Utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja bolesnika na učestalost hospitalizacije i hitnih pregleda

Marušić, Srećko

Doctoral thesis / Disertacija

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:693736

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







Središnja medicinska knjižnica

Marušić, Srećko (2011) ***Utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja bolesnika na učestalost hospitalizacije i hitnih pregleda [Inpatient pharmacotherapeutic counseling and the incidence of hospital readmission and emergency department visits].*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/1412

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Srećko Marušić

Utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja bolesnika na učestalost hospitalizacije i hitnih pregleda

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Doktorska disertacija izrađena je u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Velimir Božikov

Disertaciju posvećujem svojim najdražima, supruzi Mihaeli i kćeri Luciji jer su sve i u svemu.

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Velimiru Božikovu na pomoći tijekom izrade disertacije.

Sadržaj

1. Uvod i svrha rada	6
1.1. Problemi povezani s primjenom lijekova	7
1.1.1. Definicija	7
1.1.2. Klasifikacija	7
1.1.2.1. Nuspojave lijekova	8
1.1.2.2. Problemi u odabiru lijeka	10
1.1.2.3. Problemi u doziranju	11
1.1.2.4. Problemi u primjeni lijeka	11
1.1.2.5. Interakcije	11
1.1.2.6. Ostali problemi	12
1.1.3. Etiologija	12
1.1.3.1. Pogreške u odabiru lijeka i načinu doziranja	12
1.1.3.2. Pogreške u primjeni lijeka	13
1.1.3.3. Pogreške u informiranju	13
1.1.3.4. Psihološke osobine pacijenta	14
1.1.3.5. Pogreške i problemi u opskrbi pacijenta lijekom	14
1.1.3.6. Ostali uzroci	14
1.1.4. Epidemiološki podaci	15
1.1.5. Rizični čimbenici	16
1.2. Prevencija i otklanjanje PPPL	18
1.2.1. Mjere prevencije namijenjene zdravstvenim djelatnicima	18
1.2.2. Mjere prevencije namijenjene bolesnicima	20
1.2.2.1. Utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja bolesnika na PPPL	21
2. Cilj i hipoteza	25
2.1. Hipoteza	26
2.2. Ciljevi istraživanja	26
2.2.1. Primarni cilj	26
2.2.2. Sekundarni ciljevi	26
3. Ispitanici i metode	28
3.1. Ispitanici	29

3.1.1. Kriteriji za uključivanje	29
3.1.2. Kriteriji za isključivanje	29
3.1.3. Broj ispitanika	30
3.2. Metode	30
3.2.1. Randomizacija	30
3.2.2. Suradljivost u uzimanju terapije	30
3.2.3. Nuspojave	31
3.2.4. Interakcije	32
3.2.5. Kriteriji za utvrđivanje povezanosti između PPPL i kliničkih događaja	33
3.2.6. Statistička obrada podataka	33
3.3. Dizajn istraživanja	34
3.4. Postupci s ispitanicima	34
3.4.1. Podaci o ispitanicima	34
3.4.2. Kontrolna skupina	35
3.4.3. Intervencijska skupina	35
3.4.4. Praćenje ispitanika	36
4. Rezultati	38
5. Rasprava	62
5.1. Rizični čimbenici	63
5.2. Hospitalizacije i hitni pregledi	66
5.3. PPPL kao uzrok hospitalizacije i hitnih pregleda	68
5.4. Nuspojave	70
5.5. Interakcije lijekova	72
5.6. Zadovoljstvo kvalitetom liječenja	74
5.7. Mortalitet	74
5.8. Utjecaj kliničkih i demografskih osobina ispitanika na kliničke događaje	75
6. Zaključak	78
7. Sažetak	80
8. Summary	82
9. Popis literature	84
10. Životopis	97

Popis oznaka i kratica

ACEI- inhibitori konvertaze angiotenzina I

ARB- blokatori angiotenzinskih receptora

ASK- acetilsalicilna kiselina

CI- interval pouzdanosti

CNS- središnji živčani sustav

CVB- cerebrovaskularna bolest

CYP- citokrom P450 monooksigenaze

DDD- definirana dnevna doza

DHP- dihidropiridinski blokatori kalcijskih kanala

GERB- gastroezofagealna refluksna bolest

ISDN- izosorbid dinitrat

ISMN- izosorbid mononitrat

KOPB- kronična opstruktivna bolest pluća

NSAR- nesteroidni antireumatici

NSTEMI- akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

OR- omjer izgleda (odds ratio)

PPI- blokatori protonske crpke

PPPL- problemi povezani s primjenom lijekova

PSVT- paroksizmalna supraventrikularna tahikardija

STEMI- akutni infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta

1. Uvod i svrha rada

1. Uvod i svrha rada

Primjenom lijekova u velikom broju bolesti može se smanjiti smrtnost, produžiti život ili poboljšati kvaliteta života. Međutim, isto tako lijekovi mogu imati nepovoljan utjecaj na zdravlje, tijek i ishod bolesti. Potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj kao i u drugim zapadnim zemljama, stalno se povećava (1). U 2009. godini potrošnja lijekova u Hrvatskoj izražena u broju DDD na 1000 stanovnika dnevno povećana je za 15.3% u odnosu na 2008. godinu. Ako taj porast potrošnje izrazimo u novčanim sredstvima, on iznosi 10.6% (2). Za očekivati je da će potrošnja lijekova i dalje rasti kao posljedica starenja populacije i sve većeg broja kroničnih bolesnika, ali isto tako i zbog napretka na području farmakoterapije. Stalnim porastom potrošnje lijekova sve će se više pojavljivati i problemi povezani s njihovom primjenom. Tome dodatno pogoduju i socijalni te demografski problemi koji mogu dovesti do slabljenja skrbi, posebno o osobama starije životne dobi.

1.1. Problemi povezani s primjenom lijekova

1.1.1. Definicija

Svi čimbenici koji mogu nepovoljno utjecati na tijek i ishod farmakoterapije nazivaju se jednim imenom "problemi povezani s primjenom lijekova - PPPL" (engl. drug - related problems). Prema definiciji Pharmaceutical Care Network Europe, PPPL je svaki događaj ili okolnost povezani s primjenom lijekova koji stvarno ili potencijalno nepovoljno utječu na ishod liječenja (3). Prema toj definiciji u PPPL ubrajaju se stvarni problemi koji su se uistinu dogodili (npr. nuspojave lijekova), kao i potencijalni problemi koji se još nisu manifestirali, ali ako ostanu neriješeni mogu u budućnosti nepovoljno utjecati na ishod liječenja (npr. nemogućnost opskrbe bolesnika lijekovima).

1.1.2. Klasifikacija

Postoje različite klasifikacije PPPL (4). U praksi se najčešće primjenjuje podjela prema Pharmaceutical Care Network Europe (3). Ta podjela je najcjelovitija i obuhvaća 97.8% PPPL

(5). Koristi se u istraživanju vrste i incidencije PPPL te za njihovu prevenciju u svakodnevnom radu. Klasifikacija se redovito validira i unaprjeđuje, a trenutačno je aktualna njena peta verzija. Osim što definira različite skupine PPPL, ona klasificira i njihove uzroke te postupke za njihovo otklanjanje. Prema navedenoj podjeli, PPPL dijele se u šest različitih skupina:

- nuspojave lijekova
- problemi u odabiru lijeka
- problemi u doziranju
- problemi u primjeni lijeka
- interakcije
- ostali problemi

1.1.2.1. Nuspojave lijekova

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, nuspojava je 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. U početku su se nuspojave lijekova klasificirale u one koje su ovisne i neovisne o dozi, odnosno na tip A i B. Poslije su im dodane još dvije vrste nuspojava: nuspojave ovisne o vremenu i dozi te odgođene nuspojave. Ove posljednje podijeljene su na nuspojave ovisne o vremenu i reakcije ustezanja. Kao posljednja kategorija, nuspojavama je pridodat i neočekivan izostanak terapijskog učinka lijeka (Tablica 1) (6).

Kada govorimo o nuspojavama, posebno značenje imaju ozbiljne nuspojave. To su sve one koje uzrokuju smrt ili životno ugroze bolesnika, dovedu do hospitalizacije ili njenog produljenja, trajne ili značajne onesposobljenosti bolesnika. Ozbiljne su i one nuspojave koje su posljedica kancerogenog ili teratogenog djelovanja lijeka. Podjelu nuspojava prema ozbiljnosti treba razlikovati od podjele prema težini (odnosno intenzitetu). S obzirom na težinu, nuspojave se mogu podijeliti na blage, umjereno teške i teške (6). Ako je neka nuspojava teška, ne znači da je istovremeno i ozbiljna (npr. glavobolja može biti teška nuspojava, ali najčešće nije ozbiljna).

Tablica 1. Klasifikacija nuspojava

Vrsta nuspojava	Obilježja	Primjer	Liječenje
A: Ovisne o dozi	• česte • uzrokovane farmakološkim djelovanjem lijeka • predvidljive • niski mortalitet	• toksični učinci: serotoninski sindrom tijekom liječenja SSRI • neželjeni učinci: antikolinergički učinak tricikličkih antidepresiva	Smanjenje doze ili prestanak primjene lijeka. Razmotriti moguće učinke prateće terapije.
B: Neovisne o dozi	• rijetke • nisu uzrokovane farmakološkim djelovanjem lijeka • nepredvidljive • visok mortalitet	• imunološke reakcije: preosjetljivost na penicilin • idiosinkrazijske reakcije: maligna hipertermija	Prestanak primjene lijeka i njegovo izbjegavanje u budućnosti.
C: Ovisne o vremenu i dozi	• rijetke • ovisne o kumulativnoj dozi lijeka	• kortikosteroidima uzrokovana supresija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde	Smanjenje doze ili postepeni prestanak primjene lijeka.
D: Ovisne o vremenu	• rijetke • pojavljuju se ili mogu postati klinički manifestne nakon prestanka primjene lijeka	• teratogenost (npr. adenokarcinom vagine nakon liječenja dietilstilbestrolom) • kancerogenost • tardivna diskineza	Obično se ne mogu liječiti.

Tablica 1. Klasifikacija nuspojava- nastavak

Vrsta nuspojava	Obilježja	Primjer	Liječenje
E: Reakcije ustezanja	• rijetke • javljaju se brzo nakon prestanka primjene lijeka	• ishemija miokarda nakon prestanka primjene beta-blokatora • reakcija ustezanja na opijate	Ponovna primjena lijeka i postepeno smanjivanje doze.
F: Neočekivan izostanak terapijskog učinka.	• česte • ovisne o dozi • često uzrokovane interakcijama lijekova	• neodgovarajuća doza oralnih kontraceptiva, posebno u kombinaciji s lijekovima koji induciraju enzime jetre	Povećanje doze lijeka. Razmotriti moguće učinke prateće terapije.

1.1.2.2. Problemi u odabiru lijeka

Ova vrsta problema nastaje pri propisivanju lijekova. Mogu nastati ako se pacijentu ne propiše lijek ili ako je propisani lijek neodgovarajući obzirom na bolest, odnosno zdravstveno stanje pacijenta. Dijele se u nekoliko skupina:

- neodgovarajući lijek obzirom na indikaciju
- neodgovarajući oblik lijeka obzirom na indikaciju
- nepotrebno dupliciranje lijekova iz iste skupine ili s istom aktivnom tvari
- postojanje kontraindikacije za primjenu lijeka (uključujući trudnoću i dojenje)
- nepostojanje jasne indikacije za primjenu lijeka
- nepropisivanje lijeka unatoč postojanju jasne indikacije

1.1.2.3. Problemi u doziranju

Kod ove vrste problema ukupna doza lijeka je veća ili manja od one koja je bolesniku potrebna. Možemo ih podijeliti u četiri skupine:

- doza lijeka je premala ili se lijek primjenjuje u predugim vremenskim intervalima
- doza lijeka je prevelika ili se lijek primjenjuje u prekratkim vremenskim intervalima
- trajanje terapije je prekratko
- trajanje terapije je predugo

Problemi u doziranju mogu nastati tijekom propisivanja lijeka, ali im uzrok može biti i pacijent ako uzima lijek na pogrešan način, iako je dobio ispravne upute o njegovom doziranju.

1.1.2.4. Problemi u primjeni lijeka

U osnovi možemo razlikovati dvije vrste problema iz ove skupine:

- pacijent ne uzima, odnosno ne dobiva lijek
- pacijent uzima, odnosno dobiva pogrešan lijek

Uzrok ove vrste problema može biti propisivač (npr. administrativna pogreška), pacijent (npr. ako ne uzima propisani lijek ili samovoljno promijeni terapiju), ali isto tako problem može nastati za vrijeme izdavanje lijeka (npr. ako lijeka nema na tržištu ili ljekarnik izda pogrešan lijek).

1.1.2.5. Interakcije

Interakcija je promjena učinka lijeka zbog istovremene ili prethodne primjene drugih lijekova, hrane, pića ili zbog utjecaja kemijskih čimbenika iz okoliša (7). One mogu dovesti do pojačavanja ili slabljenja, odgode ili ubrzanja djelovanja lijeka, do povećanja učestalosti ili intenziteta nuspojava, te do razvoja novih nuspojava. Interakcije mogu biti klinički značajne ili beznačajne, potencijalne ili manifestne. Prema mehanizmu nastanka dijele se na

farmakokinetske koje nastaju tijekom apsorpcije, distribucije, metabolizma ili izlučivanja lijeka, i farmakodinamske koje su posredovane mehanizmom njegova djelovanja (8). Rizik od interakcija povećava se povećanjem broja lijekova koje pacijent dobiva. Tako na primjer u pacijenata koji dobivaju dva lijeka incidencija interakcija je 13%, a povećava se na 82% kako se broj lijekova povećava na sedam i više (9). Prema rezultatima istraživanja Beckera i suradnika, incidencija klinički značajnih interakcija u posljednjih 13 godina se udvostručila, što je posljedica sve veće potrošnje lijekova (10).

1.1.2.6. Ostali problemi

Ostali problemi koji se javljaju tijekom primjene lijekova mogu se podijeliti u četiri skupine:

- bolesnikovo nezadovoljstvo liječenjem unatoč redovitom uzimanju lijekova (npr. pacijent smatra da postoji učinkovitiji način liječenja)
- nedovoljno znanje bolesnika o lijekovima, odnosno bolesti (može uzrokovati probleme u nastavku liječenja)
- nejasne pritužbe tijekom liječenja koje zahtijevaju daljnje razjašnjenje (npr. simptomi za koje nije jasno da li su posljedica bolesti ili se radi o nuspojavi lijeka)
- izostanak terapijskog učinka iz nepoznatog razloga

1.1.3. Etiologija

Prema Pharmaceutical Care Network Europe, uzroci PPPL mogu se podijeliti u šest različitih skupina, s tim da svaki pojedini problem može imati više uzroka (3).

1.1.3.1. Pogreške u odabiru lijeka i načinu doziranja

Ova vrsta pogrešaka nastaje prilikom propisivanja lijeka, a uzroke im možemo podijeliti u nekoliko skupina:

- odabir neodgovarajućeg lijeka
- neodgovarajuće doziranje lijeka

- postojanje lijeka bolje troškovne učinkovitosti
- problemi farmakokinetike (npr. slabljenje funkcije organa zbog starosti ili progresije bolesti...)
- izostanak primjene lijeka s preventivnim ili sinergističkim učinkom
- pogoršanje ili poboljšanje osnovne bolesti
- razvoj novih simptoma ili nove bolesti
- razvoj nuspojava

Iz podjele je razvidno da je većina navedenih pogrešaka posljedica liječničke greške i može se spriječiti. Međutim, dijelom mogu biti i posljedica promjene tijeka bolesti, odnosno razvoja nove bolesti ili nuspojava.

1.1.3.2. Pogreške u primjeni lijeka

Uzrok PPPL može biti i pogreška u načinu na koji pacijent uzima lijek, unatoč tome što je dobio odgovarajuće upute o uzimanju. Pogreške iz ove skupine mogu se podijeliti u nekoliko kategorija:

- neodgovarajuće vrijeme uzimanja lijeka, odnosno interval doziranja
- pacijent uzima premalu dozu lijeka
- pacijent uzima preveliku dozu lijeka
- ne nadzire se terapijska koncentracija lijeka
- ilegalna zlouporaba lijekova
- pacijent ne može uzimati propisani lijek ili oblik lijeka na odgovarajući način

1.1.3.3. Pogreške u informiranju

PPPL mogu biti posljedica nedovoljne informiranosti ili pogrešne interpretacije informacija od strane pacijenta ili zdravstvenih djelatnika. Navedeni uzroci mogu se podijeliti u nekoliko skupina:

- pacijent ne zna upute za uzimanje lijeka
- pacijentu je nepoznat razlog uzimanja lijeka

- pacijent ne može pročitati ili razumjeti Uputu o lijeku
- pacijent ne razumije lokalni jezik
- manjak komunikacije između zdravstvenih djelatnika

1.1.3.4. Psihološke osobine pacijenta

Uzrok PPPL može biti povezan sa osobnošću i načinom ponašanja pacijenta:

- pacijent zaboravlja uzeti lijek
- pacijent je zabrinut u vezi primjene lijeka
- pacijent sumnja na nuspojave
- pacijent nije voljan snositi financijske troškove liječenja
- pacijent ne želi uznemirivati liječnika
- pacijent ne želi zamijeniti lijek
- pacijent ne želi promijeniti životni stil
- liječenje nije u skladu s očekivanjem pacijenta
- pacijent uzima hranu koja ulazi u interakcije s lijekovima

1.1.3.5. Pogreške i problemi u opskrbi pacijenta lijekom

PPPL mogu biti posljedica pogrešaka u propisivanju i izdavanju lijeka. Možemo ih podijeliti u tri skupine:

- propisani lijek nije dostupan
- pogreške u propisivanju (odnosi se samo na pogreške u pisanju recepta)
- pogreške u izdavanju lijeka

1.1.3.6. Ostali uzroci

U ovu skupinu spadaju drugi uzroci PPPL koji nisu navedeni, ili slučajevi kada je uzrok PPPL nepoznat.

1.1.4. Epidemiološki podaci

Učestalost pojedinih vrsta PPPL različita je u različitim skupinama bolesnika. Rezultati istraživanja kojeg su 2004. godine objavili Blix i suradnici, pokazali su da se PPPL pojavljuju u 81% hospitaliziranih bolesnika te da se u prosjeku kod svakog bolesnika pojavi 2.1 takav problem (11). Najčešće zabilježeni PPPL bile su pogreške u odabiru lijeka (57.4%) i doziranju (35%). Da su pogreške u odabiru lijeka najčešći PPPL u hospitaliziranih bolesnika potvrdilo je i istraživanja Lopeza i suradnika u kojem su takve pogreške zabilježene u 52.2% bolesnika, dok su na drugom mjestu bile nuspojave lijekova (29.2%) (12).

Kao što se može i očekivati, bitno drugačiji PPPL javljaju se nakon otpusta bolesnika iz bolnice. Prema rezultatima velikog istraživanja Paulinoa i suradnika, nakon otpusta iz bolnice PPPL javljaju se u 63.7% bolesnika (13). Najčešći problemi u toj populaciji su neznanje o svrsi primjene lijeka (29.5%) i nuspojave (23.3%). I niz drugih istraživanja je potvrdio da je neznanje o svrsi uzimanja lijekova najčešći PPPL u ambulantnih bolesnika (14). Kerzman i suradnici su 2005. godine objavili rezultate istraživanja u kojem su analizirali znanje pacijenata o propisanim lijekovima nakon otpusta iz bolnice. 27% bolesnika nije znalo zbog čega su im propisani novi lijekovi, a samo ih je 16% bilo upoznato s najčešćim nuspojavama lijekova (15). Istraživanje Australskih autora pokazalo je da se PPPL javljaju u 93.3% ambulantnih pacijenata. Ponovo je najčešći problem bio neznanje bolesnika o svrsi primjene lijeka (32.0%), zatim interakcije lijekova (22.4%) i nuspojave (15.1%) (16). Neznanje nepovoljno utječe na bolesnikovu suradljivost u uzimanju terapije, što u konačnici može rezultirati nepovoljnim ishodom liječenja.

PPPL su čest uzrok hospitalizacije. U SAD-u i zemljama zapadne Europe oni uzrokuju 2.9-8.4% hitnih prijema u bolnicu, dok se npr. u Australiji godišnje oko 140.000 bolesnika hospitalizira zbog istih razloga (17, 18, 19). PPPL koji najčešće dovode do hospitalizacije su problemi u doziranju (predoziranje), nesuradljivost u uzimanju lijekova i nuspojave (17). Al-Olah i suradnici su 2010. godine objavili rezultate istraživanja prema kojem je 14.7% hitnih prijema u bolnicu posljedica PPPL (20). Najčešći problemi bili su nesuradljivost u uzimanju lijekova (47.2%), nuspojave (24.5%) i pogreške u doziranju (11.3%). PPPL najčešće se javljaju kao uzrok hospitalizacije u pacijenata starijih od 65 godina. U toj populaciji uzrok su hitne hospitalizacije u 20.9% slučajeva, a najčešći problemi su nesuradljivost u uzimanju lijekova i nuspojave (21).

Procijenjeno je da je 1994. godine u SAD-u oko 100.000 ljudi umrlo zbog PPPL (1, 22, 23), dok je 2008. godine taj broj iznosio 200.000 (19). U razdoblju od 1983. do 1993. godine

broj smrtnih ishoda povezanih s PPPL povećao se 2.57 puta. Prema metaanalizi koju su 1998. godine objavili Lazarou i suradnici nuspojave, kao jedan od najčešćih PPPL, bile su u SAD-u 1994. godine na četvrtom mjestu među uzrocima smrti, nakon bolesti srca, malignih bolesti i moždanog udara (22). Tako visok porast smrtnosti ne može se objasniti samo povećanim propisivanjem lijekova, jer se broj izdanih recepata u istom razdoblju povećao samo 1.39 puta (1). Visoka smrtnost velikim je dijelom posljedica sve češćeg ambulantnog liječenja, kada bolesnici samostalno i bez nadzora zdravstvenog osoblja uzimaju lijekove čime se značajno povećava rizik od PPPL. Budući da se broj ambulantno liječenih bolesnika stalno povećava, za očekivati je daljnji porast smrtnosti zbog PPPL. Upravo se zbog toga poduzima niz mjera kojima se nastoji unaprijediti znanje bolesnika o načinu i svrsi uzimanja lijekova te ostvariti i održati što bolja komunikacija bolesnika sa zdravstvenim djelatnicima i nakon završetka bolničkog liječenja (1).

Liječenje posljedica primjene lijekova predstavlja veliki financijski problem koji se sve više povećava. Procijenjeno je da se na svaki dolar potrošen na lijekove još jedan dolar potroši na liječenje posljedica njihove primjene (24). Troškovi morbiditeta i mortaliteta povezanih s primjenom lijekova u SAD-u su 1995. godine iznosili 76.6 milijardi dolara, dok je 2000. godini u istu svrhu potrošeno oko 177.4 milijarde (25).

Lijekovi za liječenje srčanožilnih bolesti (ACEI, diuretici...) najčešće se povezuju s PPPL. Terapija ovim lijekovima obično je doživotna i može biti praćena nuspojavama te je bolesnici često samostalno prekidaju (13, 26). Od preostalih skupina lijekova antibiotici, NSAR i antipsihotici također često uzrokuju PPPL (19, 27). PPPL najčešće nastaju u bolesnika oboljelih od srčanožilnih bolesti. U toj populaciji 69% bolesnika razvije PPPL i oni ne utječu samo nepovoljno na tijek i ishod liječenja, već značajno povećavaju troškove liječenja i slabe kvalitetu života (28). U bolesnika liječenih zbog zatajivanja srca, PPPL su najčešći uzrok ponovne hospitalizacije (29).

1.1.5. Rizični čimbenici

Poznat je niz čimbenika koji povećavaju rizik od PPPL, a ukupni rizik je tim veći što je veći broj rizičnih čimbenika u pojedinog bolesnika (11, 19). Najznačajniji rizični čimbenik za razvoj PPPL je broj lijekova koje pacijent dobiva. Niz istraživanja je pokazao da se rizik linearno povećava s povećanjem broja lijekova. Dodavanjem samo jedne doze lijeka dnevno, rizik od PPPL povećava se za 8.6% (30, 31).

Drugi rizični čimbenik za razvoj PPPL je dob pacijenta. Rizik je najveći u pacijenata u dobi od 65 i više godina. To je posljedica promjena u farmakokinetici i farmakodinamici koje nastaju starenjem, velikog broj kroničnih bolesti i polifarmacije koja je česta u toj dobnoj skupini (19, 32). Prema dostupnim podacima, više od 40% populacije u dobi od 65 i više godina dobiva 5 ili više, a 12% dobiva 10 ili više lijekova (33). Udio stanovnika starije životne dobi u Republici Hrvatskoj stalno se povećava. U 2007. godini osobe stare 65 i više godina činile su 17.2% populacije, a procjenjuje se da će se taj broj udvostručiti do 2051. godine (34). U skladu s tim može se očekivati i sve veći broj PPPL koji će imati i sve veće kliničko značenje.

Ostali rizični čimbenici za razvoj PPPL su (35, 36):

- 12 ili više doza tijekom jednog dana
- 4 ili više promjena u doziranju u posljednjih 12 mjeseci
- istovremeno postojanje više od 3 bolesti
- ranija nesuradljivost pacijenta u uzimanju lijekova
- uzimanje lijekova koji zahtijevaju terapijski nadzor
- ženski spol
- primjena antikoagulanasa ili diuretika

PPPL najčešće nastaju brzo nakon otpusta iz bolnice. Između 38-91% bolesnika s visokim rizikom od PPPL bude ponovo hospitalizirano ili se javi na hitni pregled unutar mjesec dana od otpusta iz bolnice (37, 38). Posljednjih godina postoji stalan trend skraćenja trajanja bolničkog liječenja. Tako je u Europskoj Uniji 1985. godine prosječno trajanje hospitalizacije bilo 10.5 dana, a 2003. skraćeno je na 6.9 dana (39). Na taj način skraćuje se i vrijeme raspoloživo zdravstvenim djelatnicima za pripremu pacijenata za otpust iz bolnice. Promjena dotadašnje terapije uz nedovoljno bolesnikovo znanje o lijekovima i bolesti te izostanak medicinskog nadzora nad uzimanjem lijekova i bolesnikova iscrpljenost bolešću, pogoduju razvoju PPPL i zbog toga oni najčešće nastaju unutar nekoliko tjedana nakon izlaska iz bolnice (40). Niz istraživanja potvrdio je da je rješavanje PPPL u tom razdoblju ključno za postizanje i održavanje optimalne farmakoterapije (41). U tom smislu posebno je ugrožena populacija starije životne dobi u kojoj su mjere prevencije najvažnije i mogu se provesti prije otpusta iz bolnice ili nakon otpusta putem kućnih posjeta (42).

Tijekom hospitalizacije obično se mijenja dotadašnja terapija, a bolesnici često puta nisu upoznati s razlogom takve izmjene i svrhom primjene novih lijekova. Istraživanje Kerzmana i

suradnika pokazalo je da 93% pacijenata zna razlog propisivanja lijekova prije hospitalizacije, dok ih samo 73% zna razlog propisivanja novih lijekova nakon hospitalizacije (15). I niz drugih istraživanja potvrdio je da je uvođenje novih lijekova u terapiju i manjak informacija u vezi njih, jedan od važnih rizičnih čimbenika za razvoj PPPL (43).

Kvalitetna komunikacije između zdravstvenih djelatnika veoma je važna da bi se osigurala odgovarajuća zdravstvena skrb pa tako i kvaliteta farmakoterapije. Otpustom bolesnika briga o njegovom zdravlju obično se prenosi s jednog liječnika na drugog. U tom procesu može nastati niz prekida i pogrešaka u komunikaciji, koji prema mnogim autorima mogu ugroziti sigurnost pacijenata (44, 45). Oko 20% bolesnika nakon otpusta iz bolnice nema odgovarajuću socijalnu skrb, i to prvenstveno potrebnu pomoć drugih osoba (46). Osim toga, otpustom iz bolnice često nastaju emocionalni problemi, strah i anksioznost što sve pogoduje razvoju PPPL (47).

1.2. Prevencija i otklanjanje PPPL

Sprječavanjem i otklanjanjem PPPL potencijalno se mogu spasiti životi, poboljšati kvaliteta života pacijenata i značajno smanjiti troškovi liječenja. Iz ranije navedene klasifikacije, jasno je da uzrok PPPL mogu biti zdravstveni djelatnici, bolesnici, lijekovi ili poteškoće u opskrbi bolesnika lijekovima. Isto tako, mjere za njihovo sprječavanje mogu biti usmjerene na bilo koji od navedenih uzroka. Mjere za sprječavanje PPPL u svakodnevnom radu najčešće su usmjerene prema zdravstvenim djelatnicima ili pacijentima.

1.2.1. Mjere prevencije namijenjene zdravstvenim djelatnicima

PPPL velikim su dijelom, posebno oni koji se javljaju u hospitaliziranih bolesnika, posljedica medikacijskih pogrešaka nastalih u radu zdravstvenih djelatnika, prvenstveno liječnika (26). Budući da su takve pogreške najčešće uzrokovane nedovoljnim znanjem i informiranošću zdravstvenih djelatnika, jasno je da je odgovarajuća edukacija najvažnija mjera za njihovu prevenciju (48, 49). Ross i suradnici su 2009. godine objavili pregled istraživanja u kojima se provodila edukacija liječnika i studenata medicine (50). Gotovo su sva istraživanja dokazala da intervencije kojima se poboljšava znanje liječnika i studenata bitno smanjuju učestalost

medikacijskih pogrešaka. Samo jedno istraživanje provedeno sa specijalizantima pedijatrije nije potvrdilo takav povoljan učinak edukacije (51).

Neznanje zdravstvenih djelatnika samo je jedan od uzroka medikacijskih pogrešaka. One mogu biti posljedica zaboravljivosti, umora, pogreške u pisanju recepta ili izdavanju lijeka (52). Te vrste pogrešaka mogu se spriječiti nadzorom nad propisivanjem lijekova. Najbolje je, ukoliko je to moguće, da nadzor provodi educirani zdravstveni djelatnik. U posljednjih nekoliko desetljeća razvila se specijalizacija kliničke farmacije, zadatak koje je osigurati optimalan i individualiziran pristup u farmakoterapiji. U Hrvatskoj je kliničke farmacije tek nedavno uspostavljena kao specijalizacija te je broj specijalista premalen da bi se u potpunosti zadovoljile postojeće potrebe (53). Angažiranjem kliničkih farmaceuta u sve faze liječenja od propisivanja, izdavanja do primjene lijeka može se značajno smanjiti broj medikacijskih pogrešaka (54). To se može postići putem kliničkih vizita u kojima sudjeluju klinički farmaceuti koji daju savjete za poboljšanje liječenja svakog pojedinog pacijenta (55). Istraživanja su pokazala da takvi savjeti budu prihvaćeni od strane odgovornog liječnika u 50-80% slučajeva, ovisno o težini problema koji se treba riješiti (30). Druga mogućnost je da se prije izdavanja lijeka pregledaju terapijske liste i povijesti bolesti te se ukaže na eventualne nedostatke u liječenju (56). Takve bi preglede trebalo periodički ponavljati kako bi se osigurao trajan nadzor nad primjenom lijekova.

Niz istraživanja dokazao je da intervencije kliničkih farmaceuta u hospitaliziranih bolesnika mogu značajno smanjiti učestalost PPPL, skratiti trajanje hospitalizacije i smanjiti troškove liječenja (57). Prema istraživanju Cartera i suradnika, sudjelovanje kliničkih farmaceuta u liječenju bolesnika s arterijskom hipertenzijom poboljšalo je kontrolu bolesti te su ciljne vrijednosti tlaka u intervencijskoj skupini postignute u 63.9%, a u kontrolnoj u 29.9% bolesnika (58). Međutim, iako postoje dokazi da mjere za prevenciju i otklanjanje PPPL u hospitaliziranih bolesnika povoljno utječu na surogate pokazatelje liječenja, malo je dokaza da u konačnici mogu smanjiti smrtnost ili učestalost ponovne hospitalizacije (59).

Jedna od mogućnosti sprječavanja medikacijskih pogrešaka je primjena računalnih sustava kojima se nadzire izdavanje lijekova. Takvi sustavi u principu prepoznaju identitet bolesnika, lijek, dozu, put i vrijeme primjene (55). Međutim, 35% medikacijskih pogrešaka nastaje za vrijeme neposredne primjene lijeka i one se ne mogu spriječiti računalnim sustavima nadzora (60). Nadzor od strane zdravstvenog djelatnika u tom smislu je puno učinkovitiji.

1.2.2. Mjere prevencije namijenjene bolesnicima

Iz ranijeg izlaganja jasno je kako se PPPL najčešće javljaju ubrzo nakon otpusta iz bolnice i da bi se spriječili veoma je važno bolesnike pripremiti za otpust. U pojedinim bolnicama formirani su zdravstveni timovi čija je svrha pripremiti bolesnike, posebno one starije životne dobi, za otpust iz bolnice (61). U takve timove osim zdravstvenih djelatnika obično su uključeni i socijalni radnici, čime se omogućuje potpunija briga o bolesnikovim potrebama. Druga mogućnost je da nakon otpusta iz bolnice posebno educirane medicinske sestre putem kućnih posjeta prepoznaju i otklone PPPL (62).

Održavanjem kontakta zdravstvenog osoblja s bolesnicima nakon hospitalizacije može se spriječiti niz PPPL (13). Dudas i suradnici su 2001. godine objavili istraživanje u kojem su održavanjem telefonskog kontakta s pacijentima nakon otpusta iz bolnice značajno smanjili učestalost PPPL, učestalost ponovnih hospitalizacija te poboljšali zadovoljstvo pacijenata kvalitetom liječenja (63). Međutim, prema rezultatima velike metaanalize objavljene 2006. godine, telefonsko praćenje bolesnika nakon otpusta nije dovelo do razlike u kliničkim pokazateljima tijeka i ishoda bolesti u odnosu na kontrolnu skupinu (64).

Veliko značenje u otklanjanju PPPL trebali bi imati ljekarnici zaposleni u izvanbolničkim ljekarnama. Paulino i suradnici su 2004. godine objavili istraživanje provedeno u 6 zapadnoeuropskih zemalja u kojem su dokazali da ljekarnici mogu prepoznati i otkloniti većinu PPPL koji se javljaju nakon otpusta iz bolnice (13). Iste rezultate dalo je i niz drugih istraživanja (65). Uloga ljekarnika u cilju prepoznavanja i otklanjanja PPPL u Republici Hrvatskoj nije dovoljno razvijena i to je svakako potrebno izmijeniti. U tom smislu poduzima se niz aktivnosti kako u dodiplomskoj, tako i u postdiplomskoj nastavi (66).

Mistiaen i suradnici su 2007. godine objavili metaanalizu u kojoj su vrednovali učinkovitost mjera za sprječavanje PPPL u bolesnika u vrijeme otpusta iz bolnice (44). Prema rezultatima metaanalize, najučinkovitije su mjere savjetovanja i edukacije i njima se može povoljno utjecati na suradljivost bolesnika i klinički tijek bolesti. Ostale mjere kao što su telefonsko praćenje bolesnika ili kućne posjete nisu imale učinka na navedene pokazatelje. Slične rezultate imala je metaanaliza koju su 2002. godine objavili Parker i suradnici i u koju su uključena 54 randomizirana klinička ispitivanja (67).

1.2.2.1. Utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja bolesnika na PPPL

Nekoliko je mehanizama kojima se farmakoterapijskim savjetovanjem može smanjiti rizik od PPPL. Procjenjuje se da oko 50% pacijenata ne uzima lijekove na način kako je to propisao njihov liječnik te da ambulantni bolesnici u prosjeku uzimaju manje od polovine ukupne doze propisanih lijekova (55, 68). U nizu kliničkih istraživanja dokazano je da takva slaba suradljivost u uzimanju lijekova može dovesti do nepovoljnog ishoda bolesti (69, 70). Zanimljivo je istraživanje Irvinea i suradnika provedeno u bolesnika s preboljenim infarktom miokarda, u kojem je nesuradljivost u uzimanju lijekova u placebo skupini bila povezana sa značajno većim mortalitetom, slično kao i u skupini bolesnika koji su uzimali amijodaron (71). Gotovo identične rezultate imalo je istraživanje u bolesnika s hiperlipidemijom te istraživanje Horwitza i suradnika u kojem je propranolol uspoređivan s placebom u bolesnika s preboljenim infarktom miokarda (72, 73). U oba istraživanja u placebo skupini mortalitet je bio značajno manji u pacijenata koji su imali dobru suradljivost u uzimanju lijekova. Očito je da sam proces uzimanja lijekova ima povoljan, složen i za sada još nejasan učinak na zdravstveno stanje bolesnika. On je vjerojatno sličan djelovanju placeba i može ovisiti o očekivanjima i uvjerenju bolesnika. Isto tako, postoji mogućnost da je pridržavanje propisane terapije samo jedna od manifestacija pozitivnog zdravstvenog ponašanja i da bolesnici koji uzimaju lijekove imaju takav životni stil koji dovodi do sniženja mortaliteta (71).

Farmakoterapijskim savjetovanjem bolesnika povećava se njihovo znanje o lijekovima i bolesti, poboljšava se suradljivost u uzimanju lijekova te se u konačnici može povoljno utjecati na tijek i ishod bolesti (68, 74). Conn i suradnici su 2009. godine objavili veliku metaanalizu u kojoj su vrednovali učinak različitih postupaka za unaprjeđenje suradljivosti bolesnika. Prema rezultatima metaanalize, najučinkovitije su one mjere kojima se povećava bolesnikovo znanje o lijekovima i bolestima zbog kojih se liječi (75). Istraživanje provedeno u bolesnika sa zatajivanjem srca pokazalo je da se savjetovanjem bolesnika suradljivost može poboljšati za 32%, što je dovelo i do značajnog poboljšanja podnošljivosti tjelesnog napora (76). U nekoliko istraživanja primarne i sekundarne prevencije srčanožilnih bolesti dokazano je da dobra suradljivost u uzimanju statina značajno smanjuje mortalitet i morbiditet (77, 78). 2002. godine objavljeni su rezultati istraživanja u bolesnika koji su trebali provesti eradikaciju Helicobactera pylori. U skupini koja je bila savjetovana u pogledu važnosti i načina uzimanja terapije, eradikacija je postignuta u znatno većeg broja bolesnika što je bilo praćeno i značajnim ublažavanjem simptoma bolesti (79). U pojedinim istraživanjima je i mortalitet

bolesnika bio manji u skupini u kojoj je provedeno farmakoterapijsko savjetovanje (70, 80, 81).

Jedan od načina za poboljšanje suradljivosti u uzimanju lijekova je i dobra komunikacija između zdravstvenih djelatnika (prvenstveno liječnika) i bolesnika. Niz istraživanja dokazao je da dobra komunikacija u kojoj bolesnik osim potrebnih informacija dobiva i psihološku podršku i kojom se razvija pozitivan stav prema liječenju i bolesti, značajno poboljšava suradljivost u uzimanju lijekova i povoljno utječe na ishod bolesti. U tom smislu je veoma važna i komunikacijska vještina zdravstvenog osoblja. Istraživanja su pokazala da je suradljivost u uzimanju lijekova 19% manja u bolesnika čiji liječnici imaju slabe komunikacijske sposobnosti (82). Osim toga, podučavanjem bolesnika o lijekovima i bolesti značajno se povećava i njihovo zadovoljstvo kvalitetom liječenja (83, 84).

Međutim, samo uzimanje lijekova na način kako je to propisao liječnik nije dovoljno da bi se spriječili PPPL. U pojedinim istraživanjima zabilježen je povoljan utjecaj edukacije bolesnika na klinički tijek bolesti, iako suradljivost u uzimanju lijekova nije bila poboljšana (85, 86). Naime, slijepo uzimanje lijekova može biti opasno ako bolesnik nije upoznat s potencijalnim rizicima njihove primjene, odnosno nuspojavama (55). Prema istraživanju Wynnea i suradnika, samo 33% bolesnika koji su uzimali NSAR bilo je upoznato s mogućim gastrointestinalnim nuspojavama te skupine lijekova. Zanimljivo je da su gotovo svi bolesnici koji su razvili krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava nastavili uzimati NSAR i nakon početka krvarenja te da je u toj skupini suradljivost bila značajno bolja nego u kontrolnoj. Među bolesnicima koji su prije krvarenja imali druge gastrointestinalne nuspojave (bolove u žličici, dispepsiju...) samo njih 11% prestalo je uzimati NSAR ili je barem smanjilo dozu lijeka (87). Slične rezultate dala su i druga istraživanja (88).

Nakon izlaska iz bolnice 19-23% bolesnika razvije nuspojave lijekova i to najčešće unutar mjesec dana od otpusta (13, 89). Od ukupnog broja nuspojava njih 12% uzrok je posjeta hitnoj službi, 17% dovede do hitne hospitalizacije, a 3% uzrokuje smrt pacijenta (89). Na internističkim odjelima oko 8.4% hitnih prijema uzrokovano je nuspojavama lijekova (18). Prema istraživanju kojeg su 1994. godine u KBC-u Zagreb proveli Huić i suradnici, 2.5% bolesnika bilo je hospitalizirano zbog nuspojava (90). Procijenjeno je da bi se polovina nuspojava mogla spriječiti, a još četvrtina ublažiti (89, 91). Preventivnim mjerama najviše se mogu spriječiti upravo ozbiljne nuspojave koje najviše i ugrožavaju bolesnika (33, 92). Schnipper i suradnici su u svom istraživanju objavljenom 2006. godine pokazali da se farmakoterapijskim savjetovanjem bolesnika prije otpusta iz bolnice učestalost preventabilnih nuspojava može smanjiti s 11% na samo 1% (93). Prema istraživanju kojeg su 1989. godine

objavili Gibbs i suradnici, veće znanje o lijekovima, zbog straha od nuspojava, može dovesti do smanjenja suradljivosti bolesnika u uzimanju propisane terapije (83). Da bi se izbjegao takav paradoks nužno je bolesnike, osim o lijekovima, educirati i o bolestima zbog kojih se liječe. Treba ih upoznati s njihovim posljedicama, komplikacijama i drugim mogućnostima liječenja. Takvo cjelovito znanje omogućuje bolesniku aktivno sudjelovanje u liječenju i donošenju odluka u vezi bolesti. Istraživanje Hornea i suradnika pokazalo je da pri donošenju odluke o uzimanju lijeka većina bolesnika razmišlja o potencijalnim posljedicama i koristima terapije i da je odbijanje lijeka posljedica prevelike zabrinutosti nuspojavama u odnosu na korist od liječenja (94). Zanimljivo je da zabrinutost u vezi nuspojava i s tim povezana spremnost za uzimanje lijeka značajno ovisi o spolu i rasi i veća je u bijelkinja u odnosu na muškarce i pripadnike drugih rasa (95).

Istraživanja u kojima je proučavan učinak farmakoterapijskog savjetovanja provedenog prije otpusta iz bolnice na učestalost ponovne hospitalizacije i hitnih pregleda dala su različite rezultate (96). Niz randomiziranih istraživanja pokazao je da se u bolesnika sa zatajivanjem srca farmakoterapijskim savjetovanjem može značajno smanjiti učestalost ponovne hospitalizacije (29). Stewart i suradnici su 1998. godine objavili istraživanje prema kojem se mjerama za sprječavanje PPPL ne smanjuje samo učestalost ponovne hospitalizacije i pregleda u hitnoj službi već i mortalitet bolesnika (81). Rezultati istraživanja provedenog u bolesnika oboljelih od astme, pokazuju da se edukacijom može značajno smanjiti broj posjeta hitnoj službi i poboljšati plućna funkcija (85). O'Dell i suradnici su 2005. godine objavili rezultate kliničkog ispitivanja bolesnika s akutnim koronarnim sindromom prema kojem nije bilo značajne razlike u učestalosti rehospitalizacije između bolesnika u intervencijskoj skupini koji su dodatno educirani o primjeni lijekova i bolesnika u kontrolnoj skupini (97). U istraživanje Weinbergera i suradnika uključeni su bolesnici oboljeli od astme i KOPB-a (86). Prema tom istraživanju, u skupini koja je intenzivno educirana i nadzirana broj pregleda u hitnoj službi bio je veći u odnosu na kontrolnu skupinu, iako je plućna funkcija bila značajno poboljšana. U istom istraživanju nije bilo razlike u suradljivosti u uzimanju terapije.

Mjerama kojima se nastoji smanjiti učestalost PPPL mogu se uštedjeti značajna novčana sredstva. Westerlund i suradnici su 2009. godine objavili istraživanje provedeno u Švedskoj prema kojem se mjerama za prevenciju PPPL broj pregleda kod liječnika primarne zdravstvene zaštite može smanjiti za 13%, a broj hospitalizacija za 3%. Na taj način na godišnjoj razini može se uštedjeti 358 milijuna eura, što je 37 puta više od ukupnog troška mjera za prevenciju PPPL (98). Prema rezultatima velikog prospektivnog istraživanja kojeg su 1999. godine objavili McMullin i suradnici, mjerama za prevenciju PPPL sredstva koja su

se trošila na lijekove smanjila su se za 41% (99). Prema drugom istraživanju provedenom u Švicarskoj, istim su se mjerama dnevni troškovi farmakoterapije smanjili za 11% (100). Najviše sredstava može se uštedjeti u bolesnika s visokim rizikom od PPPL (81). Tako na primjer, prema istraživanju Koppa i suradnika, u kirurškim jedinicama intenzivnog liječenja mjerama za prevenciju PPPL može se tijekom 4.5 mjeseci uštedjeti gotovo 300.000 dolara (101). Procijenjeno je da se 32-69% hospitalizacija koje su posljedica PPPL može spriječiti (20, 102).

Ankete provedene među hospitaliziranim bolesnicima pokazale su da ih samo 40% dobije potrebne informacije o propisanim lijekovima prije otpusta iz bolnice (15). Iz tog podatka je razvidno da je edukacija bolesnika nedostatna. Potrebne informacije o lijekovima bolesnici mogu dobiti od liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre. U europskim zemljama pacijenti većinu informacija dobiju od kliničkih farmaceuta (88). Kao što je ranije navedeno, broj kliničkih farmaceuta u Hrvatskoj je premalen. Hospitalizirani bolesnici o zdravstvenim problemima najčešće razgovaraju s medicinskim sestrama. Osim toga, prema rezultatima istraživanja Bergqvista i suradnika, educirane medicinske sestre mogu učinkovito otkriti i otkloniti PPPL (103). Međutim, prema istraživanju Tilleya i suradnika, bolesnici o lijekovima najradije pitaju liječnike i u njih imaju najviše povjerenja (104). Uzimajući sve navedeno u obzir, najbolje bi bilo da prije otpusta iz bolnice pacijent dobije potrebne informacije od kliničkih farmakologa, liječnika koji su posebno educirani u pogledu kliničke primjene lijekova. Kako je broj kliničkih farmakologa u Hrvatskoj premalen, to naravno nije moguće (105). Zbog toga bi informiranje i edukacija bolesnika trebali biti obaveza svakog liječnika, bez obzira na njegovu specijalizaciju odnosno užu specijalizaciju.

2. Cilj i hipoteza

2. Cilj i hipoteza

2.1. Hipoteza

Farmakoterapijskim savjetovanjem rizičnih bolesnika prije otpusta iz bolnice može se smanjiti učestalost PPPL, čime se smanjuje i učestalost ponovne hospitalizacije i hitnih pregleda. Provođenjem farmakoterapijskog savjetovanja testirali smo navedenu hipotezu.

2.2. Ciljevi istraživanja

2.2.1. Primarni cilj

Primarni cilj istraživanja je utvrditi utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja bolesnika na kombinirani ishod koji se sastoji od ponovne hospitalizacije i hitnog pregleda unutar 30 dana od otpusta iz bolnice. Pod hitnim pregledima podrazumijevaju se pregledi u bolničkoj hitnoj službi i neplanirani pregledi kod liječnika primarne zdravstvene zaštite. Određena je učestalost navedenih događaja u intervencijskoj i kontrolnoj skupini, a statističkom analizom utvrđeno je da li postoji statistički značajna razlika između uspoređivanih skupina.

2.2.2. Sekundarni ciljevi

Sekundarni ciljevi istraživanja su utvrditi utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja na:

1. vrijeme proteklo do ponovne hospitalizacije i hitnog pregleda. Statističkom obradom utvrđeno je da li postoji statistički značajna razlike u vremenu proteklom do navedenih događaja između intervencijske i kontrolne skupine.
2. uzroke ponovne hospitalizacije i hitnih pregleda. Farmakoterapijskim savjetovanjem mogu se spriječiti pojedine vrste PPPL. U istraživanju ja analizirana razlika u učestalosti PPPL kao uzroka hospitalizacije, odnosno hitnih pregleda između intervencijske i kontrolne skupine.

3. učestalost i ozbiljnost nuspojava lijekova. Farmakoterapijskim savjetovanjem mogu se spriječiti pojedine, posebno teške nuspojave. U istraživanju je analizirana razlika u učestalosti i ozbiljnosti nuspojava između uspoređivanih skupina.
4. mortalitet. Prema pojedinim istraživanjima farmakoterapijskim savjetovanjem može se smanjiti mortalitet bolesnika. Utvrdili smo da li postojala statistički značajna razlika u mortalitetu između uspoređivanih skupina.
5. zadovoljstvo ispitanika kvalitetom liječenja. Od ispitanika u obje skupine tražili smo da ocjene zadovoljstvo kvalitetom liječenja te je analizirano da li postoji statistički značajna razlika.

3. Ispitanici i metode

3. Ispitanici i metode

3.1. Ispitanici

3.1.1. Kriteriji za uključivanje

U istraživanje su uključeni ispitanici oba spola koji su ispunili sljedeće kriterije:

1. imali su 65 ili više godina
2. otpušteni su iz bolnice s propisanom terapijom od 2 ili više lijekova namijenjenih liječenju kroničnih bolesti. Ukoliko su ispitanicima bile propisane fiksne kombinacije lijekova (npr. kombinacija ACEI i diuretika), smatralo se da se radi o dva lijeka.

3.1.2. Kriteriji za isključivanje

Bolesnici nisu bili uključeni u istraživanje:

1. ako farmakoterapijsko savjetovanje nije bilo moguće provesti iz bilo kojeg razloga (npr. demencija, psihoza)
2. ako iz bilo kojeg razloga nije bilo moguće praćenje bolesnika (npr. promjena mjesta stanovanja)
3. ako su bili smješteni u ustanove za stare i nemoćne osobe sa stalnim medicinskim nadzorom. Budući da takvi bolesnici imaju stalan medicinski nadzor, farmakoterpijsko savjetovanje ima manje značenje.
4. ako je kliničko stanje bilo toliko teško da je očekivano preživljenje bilo kraće od 30 dana (npr. terminalne bolesti)
5. ako su imali stalno prebivalište izvan grada Zagreba. Na taj način osigurali smo da svi ispitanici imaju jednaku dostupnost zdravstvene zaštite.
6. ako su bile utvrđene pogreške nadležnog liječnika u odabiru ili doziranju lijekova. U tom slučaju nadležni liječnici bili su upozoreni na pogreške.

3.1.3. Broj ispitanika

U istraživanje je uključeno 160 ispitanika. Broj ispitanika utemeljen je na analizi veličine uzorka uz očekivano smanjenje učestalosti primarnih ishoda u intervencijskoj skupini od 20%, statističku snagu istraživanja od 80%, α=0.05 te očekivanu stopu odustajanja ispitanika od 20%.

3.2. Metode

3.2.1. Randomizacija

Ispitanici su bili randomizirani u intervencijsku ili kontrolnu skupinu. Prije početka istraživanja u neoznačene omotnica stavljeni su papiri s oznakom "kontrola". U jednak broj omotnica stavljeni su papiri s oznakom "intervencija". Omotnice su nakon toga zatvorene i izmiješane. Ispitanicima su prema redoslijedu uključivanja u istraživanje dodijeljene omotnice koje su nakon toga otvorene i ispitanicima je rečeno u koju su skupinu randomizirani.

3.2.2. Suradljivost u uzimanju lijekova

Suradljivost (compliance, adherence) u uzimanju terapije definirana je kao stupanj u kojem su ispitanici postupali u skladu s preporukom liječnika (106). U našem istraživanju suradljivost u uzimanju propisane terapije izračunavali smo pomoću sljedeće formule (37):

$$\text{Suradljivost (\%)} = \frac{\text{broj tableta koje je ispitanik uzeo}}{\text{broj tableta koje je trebao uzeti}} \times 100$$

Ispitanici su na sljedeći način podijeliti prema suradljivosti:

- nesuradljivi: suradljivost $\leq$ 50%
- umjereno suradljivi: 50% < suradljivost $\leq$ 80%
- suradljivi: 80% < suradljivost $\leq$ 100%
- predoziranje lijekovima: suradljivost > 100%

Broj tableta koje je ispitanik trebao uzeti izračunavala se kao umnožak ukupnog broja tableta koje je trebao uzeti tijekom jednog dana i broja dana računajući od prvog dana nakon otpusta iz bolnice. Broj tableta koje je ispitanik uzeo izračunavao se iz broja ispražnjenih originalnih pakiranja lijekova i broja preostalih tableta u posljednjem pakiranju.

3.2.3. Nuspojave

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, nuspojava je 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 (6). U istraživanju se stupanj povezanosti između lijekova i nuspojava procjenjivao na temelju 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 bio ≤ 0 nuspojava se smatrala dvojbenom, ukoliko je bio od 1 do 4 mogućom, od 5 do 9 vjerojatnom, a ako je bio veći od 9 sigurnom (107).

Ozbiljnim nuspojavama smatrane su one koje su uzrokovale smrt, životno ugrozile bolesnika, dovele do hospitalizacije ili produljenja hospitalizacije, trajne nesposobnosti, maligne bolesti ili prirođene anomalije (6).

3.2.4. Interakcije

U istraživanju su interakcije definirane kao promjena učinka jednog lijeka zbog istovremene primjene drugih lijekova. Pomoću računalnog programa "Lexi-Comp Online" za svakog ispitanika utvrđene su interakcije lijekova koje su potencijalno mogle dovesti do hospitalizacije, hitnog pregleda, nuspojava ili smrti (108). Ovaj program ima osjetljivost 97% i specifičnost 90% u otkrivanju nuspojava te visoku pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost od 90%, odnosno 97% (109). Program klasificira moguće interakcije lijekova u 5 kategorija:

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 bolesnika
D. postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potrebno je razmotriti promjenu terapije (procijeniti odnos između potencijalne koristi i rizika za bolesnika)
X. kontraindicirane kombinacije lijekova

Moguće interakcije dobivene putem računalnog programa uspoređivane su s kliničkim podacima da bi se utvrdila njihova klinička značajnost u svakom pojedinom slučaju.

3.2.5. Kriteriji za utvrđivanje povezanosti između PPPL i kliničkih događaja

Farmakoterapijskim savjetovanjem bolesnika ne može se utjecati na sve vrste PPPL. Zbog toga smo u istraživanju analizirali samo one PPPL koji se farmakoterapijskim savjetovanjem mogu spriječiti ili ublažiti.

Ukoliko je ispitanik bio hospitaliziran, na hitnom pregledu ili u slučaju smrtnog ishoda, u istraživanju se smatralo da je to povezano s PPPL ako je bio zadovoljen barem jedan od sljedećih kriterija:

1. događaj je bio posljedica nuspojave lijekova
2. događaj je bio posljedica progresije ili komplikacije bolesti u bolesnika koji nisu bili suradljivi
3. događaj je bio posljedica pogreške u primjeni lijekova od strane bolesnika
4. događaj je bio posljedica interakcije lijekova
5. uzrok događaja bilo je bolesnikovo nezadovoljstvo liječenjem
6. uzrok događaja bilo je nedovoljno znanje bolesnika o lijekovima, odnosno bolesti

3.2.6. Statistička obrada podataka

Metode standardne deskriptivne statistike koristile su se u opisu demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika. Vrijednosti varijabli prikazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (medijan vrijednost + interkvartilni raspon za varijable koje nemaju normalnu distribuciju vrijednosti) za kontinuirane varijable ili kao postotak pripadajuće grupe za kategoričke varijable.

Univarijatnom analizom ispitivane su razlike između uspoređivanih skupina za sve varijable od interesa. Kategoričke varijable analizirale su se korištenjem χ^2 testa (alternativno Fisherovog egzaktnog testa), a kontinuirane varijable korištenjem Student t testa (u ovisnosti o distribuciji vrijednosti varijabli Mann-Whitney U testa). Statistički značajnom smatrana je p vrijednost < 0.05.

U analizi vremena do ponovne hospitalizacije i/ili hitnog pregleda koristila se analiza preživljenja (Kaplan-Meier). Razlike između uspoređivanih skupina testirane su Cox-Mantel testom.

Metode logističke regresije primijenjene su u identifikaciji neovisnih prediktora na ishodnu varijablu te je određivan omjer izgleda (odds ratio).

Za statističku analizu podataka korišten je program Statistica version 5.5 for Windows (StatSoft Inc. Tulsa, OK, USA).

3.3. Dizajn istraživanja

Istraživanje je bilo prospektivno, randomizirano i kontrolirano. Provedeno je u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Obzirom na vrstu intervencije, istraživanje je bilo otvoreno i ispitanici su znali u koju su skupinu randomizirani.

U provođenju istraživanja sudjelovala su dva istraživača, specijalisti kliničke farmakologije. Glavni istraživač provodio je farmakoterapijsko savjetovanje i znao je u koju su skupinu ispitanici bili randomizirani. Pomoćni istraživač je na kontrolnoj viziti prikupljao potrebne podatke od ispitanika. Da bi se izbjegla pristranost u prikupljanju i obradi podataka, pomoćni istraživač i statističar koji je obrađivao podatke nisu bili upoznati s randomizacijskom skupinom ispitanika.

3.4. Postupci s ispitanicima

Ispitanici koji su zadovoljili kriterije za uključivanje potpisali su informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanje. Nakon potpisivanja informiranog pristanka randomizirani su u intervencijsku ili kontrolnu skupinu.

3.4.1. Podaci o ispitanicima

Za svakog ispitanika uključenog u istraživanje prikupljeni su sljedeći podaci:

1. matični broj, inicijali i spol
2. životna dob u godinama
3. adresa stanovanja i brojevi telefona
4. ime, adresa i broj telefona ispitanikovog liječnika primarne zdravstvene zaštite
5. bolesti (dijagnoze) zbog kojih se liječi
6. popis svih lijekova koji su mu propisani i njihovih dnevnih doza

3.4.2. Kontrolna skupina

Ispitanici randomizirani u kontrolnu skupinu dobili su uobičajene informacije od svojih liječnika. Nisu bile poduzete nikakve intervencije od strane istraživača.

3.4.3. Intervencijska skupina

S ispitanicima u intervencijskoj skupinu, prije otpusta iz bolnice provedeno je farmakoterapijsko savjetovanje. Savjetovanje je provodio glavni istraživač u približnom trajanju od 30 minuta sa svakim ispitanikom. Tijekom savjetovanja ispitanici su dobili sljedeće informacije o svim propisanim lijekovima:

1. razlog propisivanja
2. doza, način i vrijeme uzimanja lijeka
3. važnost redovitog uzimanja lijeka
4. najčešće nuspojave
5. način sprječavanja i ranog otkrivanja nuspojava
6. postupci u slučaju sumnje na nuspojave
7. moguće posljedice neuzimanja lijeka (pogoršanje i komplikacije bolesti, preuranjena smrt...)
8. značenje drugih terapijskih postupaka (dijeta, tjelovježba...)

U farmakoterapijskom savjetovanju prvenstveno su korišteni podaci iz Farmakoterapijskog priručnika (110). Ono se provodilo unutar 24 sata prije planiranog otpusta ispitanika iz bolnice. Nakon završetka savjetovanja, ispitanici su u pismenom obliku dobili iste upute kao u prethodnom razgovoru. Pismene upute bile su prilagođene svakom pojedinom ispitaniku.

Ispitanici iz obiju skupina zamoljeni su da nakon otpusta iz bolnice sačuvaju sva upotrijebljena pakiranja lijekova te da ih pokažu na kontrolnom pregledu zajedno s pakiranjima lijekova koja još budu uzimali.

3.4.4. Praćenje ispitanika

Kontrolna vizita bila je 30 dana nakon otpusta iz bolnice. Pomoćni istraživač prikupljao je potrebne podatke neposredno od ispitanika za vrijeme bolničke posjete. Ukoliko nije bilo moguće ostvariti neposredan kontakt s ispitanicima, potrebni podaci dobiveni su putem telefonskog razgovora. U razgovoru s ispitanicima postavljana su sljedeća standardizirana pitanja:

1. Da li ste nakon otpusta iz bolnice bili ponovo hospitalizirani?
2. Ako ste bili ponovo hospitalizirani, kada je to bilo i što je bio razlog hospitalizacije?
3. Da li ste nakon otpusta iz bolnice bili na pregledu u hitnoj službi?
4. Ako ste bili na pregledu u hitnoj službi, kada je to bilo i što je bio razlog pregleda?
5. Da li ste nakon otpusta iz bolnice imali neplanirane posjete kod liječnika primarne zdravstvene zaštite?
6. Ako ste bili neplanirano kod liječnika primarne zdravstvene zaštite, kada je to bilo i što je bio razlog posjete?
7. Da li ste nakon otpusta iz bolnice imali bilo kakve subjektivne simptome ili znakove bolesti?
8. Koje lijekove sada uzimate i u kojoj dozi, uključujući i lijekove koje uzimate bez liječničke preporuke?
9. Koliko ste zadovoljni kvalitetom zdravstvene zaštite?
    a) jako zadovoljan
    b) zadovoljan
    c) niti zadovoljan, niti nezadovoljan
    d) nezadovoljan
    e) jako nezadovoljan

Od ispitanika su traženi što je moguće detaljniji podaci i dokumentacija o svim medicinskim događajima (hospitalizacija, pregled u hitnoj službi ili kod liječnika primarne zdravstvene zaštite, sumnja na nuspojave ili interakcije...). S ciljem dobivanja potrebne dokumentacije, po potrebi je korištena i bolnička baza podataka. Naime, većina bolesnika hospitalizira se u Kliniku za unutarnje bolesti putem hitne službe bolnice. Medicinska dokumentacije iz hitne službe, kao i dokumentacija prikupljena tijekom bolničkog liječenja ostaju trajno pohranjene u središnjoj bazi podataka. Ukoliko je bilo potrebno, medicinska dokumentacija je tražena i od ispitanikovog liječnika primarne zdravstvene zaštite.

Ukoliko je tijekom razgovora ispitanik prijavi bilo koji subjektivni simptom ili znak koji je mogao ukazivati na nuspojave lijekova, postavljena su mu dodatna pitanja prema Naranjo algoritmu. Na temelju svih prikupljenih podataka pomoćni istraživač procijenio je vjerojatnost povezanosti između lijeka i nuspojave te njenu ozbiljnost.

Ukoliko je ispitanik bio hospitaliziran, na hitnom pregledu ili u slučaju smrtnog ishoda, pomoćni istraživač je na temelju postojećih podataka procijenio da li je događaj bio povezan s PPPL.

Tijekom razgovora traženi su podaci o broju pakiranja lijekova koje je ispitanik do tada ispraznio te broj preostalih tableta u posljednjem pakiranju. Iz tih podataka izračunata je suradljivost ispitanika u uzimanju propisane terapije.

4. Rezultati

4. Rezultati

U istraživanje je uključeno 160 ispitanika koji su randomizacijom podijeljeni u intervencijsku i kontrolnu skupinu. Zbog smrti dvojice ispitanika u kontrolnoj i jednog u intervencijskoj skupini, na kontrolnoj viziti nismo uspjeli dobiti podatke o nuspojavama, suradljivosti i zadovoljstvu kvalitetom liječenja za te ispitanike. Iste podatke nismo uspjeli dobiti za jednog ispitanika u intervencijskoj skupini koji je bio hospitaliziran u drugoj bolnici.

Demografski i klinički podaci o ispitanicima prikazani su u tablici 2. U svaku skupinu uključeno je 80 ispitanika. Među uspoređivanim skupinama nije bilo statistički značajne razlike u dobi, spolu i broju lijekova propisanih po ispitaniku. Broj dijagnoza po ispitaniku bio je statistički značajno veći u intervencijskoj skupini.

Tablica 2. Demografski podaci

	Intervencijska skupina	Kontrolna skupina	Test	p
Broj ispitanika	80	80		
Spol (%)				0.523
žene	43 (53.8)	47 (58.8)	χ^2	
muškarci	37 (46.2)	33 (41.2)		
Dob (godine)				0.959
srednja vrijednost (±s.d.)	74.01 (± 6.70)	73.85 (± 5.48)	Mann-Whitney	
raspon vrijednosti	65 - 88	65 - 87	Z = 0.051	
Broj lijekova				0.219
srednja vrijednost (±s.d.)	6.63 (± 2.41)	6.19 (± 2.62)	Mann-Whitney	
raspon vrijednosti	2 - 13	2 - 13	Z = 1.216	
Broj dijagnoza				**0.022**
srednja vrijednost (±s.d.)	4.44 (± 1.64)	3.90 (± 1.45)	Mann-Whitney	
raspon vrijednosti	1 - 8	2 - 8	Z = 2.236	

Tablica 3. Dijagnoze

Dijagnoza	Ukupan broj ispitanika (%)	Intervencijska skupina (%)	Kontrolna skupina (%)	p*
Arterijska hipertenzija	118 (73.8)	63 (78.8)	55 (68.8)	0.150
Dijabetes melitus	65 (40.6)	37 (46.3)	28 (35.0)	0.147
Kronična ishemijska bolest srca	41 (25.6)	19 (23.8)	22 (27.5)	0.586
Fibrilacija atrija	38 (23.8)	20 (25.0)	18 (22.5)	0.710
Miješana hiperlipidemija	37 (23.1)	22 (27.5)	15 (18.8)	0.189
Zatajivanje srca	35 (21.9)	19 (23.8)	16 (20.0)	0.566
Gastritis	26 (16.3)	9 (11.3)	17 (21.3)	0.086
Hipotireoza	23 (14.4)	10 (12.5)	13 (16.3)	0.499
Akutni pijelonefritis	18 (11.3)	10 (12.5)	8 (10.0)	0.616
Hiperkolesterolemija	17 (10.6)	9 (11.3)	8 (10.0)	0.797
Osteoporoza	15 (9.4)	6 (7.5)	9 (11.3)	0.415
GERB	13 (8.1)	3 (3.8)	10 (12.5)	**0.042**
NSTEMI	13 (8.1)	7 (8.8)	6 (7.5)	0.772
KOPB	12 (7.5)	5 (6.3)	7 (8.8)	0.548
Kronična CVB	12 (7.5)	7 (8.8)	5 (6.3)	0.548
Kronično zatajivanje bubrega	12 (7.5)	5 (6.3)	7 (8.8)	0.548
Duboka venska tromboza	10 (6.3)	6 (7.5)	4 (5.0)	0.513
Sekundarna anemija	10 (6.3)	6 (7.5)	4 (5.0)	0.513
Aortna stenoza	8 (5.0)	4 (5.0)	4 (5.0)	1.000
Stenoza karotida	8 (5.0)	5 (6.3)	3 (3.8)	0.468
Implantiran elektrostimulator	8 (5.0)	2 (2.5)	6 (7.5)	0.146
Žučni kamenci	8 (5.0)	3 (3.8)	5 (6.3)	0.468
Dijabetička nefropatija	7 (4.4)	6 (7.5)	1 (1.3)	0.053
Adenom prostate	7 (4.4)	5 (6.3)	2 (2.5)	0.246
Hipertrofijska kardiomiopatija	6 (3.8)	4 (5.0)	2 (2.5)	0.405
Ulkusna bolest	6 (3.8)	3 (3.8)	3 (3.8)	1.000
Divertikuloza crijeva	5 (3.1)	3 (3.8)	2 (2.5)	0.649
Pneumonija	5 (3.1)	2 (2.5)	3 (3.8)	0.649
Dijabetička neuropatija	4 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	1.000
Kolorektalni karcinom	4 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	1.000

Tablica 3. Dijagnoze- nastavak

Dijagnoza	Ukupan broj ispitanika (%)	Intervencijska skupina (%)	Kontrolna skupina (%)	p*
Sideropenična anemija	4 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	1.000
Reumatoidni artritis	4 (2.5)	3 (3.8)	1 (1.3)	0.311
Seronegativni artritis	4 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	1.000
Ciroza jetre	4 (2.5)	4 (5.0)	0	**0.042**
Periferna ateroskleroza	4 (2.5)	3 (3.8)	1 (1.3)	0.311
PSVT	4 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	1.000
STEMI	4 (2.5)	1 (1.3)	3 (3.8)	0.311
Plućna embolija	3 (1.9)	3 (3.8)	0	0.080
Dilatativna kardiomiopatija	3 (1.9)	1 (1.3)	2 (2.5)	0.560
Oštećenje jetre	3 (1.9)	2 (2.5)	1 (1.3)	0.560
Hipertireoza	3 (1.9)	2 (2.5)	1 (1.3)	0.560
Hiperuracemija	3 (1.9)	3 (3.8)	0	0.080
Degenerativna bolest kralješnice	3 (1.9)	2 (2.5)	1 (1.3)	0.560
Aneurizma aorte	2 (1.3)	2 (2.5)	0	0.154
Varikoziteti jednjaka	2 (1.3)	2 (2.5)	0	0.154
Akutni kolecistitis	2 (1.3)	0	2 (2.5)	0.154
Akutni pankreatitis	2 (1.3)	2 (2.5)	0	0.154
Upalna bolest crijeva	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1.000
Intolerancija glukoze	2 (1.3)	2 (2.5)	0	0.154
Hipertrigliceridemija	2 (1.3)	0	2 (2.5)	0.154
Bronhalna astma	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1.000
Artroza	2 (1.3)	2 (2.5)	0	0.154
Jatrogena koagulopatija	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1.000
Akutni enterokolitis	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1.000
Depresija	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1.000
Dijabetička retinopatija	2 (1.3)	2 (2.5)	0	0.154
Akutni bronhitis	1 (0.6)	1 (1.3)	0	0.315
Angioedem	1 (0.6)	1 (1.3)	0	0.315

* χ^2 test

Podaci o bolestima zbog kojih su ispitanici liječeni prikazani su u tablici 3. Najčešće dijagnoze bile su arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, kronična ishemijska bolest srca, fibrilacija atrija, miješana hiperlipidemija i zatajivanje srca. U intervencijskoj skupini statistički značajno veći broj ispitanika imao je cirozu jetre, dok je u kontrolnoj skupini više ispitanika imalo GERB. Nije bilo statistički značajne razlike u broju ispitanika s ostalim dijagnozama između intervencijske i kontrolne skupine.

Lijekovi propisani ispitanicima navedeni su po skupinama u tablici 4. Najčešće propisani lijekovi bili su ACEI, beta-blokatori, ASK, statini, furosemid, kalij, DHP i PPI. U intervencijskoj skupini statistički značajno veći broj ispitanika dobivao je beta-blokatore i željezo. Nije bilo statistički značajne razlike u broju ispitanika koji su dobivali ostale skupine lijekova.

Bezreceptni lijekovi koje su ispitanici uzimali bez preporuke liječnika prikazani su u tablici 5. Nije bilo statistički značajne razlike u broju ispitanika koji su uzimali bezreceptne lijekove između intervencijske i kontrolne skupine.

Tablica 4. Propisani lijekovi

Skupina lijekova	Ukupan broj ispitanika (%)	Intervencijska skupina (%)	Kontrolna skupina (%)	p*
ACEI	96 (60.0)	51 (63.8)	45 (56.3)	0.332
beta-blokatori	75 (46.9)	44 (55.0)	31 (38.8)	**0.039**
ASK	75 (46.9)	39 (48.8)	36 (45.0)	0.634
statini	69 (43.1)	31 (38.8)	38 (47.5)	0.263
furosemid	64 (40.0)	34 (42.5)	30 (37.5)	0.518
kalij	57 (35.6)	30 (37.5)	27 (33.8)	0.620
DHP	55 (34.4)	31 (38.8)	24 (30.0)	0.243
PPI	52 (32.5)	26 (32.5)	26 (32.5)	1.000
tiazidski diuretici	42 (26.3)	21 (26.3)	21 (26.3)	1.000
inzulin	35 (21.9)	19 (23.8)	16 (20.0)	0.566
varfarin	33 (20.6)	19 (23.8)	14 (17.5)	0.328
benzodiazepini	30 (18.8)	15 (18.8)	15 (18.8)	1.000
ISMN	28 (17.5)	14 (17.5)	14 (17.5)	1.000
ARB	21 (13.1)	12 (15.0)	9 (11.3)	0.482
sulfonilureja	19 (11.9)	9 (11.3)	10 (12.5)	0.598
levotiroksin	16 (10.0)	6 (7.5)	10 (12.5)	0.291
klopidogrel	15 (9.4)	4 (5.0)	11 (13.8)	0.057
ISDN	14 (8.8)	5 (6.3)	9 (11.3)	0.263
vitamin D	14 (8.8)	6 (7.5)	8 (10.0)	0.575
metformin	13 (8.1)	9 (11.3)	4 (5.0)	0.147
medigoksin	12 (7.5)	6 (7.5)	6 (7.5)	1.000
ranitidin	11 (6.9)	5 (6.3)	6 (7.5)	0.754
kalcij-karbonat	11 (6.9)	5 (6.3)	6 (7.5)	0.754
alopurinol	10 (6.3)	6 (7.5)	4 (5.0)	0.513
bifosfonat	9 (5.6)	4 (5.0)	5 (6.3)	0.731
salmeterol	8 (5.0)	2 (2.5)	6 (7.5)	0.146
flutikazon	8 (5.0)	2 (2.5)	6 (7.5)	0.146
tamsulozin	8 (5.0)	5 (6.3)	3 (3.8)	0.468
spironolakton	6 (3.8)	3 (3.8)	3 (3.8)	1.000
moksonidin	6 (3.8)	3 (3.8)	3 (3.8)	1.000

Tablica 4. Propisani lijekovi- nastavak

Skupina lijekova	Ukupan broj ispitanika (%)	Intervencijska skupina (%)	Kontrolna skupina (%)	p*
sitagliptin	6 (3.8)	3 (3.8)	3 (3.8)	1.000
kortikosteroidi	6 (3.8)	4 (5.0)	2 (2.5)	0.405
ipratropij	6 (3.8)	2 (2.5)	4 (5.0)	0.405
NSAR	6 (3.8)	5 (6.3)	1 (1.3)	0.096
opioidi	6 (3.8)	4 (5.0)	2 (2.5)	0.405
željezo	6 (3.8)	6 (7.5)	0	**0.012**
fenofibrat	5 (3.1)	1 (1.3)	4 (5.0)	0.172
salbutamol	5 (3.1)	1 (1.3)	4 (5.0)	0.172
zolpidem	5 (3.1)	1 (1.3)	4 (5.0)	0.172
paracetamol	5 (3.1)	2 (2.5)	3 (3.8)	0.649
alfa-blokatori	4 (2.5)	1 (1.3)	3 (3.8)	0.311
propafenon	4 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	1.000
teofilin	4 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	1.000
pregabalin	4 (2.5)	3 (3.8)	1 (1.3)	0.311
verapamil	3 (1.9)	2 (2.5)	1 (1.3)	0.560
tiamazol	3 (1.9)	2 (2.5)	1 (1.3)	0.560
triciklički antidepresivi	3 (1.9)	1 (1.3)	2 (2.5)	0.560
antipsihotici	3 (1.9)	2 (2.5)	1 (1.3)	0.560
sulfasalazin	3 (1.9)	2 (2.5)	1 (1.3)	0.560
folna kiselina	3 (1.9)	3 (3.8)	0	0.080
amijodaron	2 (1.3)	0	2 (2.5)	0.154
omega 3- masne kiseline	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1.000
trospij	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1.000
sertralin	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1.000
metotreksat	2 (1.3)	2 (2.5)	0	0.154
betahistin	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1.000
dutasterid	2 (1.3)	2 (2.5)	0	0.154
trimetazidin	1 (0.6)	0	1 (1.3)	0.315
ezetimib	1 (0.6)	1 (1.3)	0	0.315
repaglinid	1 (0.6)	1 (1.3)	0	0.315

Tablica 4. Propisani lijekovi- nastavak

Skupina lijekova	Ukupan broj ispitanika (%)	Intervencijska skupina (%)	Kontrolna skupina (%)	p*
akarboza	1 (0.6)	1 (1.3)	0	0.315
fenobarbiton	1 (0.6)	1 (1.3)	0	0.315
finasterid	1 (0.6)	0	1 (1.3)	0.315
H1-blokatori	1 (0.6)	1 (1.3)	0	0.315

* χ^2 test

Tablica 5. Lijekovi koje su ispitanici uzimali bez savjeta liječnika

Lijek	Ukupan broj ispitanika	Intervencijska skupina	Kontrolna skupina	p*
Svi bezreceptni lijekovi	12	4	8	0.229
ASK	5	3	2	
kalcij	3	1	2	
ginkgo	2	0	2	
vitamin C	1	0	1	
vitamin D	1	0	1	

* χ^2 test

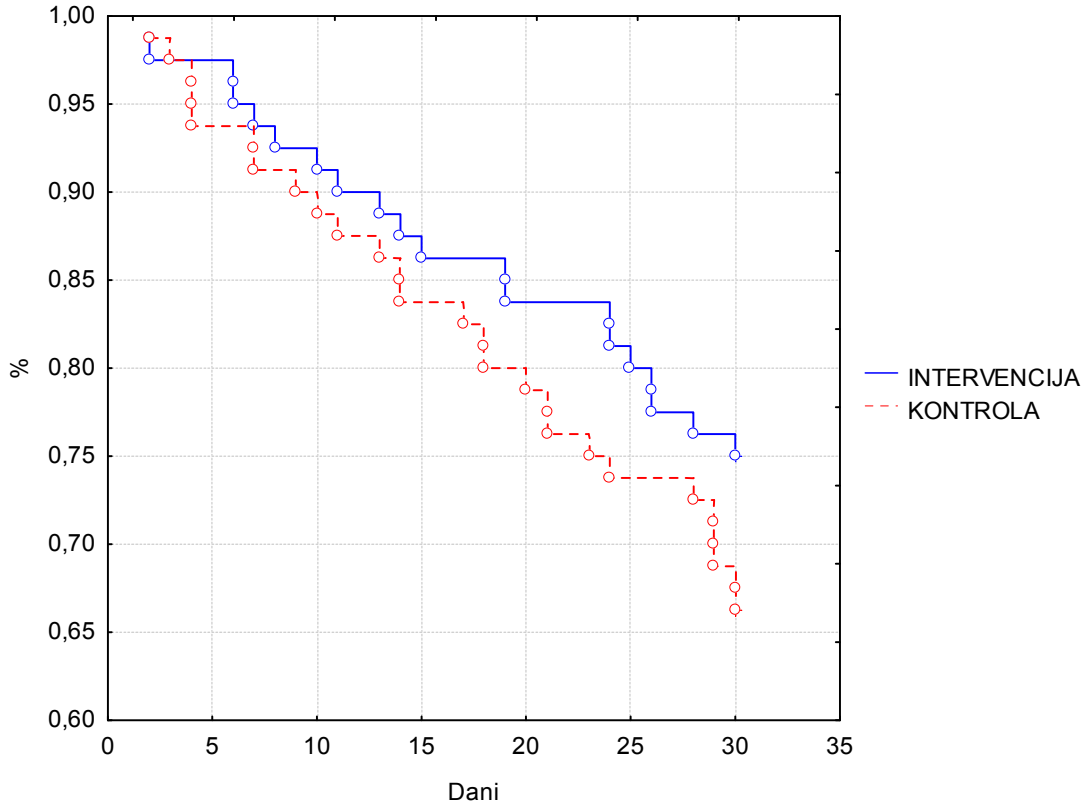
U tablici 6 prikazani su primarni ishodi istraživanja. Broj ispitanika koji je imao jedan od primarnih ishoda (hospitalizaciju ili hitni pregled) bio je veći u kontrolnoj nego u intervencijskoj skupini, ali razlika nije bila statistički značajna. U intervencijskoj skupini veći broj ispitanika bio je hospitaliziran, dok je u kontrolnoj skupini veći broj ispitanika bio na hitnom pregledu. Zabilježene razlike nisu bile statistički značajne.

Tablica 6. Primarni ishodi

	Intervencijska skupina (%)	Kontrolna skupina (%)	p*
Primarni ishod (hospitalizacija + hitni pregled)	20 (25.0)	27 (33.8)	0.224
hospitalizacija (%)	6 (7.5)	5 (6.3)	0.754
hitni pregled (%)	14 (17.5)	22 (27.5)	0.129

* χ^2 test

Vrijeme proteklo od otpusta ispitanika iz bolnice do primarnog ishoda prikazano je na slici 1. Između intervencijske i kontrolne skupine nije bilo statistički značajne razlike u vremenu proteklom do hospitalizacije odnosno hitnog pregleda, iako je postojala tendencija da se navedeni događaji dogode ranije u kontrolnoj skupini.



Slika 1. Vrijeme proteklo do hospitalizacije ili hitnog pregleda (p=0.237)

PPPL koji su doveli do primarnih ishoda prikazani su u tablici 7. U kontrolnoj skupini PPPL su u većeg broja ispitanika bili povezani s primarnim ishodom, međutim razlika nije dosegla statističku značajnost. Kada se usporede pojedine vrste PPPL koje su dovele do primarnih ishoda, postoji statistički značajna razlika između uspoređivanih skupina. U kontrolnoj skupini je 46.1% više ispitanika hospitalizirano ili bilo na hitnom pregledu zbog progresije bolesti uslijed loše suradljivosti. U intervencijskoj skupini je 50.4% više ispitanika hospitalizirano ili bilo na hitnom pregledu zbog nuspojave lijekova. Naime, iako su u kontrolnoj skupini nuspojave zabilježene u većeg broja ispitanika, u intervencijskoj skupini ispitanici su se češće javljali na hitni pregled zbog nuspojava. Informiranjem bolesnika povećava se njihovo znanje o mogućim nuspojavama i njihovim posljedicama, zbog čega ih

oni lakše prepoznaju i ranije traže liječničku pomoć te se na taj način mogu spriječiti teže nuspojave. Među uspoređivanim skupinama nije bilo statistički značajne razlike u broju ispitanika u kojih su do primarnog ishoda dovele pogreške u uzimanju lijekova i interakcije.

Tablica 7. PPPL kao mogući uzroci primarnih ishoda

	Intervencijska skupina (%) n=20	Kontrolna skupina (%) n=27	p
PPPL kao uzrok primarnih ishoda	9 (45.0)	13 (48.2)	0.830*
progresija bolesti u ispitanika koji nisu bili suradljivi	0	6 (46.1)	**0.010****
nuspojave lijekova	8 (88.9)	5 (38.5)	
pogreške u uzimanju lijekova	0	2 (15.4)	
interakcije lijekova	1 (11.1)	0	

* χ^2 test; ** Fisherov egzaktni test

Tablica 8. Nuspojave kao mogući uzrok primarnih ishoda

Nuspojave	Intervencijska skupina n=8	Kontrolna skupina n=5	p*
krvarenje uz terapiju varfarinom	4	1	0.564
miopatija uz terapiju statinom	1	1	
konstipacija uz terapiju željezom	1	0	
potkožni hematomi uz terapiju ASK	1	0	
bradikardija uz terapiju beta-blokatorom	1	0	
hiperkalemija uz terapiju ACEI	0	1	
kašalj uz terapiju ACEI	0	1	
hipoglikemija uz terapiju antidijabetikom	0	1	

* Fisherov egzaktni test

Nuspojave koje su dovele do primarnih ishoda prikazane su u tablici 8. U intervencijskoj skupini veći broj ispitanika imao je krvarenje nastalo kao nuspojavu antikoagulacijske terapije

varfarinom, ali zabilježena razlika nije bila statistički značajna. Nije bilo značajne razlike niti između ostalih nuspojava koje su dovele do primarnih ishoda.

Svi ispitanici u kojih su zabilježene nuspojave prikazani su u tablici 9. Nuspojave su zabilježene u 34.6% ispitanika. Broj ispitanika s nuspojavama bio je veći u kontrolnoj skupini, ali zabilježena razlika nije bila statistički značajna.

Tablica 9. Ispitanici s nuspojavama

	Intervencijska skupina (%) n=78	Kontrolna skupina (%) n=78	Test	p
Broj ispitanika	24 (30.8)	30 (38.5)	χ^2	0.312
Zabilježene nuspojave srednja vrijednost (±s.d.) raspon vrijednosti	1.04 (± 0.20) 1 - 2	1.16 (± 0.37) 1- 2	Mann-Whitney Z = 0.783	0.150

Pojedine nuspojave prikazane su u tablici 10. Najčešće zabilježene nuspojave bile su hipoglikemija uz terapiju antidijabeticima, krvarenje uz terapiju varfarinom i miopatija uz terapiju statinima.

Tablica 10. Zabilježene nuspojave

Nuspojava	Ukupno	Intervencijska skupina n=24	Kontrolna skupina n=30
hipoglikemija uz antidijabetik	9	2	7
krvarenje uz varfarin	6	4	2
miopatija uz statin	4	3	1
koagulopatija uz varfarin	3	1	2
hipokalemija uz diuretik	3	0	3
kašalj na ACEI	3	0	3
konstipacija uz željezo	2	2	0
bolovi u žličici	2	1	1
bolovi u žličici na alopurinol	2	0	2
potkoljenični edem uz DHP	2	0	2
mučnina i bolovi u žličici na kalij	2	0	2
žgaravica uz ASK	2	0	2
alergija na statin	1	1	0
osjećaj slabosti na varfarin	1	1	0
perianalni svrbež	1	1	0
napetost i nesanica na sertralin	1	1	0
hiponatremija uz furosemid	1	1	0
bolovi u žličici na statin	1	1	0
glavobolja na nitrate	1	1	0
hipotenzija na beta-blokator	1	1	0
mučnina na kortikosteroide	1	1	0
modrice uz ASK	1	1	0
hiperkalemija uz ACEI	1	0	1
mučnina na kalcijev karbonat	1	0	1
bolovi u žličici na sitagliptin	1	0	1
Cushingov sindrom na kortikosteroide	1	0	1
kašalj nakon uzimanja flutikazona i salmeterola	1	0	1

Tablica 10. Zabilježene nuspojave- nastavak

Nuspojava	Ukupno	Intervencijska skupina n=24	Kontrolna skupina n=30
bolovi u žličici uz željezo	1	1	0
bradikardija na beta-blokator	1	1	0
hematomi uz klopidogrel	1	0	1
hipotenzija uz antihipertenzive	1	0	1
lupanje srca uz fenofibrat	1	0	1

Kada se odvojeno analiziraju nuspojave u bolesnika s dijabetes melitusom, u intervencijskoj skupini 19.6% manje ispitanika imalo je hipoglikemiju što je bilo statistički značajno (Tablica 11).

Tablica 11. Hipoglikemija u bolesnika s dijabetes melitusom

	Intervencijska skupina (%); n=37	Kontrolna skupina (%); n=28	p*
hipoglikemija	2 (5.4)	7 (25.0)	**0.032**

* Fisherov egzaktni test

Stupnjevi povezanosti između lijekova i nuspojava prikazani su u tablici 12. Vidimo da nije bilo statistički značajne razlike između intervencijske i kontrolne skupine.

Tablica 12. Vjerojatnost povezanosti lijeka i nuspojave (Naranjo algoritam)

Stupanj povezanosti	Intervencijska skupina (%) n=25	Kontrolna skupina (%) n=35	p*
dvojbena	1 (4.0)	1 (2.9)	0.427
moguća	8 (32.0)	11 (31.4)	
vjerojatna	14 (56.0)	23 (65.8)	
sigurna	2 (8.0)	0	

* Fisherov egzaktni test

U istraživanju su u dvojice ispitanika zabilježene ozbiljne nuspojave koje su dovele do hospitalizacije. U intervencijskoj skupini jedan je ispitanik imao krvarenje iz probavnog sustava kao nuspojavu antikoagulantne terapije varfarinom, dok je u kontrolnoj skupini jedan ispitanik hospitaliziran zbog hiperkalemije nastale kao nuspojava ACEI i preparata kalija.

Potencijalne interakcije lijekova zabilježene su u 140 (87.5%) ispitanika uključenih u istraživanje. Ukupno su zabilježene 142 različite interakcije, od čega ih je 119 imalo kliničku značajnosti C i 23 kliničke značajnosti D. Potencijalne interakcije kliničke značajnosti X nisu zabilježene. U tablici 13 prikazana je usporedba intervencijske i kontrolne skupine prema broju interakcija. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom broju interakcija i interakcija kliničke značajnosti D. Interakcija kliničke značajnosti C bilo je statistički značajno više u intervencijskoj skupini.

Tablica 13. Potencijalne interakcije lijekova

	Intervencijska skupina	Kontrolna skupina	Test	p
Sve interakcije				0.066
srednja vrijednost (±s.d.)	5.38 (± 4.04)	4.70 (± 5.04)	Mann-Whitney	
raspon vrijednosti	0 - 17	0 - 28	Z = 1.824	
Interakcije značajnosti C				**0.043**
srednja vrijednost (±s.d.)	5.09 (± 3.90)	4.29 (± 4.76)	Mann-Whitney	
raspon vrijednosti	0 - 17	0 - 27	Z = 2.005	
Interakcije značajnosti D				0.937
srednja vrijednost (±s.d.)	0.29 (± 0.51)	0.40 (± 0.84)	Mann-Whitney	
raspon vrijednosti	0 - 2	0 - 4	Z = -0.059	

Potencijalne interakcije prikazane su u tablici 14. Najčešće zabilježene interakcije bile su između ACEI i beta-blokatora, ACEI i furosemida, ACEI i DHP te ACEI i kalija. U intervencijskoj skupini bilo je značajno više interakcija između beta-blokatora i DHP, beta-blokatora i furosemida te PPI i željeza. Nije bilo statistički značajne razlike u broju ostalih interakcija.

Tablica 14. Najčešće potencijalne interakcije lijekova

Potencijalne interakcije kliničke značajnosti C						
Lijekovi koji ulaze u interakciju		Opis interakcije	Ukupno (%)	Intervencija (%)	Kontrola (%)	p*
ACEI	beta-blokator	Povećan rizik od hipotenzije.	48 (30.0)	28 (35.0)	20 (25.0)	0.167
ACEI	furosemid	Povećan rizik od hipotenzije i nefrotoksičnost ACEI.	39 (24.4)	22 (27.5)	17 (21.3)	0.357
ACEI	DHP	Povećan rizik od hipotenzije.	36 (22.5)	21 (26.3)	15 (18.8)	0.255
ACEI	kalij	Povećan rizik od hiperkalemija.	35 (21.9)	20 (25.0)	15 (18.8)	0.338
beta-blokator	DHP	Povećan rizik od hipotenzije.	31 (19.4)	22 (27.8)	9 (11.3)	**0.009**
ACEI	tiazid	Povećan rizik od hipotenzije i nefrotoksičnost ACEI.	30 (18.8)	15 (18.8)	15 (18.8)	1.000
furosemid	beta-blokator	Povećan rizik od hipotenzije.	26 (16.3)	18 (22.5)	8 (10.0)	**0.032**
ACEI	nitrati	Povećan rizik od hipotenzije.	25 (15.6)	14 (17.5)	11 (13.8)	0.513
tiazid	DHP	Povećan rizik od hipotenzije.	23 (14.4)	15 (18.8)	8 (10.0)	0.114
beta-blokator	nitrati	Povećan rizik od hipotenzije.	22 (13.8)	12 (15.0)	10 (12.5)	0.646
tiazid	beta-blokator	Povećan rizik od hipotenzije.	20 (12.5)	12 (15.0)	8 (10.0)	0.338
furosemid	DHP	Povećan rizik od hipotenzije.	20 (12.5)	12 (15.0)	8 (10.0)	0.338
furosemid	nitrati	Povećan rizik od hipotenzije.	19 (11.9)	12 (15.0)	7 (8.8)	0.221
ASK	klopidogrel	Pojačan antiagregacijski učinak.	14 (8.8)	4 (5.0)	10 (12.5)	0.093

Tablica 14. Najčešće potencijalne interakcije lijekova- nastavak

Lijekovi koji ulaze u interakciju		Opis interakcije	Ukupno (%)	Intervencija (%)	Kontrola (%)	p*
beta-blokator	inzulin	Povećan rizik od hipoglikemije.	13 (8.1)	9 (11.3)	4 (5.0)	0.147
varfarin	statin (rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin)	Pojačan antikoagulacijski učinak.	13 (8.1)	7 (8.8)	6 (7.5)	0.772
tiazid	furosemid	Povećan rizik od hipotenzije i hipokalemija.	12 (7.5)	7 (8.8)	5 (6.3)	0.548
beta-blokator	sulfonilureja	Povećan rizik od hipoglikemije.	12 (7.5)	5 (6.3)	7 (8.8)	0.548
statin	PPI	Porast koncentracije statina i povećan rizik od mišićnih nuspojava.	11 (6.9)	5 (6.3)	6 (7.5)	0.754
ARB	tiazid	Povećan rizik od hipotenzije i nefrotoksičnost ARB.	10 (6.3)	6 (7.5)	4 (5.0)	0.513
ARB	beta-blokator	Povećan rizik od hipotenzije.	10 (6.3)	8 (10.0)	2 (2.5)	0.500
ARB	DHP	Povećan rizik od hipotenzije.	10 (6.3)	6 (7.5)	4 (5.0)	0.513
DHP	nitrati	Povećan rizik od hipotenzije.	10 (6.3)	4 (5.0)	6 (7.5)	0.513
ARB	furosemid	Povećan rizik od hipotenzije i nefrotoksičnost ARB.	8 (5.0)	4 (5.0)	4 (5.0)	1.000
karvedilol	varfarin	Porast koncentracije karvedilola.	8 (5.0)	4 (5.0)	4 (5.0)	1.000
ISMN	ISDN	Povećan rizik od hipotenzije i glavobolje.	8 (5.0)	2 (2.5)	6 (7.5)	0.146
ACEI	kalcij-karbonat	Smanjenje serumske koncentracije ACEI.	7 (4.4)	5 (6.3)	2 (2.5)	0.246

Tablica 14. Najčešće potencijalne interakcije lijekova- nastavak

Lijekovi koji ulaze u interakciju		Opis interakcije	Ukupno (%)	Intervencija (%)	Kontrola (%)	p*
ARB	kalij	Povećan rizik od hiperkalemija.	7 (4.4)	4 (5.0)	3 (3.8)	0.699
tiazid	nitrati	Povećan rizik od hipotenzije.	7 (4.4)	3 (3.8)	4 (5.0)	0.699
tiazid	inzulin	Oslabljen učinak antidijabetika.	7 (4.4)	4 (5.0)	3 (3.8)	0.699
furosemid	alopurinol	Povećan rizik od alergijskih reakcija na alopurinol.	7 (4.4)	4 (5.0)	3 (3.8)	0.699
bifosfonat	kalcij-karbonat	Oslabljena apsorpcija bifosfonata.	7 (4.4)	3 (3.8)	4 (5.0)	0.699
tiazid	sulfonilureja	Oslabljen učinak antidijabetika.	6 (3.8)	2 (2.5)	4 (5.0)	0.405
furosemid	spironolakton	Povećan rizik od hipotenzije.	6 (3.8)	3 (3.8)	3 (3.8)	1.000
statin	kalcij-karbonat	Oslabljena apsorpcija statina.	6 (3.8)	2 (2.5)	4 (5.0)	0.405
ACEI	moksonidin	Povećan rizik od hipotenzije.	5 (3.1)	3 (3.8)	2 (2.5)	0.649
ACEI	sitagliptin	Povećan rizik od nuspojava ACEI, poglavito angioedema.	5 (3.1)	2 (2.5)	3 (3.8)	0.649
sulfonilureja	sitagliptin	Povećan rizik od hipoglikemije.	5 (3.1)	2 (2.5)	3 (3.8)	0.649
furosemid	beta-agonisti	Povećan rizik od hipokalemije.	4 (2.5)	3 (3.8)	1 (1.3)	0.311
digoksin	atorvastatin	Porast koncentracije digoksina i povećan rizik od nuspojava.	4 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	1.000
PPI	željezo	Oslabljena apsorpcija željeza.	4 (2.5)	4 (5.0)	0	**0.042**

Tablica 14. Najčešće potencijalne interakcije lijekova- nastavak

Potencijalne interakcije kliničke značajnosti D						
Lijekovi koji ulaze u interakciju		Opis interakcije	Ukupno (%)	Intervencija (%)	Kontrola (%)	p*
ACEI	alopurinol	Povećan rizik od alergijskih reakcija na alopurinol.	8 (5.0)	5 (6.3)	3 (3.8)	0.468
ASK	varfarin	Pojačan antikoagulacijski učinak varfarina.	8 (5.0)	2 (2.5)	6 (7.5)	0.146
varfarin	levotiroksin	Pojačan antikoagulacijski učinak varfarina.	5 (3.1)	2 (2.5)	3 (3.8)	0.649
spironolakton	kalij	Povećan rizik od hiperkalemije.	3 (1.9)	1 (1.3)	2 (2.5)	0.560
beta-blokator	beta-agonist	Oslabljen bronhodilatacijski učinak beta-agonista.	3 (1.9)	1 (1.3)	2 (2.5)	0.560
ipratropij	kalij	Povećan rizik od ulkusa želuca.	3 (1.9)	1 (1.3)	2 (2.5)	0.560
beta-blokator	alfa-blokator	Povećan rizik od ortostatske hipotenzije.	2 (1.3)	0	2 (2.5)	0.154
beta-blokator	tamsulozin	Povećan rizik od ortostatske hipotenzije.	2 (1.3)	2 (2.5)	0	0.154
verapamil	statini (atorvastatin, simvastatin)	Povećan rizik od rabdomiolize.	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1.000
verapamil	digoksin	Porast koncentracije digoksina i povećan rizik od A-V bloka.	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1.000
ASK	NSAR	Oslabljen kardioprotektivni učinak ASK, povećan rizik od gastrointestinalnih nuspojava.	2 (1.3)	2 (2.5)	0	0.154
klopidogrel	varfarin	Pojačan antikoagulacijski učinak varfarina.	2 (1.3)	0	2 (2.5)	0.154

* χ^2 test

Interakcije lijekova koje su se klinički manifestirale kao nuspojave ili oslabljen učinak lijeka prikazane su u tablici 15. Najčešća klinički manifestna interakcija bila je između željeza i PPI koja je u intervencijskoj skupini u dvojice ispitanika dovela do konstipacije, a u jednog je dovela do progresije anemije uslijed oslabljene apsorpcije željeza. Razlika u broju ispitanika s klinički manifestnim interakcijama lijekova između intervencijske i kontrolne skupine nije bila statistički značajna.

Tablica 15. Klinički značajne interakcije koje su dovele do nuspojava ili slabljenja učinka lijeka

	Intervencijska skupina (%) n=78	Kontrolna skupina (%) n=78	p*
Broj interakcija	5 (6.4)	8 (10.2)	0.564
Interakcije značajnosti C			
željezo + PPI	3	0	
beta-blokator + DHP	1	0	
ACEI + kalij	0	1	
furosemid + beta-agonist	0	1	
beta-blokator + sulfonilureja	0	1	
DHP + klopidogrel	0	1	
ASK + bifosfonat	0	1	
ASK + klopidogrel	0	1	
Interakcije značajnosti D			
ASK + varfarin	1	1	
beta-blokator + alfa-blokator	0	1	

* Fisherov egzaktni test

U tablici 16 prikazana je usporedba intervencijske i kontrolne skupine prema suradljivosti ispitanika. Broj suradljivih ispitanika u intervencijskoj skupini bio je 33.4% veći nego u kontrolnoj i navedena razlika bila je statistički značajna. Statistički značajno veći broj ispitanika u kontrolnoj skupini bio je umjereno suradljiv. Nije bilo značajne razlike u broju nesuradljivih ispitanika te ispitanika u kojih je zabilježeno predoziranje lijekovima.

Tablica 16. Suradljivost ispitanika

Suradljivost ispitanika	Intervencijska skupina (%) n=78	Kontrolna skupina (%) n=78	p*
suradljivi	69 (88.5)	43 (55.1)	**<0.001**
umjereno suradljivi	7 (9.0)	28 (36.0)	
nesuradljivi	2 (2.5)	5 (6.4)	
predoziranje lijekovima	0	2 (2.5)	

* χ^2 test

Uzroci loše suradljivosti prikazani su u tablici 17. Najčešći uzrok bilo je neznanje o potrebi trajnog uzimanja lijekova i činjenica da neki bolesnici bez jasnog razloga nisu željeli uzimati lijekove. Nije bilo statistički značajne razlike u uzrocima loše suradljivosti između intervencijske i kontrolne skupine.

Tablica 17. Uzroci loše suradljivosti

Uzrok loše suradljivosti	Intervencijska skupina n=9	Kontrolna skupina n=35	p*
Neznanje o potrebi trajnog uzimanja lijekova.	4	16	0.936
Ne žali uzimati lijekove.	2	7	
Zaboravljivost u uzimanju lijekova.	2	4	
Razvoj nuspojava lijekova.	1	3	
Strah od nuspojava.	0	3	
Pogreške u primjeni lijekova.	0	2	

* Fisherov egzaktni test

U tablici 18 prikazano je zadovoljstvo ispitanika kvalitetom liječenja. U intervencijskoj skupini 19.3% više ispitanika bilo je jako zadovoljno i 19.2% više ispitanika bilo je

zadovoljno kvalitetom liječenja u odnosu na kontrolnu skupinu. U kontrolnoj skupini 30.7% više ispitanika izjasnilo se da nije niti zadovoljno niti nezadovoljno kvalitetom liječenja. Navedene razlike bile su statistički značajne. Razlika u broju nezadovoljnih i jako nezadovoljnih ispitanika nije bila statistički značajna.

Tablica 18. Zadovoljstvo ispitanika kvalitetom liječenja

Stupanj zadovoljstva	Intervencijska skupina (%) n=78	Kontrolna skupina (%) n=78	p*
jako zadovoljan	41 (52.6)	26 (33.3)	**<0.001**
zadovoljan	32 (41.0)	17 (21.8)	
niti zadovoljan, niti nezadovoljan	3 (3.9)	27 (34.6)	
nezadovoljan	2 (2.5)	5 (6.4)	
jako nezadovoljan	0	3 (3.9)	

* χ^2 test

U kontrolnoj skupini smrtni ishod nastupio je u više ispitanika u odnosu na intervencijsku, ali razlika nije bila statistički značajna (Tablica 19).

Tablica 19. Smrtnost ispitanika

	Intervencijska skupina (%)	Kontrolna skupina (%)	p*
broj umrlih	1 (1.3)	3 (3.8)	0.620

* Fisherov egzaktni test

Rezultati logističke regresijske analize povezanosti kliničkih i demografskih osobina ispitanika i primarnih ishoda istraživanja prikazani su u tablici 20. Spol, dob, broj dijagnoza i lijekova, najčešće dijagnoze i broj interakcija nisu bili značajno povezani s razvojem primarnih ishoda. Vjerojatnost primarnih ishoda bila je statistički značajno veća u bolesnika s lošom suradljivosti u uzimanju lijekova. Od pojedinih skupina lijekova, jedino su DHP bili statistički značajno povezani s primarnim ishodima istraživanja.

Tablica 20. Logistička regresijska analiza povezanosti primarnih ishoda i demografskih te kliničkih osobina ispitanika

	OR (95% CI)	p
spol	1.345 (0.679 – 2.665)	0.484
dob	0.993 (0.937 – 1.052)	0.277
broj dijagnoza	0.797 (0.617 – 1.028)	0.277
arterijska hipertenzija	0.579 (0.274 – 1.220)	0.169
dijabetes melitus	0.871 (0.434 – 1.756)	0.727
hiperlipidemija	0.717 (0.344 – 1.491)	0.467
koronarna bolest	1.504 (0.736 – 3.074)	0.269
zatajivanje srca	2.179 (0.998 – 4.758)	0.059
fibrilacija atrija	0.820 (0.361 – 1.860)	0.688
broj lijekova	1.060 (0.922 – 1.218)	0.401
diuretici	1.351 (0.669 – 2.725)	0.481
ACEI	0.860 (0.431 – 1.717)	0.724
beta-blokatori	1.124 (0.568 – 2.221)	0.862
ASK	0.996 (0.503 – 1.969)	1.000
statini	0.584 (0.288 – 1.185)	0.162
DHP	0.237 (0.978 – 0.574)	**<0.001**
PPI	0.962 (0.464 – 1.994)	1.000
ukupan broj interakcija	1.024 (0.946 – 1.107)	0.543
broj interakcija značajnosti C	1.032 (0.950 – 1.122)	0.432
broj interakcija značajnosti D	0.795 (0.496 – 1.275)	0.344
loša suradljivost	2.013 (1.171 – 3.459)	**0.009**

OR- omjer izgleda; CI- interval pouzdanosti

U logističkoj regresijskoj analizi, broj dijagnoza i broj lijekova koje je ispitanik dobivao bili su statistički značajno povezani s razvojem nuspojava (Tablica 21). Takva povezanost nije dokazana za spol, dob, broj interakcija i suradljivost ispitanika.

Tablica 21. Logistička regresijska analiza povezanosti nuspojava i demografskih te kliničkih osobina ispitanika

	OR (95% CI)	p
spol	1.924 (0.971 – 3.814)	0.064
dob	0.985 (0.933 – 1.040)	0.592
broj dijagnoza	0.787 (0.632 – 0.980)	**0.029**
broj lijekova	0.819 (0.712 – 0.943)	**0.003**
ukupan broj interakcija	0.646 (0.880 – 1.016)	0.125
broj interakcija značajnosti D	0.617 (0.381 – 0.998)	0.425
broj interakcija značajnosti C	0.953 (0.885 – 1.027)	0.209
suradljivost	1.548 (0.921 – 2.602)	0.095

OR- omjer izgleda; CI- interval pouzdanosti

Tablica 22. Logistička regresijska analiza povezanosti smrtnog ishoda i demografskih te kliničkih osobina ispitanika

	OR (95% CI)	p
spol	0.772 (0.106 – 5.626)	1.000
dob	1.102 (0.933 – 1.302)	0.239
broj dijagnoza	2.587 (1.181 – 5.664)	**0.006**
broj lijekova	1.139 (0.778 – 1.668)	0.503
ukupan broj interakcija	0.904 (0.677 – 1.208)	0.454
broj interakcija značajnosti D	0.782 (0.133 – 4.576)	0.769
broj interakcija značajnosti C	0.901 (0.664 – 1.223)	0.462

OR- omjer izgleda; CI- interval pouzdanosti

Jedina klinička, odnosno damografska osobina ispitanika koja je bila statistički značajno povezana sa smrtnim ishodom bio je broj bolesti zbog kojih je ispitanik liječen (Tablica 22). Spol, dob, broj lijekova i interakcija nisu bili statistički značajno povezani sa smrtnim ishodom.

Parametri koji su u logističkoj regresijskoj analizi bili statistički značajno povezani sa suradljivosti ispitanika bili su ženski spol i broj dijagnoza (Tablica 23). Takva povezanost nije dokazana za dob, najčešće dijagnoze, broj lijekova i najčešće propisane skupine lijekova.

Tablica 23. Logistička regresijska analiza povezanosti suradljivosti u uzimanju lijekova i demografskih te kliničkih osobina ispitanika

	OR (95% CI)	p
ženski spol	2.111 (1.040 – 4.284)	**0.048**
dob	1.008 (0.952 – 1.068)	0.766
broj dijagnoza	0.761 (0.596 – 0.972)	**0.023**
arterijska hipertenzija	1.988 (0.931 – 4.245)	0.104
dijabetes melitus	0.973 (0.475 – 1.990)	1.000
hiperlipidemija	0.808 (0.384 – 1.696)	0.584
koronarna bolest	1.310 (0.628 – 2.732)	0.567
zatajivanje srca	0.497 (0.189 – 1.303)	0.192
fibrilacija atrija	0.925 (0.404 – 2.118)	1.000
broj lijekova	0.957 (0.830 – 1.102)	0.538
diuretici	0.951 (0.470 – 1.925)	1.000
ACEI	1.027 (0.502 – 2.102)	1.000
beta-blokatori	0.743 (0.367 – 1.506)	0.476
ASK	1.053 (0.524 – 2.118)	1.000
statini	1.488 (0.738 – 3.002)	0.285
DHP	0.472 (0.211 – 1.051)	0.090
PPI	0.701 (0.325 – 1.514)	0.449

OR- omjer izgleda; CI- interval pouzdanosti

5. Rasprava

5. Rasprava

5.1. Rizični čimbenici

PPPL rezultat su niza rizičnih čimbenika, kao što su dob, spol, broj propisanih lijekova... U istraživanje smo uključili 160 ispitanika koji su randomizirani u intervencijsku i kontrolnu skupinu. U tablici 2 prikazana je usporedba skupina prema demografskim i kliničkim osobinama koje su čimbenici rizika za razvoj PPPL. Među skupinama nije bilo statistički značajne razlike u dobi i spolu ispitaniku. Jedan od rizičnih čimbenika za razvoj PPPL je i broj bolesti zbog kojih se pacijent liječi. U intervencijskoj skupini broj dijagnoza po ispitaniku bio je statistički značajno veći u odnosu na kontrolnu skupinu, što je moglo utjecati na rezultate istraživanja kao što će biti navedeno u nastavku rasprave. Kada se analiziraju pojedinačne dijagnoze, u intervencijskoj skupini statistički značajno više ispitanika imalo je cirozu jetre dok je u kontrolnoj skupini više ispitanika imalo GERB (Tablica 3). Budući da je cirozu jetre imao samo mali broj ispitanika (2.5%), a GERB je u osnovi dobroćudna bolest, navedene razlike najvjerojatnije nisu utjecala na konačne rezultate istraživanja. Najčešća dijagnoza u pacijenata uključenih u istraživanje bila je arterijska hipertenzija, što se moglo i očekivati budući da 78.9% građana Hrvatske u dobi od 65 i više godina boluje od te bolesti (111). Ne začuđuje niti veliki broj ispitanika sa šećernom bolesti i hiperlipidemijom, ako znamo da je prevalencija metaboličkog sindroma u različitim regijama Hrvatske 59.1-69.6% (112). Navedene bolesti najvažniji su rizični čimbenici za razvoj ateroskleroze i njenih komplikacija, što je rezultiralo time da su srčanožilne bolesti najčešći uzrok smrti u Hrvatskoj i u 2002. godini uzrokovale su 52.8% smrtnih događaja (113). U skladu s tim je i činjenica da je 51.2% ispitanika u našem istraživanju imalo akutnu ili kroničnu srčanožilnu bolest.

Svakako najvažniji čimbenik rizika za razvoj PPPL je broj propisanih lijekova. U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike između intervencijske i kontrolne skupine u broju propisanih lijekova po ispitaniku (Tablica 2). Srednja vrijednost broja lijekova u intervencijskoj skupini bila je 6.63, a u kontrolnoj 6.19, dok je najmanji broj propisanih lijekova bio 2, a najveći 13. Te vrijednosti odgovaraju rezultatima drugih istraživanja u kojima je praćeno propisivanje lijekova u osoba starije životne dobi koje su liječene na internističkim odjelima. Tako je u istraživanju Vonbacha i suradnika srednja vrijednost broja propisanih lijekova bila 6, a raspon vrijednosti 1-18 (114). U našem su istraživanju najpropisivanija skupina lijekova bili ACEI. To je i razumljivo budući da su ACEI uz DHP

najpropisivaniji antihipertenzivi u Hrvatskoj, a većina ispitanika imala je arterijsku hipertenziju ili neku drugu indikaciju za njihovu primjenu (115). Zanimljivo je da je samo 13.1% ispitanika liječeno ARB. Tako mala potrošnja te skupine antihipertenziva opravdana je budući da bi ih trebalo propisivati samo u bolesnika u kojih je (najčešće zbog kašlja) kontraindicirana primjena ACEI. Takvim ograničavanjem primjene ARB mogu se uštedjeti značajna sredstva u zdravstvu, a bez povećanja rizika od srčanožilnih bolesti i njihovih komplikacija. Prema rezultatima istraživanja provedenog u Kanadi, ograničavanjem potrošnje ARB može se godišnje uštedjeti više od 77 milijuna dolara (116).

Na drugom mjestu među propisanim antihipertenzivima bili su beta-blokatori. Iako prema novijim spoznajama beta-blokatori vjerojatno nisu lijek prvog izbora za liječenje arterijske hipertenzije u osoba starije životne dobi (117), njihova je primjena u velikog broja bolesnika opravdana prisustvom drugih bolesti kao što su koronarna bolest, fibrilacija atrija ili zatajivanje srca. U intervencijskoj skupini statistički značajno više ispitanika uzimalo je beta-blokatore, ali to najvjerojatnije nije imalo utjecaj na rezultate istraživanja. Prema podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode, DHP bili su najpropisivaniji antihipertenzivi u Republici Hrvatskoj 2009. godine (115). U našem istraživanju oni su bili na trećem mjestu, što se može objasniti činjenicom da je veliki broj ispitanika imao i druge bolesti koje su bile indikacija za primjenu ACEI ili beta-blokatora. Oko 26% ispitanika liječeno je tiazidskim diureticima. Budući da je arterijska hipertenzija najvažnija indikacija za primjenu tiazida, može se zaključiti da je samo trećina bolesnika s hipertenzijom u našem istraživanju liječena tom skupinom lijekova. Obzirom na dokazanu terapijsku djelotvornost tiazida, njihov sigurnosni profil i cijenu, taj udio je svakako premalen i vjerojatno je posljedica marketinških čimbenika (118). Veliki broj ispitanika (40%) liječen je furosemidom. Taj broj je dosta velik budući da je samo oko 22% ispitanika imalo zatajivanje srca kao potencijalnu indikaciju za njegovu primjenu. Vjerojatno je velika potrošnja furosemida posljedica neracionalne primjene lijeka bez jasne indikacija. Takva primjena furosemida može imati teške hemodinamske i metaboličke posljedice, ali unatoč tome lijek je nekada često pogrešno korišten u liječenju arterijske hipertenzije.

Gotovo polovini bolesnika propisana je ASK, što je dobro budući da ih je većina imala koronarnu bolest srca ili visok rizik od ateroskleroze, odnosno njenih komplikacija. Zanimljivo je da je više ispitanika (43.1%) imalo propisanu terapiju statinima nego što ih je imalo neki oblik hiperlipidemije (35.0%). Obzirom da je 33.9% ispitanika imalo koronarnu bolest te da je 46.3% ispitanika imalo šećernu bolest, taj postotak i nije toliko velik. U bolesnika s visokim srčanožilnim rizikom statini se preporučuju kod sve nižih vrijednosti

serumskih lipida, pa bi tako velika potrošnja mogla biti posljedica pridržavanja terapijskih smjernica (119). Međutim, kada se dobiveni podaci usporede s literaturnim podacima, potrošnja statina je veća nego u razvijenijim zapadnim zemljama. Tako je prema istraživanju Cookea i suradnika provedenog u Kanadi, statine dobivalo 38% bolesnika starijih od 65 godina koji su liječeni zbog ishemijske bolesti srca (120). Potrošnja statina u Hrvatskoj posljednjih godina stalno se povećava. U razdoblju od 2002. do 2006. godine potrošnja se povećala s 12.39 na 44.77 DDD na 1000 stanovnika dnevno (121). Sličan trend postoji i u drugim zapadnim zemljama (122). Često se postavlja pitanje opravdanosti primjene statina u bolesnika starije životne dobi. Kao posljedica kumulativnog učinka niza rizičnih čimbenika, starija životna dob povezana je s visokim srčanožilnim rizikom. Na temelju rezultata niza istraživanja primarne i sekundarne prevencije, danas se preporuča 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 (123). Zanimljivo je da niti jednom ispitaniku sa šećernom bolesti nije propisan rosiglitazon. To je vjerojatno posljedica informiranosti liječnika o potencijalnim srčanožilnim nuspojavama, koje su u konačnici dovele do povlačenja lijeka s tržišta (124).

Antikoagulacijsku terapiju varfarinom dobilo je 20.6% ispitanika. Kada se to usporedi s 23.8% ispitanika koji su imali fibrilaciju atrija i 6.3% ispitanika s dubokom venskom trombozom, onda bi potrošnja varfarina trebali biti veća. Vjerojatno se zbog straha od krvarenja izbjegava primjena varfarina u osoba starije životne dobi, iako je potencijalna korist od antikoagulacijske terapije najveća u toj dobnoj skupini. PPI bili su propisani gotovo trećini ispitanika. Budući da je gotovo 30% ispitanika imalo indikaciju za njihovu primjenu (GERB, gastritis, ukusnu bolest) te kada se tome još pridodaju ispitanici koji su zbog antiagregacijske terapije ili terapije NSAR trebali profilaktičku primjenu PPI, onda taj postotak nije velik. Sve je više radova koji upućuju na klinički značajne interakcije PPI i drugih skupina lijekova. Posebno je aktualna farmakokinetska interakcija s klopidogrelom. Naime, PPI inhibicijom CYP2C19 mogu onemogućiti metaboličku aktivaciju klopidogrela što će dovesti do izostanka njegovog terapijskog učinka (125). Osim toga, PPI mogu oslabiti apsorpciju niza lijekova iz probavnog sustava, kao što su bifosfonati, kalcij i željezo (126).

Ono što svakako zabrinjava među podacima o propisanim lijekovima je činjenica da je benzodiazepine dobilo 18.8% ispitanika. Taj postotak je relativno mali kada se usporedi s podatkom da u Hrvatskoj više od polovine izvanbolničkih pacijenata starijih od 65 godina dobiva benzodiazepine (127). Prema podacima iz europskih zemalja, benzodiazepine dobiva 13.8-25.0% bolesnika starije životne dobi (128, 129). Zbog promjena u farmakokinetici i

farmakodinamici ta dobna skupina je izrazito osjetljiva na benzodiazepine i trebalo bi ih izbjegavati zbog rizika od nuspojava (130). Koliko je neracionalno propisivanje benzodiazepina govori i činjenica da niti za jednog ispitanika u našem istraživanju nije navedena dijagnoza zbog koje je takva terapija indicirana. Prema podacima iz literature, neracionalna primjena benzodiazepina najčešće je posljedica nedijagnosticirane i neliječene depresije (129). To je u skladu i s činjenicom da se depresija nedovoljno često dijagnosticira, posebno u osoba starije životne dobi (131).

Zanimljivo je da je samo 7.5% ispitanika bez savjeta liječnika uzimalo bezreceptne lijekove (Tablica 5). Prema istraživanju Qatoa i suradnika u SAD-u bezreceptne lijekove uzima 42% stanovništva (132). Kod nas je taj postotak bio znatno manji, vjerojatno zbog uznapredovale životne dobi i loše kupovne moći ispitanika. Najčešće korišten bezreceptni lijek bila je ASK, što je u skladu s podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode o potrošnji bezreceptnih lijekova u Hrvatskoj (115). Nije bilo značajne razlike između intervencijske i kontrolne skupine u broju ispitanika koji su uzimali bezreceptne lijekove.

5.2. Hospitalizacije i hitni pregledi

PPPL najčešće nastaju u prvih nekoliko tjedana nakon otpusta iz bolnice i mogu nepovoljno utjecati na tijek bolesti i ishod liječenja. Niz istraživanja dokazao je da se farmakoterapijskim savjetovanjem može značajno poboljšati suradljivost bolesnika u uzimanju propisanih lijekova i spriječiti PPPL. Međutim, istraživanja u kojima je ispitivan utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja na klinički tijek bolesti, učestalost hospitalizacije i hitnih pregleda dala su različite rezultate. Prema rezultatima našeg istraživanja u razdoblju od mjesec dana nakon otpusta iz bolnice u intervencijskoj skupini u kojoj je provedeno farmakoterapijsko savjetovanje, učestalost primarnih ishoda bila je 8.8% niža u odnosu na kontrolnu skupinu. Primarni ishod sastojao se od hospitalizacije ili hitnog pregleda, pri čemu je u intervencijskoj skupini učestalost hitnih pregleda bila za 10.0% niža, a hospitalizacije za 1.2% viša u odnosu na kontrolnu. Iako je učestalost primarnih ishoda u intervencijskoj skupini bila niža u odnosu na kontrolnu skupinu, zabilježena razlika nije bila statistički značajna. Kada usporedimo naše istraživanje s drugim istraživanjima u kojima je ispitivan učinak farmakoterpijskog savjetovanja, možemo uočiti nekoliko bitnih razlika. U istraživanja u

kojima je zabilježena značajna razlika u učestalosti primarnih ishoda uključeni su ispitanici sa znatno većim rizikom od PPPL u kojih farmakoterapijsko savjetovanje ima veći učinak.

Al-Rashed i suradnici su 2002. godine objavili istraživanjem u kojem su ispitivali utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja na učestalost hospitalizacije i hitnih pregleda (37). Tri tjedna nakon otpusta iz bolnice u intervencijskoj skupini statistički značajno manji broj ispitanika doživio je primarni ishod u usporedbi s kontrolnom skupinom. U odnosu na naše istraživanje u navedenom je srednja životna dob ispitanika bila iznad 80 godina, a u kontrolnoj skupini gotovo su svi ispitanici doživjeli primarni ishod. Očito je da se starenjem povećava rizik od PPPL i da je tada korist od farmakoterapijskog savjetovanja veća. Osim toga, u navedenom istraživanju pismene upute o propisanoj terapiji slane su liječnicima primarne zdravstvene zaštite, dok su u našem istraživanju davane ispitanicima. Možda su zbog toga ispitanici u intervencijskoj skupini intenzivnije nadzirani od strane liječnika, što je smanjilo učestalost PPPL. U našem istraživanju liječnicima primarne zdravstvene zaštite nismo slali posebne upute o primjeni lijekova s ciljem da se izbjegne "kontaminacija" kontrolne skupine, odnosno da se upute namijenjene intervencijskoj skupini ne primjenjuju u kontrolnoj.

U randomiziranom istraživanju Koehlera i suradnika ispitivan je utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja na učestalost hospitalizacije i hitnih pregleda (38). Savjetovanje je provedeno prije otpusta iz bolnice i 30 dana nakon otpusta postignuto je statistički značajno smanjenje učestalosti primarnih ishoda od 28%. Ovo istraživanje u nekoliko se ključnih točaka razlikuje od našeg. Najvažnija razlika je znatno veći broj propisanih lijekova i njegova je srednja vrijednost u kontrolnoj skupini bila 11, a u intervencijskoj 12. Osim toga i srednja životna dob ispitanika bila je oko 5 godina veća u odnosu na naše istraživanje. Iz ranijeg izlaganja jasno je da su broj propisanih lijekova i dob najvažniji rizični čimbenici za razvoj PPPL.

Iz prikaza navedenih istraživanja možemo pretpostaviti da smo u naše istraživanje uključili ispitanike s većim rizikom od PPPL i učinak farmakoterapijskog savjetovanja na primarne ishode bio bi veći. Druga mogućnost postizanje većeg utjecaja na tijek bolesti je provođenje složenijih i agresivnijih mjera za sprječavanje i otklanjanje PPPL. Stewart i suradnici su u svom istraživanju poduzeli niz takvih mjera. Prije otpusta iz bolnice provođeno je farmakoterapijsko savjetovanje bolesnika, nakon čega su slijedile kućne vizite u kojima su prepoznavani i otklanjani PPPL kao i znakovi pogoršanja bolesti. Kućne vizite bile su češće i njihov broj bio je tim veći što su bolesnici bili rizičniji. Takvim intenzivnim mjerama nakon 6 mjeseci postignuto je ne samo statistički značajno smanjenje učestalosti hospitalizacije već i smanjenje mortaliteta u intervencijskoj skupini u odnosu na kontrolnu (81).

Jedan od uzroka koji je mogao umanjiti razliku u učestalosti primarnih ishoda u našem istraživanju, bila je razlika u težini bolesnika uključenih u intervencijsku i kontrolnu skupinu. U intervencijskoj skupini broj dijagnoza po pacijentu bio je statistički značajno veći u odnosu na kontrolnu. Iz ranijih istraživanja poznato je da je broj dijagnoza neovisan čimbenik rizika za razvoj PPPL (35). Budući da su u intervencijsku skupinu uključeni teži bolesnici s većim brojem dijagnoza koji su imali i veći rizik od PPPL, to je moglo umanjiti razliku u učestalosti primarnih ishoda koja je bila rezultat samog farmakoterapijskog savjetovanja.

Na slici 1 prikazano je vrijeme proteklo do hospitalizacije, odnosno hitnog pregleda. Iako je postojala tendencija da se primarni ishodi dogode ranije u kontrolnoj skupini, razlika nije bila statistički značajna. U pojedinim objavljenim istraživanjima vrijeme do primarnog ishoda bilo je značajno kraće u skupini ispitanika u kojih je provedeno farmakoterapijsko savjetovanje (38). Međutim, kao što je ranije navedeno, radi se o istraživanjima u koja su uključeni rizičniji pacijenti i u kojima je došlo i do značajnog smanjenja učestalosti primarnih ishoda u intervencijskoj skupini.

5.3. PPPL kao uzrok hospitalizacije i hitnih pregleda

U Tablici 7 prikazani su PPPL koji su doveli do hospitalizacije ili hitnog pregleda. U kontrolnoj skupini učestalost PPPL kao uzroka primarnih ishoda bila je nešto veća u odnosu na intervencijsku, ali razlika nije bila statistički značajna. Međutim, kada se analiziraju pojedine vrste PPPL koje su dovele do primarnog ishoda onda je u intervencijskoj skupini značajno veći broj ispitanika bio hospitaliziran ili na hitnom pregledu zbog nuspojava, dok je u kontrolnoj skupini došlo do progresije bolesti u statistički značajno većeg broja ispitanika koji nisu bili suradljivi.

Nesuradljivost u uzimanju lijekova veoma je česta. Prema izvješću Svjetske Zdravstvene Organizacije, 30-50% bolesnika nije suradljivo u uzimanju propisane terapije. Nesuradljivost je najčešća u kroničnim, asimptomatskim bolestima (133). U našem istraživanju u kontrolnoj skupini 44.9% ispitanika nije bilo suradljivo i taj postotak odgovara literaturnim podacima. U intervencijskoj skupini suradljivost je bila statistički značajno veća i dokazali smo da se farmakoterapijskim savjetovanjem ona može povećati za 33.4% (Tablica 16). Poboljšanje suradljivosti dovelo je do smanjenja učestalosti progresije bolesti i s tim povezane hospitalizacije i hitnih pregleda u intervencijskoj skupini u odnosu na kontrolnu. To je u

skladu s rezultatima niza istraživanja u kojima je dokazano da poboljšanje suradljivosti povoljno utječe na tijek i ishod bolesti (77). Prema metaanalizi objavljenoj 2002. godine, poboljšanje suradljivosti može smanjiti rizik od nepovoljnog ishoda bolesti za 26%. To se posebno odnosi na kronične bolesti kao što su arterijska hipertenzije, koja je bila i najčešća dijagnoza u ispitanika uključenih u naše istraživanje (70). Farmakoterapijskim savjetovanjem postigli smo poboljšanje suradljivosti slično onome koje su postigli i drugi autori. Goodyer i suradnici su 1995. godine objavili rezultate randomiziranog istraživanja provedenog u bolesnika starije životne dobi oboljelih od zatajivanja srca, u kojem su farmakoterapijskim savjetovanjem postigli poboljšanje suradljivosti od 32% (76). Slično istraživanje objavili su Rich i suradnici u kojem su farmakoterapijskim savjetovanjem 30 dana nakon otpusta iz bolnice postigli poboljšanje suradljivosti od 15.3% (134). U istraživanju Al-Rasheda i suradnika suradljivost je bila poboljšana za 32.5% (37). Najveći učinak farmakoterapijskog savjetovanja na suradljivosti zabilježen je u bolesnika u kojih je planirana eradikacija H. pylori gdje je poboljšana za 68.4% (79).

Predoziranje lijekovima zabilježeno je u dvojice (2.5%) ispitanika u kontrolnoj skupini (Tablica 16). Oba bolesnika uzimala su varfarin u dozi koja je bila veća od propisane, a jedan je dobio i klinički manifestno krvarenje zbog čega se javio na hitni pregled. U intervencijskoj skupini nije zabilježeno predoziranje lijekovima. Prema podacima iz literature predoziranje se javlja u 3-5% bolesnika, što približno odgovara našim rezultatima (37, 71).

Prema podacima iz literature loša suradljivost uzrok je oko 2% hitnih prijema u bolnicu (18). U tablici 17 prikazani su uzroci loše suradljivosti koje su prijavili ispitanici u našem istraživanju. Vidimo da je najčešći uzrok nepridržavanje propisane terapije bilo neznanje o potrebi trajnog uzimanja lijekova. Taj podatak je sličan rezultatima drugih istraživanja u kojima su analizirani uzroci loše suradljivosti. Jedan od primjera je veliko istraživanje Paulinoa i suradnika u koje je uključeno 435 ispitanika iz 6 zemalja zapadne Europe. Prema njegovim rezultatima najčešći PPPL u izvanbolničkoj populaciji bilo je neznanje o svrsi primjene lijekova i zabilježeno je u 29.5% ispitanika (13). Gotovo identične rezultate imalo je istraživanje u kojem je neznanje o potrebi i svrsi trajnog uzimanja lijekova pronađeno u 32% ambulantnih bolesnika (16). Gilhar i suradnici su 1987. godine objavili istraživanje u kojem su ocjenjivali znanje bolesnika o lijekovima nakon otpusta iz bolnice. Prema njegovim rezultatima većina ispitanika nije znala koliko dugo mora uzimati propisane lijekove (135). U našem istraživanju neznanje je bilo glavni uzrok loše suradljivosti u kontrolnoj skupini što je u konačnici pogodovalo progresiji osnovne bolesti. Jedan od čestih uzroka loše suradljivosti je zaboravljivost bolesnika. Prema rezultatima istraživanja Ponnusankara i suradnika 57.1%

ispitanika navelo je zaboravljivost kao glavni uzrok loše suradljivosti (74). Međutim, u našem istraživanju ona je zabilježena u malog broja ispitanika. Nuspojave su bile na četvrtom mjestu među uzrocima loše suradljivosti za razliku od pojedinih istraživanja prema kojima su nuspojave najčešći uzrok nesuradljivosti (136).

Suradljivost u uzimanju lijekova nije stalna osobina pacijenta već se s vremenom mijenja. Niz istraživanja pokazao je da se ona smanjuje, poglavito u kroničnim i asimptomatskim bolestima. U istraživanju Kanea i suradnika u roku od 9 mjeseci broj suradljivih pacijenata smanjio se za 45% (137). Slične rezultate imala su i druga istraživanja (38). To upućuje na prolaznost učinka farmakoterapijskog savjetovanje zbog čega se ono treba periodički ponavljati (96).

5.4. Nuspojave

Nuspojave su zabilježen u 34.6% ispitanika uključenih u istraživanje. Taj postotak je nešto veći u odnosu na podatke koji se mogu naći u literaturi. Prema rezultatima istraživanja Forstera i suradnika, u roku od mjesec dana nakon otpusta s internističkih odjela 19% bolesnika razvije nuspojave (91). U istraživanju Lampela i suradnika nuspojave su zabilježene u 24% izvanbolničkih pacijenata (138). Najčešće nuspojave u našem istraživanju bile su hipoglikemija uz antidijabetik i krvarenje uz terapiju varfarinom. Liječenje šećerne bolesti (posebno terapija inzulinom) kao i peroralna antikoagulacijska terapija zahtijevaju trajni terapijski nadzor. Kao što je već navedeno, potreba za terapijskim nadzorom povećava rizik od nuspojava i drugih PPPL (19). U kontrolnoj skupini u nešto većeg broja ispitanika zabilježene su nuspojave u odnosu na intervencijsku, ali razlika nije bila statistički značajna (Tablica 9). Prema podacima iz literature, edukacijom bolesnika o lijekovima učestalost nuspojava može se smanjiti za 18%, dok je u našem istraživanju postignuta redukcija od samo 7.7% (33). To je vjerojatno posljedica činjenice da se farmakoterapijskim savjetovanjem prvenstveno mogu spriječiti nuspojave koje su posljedica predoziranja lijekovima. Budući da je u našem istraživanju predoziranje zabilježeno samo u dvojice ispitanika u kontrolnoj skupini i učinak farmakoterapijskog savjetovanja u smislu smanjenja učestalosti nuspojava bio je relativno malen.

Kada se analiziraju pojedinačne nuspojave, u kontrolnoj skupini broj bolesnika sa šećernom bolesti koji su imali hipoglikemiju bio je značajno veći u odnosu na intervencijsku

(Tablica 11). To se moglo i očekivati budući da je edukacija bolesnika uz dijetu i tjelovježbu jedan od osnovnih načina liječenja šećerne bolesti. Ranijim istraživanjima dokazano je da se edukacijom bolesnika oboljelih od šećerne bolesti može značajno poboljšati regulacija glikemije i smanjiti rizik od hipoglikemije (139, 140).

U dvojice ispitanika zabilježene su ozbiljne nuspojave, koje su dovele do hospitalizacija. Jedan ispitanik iz intervencijske skupine hospitaliziran je zbog krvarenja iz probavnog sustava tijekom terapije varfarinom, dok je jedan ispitanik iz kontrolne skupine hospitaliziran zbog hiperkalemije tijekom liječenja ACEI. Broj zabilježenih ozbiljnih nuspojava bio je manji nego što bi očekivali obzirom na literaturne podatke. Tako npr. prema istraživanju Lazaroua i suradnika učestalost ozbiljnih nuspojava bila je 6.7% (22).

Iako je broj ozbiljnih nuspojava bio malen, u 13 ispitanika nuspojave su bile uzrok primarnih ishoda. U intervencijskoj skupini statistički značajno veći broj ispitanika bio je hospitaliziran ili na hitnom pregledu zbog nuspojava lijekova u odnosu na kontrolnu (Tablica 7). Takvi rezultati mogli su se i očekivati budući da su ispitanici u intervencijskoj skupini bili upoznati s nuspojavama lijekova, njihovim ranim znakovima i mogućim posljedicama. Zbog toga su se ranije javljali liječnicima i na taj način potencijalno su spriječene ozbiljnije nuspojave. To je u skladu s istraživanjima prema kojima se farmakoterapijskim savjetovanjem prvenstveno mogu spriječiti upravo ozbiljne nuspojave, koje najviše ugrožavaju bolesnika (33).

Kada se skupine ispitanika usporede obzirom na nuspojave koje su dovele do primarnih ishoda, onda vidimo da je u intervencijskoj skupini više bolesnika koji su uzimali varfarin bilo hospitalizirano ili na hitnom pregledu zbog krvarenja, iako razlika nije bila statistički značajna (Tablica 8). Navedena razlika posljedica je činjenice da su ispitanici u intervencijskoj skupini bili svjesni rizika od krvarenja koji postoji tijekom terapije peroralnim antikoagulansima i upoznati s postupcima koje treba poduzeti ukoliko se ono dogodi. Zbog toga su se ranije javili na hitni pregled, čime se potencijalno spriječilo teže krvarenje. Tome u prilog govori i činjenica da su se svi ispitanici iz intervencijske skupine koji su imali krvarenje uz terapiju varfarinom javili na hitni pregled, što nije slučaj s kontrolnom skupinom.

5.5. Interakcije lijekova

Prema rezultatima niza istraživanja, osobe starije životne dobi imaju znatno veći rizik od interakcija lijekova u odnosu na mlađe dobne skupine. U posljednjem desetljeću prevalencija interakcija u toj dobnoj skupini bitno se povećala, što je posljedica sve većeg broja kroničnih bolesti, polifarmacije te farmakokinetskih i farmakodinamskih promjena koje nastaju sa starenjem (10). Potencijalne interakcije u našem su istraživanju zabilježene u 87.5% ispitanika, a zabilježena su 142 različita para lijekova koji ulaze u interakcije. Te vrijednosti su niže u odnosu na one koje su zabilježili Bačić-Vrca i suradnici u sličnoj populaciji izvanbolničkih pacijenata (127). U navedenom istraživanju 215 različitih interakcija lijekova zabilježeno je u 90.6% ispitanika. To je vjerojatno posljedica činjenice da je gotovo trećina pacijenata liječena NSAR, a oni ulaze u interakcije s gotovo svim skupinama antihipertenziva i antidijabetika, što je dovelo do razlike u broju interakcije u odnosu na naše istraživanje. Kada su uspoređivane intervencijska i kontrolna skupina obzirom na ukupan broj interakcija, nije bilo statistički značajne razlike. Međutim, kada je rađena usporedba prema potencijalnim interakcijama različite kliničke značajnosti, onda je značajno više interakcija kliničke značajnosti C bilo u intervencijskoj skupini (Tablica 13). Analizom pojedinačnih interakcija utvrđeno je da je u intervencijskoj skupini bilo statistički značajno više interakcija između beta-blokatora i furosemida, beta-blokatora i DHP te željeza i PPI (Tablica 14). Takva razlika mogla se i očekivati budući da je u intervencijskoj skupini značajno veći broj ispitanika imao propisanu terapiju beta-blokatorima i željezom.

Najčešća pojedinačna interakcija zabilježena u našem istraživanju bila je između ACEI i tiazidskih diuretika ili furosemida, a zabilježena je u 43.2% ispitanika. Taj podatak odgovara rezultatima drugih objavljenih istraživanja u kojima su analizirane potencijalne interakcije u bolesnika starije životne dobi (127). ACEI godinama su među najpropisivanijim lijekovima u Hrvatskoj i često ulaze u interakcija s drugim skupinama lijekova. Prema rezultatima istraživanja Radoševića i suradnika, najčešća potencijalno štetna interakcija u hospitaliziranih bolesnika bila je između ACEI i preparata kalija (141). Iz tablice 14 jasno je da je većina interakcija imala kliničku značajnost C i najčešće se radilo o interakcijama između različitih skupina antihipertenziva ili drugih lijekova za liječenje srčanožilnih bolesti te različitih skupina antidijabetika. U navedenim primjerima ciljano koristimo farmakodinamske interakcije između različitih skupina lijekova s namjerom da postignemo bolji terapijski učinak (npr. regulaciju hipertenzije, smanjenje volumnog opterećenja srca, bolju regulaciju

glikemije...). Da bi smo spriječili nuspojave nastale kao posljedicu navedenih interakcija, dovoljno je kliničko i laboratorijsko praćenje bolesnika te po potrebi prilagodba doze lijekova.

Od 23 interakcije kliničke značajnost D, njih 10 uključivalo je varfarin. Taj podatak u skladu je s rezultatima drugih istraživanja prema kojima varfarin najčešće uzrokuje interakcije ovog stupnja kliničke značajnosti (142). Varfarin ulazi u farmakodinamske i farmakokinetske interakcije s velikim brojem lijekova, što može rezultirati pojačanjem ili slabljenjem antikoagulacijskog učinka. Od 6 ispitanika u našem istraživanju koji su imali klinički manifestno krvarenja uz terapiju varfarinom, dvoje ih je istovremeno uzimalo i ASK čime je rizik od krvarenja bio znatno veći. Drugim riječima, od osam ispitanika koji su u našem istraživanju istovremeno uzimali varfarin i ASK njih dvoje (25%) imalo je klinički manifestno krvarenje. Istina je da se apsolutno radi o malim brojevima. Ali ako uzmemo u obzir da je fibrilacija atrija najčešća aritmija srca, poglavito u osoba starije životne dobi i da većine bolesnika treba trajnu antikoagulacijsku terapiju te da većina starijih bolesnika ima neku srčanožilnu bolesti koja indicira primjenu ASK, jasno je kolika je potencijalna klinička značajnost navedene interakcije.

Potencijalne interakcije klinički su se manifestirale kao nuspojave ili izostanak terapijskog učinka lijeka u 13 bolesnika, pri čemu nije bilo statistički značajne razlike u njihovoj učestalosti između intervencijske i kontrolne skupine (Tablica 15). Zanimljivo je da su se u intervencijskoj skupini, u kojoj je bilo statistički značajno više potencijalnih interakcije između željeza i PPI te beta-blokatora i DHP, one uistinu klinički i manifestirale. Tako su dvojica ispitanika koja su uzimala željezo i PPI imala gastrointestinalne nuspojave željeza, dok je jedan imao oslabljen terapijski učinak preparata željeza. U jednog ispitanika koji je liječen beta-blokatorom i DHP zabilježena je hipotenzija. Gotovo sve klinički manifestne interakcije bile su farmakodinamske. Samo je interakcija između klopidogrela i DHP bila farmakokinetska i kod jednog je ispitanika pogodovala progresiji ishemijske bolesti srca. Prema istraživanju Siller-Matula i suradnika u bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji rizik od restenoze bio je 17% veći ukoliko su uz klopidogrel dobivali DHP (143). DHP najvjerojatnije inhibicijom CYP3A4 onemogućavaju aktivaciju klopidogrela, što slabi njegov antiagregacijski učinak.

5.6. Zadovoljstvo kvalitetom liječenja

Jedan od ciljeva našeg istraživanja bio je utvrditi kakav utjecaj ima farmakoterapijsko savjetovanje na zadovoljstvo ispitanika kvalitetom liječenja. U intervencijskoj skupini je broj ispitanika koji su bili jako zadovoljni, odnosno zadovoljni kvalitetom liječenja bio za 19.3, odnosno 19.2% veći nego u kontrolnoj. Od ranije je poznato da podučavanje pacijenata o lijekovima poboljšava njihov odnos sa zdravstvenim djelatnicima, povećava zadovoljstvo kvalitetom liječenja te unaprjeđuje stav prema liječenju i uzimanju lijekova (83, 84). U tom smislu veoma je važna kvaliteta komunikacije s bolesnikom (82). Međutim, rezultati istraživanja razlikuju se ovisno o tome tko je provodio farmakoterapijsko savjetovanje. U principu savjetovanje koje provode liječnici ima veći učinak na zadovoljstvo pacijenata u odnosu na savjetovanje drugih zdravstvenih djelatnika. U istraživanju Shania i suradnika ispitanici koji su educirani od strane liječnika bili su zadovoljniji kvalitetom liječenja i informiranošću o lijekovima u odnosu na ispitanike koji su educirani od strane farmaceuta (144). U istraživanju Viviana i suradnika analiziran je učinak savjetovanja kliničkog farmaceuta na kvalitetu liječenja hipertenzije i zadovoljstvo pacijenata. Iako je u intervencijskoj skupini postignuta bolja regulacija bolesti, nije bilo razlike u zadovoljstvu pacijenata liječenjem u odnosu na kontrolnu skupinu (145). Očito je da pacijenti najviše cijene informacije koje dobiju od liječnika i da njima najviše vjeruju.

5.7. Mortalitet

Broj umrlih ispitanika u kontrolnoj skupini bio je veći nego u intervencijskoj, međutim razlika u mortalitetu nije bila statistički značajna. Obzirom na vrstu intervencije i vrijeme praćenja bolesnika, značajnu razliku u broju umrlih nismo niti očekivali. Naime, u kliničkim ispitivanjima u kojima se mjerama za prevenciju PPPL postigla značajna redukcija mortaliteta poduzimane su znatno složenije mjere u kojima je sudjelovalo više zdravstvenih djelatnika i bolesnici su praćeni kroz duži vremenski period (80, 81). U kontrolnoj skupini jedan je pacijent umro u kliničkoj slici zastoja rada srca uslijed hiperkalemije koja je možda nastala kao posljedica nuspojave, odnosno interakcije između ACEI i preparata kalija. Za ostale ispitanike kod kojih je došlo do smrtnog ishoda nemamo dokaza da je on na bilo koji način bio uzrokovan PPPL.

5.8. Utjecaj kliničkih i demografskih osobina ispitanika na kliničke događaje

Logističkom regresijskom analizom pokušali smo utvrditi demografske i kliničke parametre koji su bili povezani s primarnim ishodima istraživanja (Tablica 20). Loša suradljivost u uzimanju lijekova bila je statistički značajno povezana s razvojem primarnih ishoda. Takva povezanost mogla se i očekivati budući da je niz ranijih istraživanja dokazao da loša suradljivost može nepovoljno utjecati na ishod bolesti (71, 72, 73). Drugi parametar koji je značajno povećavao rizik od primarnih ishoda bilo je liječenje s DHP. Zbog čega je navedena povezanost bila statistički značajna, nije sasvim jasno. U istraživanju su samo dva ispitanika imala nuspojave DHP i radilo se o potkoljeničnim edemima, a niti jedan ispitanik nije dobivao nifedipin kratkog djelovanja koji bi potencijalno mogao imati dosta srčanožilnih nuspojava. Najvjerojatnije je zabilježena povezanost slučajna. ACEI su skupina lijekova koja se, prema rezultatima većine istraživanja, najčešće povezuju s PPPL (19). Međutim, takvu povezanost nismo dokazali u našem istraživanju. Dob i spol nisu bili statistički značajno povezani s razvojem primarnih ishoda, a to je u skladu s podacima koji se mogu naći u literaturi (13). Primarni ishodi nisu bili značajno povezani s najčešćim pojedinačnim dijagnozama, kao niti s njihovim ukupnim brojem.

Klinički parametri statistički značajno povezani s razvojem nuspojava bili su broj dijagnoza i broj lijekova koje su bolesnici dobivali (Tablica 21). To se moglo i očekivati budući da se rizik od nuspojava povećava s porastom broje lijekova. Iako bi se očekivalo da je starija životna dob zbog promjena u farmakokinetici i farmakodinamici povezana s većim rizikom od nuspojava lijekova, u logističkoj regresijskoj analizi to nismo potvrdili. Zanimljivo je da niti veći broj potencijalnih interakcija lijekova nije bio značajno povezan s rizikom od nuspojava. To je vjerojatno posljedica činjenice da je većina interakcija bila farmakodinamska i imala je kliničku značajnosti C, što znači da se potencijalne nuspojave mogu spriječiti odgovarajućim kliničkim i laboratorijskim praćenjem bolesnika te prilagodbom doze lijekova.

Iz tablice 22 razvidno je da je broj dijagnoza bio jedini klinički parametar statistički značajno povezan sa smrtnim ishodom ispitanika. Veći broj dijagnoza povezan je s težim kliničkim stanjem bolesnika, čime se i rizik od smrti povećava.

Prema rezultatima logističke regresijske analize, suradljivost je bila značajno veća u žena u odnosu na muškarce te u ispitanika s većim brojem dijagnoza (Tablica 23). O tome kakav utjecaj spol bolesnika ima na suradljivost u uzimanju lijekova, različita istraživanja imala su i

različite rezultate. Prema nekima, spol ne utječe značajno na suradljivost (94), međutim prema većini drugih istraživanja ženski spol je jedan od rizičnih čimbenika za lošu suradljivost (136, 146, 147). Naše istraživanje imalo je drugačije rezultate i ženski spol je bio povezan s boljom suradljivosti. Drugi čimbenik koji je značajno utjecao na suradljivost bio je broj dijagnoza. Prema literaturnim podacima povećanjem broja bolesti zbog kojih se pacijent liječi smanjuje se suradljivost u uzimanju lijekova (147). Zbog čega je naše istraživanje imalo suprotne rezultate nije jasno. Najvjerojatnije je na rezultate logističke regresijske analize utjecala činjenica da je u intervencijskoj skupini u kojoj je suradljivost bila značajno bolja i broj dijagnoza po ispitaniku bio veći.

Starenjem bolesnika dolazi do slabljenja kognitivnih funkcija i smanjenja suradljivosti u uzimanju lijekova, što je potvrđeno u nizu istraživanja (148, 149). Park i suradnici su 2008. godine objavili istraživanje u kojem su analizirali učinak dobi na suradljivost. Zanimljivo je da se suradljivost povećavala do dobi od 70 godina, nakon čega je došlo do njenog slabljenja (150). U našem istraživanju nismo našli povezanost između dobi i suradljivosti ispitanika. Suradljivost nije bila povezana niti s brojem propisanih lijekova. Slične rezultate imalo je istraživanje Hornea i suradnika koje je provedeno u bolesnika oboljelih od kroničnih srčanožilnih bolesti (94).

Loša suradljivost u uzimanju lijekova najčešća je u kroničnim, asimptomatskim bolestima kao što su arterijska hipertenzija i hiperlipidemija (133). Prema istraživanju Vinkera i suradnika, bolesnici oboljeli od šećerne bolesti u prosjeku imaju bolju suradljivost u odnosu na druge skupine bolesnika (136). U našem istraživanju suradljivost nije bila značajno povezana niti s jednom od navedenih kroničnih bolesti. Suradljivost ovisi i o vrsti lijekova koje pacijent uzima i prema literaturnim podacima najveća je za ACEI, dok je najmanja za neselektivne beta-blokatore (136). Takvu povezanost nismo potvrdili u našem istraživanju.

Farmakoterapijskim savjetovanjem nismo postigli statistički značajno smanjenje učestalosti kombiniranog primarnog ishoda koji se sastojao od hospitalizacije i hitnog pregleda. Unatoč tome, ispitanici su od njega imali višestruku korist. Naime, farmakoterapijskim savjetovanjem postigli smo statistički značajnu razliku između kontrolne i intervencijske skupine u učestalosti pojedinih vrsta PPPL koje su bile uzrok primarnog ishoda. U kontrolnoj skupini je progresija bolesti zbog nesuradljivosti u uzimanju lijekova bila statistički značajno češći uzrok primarnog ishoda, dok je u intervencijskoj skupini primarni ishod značajno češće bio posljedica nuspojava lijekova. Obje navedene razlike ukazuju na povoljan učinak farmakoterapijskog savjetovanja.

Farmakoterapijskim savjetovanjem ispitanika u intervencijskoj skupini značajno se poboljšala njihova suradljivost u uzimanju lijekova. Zbog bolje suradljivosti, u značajno manjeg broja ispitanika došlo je do progresije bolesti i u vezi s tim bilo je manje hospitalizacija i hitnih pregleda u odnosu na kontrolnu skupinu. Osim toga, ispitanici u intervencijskoj skupini bili su informirani o nuspojavama lijekova, načinu njihovog sprječavanja, ranog otkrivanja i liječenja. Zbog toga su se u statistički značajno većem broju zbog nuspojava javili na hitni pregled. Takvim ranim otkrivanjem nuspojava može se spriječiti razvoj ozbiljnih nuspojava koje znatno više ugrožavaju bolesnika.

Iz navedenog se može zaključiti da učestalost hospitalizacije i hitnih pregleda nije najbolji način vrednovanja učinkovitosti farmakoterapijskog savjetovanja. Da bi se uistinu utvrdila njegova klinička djelotvornost, potrebno je analizirati učinak na svaku pojedinu vrstu PPPL. Iako su ranija istraživanja analizirala učinak farmakoterapijskog savjetovanja različitih skupina bolesnika na kliničke ishode kao što je hospitalizacija odnosno hitni pregled, niti u jednom istraživanju nisu jasno utvrđeni PPPL koji su do njih doveli.

6. Zaključak

6. Zaključak

- Farmakoterapijskim savjetovanjem može se značajno poboljšati suradljivost bolesnika u uzimanju propisane terapije.
- Poboljšanjem suradljivosti bolesnika može se spriječiti, odnosno odgoditi progresija bolesti i hospitalizacija ili hitni pregled nastali kao njena posljedica.
- Farmakoterapijskim savjetovanjem unaprjeđuje se znanje bolesnika o nuspojavama lijekova što omogućava de se one ranije prepoznaju, čime se mogu spriječiti ozbiljne nuspojave.
- U bolesnika sa šećernom bolesti, farmakoterapijskim savjetovanjem može se smanjiti rizik od hipoglikemije.
- Farmakoterapijskim savjetovanjem može se značajno unaprijediti zadovoljstvo bolesnika kvalitetom liječenja.
- Na temelju rezultata istraživanja može se preporučiti sustavno farmakoterapijsko savjetovanje svih pacijenata starije životne dobi koji se otpuštaju s internističkih odjela.

7. Sažetak

7. Sažetak

Različitim mjerama za sprječavanje PPPL može se povoljno utjecati na tijek bolesti i ishod liječenja. Primarni cilj našeg istraživanja bio je utvrditi utjecaj farmakoterapijskog savjetovanje bolesnika na učestalost kombiniranog ishoda koji se sastojao hospitalizacije i hitnih pregleda, unutar mjesec dana nakon otpusta iz bolnice. Sekundarni cilj bio je utvrditi utjecaj savjetovanja na vrijeme proteklo do hospitalizacije ili hitnog pregleda i njihove uzroke, učestalost i ozbiljnost nuspojava, mortalitet i zadovoljstvo bolesnika kvalitetom liječenja. U istraživanje je uključeno 160 ispitanika u dobi od 65 i više godina kojima je propisana terapija s dva ili više lijekova. Ispitanici su randomizirani u kontrolnu i intervencijsku skupinu. Ispitanici u kontrolnu skupinu dobili su od svojih liječnika uobičajene informacije o lijekovima. S ispitanicima randomiziranim u intervencijsku skupinu prije otpusta iz bolnice klinički farmakolog je provodio farmakoterapijsko savjetovanje, nakon čega su ispitanicima iste informacije date u pisanom obliku. Kontrolna vizita bila je mjesec dana nakon otpusta iz bolnice. Između intervencijske i kontrolne skupine nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti hospitalizacije i hitnih pregleda, vremenu proteklom do hospitalizacije i hitnih pregleda, učestalosti i ozbiljnosti nuspojava te mortalitetu. U kontrolnoj skupini značajno veći broj ispitanika koji nisu bili suradljivi u uzimanju lijekova bio je hospitaliziran ili na hitnom pregledu uslijed progresije bolesti, dok se u intervencijskoj skupini značajno veći broj ispitanika javio na hitni pregled zbog nuspojava lijekova. U intervencijskoj skupini su suradljivost u uzimanju lijekova i zadovoljstvo kvalitetom liječenja bila statistički značajno veći nego u kontrolnoj.

Na temelju rezultata našeg istraživanja možemo zaključiti da se farmakoterapijskim savjetovanjem može značajno unaprijediti suradljivost u uzimanju lijekova, što može spriječiti progresiju bolesti i u vezi s tim hospitalizaciju odnosno hitni pregled. Edukacijom bolesnika o nuspojavama lijekova one se mogu ranije otkriti čime se najozbiljnije nuspojave mogu spriječiti.

8. Summary

Ph.D. Thesis

Inpatient pharmacotherapeutic counseling and the incidence of hospital readmission and emergency department visits

Srećko Marušić
University of Zagreb
School of Medicine
Zagreb, 2011.

Summary

The objective of our study was assessment of the influence of pharmacotherapeutic counseling on the incidence of hospital readmission and emergency department visits. We randomly assigned 160 elderly patients to intervention or control group. The intervention group underwent pharmacotherapeutic counseling by a clinical pharmacologist and received written information about proscribed drugs. After 30 days there were no significant differences in readmission or emergency visit rate, time to readmission or emergency visit, incidence and severity of adverse reactions and mortality in the intervention group compared to the control group. Significantly more patients in the control group were hospitalized or visited emergency department because of disease progression due to noncompliance. In the intervention group, significantly more patients were hospitalized or visited emergency department because of adverse drug reactions. Compliance and patients' satisfaction were improved in the intervention group.

Results of our study suggest that pharmacotherapeutic counseling can improve patients' compliance, prevent progression of disease and potential hospital admission or emergency department visit. Patients' education can improve early detection of adverse reactions and prevent serious reactions.

9. Popis literature

9. Popis literature

1. Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. Lancet 1998;351:643-4.
2. Republika Hrvatska – Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o prometu lijekova u Republici Hrvatskoj u 2009. godini. Dostupno na: http://www.almp.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=promet_lijekova_2009. Pristupljeno: 20.03.2011.
3. Pharmaceutical Care Network Europe. PCNE Classification for Drug-Related Problems V5.01. 2006. Dostupno na: www.pcne.org/dokumenter/DRP/PCNE%20classification%20V5.01.pdf. Pristupljeno: 20.03.2011.
4. Björkman IK, Sanner MA, Bernsten CB. Comparing 4 classification systems for drug-related problems: processes and functions. Res Social Adm Pharm 2008;4:320-31.
5. 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.
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000;356:1255-9.
7. Lee A, Stockley IH. Drug interactions. U: Walker R, Edwards C, ur. Clinical Pharmacy and Therapeutics. Loanhead: Elsevier Science; 2003, str. 21-32.
8. Huić M, Francetić I. Interakcije. U: Francetić I, Vitezić D, ur. Osnove kliničke farmakologije. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 152-164.
9. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug–drug and drug–disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. Am J Emerg Med 1996;14:447-50.
10. Becker ML, Visser LE, van Gelder T, Hofman A, Stricker BH. Increasing exposure to drug-drug interactions between 1992 and 2005 in people aged > or = 55 years. Drugs Aging 2008;25:145-52.
11. Blix HS, Viktil KK, Reikvam Å i sur. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. Eur J Clin Pharmacol 2004;60:651-8.

12. López MP, Saliente MT, Company ES i sur. Drug-related problems at discharge: results on the Spanish pharmacy discharge programme CONSULTENOS. Int J Pharm Pract 2010;18:297-304.
13. Paulino EI, Bouvy ML, Gastelurrutia MA, Guerreiro M, Buurma H. Drug related problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital. Pharm World Sci 2004;26:353-60.
14. Nikolaus T, Kruse W, Bach M, Specht-Leible N, Oster P, Schlierf G. Elderly patients' problems with medication. An in-hospital and follow-up study. Eur J Clin Pharmacol 1996;49:255-9.
15. Kerzman H, Baron-Epel O, Toren O. What do discharged patients know about their medication? Patient Educ Couns 2005;56:276-82.
16. Ellitt GR, Engblom E, Aslani P, Westerlund T, Chen TF. Drug related problems after discharge from an Australian teaching hospital. Pharm World Sci 2010;32:622-30.
17. Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. Am J Hosp Pharm 1992;49:1696-700.
18. Hallas J. Drug related hospital admissions in subspecialities of internal medicine. Dan Med Bull 1996;43:141-55.
19. Stafford AC, Tenni PC, Peterson GM i sur. Drug-related problems identified in medication reviews by Australian pharmacists. Pharm World Sci 2009;31:216-23.
20. Al-Olah YH, Al Thiab KM. Admissions through the emergency department due to drug-related problems. Ann Saudi Med 2008;28:426-9.
21. Somers A, Robays H, Vander Stichele R, Van Maele G, Bogaert M, Petrovic M. Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. J Nutr Health Aging 2010;14:477-82.
22. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998;279:1200-5.
23. Mannheimer B, Ulfvarson J, Eklöf S i sur. Drug-related problems and pharmacotherapeutic advisory intervention at a medicine clinic. Eur J Clin Pharmacol 2006;62:1075-81.
24. Bates DW, Spell N, Cullen DJ i sur. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA 1997;277:307-11.
25. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. J Am Pharm Assoc (Wash) 2001;41:192-9.

26. Fijn R, Van den Bemt PM, Chow M i sur. Hospital prescribing errors: epidemiological assessment of predictors. Br J Clin Pharmacol 2002;53:326-31.
27. Bedouch P, Allenet B, Grass A i sur. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. J Clin Pharm Ther 2009;34:187-95.
28. Niquille A, Bugnon O. Relationship between drug-related problems and health outcomes: a cross-sectional study among cardiovascular patients. Pharm World Sci 2010;32:512-9.
29. Ponniah A, Anderson B, Shakib S, Doecke CJ, Angley M. Pharmacists' role in the post-discharge management of patients with heart failure: a literature review. J Clin Pharm Ther 2007;32:343-52.
30. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. Pharm World Sci 2006;28:152-8.
31. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. Br J Clin Pharmacol 2007;63:187-95.
32. Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:157-62.
33. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR i sur. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. JAMA 2003;289:1107-16.
34. Republika Hrvatska – Državni zavod za statistiku. Žene i muškarci u Hrvatskoj 2009. Dostupno na: http://www.dzs.hr/. Pristupljeno: 20.03.2011.
35. Koecheler JA, Abramowitz PW, Swim SE, Daniels CE. Indicators for the selection of ambulatory patients who warrant pharmacist monitoring. Am J Hosp Pharm 1989;46:729-32.
36. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. Drug Saf 2007;30:379-407.
37. Al-Rashed SA, Wright DJ, Roebuck N, Sunter W, Chrystyn H. The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge. Br J Clin Pharmacol 2002;54:657-64.

38. Koehler BE, Richter KM, Youngblood L i sur. Reduction of 30-day postdischarge hospital readmission or emergency department (ED) visit rates in high-risk elderly medical patients through delivery of a targeted care bundle. J Hosp Med 2009;4:211-8.
39. WHO, Regional Office for Europe 2006. Dostupno na: http://data.euro.who.int/hfadb/. Pristupljeno: 20.03.2011.
40. Maramba PJ, Richards S, Myers AL, Larrabee JH. Discharge planning process: applying a model for evidence-based practice. J Nurs Care Qual 2004;19:123-9.
41. Ellitt GR, Brien JA, Aslani P, Chen TF. Quality patient care and pharmacists' role in its continuity--a systematic review. Ann Pharmacother 2009;43:677-91.
42. Garcia-Caballos M, Ramos-Diaz F, Jimenez-Moleon JJ, Bueno-Cavanillas A. Drug-related problems in older people after hospital discharge and interventions to reduce them. Age Ageing 2010;39:430-8.
43. Lewinski D, Wind S, Belgardt C, Plate V, Behles C, Schweim HG. Prevalence and safety-relevance of drug-related problems in German community pharmacies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:141-9.
44. Mistiaen P, Francke AL, Poot E. Interventions aimed at reducing problems in adult patients discharged from hospital to home: a systematic meta-review. BMC Health Serv Res 2007;7:47.
45. Cook RI, Render M, Woods DD. Gaps in the continuity of care and progress on patient safety. BMJ 2000;320:791-4.
46. Bowman GS, Howden J, Allen S, Webster RA, Thompson DR. A telephone survey of medical patients 1 week after discharge from hospital. J Clin Nurs 1994;3:369-73.
47. LeClerc CM, Wells DL, Craig D, Wilson JL. Falling short of the mark: tales of life after hospital discharge. Clin Nurs Res 2002;11:242-63.
48. Likic R, Maxwell SR. Prevention of medication errors: teaching and training. Br J Clin Pharmacol 2009;67:656-61.
49. Maxwell SR, Cascorbi I, Orme M, Webb DJ. Educating European (junior) doctors for safe prescribing. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2007;101:395-400.
50. Ross S, Loke YK. Do educational interventions improve prescribing by medical students and junior doctors? A systematic review. Br J Clin Pharmacol 2009;67:662-70.
51. Kozer E, Scolnik D, Macpherson A, Rauchwerger D, Koren G. The effect of a short tutorial on the incidence of prescribing errors in pediatric emergency care. Can J Clin Pharmacol 2006;13:e285-91.

52. Aronson JK. Medication errors: what they are, how they happen, and how to avoid them. QJM 2009;102:513-21.
53. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Pravilnik o specijalističkom usavršavanju. Narodne Novine 73/08. Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx. Pristupljeno: 20.03.2011.
54. Saseen JJ, Grady SE, Hansen LB i sur. Future clinical pharmacy practitioners should be board-certified specialists. Pharmacotherapy 2006;26:1816-25.
55. Agrawal A, Aronson JK, Britten N i sur. Medication errors: problems and recommendations from a consensus meeting. Br J Clin Pharmacol 2009;67:592-8.
56. Gommans J, McIntosh P, Bee S, Allan W. Improving the quality of written prescriptions in a general hospital: the influence of 10 years of serial audits and targeted interventions. Intern Med J 2008;38:243-8.
57. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. Arch Intern Med 2006;166:955-64.
58. Carter BL, Ardery G, Dawson JD i sur. Physician and pharmacist collaboration to improve blood pressure control. Arch Intern Med 2009;169:1996-2002.
59. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008;102:275-80.
60. Cummings J, Bush P, Smith D, Matuszewski K. Bar-coding medication administration overview and consensus recommendations. Am J Health Syst Pharm 2005;62:2626-9.
61. O'Hare PA. Comparing two models of discharge planning rounds in acute care. Appl Nurs Res 1992;5:66-73.
62. van Harteveld JT, Mistiaen PJ, Dukkers van Emden DM. Home visits by community nurses for cancer patients after discharge from hospital: an evaluation study of the continuity visit. Cancer Nurs 1997;20:105-14.
63. Dudas V, Bookwalter T, Kerr KM, Pantilat SZ. The impact of follow-up telephone calls to patients after hospitalization. Am J Med 2001;111(9B):26S-30S.
64. Mistiaen P, Poot E. Telephone follow-up, initiated by a hospital-based health professional, for postdischarge problems in patients discharged from hospital to home. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD004510.
65. Hämmerlein A, Griese N, Schulz M. Survey of drug-related problems identified by community pharmacies. Ann Pharmacother 2007;41:1825-32.

66. Jadrijević-Mladar Takac M. Nužne promjene u farmaceutskoj struci-Europske perspektive. U: Pelaić G, ur. Knjiga sažetaka-XV. Savjetovanje farmaceuta Dalmacije. Split: Hrvatsko farmaceutsko društvo, Udruženje farmaceuta Dalmacije; 1998, str. 5-6.
67. Parker SG, Peet SM, McPherson A i sur. A systematic review of discharge arrangements for older people. Health Technol Assess 2002;6:1-183.
68. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD000011.
69. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. JAMA 2002;288:2868-79.
70. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. Med Care 2002;40:794-811.
71. Irvine J, Baker B, Smith J i sur. Poor adherence to placebo or amiodarone therapy predicts mortality: results from the CAMIAT study. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial. Psychosom Med 1999;61:566-75.
72. Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the Coronary Drug Project Group. N Engl J Med 1980;303:1038-41.
73. Horwitz R, Viscoli CM, Berkman L i sur. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. Lancet 1990;336:542-5.
74. Ponnusankar S, Surulivelrajan M, Anandamoorthy N, Suresh B. Assessment of impact of medication counseling on patients' medication knowledge and compliance in an outpatient clinic in South India. Patient Educ Couns 2004;54:55-60.
75. Conn VS, Hafdahl AR, Cooper PS, Ruppar TM, Mehr DR, Russell CL. Interventions to improve medication adherence among older adults: meta-analysis of adherence outcomes among randomized controlled trials. Gerontologist 2009;49:447-62.
76. Goodyer LI, Miskelly F, Milligan P. Does encouraging good compliance improve patients' clinical condition in heart failure? Br J Clin Pract 1995;49:173-6.
77. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. Heart 2002;88:229-33.
78. Perreault S, Dragomir A, Blais L i sur. Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:1013-24.

79. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, McConnell JB. Management of Helicobacter pylori eradication-the influence of structured counselling and follow-up. Br J Clin Pharmacol 2002;53:163-71.
80. Gattis WA, Hasselblad V, Whellan DJ, O'Connor CM. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study. Arch Intern Med 1999;159:1939-45.
81. Stewart S, Pearson S, Luke CG, Horowitz JD. Effects of home-based intervention on unplanned readmissions and out-of-hospital deaths. J Am Geriatr Soc 1998;46:174-80.
82. Zolnierek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. Med Care 2009;47:826-34.
83. Gibbs S, Waters WE, George CF. The benefits of prescription information leaflets. Br J Clin Pharmacol 1989;27:723-39.
84. George CF, Waters WE, Nicholas JA. Prescription information leaflets: a pilot study in general practice. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;287:1193-6.
85. Cote J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with an acute asthma exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1415-9.
86. Weinberger M, Murray MD, Marrero DG i sur. Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:1594-602.
87. Wynne HA, Long A. Patient awareness of the adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Br J Clin Pharmacol 1996;42:253-6.
88. McMahon T, Clark CM, Bailie GR. Who provides patients with drug information? Br Med J (Clin Res Ed) 1987;294:355-6.
89. Forster AJ, Clark HD, Menard A i sur. Adverse events among medical patients after discharge from hospital. CMAJ 2004;170:345-9.
90. Huić M, Macolic V, Vrhovac B, Francetic I, Bakran I, Giljanovic S. Adverse drug reactions resulting in hospital admission. Int J Clin Pharmacol 1994;32:675-82.
91. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. Ann Intern Med 2003;138:161-7.
92. Roughead EE. Managing adverse drug reactions: time to get serious. Med J Aust 2005;182:264-5.

93. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC i sur. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. Arch Intern Med 2006;166:565-71.
94. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. J Psychosom Res 1999;47:555-67.
95. Fraenkel L, Peters E. Patients' reaction to the disclosure of rare dreaded adverse events. Patient Educ Couns 2010. doi:10.1016/j.pec.2010.07.014.
96. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. Arch Intern Med 2007;167:540-50.
97. O'Dell KM, Kucukarslan SN. Impact of the clinical pharmacist on readmission in patients with acute coronary syndrome. Ann Pharmacother 2005;39:1423-7.
98. Westerlund T, Marklund B. Assessment of the clinical and economic outcomes of pharmacy interventions in drug-related problems. J Clin Pharm Ther 2009;34:319-27.
99. McMullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ i sur. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. Arch Intern Med 1999;159:2306-9.
100. Krähenbühl JM, Decollogny A, Bugnon O. Using the costs of drug therapy to screen patients for a community pharmacy-based medication review program. Pharm World Sci 2008;30:816-22.
101. Kopp BJ, Mrsan M, Erstad BL, Duby JJ. Cost implications of and potential adverse events prevented by interventions of a critical care pharmacist. Am J Health Syst Pharm 2007;64:2483-7.
102. Roughead EE. The nature and extent of drug-related hospitalisations in Australia. J Qual Clin Pract 1999;19:19-22.
103. Bergqvist M, Ulfvarson J, Karlsson EA. Nurse-led medication reviews and the quality of drug treatment of elderly hospitalized patients. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:1089-96.
104. Tilley JD, Gregor FM, Thiessen V. The nurse's role in patient education: incongruent perceptions among nurses and patients. J Adv Nurs 1987;12:291-301.
105. Francetic I, Likic R. Clinical pharmacology--a sleeping beauty? Br J Clin Pharmacol 2006;62:717-8.
106. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353:487-97.
107. Naranjo CA, Busto U, Seller EM i sur. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45.

108. Lexi-Comp ONLINE. Lexi-Interact. Dostupno na: http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline. Pristupljeno: 20.03.2011.
109. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. Am J Health Syst Pharm 2004; 61:380-5.
110. Vrhovac B, ur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
111. Erceg M, Hrabak-Zerjavić V, Ivicević Uhernik A. Regional characteristics of arterial hypertension in adult population of Croatia. Acta Med Croatica 2007;61:293-8.
112. Pašalić D, Dodig S, Corović N, Pizent A, Jurasović J, Pavlović M. High prevalence of metabolic syndrome in an elderly Croatian population - a multicentre study. Public Health Nutr 2010;8:1-8.
113. Croatian National Institute of Public Health. Cardiovascular diseases in Republic of Croatia. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/epidemiologija/kron_mas/kvb_bilt.pdf. Pristupljeno: 20.03.2011.
114. Vonbach P, Dubied A, Beer JH, Krähenbühl S. Recognition and management of potential drug-drug interactions in patients on internal medicine wards. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:1075-83.
115. Republika Hrvatska. Agencija za lijekove i medicinske proizvode 2010. Izvješće o prometu lijekova u Republici Hrvatskoj u 2009. godini. Dostupno na: http://www.almp.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=promet_lijekova_2009#Tablica_1. Pristupljeno: 20.03.2011.
116. Guertin JR, Jackevicius CA, Cox JL i sur. The potential economic impact of restricted access to angiotensin-receptor blockers. CMAJ 2011. doi:10.1503/cmaj.100787.
117. National Instituite for Health and Clinical Excellence. CG34 Hypertension: NICE guideline 2006. Dostupno na: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10986/30114/30114.pdf. Pristupljeno 20.03.2011.
118. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-97.

119. European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007;28:2375-414.
120. Cooke CA, Kirkland SA, Sketris IS, Cox J. The impact of statins on health services utilization and mortality in older adults discharged from hospital with ischemic heart disease: a cohort study. BMC Health Serv Res 2009;9:198.
121. Grgurevic D, Grgurevic J, Strizrep T, Bacic Vrca V, Grgurevic L. Consumption of statins in Croatia in the 2002 - 2006 period--a retrospective study. Int J Clin Pharmacol Ther 2009;47:469-75.
122. Li M, Ong KL, Tse HF, Cheung BM. Utilization of lipid lowering medications among adults in the United States 1999-2006. Atherosclerosis 2010;208:456-60.
123. Gobal FA, Mehta JL. Management of dyslipidemia in the elderly population. Ther Adv Cardiovasc Dis 2010;4:375-83.
124. Republika Hrvatska. Agencija za lijekove i medicinske proizvode 2010. Dostupno na: http://www.almp.hr/upl/novosti/pismo_GSK_2409.pdf. Pristupljeno: 20.03.2011.
125. Sibbing D, Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction? Lancet 2009;374:952-4.
126. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton Pump Inhibitor Use and the Antifracture Efficacy of Alendronate. Arch Intern Med 2011. doi:10.1001/archinternmed.2011.20.
127. Bacic-Vrca V, Marusic S, Erdeljic V, Falamic S, Gojo-Tomic N, Rahelic D. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. Pharm World Sci 2010;32:815-21.
128. Johnell K, Fastbom J. The use of benzodiazpines and related drugs amongst older people in Sweden: associated factors and concomitant use of other psychotropics. Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24:731-8.
129. Assem-Hilger E, Jungwirth S, Weissgram S, Kirchmeyr W, Fischer P, Barnas C. Benzodiazepine use in the elderly: an indicator for inappropriately treated geriatric depression? Int J Geriatr Psychiatry 2009;24:563-9.
130. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:725-31.
131. Stojanović-Spehar S, Blazeković-Milaković S, Amerl-Sakić V, Kolić N, Supe S. Depression prevalence and estimation of psychosocial parameters within adult population in city of Zagreb. Psychiatr Danub 2009;21:497-507.

132. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. JAMA 2008;300:2867-78.
133. World Health Organisation. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Dostupno na: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Pristupljeno: 20.03.2011.
134. Rich MW, Gray DB, Beckham V, Wittenberg C, Luther P. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. Am J Med 1996;101:270-6.
135. Gilhar D, Levy M. Patients' knowledge of medication prescribed on discharge from hospital. Harefuah 1987;112:488-90.
136. Vinker S, Alkalay A, Hoffman RD, Elhayany A, Kaiserman I, Kitai E. Long-term adherence to antihypertensive therapy: a survey in four primary care clinics. Expert Opin Pharmacother 2008;9:1271-7.
137. Kane SV, Accortt NA, Magowan S, Brixner D. Predictors of persistence with 5-aminosalicylic acid therapy for ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:855-62.
138. Lampela P, Hartikainen S, Sulkava R, Huupponen R. Adverse drug effects in elderly people -- a disparity between clinical examination and adverse effects self-reported by the patient. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:509-15.
139. Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia: current management and controversies. Postgrad Med J 2011. doi:10.1136/pgmj.2008.068197.
140. Piette JD, Weinberger M, McPhee SJ, Mah CA, Kraemer FB, Crapo LM. Do automated calls with nurse follow-up improve self-care and glycemic control among vulnerable patients with diabetes? Am J Med 2000;108:20-7.
141. Radosević N, Gantumur M, Vlahović-Palcevski V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17:73-7.
142. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol 2003;48:133-43.
143. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2008;52:1557-63.
144. Shani S, Morginstin T, Hoffman A. Patients' perceptions of drug therapy counseling in Israel. Isr Med Assoc J 2000;2:438-41.

145. Vivian EM. Improving blood pressure control in a pharmacist-managed hypertension clinic. Pharmacotherapy 2002;22:1533-40.
146. Chaudhry HJ, McDermott B. Recognizing and improving patient nonadherence to statin therapy. Curr Atheroscler Rep 2008;10:19-24.
147. Wong MC, Jiang JY, Su X, Wang H, Tang JL, Griffiths SM. Individuals at risk of beta-blocker discontinuation: a cohort study in 19,177 Chinese patients. Clin Res Cardiol 2010;99:277-84.
148. Mann DM. Resistant disease or resistant patient: problems with adherence to cardiovascular medications in the elderly. Geriatrics 2009;64:10-5.
149. Stewart RB, Caranasos GJ. Medication compliance in the elderly. Med Clin North Am 1989;73:1551-63.
150. Park JH, Shin Y, Lee SY, Lee SI. Antihypertensive drug medication adherence and its affecting factors in South Korea. Int J Cardiol 2008;128:392-8.

10. Životopis

10. Životopis

Osobni podaci	• datum i mjesto rođenja: 16.05.1972., Split • adresa stanovanja: Palinovečka 19A, Zagreb
Obrazovanje	• 15.01.1998.- diplomirao na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu s prosječnom ocjenom 4.9 • 29.04.1999.- položio državni ispit • ožujak 2000. – travanj 2004.- specijalizacija iz kliničke farmakologije s toksikologijom za KB Dubrava • listopad 2005. – lipanj 2008.- specijalizacija iz interne medicine za KB Dubrava • 2001.- stručni poslijediplomski studij "Klinička farmakologija" na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu • od 2002.- znanstveni poslijediplomski studij "Biomedicina i zdravstvo" na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu • siječanj 2001.- Vienna School of Clinical Research "Introduction to Clinical Drug Research" • studeni 2001.- Vienna School of Clinical Research "Scientific Aspects of Clinical Trials in Cardiovascular Diseases"
Radno iskustvo	• veljača 1998. – veljača 1999.- pripravnički staž u KB Jordanovac u Zagrebu • svibanj 1999. – veljača 2000.- liječnik primarne zdravstvene zaštite u Hrvatskoj vojsci • od 2000.- zaposlen na Klinici za unutarnje bolesti KB Dubrava • od 2008.- voditelj Odjela za kliničku farmakologiju • od svibnja 2004.- član Povjerenstva za lijekove Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi • od ožujka 2005.- član Povjerenstva za lijekove Agencije za lijekove i medicinske proizvode