

# Terapijski problemi kod pacijenata Ljekarne Ludbreg

---

Čiček, Damir

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

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:163:804067>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Damir Čiček

**TERAPIJSKI PROBLEMI KOD PACIJENATA  
LJEKARNE LUDBREG**

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Damir Čiček

**TERAPIJSKI PROBLEMI KOD PACIJENATA  
LJEKARNE LUDBREG**

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2017.

Mentor rada: prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca

Specijalistički rad obranjen je dana 17. svibnja 2017. u Kliničkoj bolnici Dubrava, u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr.sc. Vesna Bačić Vrca, izv. profesor
2. dr.sc. Ivica Grgurević, docent
3. dr.sc. Sanda Vladimir-Knežević, prof.

Rad ima 114 listova.

Rad je izrađen u Ljekarni Varaždinske županije, Ljekarni Ludbreg, Gundulićeva 1, u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić Vrca.

*Zahvaljujem mentorici, prof.dr.sc. Vesni Bačić Vrca na stručnom vodstvu, vrijednim savjetima i pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ovim istraživanjem želi se utvrditi vrsta, učestalost i uzroci pojedinih terapijskih problema na uzorku pacijenata u javnoj ljekarni. Istraživanje uključuje utvrđivanje prisutnosti potencijalnih interakcija i nuspojava lijekova, prikladnosti odabira lijeka, ispravnosti doziranja, duljine trajanja terapije, načina uzimanja lijeka te adherencije.

**Ispitanici i metode:** Ovo presječno opservacijsko istraživanje provedeno je u Ljekarni Varaždinske županije, Ljekarni Ludbreg, Gundulićeva 1. U istraživanje je uključeno sto nasumično odabranih pacijenata, koji su zadovoljili kriterije za uključivanje i pristali sudjelovati u istraživanju. Kriteriji za uključivanje pacijenata bili su da je pacijent stariji od 18 godina, da prilikom posjeta ljekarni ima najmanje dva lijeka propisana na recept i da lijekove podiže osobno. Način i izvor prikupljanja podataka bio je strukturirani razgovor s pacijentom prema upitniku za uzimanje medikacijske povijesti, pregled e-recepata, zapisa o podignutim lijekovima iz baze ljekarne, te dostupnih laboratorijskih nalaza i povijesti bolesti u suradnji s liječnikom obiteljske medicine. Pomoću svih prikupljenih podataka utvrđeni su postojeći i potencijalni terapijski problemi te njihovi uzroci, a kao osnova za klasifikaciju terapijskih problema korištena je PCNE DRP V7.0 klasifikacija. Prikupljeni su podatci i o demografskoj, obrazovnoj i socijalnoj strukturi pacijenata, životnim navikama, potrošnji lijekova, učestalosti korištenja bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani. Svi prikupljeni podaci statistički su obrađeni na odgovarajući način koristeći metode standardne deskriptivne statistike.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 100 ispitanika, 29 muškaraca i 71 žena, prosječne dobi  $63,00 \pm 10,48$  godina, iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Raspon 34-87. Prosječni broj dijagnoza prema MKB klasifikaciji bolesti na propisanim receptima po ispitaniku iznosi  $3,74 \pm 2,00$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Raspon 1-11. Prosječni broj lijekova

propisanih na recept po ispitaniku iznosi  $6,05 \pm 3,17$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd).

Raspon 2- 15. Po ispitaniku je prosječno identificirano  $6,66 \pm 2,41$  terapijskih problema, iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Raspon 2-12. Ukupno najčešći terapijski problem su interakcije lijekova koje su prisutne kod 99% ispitanika, a zabilježeno je čak 891 interakcija različitog stupnja kliničkog značaja. U skupini problema u odabiru lijeka, zabilježen je najveći broj terapijskih problema, njih 225, te drugi najčešći terapijski problem, korištenje neprikladnog lijeka, prisutno kod 71% ispitanika.

**Zaključak:** U proces promicanja sigurne, racionalne i učinkovite farmakoterapije, za što je ključno prepoznavanje i rješavanje terapijskih problema, ljekarnici bi trebali biti više uključeni te u suradnji s drugim zdravstvenim djelatnicima doprinosti uspješnijem, racionalnijem i sigurnijem liječenju bolesnika.

## SUMMARY

**Objectives:** This study aims to determine the type, frequency and causes of certain drug related problems in a sample of patients in public pharmacy. The research includes determining the presence of potential interactions and adverse drug reactions, suitability of the drug selection, dosing accuracy, duration of therapy, ways of taking medication and adherence.

**Patients and methods:** This cross-sectional observational study was conducted in Ljekarna Varaždinske županije, Ljekarna Ludbreg, Gundulićeva 1. Study included one hundred randomly selected patients who met the inclusion criteria and agreed to participate in the study. Inclusion criteria were that the patient is at least 18 years old, has at least two prescription drugs prescribed and he picks up medicines by himself. The method and source of data collection was a structured interview with patients using medication history questionnaire, review of e-prescriptions, records of dispensed drugs from the pharmacy base and the laboratory results and history of illness in collaboration with a physician. Using the collected data, existing and potential drug related problems and their causes were defined and as a basis for the classification of drug related problems PCNE DRP V7.0 classification was used. The demographic, educational and social structure of patients, lifestyle, drug consumption data, non-prescription drugs and dietary supplements usage data were also collected. All collected data were statistically analyzed appropriately using methods of standard descriptive statistics.

**Results:** The study included 100 patients, 29 men and 71 women, of average age  $63,00 \pm 10,48$  years, expressed as the mean ( $\pm$  SD). The range was 34-87. The average number of diagnoses according to ICD classification of diseases per subject was  $3,74 \pm 2,00$ , expressed as the mean ( $\pm$  SD). The range was 1-11. The average number of prescription drugs



prescribed per subject was  $6,05 \pm 3,17$ , expressed as the mean ( $\pm$  SD). The range was 2- 15. An average of  $6,66 \pm 2,41$  drug related problems, expressed as mean ( $\pm$ SD) was identified. The range was 2-12. The most common drug related problem are drug interactions that are present in 99% of patients, and there were even 891 interactions of varying degrees of clinical importance. In the group of problems in the selection of the drug, there is the largest number of drug related problems, 225 of them, and the second most common drug related problem, inappropriate use of the drug, present in 71% of subjects.

**Conclusion:** Pharmacists should be more involved in the process of promoting the safe, rational and effective pharmacotherapy, for which is crucial recognition and solving drug related problems, and in collaboration with other health care professionals they should contribute to more successful, rational and safer treatment of patients.

# Sadržaj

<b>SAŽETAK.....</b>	<b>I</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>III</b>
<b>Sadržaj .....</b>	<b>V</b>
<b>Popis oznaka, kratica i simbola .....</b>	<b>VI</b>
<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>1</b>
1.1. Terapijski problemi.....	1
1.1.1. Definicija.....	1
1.1.2. Farmakoepidemiološki podaci.....	2
1.1.3. Farmakoekonomski podaci.....	4
1.2.1. Sustavi za praćenje terapijskih problema.....	4
1.2.2. PCNE klasifikacija.....	6
1.3.1 Interakcije lijekova.....	9
1.3.2. Programi za praćenje interakcija lijekova.....	11
1.4. Nuspojeve.....	13
1.5. Adherencija.....	17
1.6. Uloga ljekarnika.....	19
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>23</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>24</b>
3.1. Ispitanici.....	24
3.2. Metode.....	24
3.2.2. Dizajn istraživanja.....	24
3.2.2. Prikupljanje podataka.....	24
3.2.3. Obrada podataka.....	25
3.2.3.1. Procjena adherencije.....	26
3.2.3.2. Interakcije.....	28
3.2.3.3. Nuspojave.....	29
3.2.3.4. Procjena bubrežne funkcije.....	29
3.2.3.5. Statistička obrada podataka.....	30
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>31</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>72</b>
5.1. Demografski, obrazovni i socijalni podaci.....	72
5.2. Životne navike.....	73
5.3. Dijagnoze i potrošnja lijekova.....	76
5.4. Bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani.....	82
5.5. Terapijski problemi.....	85
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>95</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>96</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>103</b>

## Popis oznaka, kratica i simbola

ACE- angiotenzin-konvertirajući enzim

ACEi- inhibitori konvertaze angiotenzina I

AESGP-(engl. Association of the European Self-Medication Industry)-Udruženje europske industrije samoliječenja

ARB (sartani)- blokatori angiotenzinskih receptora

ASA- acetilsalicilna kiselina

CYP- citokrom P450

DDD- definirana dnevna doza

DRP-(engl. *drug related problem*)- terapijski problem

GFR – brzina glomerularne filtracije

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije

GIT - gastrointestinalni trakt

HALMED- Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HCT- hidroklorotiazid

INR-(engl. *international normalized ratio*)- međunarodni normalizirani omjer

IPP- inhibitori protonske pumpe

ISDN- izosorbid dinitrat

ISMN- izosorbid mononitrat

MKB- Međunarodna klasifikacija bolesti

MMAS-8-(engl. *Morisky Medication Adherence Scale 8*)- Moriskyeva skala za mjerenje adhezencije 8

NSAID- (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) -nesteroidni protuupalni lijekovi

OTC - (engl. *over the counter*)- bezreceptni lijek

PCNE-(engl. *Pharmaceutical Care Network Europe*)- "Europska mreža ljekarničke skrbi"

PGEU-(engl. *Pharmaceutical Group of the European Union*)- Farmaceutska grupacija Europske Unije

QTc - QT interval korigiran za srčanu frekvenciju

SAD- Sjedinjene Američke Države

SPC –(engl. *Summary of Product Characteristics*)-Sažetak opisa svojstava lijeka

SSRI- (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*) -selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

# **1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA**

Cilj liječenja je postići željeni terapijski odgovor, koji osigurava kvalitetu života bolesnika uz istodobnu minimalizaciju rizika koji mogu biti vezani uz primjenu lijekova (1).

Potrošnja lijekova u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj kontinuirano raste. Primjerice, 2013.

ukupna potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj iznosila je 954,97 DDD/1000/dan, odnosno,

financijski, sveukupno 5.182.990.290,00 kuna. 2008. ukupna potrošnja lijekova iznosila je

742,78 DDD/1000/dan tj. 4.171.022.774,00 kuna. To znači da je u 5 godina potrošnja lijekova

prema DDD/1000/dan porasla 28,57%, odnosno financijski 24,26% (2,3). 2015. ukupna

potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj iznosila je 998,56 DDD/1000/dan, odnosno

financijski 5.266.937.944,00 kuna. 2005. potrošnja lijekova iznosila je 684,96 DDD/1000/dan

tj. 3.815.666.321,72 kuna. To znači da je u posljednjih deset godina potrošnja lijekova prema

DDD/1000/dan porasla 45,78%, odnosno financijski 38,03% (4,5). Trend porasta potrošnje,

iako nešto usporen prisutan je i dalje.

Porast potrošnje lijekova posljedica je starenja stanovništva, veće incidencije kroničnih

bolesti, te razvoja farmakoterapije. Porastom propisivanja lijekova raste i učestalost

problema povezanih s njihovom primjenom.

## **1.1. Terapijski problemi i medikacijske pogreške**

### **1.1.1. Definicija**

Terapijski problemi su ključni pojam u procesu ljekarničke skrbi. Njihovo prepoznavanje,

rješavanje i prevencija najvažniji su za kvalitetno pružanje ljekarničke skrbi. U upotrebi su i

drugi termini, poput medikacijskih pogrešaka, međutim oni nemaju u potpunosti jednako

značenje (6). Terapijski problem je događaj ili okolnost koji uključuje farmakoterapiju, a koji stvarno ili potencijalno utječe na željene ishode liječenja i širi je pojam od medikacijskih pogrešaka, jer uključuju i neke probleme poput npr. novih alergijskih reakcija ili nedostupnosti lijeka, koje ne spadaju u medikacijske pogreške (7). Terapijski problemi uključuju i stvarno prisutne i potencijalne probleme. Stvarno prisutni terapijski problem rezultira kliničkim manifestacijama (npr. osip uzrokovan lijekom, nuspojava) ili neuspjehom terapije zbog nepravilnog doziranja. Potencijalni problem nije manifestiran, no ukoliko se ne rješava, može dovesti do štetnih posljedica za pacijenta (npr, korištenje NSAID kod pacijenata sa zatajenjem bubrega ili korištenje eritromicina kod pacijenta koji koristi simvastatin ili varfarin)(8). Terapijske probleme često nije moguće izbjeći zbog složenosti farmakoterapije, no prisutno je i pomanjkanje znanja i iskustva pružatelja zdravstvene skrbi kao i neodgovarajuće ponašanje bolesnika ili neadherencija. Pojedini terapijski problemi, poput alergijskih reakcija ne mogu se predvidjeti (6).

Medikacijska pogreška se može definirati kao neželjena i štetna posljedica liječenja lijekovima, nastala zbog propusta u medikacijskom ciklusu koji uključuje propisivanje, pripremu i primjenu određenog lijeka.

### **1.1.2. Farmakoepidemiološki podaci**

Prema izvješću US Institute of Medicine iz 1999. godine, medikacijske pogreške godišnje u SAD-u uzrokuju smrt oko 7000 ljudi (1). Procjenjuje se da se u SAD-u na 3 milijarde recepata pojavi oko 51,5 milijuna medikacijskih pogrešaka (9). Istraživanje u Australiji 2002. utvrdilo je da je godišnje u Australiji hospitalizirano oko 140 000 ljudi kao posljedica terapijskih problema, a kojih se oko 50% potencijalno može spriječiti. Od istraživanja terapijskih problema u javnim ljekarnama valja spomenuti australsku PROMISE studiju gdje je tokom 12

tjedana, u 210 ljekarni, 531 ljekarnik zabilježio 6230 kliničkih intervencija na 2 013 923 receptata, što je prosječno 0,23% intervencija po receptu. Najčešće intervencije bile su povezane s odabirom lijeka što uključuje interakcije lijekova i pogrešnu dozu (30,8%). 41,6% intervencija bilo je procijenjeno kao veoma značajno. Najčešće skupine lijekova kod kojih je došlo do intervencija su antibiotici, kortikosteroidi, nesteroidni protuupalni lijekovi i opiodi (10). U njemačkoj studiji provedenoj 2005., u 1146 ljekarni tokom tjedan dana dokumentirano je 10427 terapijskih problema. Zabilježen je širok spektar terapijskih problema, a interakcije lijekova bile su najčešće (8,6%). 90% terapijskih problema odnosilo se na lijekove propisane na recept, a 10% na bezreceptne lijekove. Prema ljekarnicima, više od 80% terapijskih problema moglo se u potpunosti riješiti. Liječnik je kontaktiran u 60,5% takvih slučajeva (11). U studiji provedenoj na 159 pacijenata u Alberti, u Kanadi, dokumentirano je 559 terapijskih problema, što iznosi 3,5 po pacijentu. Približno 39% su bili stvarno prisutni terapijski problemi, a 60% potencijalni. Pacijenti su prihvatili 76% preporuka ljekarnika, a liječnici 72% (12). U studiji provedenoj u Indiji na 126 pacijenata učestalost terapijskih problema po pacijentu bila je 0,88. Od svih terapijskih problema 76,84% su bile interakcije lijekova, 12,63% pogrešna učestalost primjene, 4,21% previsoke doze, 3,16% preniske doze i 3,16% dupliciranje terapije (13). U Danskoj je provedena studija o učestalosti terapijskih problema u samoliječenju. Prikupljeni su podaci o 3868 uzastopnih zahtjeva za OTC lijekom u 39 ljekarni, te je zabilježeno 4324 zahtjeva za OTC lijekom. Ukupno je evidentirano 1239 terapijskih problema kod 813 pacijenata. Ljekarnici su procijenili da su u potpunosti ili djelomično riješili 76,2% terapijskih problema. 73% je riješeno bez uključivanja liječnika (14). Podaci različitih istraživanja nisu u potpunosti usporedivi jer je korištena različita metodologija. U budućnosti je potrebno provoditi daljnja istraživanja i standardizirati metode.

### **1.1.3. Farmakoekonomski podaci**

Veliki broj znanstvenih i stručnih radova u svijetu ukazao je na učestalost, posljedice po sigurnost i zdravstvene ishode pacijenata, te na velike izravne i neizravne troškove koji su posljedica terapijskih problema i medikacijskih pogrešaka. Dolazi do povećanja broja hospitalizacija, potreba za dodatnim pretragama i laboratorijskim nalazima, te troškova zbog izbivanja s radnog mjesta i smanjene produktivnosti. U SAD-u, trošak medikacijskih pogrešaka koje je moguće izbjeći procjenjuje se na 21 milijardu dolara (9). Doprinos ljekarničkih intervencija uštedama u australskim bolnicama pokazao je rad autora Dooley i ostalih (15). American College of Clinical Pharmacy utvrdio je uštede postignute uslugama kliničke farmacije u svim istraživanjima provedenim od 1996-2000. Prosječan odnos koristi i troška iznosio je 4,68:1 (16).

### **1.2.1. Sustavi za praćenje terapijskih problema**

Postoje brojne klasifikacije terapijskih problema. Klasifikacija praktična za upotrebu trebala bi imati sljedeće karakteristike:

- usredotočenost na sam problem, a ne na uzroke ili posljedice
- problemi bi trebali biti jasno i nedvosmisleno definirani
- klasifikacija bi trebala biti validirana, a kodiranje ponovljivo
- poželjna je mogućnost kodiranja i za praksu i za istraživanje
- prikladnost za uključivanje u dokumentaciju za plaćanje intelektualnih usluga
- otvorena struktura koja omogućuje dodavanje dodatnih razina bez potrebe za izmjenom osnovne strukture
- postojanje opcije za klasificiranje intervencija (6)



Primjeri različitih sustava za klasifikaciju terapijskih problema su: ABC sustav, ASHP klasifikacija, Cipolle et al., Granada consensus, Hanlon, Hepler/Strand, Krska et al., Mackie , PAS, PCNE klasifikacija, PI-doc, SHB-SEP, Westerlund klasifikacija. (17)

Malo sustava za praćenje terapijskih problema testirano je na valjanost i ponovljivost. Za PCNE i Westerlund klasifikaciju provode se kontinuirana testiranja, određeni podaci o iskoristivosti postoje i za Revised Granada Consensus, dok za druge sustave nema takvih podataka.

Postoji osam kriterija koje treba uzeti u obzir kod izbora klasifikacije terapijskih problema, a koji ujedno predstavljaju i kriterije za vrednovanje.

1. prikladnost:- je li sadržaj klasifikacije prikladan za pitanja na koja se kod primjene želi naći odgovor?
2. prihvatljivost:- je li klasifikacija prihvatljiva i za farmaceuta i znanstvenika?
3. izvedivosti:- je li klasifikaciju lako koristiti i obrađivati podatke?
4. interpretabilnost: - koliko su interpretabilni kodovi za razvrstavanje?
5. preciznost: -koliko su precizni kodovi za razvrstavanje?
6. pouzdanost:- daje li klasifikacija rezultate koji su ponovljivi i interno konzistentni?
7. valjanost: dokumentira li klasifikacija ono što tvrdi da mjeri?
8. odaziv: daje li klasifikacija mogućnost slijediti intervencije i ishode intervencija? (6)

Teško je pronaći idealnu klasifikaciju, međutim klasifikacija prema Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) pokazala je najbolje karakteristike, te se koristi u najvećem broju istraživanja terapijskih problema. (18)

## 1.2.2. PCNE klasifikacija

Tijekom radne konferenciji Pharmaceutical Care Network Europe u siječnju 1999. godine, izrađena je klasifikacijska shema za terapijske probleme. Klasifikacija je dio ukupnog seta instrumenata. Set se sastoji od klasifikacijske sheme, obrazaca za izvještavanje i slučajeva za trening ili validiranje. Klasifikacija se redovito validira i prilagođava. Aktualna je verzija V7, koja je razvijena tijekom radne konferencije u veljači 2016. godine. Osnovna klasifikacija sada ima 3 primarne domene za probleme, 8 primarnih domena s uzrocima i 5 primarnih domene s intervencijama. U verziji 7 dodano je novo poglavlje pod nazivom "Prihvatanje prijedloga intervencije". Na detaljnijoj razini postoji 7 grupiranih poddomena za probleme, 35 grupiranih poddomena s uzrocima, 16 grupiranih poddomena s intervencijama i 10 poddomena za prihvaćenje intervencija. Jedan problem može imati više uzroka. Ta klasifikacija obuhvaća 97.8% terapijskih problema (19). U tablicama 1., 2., 3., 4., 5. i 6. detaljno je prikazana PCNE klasifikacija V7 (20).

**Tablica 1. PCNE klasifikacija V7**

	Kod V7	Primarne domene
<b>Problemi</b>	<b>P1</b> <b>P2</b> <b>P3</b>	<b>Učinkovitost terapije</b> <b>Nuspojave</b> <b>Ostalo</b>
<b>Uzroci</b>	<b>C1</b> <b>C2</b> <b>C3</b> <b>C4</b> <b>C5</b> <b>C6</b> <b>C7</b> <b>C8</b>	<b>Odabir lijeka</b> <b>Oblik lijeka</b> <b>Doziranje</b> <b>Duljina terapije</b> <b>Izdavanje</b> <b>Način i proces uzimanja lijeka</b> <b>Povezano s pacijentom</b> <b>Ostalo</b>
<b>Planirane intervencije</b>	<b>I0</b> <b>I1</b> <b>I2</b> <b>I3</b> <b>I4</b>	<b>Nema intervencije</b> <b>Na nivou propisivača</b> <b>Na nivou pacijenta</b> <b>Na nivou lijeka</b> <b>Ostalo</b>

<b>Prihvatanje prijedloga intervencije</b>	<b>A1</b> <b>A2</b> <b>A3</b>	<b>Intervencija prihvaćena</b> <b>Intervencija nije prihvaćena</b> <b>Ostalo</b>
<b>Ishod terapijskog problema</b>	<b>O0</b> <b>O1</b> <b>O2</b> <b>O3</b>	<b>Status problema nepoznat</b> <b>Problem riješen</b> <b>Problem djelomično riješen</b> <b>Problem nije riješen</b>

**Tablica 2. PCNE klasifikacija V7 - Problemi**

Primarna domena	Kod V7	Problem
<b>1.Učinkovitost terapije</b> Postoji (potencijalni) problem s učinkom (ili nedostatkom učinka) farmakoterapije	<b>P1.1.</b> <b>P1.2.</b> <b>P1.3.</b> <b>P1.4.</b>	Terapija nema učinka/neuspješna terapija Učinak farmakoterapija nije optimalan Nepotrebna terapija Indikacija bez medikacije
<b>2.Nuspojave</b> Pacijent ima, ili postoji sumnja da ima nuspojavu	<b>P2.1.</b>	Nuspojava lijeka
<b>3.Ostalo</b>	<b>P3.1.</b> <b>P3.2.</b>	Pacijent je nezadovoljan terapijom unatoč optimalnim kliničkim i ekonomskim ishodima liječenja Nejasan problem/pritužba. Potrebno daljnje pojašnjenje (izbjegavati)

**Tablica 3. PCNE klasifikacija V7 - Uzroci**

Primarna domena	Kod V7	Uzroci
<b>1.Odabir lijeka</b>	<b>C1.1.</b> <b>C1.2.</b> <b>C1.3.</b> <b>C1.4.</b> <b>C1.5.</b> <b>C1.6.</b> <b>C1.7.</b> <b>C1.8.</b> <b>C1.9.</b>	Neprikladan lijek prema smjernicama Neprikladan lijek (u skladu sa smjernicama, ali kontraindiciran) Medikacija bez indikacije Neprikladna kombinacija lijekova ili lijekova i hrane Neprikladno dupliciranje terapijske skupine ili djelatne tvari Neotkrivena indikacija Previše lijekova za istu indikaciju Potrebno je uključiti dodatni lijek za prevenciju ili sinergističko djelovanje Otkrivena nova indikacija
<b>2.Oblik lijeka</b>	<b>C2.1</b>	Neprikladni oblik lijeka
<b>3.Doziranje</b>	<b>C3.1</b> <b>C3.2.</b> <b>C3.3.</b> <b>C3.4.</b>	Doza lijeka premala Doza lijeka prevelika Lijek se ne uzima dovoljno često Lijek se uzima prečesto
<b>4.Duljina terapije</b>	<b>C4.1.</b> <b>C4.2.</b>	Lijek se uzima prekratko Lijek se uzima predugo
<b>5.Izdavanje</b>	<b>C5.1.</b> <b>C5.2.</b> <b>C5.3.</b> <b>C5.4.</b>	Propisani lijek nije dostupan Greška u propisivanju (nedostaju neophodne informacije) Greška u propisivanju (povezano sa softwareom) Greška u izdavanju (izdan pogrešan lijek ili doza)

<b>6.Način i proces uzimanja lijeka</b>	<b>C6.1.</b> <b>C6.2.</b> <b>C6.3.</b> <b>C6.4.</b> <b>C6.5.</b>	Neprikladno vrijeme uzimanja/interval doziranja Subdoziranje Predoziranje Nema uzimanja lijeka Uzimanje pogrešnog lijeka
<b>7.Povezano s pacijentom</b>	<b>C7.1.</b> <b>C7.2.</b> <b>C7.3.</b> <b>C7.4.</b> <b>C7.5.</b> <b>C7.6.</b> <b>C7.7.</b> <b>C7.8.</b>	Pacijent zaboravlja uzeti lijek Pacijent uzima nepotreban lijek Pacijent uzima hranu koja ulazi u interakciju Pacijent ne čuva lijek na pravilan način Pacijent uzima lijek na pogrešan način Pacijent si ne može priuštiti lijek Zloupotreba lijeka Pacijent ne može uzimati lijek na način kako bi trebao
<b>8.Ostalo</b>	<b>C8.1.</b> <b>C8.2.</b> <b>C8.3.</b>	Nema ili je neprikladno praćenje terapijskih ishoda Ostali uzroci (navesti) Nema jasnog uzroka

**Tablica 4. PCNE klasifikacija V7 - Intervencije**

Primarna domena	Kod V7	Intervencija
<b>Nema intervencije</b>	<b>I0.0.</b>	Nema intervencije
<b>1.Na nivou propisivača</b>	<b>I1.1.</b> <b>I1.2.</b> <b>I1.3.</b>	Samo informiranje propisivača Zahtijevanje dodatnih informacija od propisivača Predložena intervencija propisivaču
<b>2.Na nivou pacijenta</b>	<b>I2.1.</b> <b>I2.2.</b> <b>I2.3.</b> <b>I2.4.</b>	Savjetovanje pacijenta Samo pružanje pisanih informacija Pacijent upućen liječniku Razgovor s članom obitelji pacijenta
<b>3.Na nivou lijeka</b>	<b>I3.1.</b> <b>I3.2.</b> <b>I3.3.</b> <b>I3.4.</b> <b>I3.5.</b> <b>I3.6.</b>	Promjena lijeka Promjena doze Promjena oblika Nove upute o uzimanju lijeka Lijek isključen iz terapije Novi lijek uveden u terapiju
<b>4.Ostale intervencije ili aktivnosti</b>	<b>I4.1.</b> <b>I4.2.</b>	Ostale intervencije (opisati) Prijavljena nuspojava

**Tablica 5. PCNE klasifikacija V7 - Prihvaćanje prijedloga intervencija**

Primarna domena	Kod V7	Primjena
<b>1.Intervencija prihvaćena (od propisivača ili pacijenta)</b>	<b>A1.1.</b> <b>A1.2.</b> <b>A1.3.</b> <b>A1.4.</b>	Intervencija prihvaćena i u potpunosti provedena Intervencija prihvaćena, djelomično provedena Intervencija prihvaćena, ali nije provedena Intervencija prihvaćena, provedba nepoznata

<b>2. Intervencija nije prihvaćena (od propisivača ili pacijenta)</b>	<b>A2.1.</b> <b>A2.2.</b> <b>A2.3.</b> <b>A2.4.</b>	Intervencija nije prihvaćena, nije izvediva Intervencija nije prihvaćena, nema dogovora Intervencija nije prihvaćena, drugi razlog (navesti koji) Intervencija nije prihvaćena, nepoznat razlog
<b>3. Ostalo (nema informacija o intervenciji ili prihvaćenosti)</b>	<b>A3.1.</b> <b>A3.2.</b>	Intervencija predložena, prihvaćanje nepoznato Intervencija nije predložena

**Tablica 6. PCNE klasifikacija V7 - Ishod terapijskog problema**

Primarna domena	Kod V7	Ishod intervencije
<b>0. Nije poznato</b>	<b>O0.0</b>	Status problema nepoznat
<b>1. Riješeno</b>	<b>O1.0</b>	Problem u potpunosti riješen
<b>2. Djelomično riješeno</b>	<b>O2.0</b>	Problem djelomično riješen
<b>3. Nije riješeno</b>	<b>O3.1</b> <b>O3.2</b> <b>O3.3</b> <b>O3.4</b>	Problem nije riješen, nedostatak suradnje pacijenta Problem nije riješen, nedostatak suradnje propisivača Problem nije riješen, intervencija nije efikasna Nema potrebe ili mogućnosti za rješavanjem problema

### **1.3.1. Interakcije lijekova**

Interakcija lijekova definira se kao promjena učinka jednog lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka. Djelovanje lijeka također može biti promijenjeno utjecajem hrane, alkohola, pušenja, zagađivača okoliša, te bolestima.

Posljedice interakcija lijekova mogu biti:

- povećanje ili smanjenje terapijskog učinka
- ubrzavanje ili usporavanje terapijskog učinka
- povećanje intenziteta i učestalosti ili nastanak nove nuspojave

Ponekad su interakcije lijekova korisne i poželjne, kao primjerice između različitih antihipertenziva, gdje se istodobnom primjenom postiže sinergistički učinak, no većinom su nepoželjne i štetne, te mogu dovesti do neželjenih posljedica po zdravlje pacijenata.

Prema mehanizmu nastanka razlikuju se farmakodinamičke i farmakokinetike interakcije. Farmakodinamičke interakcije mogu biti antagonističke, sinergističke, interakcije zbog promjena u transportnom mehanizmu lijeka, interakcije zbog poremećaja balansa elektrolita, te indirektno farmakodinamičke interakcije.

Farmakokinetičke interakcije mogu se odvijati na razini apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije.

Farmakokinetičke interakcije apsorpcijske faze značajne su kod lijekova s kratkim  $t_{1/2}$ , gdje je učinak ovisan o brzom postizanju terapijskih koncentracija. Prema mehanizmu nastanka uzroci mogu biti vezivanje lijeka u GIT-u, promjene pH u GIT-u, djelovanje na gastrointestinalnu floru, te djelovanje na motilitet GIT-a.

Farmakokinetičke interakcije distribucijske faze značajne su kod lijekova koji se u visokom postotku vežu za proteine plazme.

Farmakokinetičke interakcije metaboličke faze su najčešće klinički značajne interakcije.

Najvažniji organ zadužen za metabolizam lijekova je jetra, no odvija se i u bubrezima, plućima, crijevima, koži i placenti. Metabolizam lijekova djeli se u dvije faze. Reakcije prve faze su oksidacija, hidroliza i redukcija, a reakcije druge faze su reakcije konjugacije s glukuronskom i sulfatnom kiselinom. Reakcije prve faze odvijaju se pomoću enzimskog sustava citokroma P450. Induktori ili inhibitori različitim intenzitetom utječu na pojedine izoenzime citokroma P450, te na taj način mijenjaju metabolizma određenog lijeka. Najčešći

induktori u kliničkoj praksi su rifampicin, karbamazepin, fenitoin i fenobarbiton. Najčešći inhibitori su amiodaron, itrakonazol, ketokonazol, metronidazol, eritromicin, ciprofloksacin, cimetidin i verapamil.

Farmakokinetičke interakcije eliminacijske faze nastaju promjenom glomerularne filtracije, tubularne sekrecije, pH urina i reapsorpcije iz proksimalnih tubula.

Prema tipu interakcije mogu biti jednosmjerne i dvosmjerne.

Interakcije lijekova predstavljaju značajan problem. Postoji veliki broj studija o učestalosti interakcija u bolnicama. Učestalost pacijenata s interakcijama lijekova u bolnicama varira između 15 i 45%, a broj interakcija na 100 pacijenata varira između 37 i 106 (21).

Rizične skupine pacijenata sklonih interakcijama lijekova su pacijenti starije životne dobi, pacijenti s oštećenim funkcijama bubrega ili jetre, te pacijenti s kroničnim bolestima.

Vjerojatnost nastanka interakcija lijekova eksponencijalno raste s brojem lijekova koje pacijent koristi. U interakcije najčešće stupaju lijekovi uske terapijske širine s opsežnim metabolizmom u jetri, npr. varfarin, digoksin, teofilin, litij, karbamazepin, ciklosporin, oralni kontraceptivi. Pacijenti starije životne dobi imaju najveći rizik od nastanka interakcija lijekova zbog promjena u fiziološkim funkcijama, većem broju propisanih lijekova i pridruženih bolesti.

### **1.3.2. Programi za praćenje interakcija lijekova**

S obzirom na veliki broj lijekova na tržištu, postoji izuzetno veliki broj mogućih interakcija među njima. U obzir treba uzeti i moguće interakcije s hranom, dodacima prehrani, alkoholom i pušenjem. Zbog velike složenosti, nemoguće je sve interakcije znati napamet. U

studiji Glassmana i ostalih utvrđeno je da kliničari mogu prepoznati svega 44% interakcija (rezultati su varirali od 11-64%) (22).

Zato su za prepoznavanje i prevenciju interakcija ljekarnicima i propisivačima od izuzetne pomoći različiti programi za analizu interakcija. No, treba biti svjestan i njihovih ograničenja. 2001. Hazlet i suradnici su ustanovili da 33% klinički značajnih interakcija ostaje neprepoznato od programa (23).

Kod programa ne postoji mogućnost individualizacije, jer interakcija između dva lijeka ne ovisi samo o ta dva lijeka, već i o stanju pacijenta. Programi mogu poslužiti samo kao pomoć, a ne kao jedini izvor informacija.

Bitno je poznavati lijekove koji najčešće stupaju u klinički značajne interakcije, mehanizme nastanka interakcija, te rizične skupine pacijenata.

Postoji više programa za analizu interakcija lijekova, a poznatiji su: Lexi-Interact, Mobile Micromedex, iFacts, ePocrates Rx, Medscape, Tarascon Pharmacopoeia Deluxe, The mobile PDR, Mosby's Drug Consult Software, Clinical Pharmacology on Hand, The Medical Letter's Handbook of Adverse Drug Interactions, Drug Interaction Checker (DIC), Pharmavista, Drug-Reax.

Provedene su različite studije u kojima su uspoređivani programi za analizu interakcija.

Glavne karakteristike po kojima se oni uspoređuju su osjetljivost, specifičnost, pozitivna prognozirajuća vrijednost i negativna prognozirajuća vrijednost.

Osjetljivost se definira kao sposobnost programa da ispravno prepozna par lijekova čija je interakcija klinički značajna.



Specifičnost se definira kao sposobnost programa da ne prepozna par lijekova kao par koji stupa u interakcije, ako njihova interakcija nije klinički značajna.

Pozitivna prognozirajuća vrijednost je vjerojatnost da je interakcija lijekova koju je prepoznao program definirana kao klinički značajna interakcija lijekova.

Negativna prognozirajuća vrijednost je vjerojatnost da program ne prepozna interakciju između dva lijeka i da ona nema oznaku klinički značajne interakcije (24).

U većini studija program Lexi-Interact zauzeo je vodeća mjesta.

## **1.4. Nuspojave**

Nuspojava se prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji definira kao svaka štetna, neželjena reakcija na lijek koji je primijenjen u odgovarajućoj dozi u svrhu sprječavanja, dijagnosticiranja ili liječenja bolesti, ili s ciljem promjene fizioloških funkcija (25). Prema ozbiljnosti, nuspojave mogu varirati od blagih smetnji do ozbiljnih nuspojava koji mogu uključiti: 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 i ostala medicinski značajna stanja (26). Podjelu nuspojava prema ozbiljnosti treba razlikovati od podjele prema težini. S obzirom na težinu, odnosno intenzitet, nuspojave se mogu podijeliti na blage, umjereno teške i teške (25). Nuspojave lijekova smanjuju kvalitetu života bolesnika i povećavaju mortalitet i morbiditet, te u isto vrijeme uzrokuju značajan financijski teret za zdravstvene sustave. U analizi 25 različitih studija o prijemima na odjele interne medicine, ustanovljeno je da je 5,8% prijema uzrokovano nuspojavama (27). Učestalost nuspojava među hospitaliziranim pacijentima

iznosi 6,7%, a kod 0,32% dolazi do smrtnog ishoda. Procjena je da je 1994. godine u SAD-u 216 000 hospitaliziranih pacijenata imalo ozbiljnu nuspojavu, a oko 106 000 je umrlo od nuspojava, što svrstava nuspojave između četvrtog i šestog uzroka smrti u SAD-u (28).

Procjenjuje se da nuspojave lijekova prouzrokuju u Europskoj Uniji 197 000 smrti godišnje, te posljedično 79 milijardi eura troškova (29).

U početku su se nuspojave lijekova klasificirale u dvije osnovne podskupine, nuspojave tip A i tip B. Nuspojave tipa A (*engl. Augmented*), su predvidljive, posljedica su pretjeranoga farmakološkog učinka odnosno, povezane su s dozom i učestalosti primjene, a nuspojave tipa B (*engl. Bizarre*) su neočekivane, nisu povezane s dozom lijeka te su rijetke, a uključuju imunoalergijske reakcije, pseudoalergijske reakcije, metaboličku intoleranciju i idiosinkrazije. U klasifikaciju su naknadno dodane još četiri podskupine C, D, E i F. Nuspojave tipa C (*engl. Chronic*) nastaju nakon dugotrajne kontinuirane terapije. Nuspojave tipa D (*engl. Delayed*) su odgođene, kasne nuspojave, poput teratogenosti. Nuspojave tipa E (*engl. End of use*) nastaju ubrzo nakon prekida liječenja lijekom. Nuspojave tipa F (*engl. Failure*) predstavljaju neočekivan izostanak terapijskog učinka lijeka.

Nuspojave su poseban problem kod starijih pacijenata, kod kojih su one često najozbiljnije. Stariji općenito uzimaju više lijekova i lijekova s uskim terapijskim indeksom, koji su povezani s visokim rizikom od ozbiljnih nuspojava i interakcija lijekova. Oni također imaju smanjenu sposobnost podnijeti različite reakcije zbog pridruženih bolesti, te promijenjene farmakokinetike i farmakodinamike (30).

Procjena stupnja povezanosti između lijekova i nuspojava najčešće se vrši pomoću Naranjo algoritma:

1. Postoje li prethodni uvjerljivi izvještaji o toj nuspojavi?

\*Da: + 1 bod Ne: 0 bodova Nepoznato: 0 bodova

2. Da li se nuspojava pojavila nakon primjene suspektnog lijeka?

\*Da: + 2 boda Ne: -1 bod Nepoznato: 0 bodova

3. Da li se nuspojava počela povlačiti nakon prestanka primjene lijeka ili primjene specifičnih antagonista?

\*Da: + 1 boda Ne: 0 bodova Nepoznato: 0 bodova

4. Da li se reakcija pojavila nakon ponovne primjene lijeka?

\*Da: + 2 boda Ne: - 1 bod Nepoznato: 0 bodova

5. Postoje li druga objašnjenja za nastanak nuspojave osim lijeka?

\*Da: - 1 bod Ne: + 2 boda Nepoznato: 0 bodova

6. Da li se reakcija pojavila nakon primjene placeba?

\*Da: -1 bod Ne: + 1 bod Nepoznato: 0 bodova

7. Da li je zabilježena toksična koncentracija lijeka u serumu?

\*Da: + 1 bod Ne: 0 bodova Nepoznato: 0 bodova

8. Reakcija je bila teža nakon povećanja doze ili lakša nakon smanjenja doze?

\*Da: + 1 bod Ne: 0 bodova Nepoznato: 0 bodova

9. Da li je pacijent prethodno imao sličnu reakciju na taj lijek ili tu skupinu lijekova?

\*Da: + 1 bod Ne: 0 bodova Nepoznato: 0 bodova

10. Nuspojava je potvrđena nekim objektivnim dokazom.

\*Da: + 1 bod Ne: 0 bodova Nepoznato: 0 bodova

Ukoliko je zbroj prema Naranjo algoritmu  $\leq 0$  nuspojava se smatra dvojbenom, ukoliko je od 1 do 4 mogućom, od 5 do 9 vjerojatnom, a ako je veći od 9 sigurnom.

Većina nuspojava je očekivana i poznata, odnosno uočena je prilikom istraživanja određenog lijeka, te je i navedena u uputi o lijeku. Međutim, sve nuspojave, posebice one rjeđe ne mogu biti uočene za vrijeme kliničkih ispitivanja zbog malog uzorka pacijenata, te je od izuzetne važnosti farmakovigilancijski sustav kojim se prate nuspojave lijekova u postmarketinškoj fazi.

Tijekom 2015. godine HALMED je zaprimio ukupno 3519 prijava sumnji na nuspojave. Ukupni broj prijava sumnji na nuspojave porastao je za 13 % u odnosu na 2014. godinu, što govori u prilog jačanju svijesti o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave te praćenja sigurnosti primjene lijekova. Udio ljekarnika u prijavama sumnji na nuspojave u 2015. godini iznosio je 36,9 %. U 2015. godini najčešće su prijavljene nuspojave kao što su mučnina, crvenilo, svrbež, proljev, osip, glavobolja, povraćanje, kašalj, što je u skladu s podacima iz prethodnih godina.

Republika Hrvatska se prema kvaliteti i broju prijava sumnji na nuspojave, izraženo na milijun stanovnika, za razdoblje od 8. prosinca 2010. godine do 8. prosinca 2015. godine

pozicionirala na 15. mjesto od 115 zemalja svijeta koje sudjeluju u programu praćenja sigurnosti lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (31).

Nuspojave i strah od nuspojava su važan uzrok smanjene adherencije pacijenata, te je stoga nužno savjetovanje pacijenata o potencijalnim nuspojavama. Ljekarnici mogu znatno doprinjeti osvješćivanju o nuspojavama te su važan element farmakovigilancijskog sustava.

## **1.5. Adherencija**

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, adherencija predstavlja mjeru u kojoj se ponašanje bolesnika, u smislu uzimanja lijekova, pridržavanja dijeta i mijenjanja životnih navika podudara s preporukama dogovorenim s propisivačem. Koriste se i drugi pojmovi kojima se opisuje bolesnikova suradnja s liječnikom u području liječenja. Najčešće spominjani termini su suradljivost, engl. compliance, adherencija, engl. adherence, podudarnost, engl. concordance, te ustrajnost, engl. persistence. Pojam adherencija sve se više koristi, budući da adherencija u sebi sadrži ideju suradnje između propisivača i bolesnika, te veću brigu pacijenta za vlastito zdravlje, a ne samo jednostavno slijeđenje uputa propisivača. Procjena troškova neodgovarajuće adherencije u liječenju kroničnih bolesti u SAD iznosi godišnje oko 300 milijardi dolara (32).

Neaderencija je globalni problem. U pravilu je bolja kod akutne terapije, no kod kronične terapije u razvijenim zemljama procjenjuje se na samo 50% (33).

Adherencija znatno opada nakon prvih šest mjeseci terapije. Gotovo polovica pacijenata koji uzimaju statine će prestati uzimati lijek unutar šest mjeseci od propisivanja (34).

Brojni su čimbenici koji utječu na adherenciju. Tu su uključeni čimbenici vezani za sam lijek, kao što su složeni režimi liječenja, nuspojave, troškovi lijeka, složenost primjene lijeka, npr. inhaleri, te ostali čimbenici koji uključuju socijalne čimbenike, okolinu, komorbiditete, psihološke čimbenike, educiranost pacijenata, zaboravljivost, pogrešno razumijevanje terapije, strah od nuspojava, različita uvjerenja pacijenata, odnos prema zdravstvenom radniku, itd.

Postoje različite metode za mjerenje adherencije. Metode se dijele na direktne i indirektne. Direktne metode neposredno dolaze do podataka o adherenciji, bilo pomoću direktnog promatranja pacijenta ili mjerenjem koncentracije lijeka ili nekog drugog markera u krvi pacijenta. Direktne metode su iznimno precizne, no imaju veću cijenu i moguće ih je provesti samo u kontroliranim uvjetima. Indirektne metode posredno dolaze do podataka o adherenciji pacijenta. To su: anketiranje pacijenata, brojači tableta, praćenje propisivanja, praćenje kliničkih znakova, elektronički monitori terapije, mjerenje fizioloških markera i pacijentov dnevnik. Indirektne metode su jeftinije i lakše provedive, no često i manje objektivne (35).

Postoji nekoliko najčešće korištenih anketa za utvrđivanje adherencije pacijenata. Prednost im je što su neposredne i jeftine, a ujedno se dolazi do stavova pacijenata. Nedostatak je moguća nedovoljna razumljivost pitanja od strane pacijenata te nepovjerenje i strah pacijenata vezani uz objavljivanje podataka o uzimanju lijekova. Jedna od anketnih metoda za procjenu adherencije je Morisky Medication Adherence Scale 8 (MMAS-8). Jednostavna je i praktična za korištenje u kliničkim uvjetima. Može se koristiti za inicijalno identificiranje pacijenata koji imaju problema s adherencijom, te za praćenje adherencije tokom terapije. Validirana je u različitim istraživanjima u brojnim državama. Utvrđena je korelacija između

procjene adherencije pomoću MMAS-8 upitnika i kontrole krvnog tlaka. Kod pacijenata visoke adherencije, njih 56,7% imalo je kontroliran krvni tlak, dok je kod pacijenata niske adherencije, svega njih 32,8% imalo kontroliran krvni tlak (36).

Slaba adherencija je česta, znatno doprinosi pogoršanju zdravstvenog stanja, može doprinjeti i smrtnosti, te povisuje troškove zdravstvenog sustava.

Adherencija u liječenju je prepoznata kao ključni element u zdravstvenim ishodima, jer čak i najbolji lijek postaje neučinkovit, ako ga pacijent ne uzima, te su stoga logična nastojanja poboljšanja adherencije od strane liječnika, farmaceutske industrije, te nadležnih regulatornih tijela. Pacijente treba aktivnije uključiti u proces odlučivanja u liječenju čime bi se povećalo pacijentovo vjerovanje u nužnost terapije te time povećala adherencija (37).

## **1.6. Uloga ljekarnika**

U prošlosti, stav prema terapijskim problemima i medikacijskim pogreškama bio je fatalistički, da su one neizbježne i da su sastavni dio liječenja. Povećanom potrošnjom lijekova kao posljedice starenja stanovništva, porasta pojavnosti kroničnih bolesti i razvoja farmakoterapije, a budući da su sredstva dostupna za zdravstvenu zaštitu uvijek, pa i u najrazvijenijim državama ograničena, dolazi do pojačane brige i pokušaja smanjenja učestalosti terapijskih problema i medikacijskih pogrešaka, te posljedično uspješnijeg i sigurnijeg liječenja te financijskih ušteda.

U tom svjetlu 60.-tih godina dvadesetog stoljeća u SAD-u dolazi do razvoja kliničke farmacije. Klinička farmacija je znanstvena disciplina koja se bavi promicanjem racionalne, sigurne i učinkovite primjene lijekova. Mnogobrojna istraživanja pokazala su pozitivan učinak kliničke

farmacije na smanjenje troškova, poboljšanje kvalitete propisivanja terapije, poboljšanje adherencije bolesnika, smanjenje učestalosti medikacijskih pogrešaka te na poboljšanje ishoda liječenja. Rad Kucukarslan i ostalih pokazao je da uključenje kliničkog farmaceuta u timove na odjelima interne medicine smanjuje medikacijske pogreške (38). Pozitivan doprinos ljekarničkih intervencija smanjenju propisivačkih pogrešaka na uzorku od 141 javne ljekarne u Nizozemskoj pokazao je rad autora Buurma i ostalih (39). Chisholm-Burns i suradnici istraživali su utjecaj kliničkog farmaceuta na ishode liječenja gdje je intervencija farmaceuta uključivala praćenje terapije i preporuke za njenu prilagodbu. Meta-analizom koja je obuhvaćala 298 studija mjereni su terapijski, sigurnosni i humanistički ishodi liječenja. Rezultati studije su pokazali bolje ishode u liječenju bolesnika s kroničnim bolestima (npr. hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2 ili dislipidemije) poput sniženja krvnog tlaka, glikoziliranog hemoglobina (Hba1c) ili lipoproteina niske gustoće-LDL, te je također utvrđeno da ljekarnici značajno smanjuju pojavnost nuspojava i medikacijskih pogrešaka, te imaju pozitivan utjecaj na adherenciju i zadovoljstvo bolesnika (40).

Praksa kliničke farmacije provodi se kroz koncept ljekarničke skrbi. Ljekarnička skrb definira se kao odgovorna opskrba bolesnika lijekovima s ciljem postizanja željenih terapijskih ishoda i povećanja sigurnosti i kvalitete života bolesnika. U Republici Hrvatskoj, zakonska osnova za praksu kliničke farmacije i ljekarničke skrbi je u članku 6. Zakona o ljekarništvu (41).

Ljekarnici su najdostupniji zdravstveni stručnjaci, za posjet ljekarni nije se potrebno naručiti, a Republika Hrvatska dobro je pokrivena mrežom ljekarni. Krajem 2015. godine broj magistara farmacije bio je 2 797, od čega 248 muškaraca i 2 549 žena. To znači da na jednog magistra farmacije dolazi 1 532 stanovnika (42). S obzirom da je javnih ljekarnika oko 2 000, to znači da na jednog javnog ljekarnika dolazi oko 2 200 stanovnika (43). U Nizozemskoj je provedena studija gdje se procjenjivala klinička vrijednost ljekarničkih intervencija kod



propisivačkih pogrešaka. Od ukupnog broja recepata, pozitivno je modificirano 0,49%.

Ekstrapolacijom tih podataka može se zaključiti da se dnevno u svim nizozemskim ljekarnama napravi oko 2700 pozitivnih intervencija (39).

Posebnu pažnju treba posvetiti starijim osobama, koje često boluju od više različitih kroničnih bolesti, a zbog promijenjene farmakokinetike i farmakodinamike, smanjenih kognitivnih i motoričkih sposobnosti, te često velikog broja korištenih lijekova imaju najveći rizik za pojavu terapijskih problema. Udio stanovnika starije životne dobi u Republici Hrvatskoj stalno se povećava. U 2014. godini osobe stare 65 i više godina činile su 18,6% populacije, a procjenjuje se da će se taj broj gotovo udvostručiti do 2051. godine (44).

Rizik za pojavu terapijskih problema znatno raste s brojem propisanih lijekova (45).

Politerapija se najčešće u literaturi definira kao uporaba više od četiri lijeka istodobno i česta je pojava u liječenju starijih bolesnika. Polipragmazija podrazumijeva nesvršishodno i nekritičko propisivanje većeg broja lijekova istom bolesniku (46). U procjeni opravdanosti korištenja pojedinog lijeka kod starije osobe, od velike pomoći mogu biti Beersovi kriteriji koje je 1991. godine razvio doktor Mark Beers. Prema Beersovim kriterijima ukupno 53 lijeka i/ili skupina lijekova kategorizirani su u tri skupine, kao neprikladni za primjenu u starijih, neprikladni za primjenu u starijih pri određenim bolestima i stanjima, te mogu se upotrijebiti uz oprez (47).

Iz svega navedenog vidljiva je potreba za promicanjem sigurne, racionalne i učinkovite primjene lijekova što se postiže praksom kliničke farmacije, kroz koncept ljekarničke skrbi. Aktivnijom ulogom ljekarnika u zdravstvenom timu smanjuje se učestalost medikacijskih pogrešaka i ostalih štetnih događaja vezanih uz primjenu lijekova, povećava sigurnost pacijenta, poboljšava adherencija i postizanje terapijskih ishoda, te štede znatna financijska

sredstva (16). Za postizanje tih ciljeva nužna je kvalitetna suradnja ljekarnika s ostalim zdravstvenim stručnjacima. Za praktičnu provedbu te uloge neophodna je mogućnost uvida u e-karton i laboratorijske nalaze pacijenata. Tu potrebu prepoznala je i Farmaceutska grupacija Europske unije (PGEU), koja je krajem 2016. godine odobrila novi stav europskih ljekarnika o eZdravlju, gdje se u točki 3. govori o potrebi povezivanje elektronskog zdravstvenog kartona sa sustavima za e-propisivanje recepata. Dokazano je kako eZdravlje ima pozitivan učinak na dostupnost zdravstvene skrbi, promiče daljnju integraciju primarne zdravstvene zaštite, poboljšava zdravstvene ishode, reducira troškove osigurateljima u zdravstvu, poboljšava zdravstvenu pismenost, potiče i podržava odgovorno samoliječenje i povećava sigurnost pacijenata i kvalitetu skrbi u zdravstvenom sustavu. (48)

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Primarni cilj istraživanja je utvrđivanje vrste, učestalosti i uzroka pojedinih terapijskih problema na uzorku pacijenata u javnoj ljekarni. Istraživanje uključuje utvrđivanje prisutnosti potencijalnih interakcija i nuspojava lijekova, prikladnosti odabira lijeka, ispravnosti doziranja, duljine terapije, načina uzimanja lijeka te adherencije.

Sekundarni cilj istraživanja je prikupljanje podataka o demografskoj, obrazovnoj i socijalnoj strukturi pacijenata, životnim navikama, potrošnji lijekova, učestalosti korištenja bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani.

## **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

U istraživanje su uključeni nasumično odabrani pacijenti oba spola, koji su nakon što su detaljno upoznati sa svrhom, ciljevima i svim ostalim aspektima istraživanja, pristali sudjelovati u istraživanju i potpisali obrazac informiranog pristanka. Kriteriji za uključivanje pacijenata bili su da je pacijent stariji od 18 godina, da prilikom posjeta ljekarni ima najmanje dva lijeka propisana na recept i da lijekove podiže osobno. U istraživanje je uključeno 100 ispitanika.

### **3.2. Metode**

#### **3.2.1. Dizajn istraživanja**

Prema tipu, istraživanje je bilo presječno i opservacijsko. Provedeno je u Ljekarni Varaždinske županije, Ljekarni Ludbreg, Gundulićeva 1.

#### **3.2.2. Prikupljanje podataka**

S ispitanicima koji su pristali sudjelovati u istraživanju i potpisali obrazac informiranog pristanka vođen je strukturirani razgovor prema upitniku za uzimanje medikacijske povijesti. Izvršen je pregled e-recepata, zapisa o podignutim lijekovima iz baze ljekarne, te dostupnih laboratorijskih nalaza i povijesti bolesti u suradnji s liječnikom obiteljske medicine.

Za svakog ispitanika uključenog u istraživanje prikupljeni su sljedeći podaci:

1. ime i prezime, matični broj osigurane osobe, spol

2. datum rođenja, životna dob, izabrani liječnik
3. broj telefona
4. dijagnoze prema MKB klasifikaciji bolesti
5. prisutnost alergija na lijekove
6. zanimanje, stručna sprema, zaposlenje
7. bračni status, broj djece
8. životne navike (pušenje, konzumacija alkohola, tjelesna aktivnost)
9. relevantni laboratorijski podaci, ukoliko su bili dostupni
10. lijekovi propisani na recept s propisanom shemom doziranja i doziranjem prema riječima pacijenta uz pripadajuće indikacije
11. bezreceptni lijekovi koje pacijent koristi uključujući dozu, te razlog i učestalost korištenja
12. dodaci prehrani koje pacijent koristi
13. sumnje na nuspojave lijekova (bilo na aktualnu terapiju ili na ranije korištene lijekove)
14. ispunjen je MMAS-8 upitnik koji se koristi za procjenu adherencije

### **3.2.3. Obrada podataka**

Pomoću svih prikupljenih podataka te uvidom u dokumentaciju o lijekovima (SPC), terapijske smjernice, Beersove kriterije, program "Lexi-Comp Online" za analizu interakcija lijekova, podatke o bubrežnoj i jetrenoj funkciji kad su bili dostupni i ostale relevantne izvore, utvrđeni su postojeći i potencijalni terapijski problemi, a kao osnova za njihovu klasifikaciju korištena je PCNE DRP V7.0 klasifikacija. Svi uočeni terapijski problemi svrstani su u deset glavnih skupina, što je prikazano u tablici 7.

**Tablica 7. Klasifikacija terapijskih problema**

1.	Problemi u odabiru lijeka	A-Neprikladni lijek
		B-Medikacija bez jasne indikacije
		C-Dupliciranje lijekova
		D-Neotkrivena indikacija
		E-Previše lijekova za istu indikaciju
		F-Potrebno je uključiti dodatni lijek za prevenciju ili sinergističko djelovanje
		G-Neprikladna kombinacija lijek-lijek, lijek-alkohol, lijek-dodatak prehrani
2.	Problemi u doziranju	A-Doza lijeka premala
		B-Doza lijeka prevelika
		C-Lijek se ne uzima dovoljno često
		D-Lijek se uzima češće nego je potrebno
		E-Nema praćenja uzimanja lijeka
		F-Problemi u farmakokinetici zahtjevaju prilagodbu doze
3.	Problemi u duljini terapije	A-Lijek se uzima prekratko
		B-Lijek se uzima predugo
		C-Zloupotreba lijeka
4.	Problemi u načinu i procesu uzimanja lijeka	A-Neprikladno vrijeme uzimanja lijeka
		B-Neprikladni interval doziranja
		C-Pacijent ne može uzeti lijek kako je propisano
5.	Logistički i administrativni problemi	
6.	Interakcije lijekova	
7.	Problemi sa adherencijom	A-Zaboravljanje uzimanja lijeka
		B-Namjerno neuzimanje lijeka kako je propisano
8.	Nuspojave	A-Nuspojave na trenutno korištene lijekove
		B-Nuspojave na ranije korištene lijekove
9.	Alergije	
10.	Neprikladni oblik lijeka	

### 3.2.3.1. Procjena adherencije

Procjena adherencije izvršena je pomoću Morisky Medication Adherence Scale 8 (MMAS-8).

(49)

MMAS-8 je strukturirani upitnik za samoprocjenu adherencije. Pacijent odgovara na sva pitanja prema svojoj subjektivnoj procjeni. Pacijent je zamoljen da iskreno odgovori na sljedeća pitanja:

1. Zaboravite li ponekad uzeti svoje lijekove? DA / NE
2. Ljudi ponekad propuste uzeti svoje lijekove iz drugih razloga osim zaboravljanja. Jeste li u protekla dva tjedna koji dan propustili uzeti lijek? DA / NE
3. Jeste li ikad prestali uzimati lijekove ili smanjili dozu lijeka bez konzultacije s liječnikom jer ste se osjećali lošije kad ste ga uzimali? DA / NE
4. Kad putujete ili odlazite od kuće, da li ponekad zaboravite ponijeti lijekove sa sobom?  
DA / NE
5. Jeste li jučer uzeli sve svoje lijekove? DA / NE
6. Kada osjećate da su Vaši simptomi pod kontrolom, da li ponekad prestanete uzimati lijek? DA / NE
7. Svakodnevno uzimanje lijekova nekim ljudima predstavlja problem. Je li Vam ikad teško pridržavati se plana uzimanja lijekova? DA / NE
8. Koliko često imate poteškoće sjetiti se uzeti sve svoje lijekove?  
A) nikad/rijetko  
B) katkad  
C) ponekad  
D) obično  
E) stalno

Bodovanje je napravljeno na način da je za svaki odgovor DA dodijeljen 1 bod, za svaki odgovor NE 0, osim za pitanje pod rednim brojem 5., gdje je za odgovor NE dodijeljen 1 bod, a za DA 0. Na 8. pitanje odgovor A bodovan je sa 0, a odgovori B, C, D, E sa 1. Na temelju zbroja bodova, pacijenti su svrstani u 3 kategorije:

1. visoko adherentni - 0,
2. umjereno adherentni - 1-2,
3. neadherentni - 3-8 bodova.

Prema odgovorima, pacijenti su također svrstani u skupine, ovisno o tome da li zaboravljaju uzimati lijekove, namjerno ne uzimaju lijekove kako je propisano ili oboje.

### **3.2.3.2. Interakcije**

Za svakog ispitanika pomoću računalnog programa "Lexi-Comp Online" utvrđene su sve interakcije između korištenih lijekova propisanih na recept, bezreceptnih lijekova, te dodataka prehrani i alkohola ako pacijent koristi. Program klasificira interakcije u pet kategorija po ozbiljnosti:

A – nisu poznate potencijalne interakcije

B – postoji mogućnost interakcija koje nisu klinički značajne i nije potrebna nikakva intervencija

C – postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potreban je nadzor pacijenta

D – postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potrebno je razmotriti promjenu terapije

X – kontraindikacije



### 3.2.3.3. Nuspojave

U istraživanju su zabilježene sve nuspojave koje su pacijenti imali bilo na aktualnu terapiju ili na lijekove koje su ranije koristili. Sve nuspojave na aktualnu terapiju i nuspojave koje ranije nisu bile prijavljene, prijavljene su HALMED-u.

### 3.2.3.4. Procjena bubrežne funkcije

Za ispitanike kod kojih su bili dostupni laboratorijski nalazi ili su dobiveni potrebni podaci od liječnika obiteljske medicine, a u anamnezi su imali bubrežnu bolest, izvršena je procjena bubrežne funkcije. Izračun je vršen iz podatka o klirensu kreatinina, pomoću Cockcroft-Gaultove formule. Koncentracija kreatinina u serumu je nepouzdan i neosjetljiv biljeg kronične bolesti bubrega. Na vrijednost razine kreatinina utječu mnogi čimbenici osim razine bubrežne funkcije i ono značajno varira ovisno o dobi, spolu i mišićnoj masi. Postoje i značajni kalibracijski problemi povezani s mjerenjem kreatinina u serumu koji rezultiraju međulaboratorijskom varijacijom do 20%. Mjerenje eGFR je široko prihvaćeno kao najbolji ukupni pokazatelj bubrežne funkcije. Trenutno postoji čak 47 različitih jednadžbi za predviđanje eGFR, iako su dvije najčešće korištene jednadžbe Cockcroft-Gaultova, te skraćena formula MDRD (engl. Modification of Diet in Renal Disease, MDRD). Cockcroft-Gault jednadžba objavljena je 1976. godine i glasi:

$$eGFR = [(140 - \text{dob}) \times TT / 72 \times S] \times F,$$

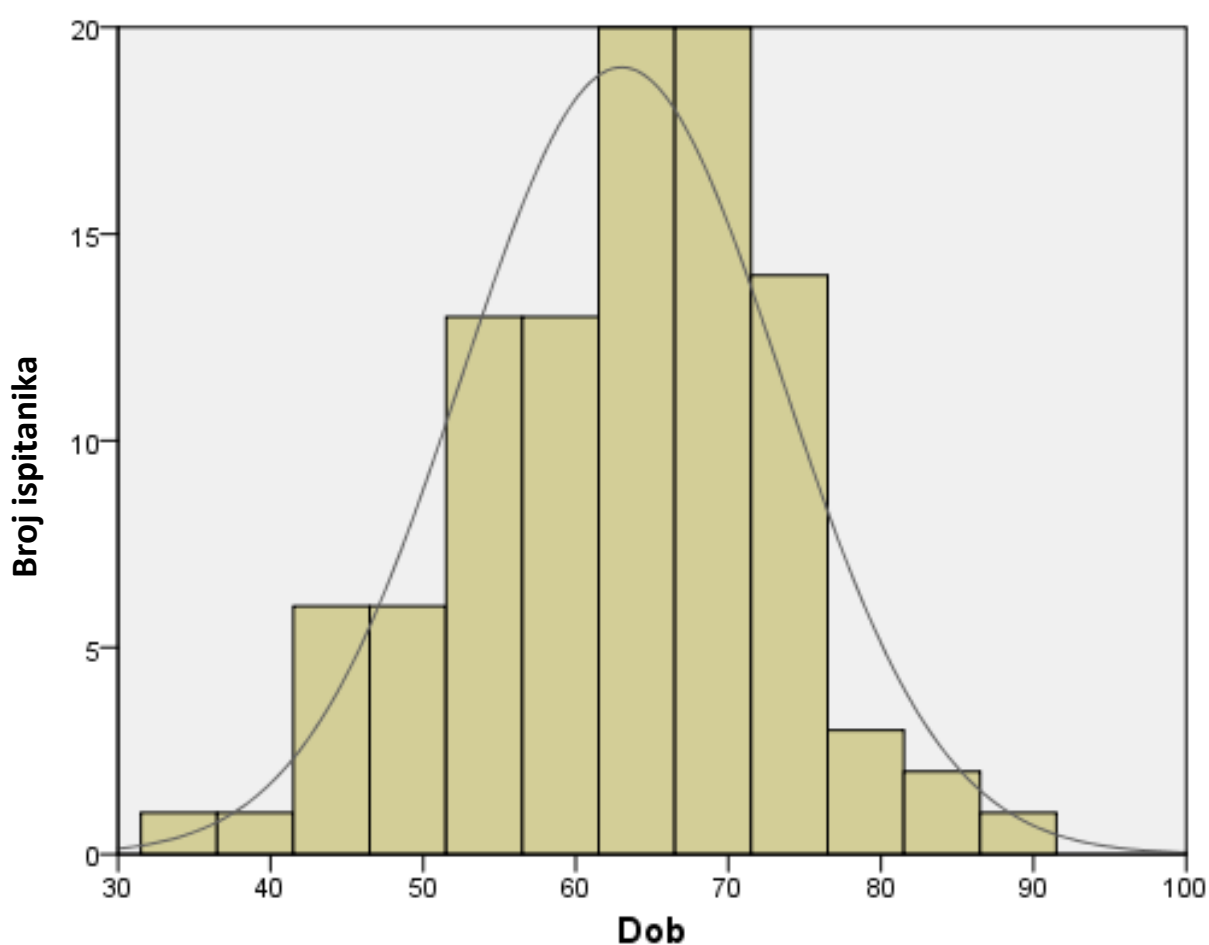
pri čemu je: dob – starost bolesnika izražena u godinama; TT – tjelesna težina bolesnika izražena u kilogramima; S – koncentracija kreatinina ( $\mu\text{mol/L}$ ) u serumu; F – faktor, žene  $F=0,85$ , muškarci  $F=1$  (50)

### **3.2.3.5. Statistička obrada podataka**

Svi prikupljeni podaci statistički su obrađeni na odgovarajući način koristeći metode standardne deskriptivne statistike pomoću programa IBM Statistical Package for Social Sciences verzija 23.

## 4. REZULTATI

Sudjelovanje u istraživanju ponuđeno je 126 pacijenata koji su zadovoljavali kriterije za uključivanje, od čega je u istraživanju pristalo sudjelovati 100 ispitanika. 29 ispitanika bilo je muškog, a 71 ženskog spola. Prosječna dob ispitanika bila je  $63,00 \pm 10,48$  godina, iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Raspon životne dobi bio je 34-87 godina.



**Slika 1. Grafički prikaz raspodjele ispitanika po životnoj dobi**

75% ispitanika su umirovljenici, 17% zaposlene, a 8% nezaposlene osobe.

Što se tiče raspodjele po stručnoj spremi, najviše ispitanika, 46% ispitanika ima SSS, a 39% su NKV radnici. Raspodjela po stručnoj spremi prikazana je u tablici 8.

**Tablica 8. Raspodjela ispitanika po stručnoj spreml**

Stručna sprema	Broj ispitanika	
NKV	39	NKV- nekvalificirani radnik
PKV	1	PKV- polukvalificirani radnik
KV	4	KV- kvalificirani radnik
SSS	46	SSS- srednja stručna sprema
VŠS	6	VŠS- viša stručna sprema
VSS	4	VSS- visoka stručna sprema

Prema bračnom statusu, 66% su oženjeni/udane, 27% udovac/udovica. Prikaz ispitanika prema bračnom statusu nalazi se u tablici 9.

**Tablica 9. Raspodjela ispitanika po bračnom statusu**

Bračni status	Broj ispitanika
neoženjen/neudana	2
oženjen/udana	66
udovac/udovica	27
razveden/a	4
izvanbračna zajednica	1

Većina ispitanika, njih 63% ima dvoje djece. Najveći broj djece po ispitaniku je 5, što je zabilježeno kod dvoje ispitanika. Prosječni broj djece po ispitaniku iznosi  $1,85 \pm 0,87$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Prikaz broja djece po ispitanicima nalazi se u tablici 10.

**Tablica 10. Broj djece po ispitaniku**

Broj djece	Broj ispitanika
nema	7
1	18
2	63
3	9
4	1
5	2

Od životnih navika, prikupljani su podaci o pušenju, konzumaciji alkohola i tjelesnoj aktivnosti.

82% ispitanika su nepušači, a 18% pušači. Zabrinjavajuće je da od 18 pušača čak njih 10 puši 20 i više cigareta dnevno. Prikaz se nalazi u tablici 11.

**Tablica 11. Prikaz ispitanika prema pušenju**

Broj cigareta/dan	Broj ispitanika
ne puši	82
1-9	3
10-19	5
20 i više	10

Alkohol konzumira 55% ispitanika, većinom rijetko ili u manjim količinama. Dvoje ispitanika koristi alkohol redovito u većim količinama. Prikaz se nalazi u tablici 12.

**Tablica 12. Prikaz ispitanika po konzumaciji alkohola**

Konzumacija alkohola	Broj ispitanika
ništa	45
rijetko	27
povremeno	15
redovito-male količine	11
redovito-veće količine	2

Tjelesna aktivnost većine ispitanika, njih 77% procijenjena je kao umjerena. Svega 1% pacijenata ima značajnu tjelesnu aktivnost. Prikaz se nalazi u tablici 13.

**Tablica 13. Ispitanici prema tjelesnoj aktivnosti**

Tjelesna aktivnost	Broj ispitanika
umjereno	77
slabo	22
značajno	1

Prosječni broj dijagnoza prema MKB klasifikaciji bolesti na propisanim receptima po ispitaniku iznosi  $3,74 \pm 2,00$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Najmanji broj dijagnoza po ispitaniku iznosi 1, a najveći 11. Prikaz se nalazi u tablici 14.

**Tablica 14. Ispitanici po broju dijagnoza**

Broj dijagnoza (MKB)	Broj ispitanika
1	8
2	24
3	21
4	18
5	11

6	8
7	3
8	6
11	1

Najčešće dijagnoze su I10, esencijalna hipertenzija, E78, poremećaji metabolizma lipoproteina i ostale lipidemije, M54, bol u leđima (dorzalgiya), F48, ostali neurotski poremećaji, E11, dijabetes melitus neovisan o inzulinu, K29, gastritis i duodenitis i F41, ostali anksiozni poremećaji. Dijagnozu esencijalne hipertenzije ima čak 77% ispitanika. Prikaz svih dijagnoza nalazi se u tablici 15.

**Tablica 15. Prikaz svih dijagnoza**

<i>Redni broj</i>	<i>MKB</i>	<i>Dijagnoza</i>	<i>Broj ispitanika</i>
1.	I10	Esencijalna hipertenzija	77
2.	E78	Poremećaji metabolizma lipoproteina i ostale lipidemije	19
	M54	Bol u leđima (dorzalgiya)	19
4.	F48	Ostali neurotski poremećaji	17
5.	E11	Dijabetes melitus neovisan o inzulinu	16
6.	K29	Gastritis i duodenitis	13
7.	F41	Ostali anksiozni poremećaji	10
8.	K21	Gastroezofagealni refluks	9
	E03	Ostale hipotireoze	9
10.	J45	Astma	8
11.	N40	Hipertenzija prostate	7
	M10	Giht	7
13.	I20	Angina pectoris	5
	F32	Depresivne epizode	5
	J44	Druga kronična opstruktivna plućna bolest	5
16.	E78.2	Mješovita hiperlipidemija	4
	I48	Fibrilacija atriya i undulacija	4
	I42	Kardiomiopatija	4
	M53	Ostale dorzopatije nesvrstane drugamo	4
	M81	Osteoporoza bez patološkog prijeloma	4



	M75	Oštećenje ramena	4
	J30	Vazomotorni i alergijski rinitis	4
	F41.2	Miješana anksioznost i depresivni poremećaj	4
	M54.4	Lumbago s išijasom	4
25.	M54.5	Bol u donjem dijelu leđa	3
	H40	Glaukom	3
	B35	Tinea nokta	3
	E10	Dijabetes melitus ovisan o inzulinu	3
	M17	Gonartroza/artroza koljena	3
	I47	Paroksizmalna tahikardija	3
31.	I25	Kronična ishemična bolest srca	2
	H10	Konjunktivitis	2
	J06	Akutna infekcija gornjeg dišnog sustava	2
	E79	Poremećaji metabolizma purina i pirimidina	2
	M05	Seropozitivni reumatoidni artritis	2
	M80	Osteoporoza s patološkim prijelomom	2
	D50	Anemija zbog manjka željeza	2
	J32	Kronična upala sinusa (kronični sinusitis)	2
	N18	Kronično bubrežno zatajenje	2
	F33.2	Povratni depresivni poremećaj, sadašnja epizoda teška	2
	M53.1	Cervikobrahijalni sindrom	2
	M54.3	Išijas	2
43.	K29.6	Drugi gastritisi	1
	I42.0	Dilatacijska kardiomiopatija	1
	I20.9	Angina pektoris, nespecificirana	1
	Z94.0	Stanje nakon presadbe bubrega	1
	H40.1	Primarni glaukom s otvorenim sobičnim kutom	1
	I26	Plućna embolija	1
	B35.1	Tinea nokta	1
	B35.3	Tinea stopala	1
	J04	Akutna upala grkljana i dušnika	1
	E04	Druge netoksične guše (strume)	1
	M15	Poliartroza	1
	G20	Parkinsonova bolest	1
	G32.2	Dijabetička polineuropatija	1
	I80.2	Flebitis i tromboflebitis ostalih dubokih krvnih žila nogu	1
	I00	Reumatska groznica bez napomene o srčanoj bolesti	1
	G44.4	Glavobolja uzrokovana lijekom; nesvrstana drugamo	1
	F43	Reakcije na teški stres i poremećaji prilagodbe	1
	G44	Ostale glavobolje	1
	F07	Poremećaji ličnosti i poremećaji ponašanja uzrokovani bolešću	1
	K28.9	Gastrojeunalni vried, nespecificiran akutni ili kronični, bez krvarenja ili perforacije	1
	F20	Shizofrenija	1
	E11.8	Dijabetes melitus neovisan o inzulinu s nespecificiranim	1

		komplikacijama	
I65.2		Okluzija i stenozna karotidne arterije	1
N19		Nespecificirano bubrežno zatajenje	1
Z94.2		Druge dijalize	1
R00.2		Palpitacije	1
Z01.4		Ginekološki pregled, opći, rutinski	1
M81.0		Postmenopauzalna osteoporoza	1
E78.0		Čista hiperkolesterolemija	1
K51		Ulcerozni kolitis	1
K51.9		Ulcerozni kolitis, nespecificiran	1
R10		Boli u trbuhu i zdjelici	1
E06.3		Autoimuni tireoiditis	1
N39.3		Stresna inkontinencija	1
N95		Menopauzalni i drugi perimenopauzalni poremećaji	1
N95.1		Menopauzalna i druga ženska klimakterična stanja	1
L84		Kurje oči i žuljevi	1
I50		Insuficijencija srca	1
F33.1		Povratni depresivni poremećaj, sadašnja epizoda srednje teška	1
C61		Zloćudna novotvorina prostate	1
E06.1		Subakutni tireoiditis	1
F32.2		Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma	1
M77		Ostale entezopatije	1
K26		Vrijed dvanaesnika	1
H16		Keratitisa	1
I63		Cerebralni infarkt	1
L50		Urtikarija	1
M22		Bolesti ivera (patele)	1
L93		Lupus erythematodes	1
T78.4		Alergija nespecificirana	1
H35.0		Neproliferativna retinopatija i mrežnične vaskularne promjene	1
D23.6		Ostale dobroćudne novotvorine kože ruke, uključujući rame	1
L23		Alergijski kontaktni dermatitis	1
M50		Bolesti cervikalnog diska	1
F10.2		Duševni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani alkoholom	1
M21.7		Nejednaka dužina udova (stečena)	1
L71		Rosacea	1
H25		Senilna katarakta	1
F06.3		Organski afektivni poremećaji i poremećaji raspoloženja	1
M54.2		Bol u vratu (cervikalgija)	1
H20		Iridociklitis	1
I84		Hemoroidi	1
M45		Ankilozatni spondilitis	1
F29		Nespecificirana neorganska psihoza	1

Prosječni broj lijekova propisanih na recept po ispitaniku iznosi  $6,05 \pm 3,17$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Najmanji broj propisanih lijekova na recept po pacijentu iznosi 2, što je bio jedan od ulaznih kriterija za sudjelovanje u istraživanju, a najveći 15. Broj propisanih lijekova po ispitaniku naveden je u tablici 16.

**Tablica 16. Broj propisanih lijekova na recept po ispitaniku**

Broj propisanih lijekova na recept	Broj ispitanika
2	7
3	15
4	16
5	14
6	13
7	13
8	4
9	2
10	3
11	2
12	6
13	2
14	2
15	1

Lijekovi propisani na recept prikazani su u tablici 17. Najčešće propisani lijekovi su antihipertenzivi (amlodipin, hidroklorotiazid, koji je uvijek prisutan u lijekovima s više djelatnih tvari, bisoprolol i ramipril). Sljedeći lijekovi po učestalosti su alprazolam, ibuprofen, diazepam i diklofenak.

**Tablica 17. Lijekovi propisani na recept**

<i>Redni broj</i>	<i>Lijek</i>	<i>Broj pacijenata</i>
1.	amlodipin	31
2.	hidroklorotiazid	29
3.	bisoprolol	26
4.	ramipril	24
	alprazolam	24
	ibuprofen	24
7.	diazepam	21
8.	diklofenak	18
9.	perindopril	15
	moksonidin	15
	indapamid	15
	losartan	15
13.	metformin	14
	tramadol/paracetamol	14
15.	atorvastatin	12
16.	pantoprazol	11
	alopurinol	11
	levotiroksin	11
19.	rosuvastatin	10
20.	simvastatin	9
21.	lizinopril	8
	lacidipin	8
	valsartan	8
	flutikazon	8
25.	esomeprazol	7
	varfarin	7
	ranitidin	7
	escitalopram	7
	zolpidem	7
	salmeterol	7
31.	kolekalciferol	6
	salbutamol	6

	furosemid	6
	nebivolol	6
35.	gliceriltrinitrat	5
	izosorbidmononitrat	5
	latanoprost	5
38.	trandolapril	4
	atenolol	4
	indometacin	4
	verapamil	4
	felodipin	4
	finasterid	4
	tamsulozin	4
	glimepirid	4
	loratadin	4
	mometazon (inh.)	4
48.	lansoprazol	3
	fenofibrat	3
	lerkanidipin	3
	oksazepam	3
	klortalidon	3
	paroksetin	3
	venlafaksin	3
	mupirocin	3
	doksazosin	3
	prednizon	3
	gluklazid	3
	sitagliptin	3
	kalijev citrat/kalijev hidrogenkarbonat	3
	alendronat	3
	kvetiapin	3
	metildigoksin	3
	estradiol	3
65.	karvedilol	2
	ketoprofen	2
	piroksikam	2
	nitrazepam	2
	izosorbid dinitrat	2
	inzulin aspart	2
	ibadronatna kis.	2
	klorokin	2
	solifenacin	2
	promazin	2
	hipromeloza	2
	metamizol	2
	montelukast	2

	timolol	2
	pioglitazon	2
	feksofenadin	2
	desloratadin	2
	mikonazol	2
	klotrimazol	2
	terbinafin	2
	mometazon (derm.)	2
	ipratropij bromid	2
	mirtazapin	2
	teofilin	2
89.	enalapril	1
	karbamazepin	1
	trosbij	1
	metoklopramid	1
	urapidil	1
	omeprazol	1
	meloksikam	1
	deksketoprofen	1
	nifedipin	1
	flurazepam	1
	klopidogrel	1
	torasemid	1
	tramadol	1
	trimetazidin	1
	polikrezulen	1
	cinhokain	1
	propafenon	1
	ciklosporin	1
	mikofenolat mofetil	1
	azatioprin	1
	folkodin	1
	duloksetin	1
	tianeptin	1
	agomelatin	1
	fluvoksamin	1
	maprotilin	1
	telmisartan	1
	ropinirol	1
	ciprofloksacin	1
	fenoksimetilpenicilin	1
	amoksisilin/klavulanska kis.	1
	itrakonazol	1
	metronidazol (derm.)	1
	budesonid	1

	tiotropij bromid	1
	dutasterid	1
	bimatoprost	1
	betaksolol	1
	deksametazon	1
	neomicin	1
	polimiksin	1
	inzulin glargin	1
	mesalazin	1
	hioscin butilbromid	1
	sulpirid	1
	parikalcitol	1
	željezo II fumarat	1
	etilni esteri omega-3 kiselina	1
	kalcijev acetat/magnezijev subkarbonat	1
	betahistin	1
	didrogesteron	1
	noretisteron	1

Bezreceptne lijekove (OTC) koristi 68% ispitanika, najviše po jedan lijek. Prosječni broj bezreceptnih lijekova korištenih po ispitaniku iznosi  $1,09 \pm 0,97$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Najveći broj korištenih bezreceptnih lijekova po ispitaniku je 4. U tablici 18. prikazana je učestalost korištenja bezreceptnih lijekova.

**Tablica 18. Broj korištenih bezreceptnih lijekova po ispitaniku**

Broj korištenih bezreceptnih lijekova	Broj ispitanika
ne koristi	32
1	36
2	24
3	7
4	1

U tablici 19. prikazani su korišteni bezreceptni lijekovi. Najviše se koriste analgetici, a slijede antiagregacijski lijekovi i gelovi protiv bolova.

**Tablica 19. Korišteni bezreceptni lijekovi**

<i>Redni broj</i>	<i>Skupina lijekova</i>	<i>Broj ispitanika</i>	<i>Djelatna tvar</i>	<i>Broj ispitanika</i>	<i>Trgovački naziv</i>	<i>Broj ispitanika</i>
1.	analgetici	49	kombinirani	15	Caffetin	11
					Plivadon	4
			paracetamol	14	Lupocet	7
					Lekadol	5
					Panadol	2
			ibuprofen	14	Neofen forte	6
					Neofen 200	5
					Brufen effect granule	2
					Ibuxin rapid	1
			acetilsalicilna kis.	6	Aspirin 500	3
					Andol 300	3
2.	antiagregacijski lijekovi	29	acetilsalicilna kis.	29	Andol 100 pro	8
					Andol 100	7
					Aspirin protect	6
					Cardiopirin	5
					Aska pro	3
3.	gelovi protiv bolova	12	diklofenak	5	Voltaren emulgel	5
			ibuprofen, levomentol	7	Neofen plus gel	5
					Deep relief gel	2
4.	nazalni dekonjestivi	6	oksimetazolin	3	Operil kapi	2
					Operil sprej	1
			ksilometazolin	2	Rinil sprej	1
					Nazol N kapi	1
			ksilometazolin, dekspantenol	1	Nasic sprej	1
5.	lijekovi za prehladu i gripu	4	paracetamol, askorbinska kis., klorfenamin	3	Lupocet flu forte	3



			acetilsalicilna kis., askorbinska kis.	1	Aspirin C	1
6.	gelovi za vene	2	heparin natrij	1	Lioton 1000	1
			heparin natrij, dekspantenol	1	Hepan	1
7.	lijekovi za liječenje nadutosti	2	simetikon	2	Espumisan	2
8.	ostali	5	ekstrakt <i>Serenoe repens</i>	1	Prostamol uno	1
			dimenhidrinat	1	Dramina	1
			acetilcistein	1	Fluimukan	1
			suh ektrakt bršljanovog lista	1	Hederan sirup	1
			vitamini B skupine	1	B-complex	1

Dodaci prehrani se rijetko koriste. Koristi ih svega 23% ispitanika, tako da je prosječni broj korištenih dodataka prehrani po ispitaniku  $0,35 \pm 0,72$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Najveći broj korištenih dodataka prehrani po pojedinom ispitaniku je tri, što je zabilježeno kod dva ispitanika. U tablici 20. nalazi se prikaz učestalosti korištenja dodataka prehrani.

**Tablica 20. Broj korištenih dodataka prehrani po ispitaniku**

Broj korištenih dodataka prehrani	Broj ispitanika
ne koristi	77
1	13
2	8
3	2

Od dodataka prehrani, najviše se koriste preparati magnezija. Preparate magnezija koristi dvanaest ispitanika. Slijede multivitamini i multiminerali, omega-3 masne kiseline i vitamin C. Cjeloviti prikaz korištenih dodataka prehrani nalazi se u tablici 21.

**Tablica 21. Korišteni dodaci prehrani**

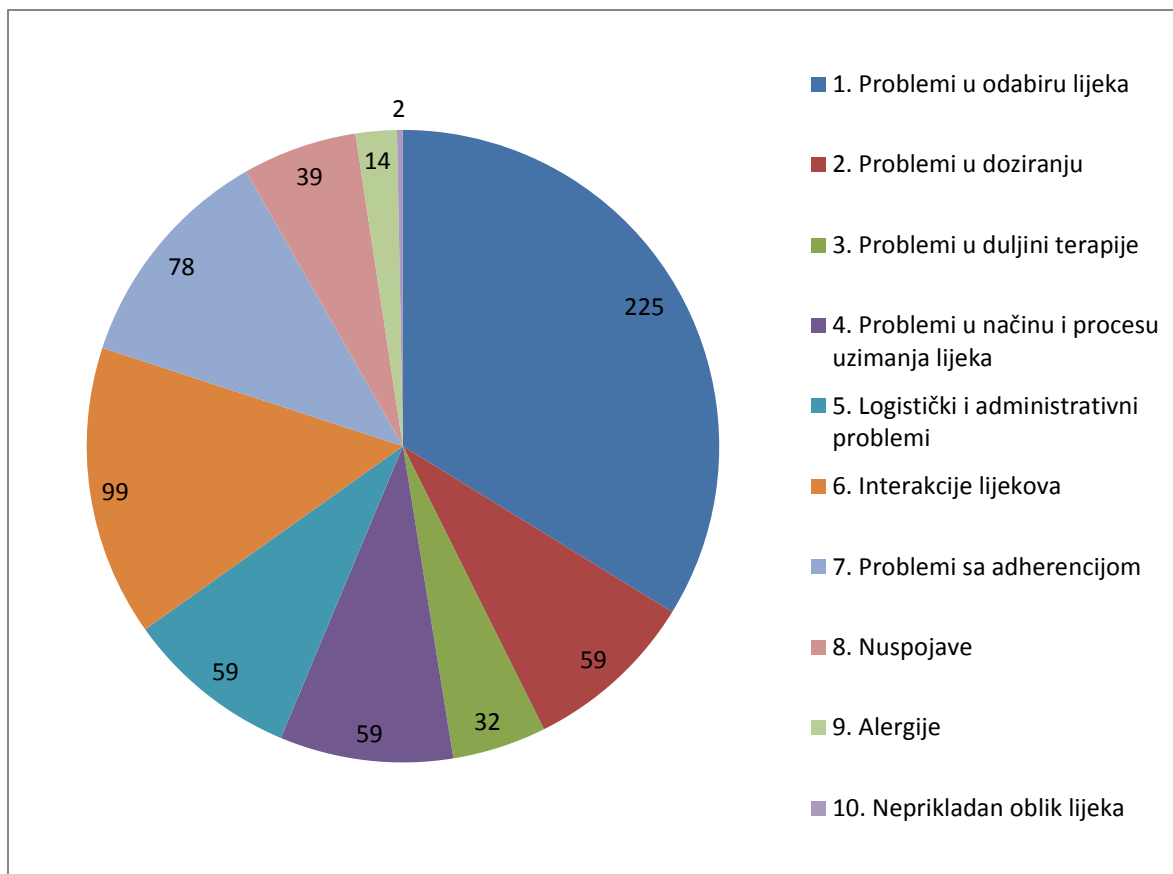
<i>Redni broj</i>	<i>Dodatak prehrani</i>	<i>Broj ispitanika</i>
1.	magnezij	12
2.	multivitamini i multiminerali	4
3.	omega-3	3
	vitamin C	3
5.	B kompleks	2
	ginkgo	2
7.	kalcij+vitamin D	1
	kalcij/magnezij/cink	1
	Osteo kompleks	1
	kalcij	1
	probiotici	1
	trpučev sirup	1
	Makulin plus	1
	folna kiselina	1
	laneno ulje	1

Po ispitaniku je prosječno identificirano  $6,66 \pm 2,41$  terapijskih problema, iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Minimalni broj terapijskih problema po ispitaniku iznosi 2, a maksimalni 12. Pojedini slučaj može se svrstati u jedan ili više terapijskih problema. Veći broj terapijski problema iz jedne podskupine računa se kao jedan terapijski problem, npr. ukoliko je prisutno više interakcija, to se računa kao jedan terapijski problem. Najčešći su terapijski problemi iz skupine interakcija lijekova, problema u odabiru lijeka i problema s adherencijom. Ukupno je najveći broj terapijskih problema u skupini problema u odabiru lijeka, koja uključuje 7 vrsta terapijskih problema. U tablici 22. prikazani su terapijski

problemi po skupinama, što je grafički prikazano na slici 2., a u tablici 23. nalazi se prikaz broja terapijskih problema po ispitaniku.

**Tablica 22. Terapijski problemi po skupinama**

<i>Redni broj</i>	<i>Skupina terapijskih problema</i>	<i>Broj</i>	<i>%</i>
1.	Problemi u odabiru lijeka	225	33,78
2.	Problemi u doziranju	59	8,86
3.	Problemi u duljini terapije	32	4,80
4.	Problemi u načinu i procesu uzimanja lijeka	59	8,86
5.	Logistički i administrativni problemi	59	8,86
6.	Interakcije lijekova	99	14,86
7.	Problemi sa adherencijom	78	11,71
8.	Nuspojave	39	5,86
9.	Alergije	14	2,10
10.	Neprikladan oblik lijeka	2	0,30
<b>ukupno</b>		<b>666</b>	<b>100</b>



**Slika 2. Terapijski problemi po skupinama**

**Tablica 23. Broj terapijskih problema po ispitaniku**

Broj terapijskih problema	Broj ispitanika
2	4
3	4
4	14
5	10
6	20
7	9
8	16
9	8
10	9
11	5
12	1

Detaljan prikaz svih vrsta terapijskih problema nalazi se u tablici 24. Interakcije lijekova prisutne su kod 99% ispitanika, neprikladni lijek se koristi kod 71%, neprikladna kombinacija lijek-lijek, lijek-alkohol, lijek-dodatak prehrani prisutna je kod 62% ispitanika, a logistički i administrativni problemi kod 59% ispitanika.

**Tablica 24. Terapijski problemi prema vrsti**

<i>Redni broj</i>	<i>Skupina terapijskih problema</i>	<i>Vrsta terapijskih problema</i>	<i>Broj</i>
1.	Problemi u odabiru lijeka	A-Neprikladni lijek	71
		B-Medikacija bez jasne indikacije	34
		C-Dupliciranje lijekova	22

		D-Neotkrivena indikacija	3
		E-Previše lijekova za istu indikaciju	5
		F-Potrebno je uključiti dodatni lijek za prevenciju ili sinergističko djelovanje	28
		G-Neprikladna kombinacija lijek-lijek, lijek-alkohol, lijek-dodatak prehrani	62
2.	Problemi u doziranju	A-Doza lijeka premala	15
		B-Doza lijeka prevelika	5
		C-Lijek se ne uzima dovoljno često	31
		D-Lijek se uzima češće nego je potrebno	1
		E-Nema praćenja uzimanja lijeka	6
		F-Problemi u farmakokinetici zahtjevaju prilagodbu doze	1
3.	Problemi u duljini terapije	A-Lijek se uzima prekratko	0
		B-Lijek se uzima predugo	30
		C-Zloupotreba lijeka	2
4.	Problemi u načinu i procesu uzimanja lijeka	A-Neprikladno vrijeme uzimanja lijeka	14
		B-Neprikladni interval doziranja	42
		C-Pacijent ne može uzeti lijek kako je propisano	3
5.	Logistički i administrativni problemi		59
6.	Interakcije lijekova		99
7.	Problemi sa adherencijom	A-Zaboravljanje uzimanja lijeka	44
		B-Namjerno neuzimanje lijeka kako je propisano	34
8.	Nuspojave	A-Nuspojave na trenutno korištene lijekove	13
		B-Nuspojave na ranije korištene lijekove	26
9.	Alergije		14
10.	Neprikladni oblik lijeka		2

Alergija na lijekove zabilježena je kod 14% ispitanika. Najčešća je alergija na penicilin, kod 8% ispitanika. Prikaz svih zabilježenih alergija na lijekove nalazi se u tablici 25.

**Tablica 25. Alergije na lijekove**

<b>Redni broj</b>	<b>Lijek</b>	<b>Broj ispitanika</b>
1.	penicilin	8
2.	sulfametoksazol/trimetoprim	2
3.	diklofenak	1

	ibuprofen	1
	salicilati	1
	metamizol	1

Kod 35% pacijenata zabilježene su nuspojave na lijekove. Kao terapijski problem, ukupno je zabilježeno 39 nuspojava, od čega 13 nuspojava na aktualnu terapiju, a 26 nuspojava na ranije korištenu terapiju. Prosječni broj nuspojava po ispitaniku iznosi  $0,47 \pm 0,76$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Najveći broj ispitanika, njih 26 imalo je jednu zabilježenu nuspojavu. Najveći broj nuspojava po ispitaniku iznosi 4. U tablici 26. prikazan je broj nuspojava po ispitaniku.

**Tablica 26. Broj nuspojava po ispitaniku**

Broj nuspojava	Broj ispitanika
nema	65
1	26
2	7
3	1
4	1

U tablici 27. navedene su sve zabilježene nuspojave. Najčešće su nuspojeve na blokatore kalcijevih kanala, (oticanje nogu, crvenilo lica, glavobolja), NSAID (bolovi u želucu, žgaravica, otežano disanje), ACE inhibitore (suhi kašalj, periferni edem) i acetilsalicilnu kiselinu (krvarenje i otežano disanje).

**Tablica 27. Zabilježene nuspojave**

<b>Redni broj</b>	<b>Lijekovi</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Broj ispitanika</b>
1.	blokatori kalcijevih kanala	oticanje nogu	5
		crvenilo lica	2
		glavobolja	1
2.	NSAID	bolovi u želucu, žgaravica	6
		otežano disanje	1
3.	ACE inhibitori	suhi kašalj	4
		periferni edem	2
4.	acetilsalicilna kiselina	krvarenje	4
		otežano disanje	1
5.	varfarin	kumarinska nekroza	1
		vrtočlavica	1
	statini	miopatija	2
	beta blokatori	bradikardija	1
		lupanje srca	1
	metilprednizolon	poremećaj tolerancije na glukozu, porast težine	1
		arterijska embolija	1
6.	inzulini	hipoglikemija	1
	loratadin	pojačan apetit	1
	željezov II fumarat	crne točke po tijelu	1
	antibiotici	proljevi	1
	metformin	mučnina, povraćanje, gubitak težine	1
	teofilin	tahikardija	1
	tiotropij bromid	neugodan osjećaj u grlu	1
	zolmitriptan	omaglica, slabost mišića	1
	kalcijev karbonat	neugodan osjećaj u želucu	1
	azitromicin	diskoloracija jezika	1
	mesalazin	oticanje	1
	moksonidin	kostobolja	1
	gliklazid	kvržice po tijelu	1
	losartan	glavobolja	1
	psihofarmaci	pospanost	1
	salbutamol	tremor	1
	alopurinol	otežano disanje	1
	agomelatin	noćne more, abnormalni snovi, glavobolja, nemir, tahikardija	1



Prema rezultatima MMAS-8 upitnika za samoprocjenu adherencije, ispitanici su svrstani u tri kategorije. 42% ispitanika se prema tome smatra adherentnima, 31% umjereno adherentnima, a 27% neadherentnima. Prosječni broj MMAS-8 bodova po ispitaniku iznosi  $1,43 \pm 1,62$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). U tablici 28. prikazani su MMAS-8 bodovi.

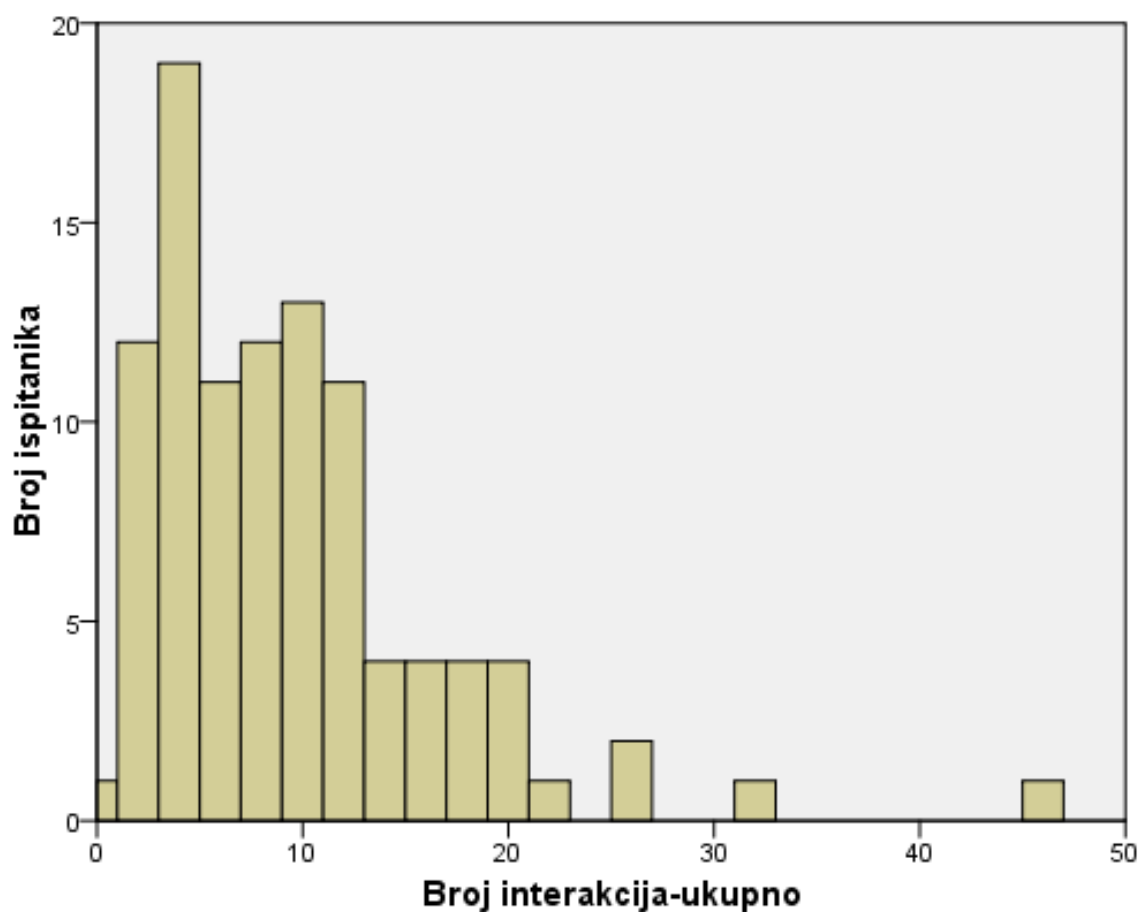
**Tablica 28. MMAS-8 bodovi**

MMAS-8 bodovi	Broj ispitanika
0	42
1	20
2	11
3	14
4	8
5	3
6	2

Kao terapijski problem, zaboravljanje uzimanja lijekova javlja se kod 44% ispitanika, a namjerno neuzimanje lijeka kako je propisano kod njih 34%. Ispitanici često istovremeno i zaboravljaju i namjerno ne uzimaju lijekove kako je propisano.

Interakcije lijekova prisutne su kod 99% ispitanika. Ukupno je zabilježeno 891 interakcija.

(51) Prosječni broj interakcija po ispitaniku iznosi  $8,91 \pm 7,20$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Najmanji broj interakcija po ispitaniku iznosi 0, a najveći čak 46. Na slici 3. prikazan je ukupni broj interakcija po ispitanicima.



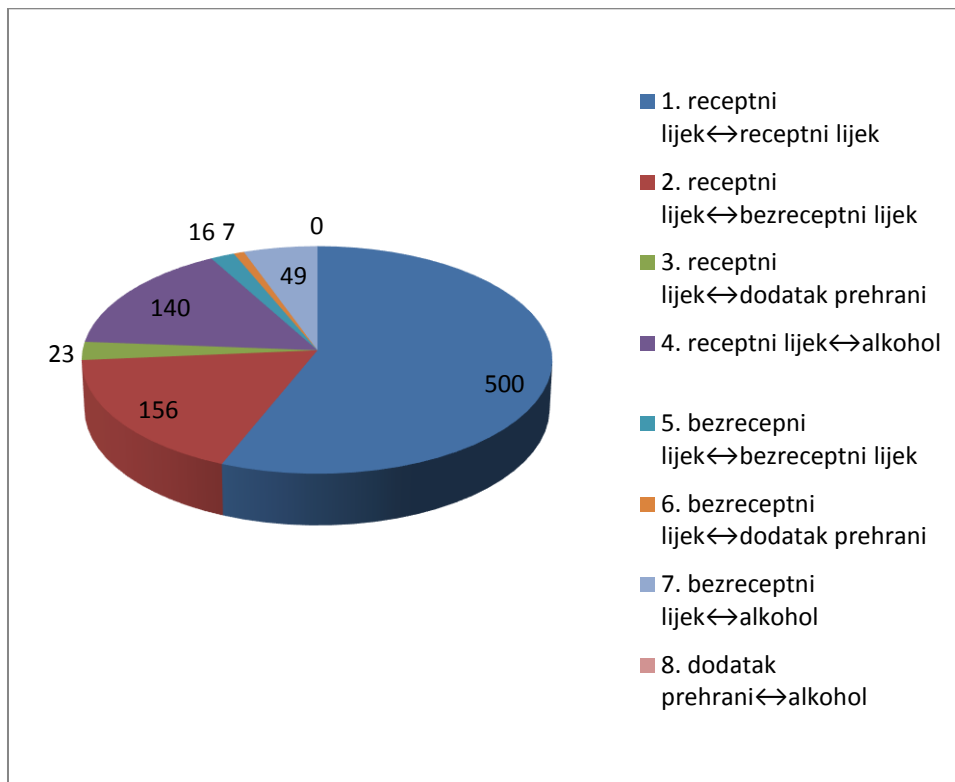
**Slika 3. Ukupni broj interakcija po ispitanicima**

U analizu su uključeni svi receptni, bezreceptni lijekovi, dodaci prehrani i alkohol, neovisno o učestalosti primjene.

Ako promatramo skupine supstanci koje ulaze u interakciju, najveći broj interakcija je između dva lijeka koja se propisuju na recept, 56,1%, slijede interakcije između receptnog i bezreceptnog lijeka, 17,5%, te interakcije između receptnog lijeka i alkohola, 15,7%. Ukupno je u 21,2% interakcija uključen alkohol. U tablici 29., te na slici 4. prikazan je udio pojedinih interakcija ovisno o skupinama supstanci koje ulaze u interakciju.

**Tablica 29. Interakcije prema skupini supstanci koje ulaze u interakciju**

<b>Redni broj</b>	<b>Skupine supstanci koje ulaze u interakciju</b>	<b>Broj</b>	<b>%</b>
1.	receptni lijek↔receptni lijek	500	56,1
2.	receptni lijek↔bezreceptni lijek	156	17,5
3.	receptni lijek↔dodatak prehrani	23	2,6
4.	receptni lijek↔alkohol	140	15,7
5.	bezreceptni lijek↔bezreceptni lijek	16	1,8
6.	bezreceptni lijek↔dodatak prehrani	7	0,8
7.	bezreceptni lijek↔alkohol	49	5,5
8.	dodatak prehrani↔alkohol	0	0
<b>ukupno</b>		<b>891</b>	<b>100</b>



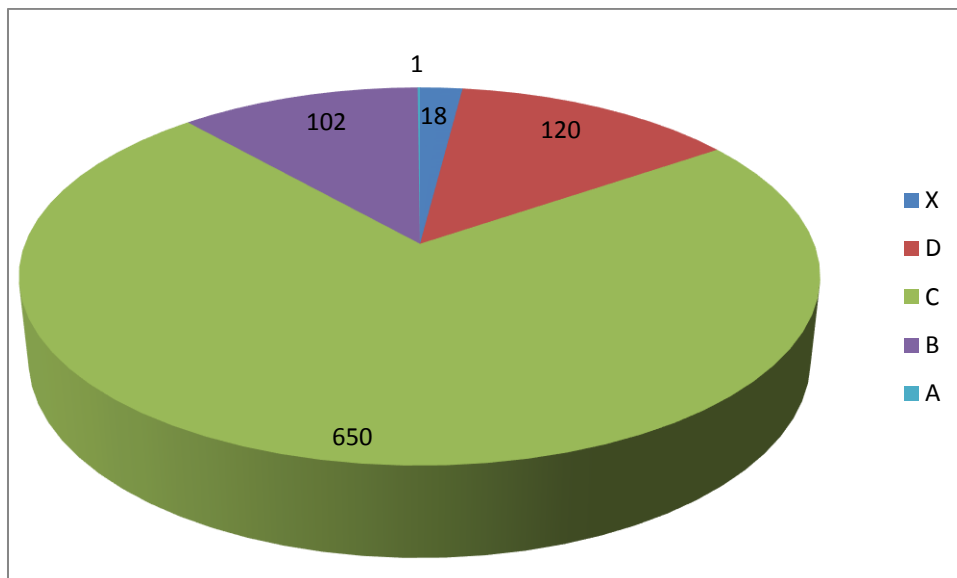
**Slika 4. Interakcije prema skupini supstanci koje ulaze u interakciju**

Prema stupnju kliničke značajnost, najveći broj interakcija, njih 650 (72,9%) pripada u kategoriju C, gdje postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potreban je nadzor

pacijenta. 120 interakcija (13,5%) pripada u kategoriju D, gdje postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potrebno je razmotriti promjenu terapije. 18 interakcija (2,0%) su kontraindikacije (kategorija X). Cjelokupni prikaz interakcija prema stupnju kliničke značajnosti prikazan je u tablici 30. i na slici 5.

**Tablica 30. Interakcija prema stupnju kliničke značajnosti**

<i>Interakcije</i>	<i>Broj</i>	<i>Postotak (%)</i>
X	18	2,0
D	120	13,5
C	650	72,9
B	102	11,5
A	1	0,1
<b>ukupno</b>	<b>891</b>	<b>100</b>



**Slika 5. Grafički prikaz interakcija po stupnju kliničke značajnosti**

Ukupno je zabilježeno 18 interakcija kategorije X, što predstavlja kontraindikacije. Interakcije kategorije X zabilježene su kod 14 ispitanika, od čega je kod 11 ispitanika bila prisutna jedna interakcija kategorije X, kod dvoje ispitanika dvije, a kod jednog tri interakcije kategorije X.

Najčešća zabilježena interakcija kategorije X je između metformina i alkohola. Takva kombinacija je kontraindicirana zbog povećanog rizika nuspojava metformina, osobito laktacidoze. Prikaz svih zabilježenih interakcija kategorije X nalazi se u tablici 31.

**Tablica 31. Interakcije kategorije X**

<b>Redni broj</b>	<b>Lijekovi koji ulaze u interakciju</b>	<b>Opis</b>	<b>Broj</b>	<b>%</b>
1.	metformin↔alkohol	povećan rizik nuspojava metformina, osobito laktacidoze	8	44,44
2.	lerkanidipin↔alkohol	pojačan vazodilacijski učinak lerkanidipina	1	5,56
3.	escitalopram↔kvetiapin	povećan rizik produljenja QTc intervala	1	5,56
4.	alprazolam↔itakonazol	povećana serumska konc. alprazolama	1	5,56
5.	salmeterol↔itakonazol	povećana serumska konc. salmeterola	1	5,56
6.	escitalopram↔sulpirid	povećan rizik produljenja QTc intervala	1	5,56
7.	sulpirid↔alkohol	povećana toksičnost sulpirida	1	5,56
8.	klorpromazin↔metoklopramid	povećana toksičnost klorpromazina (ekstrapiramidalne reakcije)	1	5,56
9.	kvetiapin↔klorpromazin	povećan rizik produljenja QTc intervala	1	5,56
10.	kvetiapin↔metoklopramid	povećana toksičnost kvetiapina (ekstrapiramidalne reakcije)	1	5,56
11.	mirtazapin↔alkohol	pojačana depresija CNS-a	1	5,56

Zabilježeno je 120 interakcija kategorije D. Kod interakcija te kategorije postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potrebno je razmotriti promjenu terapije. Interakcije kategorije D zabilježene su kod 58% ispitanika. 27% ispitanika imalo je jednu, 17% dvije, 9% tri, 2% četiri, 2% pet i 1% 14 interakcija kategorije D. Najčešće interakcije kategorije D su između ASA i NSAID, gdje je povećana toksičnost salicilata, povećan rizik krvarenja, smanjen kardioprotektivni učinak salicilata, smanjena serumska konc. NSAID, te ASA i alkohola, gdje je povećana toksičnost ASA-e, povećan rizik krvarenja, smanjen terapijski učinak ASA-e, a alkohol može interferirati s mehanizmom postepenog oslobađanja ASA-e. Prikaz svih zabilježenih interakcija kategorije D nalazi se u tablici 32.

**Tablica 32. Interakcije kategorije D**

<b>Redni broj</b>	<b>Lijekovi koji ulaze u interakciju</b>	<b>Opis</b>	<b>Broj</b>	<b>%</b>
1.	ASA↔NSAID	povećana toksičnost salicilata, povećan rizik krvarenja, smanjen kardioprotektivni učinak salicilata, smanjena serumska konc. NSAID	22	18,33
2.	ASA↔alkohol	povećana toksičnost ASA-e, povećan rizik krvarenja, smanjen terapijski učinak ASA-e, alkohol može interferirati s mehanizmom postepenog oslobađanja ASA-e	21	17,50
3.	NSAID↔NSAID	povećana toksičnost i rizik nuspojava NSAID-a	9	7,50
4.	SSRI↔NSAID	pojačan antiagregacijski učinak NSAID-a, smanjen terapijski učinak SSRI-a	7	5,83
5.	zolpidem↔benzodiazepini	pojačana depresija CNS-a	6	5,00
6.	SSRI↔alkohol	povećan rizik toksičnosti i nuspojava SSRI-a, posebice psihomoričnog oštećenja	5	4,17
7.	furosemid↔NSAID	smanjen diuretski učinak, povećan rizik nefrotoksičnosti NSAID-a	3	2,50
8.	varfarin↔ibuprofen	pojačan antikoagulacijski učinak	2	1,67
	simvastatin↔amlodipin	povećana serumska konc. simvastatina	2	1,67
	levotiroksin↔magnezij	smanjena serumska konc. levotiroksina	2	1,67
	zolpidem↔kodein	pojačana depresija CNS-a	2	1,67
	varfarin↔alopurinol	pojačan antikoagulacijski učinak	2	1,67
	gliklazid↔sitagliptin	pojačan hipoglikemijski učinak	2	1,67
14.	escitalopram↔indapamid	povećan rizik produljenja QTc intervala	1	0,83
	karvedilol↔paroksetin	povećana serumska konc. karvedilola (zbog inhibicije CYP2D6)	1	0,83
	kodein↔paroksetin	smanjen terapijski učinak kodeina (zbog inhibicije CYP2D6 sprečava se pretvorba kodeina u aktivni metabolit morfin)	1	0,83
	alprazolam↔teofilin	smanjen terapijski učinak alprazolama	1	0,83
	diazepam↔teofilin	smanjen terapijski učinak alprazolama	1	0,83
	mikofenolat mofetil↔ciklosporin	smanjena serumska konc. aktivnog metabolita- mikofenolne kiseline	1	0,83
	alopurinol↔kalcijev acetat, magnezijev subkarbonat	smanjena apsorcija alopurinola	1	0,83
	ciprofloksacin↔kalcijev acetat, magnezijev subkarbonat	smanjena apsorcija ciprofloksacina	1	0,83
	escitalopram↔venlafaksin	povećan rizik produljenja QTc intervala	1	0,83
	kvetiapin↔venlafaksin	povećan rizik produljenja QTc intervala	1	0,83
	alopurinol↔lizinopril	povećan rizik alergijskih reakcija na	1	0,83

		alopurinol		
	ramipril↔losartan	povećan rizik toksičnosti i nuspojava ramiprila, povećana serumsko konc. ramiprila	1	0,83
	zolpidem↔tramadol	pojačana depresija CNS-a	1	0,83
	levotiroksin↔multivitamini, minerali	smanjena serumsko konc. levotiroksina	1	0,83
	amlodipin↔itakonazol	povećan rizik toksičnosti i nuspojava amlodipina (zbog inhibicije CYP3A4)	1	0,83
	diazepam↔itakonazol	povećana konc. diazepama (zbog inhibicije CYP3A4)	1	0,83
	itakonazol↔pantoprazol	smanjena serumsko konc. itrakonazola	1	0,83
	zolpidem↔hioscin butilbromid	pojačana depresija CNS-a	1	0,83
	ibuprofen↔ginkgo	pojačan antiagregacijski učinak, povećan rizik krvarenja	1	0,83
	alkohol↔metronidazol (lok.)	povećana toksičnost alkohola, može se javiti disulfiramska reakcija	1	0,83
	kofein↔fluvoksamin	povećana konc. kofeina (zbog inhibicije CYP1A2)	1	0,83
	escitalopram↔omeprazol	povećana serumsko konc. escitaloprama	1	0,83
	klopidogrel↔pantoprazol	smanjena serumsko konc. aktivnog metabolita klopidogrela	1	0,83
	alprazolam↔karbamazepin	smanjena serumsko konc. alprazolama (zbog indukcije CYP3A4)	1	0,83
	bisoprolol↔karbamazepin	smanjena serumsko konc. bisoprolola (zbog indukcije CYP3A4)	1	0,83
	karbamazepin↔kvetiapin	povećana serumsko konc. aktivnih metabolita karbamazepina, smanjena serumsko konc. Kvetiapina	1	0,83
	diazepam↔karbamazepin	smanjena serumsko konc. diazepama (zbog indukcije CYP2C19 i CYP3A4)	1	0,83
	glimepirid↔karbamazepin	smanjena serumsko konc. glimepirida (zbog indukcije CYP2C9)	1	0,83
	glimepirid↔pioglitazon	pojačan hipoglikemijski učinak	1	0,83
	lansoprazol↔karbamazepin	smanjena serumsko konc. lansoprazola (zbog indukcije CYP2C19 i CYP3A4)	1	0,83
	pioglitazon↔karbamazepin	smanjena serumsko konc. pioglitazona (zbog indukcije CYP2C8)	1	0,83
	kvetiapin↔maprotilin	povećan rizik produljenja QTc intervala	1	0,83
	zolpidem↔klorpromazin	pojačana depresija CNS-a	1	0,83
	zolpidem↔maprotilin	pojačana depresija CNS-a	1	0,83
	zolpidem↔kvetiapin	pojačana depresija CNS-a	1	0,83

Najčešće su zabilježene interakcije kategorije C, kod 98% ispitanika. Najveći broj interakcija kategorije C kod jednog ispitanika iznosi 26. Kod te kategorije postoji mogućnost klinički

značajnih interakcija i potreban je nadzor pacijenta. Zabilježeno je 650 interakcija te kategorije. Najčešće interakcije kategorije C su između alkohola i NSAID, pri čemu je povećan rizik nuspojava i toksičnosti NSAID, povećan rizik GIT krvarenja, te NSAID i ACEi, gdje je povećan rizik nuspojava i toksičnosti NSAID, povećan rizik narušavanja bubrežne funkcije, te smanjen antihipertenzivni učinak. Prikaz svih zabilježenih interakcija kategorije C nalazi se u tablici 33.

**Tablica 33. Interakcije kategorije C**

<b>Redni broj</b>	<b>Lijekovi koji ulaze u interakciju</b>	<b>Opis</b>	<b>Broj</b>	<b>%</b>
1.	alkohol↔NSAID	povećan rizik nuspojava i toksičnosti NSAID, povećan rizik GIT krvarenja	40	6,15
2.	NSAID↔ACEi	povećan rizik nuspojava i toksičnosti NSAID, povećan rizik narušavanja bubrežne funkcije, smanjen antihipertenzivni učinak	32	4,92
3.	NSAID↔HCT	povećan rizik nefrotoksičnosti NSAID, smanjen terapijski učinak HCT	25	3,85
4.	β-blokator↔NSAID	smanjen antihipertenzivni učinak β-blokatora	23	3,54
	alkohol↔benzodiazepini	povećan rizik depresije CNS-a	23	3,54
6.	NSAID↔ARB (sartani)	povećan rizik nuspojava i toksičnosti NSAID, povećan rizik narušavanja bubrežne funkcije, smanjen antihipertenzivni učinak	22	3,38
7.	ACEi↔ASA	povećan rizik nefrotoksičnosti ACEi, smanjen terapijski učinak ACEi	20	3,08
8.	HCT↔alkohol	povećan rizik ortostatske hipotenzije	19	2,92
9.	paracetamol↔alkohol	povećan rizik hepatotoksičnosti	16	2,46
10.	benzodiazepini↔tramadol	povećan rizik depresije CNS-a	13	2,00
11.	indapamid↔alkohol	povećan rizik ortostatske hipotenzije	11	1,69
	NSAID↔indapamid	povećan rizik nefrotoksičnosti NSAID, smanjen terapijski učinak indapamida	11	1,69
	alkohol↔moksonidin	povećan rizik depresije CNS-a	11	1,69
14.	kodein↔tramadol	povećan rizik depresije CNS-a, pojačan serotoninergički učinak, što može rezultirati serotoninским sindromom	8	1,23
	metformin↔ACEi	povećan rizik nuspojava i toksičnosti metformina (hipoglikemija, laktacidoza)	8	1,23
	ACEi↔indapamid	pojačan hipotenzivni učinak ACEi, povećan rizik nefrotoksičnosti ACEi	8	1,23
17.	statini↔IPP	povećana serumska konc. statina	7	1,08
	alkohol↔kodein	povećan rizik depresije CNS-a	7	1,08



19.	metformin↔ASA	pojačan hipoglikemijski učinak (kod upotrebe više od 3g salicilata dnevno)	6	0,92
	benzodiazepini↔benzodiazepini	povećan rizik depresije CNS-a	6	0,92
21.	NSAID↔NSAID	pojačan antiagregacijski učinak, povećan rizik nuspojava i toksičnosti NSAID	5	0,77
22.	alkohol↔verapamil	povećana serumska konc. alkohola	4	0,62
	benzodiazepini↔moksetin	povećan rizik depresije CNS-a	4	0,62
	varfarin↔alkohol	smanjena serumska konc. varfarina	4	0,62
	HCT↔kodein	povećan rizik nuspojava i toksičnosti HCT	4	0,62
	mirtazapin↔benzodiazepini	povećan rizik depresije CNS-a	4	0,62
	sulfonilureja↔alkohol	povećana toksičnost alkohola, "flushing reakcija"	4	0,62
	escitalopram↔benzodiazepini	povećan rizik nuspojava i toksičnosti escitaloprama, posebno psihomotoričnog oštećenja	4	0,62
	alopurinol↔furosemid	povećan rizik nuspojava i toksičnosti alopurinola (zbog porasta koncentracije oksipurinola, aktivnog metabolita alopurinola)	4	0,62
	alopurinol↔HCT	povećan rizik alergijskih reakcija i reakcija preosjetljivosti na alopurinol (zbog porasta koncentracije oksipurinola, aktivnog metabolita alopurinola)	4	0,62
	alprazolam↔kodein	povećan rizik depresije CNS-a	4	0,62
	alendronat↔NSAID	povećan rizik nuspojava i toksičnosti alendronata (GIT ulceracije, nefrotoksičnost)	4	0,62
	duloksetin↔NSAID	pojačan antiagregacijski učinak	4	0,62
	benzodiazepini↔kvetiapin	povećan rizik depresije CNS-a	4	0,62
35.	amlodipin↔verapamil	povećana konc. amlodipina, pojačan hipotenzivni učinak	3	0,46
	gliceriltrinitrat↔ACEi	pojačan hipotenzivni učinak	3	0,46
	metformin↔indapamid	smanjen terapijski učinak metformina	3	0,46
	tamsulozin↔β-blokator	povećan rizik ortostatske hipotenzije, pojačan hipotenzivni učinak	3	0,46
	sulfonilureja↔metformin	pojačan hipoglikemijski učinak	3	0,46
	salbutamol↔salmeterol	pojačan simpatomimetički učinak	3	0,46
	β2-agonist↔teofilin	pojačan simpatomimetički učinak	3	0,46
	ASA↔omega-3 kiseline	pojačan antiagregacijski učinak	3	0,46
	metformin↔HCT	smanjen terapijski učinak metformina	3	0,46
	HCT↔tramadol	povećan rizik nuspojava i toksičnosti HCT	3	0,46
	latanoprost↔NSAID	smanjen ili pojačan učinak latanoprost	3	0,46
	statin↔fenofibrat	povećan rizik nuspojava i toksičnosti statina	3	0,46

	$\beta$ 2-agonist $\leftrightarrow$ $\beta$ -blokator	smanjen bronhodilatacijski učinak $\beta$ 2-agonista (osobito kod neselektivnih $\beta$ -blokatora i visokih doza $\beta$ 1 selektivnih $\beta$ -blokatora)	3	0,46
	indapamid $\leftrightarrow$ tramadol	povećan rizik nuspojava i toksičnosti indapamida	3	0,46
	varfarin $\leftrightarrow$ paracetamol	pojačan antikoagulacijski učinak	3	0,46
	varfarin $\leftrightarrow$ tramadol	pojačan antikoagulacijski učinak	3	0,46
	sulfonilureja $\leftrightarrow$ $\beta$ -blokator	pojačan hipoglikemijski učinak, maskiranje tahikardije kao početnog simptoma hipoglikemije	3	0,46
	klorpromazin $\leftrightarrow$ venlafaksin	povećan rizik nuspojava i toksičnosti klorpromazina (pojačana dopaminska blokada, što povećava rizik neuroleptičnog malignog sindroma, te serotoninergički učinak, što može dovesti do serotoniniskog sindroma), povećan rizik produljenja QTc intervala, povećana koncentracija venlafaksina	3	0,46
	kodein $\leftrightarrow$ diazepam	povećan rizik depresije CNS-a	3	0,46
	bisfosfonati $\leftrightarrow$ IPP	smanjen terapijski učinak bisfosfonata	3	0,46
55.	loratadin $\leftrightarrow$ kodein	povećan rizik nuspojava i toksičnih učinaka kodeina, posebno konstipacije i retencije urina, povećan rizik depresije CNS-a	2	0,31
	heparin $\leftrightarrow$ ibuprofen	pojačan antikoagulacijski učinak	2	0,31
	kofein $\leftrightarrow$ salmeterol	pojačan simpatomimetički učinak	2	0,31
	kodein $\leftrightarrow$ ipratropij	povećan rizik nuspojava i toksičnih učinaka kodeina, posebno konstipacije i retencije urina	2	0,31
	varfarin $\leftrightarrow$ rosuvastatin	pojačan antikoagulacijski učinak	2	0,31
	gliceriltrinitrat $\leftrightarrow$ $\beta$ -blokator	pojačan hipotenzivni učinak	2	0,31
	HCT $\leftrightarrow$ paroksetin	pojačan hiponatrijemski učinak	2	0,31
	benzodiazepini $\leftrightarrow$ loratadin	povećan rizik depresije CNS-a	2	0,31
	ISDN $\leftrightarrow$ alkohol	pojačan vazodilatacijski učinak	2	0,31
	ISDN $\leftrightarrow$ $\beta$ -blokatori	pojačan hipotenzivni učinak	2	0,31
	ibandronatna kis. $\leftrightarrow$ NSAID	povećan rizik nuspojava i toksičnosti ibandronatne kis. (povećan rizik GIT ulceracija i nefrotoksičnosti)	2	0,31
	$\beta$ -blokator $\leftrightarrow$ $\beta$ -blokator	pojačan bradikardijski učinak	2	0,31
	tamsulozin $\leftrightarrow$ ACEi	pojačan hipotenzivni učinak	2	0,31
	ASA $\leftrightarrow$ escitalopram	pojačan antiagregacijski učinak	2	0,31
	glimepirid $\leftrightarrow$ ASA	pojačan hipoglikemijski učinak	2	0,31
	kolekalciferol $\leftrightarrow$ HCT	pojačan hiperkalcemijski učinak	2	0,31
	alkohol $\leftrightarrow$ klorfenamin	povećan rizik depresije CNS-a	2	0,31
	ACEi $\leftrightarrow$ HCT	pojačan hipotenzivni učinak ACEi, povećan rizik nefrotoksičnosti ACEi	2	0,31
	alprazolam $\leftrightarrow$ feksofenadin	povećan rizik depresije CNS-a	2	0,31

	benzodiazepini↔verapamil	povećana serumaska konc. benzodiazepina (zbog inhibicije CYP3A4)	2	0,31
	klortalidon↔tramadol	povećan rizik nuspojava i toksičnosti klortalidona	2	0,31
	multivitamini,minerali↔indapamid	pojačan hiperkalcemijski učinak	2	0,31
	furosemid↔ASA	smanjen diuretski učinak, povećana serumaska konc. salicilata	2	0,31
	magnezij↔amlodipin	povećan rizik nuspojava i toksičnosti soli magnezija, pojačan hipotenzivni učinak	2	0,31
	ACEi↔furosemid	pojačan hipotenzivni učinak, povećan rizik nefrotoksičnosti ACEi	2	0,31
	loratadin↔alkohol	povećan rizik depresije CNS-a	2	0,31
	gliceriltrinitrat↔alkohol	pojačan vazodilatacijski učinak	2	0,31
	doksazosin↔β-blokator	povećan rizik ortostatske hipotenzije	2	0,31
	metformin↔furosemid	smanjen terapijski učinak metformina	2	0,31
	amlodipin↔kalcij	smanjen terapijski učinak amlodipina	2	0,31
	paroksetin↔benzodiazepini	povećan rizik nuspojava i toksičnosti paroksetina, posebno psihomotoričnog oštećenja	2	0,31
	gliceriltrinitrat↔amlodipin	pojačan hipotenzivni učinak	2	0,31
	digoksin↔furosemid	povećan rizik nuspojava i toksičnosti digoksina (zbog hipokalijemijskog i hipomagnezemijskog učinka furosemida)	2	0,31
	furosemid↔tramadol	povećan rizik nuspojava i toksičnosti furosemida	2	0,31
	ibuprofen↔prednizon	povećan rizik nuspojava i toksičnosti ibuprofena	2	0,31
	gliklazid↔furosemid	smanjen terapijski učinak gliklazida	2	0,31
	varfarin↔gliklazid	pojačan antikoagulacijski i hipoglikemijski učinak	2	0,31
	inzulin aspart↔HCT	smanjen terapijski učinak inzulina	2	0,31
	escitalopram↔kodein	povećan rizik nuspojava i toksičnosti escitaloprama, posebno psihomotoričnog oštećenja, povećan serotoninergički učinak i rizik serotoniniskog sindroma	2	0,31
	tramadol↔escitalopram	povećan rizik nuspojava i toksičnosti tramadola, povećan serotoninergički učinak i rizik serotoniniskog sindroma	2	0,31
	β-blokator↔digoksin	pojačan bradikardijski učinak	2	0,31
	β2-agonist↔ksilometazolin	pojačan simpatomimetički učinak	2	0,31

	tramadol↔sulpirid	povećan rizik nuspojava i toksičnosti sulpirida (pojačana dopaminska blokada, što povećava rizik neuroleptičnog malignog sindroma, te serotonergički učinak, što može dovesti do serotoniniskog sindroma), povećan rizik depresije CNS-a	2	0,31
	benzodiazepini↔maprotilin	povećan rizik depresije CNS-a	2	0,31
	bisoprolol↔klorpromazin	pojačan hipotenzivni učinak, smanjen metabolizam bisoprolola i klorpromazina	2	0,31
	klorpromazin↔maprotilin	pojačan antikolinergički učinak, pojačana depresija CNS-a, povećan rizik nuspojava i toksičnosti klorpromazina. Pojačana dopaminska blokada, što povećava rizik neuroleptičnog malignog sindroma. Pojačan serotonergički učinak, što može dovesti do serotoniniskog sindroma. Povećan rizik produljenja QTc intervala. Povećana koncentracija maprotilina (zbog inhibicije CYP2D6)	2	0,31
	amlodipin↔tamsulozin	pojačan hipotenzivni učinak	2	0,31
102.	escitalopram↔verapamil	povećana serumska konc. escitaloprama (zbog inhibicije CYP3A4)	1	0,15
	alkohol↔folkodin	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
	kodein↔moksonidin	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
	gliceriltrinitrat↔torasemid	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	ramipril↔torasemid	pojačan hipotenzivni učinak, pojačana nefrotoksičnost ACEi	1	0,15
	torasemid↔tramadol	povećan rizik nuspojava i toksičnosti torasemida	1	0,15
	escitalopram↔moksonidin	povećan rizik nuspojava i toksičnosti escitaloprama, posebno psihomotoričnog oštećenja	1	0,15
	željezo-II-fumarat↔lansoprazol	smanjena apsorpcija soli željeza	1	0,15
	ISDN↔indapamid	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	ISDN↔moksonidin	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	ISDN↔valsartan	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	mikofenolat mofetil↔pantoprazol	smanjena serumska konc. mikofenolat mofetila (aktivnog oblika- mikofenolne kiseline)	1	0,15
	prednizon↔ciklosporin	povećana serumska konc. aktivnih metabolita prednizona, smanjena ili povećana serumska konc. ciklosporina	1	0,15
	varfarin↔omega-3 kiseline	pojačan antikoagulacijski učinak	1	0,15
	varfarin↔prednizon	pojačan antikoagulacijski učinak	1	0,15

	magnezij↔felodipin	povećan rizik nuspojava i toksičnosti soli magnezija, pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	glimepirid↔indapamid	smanjen terapijski učinak glimepirida	1	0,15
	glimepirid↔HCT	smanjen terapijski učinak glimepirida	1	0,15
	atorvastatin↔kalcijev acetat, magnezijev subkarbonat	smanjena serumska konc. atorvastatina	1	0,15
	ciprofloksacin↔atorvastatin	povećana serumska konc. i distribucija ciprofloksacina u specifična tkiva (zbog inhibicije P-glikoprotein/ABCB1)	1	0,15
	ciprofloksacin↔diklofenak	povećana serumska konc. ciprofloksacina, pojačan neuroekscitacijski potencijal i potencijal za izazivanje napada	1	0,15
	ciprofloksacin↔telmisartan	pojačan aritmogeni učinak ciprofloksacina	1	0,15
	parikalcitol↔kalcijev acetat, magnezijev subkarbonat	povećan rizik nuspojava i toksičnosti parikalcitola	1	0,15
	telmisartan↔kalijev citrat, kalijev hidrogenkarbonat	pojačan hiperkalijemijski učinak	1	0,15
	ibuprofen↔venlafaksin	pojačan antiagregacijski učinak	1	0,15
	indapamid↔dimenhidrinat	poveća serumska konc. indapamida	1	0,15
	alkohol↔feksofenadin	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
	tramadol↔terbinafin	smanjen terapijski učinak tramadola (zbog inhibicije CYP2D6 smanjena konc. aktivnih metabolita tramadola)	1	0,15
	ibuprofen↔klortalidon	povećan rizik nefrotoksičnosti ibuprofena, smanjen terapijski učinak klortalidona	1	0,15
	digoksin↔indapamid	povećan rizik nuspojava i toksičnosti digoksina (zbog hipokalijemijskog i hipomagnezemijskog učinka indapamida)	1	0,15
	digoksin↔multivitamini, minerali	pojačan aritmogeni učinak digoksina	1	0,15
	digoksin↔HCT	povećan rizik nuspojava i toksičnosti digoksina (zbog hipokalijemijskog i hipomagnezemijskog učinka HCT)	1	0,15
	multivitamini,minerali↔HCT	pojačan hiperkalcijemijski učinak	1	0,15
	varfarin↔multivitamini, minerali	pojačan ili smanjen antikoagulacijski učinak	1	0,15
	pioglitazon↔indapamid	smanjen terapijski učinak pioglitazona	1	0,15
	simvastatin↔sitagliptin	povećan rizik miopatije i rabdomijalize	1	0,15
	ASA↔multivitamini, minerali	pojačan antiagregacijski učinak, smanjena serumska konc. multivitamina i minerala, smanjena spsorpcija vitamina C	1	0,15
	alkohol↔zolpidem	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15

lacidipin↔doksazosin	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
ASA↔paroksetin	pojačan antiagregacijski učinak	1	0,15
HCT↔kalcij	smanjena sekrecija kalcijevih soli, dugotrajna istovremena primjena može dovesti do metaboličke alkaloze	1	0,15
glimepirid↔ranitidin	povećana serumska konc. glimepirida	1	0,15
klorpromazin↔nitrazepam	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
tramadol↔itakonazol	povećana serumska konc. tramadola (zbog inhibicije CYP3A4)	1	0,15
alprazolam↔hioscin-butilbromid	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
kodein↔hioscin-butilbromid	povećan rizik depresije CNS-a, povećan rizik nuspojava i toksičnosti kodeina, posebice konstipacije i retencije urina	1	0,15
ISDN↔lacidipin	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
karvedilol↔ranitidin	povećana serumska konc. i distribucija ranitidina u specifična tkiva (zbog inhibicije P-glikoprotein/ABCB1)	1	0,15
ranitidin↔atorvastatin	povećana serumska konc. i distribucija ranitidina u specifična tkiva (zbog inhibicije P-glikoprotein/ABCB1)	1	0,15
digoksin↔ibuprofen	povećana serumska konc. digoksina	1	0,15
digoksin↔nifedipin	povećana serumska konc. digoksina	1	0,15
loratadin↔atorvastatin	povećana serumska konc. i distribucija loratadina u specifična tkiva (zbog inhibicije P-glikoprotein/ABCB1)	1	0,15
loratadin↔moksonidin	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
alendronat↔ASA	povećan rizik nuspojava i toksičnosti alendronata (GIT ulceracije)	1	0,15
kolekalciferol↔indapamid	pojačan hiperkalcijemijski učinak	1	0,15
tramadol↔alkohol	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
tramadol↔solifenacin	poveća rizik nuspojava i toksičnosti tramadola, povećan rizik konstipacije i retencije urina	1	0,15
gliklazid↔losartan	povećana serumska konc. gliklazida (zbog inhibicije CYP2C9)	1	0,15
digoksin↔sitagliptin	povećana serumska konc. digoksina	1	0,15
losartan↔kalij-citrat, kalij-hidrogenkarbonat	pojačan hiperkalcijemijski učinak	1	0,15
sitagliptin↔furosemid	smanjen terapijski učinak sitagliptina	1	0,15
varfarin↔losartan	povećana serumska konc. varfarina (zbog inhibicije CYP2C9)	1	0,15
atorvastatin↔kalcij	smanjena serumska konc. atorvastatina	1	0,15
lerkanidipin↔doksazosin	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15

	magnezij↔lerkanidipin	povećan rizik nuspojava i toksičnosti soli magnezija, pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	duloksetin↔lacidipin	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	duloksetin↔losartan	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	duloksetin↔ropinirol	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	inzulin aspart↔metformin	pojačan hipoglikemijski učinak	1	0,15
	salbutamol↔HCT	pojačan hipokalijemijski učinak	1	0,15
	ropinirol↔lacidipin	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	ropinirol↔HCT	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	ropinirol↔zolpidem	pojačan sedativni učinak	1	0,15
	teofilin↔alopurinol	povećana serumska konc. teofilina	1	0,15
	ACEi↔klortalidon	pojačan hipotenzivni učinak ACEi, povećan rizik nefrotoksičnosti ACEi	1	0,15
	alkohol↔desloratadin	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
	HCT↔desloratadin	povećana serumska konc. HCT	1	0,15
	azatioprin↔ramipril	pojačan mijelosupresivni učinak azatioprina	1	0,15
	alprazolam↔sulpirid	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
	kodein↔sulpirid	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
	HCT↔escitalopram	pojačan hiponatrijemijski učinak	1	0,15
	sulpirid↔HCT	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	kofein↔oksimetazolin	pojačan simpatomimetički učinak	1	0,15
	diazepam↔esomeprazol	povećana konc. diazepama (zbog inhibicije CYP2C19)	1	0,15
	salmeterol↔oksimetazolin	pojačan simpatomimetički učinak	1	0,15
	tamsulozin↔lacidipin	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	gliceriltrinitrat↔moksonidin	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
	inzulin aspart↔inzulin glargin	pojačan hipoglikemijski učinak	1	0,15
	inzulin glargin↔ASA	pojačan hipoglikemijski učinak (kod upotrebe više od 3g salicilata dnevno)	1	0,15
	inzulin glargin↔HCT	smanjen terapijski učinak inzulina	1	0,15
	ASA↔fluvoksamin	pojačan antiagregacijski učinak	1	0,15
	estradiol↔atorvastatin	povećana serumska konc. i distribucija estradiola u specifična tkiva (zbog inhibicije P-glikoprotein/ABCB1)	1	0,15
	fluvoksamin↔kodein	povećan rizik nuspojava i toksičnosti fluvoksamina, posebice psihomotoričnog oštećenja, pojačan serotoninergički učinak, što može dovesti do serotoniniskog sindroma	1	0,15
	escitalopram↔zolpidem	povećan rizik nuspojava i toksičnosti escitaloprama, posebice psihomotoričnog oštećenja	1	0,15
	levotiroksin↔escitalopram	smanjen terapijski učinak hormona štitnjače	1	0,15

losartan↔omeprazol	povećana serumska konc. losartana (zbog inhibicije CYP2C9)	1	0,15
klopidogrel↔ibuprofen	pojačan antiagregacijski učinak	1	0,15
alprazolam↔desloratadin	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
bisoprolol↔propafenon	povećana serumska konc. bisoprolola, propafenon posjeduje i neovisan β-blokatorski učinak	1	0,15
desloratadin↔propafenon	povećana serumska konc. i distribucija desloratadina u specifična tkiva (zbog inhibicije P-glikoprotein/ABCB1)	1	0,15
HCT↔desloratadin	povećana serumska konc. HCT	1	0,15
mesalazin↔piroksikam	pojačana nefrotoksičnost mesalazina	1	0,15
alprazolam↔klorpromazin	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
karbamazepin↔klorpromazin	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
karbamazepin↔maprotilin	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
karbamazepin↔zolpidem	povećan rizik depresije CNS-a karbamazepina, smanjena serumska konc. zolpidema	1	0,15
klorpromazin↔diazepam	povećan rizik depresije CNS-a	1	0,15
klorpromazin↔ramipril	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
klorpromazin↔trospij	pojačan antikolinergički učinak	1	0,15
glimepirid↔maprotilin	pojačan hipoglikemijski učinak	1	0,15
glimepirid↔kvetiapin	smanjen terapijski učinak glimepirida	1	0,15
maprotilin↔trospij	pojačan antikolinergički učinak	1	0,15
metoklopramid↔maprotilin	povećan rizik nuspojava i toksičnosti metoklopramida, što se može manifestirati simptomima kao kod serotoniniskog sindroma ili neuroleptičnog malignog sindroma	1	0,15
metoklopramid↔trospij	smanjen terapijski učinak metoklopramida	1	0,15
pioglitazon↔kvetiapin	smanjen terapijski učinak pioglitazona	1	0,15
kvetiapin↔bisoprolol	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
kvetiapin↔ramipril	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
kvetiapin↔trospij	pojačan antikolinergički učinak	1	0,15
gliceriltrinitrat↔indapamid	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
gliceriltrinitrat↔tamsulozin	pojačan hipotenzivni učinak	1	0,15
ISMN↔alkohol	pojačan vazodilatacijski učinak	1	0,15
mirtazapin↔tramadol	povećan rizik depresije CNS-a, povećan rizik nuspojava i toksičnosti tramadola, pojačan serotoninergički učinak, što može dovesti do serotoniniskog sindroma	1	0,15
valsartan↔HCT	pojačan hipotenzivni učinak, povećana serumska konc. HCT	1	0,15



Interakcije kategorije B zabilježene su kod 57% pacijenata. Kod te kategorije postoji mogućnost interakcija koje nisu klinički značajne i nije potrebna nikakva intervencija. Kod 25% pacijenata zabilježena je jedna interakcija kategorije B, kod 23% dvije, kod 6% tri, kod 2% četiri i kod 1% pet. Najčešća interakcija kategorije B je između blokatora kalcijevih kanala i NSAID pri čemu je smanjen antihipertenzivni učinak. Druga po učestalosti interakcija te kategorije je između paracetamola i kodeina, gdje dolazi do smanjene apsorpcije kodeina. Paracetamol i kodein su zajedno prisutni u kombiniranim analgeticima. Prikaz svih zabilježenih interakcija kategorije B nalazi se u tablici 34.

**Tablica 34. Interakcije kategorije B**

<i>Redni broj</i>	<i>Lijekovi koji ulaze u interakciju</i>	<i>Opis</i>	<i>Broj</i>	<i>%</i>
1.	blokatori kalcijevih kanala ↔ NSAID	smanjen antihipertenzivni učinak	33	32,35
2.	paracetamol ↔ kodein	smanjena apsorpcija paracetamola	14	13,73
3.	paracetamol ↔ tramadol	smanjena apsorpcija paracetamola	7	6,86
4.	β2-agonist ↔ kortikosteroid	pojačan hipokalijemijski učinak β2-agonista	5	4,90
5.	glimepirid ↔ NSAID	smanjen ili pojačan hipoglikemijski učinak	4	3,92
6.	vitamin C ↔ ASA	smanjena serumska konc. vitamina C	3	2,94
7.	gliceriltrinitrat ↔ ASA	povećana serumska konc. gliceriltrinitrata	2	1,96
	simvastatin ↔ lacidipin	povećana serumska konc. simvastatina	2	1,96
	β2-agonist ↔ solifenacin	povećan rizik produljenja QTc intervala	2	1,96
	diazepam ↔ kalcij	smanjena serumska konc. diazepamata	2	1,96
	β2-agonist ↔ ibandronatna kis.	povećan rizik produljenja QTc intervala	2	1,96
	indapamid ↔ lacidipin	povećan rizik produljenja QTc intervala	2	1,96
	β2-agonist ↔ mirtazapin	povećan rizik produljenja QTc intervala	2	1,96
14.	ibandronatna kis. ↔ mirtazapin	povećan rizik produljenja QTc intervala	1	0,98
	ciklosporin ↔ ramipril	povećan rizik nefrotoksičnosti ciklosporina	1	0,98
	varfarin ↔ pantoprazol	povećana serumska konc. varfarina	1	0,98

	didrogesteron↔rosuvastatin	povećana serumska konc. didrogesterona	1	0,98
	alprazolam↔kalcijev acetat, magnezijev subkarbonat	smanjena serumska konc. alprazolama	1	0,98
	diklofenak↔kalcijev acetat, magnezijev subkarbonat	smanjena apsorpcija diklofenaka	1	0,98
	klortalidon↔ginkgo	istovremena primjena može rezultirati hipertenzijom	1	0,98
	diazepam↔magnezij	smanjena serumska konc. diazepama	1	0,98
	levotiroksin↔furosemid	smanjeno vezanje hormona štitnjače na proteine plazme, što dovodi do porasta koncentracije slobodnih hormona štitnjače, a kasnije do smanjenja ukupne koncentracije hormona štitnjače	1	0,98
	ASA↔kalcij	smanjena serumska konc. salicilata	1	0,98
	digoksin↔alprazolam	povećana serumska konc. digoksina	1	0,98
	gliklazid↔ibuprofen	smanjen ili pojačan hipoglikemijski učinak	1	0,98
	levotiroksin↔esomeprazol	smanjena serumska koncentracija hormona štitnjače	1	0,98
	lacidipin↔salbutamol	povećan rizik produljenja QTc intervala	1	0,98
	alprazolam↔kalcij	smanjena serumska konc. alprazolama	1	0,98
	levotiroksin↔omeprazol	smanjena serumska koncentracija hormona štitnjače	1	0,98
	gliklazid↔perindopril	pojačan hipoglikemijski učinak	1	0,98
	gliklazid↔pirosikam	smanjen ili pojačan hipoglikemijski učinak	1	0,98
	diazepam↔metoklopramid	pojačana apsorpcija diazepama (kod i.v. primjene metoklopramida)	1	0,98
	glimepirid↔ramipril	pojačan hipoglikemijski učinak	1	0,98
	pioglitazon↔ramipril	pojačan hipoglikemijski učinak	1	0,98
	mirtazapin↔indapamid	povećan rizik produljenja QTc intervala	1	0,98

Zabilježena je i jedna interakcija kategorije A, između pantoprazola i ciklosporina. Čini se da tu nema poznate interakcije. Prikazana je u tablici 35.

**Tablica 35. Interakcije kategorije A**

<b>Redni broj</b>	<b>Lijekovi koji ulaze u interakciju</b>	<b>Opis</b>	<b>Broj</b>	<b>%</b>
1.	pantoprazol↔ciklosporin	čini se da nema poznate interakcije	1	100

U "Lexi- Comp Online" bazi ne nalaze se propifenazon, urapidil i polikrezulen koji nisu registrirani u SAD-u.

Propifenazon je analgetik i antipiretik, pirazon, inhibitor ciklooksigenaze, NSAID. Nalazi se u sastavu kombiniranih analgetika, Caffetina i Plivadona. Nema podataka u literaturi o njegovim interakcijama. Koristi ga 15 ispitanika.

Urapidil se koristi kao antihipertenziv, djeluje kao  $\alpha$ 1-antagonist i 5HT1a agonist. Prema SPC-u očekuje se pojačano antihipertenzivno djelovanje u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Istovremena primjena inhibitora fosfodiesteraze-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil) može uzrokovati simptomatsku hipotenziju. Antihipertenzivno djelovanje pojačava se kod unosa alkohola, prekomjernog gubitka tekućine (proljevanje, povraćanje), istovremenog uzimanja  $\alpha$ -blokatora, vazodilatatora ili drugih antihipertenziva. Cimetidin može povećati maksimalnu razinu urapidila u serumu za 15%. Ne preporučuje se istovremeno liječenje s ACEi, jer nema dovoljno podataka. Koristi ga jedan ispitanik.

Polikrezulen je topički hemostatik i antiseptik. Nalazi se u sastavu Faktu masti. Prema SPC-u nema poznatih interakcija. S obzirom na lokalnu primjenu ne očekuje se veći potencijal za nastanak interakcija. Koristi ga jedan ispitanik.

U "Lexi- Comp Online" bazi ne nalazi se ni promazin. Koristi ga dvoje ispitanika. Zbog očekivano slične farmakokinetike za analizu interakcija korišten je klorpromazin. Prema bazi podataka na stranici drugs.com, promazin ima ukupno 1116, a klorpromazin 1143 interakcije, od čega oba imaju 74 interakcije ozbiljne kategorije. Promazin ima 1003, a klorpromazin 1025 interakcija srednje kategorije. Promazin ima 39, a klorpromazin 44 manje značajnih interakcija.

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Demografski, obrazovni i socijalni podaci

U istraživanje je uključeno sto nasumično odabranih pacijenata koji su zadovoljili kriterije za uključivanje u istraživanje. Istraživanje je bilo presječno i opservacijsko. Provedeno je u Ljekarni Varaždinske županije, Ljekarni Ludbreg, Gundulićeva 1. 29 ispitanika bilo je muškog, a 71 ženskog spola. Prosječna dob ispitanika bila je  $63,00 \pm 10,48$  godina, iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Raspon životne dobi bio je 34-87 godina. 75% ispitanika su umirovljenici, 17% zaposlene, a 8% nezaposlene osobe. Takva struktura ispitanika je očekivana, s obzirom da starije osobe imaju više dijagnoza, te troše više lijekova, a i jedan od ulaznih kriterija za sudjelovanje u istraživanju je bio da pacijent prilikom posjeta ljekarni ima najmanje dva lijeka propisana na recept, tako da je u istraživanje uključen manji broj mlađih ispitanika koji najčešće boluju od akutnih bolesti i za koje im je najčešće propisan samo jedan lijek. Veći broj žena mogao bi se objasniti dužim očekivanim trajanjem života kod osoba ženskog spola, koji prema podacima Državnog zavoda za statistiku 2014. godine iznosi 80,5 godina, dok za osobe muškog spola iznosi 74,6 godina. Broj muškaraca na 100 žena u dobnoj skupini od 60 do 69 godina iznosi 87,2, u dobnoj skupini od 70 do 79 godina 68,1, a u dobnoj skupini iznad 80 godina 45,9 (44).

Što se tiče raspodjele po stručnoj spremi, najviše ispitanika, 46% ispitanika ima srednju stručnu spremu, a 39% su nekvalificirani radnici. Visoku stručnu spremu ima svega 4% ispitanika, što bi, zajedno s podatkom da je svega 17% ispitanika zaposleno moglo objasniti nisku stopu korištenja dodatka prehrani, zbog slabije educiranosti i niže platežne moći. Podaci su usporedivi s podacima Državnog zavoda za statistiku, prema kojem je po popisu

stanovništva iz 2011. samo osnovno obrazovanje ili manje imalo 30,8% stanovništva, a srednjoškolsko 52,6%. Prema bračnom statusu, 66% su oženjeni/udane, 27% udovac/udovica. Prema podacima popisa stanovništva iz 2011., 59,2% stanovništva starijeg od 20 godina čine udate žene i oženjeni muškarci. Udio mlađih dobnih skupina (od 20 do 39 godina) u ukupnom broju neudanih žena i neoženjenih muškaraca iznimno je visok i iznosi 73,3%. Stoga podatak da je čak 93% ispitanika u braku ili su udovci očekivan s obzirom na životnu dob (52).

Većina ispitanika, njih 63% ima dvoje djece, a 7% ispitanika nema djece. Prosječni broj djece po ispitaniku iznosi  $1,85 \pm 0,87$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm sd$ ). S obzirom na prosječnu životnu dob ispitanika, podaci su u skladu s podacima Državnog zavoda za statistiku.

Primjerice, 1958. godine broj djece po ženi iznosio je 2,38, a 2013. godine 1,52 (53).

## 5.2. Životne navike

Od životnih navika, prikupljeni su podaci o pušenju, konzumaciji alkohola i tjelesnoj aktivnosti.

Pušenje je preventabilni uzrok preuranjene smrti i pobola širom svijeta. Svake godine u svijetu umre preko 5 milijuna ljudi zbog bolesti uzrokovanih pušenjem. U Hrvatskoj se procjenjuje da od bolesti vezanih uz pušenje godišnje umire čak 12 000 do 14 000 ljudi.

Dokazana je uzročna povezanost između pušenja i karcinoma bronha i pluća, te infarkta miokarda i kronične opstruktivne plućne bolesti. Duhanski dim sadrži 4 000 kemijskih sastojaka, od kojih je oko 400 otrovnih i 43 kancerogenih (54).

U istraživanju, 82% ispitanika su nepušači, a 18% pušači. Zabrinjavajuće je da od 18 pušača čak njih 10 puši 20 i više cigareta dnevno. Prema rezultatima istraživanja u Hrvatskoj puši 31,1% stanovništva. 27,5% su svakodnevni pušači, a 3,6% povremeni pušači. Prema dobi,

udio pušača najveći je u dobnoj skupini 25-44 godine, 38,9%, slijedi dobna skupina 45-64 godine, 36,5%, 15-24 godina, 30,0%, te 65 i više godina, 11,5%. Dobiveni rezultat od 18% pušača je očekivan s obzirom na dob ispitanika. U Hrvatskoj prosječan broj cigareta popušanih tijekom jednog dana kod onih koji dnevno puše barem jednu cigaretu ili više, iznosi 15,9 (kod muškaraca 18,9, a kod žena 12,6). Od nepušača, 21% je izloženo duhanskom dimu u svom domu (55).

S obzirom na dokazanu štetnost pušenja, važna je provedba mjera za smanjenje učestalosti pušenja, čemu svoj doprinos mogu dati i ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni radnici.

Alkohol konzumira 55% ispitanika, većinom rijetko ili u manjim količinama. Dvoje ispitanika koristi alkohol redovito u većim količinama.

Dugoročne posljedice alkoholizma na zdravlje su ozbiljne. Jedan je od uzroka ciroze jetre, hepatitisa, čira na želucu te upale gušterače, kao i rizični čimbenik za kronični gastritis. On također pridonosi nastanku raka debelog crijeva, dojke, grkljana, jetre, jednjaka, usne šupljine i ždrijela, te psihičkih poremećaja. U muškaraca se može javiti feminizacija uz rast grudi (ginekomastija) i nepravilna funkcija testisa (neplodnost, impotencija) kao posljedice povećane razine ženskih hormona uzrokovane alkoholom.

U 10 vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj u 2010. godini su kronične bolesti jetre i ciroza, karcinom debelog crijeva, karcinom dojke, povišeni tlak i bolesti krvožilnog sustava. Brojne su i posredne posljedice alkoholizma u obliku prometnih i nesreća na radu, povećane stope kriminaliteta, te ostale negativne društvene posljedica (56). Alkohol je izravno odgovoran za oko 195 000 smrtnih slučajeva svake godine u EU, te preranu smrt i invaliditet u 12%

muškaraca i 2% žena. U SAD-u 18 000 000 alkoholičara košta državu 100 milijardi dolara, a godišnje umire 50 000 – 200 000 alkoholičara (57).

Važno je uzeti u obzir interakcije lijekova s alkoholom, pri čemu je kombinacija mnogih lijekova s alkoholom kontraindicirana. U 21,2% interakcija utvrđenih u istraživanju uključen je alkohol, a između ostalog, utvrđena je konzumacija alkohola s metforminom, lerkandipinom, sulpiridom i mirtazapinom, što su interakcije kategorije X.

S obzirom na životnu dob, tjelesna aktivnost 77% ispitanika procijenjena je kao umjerena, 22% slaba, a svega 1% značajna. Tjelesna aktivnost je iznimno važna u reguliranju tjelesne mase, njezina niska razina povezana je s razvojem debljine i niza s njom povezanih bolesti. Rezultati studije Hrvatska zdravstvena anketa iz 2003. godine pokazuju da je nedovoljno tjelesno aktivno 35,8% ispitanika, oko 44% muškaraca i 30% žena (58).

Tjelovježba je značajna u prevenciji i liječenju debljine, hiperlipidemije, blage arterijske hipertenzije, dijabetesa tipa 2, ateroskleroze. Tjelesno aktivni način življenja povezan je i s manjom učestalosti razvoja nekih zloćudnih bolesti, npr. karcinoma debelog crijeva kao i dojke u žena. Potvrna je uloga tjelovježbe u očuvanju gustoće kosti tijekom starenja, napose u žena, te time i u prevenciji razvoja osteoporoze. U obitelji s aktivnim načinom življenja rjeđe su bolesti ovisnosti o drogama, kao i o pušenju, te depresija. Važnim učinkom tjelovježbe smatra se održavanje funkcijskih tjelesnih sposobnosti u starijoj životnoj dobi (59).

### 5.3. Dijagnoze i potrošnja lijekova

Prosječni broj dijagnoza prema MKB klasifikaciji bolesti na propisanim receptima po ispitaniku iznosi  $3,74 \pm 2,00$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Najmanji broj dijagnoza po ispitaniku iznosi 1, a najveći 11.

Uvjerljivo najčešća dijagnoza zabilježena u istraživanju je arterijska hipertenzija, od koje boluje 77% ispitanika. Arterijska hipertenzija vodeći je rizični čimbenik za smrtnost u svijetu prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije. Jedan je od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice. Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu. Od njih godišnje umire 17,3 milijuna ljudi, od toga 4,3 milijuna u Europi, a u Hrvatskoj 24 800 (60). Prema podacima iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2015. godinu, analiza uzroka smrti prema spolu pokazuje da su ishemijska bolest srca i cerebrovaskularne bolesti vodeći uzroci smrti u oba spola (42).

Prema studiji EHUH dobi prilagođena prevalencija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj je 37,5% (61). S obzirom na strukturu ispitanika po životnoj dobi, utvrđena učestalost arterijske hipertenzije je očekivana, s obzirom da je učestalost arterijske hipertenzije u dobi iznad 65 godina 78,9% (62). U Hrvatskoj postoje regionalne razlike u prevalenciji arterijske hipertenzije. Najviša prevalencija je upravo u sjeverozapadnoj Hrvatskoj, gdje pripada i Ludbreg, te iznosi 43,5%. U sjeverozapadnoj Hrvatskoj zabilježen je i najviši prosječni indeks tjelesne mase (61). U Norveškoj je provedena 11-godišnja prospektivna studija koja je pokazala izrazitu povezanost između promjene indeksa tjelesne mase i vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga tlaka u oba spola, što je bilo najizraženije kod najstarijih ispitanika (63).



Po učestalosti nakon esencijalne hipertenzije slijede poremećaji metabolizma lipoproteina i ostale lipidemije, bol u leđima (dorzalgiya), ostali neurotski poremećaji, dijabetes melitus neovisan o inzulinu, gastritis i duodenitis.

Dijagnozu dijabetes melitus neovisan o inzulinu ima 16% pacijenata. Ukupan broj osoba sa šećernom bolešću Hrvatskoj 2010. godine iznosio je približno 316 000 od čega nešto preko 190 000 bolesnika ima otkrivenu bolest dok ih je gotovo 123 000 neotkriveno. U dobnoj skupini od 18 - 65 godina, prevalencija iznosi 6,1%, dok je u starijoj dobi daleko viša, između 15 i 20%, što s obzirom na prosječnu dob ispitanika odgovara podacima istraživanja (64).

Prema podacima iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2015. godinu, u CroDiab registru sveukupno je u 2015. bilo registrirano 260 092 osobe sa šećernom bolešću.

Regulacija glikemije bila je dobra ( $HbA1c < 6,5\%$ ) u 26,78%, granično zadovoljavajuća ( $6,5\% < HbA1c < 7,5\%$ ) u 33,26%, a loša ( $HbA1c > 7,5\%$ ) u 39,96% bolesnika uz prosječne vrijednosti (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija)  $HbA1c$   $7,46 \pm 1,51$ , glikemije natašte  $8,61 \pm 3,02$  te postprandijalne glikemije  $9,37 \pm 3,35$  (42).

Prosječni broj lijekova propisanih na recept po ispitaniku iznosi  $6,05 \pm 3,17$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm sd$ ). Najmanji broj propisanih lijekova na recept po pacijentu iznosi 2, što je bio jedan od ulaznih kriterija za sudjelovanje u istraživanju, a najveći 15. Vrijednosti su očekivane u usporedbi s drugim istraživanjima s obzirom na životnu dob ispitanika.

Primjerice, u studiji u Švedskoj 2008. godine, prosječni broj lijekova po pacijentu iznosio je 3,4, a u dobnoj skupini od 70-79 godina 5 (65). Studijom u Škotskoj na 300 000 pacijenata, utvrđeno je da je prosječni broj izdanih lijekova po pacijentu 2010. iznosio 4,4, što

predstavlja porast od 33% u odnosu na 1995. Udio pacijenata starijih od 65 godina koji koriste 10 i više lijekova 2010. iznosio je čak 16,4% (66).

To je u skladu s podacima dobivenim u Ljekarni Ludbreg, jer broj ispitanika koji koriste 10 i više lijekova iznosi 16%.

S obzirom da je esencijalna hipertenzija uvjerljivo najčešća dijagnoza, od koje boluje čak 77% ispitanika, ne iznenađuje da se na prva četiri mjesta po potrošnji lijekova na recept nalaze antihipertenzivi. Vodeći je blokator kalcijevih kanala amlodipin, kojeg koristi 31% ispitanika, slijedi hidroklorotiazid, koji dolazi samo u kombinacijama s drugim antihipertenzivima, a koristi ga 29% ispitanika. Na trećem mjestu nalazi se  $\beta$ -blokator bisoprolol kojeg koristi 26% ispitanika, a na četvrtom ACE inhibitor ramipril kojeg koristi 24% ispitanika. Prema izvješću HALMED-a za 2015. godinu u Republici Hrvatskoj prema izvanbolničkoj potrošnji na teret HZZO-a vodeći je ramipril, koji je u istraživanju na četvrtom mjestu, a amlodipin koji je u istraživanju najpropisivaniji je na razini Republike Hrvatske na drugom mjestu. Pomalo je iznenađujuće da je bisoprolol u istraživanju na trećem mjestu po potrošnji, dok je na razini Hrvatske tek na četrnaestom mjestu (4).

Velik broj randomiziranih ispitivanja antihipertenzivnih terapija, potvrđuju zaključak smjernica ESH/ESC iz 2003. godine da su glavni učinci antihipertenzivnog liječenja prvenstveno posljedica snižavanja arterijskoga tlaka te da su uvelike neovisni o primijenjenim lijekovima, te da tiazidski diuretici, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora mogu odgovarajuće sniziti arterijski tlak te značajno i učinkovito smanjiti učestalost kardiovaskularnih ishoda (67).

Stoga su svi ovi lijekovi prikladni za početak i održavanje antihipertenzivnog liječenja, ili kao monoterapija ili u nekim međusobnim kombinacijama. Svaka od predloženih

antihipertenzivnih skupina može imati određena specifična svojstva, prednosti i ograničenja, a izbor terapije značajno ovisi o komorbiditetima (68).

Među prvih 10 najčešće korištenih lijekova nalaze se benzodiazepini: alprazolam i diazepam.

Alprazolam koristi 24%, a diazepam 21% ispitanika. Prema izvješću HALMED-a diazepam je na trećem mjestu, a alprazolam na sedmom mjestu po izvanbolničkoj potrošnji (4). Od ostalih benzodiazepina, oksazepam koristi 3%, nitrazepam 2%, a flurazepam 1% ispitanika.

To je ukupno izuzetno veliki broj, u skladu s podatkom da u Hrvatskoj više od polovine izvanbolničkih pacijenata starijih od 65 godina dobiva benzodiazepine, te se može zaključiti da je njihovo propisivanje neracionalno (69). Stariji pacijenti su izrazito osjetljivi na benzodiazepine i trebalo bi ih izbjegavati prema Beersovim kriterijima. Produljena primjena dovodi do razvoja ovisnosti, te brojnih nuspojava koje se najviše očituju na središnjem živčanom sustavu, npr. nemir, somnolencija, umor, kognitivne smetnje, teškoće u koncentraciji. Kronično uzimanje benzodiazepina u starijih povezano je s povećanim rizikom od padova i prometnih nesreća. Posebno je zabrinjavajuće što se oni često koriste dugi vremenski period bez jasne indikacije. Najčešće dijagnoze za koje se oni propisuju su vrlo općenite i nejasne: ostali neurotski poremećaji i ostali anksiozni poremećaji. Istovremeno, potrošnja antidepresiva je niska. Najpropisivaniji antidepresiv je escitalopram kojeg koristi 7% pacijenata, te se nalazi na 25. mjestu po potrošnji. Paroksetin i venlafaksin koristi 3% pacijenata, te se nalaze na 48. mjestu. Neracionalna primjena benzodiazepina najčešće je posljedica nedijagnosticirane i neliječene depresije. To je u skladu i s činjenicom da se depresija nedovoljno često dijagnosticira, posebno u osoba starije životne dobi (70).

Među prvih deset najčešće korištenih lijekova nalaze se i NSAID, ibuprofen i diklofenak.

Ibuprofen koristi 24%, a diklofenak 18% pacijenata. Prema izvješću HALMED-a na razini

Republike Hrvatske njihova je potrošnja također visoka. Ibuprofen se nalazi na desetom, a diklofenak na petnaestom mjestu po izvanbolničkoj potrošnji (4).

NSAID se često propisuju, jer predstavljaju simptomatsko liječenje za veliki broj indikacija.

Indicirani su kod osteortritisa, reumatoidnog artritisa, upalnih artritisa, gihta, febriliteta, menstrualnih bolova, glavobolja, zubobolja, migrena, postoperativnih bolova, boli kod onkoloških pacijenata, ozljeda te renalnih i žučnih kolika (71).

Povećanjem duljine korištenja NSAID povećava se broj neželjenih reakcija nuspojava, te neželjenih interakcija s drugim lijekovima. Najčešće su gastrointestinalne nuspojave, a također dovode do povišenja kardiovaskularnog rizika. Zato je preporuka da se uzimaju kroz najkraće moguće vrijeme, u najmanjoj mogućoj učinkovitoj dozi, uz vođenje računa o gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizicima, te bubrežnoj funkciji (72).

Pri tome je važno imati na umu da se neki NSAID (acetilsalicilna kiselina, ibuprofen u dozi od 200 i 400 mg, naproksen u dozi od 225 i 275mg) izdaju bez liječničkog recepta.

Po preporukama, pacijentima koji uzimaju NSAID, a imaju visoki rizik za gastrointestinalne bolesti, potrebno je propisati i inhibitor protonске pumpe. To su ispitanici koji u anamnezi imaju vrijed ili krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, osobe koje u terapiji imaju acetilsalicilnu kiselinu u svim dozama, varfarin, kortikosteroide, te SSRI (73).

Vrijed u anamnezi ima dvoje pacijenata, acetilsalicilnu kiselinu u različitim dozama koristi 35, varfarin 7, oralne kortikosteroide 3, a SSRI 11 pacijenata. Inhibitore protonске pumpe koristi 22% pacijenata, te se može zaključiti da se inhibitori protonске pumpe ne propisuju dovoljno kod rizičnih pacijenata.

Dobiveni podaci o korištenju antidijabetika podudaraju se sa izvješćem HALMED-a za 2015. godinu s obzirom da je redoslijed prva tri najčešće korištena antidijabetika isti. Na prvom mjestu nalazi se metformin, na drugom glimepirid, a na trećem gliklazid (4).

Statine koristi 31% ispitanika. Dijagnozu različitih oblika hiperlipidemije ukupno ima 23% ispitanika. Veća potrošnja statina posljedica je toga što mnogi ispitanici boluju od dijabetesa i različitih kardiovaskularnih bolesti kod kojih je njihova primjena indicirana. Najčešće se koristi atorvastatin, kojeg koristi 12% ispitanika i nalazi se na 15. mjestu, a slijede rosuvastatin kojeg koristi 10% ispitanika, na 19. mjestu, te simvastatin kojeg koristi 9% ispitanika na 20. mjestu. Redoslijed se podudara sa izvješćem HALMED-a za 2015. godinu (4). Studije primarne (WOSCOPS, ASCAPS/TexCAPS, CARDS, ASCOT-LLT) i sekundarne (4S, CARE, LIPID, PROSPER) prevencije pokazale su da primjena statina značajno smanjuje pojavnost kardiovaskularnih incidenata, koronarnu i ukupnu kardiovaskularnu smrtnost (74). Preporuča se liječiti hiperlipidemiju u bolesnika starije životne dobi na isti način kao u mlađim dobnim skupinama. U tom smislu primjena statina može biti učinkovita, sigurna i isplativa (75).

Zanimljivo je da u istraživanju svega 6% pacijenata koristi furosemid, što ga svrstava na 31. mjesto po potrošnji. Istovremenu, prema izvješću HALMED-a za 2015. godinu on je na 5. mjestu (4). To bi se moglo objasniti time da ga uglavnom koriste stariji i teži bolesnici, s dijagnozom zatajenja srca, koji najčešće ne podižu lijekove osobno, te zbog dizajna istraživanja nisu uključeni.

Antibiotike koristi svega 3% pacijenata, 1% amoksicilin s klavulanskom kiselinom, 1% ciprofloksacin i 1% fenoksimetilpenicilin. Prema izvješću HALMED-a potrošnja u općoj populaciji je znatno veća (4). Razlog tome je dizajn istraživanja, gdje zbog ulaznog kriterija da

prilikom posjeta ljekarni pacijent mora imati najmanje dva lijeka propisana na recept, mnogi pacijenti s akutnim bolestima kojima je propisan antibiotik, nisu uključeni.

## **5.4. Bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani**

U skupinu bezreceptnih lijekova svrstani su svi oni lijekovi kojima je HALMED u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet odobrio način izdavanja bez recepta. U međunarodnoj nomenklaturi ovi lijekovi se označavaju kao OTC (Over The Counter) lijekovi. Prema mjestu izdavanja mogu se izdavati samo u ljekarni (BR) ili u ljekarni i specijaliziranoj prodavaonici lijekova (BRX). Ovi lijekovi moraju biti nepromjenjive farmaceutske kakvoće, dokazane djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene kao i lijekovi koji se izdaju na recept. Promet OTC lijekova izražen u DDD/1000/dan tijekom razdoblja od 2010. do 2014. godine iznosio je između 6 % i 10% ukupne potrošnje lijekova, dok je ukupni promet OTC lijekova izražen u kunama prema veleprodajnoj cijeni iznosio između 6% i 8% ukupne potrošnje lijekova. U 2010. godini ukupna prodaja OTC lijekova iznosila je oko 329 milijuna kuna, a u 2014. godini oko 444 milijuna kuna. Kao razlog ovom povećanju može se navesti da se radi o povećanom broju bezreceptnih lijekova kao i činjenici da su pojedini lijekovi ili njihovi oblici odnosno jačine prešli iz receptnog u bezreceptni status (76). Prema podacima AESGP-a tržište bezreceptnih lijekova u Republici Hrvatskoj iznosilo je 2015. godine 58,9 milijuna eura. Za usporedbu, u Sloveniji je iznosilo 51,04 milijuna eura, u Austriji 801,6 milijuna eura, a u Njemačkoj 6,412 milijardi eura. Ako usporedimo navedene podatke s brojem stanovnika pojedinih zemalja, vidljivo je da u Hrvatskoj postoji znatni prostor za rast. U Hrvatskoj je godišnja potrošnja bezreceptnih lijekova po stanovniku 14,1 eura, u Sloveniji 24,7 eura, u Njemačkoj 78,0 eura, a u Austriji 91,4 euro (77,78).

Samoliječenje bezreceptnim lijekovima ima važnu ulogu u zdravstvenom sustavu zbog određenih prednosti za pacijenta i zdravstvene djelatnike. Omogućuje pacijentima veću samostalnost u donošenju odluka o brizi za svoje zdravlje i liječenju lakših oboljenja. Samoliječenje također ima prednosti za zdravstveni sustav jer doprinosi racionalnijem korištenju potencijala zdravstvenih radnika i njihovih vještina, povećava dostupnost lijekova, te može doprinijeti smanjenju proračunskih izdataka za lijekove na recept. Pri tome se često javljaju terapijski problemi, te je kao što je pokazala i studija provedena u Danskoj, ključna uloga ljekarnika u savjetovanju i pravilnom izboru bezreceptnih lijekova, te rješavanju terapijskih problema u samoliječenju (14).

Bezreceptne lijekove (OTC) koristi 68% ispitanika, najviše po jedan lijek. Prosječni broj bezreceptnih lijekova korištenih po ispitaniku iznosi  $1,09 \pm 0,97$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Podatak se ne odnosi na trenutno korištene lijekove, nego na lijekove koje pacijenti povremeno koriste. Najviše se koriste analgetici koje koristi 49% ispitanika. U toj skupini najviše se koriste kombinirani analgetici koje ukupno koristi 15% ispitanika, slijede paracetamol te ibuprofen koje koristi 14% ispitanika, te acetilsalicilna kiselina koju koristi 6% ispitanika. Druga skupina po korištenju su antiagregacijski lijekovi, odnosno acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg koju koristi 29% ispitanika. Ako promatramo potrošnju isključivo po djelatnoj tvari, neovisno o dozi i obliku, vodeća je acetilsalicilna kiselina, što odgovara i izvješću HALMED-a iz 2015. godine. Na drugom mjestu nalazi se ibuprofen, koji je po izvješću HALMED-a na trećem mjestu, a na trećem je paracetamol koji je po izvješću HALMED-a na četvrtom mjestu. U izvješću HALMED-a na drugom mjestu nalazi se askorbinska kiselina, koja je u istraživanju korištena svega u četiri preparata, ne kao samostalna djelatna tvar, već u sklopu kombiniranih lijekova za prehladu i gripu.

Važno je razlikovati bezreceptne lijekove od dodataka prehrani. Dodaci prehrani, za razliku od lijekova, ne služe liječenju već samo pomažu u održavanju zdravlja. Dodaci prehrani su pripravci proizvedeni iz koncentriranih izvora hranjivih tvari ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom koji imaju svrhu dodatno obogatiti uobičajenu prehranu u cilju održavanja zdravlja, ali nisu namijenjeni liječenju bolesti. Stoga oni ne prolaze postupak odobravanja poput lijekova i nisu u nadležnosti HALMED-a.

Dodaci prehrani regulirani su zakonodavstvom o hrani te se kontrola njihove kvalitete prvenstveno odnosi na analizu zdravstvene, odnosno sanitarne ispravnosti, ali ne i na dokazivanje djelotvornosti, kao što je to slučaj kod lijekova. Prije stavljanja na tržište svaki proizvod mora proći kontrolu zdravstvene ispravnosti u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo te registraciju u Ministarstvu zdravstva. Praćenje nuspojava na dodatke prehrani nakon njihova stavljanja na tržište nije obvezno, dok za sve lijekove, uključujući one s bezreceptnim statusom, postoji razvijen sustav obveznog prijavljivanja i praćenja nuspojava i nakon što se već nalaze na tržištu, što znači da je sigurnost njihove primjene pod kontinuiranim nadzorom (79). Procjenjuje se da je svjetsko tržište dodataka prehrani 2012. godine iznosilo 82 milijarde dolara, od čega je 28% činio udio SAD-a (80).

U istraživanju je utvrđeno da se dodaci prehrani rijetko koriste. Koristi ih svega 23% ispitanika, tako da je prosječni broj korištenih dodataka prehrani po ispitaniku  $0,35 \pm 0,716$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm sd$ ). Rijetko korištenje posljedica je niže platežne moći i niže obrazovne strukture ispitanika. Najviše se koriste preparati magnezija, koje koristi 12% ispitanika. Slijede multivitamini i multiminerali, koje koristi 4% ispitanika, te omega-3 masne kiseline i vitamin C, koje koristi 3% ispitanika. Magnezij je izuzetno važan mineral koji u organizmu sudjeluje u brojnim biokemijskim procesima. Neophodan je za pravilno



funkcioniranje živčanog sustava, izgradnju kostiju, zubi i mišića. Smanjuje osjećaj umora i iscrpljenosti. Odobrene zdravstvene tvrdnje za magnezij su: ima ulogu u procesu dijeljenja stanica, doprinosi normalnoj psihološkoj funkciji, doprinosi normalnom funkcioniranju živčanog sustava, doprinosi smanjenju umora i iscrpljenosti, doprinosi normalnom metabolizmu stvaranja energije, doprinosi ravnoteži elektrolita, doprinosi održavanju normalnih kostiju i zubi, doprinosi normalnoj sintezi proteina, doprinosi normalnoj funkciji mišića (81).

## 5.5. Terapijski problemi

Po ispitaniku je prosječno identificirano  $6,66 \pm 2,41$  terapijskih problema, iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Minimalni broj terapijskih problema po ispitaniku iznosi 2, a maksimalni 12. Ukupno najčešći terapijski problem su interakcije lijekova koje su prisutne kod 99% ispitanika, a zabilježeno je čak 891 interakcija različitog stupnja značaja. Najčešće su zabilježene interakcije između dva lijeka koji se propisuju na recept, 56,1%, slijede interakcije između receptnog i bezreceptnog lijeka, 17,5%, te interakcije između receptnog lijeka i alkohola, 15,7%. Zanimljivo je da je ukupno u 21,2% interakcija uključen alkohol. U tom kontekstu, u praksi se često alkohol zanemaruje, a taj podatak ukazuju na potrebu njegovog uzimanja u obzir kao supstance koja često ulazi u interakcije, te prikladnog savjetovanje pacijenata. U skupini problema u odabiru lijeka, koja uključuje 7 vrsta terapijskih problema, zabilježen je najveći broj terapijskih problema, njih 225, te drugi najčešći terapijski problem, korištenja neprikladnog lijeka, prisutno kod 71% ispitanika. Zbog korištenja različite metodologije i različitih sustava za praćenje terapijskih problema, rezultate različitih studija provedenih u javnim ljekarnama međusobno je teško uspoređivati. Međutim, sve studije pokazuju da se u javnim ljekarnama može identificirati veliki broj terapijskih problema,

optimizirati terapija, povećati kvaliteta života pacijenata, te ostvariti financijske uštede za zdravstveni sustav. U većini studija također su najčešće utvrđeni terapijski problem bile interakcije lijekova.

Neprikladni lijek koristi 71% ispitanika. U najvećem broju slučajeva razlog neprikladnosti su interakcije stupnja značaja D i X. Ostali razlozi su nepridržavanje terapijskih smjernica, neprikladnost lijeka uz određene pridružene bolesti, npr. neselektivni  $\beta$ -blokatori kod dijabetesa, jer mogu maskirati simptome hipoglikemije,  $\beta$ -blokatori uz terapiju  $\beta$ -agonistima, fenofibrat kod bolesnika s teškom kroničnom bolesti bubrega, neprikladni izbor lijeka za pojedinu indikaciju, npr. dugotrajno korištenje benzodiazepina, što je neprikladno kod starijih osoba po Beersovim kriterijima, a najvjerojatnije je potreban antidepresiv, neprikladno propisan doksazosin za dijagnozu esencijalne hipertenzije, što je po Beersovim kriterijima neprikladno zbog rizika ortostatske hipertenzije, neprikladno propisan ranitidin, kad je za gastroprotekciju kod korištenja NSAID potreban IPP, neprikladni izbor lijeka kad je prisutna interakcija, a moguće ju je izbjeći, npr. zamjenom simvastatina sa rosuvastatinom, izbjegava se interakcija s amlodipinom, pogrešan izbor OTC lijekova, itd.

Medikacija bez jasne indikacije koristi se kod 34% ispitanika. Najčešće se odnosi na anksiolitike koji se koriste dugotrajno za općenite i nejasne indikacije, kao što su ostali anksiozni poremećaji i ostali neurotski poremećaji, a najvjerojatnije se radi o neprepoznatoj depresiji, te acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg, gdje pacijenti nemaju indikaciju za primjenu. Indikacije su sekundarna prevencija srčanog udara u bolesnika s srčanim udarom u povijesti bolesti, sekundarna prevenciju moždanog udara u bolesnika s moždanim udarom u povijesti bolesti, te sprečavanje tromboembolije nakon operativnih ili intervencijskih zahvata

na krvnim žilama. Ostali primjeri su mupirocin propisan za dijagnozu tinea stopala, te upitne indikacije za zolpidem.

Dupliciranje lijekova prisutno je kod 22% ispitanika. Primjeri su dupliciranje lijekova protiv bolova (NSAID i tramadol/paracetamol, istovremeno), istovremeno korištenje različitih NSAID, istovremeno korištenje hidroklorotiazida i indapamida, te istovremeno korištenje različitih anksiolitika. Takvim kombinacijama znatno se ugrožava sigurnost pacijenata, povećava rizik nuspojava te povećavaju troškovi.

Neotkrivena indikacija zabilježena je kod 3% ispitanika. Po svim pokazateljima, u jednom slučaju, vjerojatno je riječ o neprepoznatoj depresiji. U jednom slučaju, povišena je razina triglicerida i kolesterola, a nije propisana terapija, premda je ona po smjernicama indicirana. Također, jedna pacijentica vjerojatno boluje od Hashimoto bolesti, a nema propisanu terapiju.

Previše lijekova za istu indikaciju prisutno je kod 5% ispitanika. U četiri slučaja je riječ o antihipertenzivima. Tri ispitanika koriste po 5 djelatnih tvari s antihipertenzivnim djelovanjem, a jedan četiri, od kojih ni jedna nije u maksimalnoj dozi. U jednom slučaju pacijentica ima propisano 6 lijekova za dijagnozu nespecificirane organske psihoze. Ukupno koristi 14 lijekova, među kojima je prisutno 46 interakcija, od čega 43 klinički značajne (3 kategorije X, 14 kategorije D i 26 kategorije C), što je očiti primjer polipragmazije.

Kod 28% ispitanika, potrebno je uključiti dodatni lijek za prevenciju ili sinergističko djelovanje. Tu se najčešće radi o potrebi propisivanja IPP za gastroprotekciju kod rizičnih pacijenata na dugotrajnoj terapiji NSAID te o potrebi uvođenja antidepresiva kod pacijenata koji su neodgovarajuće dugotrajno liječeni anksioliticima. U jednom slučaju možda bi za

dijagnozu osteoporoze, uz kolekalciferol trebalo uvesti i bisfosfonat, te za dijagnozu shizofrenije antipsihotik, a propisan je samo alprazolam. Također, kod jedne pacijentice s dijagnozom KOPB-a vjerojatno bi trebalo u terapiju uključiti dugodjelujući bronhodilatator. Kod jednog pacijenta, moglo bi se razmisliti i o uvođenju disulfirama u terapiju, a kod drugog je vjerojatno potreban statin. Kod jednog pacijenta bi uz terapiju željezom bilo dobro uvesti i C vitamin, posebice što boluje i od parodontoze.

Neprikladna kombinacija lijek-lijek, lijek-alkohol, lijek-dodatak prehrani prisutna je kod 62% ispitanika. Tu su uključeni svi ispitanici kod kojih su zabilježene interakcije kategorije X i D.

Premala doza lijeka zabilježena je kod 15% ispitanika. Najčešći primjer je preniska propisana doza bisoprolola za indikaciju hipertenzije (1,25 ili 2,5 mg, a prema SPC-u doza za tu indikaciju je barem 5 mg). Također, zabilježena je preniska doza karvedilola za indikaciju hipertenzije (3,125 mg, a preporučena početna doza je 12,5 mg, pa povećanje) Zabilježena je i preniska doza verapamila (80 mg+80 mg pp., a preporučeno je 120-480 mg, podijeljeno u 3 ili 4 doze.), preniska doza paroksetina, urapidila, te amlodipina. Zabilježen je slučaj korištenja preniske doze duloksetina kod dijagnoze boli kod dijabetičke polineuropatije, gdje pacijentica koristi 30 mg, a trebala bi 60 mg.

Prevelika doza lijeka zabilježena je kod 5% ispitanika. Odnosi se na prekoračenje maksimalne dnevne doze moksonidina od 0,6 mg, prekoračenje maksimalne dnevne doze metformina od 3 g, prekoračenje maksimalne dnevne doze felodipina s ramiprilom, koja iznosi 5+5 mg, prekoračenje maksimalne dnevne doze tramadola od 400 mg, jer pacijentica ne boluje od tumora.

Kod 31% ispitanika lijek se ne uzima dovoljno često. Poznat je problem slabe adherencije, posebno kod kroničnih bolesti. Pacijenti često sami odlučuju prekinuti uzimanje pojedinog lijeka ili ga uzimaju povremeno, a ne kako je propisano, te rade svoje proizvoljne sheme doziranja. U istraživanju je između ostalih zabilježeno nedovoljno često uzimanje metformina, rosuvastatina, pantoprazola, salmeterola, lizinopрила s hidroklorotiazidom, moksonidina, alopurinola, indapamida, valsartana s hidroklorotiazidom, perindopрила s indapamidom, fursemida, ramipрила s amlodipinom, karvedilola, lacidipina, mometazona, esomeprazola, omeprazola, pioglitazona, ISMN.

Lijek uzima češće nego je potrebno 1% ispitanika. Radi se o redovitom uzimanju ISDN navečer, svaki drugi dan, a trebalo bi se samo po potrebi kod akutnog napada angine pectoris.

Nema praćenja uzimanja lijeka kod 6% ispitanika. Radi se o ispitanicima gdje je stalno praćenje neophodno. Ne prate se dovoljno važni parametri, poput razine kalija u krvi, bubrežna funkcija, jetreni enzimi, INR, konc. metildigoksina i sl.

Kod 1% ispitanika, problemi u farmakokinetici zahtjevaju prilagodbu doze. Radi se o pacijentu na peritonejskoj dijalizi. Preporučeno doziranje ciprofloksacina kod bolesnika na peritonejskoj dijalizi (gdje je serumski kreatinin  $\geq 169 \mu\text{mol/l}$ , a kod pacijenta je  $450 \mu\text{mol/l}$ ) je 250-500 mg svaka 24h, a propisano je doziranje 500 mg svakih 12 sati.

Lijek se uzima predugo kod 30% ispitanika. To se najčešće odnosi na redovito dugotrajno korištenje benzodiazepina i zolpidema, koji se u pojedinim slučajevima koriste i više od 15 godina. Primjena benzodiazepina trebala bi biti ograničena na 12 tjedana, a zolpidema na 4 tjedna. Jedna pacijentica također dugotrajno, redovito koristi 20% mometazon u Belobazi.

Dugotrajnu primjenu kortikosteroida treba izbjegavati jer može rezultirati sekundarnom adrenalnom insuficijencijom.

Zloupotreba lijeka zabilježena je kod 2% ispitanika. Odnosi se na prekomjerno dugotrajno korištenje Caffetina. Zbog kodeina izaziva ovisnost, nije namijenjen liječenju kroničnih bolova, te je njegova primjena ograničena na 3 dana. U istraživanju je ustanovljeno da jedna pacijentica redovito koristi Caffetin preko 50 godina. Problem razvijanja ovisnosti na kodein prepoznat je u regulatornim agencijama mnogih država. Tako je primjerice Australija odlučila da će se od 1. veljače 2018. godine svi lijekovi koji sadrže kodein izdavati isključivo na liječnički recept. Slična praksa počela se primjenjivati i u SAD-u, mnogim europskim državama, Japanu, Hong Kongu i Ujedinjenim Arapskim Emiratima. (82) Važna je uloga ljekarnika upozoriti pacijente na mogućnost razvoja ovisnosti prilikom izdavanja lijekova koji sadrže kodein.

Neprikladno vrijeme uzimanja lijeka zabilježeno je kod 14% ispitanika. Zabilježen je primjer lerkanidipina koji je propisan i koristi se navečer, a trebao bi se uzimati ujutro, 15 minuta prije doručka. Isti je slučaj i kod lacidipina kojeg se također preporuča uzimati ujutro. Simvastatin je potrebno uzimati navečer iza zadnjeg obroka, a jedna pacijentica koristi ga ujutro. Bisoprolol s hidroklorotiazidom bi također trebalo uzimati ujutro. Zabilježeni su i slučajevi pogrešnog vremena doziranja ISMN. Propisan oblik trebao bi se uzimati 2x1 s razmakom 7-8h, zbog izbjegavanja razvoja tolerancije na nitrate, a pacijenti ga koriste redovito ujutro i po potrebi navečer. Zabilježeno je i pogrešno vrijeme uzimanja doksazosina, koji se za dijagnozu hipertenzije treba koristiti u jednokratnoj dnevnoj dozi, a pacijent koristi podijeljeno u dvije. Ostali primjeri su pogrešno vrijeme uzimanja montelukasta, koji se treba uzimati navečer, a pacijentica ga uzima ujutro, pogrešno vrijeme uzimanja pantoprazola,

omeprazola i esomeprazola koji se uzimaju u bilo koje doba dana nevezano za obrok, umjesto da je prva doza ujutro natašte, a druga, ako je propisana, navečer. Latanoprost je potrebno uzimati navečer, a zabilježen je slučaj gdje ga pacijent koristi u podne. Preporuka za doziranje glimepirida je uzeti dnevnu dozu neposredno prije ili tijekom glavnog obroka, a koristi se 3x1, neovisno o obroku.

Neprikladni interval doziranja utvrđen je kod 42% ispitanika. Najčešće se odnosi na antihipertenzive koji su propisani 2x1, a preporučeno doziranje prema SPC-u je 1x1. Takvo nepravilno doziranje utvrđeno je kod verapamila s trandolaprilom, felodipina s ramiprilom, amlodipina s ramiprilom, lacidipina, amlodipina, losartana s hidroklorotiazidom, indapamida, lizinopрила, perindopрила, ramipрила, enalapрила, bisoprolola, nebivolola. Osim toga utvrđen je i pogrešan interval doziranja teofilina, gdje se koristi 1x1, a prema SPC-u je uobičajno 2x1. Također, prisutno je i pogrešno doziranje ISMN, gdje se pacijenti ne drže preporuke o uzimanju druge doze 7-8h nakon prve. Escitalopram treba koristiti u jednoj dozi, a ne dvije. Glimepirid bi se trebao uzimati u jednoj dozi s glavnim obrokom.

Pacijent ne može uzeti lijek kako je propisano u 3% slučajeva. U jednom slučaju problem je što tablete s prilagođenim oslobađanjem felodipina s ramiprilom nisu predviđene za raspolavljanje, kako je propisano. U drugom slučaju propisano je raspolavljanje tablete moksonidina koji je u obliku film tableta koje nisu predviđene za raspolavljanje. U trećem slučaju pacijent raspolavlja tablete ISMN, koje također nisu predviđene za raspolavljanje.

Logistički i administrativni problemi prisutni su kod 59% ispitanika. Odnose se na nepotpune, neusklađene i netočne podatke na receptima. Primjeri su: pogrešna dijagnoza, gdje propisani lijek nema nikakve veze s dijagnozom koja je navedena na receptu, nejasne i

nepotpune upute o doziranju, poput "po uputi", "kapi za oči", "izvana" i sl., doziranja koja se razlikuju od usmene upute liječnika (ukoliko pacijent koristi ispravno), doziranja koja nisu usklađena s posljednjim uputama specijalista ili nepotpuno propisane složenije sheme doziranja (levotiroksin, varfarin). Ta skupina problema je učestala, te predstavlja veliki rizik za sigurnost pacijenata.

Interakcije lijekova prisutne su kod 99% ispitanika, te se radi o uvjerljivo najčešćem terapijskom problemu. Ukupno je zabilježeno 891 interakcija. Prosječni broj interakcija po ispitaniku iznosi  $8,91 \pm 7,20$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Najmanji broj interakcija po ispitaniku iznosi 0, a najveći čak 46. Prema stupnju kliničke značajnosti, najveći broj interakcija, njih 650 (72,9%) pripada u kategoriju C, gdje postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potreban je nadzor pacijenta. 120 interakcija (13,5%) pripada u kategoriju D, gdje postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potrebno je razmotriti promjenu terapije. 18 interakcija (2,0%) su kontraindikacije (kategorija X). U 8 od 18 zabilježenih interakcija kategorije X radi se o interakciji metformina i alkohola, pri čemu je povećan rizik laktacidoze. U najvećem broju zabilježenih interakcija sudjeluju antihipertenzivi, NSAID, alkohol, ASA. To je i očekivano s obzirom na učestalost korištenja. Interakcije kategorije X zabilježene su kod 14% ispitanika, kategorije D kod 58%, kategorije C kod 98% ispitanika, kategorije B kod 57% ispitanika, a kategorije A kod 1% ispitanika. Ako promatramo interakcije od većeg kliničkog značaja (kategorije X, D i C), takve interakcije prisutne su kod 99% ispitanika. Rezultat je nešto veći nego u ostalim istraživanjima, primjerice istraživanju koje su proveli Bačić-Vrca i suradnici 2010., gdje su interakcije te razine bile prisutne kod 90,6% ispitanika. Veća učestalost vjerojatno je posljedica uključivanja i bezreceptnih lijekova, dodataka prehrani i alkohola. Ako promatramo samo interakcije kategorija C, D i X, učestalost se poklapa u velikoj mjeri. Tako je u istraživanju u Ljekarni Ludbreg zabilježeno



82,5% interakcija kategorije C, 15,2% interakcija kategorije D i 2,3% interakcija kategorije X, a u istraživanju koje su proveli Bačić-Vrca i suradnici zabilježeno je 83,3% interakcija kategorije C, 16,3% kategorije D i 0,4% kategorije X. Kao i u istraživanju koje su proveli Bačić-Vrca i suradnici, najčešća interakcija je između različitih skupina antihipertenziva i NSAID. NSAID mogu povisiti krvni tlak i znatno povećati kardiovaskularni rizik. Sigurnija alternativa NSAID je paracetamol (69).

Prema rezultatima MMAS-8 upitnika za samoprocjenu adherencije, ispitanici su svrstani u tri kategorije. 42% ispitanika se prema tome smatra adherentnima, 31% umjereno adherentnima, a 27% neadherentnima. Kao terapijski problem, zaboravljanje uzimanja lijekova javlja se kod 44% ispitanika, a namjerno neuzimanje lijeka kako je propisano kod njih 34%. Ispitanici često istovremeno i zaboravljaju i namjerno ne uzimaju lijekove kako je propisano. To odgovara podacima ostalih istraživanja, gdje se adherencija kod kronične terapije u razvijenim zemljama procjenjuje na samo 50% (33).

Kod 35% pacijenata zabilježene su nuspojave na lijekove. Prosječni broj nuspojava po ispitaniku iznosi  $0,47 \pm 0,76$ , iskazano kao srednja vrijednost ( $\pm$ sd). Najveći broj nuspojava očekivano je zabilježen kod lijekova koji se najviše koriste. Radi se uglavnom o poznatim i očekivanim nuspojavama. Najčešće su zabilježene nuspojave na blokatore kalcijevih kanala - oticanje nogu, crvenilo lica, glavobolja, NSAID- žgaravica, bolovi u želucu, te ACEi- suhi kašalj, periferni edem. Miopatija na statine zabilježena je kod svega 2% ispitanika. Neopravdan je strah od nuspojava na statine jer su nuspojave rijetke i najčešće blage, a korist od terapije statinima daleko premašuje rizik. Krvarenje uzrokovano acetilsalicilnom kiselinom zabilježeno je kod 4% ispitanika. Treba biti izuzetno oprezan s njezinom primjenom, te ju

koristiti isključivo kad je indicirana, na propisan način. U istraživanju je zabilježen velik broj pacijenata koji koriste acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg bez indikacije.

Alergije na lijekove zabilježene su kod 14% ispitanika. Najčešća je alergija na penicilin, kod 8% ispitanika. Prema istraživanjima, neželjene reakcije na penicilin javljaju se u 0,7 – 10 % ljudi koji primaju penicilin. Stvarna učestalost alergije na penicilin još je manja, budući da su se u prošlosti mnoge nealergijske nuspojave antibiotika pripisivale alergiji. Kožni alergološki test najbrža je i optimalna metoda utvrđivanja alergije na penicilin. U 80 – 90 % ljudi koji smatraju da su alergični na penicilin rezultati kožnog alergološkog testiranja bili bi negativni. Nepotrebno izbjegavanje upotrebe penicilina, koji je jeftin i u većini slučajeva siguran lijek, povećava troškove bolničkog liječenja, morbiditet i mortalitet pacijenata. Suprotno, primjena penicilina u pacijenata koji su alergični na njega može dovesti do ozbiljnih neželjenih posljedica, uključujući i smrtni ishod (83).

O neprikladnom obliku lijeka može se govoriti kod 2% ispitanika. Propisane su tablete s prilagođenim oslobađanjem koje se ne smiju lomiti, a propisano je doziranje polovice tablete.

## 6. ZAKLJUČAK

Terapijski problem je događaj ili okolnost koji uključuje farmakoterapiju, a koji stvarno ili potencijalno utječe na željene ishode liječenja. Zbog stalnog porasta potrošnje lijekova sve je veći broj problema povezanih s njihovom primjenom. Dolazi do smanjene kvalitete liječenja, lošijeg postizanja terapijskih ciljeva, smanjene kvalitete života pacijenata, komorbiditeta i mortaliteta, te velikih financijskih troškova.

U istraživanju je utvrđeno da su terapijski problemi izuzetno česti. Stvarno prisutni ili potencijalni terapijski problemi utvrđeni su kod svih ispitanika. Prosječni broj terapijskih problema po ispitaniku iznosi 6,66 (raspon 2-12). Najčešće utvrđeni terapijski problem su interakcije lijekova, prisutne kod 99% ispitanika. Najčešće su interakcije između dva lijeka propisana na recept, slijede interakcije između receptnog i bezreceptnog lijeka, te receptnog lijeka i alkohola. U praksi se često alkohol ne uzima u obzir, a njegova konzumacija je vrlo raširena, te ima mnogo klinički značajnih interakcija. U istraživanju je uključen u 21,2% interakcija. Drugi najčešći terapijski problem je odabir neprikladnog lijeka, prisutan kod 71% ispitanika, a slijedi neprikladna kombinacija lijek-lijek, lijek-alkohol, lijek-dodatak prehrani kod 62% ispitanika te logistički i administrativni problemi kod 59% ispitanika.

U proces promicanja sigurne, racionalne i učinkovite farmakoterapije, za što je ključno prepoznavanje i rješavanje terapijskih problema, ljekarnici bi trebali biti više uključeni te u suradnji s drugim zdravstvenim djelatnicima doprinositi uspješnijem, racionalnijem i sigurnijem liječenju bolesnika.

## 7. LITERATURA

1. Bačić-Vrca V, Božikov V, Bećirević-Laćan M. Medikacijske pogreške. Farmaceutski glasnik; 2004; (4): 133-142.
2. Republika Hrvatska – Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2008. godini. Dostupno na: <http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjescje-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2008/> Pristupljeno: 20.12.2016.
3. Republika Hrvatska – Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2013. godini. Dostupno na: <http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjescje-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2013/> Pristupljeno: 20.12.2016.
4. Republika Hrvatska – Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini. Dostupno na: <http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/> Pristupljeno: 20.12.2016.
5. Republika Hrvatska – Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2005. godini. Dostupno na: <http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/> Pristupljeno: 20.12.2016.
6. van Mil F. Drug-related problems: a cornerstone for pharmaceutical care; J.Malta Coll.Pharm.Pract. 2005; (10): 5-8.
7. Pharmaceutical Care Network Europe. PCNE Classification for Drug-Related Problems V6.2. 2010. Dostupno na: [http://www.pcne.org/upload/files/11\\_PCNE\\_classification\\_V6-2.pdf](http://www.pcne.org/upload/files/11_PCNE_classification_V6-2.pdf) Pristupljeno: 20.12.2016.
8. Hepler CD, Segal R. Preventing medication errors and improving drug therapy outcomes. Dostupno na: [http://dliia.ir/Scientific/e\\_book/Medicine/Therapeutics\\_Pharmacology/RM\\_146\\_146.7\\_Misuse\\_of\\_Therapeutic\\_Drugs\\_Medication\\_Errors\\_/051878.pdf](http://dliia.ir/Scientific/e_book/Medicine/Therapeutics_Pharmacology/RM_146_146.7_Misuse_of_Therapeutic_Drugs_Medication_Errors_/051878.pdf) Pristupljeno: 20.12.2016.
9. Cook A et. al. Medication Error Stats & Examples Dostupno na: <http://www.alcooklaw.com/practice-areas/medication-error-injury/medication-error-stats-examples/> Pristupljeno: 20.12.2016.
10. Williams M, Peterson GM, Tenni PC, Bindoff IK, Curtain C, Hughes J, Bereznicki LRE, Jackson SL, Kong CM, Hughes JD Drug-related problems detected in Australian Community Pharmacies: The PROMISE Trial. Ann Pharmacother 2011;(45):1067-76.

11. Hammerlein A, Griese N, Schulz M. Survey of drug-related problems identified by community pharmacies. *Ann Pharmacoter.* 2007;41(11):1825-1832
12. Kassam R, Farris KB, Burbach L, Volume CI, Cox CE, Cave A. Pharmaceutical care research and education project: pharmacists' interventions. *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash).* 2001;41(3):401-410
13. Binu KM, Nimmy NJ, Varghese GV. A Survey of drug related problems identified by community pharmacy in south India. Dostupno na: <http://www.ijpcbs.com/files/volume2-3-2012/25.pdf> Pristupljeno: 20.12.2016.
14. Frøkjær B, Bolvig T, Griese, N, Herborg, H, Rossing, C. Prevalence of drug related problems in self-medication in Danish community pharmacies. Dostupno na: <http://pubs.lib.umn.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1097&context=innovations> Pristupljeno: 20.12.2016.
15. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, Carey DL. A prospective multicenter study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004;57:513-521.
16. Schumock GT, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar BV, Bauman JL. Evidence of the Economic Benefit of Clinical Pharmacy Services: 1996–2000. *Pharmacotherapy* 2003;23(1):113–132.
17. Adsumilli PK, Adepu R. Drug related problems: an overview of various classification systems. *Asian J Pharm Clin Res.* 2014;7(4):7-10.
18. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother.* 2004 May;38(5):859-67.
19. Lampert ML, Kraehenbuehl S, Hug BL. Drug-related problems: evaluation of a classification system in the daily practice of a Swiss University Hospital. *Pharm World Sci* 2008;30:768-76.
20. Pharmaceutical Care Network Europe. PCNE Classification for Drug-Related Problems V7.0. 2016. Dostupno na: [http://www.pcne.org/upload/files/145\\_PCNE\\_classification\\_V7-0.pdf](http://www.pcne.org/upload/files/145_PCNE_classification_V7-0.pdf) Pristupljeno: 20.12.2016.
21. Prevalence of drug interactions in hospital healthcare. Espinosa-Bosch M, Santos-Ramos B, Gil-Navarro MV, Santos-Rubio MD, Marín-Gil R, Villacorta-Linaza P. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(6):807-17
22. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: Benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care* 2002;40:1161-71

23. Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR. Performance of community pharmacy drug interaction software. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41:200-4.
24. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract* 2016;5:257-63
25. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
26. Zakon o lijekovima. *Narodne novine*, br.76/13.
27. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997;3:71-7.
28. Lazarou J, Pomeranz BH, MD, Corey PM. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-1205.
29. European commission. MEMO/08/782. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. Dostupno na: [http://europa.eu/rapid/press-release MEMO-08-782\\_en.htm?locale=en](http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-08-782_en.htm?locale=en) Pristupljeno: 20.12.2016.
30. Brawn LA, Castleden, CM. Adverse Drug Reactions. An Overview of Special Considerations in the Management of the Elderly Patient. *Drug-Safety* 1990;5:421-435.
31. Republika Hrvatska – Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvešće o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj za 2015. godinu. Dostupno na: [http://www.almp.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Izvjescie-o-nuspojagama-u-2015.pdf](http://www.almp.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjescie-o-nuspojagama-u-2015.pdf) Pristupljeno: 20.12.2016.
32. CVS Caremark CEO: Prescription non-adherence cost US \$300B. Dostupno na: [http://www.bostonherald.com//business/business\\_markets/2012/06/cvs\\_caremark\\_ceo\\_prescription\\_non\\_adherence\\_costs\\_us\\_300b](http://www.bostonherald.com//business/business_markets/2012/06/cvs_caremark_ceo_prescription_non_adherence_costs_us_300b) Pristupljeno: 20.12.2016.
33. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *World health organisation* 2003;13-20
34. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455-61.
35. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-497

36. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward, HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2008;10: 348–354.
37. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47(6):555-567
38. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch. Intern. Med.* 2003;163:2014-2018.
39. Buurma H, De Smet PA, Leufkens HG, Egberts AC. Evaluation of the clinical value of pharmacists' modifications of prescription errors. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004;58:503-511.
40. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, Graff Zivin J, Abraham I, Palmer J, Martin JR, Kramer SS, Wunz T. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Medical Care* 2010; 48(10): 923-933.
41. Zakon o ljekarništvu - pročišćeni tekst. Narodne novine, br. 121/03, 142/06, 35/08, 117/08
42. Republika Hrvatska-Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. Dostupno na: [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/10/Ljetopis\\_2015\\_IX.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/10/Ljetopis_2015_IX.pdf) Pristupljeno: 20.12.2016.
43. Ljekarništvu u Hrvatskoj. Dostupno na: <http://www.farmaceut.org/hfd-i-farmaceutska-struka/ljekarnistvo-u-hrvatskoj/ljekarnistvo-u-hrvatskoj-danas-> Pristupljeno: 20.12.2016.
44. Republika Hrvatska-Državni zavod za statistiku. Žene i muškarci u Hrvatskoj 2016. Dostupno na: [http://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/menandwomen/men\\_and\\_women\\_2016.pdf](http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/menandwomen/men_and_women_2016.pdf) Pristupljeno: 20.12.2016.
45. Rumboldt Z. Polipragmazija U: Odabrana poglavlja iz terapije, 4 izdanje, KBC Firule, Split, 1992.
46. Payne RA, Avery AJ. Polypharmacy: one of the greatest prescribing challenges in general practice. *Br J Gen Pract.* 2011; 61: 83-4.
47. American Geriatrics Society 2012. Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60: 616-31.
48. Pharmaceutical Group of European Union. PGEU Statement: eHealth Solutions in European Community Pharmacies. Dostupno na: <http://pgeu.eu/en/component/attachments/attachments.html?id=4157&task=download> Pristupljeno: 17.01.2017.

49. de Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJ, Costa FA, de Lyra DP Jr. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. *Res Social Adm Pharm.* 2014; 10(3):554-61.
50. Noble E, Johnson DW. Automatizirani laboratorijski nalazi određivanja brzine glomerularne filtracije: jesu li dobri za zdravlje bolesnika i njihove liječnike? *Biochemia Medica* 2007;17(1):16-28.
51. Lexi-Comp Online. Lexi-Interact. Dostupno na: <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crtonline>. Pristupljeno: 15.11.2016.
52. Pekeč M, Petrić V. Donosi li 21. stoljeće promjene? Dostupno na: [http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Marriages\\_and\\_births\\_in\\_Croatia/hr](http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Marriages_and_births_in_Croatia/hr) Pristupljeno: 20.12.2016.
53. Hrvatska-Stanovništvo. Dostupno na: <http://stanovnistvo.population.city/hrvatska/> Pristupljeno: 20.12.2016.
54. Matešan K. Štetni učinci pušenja. Dostupno na: <http://www.nzjz-split.hr/web/index.php/hr/ostale-vijesti/308-stetni-ucinci-pusenja> Pristupljeno: 20.12.2016.
55. Republika Hrvatska-Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Istraživanje o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske. Dostupno na: [http://apps.who.int/fctc/implementation/database/sites/implementation/files/documents/reports/croatia\\_2016\\_annex1\\_tobacco\\_questions\\_for\\_surveys\\_2015.pdf](http://apps.who.int/fctc/implementation/database/sites/implementation/files/documents/reports/croatia_2016_annex1_tobacco_questions_for_surveys_2015.pdf) Pristupljeno: 20.12.2016.
56. Što je alkoholizam? Dostupno na: <https://klublijecenihalkoholicarabotinec.wordpress.com/2011/06/11/sto-je-alkoholizam/> Pristupljeno: 20.12.2016.
57. Istraživanje o navikama, stavovima i ponašanjima. Mladi i opijanje. Dostupno na: <http://www.m-centar.hr/wp-content/uploads/2014/01/Istrazivanje-mladi-i-opijanje.pdf> Pristupljeno: 20.12.2016.
58. Mišigoj-Duraković M, Heimer S, Matković Br, Ružić L, Prskalo I. Some variations in physical activity levels of the urban population. *Proceedings of the 2nd International Scientific Conference of Kinesiology, Dubrovnik 1999.*, pp. 352-355.
59. Heimer S, Mišigoj-Duraković M, Matković B, Ružić L. The influence of habitual physical activity on functional and motor abilities of middle aged women. *Kinesiology*, 2000, 32(2):99-105.
60. Republika Hrvatska-Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Dostupno na: [http://test.helixinfo.com/wp-content/uploads/2013/10/KVBbilen\\_2011-10-5-2013-3.pdf](http://test.helixinfo.com/wp-content/uploads/2013/10/KVBbilen_2011-10-5-2013-3.pdf) Pristupljeno: 20.12.2016.



61. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu. *Medicus* 2007; 16(2), 137-145.
62. Erceg M, Hrabak-Zerjavić V, Ivčević Uhernik A. Regional characteristics of arterial hypertension in adult population of Croatia. *Acta Med Croatica* 2007;61:293-8.
63. Droyvold WB, Midthjell K, Nilsen T et al. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *International Journal of Obesity* 2005;29:650-55.
64. Poljičanin T, Šekerija M, Metelko Ž. Šećerna bolest – epidemiološko stanje i javnozdravstvene aktivnosti u Hrvatskoj. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*; 2011. Dostupno na: <https://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/viewFile/300/306> Pristupljeno: 20.12.2016.
65. Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy – an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clinical Pharmacology*, 2010;10:16.
66. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation-Making it safe and sound. Dostupno na: [https://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field\\_publication\\_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf](https://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf) Pristupljeno: 20.12.2016.
67. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–1053.
68. Europsko društvo za hipertenziju. Europsko kardiološko društvo. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Dostupno na: <http://www.hljik.hr/Portals/0/smjernice%20za%20dijagnostiku%20i%20lije%C4%8Denje%20arterijske%20hipertenzije%202007.pdf> Pristupljeno: 20.12.2016.
69. Bacić-Vrca V, Marusić S, Erdeljić V, Falamić S, Gojo-Tomić N, Rahelić D. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci* 2010;32:815-21.
70. Johnell K, Fastbom J. The use of benzodiazepines and related drugs amongst older people in Sweden: associated factors and concomitant use of other psychotropics. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24:731-8.
71. Vrhovac B. Liječenje internističkih bolesti: Interna medicina. Izdanje III, Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 299-312.
72. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290: 2805-16.

73. Protocol for Prescribing NSAIDs: Initiation, Review & Discontinuation. Dostupno na: <http://www.medicinesoptimisationacademy.com/wp-content/uploads/2015/04/Protocol-for-prescribing-NSAIDs.pdf> Pristupljeno: 20.12.2016.
74. Fabijanić D. Statini općenito. Medicus 2010;19(2),147 - 161
75. Gobal FA, Mehta JL. Management of dyslipidemia in the elderly population. Ther Adv Cardiovasc Dis 2010;4:375-83.
76. Republika Hrvatska - Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2010-2014. Dostupno na: [http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH\\_2010-2014.pdf](http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH_2010-2014.pdf) Pristupljeno: 20.12.2016.
77. Association of the European Self-Medication Industry. Market Data. Dostupno na: <http://www.aesgp.eu/facts-figures/market-data/non-prescription-market/> Pristupljeno: 20.12.2016.
78. Wikipedia. List of countries and dependencies by population. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_countries\\_and\\_dependencies\\_by\\_population](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_and_dependencies_by_population) Pristupljeno: 20.12.2016.
79. Republika Hrvatska – Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bezreceptni-OTC-lijekovi/> Pristupljeno: 20.12.2016.
80. Teichner W, Lesko M. Cashing in on the boomig market for dietary supplements. Dostupno na: [https://www.mckinseyonmarketingandsales.com/sites/default/files/pdf/CSI\\_VMHS\\_FNL\\_0.pdf](https://www.mckinseyonmarketingandsales.com/sites/default/files/pdf/CSI_VMHS_FNL_0.pdf) Pristupljeno: 20.12.2016.
81. European Food Safety Authority. Europe approves important health claims for magnesium. Dostupno na: <http://www.invitehealth.com/europe-approves-important-health-claims-for-magnesium/radio/2014/07/> Pristupljeno: 21.12.2016.
82. Codeine-containing medicines to require prescription from 2018. Dostupno na: <https://www.theguardian.com/australia-news/2016/dec/20/codeine-containing-medicines-to-require-prescription-from-2018> Pristupljeno: 17.01.2017.
83. Stanić Benić M, Vlahović-Palčevski V. Dijagnostičko-terapijski pristup pacijentu sa sumnjom na alergiju na penicilin. Medicina fluminensis 2016;52(1):28-36