i koja ne proizlazi iz ispitivanja ili bilo kojeg drugog oblika organiziranog prikupljanja podataka.

Zdravstveni radnici, proizvođači lijekova, podnositelji zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet, NO, nositelji odobrenja za paralelni uvoz, uvoznici te veleprodaje obvezni su o svim sumnjama na nuspojave lijekova, a osobito o ozbiljnim i neočekivanim, izvijestiti Agenciju za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), a u slučaju cjepiva i Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) (Zakon o lijekovima, NN 76/13). Sukladno Smjernici o dobroj farmakovigilancijskoj praksi – Modul VI – Postupanje i izvještavanje o nuspojavama lijekova (engl. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*), obvezni su prijaviti i terapijski neuspjeh lijeka i druge podatke važne za sigurnosni profil lijeka, uključujući (www.ema.europa.eu):

- primjenu lijeka tijekom trudnoće i dojenja
- primjenu lijeka u djece i starijih
- predoziranje
- zlouporabu
- primjenu lijeka izvan odobrene indikacije
- pogrešnu primjenu
- medikacijske pogreške
- profesionalnu izloženost
- nedjelotvornost/neučinkovitost lijeka

Prijava nuspojave lijeka provodi se popunjavanjem obrasca prijave (a u slučaju cjepiva i obrasca HZJZ-a) te slanjem popunjenog obrasca HALMED-u (a u slučaju cjepiva i HZJZ-u) preko internetske stranice ili druge elektroničke aplikacije HALMED-a, elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom. Zdravstveni radnici nuspojave mogu prijaviti i predstavnicima NO. U tom slučaju, podaci se upisuju na lokalni obrazac za nuspojave lijekova NO-a (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/13).

Obrazac/aplikacija za prijavu nuspojava lijekova (Prilog 1.) sadrži najmanje sljedeće:

- podatke o prijavitelju (ime, prezime, kontakt adresa, telefonski broj, *e-mail* adresa)
- podatke o pacijentu (inicijali, dob, spol)
- podatke o nuspojavi lijeka (datum početka i završetka nuspojave, trajanje nuspojave, opis i dijagnoza nuspojave, je li nuspojava nestala nakon prekida primjene lijeka, je li se nuspojava ponovno javila nakon ponovne primjene lijeka)
- podatke o ishodu nuspojave lijeka
- podatke o ozbiljnosti nuspojave lijeka
- podatke o sumnjivom lijeku koji je izazvao nuspojavu/sumnjivim lijekovima koji su izazvali nuspojavu
- podatke o ostalim lijekovima u primjeni
- podatke o anamnezi pacijenta

Valjana prijava nuspojave lijeka treba sadržavati najmanje sljedeće:

- podatke o prijavitelju kojeg je moguće identificirati
- podatke o pacijentu kojeg je moguće identificirati (inicijali i/ili dob i/ili spol)
- podatke o nazivu lijeka koji je pod sumnjom (tvorničko ime i/ili djelatna tvar)
- podatke o nuspojavi lijeka

1.2.3. Obveze zdravstvenih radnika

Zdravstveni radnik obavezan je prijavljivati sve nuspojave lijekova, a posebno za lijekove koji su podvrgnuti dodatnom praćenju¹ sukladno Zakonu o lijekovima i Smjernici o dobroj farmakovigilancijskoj praksi – Modul X – Dodatno praćenje (GVP – *Module X – Additional monitoring*) (Zakon o lijekovima, NN 76/13; Pravilnik o farmakovigilanciji NN 83/13; www.ema.europa.eu).

Ozbiljne nuspojave dužan je prijaviti HALMED-u najkasnije trideset dana od dana saznanja, dok ozbiljne nuspojave koje za posljedicu imaju smrt osobe treba prijaviti HALMED-u bez odgode (Zakon o lijekovima, NN 76/13).

¹ Svi lijekovi koji su podvrgnuti dodatnom praćenju na označavanju lijeka označeni su simbolom okrenutog istostraničnog trokuta (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/13).

Zdravstveni radnik koji dolazi u doticaj s korisnikom cjepiva obvezan je o svim sumnjama na nuspojava cjepiva pisano obavijestiti HALMED i HZJZ. U slučaju grupiranja nuspojava ili ozbiljnih nuspojava sa smrtnim ishodom cjepiva, obvezan je odmah telefonski prijaviti slučaj HZJZ-u i Službi za epidemiologiju županijskog Zavoda za javno zdravstvo, a najkasnije u roku od dvadeset četiri sata od saznanja. Potom HZJZ odmah obavještava HALMED (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/13).

Ako zdravstveni radnik sudjeluje u kliničkom ispitivanju u svojstvu ispitivača, obvezan je sve ozbiljne štetne događaje odmah prijaviti naručitelju kliničkog ispitivanja, osim onih za koje plan ispitivanja i uputa za ispitivača to ne zahtijevaju (Zakon o lijekovima, NN 76/13). U prijavi je dužan odrediti smatra li da postoji uzročno-posljedična povezanost simptoma/događaja s ispitivanim lijekom, temeljem čega se određuje radi li se o štetnom događaju ili nuspojavi lijeka. Dodatno, obvezan je odrediti i ozbiljnost simptoma/događaja (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/13).

1.2.4. Obveze nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

NO je obvezan uspostaviti sustav farmakovigilancije za provođenje farmakovigilancijskih dužnosti u skladu s odredbama Zakona o lijekovima i Pravilnika o farmakovigilanciji (NN 76/13; NN 83/13). Farmakovigilancijski sustav koriste NO i HALMED, a usmjeren je na praćenje sigurnosti lijekova koji imaju odobrenje za stavljanje u promet te otkrivanje promjena u omjeru rizika i koristi. Farmakovigilancijske dužnosti uključuju:

- znanstveno ocijeniti sve podatke vezane uz sigurnost primjene lijeka, razmotriti mogućnost za minimizaciju i sprječavanje rizika te poduzeti odgovarajuće mjere ukoliko je potrebno
- provoditi sustav upravljanja rizikom² za svaki odobreni lijek
- pratiti ishod mjera za minimizaciju rizika sadržanih u planu upravljanja rizikom³ ili određenih kao uvjet
- nadopunjavati sustav upravljanja rizikom i pratiti farmakovigilancijske podatke radi utvrđivanja novih rizika, promjene postojećih rizika ili promjene u odnosu rizika i koristi primjene lijekova

² Sustav upravljanja rizikom je skup farmakovigilancijskih aktivnosti i intervencija usmjeren na identificiranje, karakteriziranje, prevenciju ili minimizaciju rizika povezanog s lijekom, uključujući ocjenu učinkovitosti tih aktivnosti i intervencija.

³ Plan upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP) je detaljan opis sustava upravljanja rizikom (Zakon o lijekovima, NN 76/13).

Također, NO je obvezan voditi evidenciju o svim sumnjama na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj (RH), drugim državama članicama Europske unije (EU) i trećim zemljama koje su mu prijavljene spontano od pacijenata i zdravstvenih radnika ili su zabilježene tijekom ispitivanja nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Dodatno, dužan je prijaviti sve sumnje na nuspojave lijekova HALMED-u, i to u roku od devedeset dana od dana saznanja za neozbiljne nuspojave koje su se dogodile u RH i EU te u roku od petnaest dana za ozbiljne nuspojave koje su se dogodile u RH, EU i trećim zemljama. HALMED je potom obvezan sve prijave sumnji na nuspojave lijekova poslati u *EudraVigilance*, odnosno središnju bazu nuspojava lijekova u EU (Zakon o lijekovima, NN 76/13).

Prilikom provođenja dodatnih mjera minimizacije rizika, NO je obvezan postupiti sukladno Smjernici o dobroj farmakovigilancijskoj praksi – Modul XVI – Mjere minimizacije rizika: izbor instrumenata i indikatora učinkovitosti (GVP – *Module XVI – Risk minimisation measures: Selection of tools and effectiveness indicators*) te prije distribuiranja edukacijskih materijala i provođenja drugih aktivnosti koje su dio dodatnih mjera minimizacije rizika ishoditi odobrenje HALMED-a (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/13; www.ema.europa.eu).

1.2.5. Obveze Agencije za lijekove i medicinske proizvode

HALMED vodi sustav farmakovigilancije za ispunjavanje svojih farmakovigilancijskih obveza i sudjelovanje u farmakovigilancijskim aktivnostima EU (Zakon o lijekovima, NN 76/13).

Kao Nacionalni centar za nuspojave, aktivno je uključen u Program međunarodnog praćenja lijekova Svjetske zdravstvene organizacije te aktivno surađuje s njenim suradnim centrom *The Uppsala Monitoring Centre*. Dodatno, sve nuspojave zabilježene u RH redovito šalje u bazu podataka *EudraVigilance* te u bazu nuspojava Svjetske zdravstvene organizacije (Pravilnik o farmakovigilanciji, 83/13).

Također, HALMED putem sustava farmakovigilancije stručno ocjenjuje sve podatke vezane uz sigurnost primjene lijeka, razmatra mogućnosti za sprječavanje i minimizaciju rizika te ukoliko je potrebno poduzima odgovarajuće mjere vezane uz odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Primjerice, za lijekove za koje su određene mjere minimizacije rizika, ukoliko ocijeni kako je uvođenje takvih ograničenja u interesu pacijenata i sigurne primjene tih lijekova, HALMED može ograničiti uvjete i mjere za njihovo propisivanje i izdavanje.

Dodatno, nakon ocjene periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka⁴ radi utvrđivanja novih rizika, promjene rizika ili promjene u odnosu rizika i koristi primjene lijeka, HALMED može od NO zatražiti pokretanje postupka izmjene, ali i po službenoj dužnosti izmijeniti, privremeno oduzeti ili oduzeti odobrenje za stavljanje lijeka u promet (Zakon o lijekovima, NN 76/13).

1.2.6. Obveze pacijenata

I pacijenti/korisnici lijekova trebaju obavijestiti svog liječnika, ljekarnika ili drugog zdravstvenog radnika s kojim dođu u doticaj o svim sumnjama na nuspojave lijekova i cjepiva. Također, i pacijenti/korisnici lijeka mogu izravno pisano izvijestiti HALMED ili NO o svim sumnjama na nuspojave lijekova i cjepiva koja se nalaze u prometu u RH (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/13).

⁴ Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report*, PSUR) je izvješće o sigurnosti lijeka koje sadrži sveobuhvatnu i kritičku analizu omjera rizika i koristi primjene lijeka, uzimajući u obzir sve dostupne podatke, a predaje ga NO u određenim vremenskim razmacima nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Zakon o lijekovima, NN 76/13).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Premda je prijavljivanje nuspojava lijekova jedna od temeljnih profesionalnih dužnosti zdravstvenih radnika, ali i zakonska obveza svih zdravstvenih radnika, proizvođača lijekova, podnositelja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet, nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet, nositelja odobrenja za paralelni uvoz, uvoznika i veleprodaja, studije pokazuju kako samo oko 6 % svih nuspojava lijekova biva prijavljeno, odnosno kako postotak neprijavljenih nuspojava iznosi između 82 i 98 % (Hazell i Shakir, 2006). S obzirom da je sustav prijavljivanja nuspojava lijekova uvelike kompromitiran dobro poznatim nepotpunim i nedostatnim prijavljivanjem te da posljedično u literaturi postoje ograničeni podaci o epidemiologiji nuspojava lijekova, cilj ovog diplomskog rada bio je odrediti učestalost nuspojava lijekova kod pacijenata starijih od 65 godina s dijagnozom esencijalne (primarne) hipertenzije i barem jedne utvrđene kardiovaskularne bolesti (KVB) tijekom dvogodišnjeg perioda praćenja pacijenata.

Prema saznanjima autora, ovo je prvo istraživanje u kojem su analizirane nuspojave lijekova kod pacijenata starije životne dobi s dijagnozom esencijalne (primarne) hipertenzije i barem jedne KVB na razini primarne zdravstvene zaštite općenito. Stoga je cilj ovog diplomskog rada bio i analizirati nuspojave lijekova s obzirom na dob, spol, broj korištenih lijekova i broj komorbiditeta pacijenata te ih klasificirati prema MedDRA (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* – Medicinski rječnik za regulatorne poslove) SOC-u (engl. *System Organ Class* – Klasifikacija organskih sustava), MedDRA PT-u (engl. *Preferred Term* – Preporučeni pojam), mehanizmu nastanka, ozbiljnosti i očekivanosti, što je uobičajena praksa u većini farmakovigilancijskih analiza.

Istraživanje provedeno na istoj populaciji pacijenata pokazalo je pozitivan učinak CMM usluge na smanjenje korištenja ostalih zdravstvenih usluga i poboljšanje kliničkih ishoda pacijenata. Pacijenti u kontrolnoj skupini imali su 3,35 puta veći rizik od hospitalizacije i 2,34 puta veći rizik od neplaniranih posjeta liječnicima obiteljske medicine u usporedbi s pacijentima u intervencijskoj skupini. Nadalje, vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka kod pacijenata u intervencijskoj skupini snizile su se za 9,02 mmHg, dijastoličkog krvnog tlaka za 4,99 mmHg te LDL kolesterola za 0,24 te je razlika u odnosu na kontrolnu skupinu bila statistički značajna ($p < 0,001$) (Brajković i sur., 2022). Prema saznanjima autora, ovo je prvo istraživanje u kojem su analizirane nuspojave lijekova na razini CMM usluge, stoga je dodatni cilj ovog diplomskog rada bio utvrditi postoji li utjecaj CMM usluge i na smanjenje učestalosti nuspojava lijekova.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. DIZAJN ISTRAŽIVANJA

Prospektivno, prije- i poslijeintervencijsko istraživanje s kontroliranim praćenjem pacijenata provodilo se na razini primarne zdravstvene zaštite, odnosno u Farmakoterapijskom savjetovalištu DZZC-a, u razdoblju između siječnja 2018. godine i prosinca 2020. godine.

Uključni kriteriji koje su pacijenti trebali zadovoljiti kako bi mogli sudjelovati u istraživanju bili su dob između 65 i 80 godina te dijagnoza esencijalne (primarne) hipertenzije i barem jedne utvrđene KVB, uključujući infarkt miokarda i/ili moždani udar i/ili tranzitorni ishemijski napadaj i/ili akutni koronarni sindrom i/ili ishemijsku bolest srca i/ili značajno suženje koronarnih arterija ili karotida i/ili perifernu arterijsku bolest i/ili zatajenje srca i/ili koronarnu revaskularizaciju i/ili fibrilaciju atrijsku.

Isključni kriteriji bili su dijagnoza mentalnog poremećaja, poremećaja ponašanja uzrokovanog primjenom psihoaktivnih tvari, bihevioralnih sindroma povezanih s fiziološkim poremećajima ili fizičkim čimbenicima te kognitivnih oštećenja. Dodatno, u istraživanje nisu bili uključeni pacijenti koji nisu bili u stanju samostalno odlučivati o pitanjima vezanima uz zdravlje.

Svi pacijenti uključeni u istraživanje potpisali su informirani pristanak, a dizajn i protokol istraživanja bio je odobren od strane Etičkog povjerenstva DZZC-a te Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

3.2. PRIKUPLJANJE PODATAKA

Uz uobičajenu skrb pruženu od strane liječnika obiteljske medicine i ostalih pružatelja zdravstvene skrbi, u Farmakoterapijskom savjetovalištu svi pacijenti uključeni u istraživanje primili su i CMM uslugu. Prilikom prve posjete, s ciljem identifikacije terapijskih problema, provedena je inicijalna procjena. Nakon toga, uslijedila je izrada Farmakoterapijskog pregleda (Prilog 2.) koji sadrži plan skrbi, razmotren i dogovoren s liječnikom obiteljske medicine i s pacijentom, te je zakazan kontrolni pregled (engl. *follow-up*). Kod svih pacijenata uključenih u istraživanje provedene su minimalno tri konzultacije, a za vrijeme svake od konzultacija podaci o pacijentima dokumentirani su u obliku Farmakoterapijskog obrasca (Prilog 3.) u bazi podataka Farmakoterapijskog savjetovališta.

Podaci o pacijentima koji su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije pacijenata te u razgovoru s pacijentima i koji su dokumentirani u bazi podataka Farmakoterapijskog savjetovališta korišteni su kao izvor podataka u ovome istraživanju, a uključivali su sljedeće: sociodemografske podatke (dob, spol, stručnu spremu, životne navike), antropometrijske podatke (visinu, tjelesnu masu, indeks tjelesne mase (ITM)), povijest bolesti (trenutne i prethodne dijagnoze), medikacijsku povijest, podatke o trenutno propisanim i korištenim lijekovima (uključujući receptne i bezreceptne lijekove te dodatke prehrani), podatke o alergijama, nuspojavama lijekova te sumnjama na nuspojave lijekova (trenutno, ali i prethodno korištenih).

3.3. ANALIZA PODATAKA

Zabilježene trenutne i prethodne dijagnoze pacijenata klasificirane su prema MKB-10 (10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema) klasifikaciji (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2012), dok su trenutno i prethodno korišteni lijekovi klasificirani prema ATK (Anatomsko Terapijsko Kemijska) klasifikaciji (www.whooc.no).

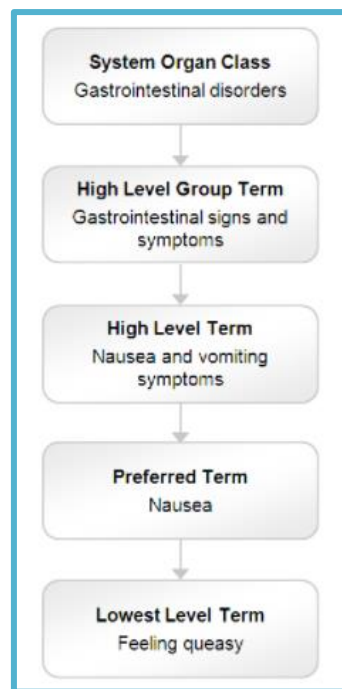
Određena je učestalost sumnji na nuspojave lijekova kod ukupnog broja pacijenata te po pacijentu. Nadalje, učestalost sumnji na nuspojave lijekova analizirana je s obzirom na redni broj konzultacije, dob, spol i broj komorbiditeta pacijenata te ukupni broj lijekova koje su pacijenti koristili u ukupnom broju posjeta Farmakoterapijskom savjetovalištu. Zabilježene sumnje na nuspojave lijekova klasificirane su prema MedDRA SOC-u, MedDRA PT-u, mehanizmu nastanka, ozbiljnosti i očekivanosti. Prikazan je popis lijekova koji su uzrokovali najveći broj sumnji na nuspojave lijekova (zajedno s opisom sumnji na nuspojave lijekova koje su uzrokovali), kao i lijekova koji su uzrokovali najveći broj ozbiljnih sumnji na nuspojave lijekova (uključujući i prikaz najčešćih zabilježenih ozbiljnih sumnji na nuspojave lijekova). Dodatno, sve zabilježene sumnje na nuspojave lijekova prijavljene su HALMED-u.

Prilikom prikupljanja i obrade podataka korišten je program Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO (Version 2202), dok je u svrhu statističke analize podataka korišten program IBM SPSS Statistics (Version 28.0). Prilikom statističke analize podataka korištena je deskriptivna statistika, pri čemu su kvantitativne varijable prikazane mjerama centralne tendencije (aritmetičkom sredinom i standardnim odstupanjem), dok su kvalitativne varijable prikazane učestalošću ili postotkom. Za određivanje statističke značajnosti razlike u broju zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova s obzirom na redni broj konzultacije i spol korišten je T-test, dok je u određivanju povezanosti između broja zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova i dobi/broja korištenih lijekova/broja komorbiditeta korištena Pearsonova korelacija. Vrijednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

3.3.1. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema MedDRA-i

MedDRA je rječnik sa sistematičnom, medicinski valjanom terminologijom s naglaskom na jednostavan unos podataka, pretraživanje, analizu i prikaz, kao i s odgovarajućom ravnotežom između osjetljivosti i specifičnosti unutar regulatornog okruženja (Pravilnik o farmakovigilanciji, NN 83/13). Stoga je upravo MedDRA terminologija uobičajeno korištena u regulatornim i farmakovigilancijskim poslovima. Slijedom navedenog, i u ovome je istraživanju za kodiranje zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova korištena upravo MedDRA.

Postoji pet razina MedDRA hijerarhije, od vrlo specifične, do vrlo općenitih. Najspecifičnija razina su tzv. *Lowest Level Terms* (LLT) koji odražavaju način, odnosno terminologiju kojom bi sumnja na nuspojavu lijeka mogla biti prijavljena od strane prijavitelja. Na sljedećoj razini nalaze se tzv. *Preferred Terms* (PT), odnosno preporučeni pojmovi koji označavaju simptom, znak, dijagnozu, terapijsku indikaciju, pretragu, kirurški ili medicinski zahvat, podatke o obiteljskoj anamnezi i sl. Svaki PT povezan je s više LLT-ova (sa samim sobom te sa sinonimima i leksičkim varijantama, primjerice kraticama ili drugačijim poretком riječi). PT-ovi su potom, temeljeno na anatomiji, patologiji, fiziologiji, etiologiji ili funkciji grupirani u tzv. *High Level Terms* (HLT), dok su HLT-ovi grupirani u tzv. *High Level Group Terms* (HLGT). HLGT-ovi su konačno grupirani u tzv. *System Organ Classes* (SOC), odnosno u grupe temeljene na etiologiji, mjestu manifestacije, funkciji i sl. Primjer hijerarhije terminologije prema MedDRA-i prikazan je na Slici 1 (www.meddra.org).



Slika 1. Prikaz hijerarhije terminologije prema MedDRA-i na primjeru PT-a mučnina (preuzeto iz <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>)

PT je razina kodiranja u MedDRA-i koja se u većini slučajeva rabi prilikom pretraživanja farmakovigilancijskih baza i u farmakovigilancijskim analizama (www.halmed.hr). Stoga je i u ovome istraživanju svakoj zabilježenoj sumnji na nuspojavu lijeka pridružen odgovarajući MedDRA PT. Također, svakom MedDRA PT-u pridružen je odgovarajući MedDRA SOC, što je omogućilo klasifikaciju zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova prema klasifikaciji organskih sustava.

3.3.2. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema mehanizmu nastanka

Tablica 3. prikazuje farmakološku klasifikaciju nuspojava lijekova, odnosno njihovu klasifikaciju prema mehanizmu nastanka. Danas nuspojave lijekova farmakološki možemo klasificirati u šest skupina, označenih slovima od A do F (Edwards i Aronson, 2000). Preteča moderne farmakološke klasifikacije nuspojava lijekova razlikovala je nuspojave lijekova ovisne o primijenjenoj dozi (nazvane tip A) te nuspojave lijekova neovisne o primijenjenoj dozi (nazvane tip B) (Rawlins i Thompson, 1977). Potom su, radi jednostavnijeg pamćenja, nuspojave tipa A nazvane *augmented*, dok su nuspojave tipa B nazvane *bizarre* (Rawlins i Thompson, 1981). Kasnije su u farmakološku klasifikaciju nuspojava lijekova dodana dva nova tipa nuspojave – nuspojave ovisne i o primijenjenoj dozi i o vremenu primjene (nazvane tip C) te odgođene reakcije (nazvane tip D) (Grahame-Smith i Aronson, 1984; Royer 1997). Skupina D danas se može podijeliti na dvije skupine – reakcije ovisne o vremenu (tip D) te simptomi ustezanja (tip E). Posljednje dodana skupina F obuhvaća neočekivani izostanak terapijskog učinka (Hartigan-Go i Wong, 2010).

Tablica 3. Farmakološka klasifikacija nuspojave lijekova (klasifikacija prema mehanizmu nastanka), uključujući primjere te načine njihovog rješavanja, odnosno liječenja

KARAKTERISTIKE	PRIMJERI	LIJEČENJE
NUSPOJAVE TIP A (<i>augmented</i>) – ovisne o dozi		
<ul style="list-style-type: none"> • česte • povezane s farmakološkim djelovanjem lijeka • predvidljive • niski mortalitet 	<ul style="list-style-type: none"> • TOKSIČNI UČINCI I NEŽELJENE REAKCIJE: • toksičnost digoksina • serotoninski sindrom uz primjenu SSRI • antikolinergički učinci tricikličkih antidepresiva 	<ul style="list-style-type: none"> • smanjenje doze ili prestanak primjene lijeka • uzeti u obzir moguće učinke prateće terapije

NUSPOJAVE TIPA B (<i>bizarre</i>) – neovisne o dozi		
<ul style="list-style-type: none"> • nisu česte • nisu povezane s farmakološkim djelovanjem lijeka • nepredvidljive • visok mortalitet 	<ul style="list-style-type: none"> • IMUNOSNE I IDIOSINKRATSKE REAKCIJE: • preosjetljivost na penicilin • akutna porfirija • maligna hipertermija • pseudoalergija (npr. osip kod primjene ampicilina) 	<ul style="list-style-type: none"> • prestanak primjene lijeka i izbjegavanje primjene lijeka u budućnosti
NUSPOJAVE TIPA C (<i>chronic</i>) – ovisne i o dozi i o vremenu		
<ul style="list-style-type: none"> • nisu česte • povezane s kumulativnom dozom lijeka 	<ul style="list-style-type: none"> • kortikosteroidima uzrokovana supresija osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda 	<ul style="list-style-type: none"> • smanjenje doze ili prestanak primjene; prestanak primjene može biti postepeni
NUSPOJAVE TIPA D (<i>delayed</i>) – ovisne o vremenu		
<ul style="list-style-type: none"> • nisu česte • obično su ovisne o dozi • javljaju se ili se primjećuju neko vrijeme nakon prestanka primjene lijeka 	<ul style="list-style-type: none"> • TERATOGENOST I KANCEROGENOST: • vaginalni adenokarcinom kod primjene dietilstilbestrola • tardivna diskinezija 	<ul style="list-style-type: none"> • često se ne mogu liječiti
NUSPOJAVE TIPA E (<i>end of use</i>) - ustezanje		
<ul style="list-style-type: none"> • nisu česte • javljaju se brzo nakon prestanka primjene lijeka 	<ul style="list-style-type: none"> • reakcija ustezanja na opijate • ishemijska miokarda (nakon prestanka primjene β-blokatora) 	<ul style="list-style-type: none"> • ponovna primjena lijeka uz postepeno smanjenje doze do potpunog prestanka primjene lijeka
NUSPOJAVE TIPA F (<i>failure</i>) – neočekivani izostanak terapijskog učinka		
<ul style="list-style-type: none"> • česte • ovisne o dozi • često uzrokovane interakcijama lijekova 	<ul style="list-style-type: none"> • neodgovarajuća doza oralnih kontraceptiva, osobito kada se istovremeno koriste specifični inhibitori enzima 	<ul style="list-style-type: none"> • povećanje doze lijeka • uzeti u obzir moguće učinke prateće terapije

SSRIs – engl. *selective serotonin reuptake inhibitors* (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina)

3.3.3. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema ozbiljnosti

Prilikom klasifikacije sumnji na nuspojave lijekova prema ozbiljnosti, korišteni su kriteriji prema kojima se nuspojava lijeka smatra ozbiljnom navedeni u Zakonu o lijekovima⁵ (NN 76/13).

Naime, prema Zakonu o lijekovima, ozbiljna nuspojava/ozbiljan štetni događaj je svaka nuspojava/svaki štetni događaj koji uključuje sljedeće:

- smrt osobe
- za život opasno stanje
- potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećega bolničkog liječenja
- trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost
- prirođenu anomaliju/manu od rođenja
- ostala medicinski značajna stanja

Prema Pravilniku o farmakovigilanciji⁶ (NN 83/13), u ostala medicinski značajna stanja ubrajaju se i nuspojave lijekova navedene na Listi ozbiljnih nuspojava⁷ (engl. *Important Medical Events* (IME) lista) koju na svojoj internetskoj stranici objavljuje HALMED.

Slijedom navedenog, zabilježene sumnje na nuspojave lijekova označene su ozbiljnima ukoliko su zadovoljavale barem jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom, navedenima u Zakonu o lijekovima i prethodno opisanima, ili ukoliko su bile navedene na IME listi objavljenoj na internetskoj stranici HALMED-a (www.halmed.hr). Suprotno, ukoliko zabilježena sumnja na nuspojavu lijeka nije zadovoljavala niti jedan od navedenih kriterija, označena je kao neozbiljna.

⁵ Zakonom o lijekovima (NN 76/13) utvrđuje se postupak ispitivanja i stavljanja u promet, proizvodnja, označavanje, klasifikacija, promet, farmakovigilancija, provjera kakvoće, oglašavanje, opskrba hrvatskog tržišta lijekovima i nadzor nad lijekovima, ispitivanim lijekovima, djelatnim i pomoćnim tvarima, a radi osiguranja djelotvornih, kvalitetnih i sigurnih lijekova kao proizvoda od posebnog značaja za zdravlje ljudi.

⁶ Pravilnikom o farmakovigilanciji (NN 83/13) utvrđuju se zahtjevi, postupci i način djelovanja zdravstvenih radnika, podnositelja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, NO, nositelja odobrenja za paralelni uvoz, uvoznika, veleprodaja, naručitelja kliničkog ispitivanja ili predstavnika naručitelja kliničkog ispitivanja i HALMED-a u području farmakovigilancije, a u svrhu sigurne primjene lijeka. Pravilnikom se uređuje farmakovigilancijski sustav radi otkrivanja, procjene, razumijevanja, prevencije i postupanja u slučaju nuspojave lijeka.

⁷ Lista ozbiljnih nuspojava je popis nuspojava koje se smatraju ozbiljnima, a nisu jednoznačno određene kriterijima ozbiljnosti. Takve nuspojave svrstavaju se u kategoriju medicinski značajnih stanja, a popis se bazira na PT razini kodiranja u MedDRA-i koja se u većini slučajeva rabi za pretraživanja baze i u analizama (www.halmed.hr).

3.3.4. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema očekivanosti

Prilikom klasifikacije sumnji na nuspojave lijekova prema očekivanosti, korištena je definicija iz Pravilnika o farmakovigilanciji (NN 83/13) te kriteriji iz Zakona o lijekovima (NN 76/13).

Prema Pravilniku o farmakovigilanciji, nuspojava može biti očekivana ili neočekivana.

Prema Zakonu o lijekovima, neočekivana nuspojava je svaka nuspojava čija priroda, tijek, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka, odnosno u uputi za ispitivača za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima. Ukoliko nuspojava ne zadovoljava navedene kriterije, radi se o očekivanoj nuspojavi.

Prema tome, za svaki pojedini lijek uspoređivane su zabilježene sumnje na nuspojave koje je taj lijek uzrokovao s navedenim u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka, objavljenom na internetskoj stranici HALMED-a (www.halmed.hr), te je nuspojava označena očekivanom ili neočekivanom u skladu s kriterijima navedenima u Pravilniku o farmakovigilanciji i Zakonu o lijekovima, prethodno opisanima.

4. REZULTATI

4.1. OPĆE KARAKTERISTIKE PACIJENATA

Ukupno 65 pacijenata (43 žene i 22 muškarca), prosječne dobi $72,4 \pm 4,6$ godina, s dijagnozom esencijalne (primarne) hipertenzije i barem jedne utvrđene KVB, bilo je uključeno u istraživanje. Opće karakteristike pacijenata, uključujući sociodemografske i antropometrijske podatke te podatke o korištenim lijekovima i prevalentnim dijagnozama prikazane su u Tablici 4. Vrijednosti pridružene odgovarajućoj karakteristici predstavljaju broj pacijenata ili aritmetičku sredinu \pm standardno odstupanje.

Tablica 4. Opće karakteristike pacijenata, uključujući sociodemografske i antropometrijske podatke te podatke o korištenim lijekovima i prevalentnim dijagnozama

KARAKTERISTIKA	VRIJEDNOST
SOCIODEMOGRAFSKI I ANTROPOMETRIJSKI PODACI	
UKUPNI BROJ PACIJENATA	65
Dob (godine*)	$72,4 \pm 4,6$
Spol (ženski/muški)	43/22
ITM*	$29,5 \pm 4,9$
Fizička aktivnost (da/ne)	28/37
Konsumacija alkohola (da/ne)	15/50
Pušenje (da/ne)	2/63
Stručna sprema (osnovna/srednja/visoka)	3/31/29
KORIŠTENI LIJEKOVI	
UKUPNI BROJ KORIŠTENIH LIJEKOVA PRI INICIJALNOJ POSJETI	699
Broj* korištenih lijekova pri inicijalnoj posjeti – po pacijentu	$10,8 \pm 3,6$
Polifarmacija** (da/ne)	64/1
UKUPNI BROJ KORIŠTENIH LIJEKOVA U UKUPNOM BROJU POSJETA	971
Ukupni broj* korištenih lijekova u ukupnom broju posjeta – po pacijentu	$14,9 \pm 6,3$

KOMORBIDITETI	
UKUPNI BROJ KOMORBIDITETA PRI INICIJALNOJ POSJETI	510
Broj* komorbiditeta pri inicijalnoj posjeti – po pacijentu	7,9 ± 3,4
Prisutnost dijagnoze E11*** – Šećerna bolest neovisna o inzulinu (da/ne)	26/39
Prisutnost dijagnoze E78*** – Poremećaji metabolizma lipoproteina i ostale lipidemije (da/ne)	35/30

ITM – indeks tjelesne mase, *Vrijednost predstavlja aritmetičku sredinu ± standardno odstupanje, **Broj korištenih lijekova ≥ 5, ***Prema MKB-10 klasifikaciji (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2012)

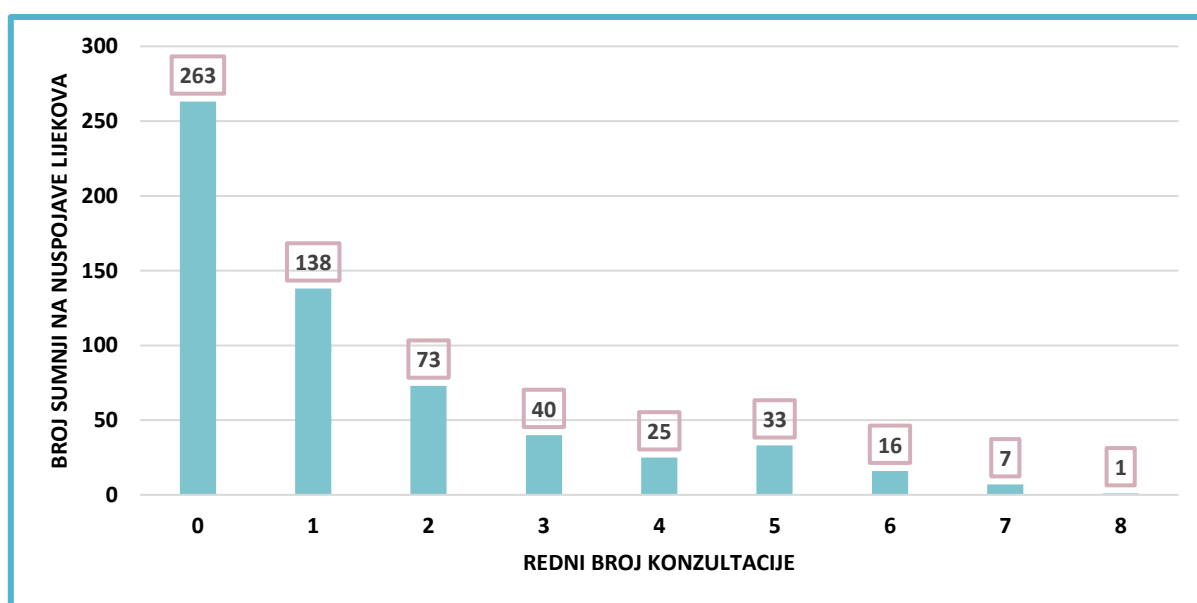
Dodatno, prema ATK klasifikaciji (www.whooc.no), najveći udio korištenih lijekova pri inicijalnoj posjeti (38,2 %) pripadao je skupini C, odnosno skupini lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sustav. Slijedili su lijekovi koji pripadaju skupini A, odnosno lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam (17,6 %), te lijekovi koji pripadaju skupini N, a koji djeluju na živčani sustav (11,2 %).

Također, prema MKB-10 klasifikaciji (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2012), najveći udio dijagnoza (32,6 %) pripadao je skupini I00-I99, odnosno skupini koja obuhvaća bolesti cirkulacijskog sustava. Slijedile su dijagnoze koje pripadaju skupini E00-E90 (21,4 %), koja obuhvaća endokrine bolesti, bolesti prehrane i bolesti metabolizma, te dijagnoze koje pripadaju skupini M00-M99 (11,2 %), a koja obuhvaća bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnoga tkiva.

4.2. UČESTALOST SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA

Ukupni broj zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova kod ukupnog broja pacijenata (65) iznosio je 596, dok je broj sumnji na nuspojave lijekova po pacijentu iznosio $9,2 \pm 16,9$. Iznenadujuće, samo jedan pacijent nije doživio niti jednu sumnju na nuspojavu lijeka, dok je kod jednog pacijenta zabilježeno čak 138 sumnji na nuspojave lijekova.

Prethodno navedena učestalost sumnji na nuspojave lijekova uključivala je i nuspojave koje su pacijenti doživjeli ranije, a koje su također prijavili za vrijeme prikupljanja medikacijske povijesti u okviru inicijalne procjene. Stoga je analizirana i učestalost sumnji na nuspojave lijekova s obzirom na redni broj konzultacije te je trend smanjenja broja nuspojava s obzirom na redni broj konzultacije prikazan na Slici 2. Brojem 0 označen je period prije prve posjete Farmakoterapijskom savjetovalištu, brojem 1 označena je prva posjeta koja je uključivala inicijalnu procjenu, dok je broj od 2 do 8 označena svaka sljedeća konzultacija.



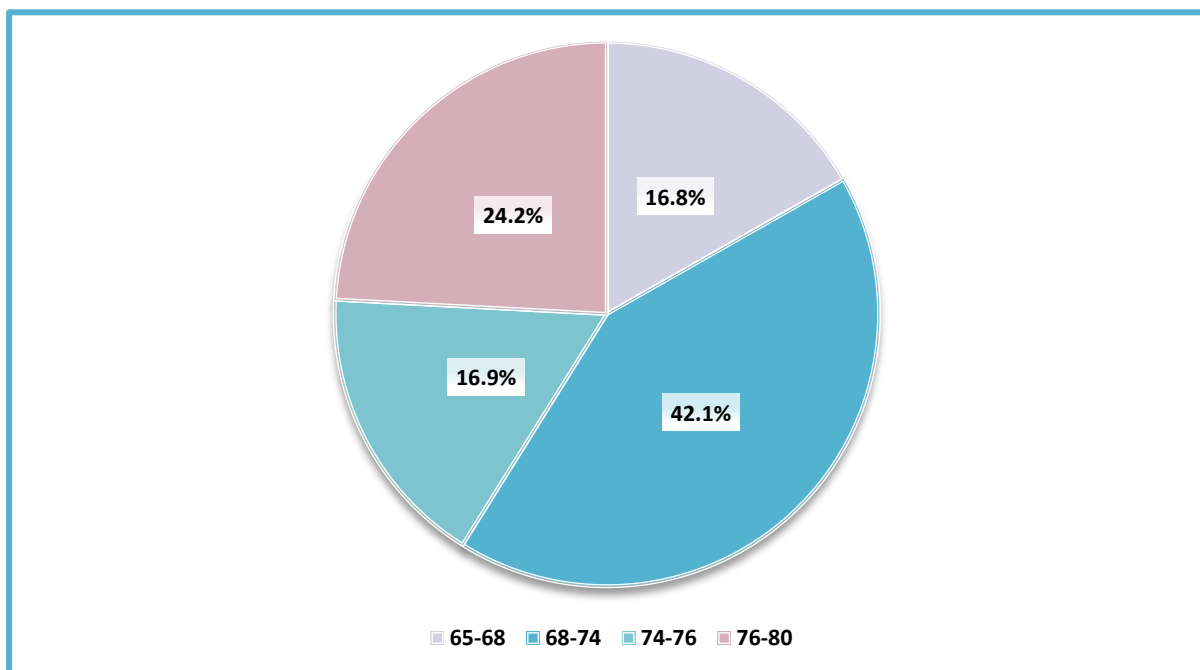
Slika 2. Učestalost sumnji na nuspojave lijekova s obzirom na redni broj konzultacije

Udio sumnji na nuspojave lijekova koje su prethodile intervenciji – CMM usluzi uključivao je nuspojave pridružene rednom broju konzultacije 0 (pacijenti su ih doživjeli prije prve posjete) i 1 (još uvijek su trajale za vrijeme prve posjete i inicijalne procjene) te je iznosio 67,3 % (ukupno 401 sumnja na nuspojavu lijekova, odnosno po pacijentu $6,3 \pm 13,8$). S druge strane, udio sumnji na nuspojave lijekova koje su pacijenti doživjeli za vrijeme dvogodišnjeg praćenja između prve i posljednje kontrolne konzultacije (označene rednim brojevima od 2 do 8), iznosio je 32,7 % (ukupno 195 sumnji, po pacijentu $3,0 \pm 4,2$).

Dodatno, statističkom analizom (T-testom) pokazana je i statistički značajna razlika između broja sumnji na nuspojave lijekova na prvoj (ukupno 138 sumnji na nuspojave lijekova, odnosno po pacijentu $2,7 \pm 1,7$) i zadnjoj konzultaciji (ukupno 65 sumnji, po pacijentu $1,0 \pm 1,5$) ($p < 0,001$).

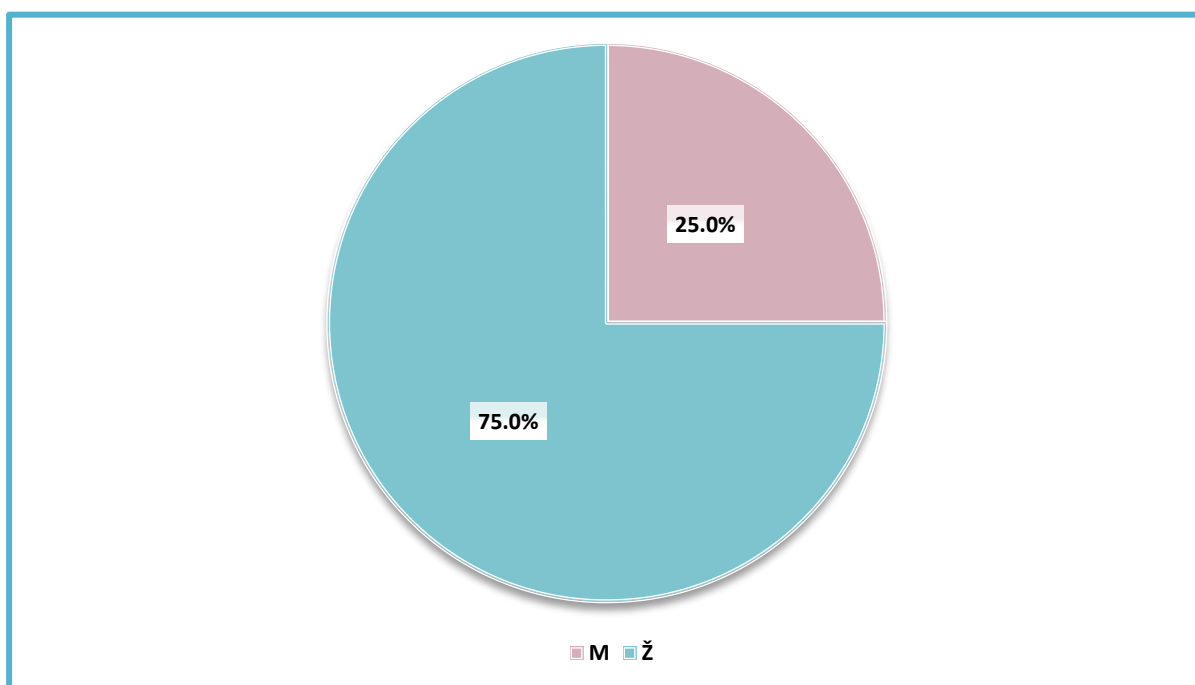
4.3. UČESTALOST SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA, S OBZIROM NA DOB I SPOL PACIJENATA TE BROJ KORIŠTENIH LIJEKOVA I BROJ KOMORBIDITETA

Učestalost sumnji na nuspojave lijekova, s obzirom na dob pacijenata, prikazana je na Slici 3. Od ukupnog broja sumnji na nuspojave lijekova (596), najveći broj sumnji na nuspojave lijekova bio je prisutan kod pacijenata u dobi između 68 i 74 godine (251 sumnja na nuspojave lijekova, odnosno 42,1 %). Slijedili su pacijenti u dobi između 76 i 80 godina (144 sumnje na nuspojave lijekova, odnosno 24,2 %) te pacijenti u dobi između 74 i 76 godina (101 sumnja na nuspojave lijekova, odnosno 16,9 %) i pacijenti u dobi između 65 i 68 godina (100 sumnji na nuspojave lijekova, odnosno 16,8 %). Međutim, provedena je statistička analiza (Pearsonova korelacija) koja nije pokazala nikakvu povezanost između broja sumnji na nuspojave lijekova i dobi pacijenata.



Slika 3. Učestalost sumnji na nuspojave lijekova, s obzirom na dobne skupine pacijenata, prikazana kao udio u ukupnom broju sumnji na nuspojave lijekova

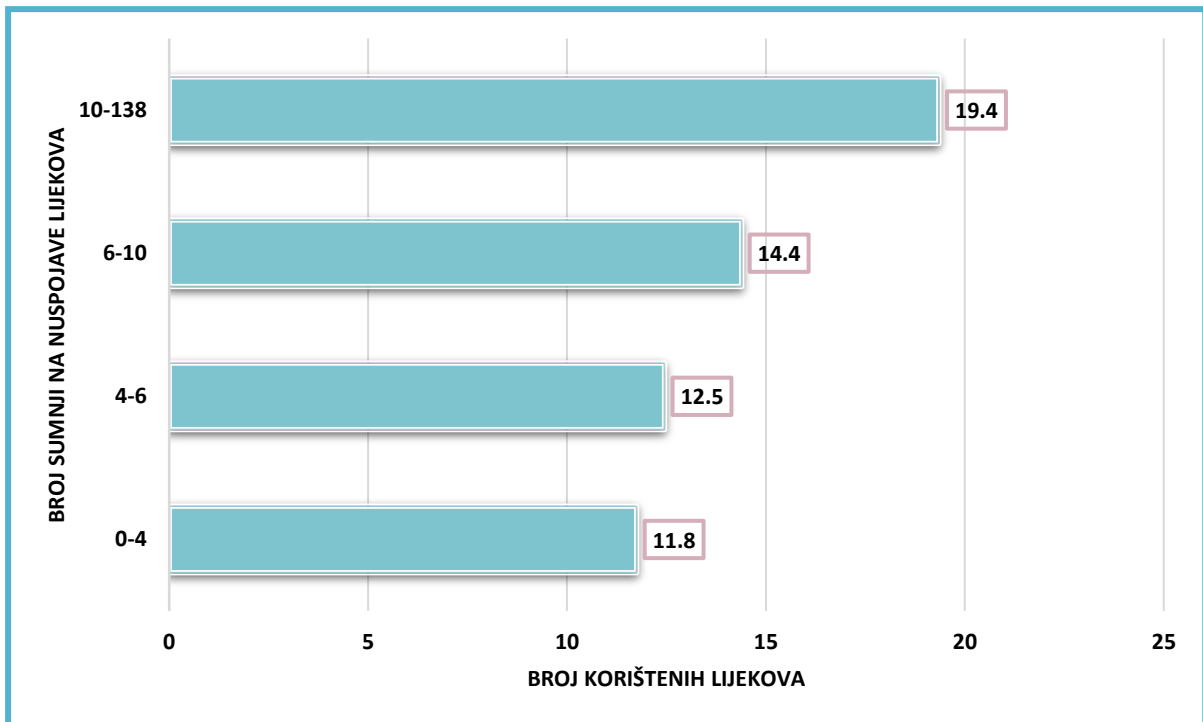
Učestalost sumnji na nuspojave lijekova, s obzirom na spol pacijenata, prikazana je na Slici 4. Od ukupnog broja sumnji na nuspojave lijekova (596), 447 sumnji na nuspojave lijekova bilo je prisutno kod žena (75,0 %), dok je kod muškaraca bilo prisutno 149 sumnji na nuspojave lijekova (25,0 %). Važno je naglasiti kako su upravo žene činile veći udio u ukupnom broju pacijenata (66,2 %). Iz tog razloga, izračunata je i aritmetička sredina \pm standardno odstupanje broja sumnji na nuspojave lijekova kod žena, odnosno kod muškaraca. Prosječni broj sumnji na nuspojave lijekova kod žena iznosio je $10,6 \pm 20,7$, odnosno kod muškaraca $6,8 \pm 4,5$, što ipak potvrđuje veću učestalost sumnji na nuspojave lijekova kod žena. Međutim, prema rezultatima statističke analize (T-testa), razlika u broju sumnji na nuspojave lijekova kod žena i muškaraca nije bila statistički značajna ($p = 0,374$).



Slika 4. Učestalost sumnji na nuspojave lijekova, s obzirom na spol pacijenata, prikazana kao udio u ukupnom broju sumnji na nuspojave lijekova

Učestalost sumnji na nuspojave lijekova, s obzirom na broj korištenih lijekova u ukupnom broju posjeta, prikazana je na Slici 5. Izračunati su najmanja vrijednost, donji kvartil, medijan, gornji kvartil i najveća vrijednost broja sumnji na nuspojave lijekova po pacijentu (redom 0, 4, 6, 10, 138). Stoga su pacijenti podijeljeni u četiri skupine, s obzirom na pripadajući broj sumnji na nuspojave lijekova (redom skupina između 0 i 4, skupina između 4 i 6, skupina između 6 i 10, skupina između 10 i 138), te je svakoj skupini pridružena aritmetička sredina broja korištenih lijekova u ukupnom broju posjeta po pacijentu. Iz Slike 5. može se zaključiti kako s porastom broja korištenih lijekova raste i broj sumnji na nuspojave lijekova.

Snazna povezanost između porasta broja korištenih lijekova i porasta broja sumnji na nuspojave lijekova potvrđena je i rezultatom statističke analize, odnosno Pearsonove korelacije ($r = 0,823$; $p = 0,000$).



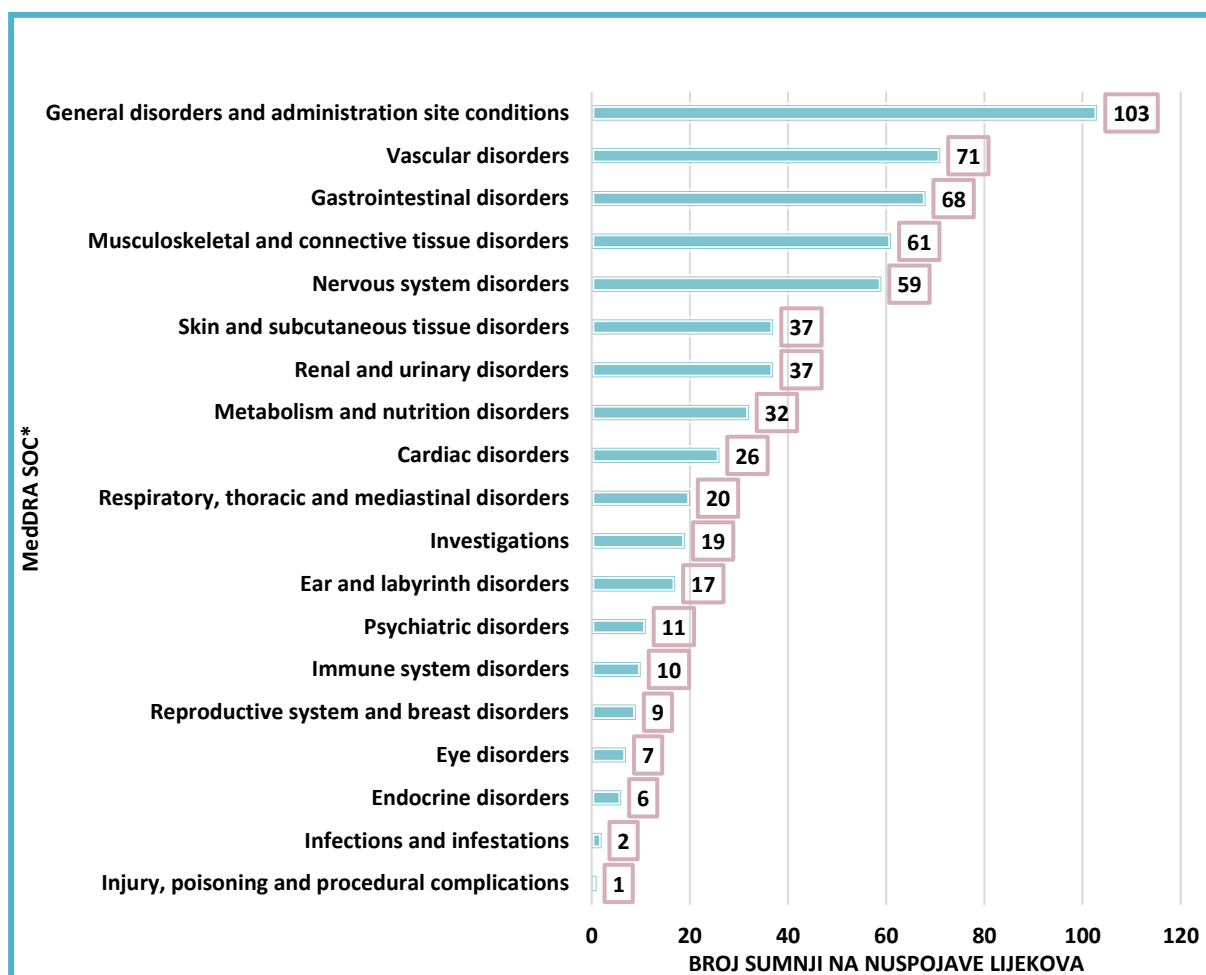
Slika 5. Učestalost sumnji na nuspojave lijekova, s obzirom na broj korištenih lijekova (prikazan kao aritmetička sredina)

Nije pronađena nikakva povezanost između broja sumnji na nuspojave lijekova i broja komorbiditeta pacijenata.

4.4. KLASIFIKACIJA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA PREMA

MedDRA-i

Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema MedDRA SOC-u, odnosno prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove, prikazana je na Slici 6. Najveći broj sumnji na nuspojave lijekova zabilježen je za organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (103, odnosno 17,3 %). Slijede Krvožilni poremećaji (71, odnosno 11,9 %), Poremećaji probavnog sustava (68, odnosno 11,4 %), Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (61, odnosno 10,2 %) te Poremećaji živčanog sustava (59, odnosno 9,9 %). Najmanji broj sumnji na nuspojave lijekova zabilježen je za organski sustav Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije (1, odnosno 0,1 %).



Slika 6. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema MedDRA SOC-u, odnosno prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove

*Prijevod autora na hrvatski jezik: *General disorders and administration site conditions* – Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene, *Vascular disorders* – Krvožilni poremećaji, *Gastrointestinal disorders* – Poremećaji probavnog sustava, *Musculoskeletal and connective tissue disorders* – Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva, *Nervous system disorders* – Poremećaji živčanog sustava, *Skin and subcutaneous tissue disorders* – Poremećaji kože i potkožnog tkiva, *Renal and urinary disorders* – Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava, *Metabolism and nutrition disorders* – Poremećaji metabolizma i prehrane, *Cardiac disorders* – Srčani poremećaji, *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders* – Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja, *Investigations* – Pretrage, *Ear and labyrinth disorders* – Poremećaji uha i labirinta, *Psychiatric disorders* – Psihijatrijski poremećaji, *Immune system disorders* – Poremećaji imunskog sustava, *Reproductive system and breast disorders* – Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki, *Eye disorders* – Poremećaji oka, *Endocrine disorders* – Endokrini poremećaji, *Infections and infestations* – Infekcije i infestacije, *Injury, poisoning and procedural complications* – Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije

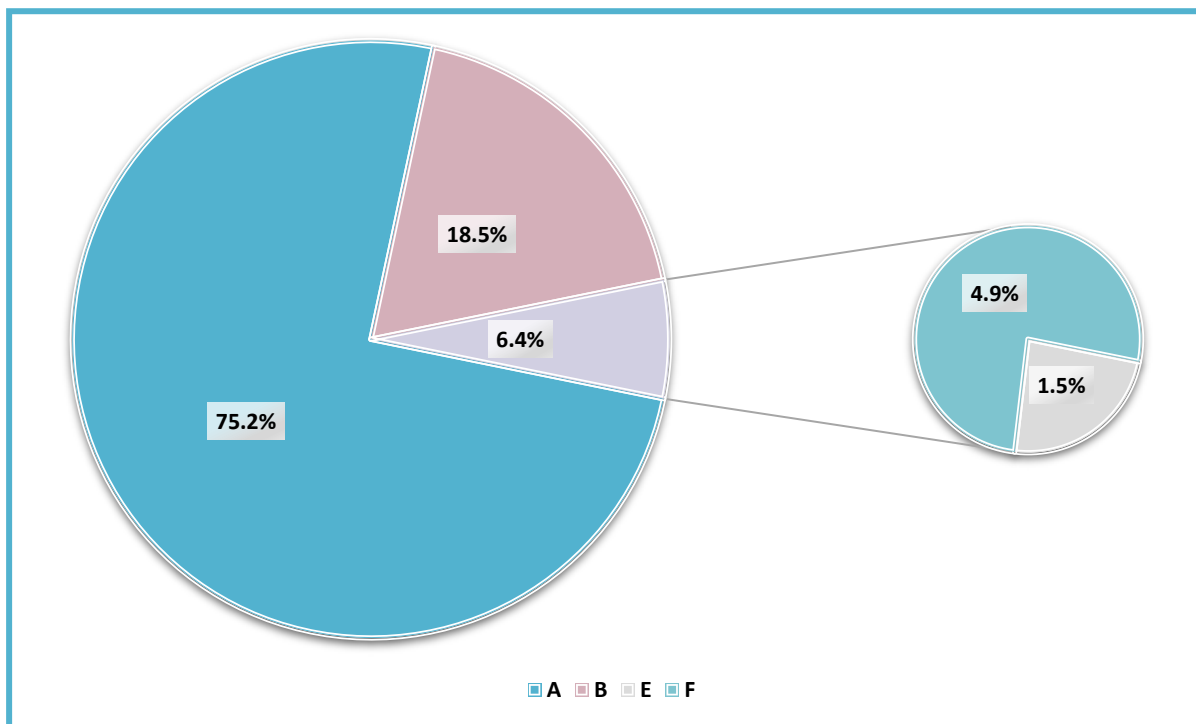
Također, u Tablici 5. prikazano je trideset najčešćih sumnji na nuspojave lijekova, imenovanih prema MedDRA PT-u, odnosno u skladu s preporučenim pojmom Medicinskog rječnika za regulatorne poslove. Vrijednost pridružena pojedinom MedDRA PT-u predstavlja njegovu prevalenciju. Može se zaključiti kako u ukupnom broju sumnji na nuspojave lijekova predvode hipotenzija (42), glavobolja (29), neučinkovitost lijeka (27), oticanje nogu (23), mialgija (19) i bradikardija (16).

Tablica 5. Najčešće sumnje na nuspojave lijekova prema MedDRA PT-u

MedDRA PT (prijevod autora na hrvatski jezik)	VRIJEDNOST
Hypotension (hipotenzija)	42
Headache (glavobolja)	29
Drug ineffective (neučinkovitost lijeka)	27
Peripheral swelling (oticanje nogu)	23
Myalgia (mialgija)	19
Bradycardia (bradikardija)	16
Nausea (mučnina)	15
Muscle spasms (grčevi u mišićima)	15
Vertigo (vrtoglavica)	15
Chest discomfort (bol u prsima)	15
Hypoglycaemia (hipoglikemija)	15
Back pain (bol u leđima)	11
Somnolence (sommelencija)	11
Diarrhoea (dijareja)	11
Hypersensitivity (hipersenzitivnost)	10
Asthenia (astenija)	9
Angioedema (angioedem)	9
Renal pain (bol u bubrezima)	9
Constipation (konstipacija)	8
Hyperglycaemia (hiperglikemija)	8
Rash (osip)	8
Cough (kašalj)	8
Tachycardia (tahikardija)	8
Haematoma (hematom)	8
Pain (bol)	8
Polyuria (poliurija)	8
Pruritus (svrbež)	8
Hypertension (hipertenzija)	8
Dry mouth (suhoća usta)	7
Dysphonia (promuklost)	7

4.5. KLASIFIKACIJA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA PREMA MEHANIZMU NASTANKA

Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema mehanizmu nastanka prikazana je na Slici 7. Najveći udio u ukupnom broju sumnji na nuspojave lijekova činile su nuspojave tipa A (njih 448, odnosno 75,2 %). Slijedile su nuspojave tipa B (njih 110, odnosno 18,5 %), a preostalih 6,4 % činile su nuspojave tipa F (njih 29, odnosno 4,9 %) i nuspojave tipa E (njih 9, odnosno 1,5 %).



Slika 7. Klasifikacija sumnji na nuspojave lijekova prema mehanizmu nastanka, prikazana kao udio u ukupnom broju sumnji na nuspojave lijekova

4.6. KLASIFIKACIJA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA PREMA OZBILJNOSTI

U ukupnom broju zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova (596), njih 73 zadovoljavalo je kriterije prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom (12,2 %), dok su preostali znatno veći dio činile one koje ne zadovoljavaju kriterije prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom (njih 523, odnosno 87,8 %). Najčešće zabilježene ozbiljne sumnje na nuspojave lijekova prikazane su u Tablici 6.

Tablica 6. Najčešće ozbiljne sumnje na nuspojave lijekova prema MedDRA PT-u

MedDRA PT (prijevod autora na hrvatski jezik)	VRIJEDNOST
Bradycardia (bradikardija)	16
Hypersensitivity (hipersenzitivnost)	10
Angioedema (angioedem)	9
Dependance (ovisnost)	6
Haemorrhage (krvarenje)	4
Hypothyroidism (hipotireoza)	3
Hyperkalaemia (hiperkalemija)	3
Neuropathy peripheral (periferna neuropatija)	2
Renal impairment (zatajenje bubrega)	2
Macular degeneration (makularna degeneracija)	1

4.7. KLASIFIKACIJA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA PREMA OČEKIVANOSTI

Većina zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova pripadala je kategoriji očekivanih nuspojava (njih 465, odnosno 81 %), dok je manji dio pripadao skupini nuspojava koje nisu očekivane (njih 106, odnosno 19 %). Valja naglasiti kako je ovdje ukupni broj sumnji na nuspojave lijekova (u odnosu na koji je izračunat postotni udio) umanjen za nuspojave tipa neučinkovitosti lijeka, s obzirom da se za takve nuspojave nije određivala očekivanost. Također, u ukupnom broju očekivanih sumnji na nuspojave lijekova, najvećem udjelu je u sažetku opisa svojstava lijeka pridružena učestalost često (njih 205, odnosno 44 %). Slijede manje česte (njih 103, odnosno 22 %), nepoznato česte (njih 66, odnosno 14 %) i vrlo česte (njih 55, odnosno 12 %). Najmanjem su udjelu u sažecima opisa svojstava lijekova pridružene učestalosti rijetko i vrlo rijetko (objema kategorijama udio je isti – njih 18, odnosno 4 %).

4.8. LIJEKOVI KOJI SU UZROKOVALI NAJVEĆI BROJ SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA

U Tablici 7. prikazani su lijekovi koji su uzrokovali najveći broj zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova. Vrijednost koja im je pridružena predstavlja prevalenciju sumnji na nuspojave lijekova koje su uzrokovali.

Također, za prvih pet lijekova koji su uzrokovali najveći broj sumnji na nuspojave lijekova, u nastavku je dan opis sumnji na nuspojave lijekova koje su uzrokovali (Tablica 8.).

Dodatno, u Tablici 9. prikazano je prvih pet lijekova koji su uzrokovali najveći broj zabilježenih ozbiljnih sumnji na nuspojave lijekova, a dan je i opis ozbiljnih sumnji na nuspojave lijekova koje su uzrokovali, imenovanih prema MedDRA PT-u.

Tablica 7. Lijekovi koji su uzrokovali najveći broj zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova s pripadajućim brojem sumnji na nuspojave koje su uzrokovali

LIJEK	BROJ SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA
Amlodipin	27
Perindopril + indapamid + amlodipin	20
Urapidil	19
Moksonidin	17
Lerkanidipin	15
Perindopril	14
Nebivolol	14
Valsartan	13
Furosemid	12
Atorvastatin	11
Perindopril + amlodipin	11
Ramipril	11
Bisoprolol	10
Acetilsalicilna kiselina	10
Perindopril + indapamid	10
Fosinopril	10
Spirolakton	9
Eplerenon	9
Lacidipin	8
Amlodipin + valsartan	8
Levotiroksin	8
Varfarin	7
Amiodaron	7
Metformin	7
Ramipril + amlodipin	7
Diazepam	7

Tablica 8. Lijekovi koji su uzrokovali najveći broj zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova s pripadajućim sumnjama na nuspojave koje su uzrokovali

AMLODIPIN	PERINDOPRIL + INDAPAMID + AMLODIPIN	URAPIDIL	MOKSONIDIN	LERKANIDIPIN
<ul style="list-style-type: none"> • oticanje nogu • glavobolja • vrtoglavica • mučnina • bol u prsima • astenija • dispepsija • tinitus • neučinkovitost lijeka • hipotenzija • suhoća usta • suhoća kože 	<ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija • pruritus • oticanje nogu • povišene vrijednosti krvnog tlaka • kašalj • bol u prsima • gastrointestinalna bol • poliurija • grčevi u mišićima • osip • osjećaj pečenja kože • nokturija • oticanje gležnjeva • osjećaj vrućine • angioedem 	<ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija • glavobolja • angioedem • astenija • bol u prsima • bol u gornjem dijelu trbuha • inkontinencija • neučinkovitost lijeka • dijareja • vrtoglavica • smušenost • pruritus • suhoća usta • poliurija • pritisak u glavi • mučnina 	<ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija • suhoća usta • somnolencija • bradikardija • mialgija • glavobolja • bol u trbuhu • mučnina • nokturija • pruritus • angioedem 	<ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija • oticanje nogu • tahikardija • glavobolja • oticanje gležnjeva • poliurija • mučnina • suhoća usta

Tablica 9. Lijekovi koji su uzrokovali najveći broj zabilježenih ozbiljnih sumnji na nuspojave lijekova s opisom sumnji na nuspojave koje su uzrokovali

LIJEK	MedDRA PT (prijevod autora na hrvatski jezik)
Amiodaron	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyroidism (hipertireoza) • Hypothyroidism (hipotireoza) • Autoimmune thyroiditis (Hashimotov tireoiditis) • Cataract (katarakta) • Macular degeneration (makularna degeneracija)
Bisoprolol	<ul style="list-style-type: none"> • Bradycardia (bradikardija)
Amoksisicilin	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivity (hipersenzitivnost) • Haemorrhage (krvarenje)
Nebivolol	<ul style="list-style-type: none"> • Headache (glavobolja) • Bradycardia (bradikardija)
Estradiol + noretisteron	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrial hyperplasia (hiperplazija endometrija) • Haemorrhage (krvarenje)

5. RASPRAVA

5.1. UČESTALOST SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA

Kao što je prethodno navedeno, prema saznanjima autora i pretrazi literature, ovo je prvo istraživanje u kojemu su analizirane nuspojave lijekova na razini CMM usluge, odnosno kod pacijenata starije životne dobi s dijagnozom esencijalne (primarne) hipertenzije i barem jedne utvrđene KVB na razini primarne zdravstvene zaštite općenito, te se kao takvo nije moglo direktno usporediti s dostupnom literaturom. Kod 65 pacijenata uključenih u ovo prospektivno intervencijsko istraživanje s dvogodišnjim praćenjem zabilježeno je ukupno 596 sumnji na nuspojave lijekova (odnosno po pacijentu $9,2 \pm 16,9$) te je barem jedna sumnja na nuspojavu lijeka zabilježena kod 64 pacijenta (98,5 %). Oduzmu li se od tog broja sumnje na nuspojave lijekova koje su pacijenti doživjeli u prošlosti, a koje su također prijavili za vrijeme prikupljanja medikacijske povijesti u okviru inicijalne procjene, ukupni broj zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova iznosio je 333 (odnosno po pacijentu $5,2 \pm 5,0$). S druge strane, pretragom literature pronađeno je mnoštvo istraživanja koja su se bavila analizom nuspojava lijekova prikupljenih u velikim farmakovigilancijskim bazama podataka nacionalnih i međunarodnih centara i organizacija za nuspojave lijekova i relativno manji broj specifičnijih (i kao takvih prigodnijih za usporedbu) istraživanja koja su se bavila analizom nuspojava lijekova prikupljenih na razini primarne zdravstvene zaštite ili kod hospitaliziranih pacijenata starije životne dobi te je u navedenim studijama zabilježen vrlo širok raspon učestalosti nuspojava lijekova – od samo 6 % do čak 80 % (Alhawassi i sur., 2014; Khalil i Huang, 2020). Više je razloga tolike raznolikosti zabilježenih učestalosti nuspojava lijekova, uključujući dizajn studija i karakteristike pacijenata uključenih u istraživanja.

Prije svega, kao najvažniji čimbenik velike učestalosti sumnji na nuspojave lijekova zabilježene u ovome istraživanju treba izdvojiti činjenicu kako su u ovo istraživanje bili su uključeni pacijenti stariji od 65 godina (prosječne dobi $72,4 \pm 4,6$ godina) koji su bolovali od prosječno $7,9 \pm 3,4$ komorbiditeta (uključujući esencijalnu (primarnu) hipertenziju i barem jednu utvrđenu KVB kod svih pacijenata te šećernu bolest neovisnu o inzulinu kod 40 % pacijenata i poremećaj metabolizma lipoproteina kod 54 % pacijenata) te su dnevno koristili prosječno $10,8 \pm 3,6$ različitih lijekova (pri čemu je 98,5 % pacijenata koristilo 5 ili više lijekova dnevno). Upravo su starija životna dob, prisutnost višestrukih komorbiditeta i polifarmacija jedni od najznačajnijih čimbenika rizika za razvoj nuspojava lijekova (Chan i sur., 2001; Pirmohamed i sur., 2004; Davies i sur., 2009; Alhawassi i sur., 2014).

Samim time, pacijenti uključeni u ovo istraživanje bili su pod iznimno povećanim rizikom od razvoja nuspojava lijekova. Dobro je poznato kako je starenje karakterizirano brojnim strukturnim i funkcionalnim promjenama koje zahvaćaju sve organske sustave. Promjene u sastavu tijela te bubrežnoj i jetrenoj funkciji odgovorne su za porast volumena distribucije lijekova topljivih u mastima te smanjenje klirensa lijekova topljivih u vodi i u mastima, što dovodi do produljenja njihovih poluvremena eliminacije. Također, dolazi do pogoršanja mehanizama homeostatske kompenzacije te značajnih promjena u farmakodinamici. Sve to uglavnom dovodi do povećane osjetljivosti na lijekove (Mangoni i Jackson, 2004) te je velika meta-analiza pokazala kako stariji pacijenti imaju četiri puta veći rizik od razvoja nuspojava lijekova (Beijer i Blaey, 2002). Dodatno, istraživanja su pokazala kako se sa svakim dodatno propisanim lijekom rizik od razvoja nuspojave povećava za 9 % (O'Connor i sur., 2012). Odnosno, terapijski režimi koji se u ostalim dobnim skupinama generalno smatraju sigurnima kod ovakve populacije mogu biti potencijalno neprikladni (Onder i sur., 2005).

Nadalje, još jedan važan čimbenik koji je zasigurno doprinio velikoj učestalosti sumnji na nuspojave lijekova zabilježenoj u ovom istraživanju je prospektivni dizajn te bogatstvo prikupljenih podataka o pacijentima i njihovim terapijama koje se veže uz CMM uslugu. Svaka konzultacija započinje otkrivanjem pacijentovih osobnih iskustava s lijekovima, odnosno njegovim preferencijama, očekivanjima, uvjerenjima i zabrinutostima. Detaljno se prikuplja medikacijska povijest pacijenata, uključujući receptne i bezreceptne lijekove te dodatke prehrani te se doznaje koji su lijekovi bili učinkoviti i sigurni, a koji su lijekovi pacijentima nanijeli štetu, zbog čega bi ih u budućnosti htjeli izbjeći (McInnis i sur., 2012). Pregledni rad koji je analizirao studije nuspojava lijekova kod pacijenata starije životne dobi u bolničkom okruženju također je pokazao veću učestalost nuspojava lijekova u prospektivno dizajniranim istraživanjima u odnosu na retrospektivna istraživanja, uslijed dobro znane velike limitacije koja se veže uz sustav prijavljivanja nuspojava lijekova – neprijavlivanje (engl. *under-reporting*) nuspojava lijekova (Mannesse i sur., 1997). Također, retrospektivnim istraživanjima analiziraju se prvenstveno elektroničke baze spontanijih prijava nuspojave. Spontane prijave često su nepotpune te retrospektivni dizajn ne omogućuje dodatnu ili naknadnu provjeru svih relevantnih okolnosti oko štetnog događaja.

Također, u ovome istraživanju prikupljen je i veći broj „blagih“ sumnji na nuspojave lijekova, odnosno sumnji na nuspojave koje, iako su zasigurno utjecale na kvalitetu života pacijenata, nisu dovele do ozbiljnih ishoda kao što su hospitalizacija, po život opasno stanje ili smrt te bi kao takve u ljekarni ili ordinaciji obiteljske medicine vrlo vjerojatno prošle nezapaženo ili ignorirano, odnosno neprijavljeno.

Još jedan od potencijalnih razloga velikog broja sumnji na nuspojave lijekova zabilježenog u ovom istraživanju, a ujedno i ograničenje ovog istraživanja, određivanje je uzročno-posljedične povezanosti između primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja. Osim štetnih događaja kojima je prema ranije opisanom algoritmu određena sigurna ili vjerojatna uzročno-posljedična povezanost s primijenjenim lijekom, u ovom istraživanju nuspojavom su smatrani i štetni događaji čija je uzročno-posljedična povezanost s primijenjenim lijekom bila moguća (World Health Organization, 1991; Stephens, 1998; Edwards i Aronson, 2000). Štoviše, nuspojave lijekova zabilježene u ovom istraživanju nisu prošle stručnu obradu, ocjenu i evaluaciju povezanosti lijeka i prijavljenog štetnog događaja od strane HALMED-a, već su određivanje uzročno-posljedične povezanosti vršili ljekarnici koji su i pružali CMM uslugu. Upravo iz tog razloga sve nuspojave lijekova zabilježene u ovom istraživanju nazivaju se sumnjama na nuspojave lijekova.

5.2. KLASIFIKACIJA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA

U ovom istraživanju uočena je snažna i statistički značajna povezanost između porasta broja korištenih lijekova i porasta broja sumnji na nuspojave lijekova ($r = 0,823$; $p = 0,000$). Nadalje, učestalost sumnji na nuspojave lijekova bila je veća kod žena ($10,6 \pm 20,7$), nego kod muškaraca ($6,8 \pm 4,5$), premda razlika u broju sumnji na nuspojave lijekova s obzirom na spol nije bila statistički značajna ($p = 0,374$), što bi se moglo objasniti veličinom uzorka (s obzirom da je kod manjih uzoraka teže postići statističku značajnost). Također, nije pronađena nikakva povezanost između broja sumnji na nuspojave lijekova i dob, odnosno broj komorbiditeta pacijenata. Istraživanje provedeno na hospitaliziranim pacijentima starijima od 70 godina, u koje je bilo uključeno 106 pacijenata prosječne dobi 78 godina i prosječnog broja korištenih lijekova 5,9, također je pokazalo kako na povećanje broja nuspojava lijekova najsnažnije utječe povećanje broja korištenih lijekova (Mannesse i sur., 1997). Polifarmacija se pokazala kao najkonzistentniji i najsnažniji prediktor razvoja nuspojava lijekova kod starijih pacijenata i u brojnim drugim istraživanjima (Chrischilles i sur., 1992; Mannesse i sur., 2000; Onder i sur., 2002; Gandhi i sur., 2003; Field i sur., 2007; Kongkaew i sur., 2008; Tangiisuran i sur., 2010).

Prema MedDRA SOC-u, odnosno prema klasifikaciji organskih sustava, najveći broj sumnji na nuspojave lijekova zabilježen je za organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (17,3 %). Slijedili su Krvožilni poremećaji (11,9 %), Poremećaji probavnog sustava (11,4 %), Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (10,2 %) te Poremećaji živčanog sustava (9,9 %), što je u skladu s posljednje objavljenim Izvješćem Agencije za lijekove i medicinske proizvode o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj u 2020. godini. Prema HALMED-ovom Izvješću, najveći udio nuspojava u 2020. godini zabilježen je za organski sustav Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (15,36 %), zatim za SOC Poremećaji probavnog sustava (13,30 %) te za SOC Poremećaji živčanog sustava (12,04 %) (www.halmed.hr).

Prema HALMED-ovom Izvješću, najčešće prijavljene nuspojave u 2020. godini bile su glavobolja, mučnina, umor, somnolencija, proljev, bol u trbuhu, osip, svrbež, slabost i crvenilo, što su nuspojave karakteristične za klasične sintetske lijekove. Riječ je o nuspojavama koje su prijaviteljima dobro uočljive, jasno vremenski povezane s primjenom lijeka (javljaju se ubrzo nakon početka primjene lijeka, a najčešće nestaju nakon prestanka primjene lijeka) te nerijetko značajno smanjuju kvalitetu života pacijenata, iako se regulatorno ne svrstavaju u ozbiljne nuspojave.

Među najčešćim sumnjama na nuspojave lijekova, imenovanima prema MedDRA PT-u, odnosno preporučenom pojmu, i u ovom su se istraživanju pronašle glavobolja, mučnina, somnolencija, proljev, osip, svrbež i slabost, u skladu s posljednje objavljenim HALMED-ovim Izvješćem. Treća najčešća sumnja na nuspojavu lijeka zabilježena u ovom istraživanju, neučinkovitost lijeka, također se nalazi na popisu dvadeset najčešće prijavljenih nuspojava u 2020. godini u RH. Međutim, za razliku od HALMED-ovog Izvješća, u ovom istraživanju jedne od najčešćih sumnji na nuspojave lijekova bile su i hipotenzija, bradikardija, oticanje nogu, hipoglikemija, vrtoglavica, mialgija i grčevi u mišićima, što se može objasniti učestalom primjenom lijekova za liječenje hipertenzije, hiperlipidemije i šećerne bolesti kod ove populacije pacijenata, s obzirom da su to uobičajene nuspojave takvih lijekova.

Prema mehanizmu nastanka, najveći udio u ukupnom broju sumnji na nuspojave lijekova činile su nuspojave tipa A (75,2 %), odnosno nuspojave koje su posljedica pretjeranog farmakološkog učinka lijeka te su povezane s dozom i učestalošću primjene lijeka. Slijedile su nuspojave tipa B (18,5 %), koje uključuju imunoalergijske reakcije, pseudoalergijske reakcije, metaboličku intoleranciju i reakcije idiosinkrazije, dok su preostalih 6,4 % činile nuspojave tipa F (4,9 %), odnosno sumnje na nedjelotvornost lijeka, i nuspojave tipa E (1,5 %), odnosno reakcije ustezanja. Ovakvi rezultati u skladu su s rezultatima drugih studija koje su pokazale predominaciju tipa A nuspojava kod starijih pacijenata (De Paepe i sur., 2013) te s HALMED-ovim Izvješćem, prema kojem su nuspojave tipa A činile 82,4 %, nuspojave tipa B 16,2 % te nuspojave tipa F 1,4 % ukupno prijavljenih nuspojava u 2020. godini u RH (www.halmed.hr). Dodatno, s obzirom da su nuspojave tipa A, koje dominiraju kod pacijenata starije životne dobi, povezane s farmakološkim djelovanjem lijeka i kao takve česte i predvidljive, može se zaključiti kako bi većina nuspojava kod pacijenata starije životne dobi potencijalno ili definitivno mogla biti spriječena.

U ukupnom broju zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova, njih 12,2 % zadovoljavalo je kriterije prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom, dok su znatno veći dio činile one koje ne zadovoljavaju kriterije prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom (87,8 %). Prema podacima iz literature, većinu nuspojava (oko 90 %) kod starijih pacijenata čine upravo neozbiljne nuspojave (De Paepe i sur., 2013). Najčešće zabilježene ozbiljne sumnje na nuspojave lijekova bile su bradikardija, hipersenzitivnost, angioedem, ovisnost i krvarenje, dok su lijekovi koji su uzrokovali najviše ozbiljnih sumnji na nuspojave lijekova bili amiodaron, bisoprolol, amoksisicilin, nebivolol i estradiol + noretisteron.

S druge strane, HALMED je u 2020. godini zaprimio 44 % prijava koje su ispunjavale najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom i 56 % nuspojava koje nisu ispunjavale niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom, što bi moglo potvrditi prethodno navedenu tezu kako „blage“ nuspojave češće bivaju nezapažene ili ignorirane, odnosno neprijavljivane (www.halmed.hr).

Premda je ovo istraživanje uključivalo ograničeni uzorak pacijenata te je bilo kratkog trajanja, zabilježeno je i 106 neočekivanih sumnji na nuspojave lijekova, odnosno sumnji na nuspojave lijekova čija priroda, tijek, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka. Međutim, očekivano, takve su nuspojave činile manji udio u ukupnom broju sumnji na nuspojave lijekova (19 %).

Lijekovi koji su uzrokovali najviše sumnji na nuspojave lijekova bili su amlodipin, perindopril + indapamid + amlodipin, urapidil, moksonidin i lerkanidipin. Važno je naglasiti kako se većina (73 %) lijekova koji su uzrokovali najveći broj sumnji na nuspojave lijekova nalazila među najčešće korištenim lijekovima, što je zasigurno doprinijelo većoj učestalosti sumnji na nuspojave koje su uzrokovali, odnosno, njihov apsolutni rizik od uzrokovanja nuspojava nije nužno veći, u skladu s podacima iz literature (De Paepe i sur., 2013).

5.3. UTJECAJ CMM USLUGE NA SMANJENJE UČESTALOSTI NUSPOJAVA LIJEKOVA

Slikom 2. prikazan je trend smanjenja broja sumnji na nuspojave lijekova s obzirom na redni broj konzultacije. Kod svih pacijenata provedene su minimalno tri konzultacije te je na 1. konzultaciji zabilježeno ukupno 138 sumnji na nuspojave lijekova, na 2. konzultaciji zabilježene su 73 sumnje na nuspojave lijekova, dok je na 3. konzultaciji zabilježeno 40 sumnji na nuspojave lijekova. Dodatno, razlika između broja sumnji na nuspojave lijekova zabilježenog na 1. konzultaciji (138 sumnji na nuspojave lijekova, odnosno po pacijentu $2,7 \pm 1,7$) u odnosu na broj sumnji na nuspojave lijekova zabilježen na zadnjoj konzultaciji (ukupno 195 sumnji, po pacijentu $1,0 \pm 1,5$) bila je statistički značajna ($p < 0,001$). Odnosno, može se zaključiti kako postoji pozitivan utjecaj CMM usluge na smanjenje učestalosti nuspojava lijekova.

Ograničenje ove studije svakako je malen uzorak pacijenata te nedostatak kontrolne skupine, međutim, strukturirano, sistematično i sveobuhvatno upravljanje farmakoterapijom koje pružaju posebno educirani klinički orijentirani ljekarnici nesumnjivo bi moglo doprinijeti pažljivom odabiru i redovitom kontroliranju propisane terapije i na taj način odgovoriti na problem kliničkog i financijskog tereta nuspojava lijekova.

6. ZAKLJUČCI

Temeljem rezultata provedenog istraživanja o nuspojavama lijekova kod pacijenata starije životne dobi s kardiovaskularnim bolestima na razini primarne zdravstvene zaštite, odnosno CMM usluge, i pretrage literature, doneseni su sljedeći zaključci:

1. U odnosu na dostupnu literaturu, u ovom je istraživanju zabilježen znatno veći broj sumnji na nuspojave lijekova, što se neupitno može objasniti karakteristikama pacijenata uključenih u ovo istraživanje, kao i procesom prikupljanja podataka u okviru CMM usluge. Međutim, velika učestalost sumnji na nuspojave lijekova zabilježena u ovom istraživanju zasigurno potvrđuje i prethodno spomenutu limitaciju sustava spontanog prijavljivanja nuspojava lijekova – neprijavljivanje (engl. *under-reporting*) nuspojava lijekova te je potrebno uložiti dodatne napore, na svim razinama zdravstvenog sustava i njegovih dionika, kako bi se odgovorilo na navedeni problem.
2. Rezultati ovog istraživanja, u vidu rizičnih čimbenika za razvoj nuspojava lijekova, opisa najčešće zabilježenih sumnji na nuspojave lijekova te popisa lijekova koji su najčešće uzrokovali sumnje na nuspojave lijekova (posebice ozbiljne i neočekivane), mogli bi doprinijeti unaprjeđenju edukacije budućih zdravstvenih radnika na području skrbi za pacijente starije životne dobi kod kojih su terapijski režimi, koji se u ostalim dobnim skupinama generalno smatraju sigurnima, često potencijalno neprikladni.
3. U ovom istraživanju zabilježeno je najviše nuspojava tipa A, odnosno nuspojava koje su posljedica pretjeranog farmakološkog učinka lijeka i kao takve predvidljive te bi se potencijalno i definitivno mogle izbjeći. Također, premda je ovo istraživanje uključivalo ograničen uzorak pacijenata te je bilo relativno kratkog trajanja, zabilježeno je i 12,2 % ozbiljnih te 19 % neočekivanih sumnji na nuspojave lijekova. Navedeni rezultati također govore da postoji velik prostor za napredak u skrbi pacijenata starije životne dobi s višestrukim kroničnim komorbiditetima i polifarmacijom.
4. Statistički značajan pozitivan utjecaj CMM usluge na smanjenje učestalosti sumnji na nuspojave lijekova potvrđuje pretpostavku navedenu u uvodu ovog diplomskog rada kako bi strukturirano, sistematično i sveobuhvatno upravljanje farmakoterapijom moglo doprinijeti pažljivom odabiru i redovitom kontroliranju propisane terapije te na taj način odgovoriti na problem kliničkog i financijskog tereta nuspojava lijekova.

7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

ATK	Anatomsko Terapijsko Kemijska
CMM services	engl. <i>Comprehensive Medication Management services</i> (sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom)
DTPs	engl. <i>Drug Therapy Problems</i> (terapijski problemi)
DZZC	Dom zdravlja Zagreb – Centar
EU	Europska unija
GVP	engl. <i>Guideline on good pharmacovigilance practices</i> (Smjernica o dobroj farmakovigilancijskoj praksi)
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode
HbA1c	glikirani hemoglobin
HLGT	engl. <i>High Level Group Terms</i>
HLT	engl. <i>High Level Terms</i>
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
ITM	indeks tjelesne mase
IME lista	engl. <i>Important Medical Events</i> lista (Lista ozbiljnih nuspojava)
KVB	kardiovaskularne bolesti
LDL	engl. <i>low-density lipoprotein</i> (lipoprotein male gustoće)
LLT	engl. <i>Lowest Level Terms</i>
MedDRA	engl. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (Medicinski rječnik za regulatorne poslove)
MKB-10	10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema

NO	nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
PAS	engl. <i>post-authorisation study</i> (ispitivanje lijeka nakon stavljanja lijeka u promet)
PASS	engl. <i>post-authorisation safety study</i> (ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet)
PSUR	engl. <i>Periodic Safety Update Report</i> (Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka)
PT	engl. <i>Preferred Term</i> (Preporučeni pojam)
RH	Republika Hrvatska
RMP	engl. <i>Risk Management Plan</i> (plan upravljanja rizikom)
SAD	Sjedinjene Američke Države
SOC	engl. <i>System Organ Class</i> (Klasifikacija organskih sustava)
SSRIs	engl. <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina)

8. LITERATURA

Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*, 2014, 9, 2079-2086.

ATC/DDD Indeks 2022, <http://www.whocc.no>, pristupljeno 20.3.2022.

Baza lijekova, <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 15.3.2021.

Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*, 2002, 24(2), 46-54.

Blondal AB, Sporrang SK, Almarsdottir AB. Introducing Pharmaceutical Care to Primary Care in Iceland – An Action Research Study. *Pharmacy (Basel)*, 2017, 5(2), 23.

Brajković A, Mucalo I, Vidović T, Nascimento MMGD, Balenović A, Protrka I, Ramalho de Oliveira D. Implementation of medication management services at the primary healthcare level – a pilot study. *Acta Pharm*, 2019, 69, 585-606.

Brajković A, Bosnar L, Nascimento MMGD, Prkačin I, Balenović A, Ramalho de Oliveira D, Mucalo I. Healthcare Utilisation and Clinical Outcomes in Older Cardiovascular Patients Receiving Comprehensive Medication Management Services: A Nonrandomised Clinical Study. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(5), 2781.

Brummel AR, Soliman AM, Carlson AM, Ramalho de Oliveira D. Optimal diabetes care outcomes following face-to-face medication therapy management services. *Popul Health Manag*, 2013, 16(1), 28-34.

Bunting BA, Smith BH, Sutherland SE. The Asheville Project: clinical and economic outcomes of a community-based long-term medication therapy management program for hypertension and dyslipidemia. *J Am Pharm Assoc (2003)*, 2008, 48(1), 23-31.

Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J*, 2001, 31(4), 199-205.

Chrischilles EA, Segar ET, Wallace RB. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. A study of community-dwelling persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*, 1992, 117(8), 634-640.

Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services*. New York, McGraw Hill, 2012.

Conforti A, Costantini D, Zanetti F, Moretti U, Grezzana M, Leone R. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc Patient Saf*, 2012, 4, 75-80.

Cranor CW, Bunting BA, Christensen DB. The Asheville Project: long-term clinical and economic outcomes of a community pharmacy diabetes care program. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 2003, 43(2), 173-184.

Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*, 2009, 4(2), e4439.

De Paepe P, Petrovic M, Outtier L, Van Maele G, Buylaert W. Drug interactions and adverse drug reactions in the older patients admitted to the emergency department. *Acta Clin Belg*, 2013, 68(1), 15-21.

Drenth-van Maanen AC, Wilting I, Jansen PAF. Prescribing medicines to older people – How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(10), 1921-1930.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, 356(9237), 1255-1259.

Field TS, Mazor KM, Briesacher B, Debellis KR, Gurwitz JH. Adverse drug events resulting from patient errors in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(2), 271-276.

Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, Seger DL, Shu K, Federico F, Leape LL, Bates DW. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med*, 2003, 348(16), 1556-1564.

Grahame-Smith DG, Aronson JK. Adverse drug reactions. U: *The Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy*. Oxford, Oxford University Press, 1984, str. 132-157.

Guideline on good pharmacovigilance practices – Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products, 2015., <http://ema.europa.eu>, pristupljeno 22.5.2022.

Guideline on good pharmacovigilance practices – Module X – Additional monitoring, 2015., <http://ema.europa.eu>, pristupljeno 22.5.2022.

Guideline on good pharmacovigilance practices – Module XVI – Risk minimisation measures: Selection of tools and effectiveness indicators, 2015., <http://ema.europa.eu>, pristupljeno 22.5.2022.

Hadi MA, Neoh CF, Zin RM, Elrggal ME, Cheema E. Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integr Pharm Res Pract*, 2017, 6, 91-98.

Hartigan-Go KY, Wong JQ. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. U: Side effects of drug, annual 23. A worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions. Aronson JK, urednik, Amsterdam, Elsevier, 2000.

Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*, 2006, 29(5), 385-396.

Hazen AC, Wal AW, Sloeserwij VM, Zwart DL, Gier JJ, Wit NJ, Leendertse AJ, Bouvy ML, Bont AA. Controversy and consensus on a clinical pharmacist in primary care in Netherlands. *Int J Clin Pharm*, 2016, 38(5), 1250-1260.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema – Deseta revizija. Zagreb, Medicinska naklada, 2012.

Institute of Medicine. Informing the Future: Critical Issues in Health. Washington DC, The National Academies Press, 2011.

Isetts BJ, Schondelmeyer SW, Artz MB, Lenarz LA, Heaton AH, Wadd WB, Brown LM, Cipolle RJ. Clinical and economic outcomes of medication therapy management services: the Minnesota experience. *J Am Pharm Assoc (2003)*, 2008, 48(2), 203-214.

Izvješće o nuspojavama u 2020. godini, <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 5.6.2022.

Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res*, 2020, 20(1), 5.

Langran T, Nanda N, Bataveljic A, Gonzales-Durio J. Supporting the management of type 2 diabetes with pharmacist-led reviews: an observational analysis. *BMJ Open*, 2017, 7, e013451.

Lista ozbiljnih nuspojava, <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 20.3.2022.

Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57(1), 6-14.

Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *BMJ*, 1997, 315(7115), 1057-1058.

Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission in older patients. *Age Ageing*, 2000, 29(1), 35-39.

Maracle HL, Ramalho de Oliveira D, Brummel A. Primary Care Providers' experiences with Pharmaceutical Care-based Medication Therapy Management Services. *Innovations in pharmacy*, 2012, 3(1).

McFarland SM, Buck M, Armistead L, Jacobi J, Kliethermes MA. The Outcomes of Implementing and Integrating Comprehensive Medication Management in Team-Based Care: A Review of the Evidence on Quality, Access and Costs. Tysons Corner, Get the Medications Right Institute, 2021.

McInnis T, Strand L, Webb CE. Integrating Comprehensive Medication Management to Optimize Patient Outcomes. *Resor Guid*, 2012, A-26.

MedDRA Hierarchy, <http://www.meddra.org>, pristupljeno 20.3.2022.

Mendonça SDAM, Melo AC, Pereira GCC, Santos DMDSSD, Grossi EB, Sousa MDCVB, Ramalho de Oliveira D, Soares AC. Clinical outcomes of medication therapy management services in primary health care. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 52(3), 365-373.

Mourão AO, Ferreira WR, Martins MA, Reis AM, Carrillo MR, Guimarães AG, Ev LS. Pharmaceutical care program for type 2 diabetes patients in Brazil: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pharm*, 2013, 35(1), 79-86.

Mucalo I, Brajković A, Jukić I, Jonjić D, Radin D, Balenović A, Ramalho de Oliveira D. Comprehensive Medication Management Services as a Solution to Medication Mismanagement: A European Perspective. *RAD CASA – Medical Sciences*, 2019, 540, 48-49.

Neves CM, Nascimento MMD, Silva DAM, Ramalho de Oliveira D. Clinical Results of Comprehensive Medication Management Services in Primary Care in Belo Horizonte. *Pharmacy (Basel)*, 2019, 7(2), 58.

Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2006, 4(1), 36-41.

Obreli-Neto PR, Marusic S, de Lyra Júnior DP, Pilger D, Cruciol-Souza JM, Gaeti WP, Cuman RK. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on the coronary heart disease risk in elderly diabetic and hypertensive patients. *J Pharm Pharm Sci*, 2011, 14(2), 249-263.

Obreli-Neto PR, Marusic S, Guidoni CM, Baldoni Ade O, Renovato RD, Pilger D, Cuman RK, Pereira LR. Economic evaluation of a pharmaceutical care program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health care: a 36-month randomized controlled clinical trial. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(1), 66-75.

O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? *Age Ageing*, 2012, 41(6), 771-776.

Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(12), 1962-1968.

Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(5-6), 453-459.

Pellegrin KL, Krenk L, Oakes SJ, Ciarleglio A, Lynn J, McInnis T, Bairos AW, Gomez L, McCrary MB, Hanlon AL, Miyamura J. Reductions in Medication-Related Hospitalizations in Older Adults with Medication Management by Hospital and Community Pharmacists: A Quasi-Experimental Study. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(1), 212-219.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 2004, 329(7456), 15-19.

Planas LG, Crosby KM, Mitchell KD, Farmer KC. Evaluation of a hypertension medication therapy management program in patients with diabetes. *J Am Pharm Assoc (2003)*, 2009, 49(2), 164-170.

Popis stanovništva 2011., <http://www.dzs.hr>, pristupljeno 29.5.2022.

Postupanje sa signalima u farmakovigilanciji, <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 22.5.2022.

Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 83 (NN/83/13).

Prudencio J, Cutler T, Roberts S, Marin S, Wilson M. The Effect of Clinical Pharmacist-Led Comprehensive Medication Management on Chronic Disease State Goal Attainment in a Patient-Centered Medical Home. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 24(5), 423-429.

Prvi rezultati Popisa 2021., <http://www.popis2021.hr>, pristupljeno 29.5.2022.

Ramalho de Oliveira D, Brummel AR, Miller DB. Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health care system. *J Manag Care Pharm*, 2010, 16(3), 185-195.

Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. U: Textbook of adverse drug reactions. Davies DM, urednik, Oxford, Oxford University Press, 1977, str. 10.

Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. U: Textbook of adverse drug reactions. Davies DM, urednik, Oxford, Oxford University Press, 1981, str. 11.

Repetto L, Audisio RA. Elderly patients have become the leading drug consumers: it's high time to properly evaluate new drugs within the real targeted population. *J Clin Oncol*, 2006, 24(35), e62-63.

Royer RJ. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Sar*, 1997, 6(Suppl 3), S43-S50.

Santos BD, Nascimento MMDG, de Oliveira GCB, Nascimento YA, Mambrini JVM, Cid AS, Pioversan TGC, Fernandes LB, Martins UCM, Neves CM, da Silva DF, Ramalho de Oliveira D. Clinical Impact of a Comprehensive Medication Management Service in Primary Health Care. *J Pharm Pract*, 2021, 34(2), 265-271.

Sims L, Campbell J. Ills, pills and skills: developing the clinical skills of pharmacists in general practice. *Br J Gen Pract*, 2017, 67(662), 417-418.

Stephens MDB. Definitions and classifications of adverse reaction terms. U: The detection of new adverse reactions. Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, urednici, London, Macmillan Reference, 1998, 32-44.

Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines, 2008., <http://www.ec.europa.eu>, pristupljeno 29.5.2022.

Tangijsuran B, Gozzoli MP, Davies JG, Rajkumar C. Adverse drug reactions in older people. *Reviews in Clinical Gerontology*, 2010, 20, 246-259.

Torjesen I. More than 400 pharmacists will be recruited to GP surgeries by next year. *BMJ*, 2015, 351, h6167.

World Health Organization. Letter MIO/372/2(A). Geneva, WHO, 1991.

Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*, 2010, 103(6), 239-250.

Zakon o lijekovima, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 76 (NN/76/13).

Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*, 2009, 338a, 2752.

Zillich AJ, Jaynes HA, Bex SD, Boldt AS, Walston CM, Ramsey DC, Sutherland JM, Bravata DM. Evaluation of pharmacist care for hypertension in the Veterans Affairs patient-centered medical home: a retrospective case-control study. *Am J Med*, 2015, 128(5), 539.e1-6.

9. SAŽETAK/SUMMARY

Lijekovi danas manifestiraju sve brojnije pozitivne kliničke učinke te su uvelike doprinijeli smanjenju mortaliteta pacijenata, produljenju njihovog životnog vijeka te poboljšanju njihove kvalitete života. S druge strane, isti ti lijekovi povećavaju učestalost neželjenih reakcija, s obzirom da su upravo starija životna dob, prisutnost višestrukih komorbiditeta i polifarmacija jedni od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj nuspojava lijekova.

Premda je prijavljivanje nuspojava zakonska obveza svih zdravstvenih radnika, studije pokazuju kako se prijavljuje samo oko 6 % svih nuspojava. S obzirom na ograničenost podataka o epidemiologiji nuspojava, cilj ovog istraživanja bio je odrediti učestalost te klasificirati nuspojave kod pacijenata starijih od 65 godina s dijagnozom hipertenzije i barem jedne kardiovaskularne bolesti na razini primarne zdravstvene zaštite. Dodatno, cilj je bio utvrditi postoji li utjecaj sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom (engl. *Comprehensive Medication Management (CMM) services*) na smanjenje učestalosti nuspojava.

Provedeno je prospektivno, prije- i poslijeintervencijsko istraživanje s dvogodišnjim kontroliranim praćenjem pacijenata koji su uz uobičajenu skrb pruženu od strane drugih zdravstvenih radnika primili i CMM uslugu. Učestalost sumnji na nuspojave lijekova analizirana je s obzirom na redni broj konzultacije, dob, spol, broj komorbiditeta i broj lijekova pacijenata. Zabilježene nuspojave klasificirane su prema MedDRA (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* – Medicinski rječnik za regulatorne poslove) PT-u (engl. *Preferred Term* – Preporučeni pojam), MedDRA SOC-u (engl. *System Organ Class* – Klasifikacija organskih sustava), mehanizmu nastanka, ozbiljnosti i očekivanosti.

Kod ukupno 65 pacijenata uključenih u ovo istraživanje zabilježeno je 596 sumnji na nuspojave lijekova (po pacijentu $9,2 \pm 16,9$). Uočena je snažna i statistički značajna povezanost između porasta broja korištenih lijekova i porasta broja nuspojava ($r = 0,823$; $p = 0,000$). Prema MedDRA PT-u predvodile su hipotenzija (42), glavobolja (29) i neučinkovitost lijeka (27), dok su prema MedDRA SOC-u predvodili Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (103), Krvožilni poremećaji (71) i Poremećaji probavnog sustava (68). Prema mehanizmu nastanka, najveći udio u ukupnom broju nuspojava činile su nuspojave tipa A (75 %). Ozbiljne i neočekivane nuspojave činile su manji udio u ukupnom broju nuspojava (12 %, odnosno 19 %). Dodatno, uočen je pozitivan i statistički značajan utjecaj CMM usluge na smanjenje učestalosti nuspojava ($p < 0,001$).

U svjetlu sve kompleksnijih terapija, povećanja broja korištenih lijekova, kao i broja zdravstvenih radnika koji mogu propisivati lijekove (često bez znanja što je drugi zdravstveni radnik propisao) s jedne strane te nedostatka kontrole nad propisivanjem i primjenom lijekova s druge strane, CMM usluga pažljivim bi odabirom i redovitim kontroliranjem propisane terapije mogla odgovoriti na problem kliničkog i financijskog tereta nuspojava te osigurati povećanje učinkovitosti i sigurnosti primjenjivanih lijekova.

Today, medications are manifesting ever more numerous positive clinical effects and have greatly contributed to a lowered mortality rate, prolonged life span and increased quality of life of patients. On the other hand, an increase in unwanted adverse effects of these medications is being marked due to old age, an overabundance of comorbidities and polypharmacy being some of the most important risk factors for the manifestation of the adverse drug reactions (ADRs).

Although reporting ADRs is a legal obligation of all healthcare workers, studies show that only around 6 % of ADRs are actually reported. As a consequence, limited data exists on the epidemiology of ADRs. Bearing this in mind, the goal of this research was to determine the frequency of ADRs in a primary care setting and to classify them based on cases of patients that are older than 65 with a diagnosis of hypertension and at least one other underlying cardiovascular disease. An additional goal was to determine the effect of Comprehensive Medication Management (CMM) service on the frequency of ADRs.

In the span of two years, a prospective pre-post study on continuously monitored patients that were receiving CMM service was conducted. The frequency of ADRs was analysed based on the sequence number of the patient and their age, sex, number of comorbidities and number of medications taken. The noticed ADRs were classified according to MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) PT (Preferred Term), MedDRA SOC (System Organ Class), occurrence mechanism, seriousness and expectedness.

In a total of 65 patients involved in this study, 596 suspicions of ADRs were noted ($9,2 \pm 16,9$ per patient). A strong and statistically notable connection was found between the number of reported ADRs and the number of medications the patient was taking ($r = 0,823$; $p = 0,000$). According to MedDRA PT, the leading ADRs were hypotension (42), headache (29) and drug ineffectiveness (27), while according to MedDRA SOC, the leading ADRs were General disorders and administration site conditions (103), Cardiac disorders (71) and Gastrointestinal disorders (68). Based on occurrence mechanism, the majority of the total number of reported ADRs was made up of type A ADRs (75 %). Serious and unexpected ADRs represented a lower ratio of the total number of ADRs (12 % and 19 %, respectfully). Additionally, a positive and statistically noticeable effect on the reduction of the frequency of ADRs was observed following the implementation of CMM service ($p < 0,001$).

Taking into consideration both the ever more complex therapy regimens, the increasing number of medications being taken and the increasing number of healthcare workers that can prescribe medications (often without knowing what other healthcare workers have prescribed) and the lack of control over the prescription and consumption of medications, through more careful prescription methods and control of a patient's therapy, CMM services could serve as a solution to the problem caused by the clinical and financial burden of ADRs, while increasing the efficacy and safety of the use of the prescribed medications.

10. PRILOZI

10.1. PRILOG 1. OBRAZAC ZA PRIJAVU NUSPOJAVA LIJEKOVA

POSLATI NA:
AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE
Kisavrska cesta 4, 10 000 Zagreb
Tel: 01/ 48 84 100, Fax: 01/ 48 84 110
E-mail: nuspojave@hamed.hr
<http://www.hamed.hr>

OBRAZAC ZA PRIJAVU SUMNJE NA NUSPOJAVU za pacijenta/korisnika lijeka

IME I PREZIME PRIJAVITELJA*	ADRESA*	TELEFON/E-mail
-----------------------------	---------	----------------

I. PODACI O OSOBI I NUSPOJAVI KOJU JE DOŽIVJELA										
INICIJALI* OSOBE	SRODSTVO S PRIJAVITELJEM	DOB*	SPOL*	POČETAK NUSPOJAVE*			KRAJ NUSPOJAVE			ISHOD NUSPOJAVE*:
				dan	mjesec	godina	dan	mjesec	godina	
			<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ž							<input type="checkbox"/> oporavak bez posljedica <input type="checkbox"/> oporavak s posljedicama <input type="checkbox"/> oporavak u tijeku <input type="checkbox"/> nuspojava u tijeku <input type="checkbox"/> smrt <input type="checkbox"/> nepoznato OZNAČITI AKO JE NUSPOJAVA UZROKOVALA: <input type="checkbox"/> posjetu liječniku <input type="checkbox"/> primitak u bolnicu
OPIS NUSPOJAVE* (molimo vas da opišete nuspojavu u što više detalja i ako je moguće, uključite relevantne rezultate laboratorijskih i/ili drugih nalaza)										

II. PODACI O LIJEKU POD SUMNJOM DA JE IZAZVAO NUSPOJAVU										
LIJEK / CJEPIVO POD SUMNJOM* (tvorničko ime)	BROJ SERIJE**	DNEVNA DOZA	NAČIN PRIMJENE	RAZLOG ZA PRIMJENU LIJEKA	POČETAK UZIMANJA LIJEKA			KRAJ UZIMANJA LIJEKA		
					dan	mjesec	godina	dan	mjesec	godina

III. DRUGI LIJEKOVI U ISTOVREMENOJ PRIMJENI											
Br.	DRUGI LIJEKOVI (tvorničko ime)	BROJ SERIJE**	DNEVNA DOZA	NAČIN PRIMJENE	RAZLOG ZA PRIMJENU LIJEKA	POČETAK UZIMANJA LIJEKA			KRAJ UZIMANJA LIJEKA		
						dan	mjesec	godina	dan	mjesec	godina
1.											
2.											
3.											

IV. OSTALI VAŽNIJI PODACI O OSOBI KOJA JE DOŽIVJELA NUSPOJAVU									
(druge bolesti, alergije, pušenje, alkohol, i sl.)									

PODACI O IZABRANOM LIJEČNIKU OBITELJSKE MEDICINE									
UKOLIKO ŽELITE, MOLIMO VAS DA UPIŠETE KONTAKT PODATKE VAŠEG IZABRANOG LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE									

*OBAVEZNI PODACI

** ako broj serije nije poznat potrebno je u polje upisati "NIJE POZNAT" III NP

Hvala vam što ste našli vremena i ispunili ovaj obrazac.

Datum prijave:

Potpis prijavitelja:

F-0635/3**SU-PHVR-0006

1/2

Važne napomene:

Osobne informacije prikupljene ovim obrascem ostat će tajne i koristit će se JEDINO u svrhu utvrđivanja sigurnosti primjene lijekova.

Svaka prijava nuspojave je izuzetno vrijedna; ona se medicinski obrađuje, unosi u Nacionalnu bazu nuspojave i postaje trajni dio saznanja o sigurnosti primjene pojedinog lijeka.

Moguće je da ćemo vas kontaktirati kako bismo prikupili više informacija o prijavljenoj nuspojavi.

Ako ste upisali kontakt podatke vašeg izabranog liječnika obiteljske medicine, moguće je da ćemo nju/njega kontaktirati kako bismo prikupili više informacija o prijavljenoj nuspojavi.

Što prijaviti:

Prijavljuje se svaka sumnja na bilo koju reakciju uzrokovanu lijekom, bilo da se radi o lijeku koji se izdaje na liječnički recept, lijeku koji se nalazi u slobodnoj prodaji, biljnom ili homeopatskom pripravku ili dodatku prehrani.

Upute za ispunjavanje obrasca:

Polja koja su označena **plavim slovima** i zvjezdicom su **obvezna polja** koja se trebaju ispuniti da bi se prijava smatrala valjanom.

I. PODACI O OSOBI I NUSPOJAVI KOJU JE DOŽIVJELA

Potrebno je upisati inicijale osobe koja je doživjela nuspojavu te upisati srodstvo osobe koja je doživjela nuspojavu s prijaviteljem nuspojave (npr. majka, otac, kći, sin). Ako je prijavitelj osoba koja je doživjela nuspojavu treba upisati „osobno“.

Ako nije poznat točan datum početka nuspojave, dovoljno je upisati mjesec i godinu ili samo godinu početka, što vrijedi i za kraj nuspojave. Ako je nuspojava još u tijeku polje „Kraj nuspojave“ ostavlja se prazno.

Pod opis nuspojave treba detaljno opisati simptome koji su se javili, tijek nuspojave i eventualno laboratorijske i druge nalaze koji su bili dio obrade nuspojave.

Označiti ishod nuspojave.

Označiti ako je nuspojava uzrokovala posjetu liječniku ili primitak u bolnicu.

II. PODACI O LIJEKU POD SUMNJOM DA JE IZAZVAO NUSPOJAVU

Ovdje se upisuju podaci za **jedan** lijek koji je pod sumnjom da je izazvao nuspojavu. Ako se sumnja na više lijekova koji su mogli izazvati nuspojavu, molimo da koristite pozadinu ovog obrasca za dodatne podatke.

Obavezno treba upisati **zaštićeno (tvorničko)** ime lijeka.

U polje „Dnevna doza“ upisuje se ukupna dnevna doza lijeka pod sumnjom koju je pacijent uzimao (npr. 2x100 mg, 1x 500 mg).

U polje „Način primjene“ upisuje se „na usta“, „u mišić“ ili „u venu“. Alternativno, može se napisati i oblik lijeka, npr. tableta, kapsula, granule, injekcija.

U polje „Razlog uzimanja lijeka“ upisuje se simptom/bolest/dijagnoza zbog koje se lijek primjenjuje.

U polja „Početak uzimanja lijeka“ i „Kraj uzimanja lijeka“ mogu se upisati samo mjesec i godina ili samo godina ako točan datum nije poznat. Kada se terapija nastavlja unatoč nuspojavi, **ne** upisuje se datum kraja uzimanja lijeka.

Ako broj serije nije poznat potrebno je u polje upisati „NIJE POZNAT“ ili NP.

III. DRUGI LIJEKOVI U ISTOVREMENOJ PRIMJENI

Ovdje se upisuju podaci za druge lijekove koje je pacijent istovremeno uzimao (uključuje druge lijekove koji se izdaju ili ne izdaju na recept, lijekove u samoliječenju, biljne pripravke, homeopatske pripravke, dodatke prehrani i sl.), a za koje se **ne sumnja** da su izazvali nuspojavu. Ako broj serije nije poznat potrebno je u polje upisati „NIJE POZNAT“ ili NP.

IV. OSTALI VAŽNIJI PODACI O OSOBI KOJA JE DOŽIVJELA NUSPOJAVU

U ovo polje upisuju se podaci koji bi mogli biti važni za ocjenu nuspojave kao što su rizični faktori, druge bolesti, ranije alergije na lijekove ili hranu i sl.

Dodatni podaci:

10.2. PRILOG 2. FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED



Dom zdravlja Zagreb – Centar
Farmakoterapijsko savjetovište
1. kat, Runjaninova ulica 4
tel.: 099 583 8382; farmasavjetovaliste@dzz-centar.hr

FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED

Pacijent:

Datum rođenja:

Liječnik obiteljske medicine:

Datum dolaska:

Dijagnoze:

Terapija:

Iz statusa:

Laboratorijski nalazi:

Razlog dolaska:

Uvidom u terapiju i razgovorom s pacijentom/icom identificirani su sljedeći terapijski problem te je dano mišljenje/preporuka.

TERAPIJSKI PROBLEM	MIŠLJENJE	KOMENTAR

TERAPIJSKI PROBLEM	MIŠLJENJE	KOMENTAR

Andrea Brajković, mag. pharm.

izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo, mag.pharm.

NAPOMENA: Obavezno se javiti svom liječniku/liječnici obiteljske medicine s ovim Farmakoterapijskim pregledom.

10.3. PRILOG 3. FARMAKOTERAPIJSKI OBRAZAC

SOCIODEMOGRAFSKI PODACI					
ZDRAVSTVENA USTANOVA					
KORISNIK					Redni broj
Datum rođenja		Dob		Godine školovanja	
Obrazovanje					
Spol		Telefon			
Adresa					
LOM, i ostali doktori (ime i prezime)					
Ljekarna gdje podiže lijekove (najčešće)					
RAZLOG DOLASKA/TKO GA JE UPUTIO					
ANTROPOMETRIJSKI PODACI I ŽIVOTNE NAVIKE					
Fizička aktivnost		Vrsta, trajanje, učestalost, gnjavaža?			
Pušenje		Alkohol	PRESTAO/A		
Količina		Vrsta pića			
Vrijeme korištenja		Količina		Antropometrijski podaci	
Nastoji prestati?		Vrijeme korištenja		Težina	
Želi prestati?		Želi prestati?		Visina (u m)	
Prestao/la kada?		Prestao/la kada?		BMI	#DIV/0!
RUTINA, PREHRAMBENE NAVIKE, UNOS TEKUĆINA I KAVE (vrijeme i bitna opažanja)					
Ustajanje		Marenda			
Doručak		Večera			
Marenda		Spavanje			
Ručak		Unos tekućine/kava			
KORIŠTENJE BILJNIH PRIPRAVAKA I LIJEKOVA (ime, indikacija, dio biljke, količina, x puta/dnevno); ALTERNATIVNA TERAPIJA					
UPOZORENJA (bitne nuspojave; ostale relevantne informacije: obiteljska struktura, ograničenja, skrbnik - u ovom slučaju zabilježiti ime i kontakt)					
SUBJEKTIVNO ISKUSTVO S LIJEKOVIMA (očekivanja, zabrinutost, razumijevanje, vjerovanja i ponašanje)					

Datum		Početak		Kraj		Trajanje	
KORISNIK						Broj	
POČETNA PROCJENA (SADAŠNJA I PROŠLA MEDIKACIJSKA POVIJEST - klinička i terapijska) i PLAN SKRBI							
Opće informacije							
Lijek	Schema doziranja	Duljina trajanja terapije (Koliko dugo koristi)	Učinkovitost	Sigurnost	Adherencija (poteškoće kod uzimanja 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		Lijek		Riješen?	
Intervencija						Implementirano?	
Status farmakoterapijskog ishoda				Datum za procjenu rezultata			
Ostale intervencije							

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

ANALIZA NUSPOJAVA LIJEKOVA KOD PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI S KARDIOVASKULARNIM BOLESTIMA NA RAZINI PRIMARNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

Marija Strgačić

SAŽETAK

Lijekovi danas manifestiraju sve brojnije pozitivne kliničke učinke te su uvelike doprinijeli smanjenju mortaliteta pacijenata, produljenju njihovog životnog vijeka te poboljšanju njihove kvalitete života. S druge strane, isti ti lijekovi povećavaju učestalost neželjenih reakcija, s obzirom da su upravo starija životna dob, prisutnost višestrukih komorbiditeta i polifarmacija jedni od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj nuspojava lijekova. Premda je prijavljivanje nuspojava zakonska obveza svih zdravstvenih radnika, studije pokazuju kako se prijavljuje samo oko 6 % svih nuspojava. S obzirom na ograničenost podataka o epidemiologiji nuspojava, cilj ovog istraživanja bio je odrediti učestalost te klasificirati nuspojave kod pacijenata starijih od 65 godina s dijagnozom hipertenzije i barem jedne kardiovaskularne bolesti na razini primarne zdravstvene zaštite. Dodatno, cilj je bio utvrditi postoji li utjecaj sveobuhvatne usluge upravljanja farmakoterapijom (engl. *Comprehensive Medication Management (CMM) services*) na smanjenje učestalosti nuspojava. Provedeno je prospektivno, prije- i poslijeintervencijsko istraživanje s dvogodišnjim kontroliranim praćenjem pacijenata koji su uz uobičajenu skrb pruženu od strane drugih zdravstvenih radnika primili i CMM uslugu. Učestalost sumnji na nuspojave lijekova analizirana je s obzirom na redni broj konzultacije, dob, spol, broj komorbiditeta i broj lijekova pacijenata. Zabilježene nuspojave klasificirane su prema MedDRA (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities – Medicinski rječnik za regulatorne poslove*) PT-u (engl. *Preferred Term – Preporučeni pojam*), MedDRA SOC-u (engl. *System Organ Class – Klasifikacija organskih sustava*), mehanizmu nastanka, ozbiljnosti i očekivanosti. Kod ukupno 65 pacijenata uključenih u ovo istraživanje zabilježeno je 596 sumnji na nuspojave lijekova (po pacijentu $9,2 \pm 16,9$). Uočena je snažna i statistički značajna povezanost između porasta broja korištenih lijekova i porasta broja nuspojava ($r = 0,823$; $p = 0,000$). Prema MedDRA PT-u predvodile su hipotenzija (42), glavobolja (29) i neučinkovitost lijeka (27), dok su prema MedDRA SOC-u predvodili Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (103), Krvožilni poremećaji (71) i Poremećaji probavnog sustava (68). Prema mehanizmu nastanka, najveći udio u ukupnom broju nuspojava činile su nuspojave tipa A (75 %). Ozbiljne i neočekivane nuspojave činile su manji udio u ukupnom broju nuspojava (12 %, odnosno 19 %). Dodatno, uočen je pozitivan i statistički značajan utjecaj CMM usluge na smanjenje učestalosti nuspojava ($p < 0,001$). U svjetlu sve kompleksnijih terapija, povećanja broja korištenih lijekova, kao i broja zdravstvenih radnika koji mogu propisivati lijekove (često bez znanja što je drugi zdravstveni radnik propisao) s jedne strane te nedostatka kontrole nad propisivanjem i primjenom lijekova s druge strane, CMM usluga pažljivim bi odabirom i redovitim kontroliranjem propisane terapije mogla odgovoriti na problem kliničkog i financijskog tereta nuspojava te osigurati povećanje učinkovitosti i sigurnosti primjenjivanih lijekova.

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

Rad sadrži: 63 stranica, 7 grafičkih prikaza, 9 tablica i 76 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: nuspojave lijekova, primarna zdravstvena zaštita, sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom, starija životna dob, kardiovaskularne bolesti

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Dr. sc. Vanesa Benković, znanstveni suradnik u interdisciplinarnom znanstvenom zvanju

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen: lipanj 2022.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTIONS REPORTED BY ELDERLY CARDIOVASCULAR PATIENTS IN A PRIMARY CARE SETTING

Marija Strgačić

Summary

Today, medications are manifesting ever more numerous positive clinical effects and have greatly contributed to a lowered mortality rate, prolonged life span and increased quality of life of patients. On the other hand, an increase in unwanted adverse effects of these medications is being marked due to old age, an overabundance of comorbidities and polypharmacy being some of the most important risk factors for the manifestation of the adverse drug reactions (ADRs). Although reporting ADRs is a legal obligation of all healthcare workers, studies show that only around 6 % of ADRs are actually reported. As a consequence, limited data exists on the epidemiology of ADRs. Bearing this in mind, the goal of this research was to determine the frequency of ADRs in a primary care setting and to classify them based on cases of patients that are older than 65 with a diagnosis of hypertension and at least one other underlying cardiovascular disease. An additional goal was to determine the effect of Comprehensive Medication Management (CMM) service on the frequency of ADRs. In the span of two years, a prospective pre-post study on continuously monitored patients that were receiving CMM service was conducted. The frequency of ADRs was analysed based on the sequence number of the patient and their age, sex, number of comorbidities and number of medications taken. The noticed ADRs were classified according to MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) PT (Preferred Term), MedDRA SOC (System Organ Class), occurrence mechanism, seriousness and expectedness. In a total of 65 patients involved in this study, 596 suspicions of ADRs were noted ($9,2 \pm 16,9$ per patient). A strong and statistically notable connection was found between the number of reported ADRs and the number of medications the patient is taking ($r = 0,823$; $p = 0,000$). According to MedDRA PT, the leading ADRs were hypotension (42), headache (29) and drug ineffectiveness (27), while according to MedDRA SOC, the leading ADRs were General disorders and administration site conditions (103), Vascular disorders (71) and Gastrointestinal disorders (68). Based on occurrence mechanism, the majority of the total number of reported ADRs was made up of type A ADRs (75 %). Serious and unexpected ADRs represented a lower ratio of the total number of ADRs (12 % and 19 %, respectfully). Additionally, a positive and statistically noticeable effect on the reduction of the frequency of ADRs was observed following the implementation of CMM service ($p < 0,001$). Taking into consideration both the ever more complex therapy regimens, the increasing number of medications being taken and the increasing number of healthcare workers that can prescribe medications (often without knowing what other healthcare workers have prescribed) and the lack of control over the prescription and consumption of medications, through more careful prescription methods and control of a patient's therapy, CMM services could serve as a solution to the problem caused by the clinical and financial burden of ADRs, while increasing the efficacy and safety of the use of the prescribed medications.

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

Thesis includes: 63 pages, 7 figures, 9 tables i 76 references. Original is in Croatian language.

Keywords: adverse drug reactions, primary care, comprehensive medication management services, aged, cardiovascular disease

Mentor: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Vanesa Benković, Ph.D. *Assistant Professor in scientific interdisciplinary tenure*

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach-Rojecky, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2022.