Uloga ljekarnika u sigurnoj i učinkovitoj primjeni biljnih proizvoda

Bukić, Josipa

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:071475

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

JOSIPA BUKIĆ

ULOGA LJEKARNIKA U SIGURNOJ I UČINKOVITOJ PRIMJENI BILJNIH PROIZVODA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2020.

Doktorska disertacija sadrži rezultate znanstvenih istraživanja provedenih na Katedri za farmaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

VODITELJ RADA: prof. dr. sc. Darko Modun, dr. med.

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Darku Modunu na vodstvu i podršci.

Nadalje, veliko hvala dr. sc. Doris Rušić i doc. dr. sc. Jošku Božiću te doc. dr. sc. Ani Šešelji Perišin i Dariju Leskuru na svoj pomoći.

Također, hvala djelatnicima Agencije za lijekove i medicinske proizvode na čelu s prof. dr. sc. Sinišom Tomićem na ustupljenim podacima i pomoći pri izradi rada.

Veliko hvala voditeljima poslijediplomskog studija TRIBE prof. dr. sc. Damiru Sapunaru i prof. dr. sc. Liviji Puljak na svoj podršci i pruženom znanju te doc. dr. sc. Shelly Pranic na pomoći pri prevođenju i čitanju tekstova.

Na kraju, najveće hvala mojim roditeljima Milanu i Dubravki, kao i mome tetku Anti koji su uvijek bili uz mene i njima posvećujem ovu disertaciju.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Biljni proizvodi 2
1.2. Sigurnost primjene biljnih proizvoda 5
1.2.1. Onečišćenja teškim metalima ili mikroorganizmima 5
1.2.2. Onečišćenja genotoksičnim i karcinogenim tvarima 6
1.2.3. Krivotvorenje proizvoda 7
1.2.4. Interakcije s konvencionalnim lijekovima 10
1.2.5. Nuspojave biljnih proizvoda 13
1.3. Učinkovitost biljnih proizvoda 15
1.4. Edukacija studenata 18
1.4.1. Edukacija studenata o biljnim proizvodima 18
1.4.2. Edukacija studenata o farmakovigilanciji 22
1.5. Uloga ljekarnika u primjeni biljnih proizvoda 28
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 31
3. METODE ISTRAŽIVANJA 33
3.1. Metode 1. istraživanja 34
3.2. Metode 2. istraživanja 36
3.3. Metode 3. istraživanja 37
3.4. Metode istraživanja 43
4. REZULTATI 44
4.1. Rezultati 1. istraživanja 45
4.2. Rezultati 2. istraživanja 52
4.3. Rezultati 3. istraživanja 54
4.3.1. Velika Britanija 55
4.3.2. Njemačka 55
4.3.3. Hrvatska 56
4.3.4. Bosna i Hercegovina 56
5. RASPRAVA 57
6. ZAKLJUČCI 76
7. SAŽETAK 78
8. SUMMARY 81
9. LITERATURA 84
10. ŽIVOTOPIS 104

11. PRIVICI 107
11.1. Anketa za studente 108
11.2. Rezultati nuspojava bezreceptnih lijekova 115
11.3. Registrirani biljni proizvodi u Velikoj Britaniji, Njemačkoj, BiH i Hrvatskoj 119

POPIS OZNAKA I KRATICA

ALMBiH - Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine

ATK - anatomsko-terapijska-kemijska klasifikacija

AUC - površina ispod krivulje

EMA - Europska agencija za lijekove (od engl. *European Medicines Agency*, EMA)

EU - Europska unija

HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode

HMPC - Povjerenstvo za biljne lijekove (od engl. *Committee for Herbal Medicinal Products*)

IKR – interkvartilni raspon

MedDRA - Medicinski rječnik za regulatorne poslove (od engl. *Medical dictionary for Regulatory Activities*)

NPI - neuropsihijatrijski probirni test (od engl. *neuropsychiatric inventory*)

RCT - randomizirani kontrolirani klinički pokus

RH – Republika Hrvatska

SKT – test kognitivnih funkcija (od njem. *Syndrom-Kurztest*)

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

TU - biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu (od engl. *traditional use*)

WEB-RADR - (od engl. *Web-Recognising Adverse Drug Reactions*)

WU - biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu (od engl. *well-established use*)

1. UVOD

1.1. Biljni proizvodi

Proizvodi biljnog podrijetla (biljni proizvodi) u Republici Hrvatskoj (RH) mogu biti registrirani kao: biljni lijek, tradicionalni biljni lijek, dodatak prehrani te rijetko kozmetički i medicinski proizvodi. Prema Zakonu o lijekovima (tradicionalni) biljni lijek je lijek koji kao djelatne tvari sadrži isključivo jednu ili više biljnih tvari ili jedan ili više biljnih pripravaka ili njihove kombinacije (1). Dodaci prehrani su, prema Pravilniku o dodacima prehrani, hrana čija je svrha dopuniti uobičajenu prehranu, a koja predstavlja koncentrirane izvore hranjivih tvari ili druge tvari prehrambenog ili fiziološkog učinka, te sirovina biljnog podrijetla (2). Dodaci prehrani u Europskoj uniji (EU) definirani su Direktivom Europskog parlamenta 2002/46 kao "prehrambeni proizvodi čiji je cilj dopuniti normalnu prehranu i koji su koncentrirani izvori hranjivih tvari ili drugih tvari s nutritivnim ili fiziološkim učinkom, samostalno ili u kombinaciji (...) ". Istraživanja pokazuju kako diljem EU mnoge skupine stanovništva ne konzumiraju adekvatnu prehranu te iz tog razloga često koriste dodatke prehrani. Posljedično, tržište dodataka prehrani raste u mnogim zemljama EU, a pacijenti obično nisu svjesni da dodaci prehrani mogu biti štetni poput lijekova na recept (3-6).

Važno je naglasiti kako u ovome trenutku u RH na tržištu postoje biljni proizvodi koji sadrže istu biljku (primjerice silimarin, ginko i drugi), a registrirani su istovremeno i kao dodatak prehrani i kao biljni lijek, ovisno o proizvođaču. Međutim, od 2004. godine Direktivom Europskog parlamenta 2004/24, a zbog cilja zaštite javnog zdravstva, nalaže se da se primjenjuju strože odredbe prilikom stavljanja proizvoda na tržište i preporuka je da se biljni proizvodi registriraju kao lijekovi. Iako je za samog proizvođača proces registracije lijeka zahtjevniji od stavljanja biljnog proizvoda kao dodatka prehrani na tržište, proizvodi registrirani kao biljni lijekovi imaju određene prednosti za pacijenta (4, 7).

Prva je prednost, u odnosu na dodatke prehrani, što je biljnim lijekovima priložena uputa o lijeku koja može pacijentu poslužiti kao izvor informacija o pravilnom korištenju. Druga je prednost što se biljni lijekovi, kao i svi lijekovi u RH, provjeravaju jednom u pet godina, odnosno kontrolira se da sadržaj odgovara deklaraciji te da lijek ne sadrži druge dodane farmakološki aktivne tvari ili nedozvoljena onečišćenja, već samo navedenu aktivnu tvar. Biljnim se lijekovima također mogu prijaviti nuspojave pri Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (4, 8, 9).

Podaci o broju biljnih lijekova na tržištu u RH dostupni su u bazi lijekova na mrežnim stranicama HALMED-a (10) Međutim, za točan broj sveukupno dostupnih registriranih dodataka prehrani u RH ne postoji pretraživač dostupan na internetu. Naime, u RH osim opskrbe lijekovima i dodacima prehrani putem veledrogerija u ljekarničke jedinice i specijalizirane prodavaonice na malo lijekovima, postoji i mogućnost naručivanja dodataka prehrani putem interneta, s internet stranica ljekarničkih ustanova koje imaju navedenu mogućnost naručivanja, ali i mogućnost kupnje dodataka prehrani u prodavaonicama zdrave prehrane. Nadalje, točan broj svih biljnih proizvoda koji se proizvode ili uvoze u RH poslovna je tajna.

U RH se lijekovi ne mogu naručivati putem interneta, ali za pretpostaviti je da će u budućnosti biti omogućena prodaja lijekova putem interneta što bi moglo dovesti do promjene postojeće uloge ljekarnika u zdravstvenom sustavu. Istraživanje Desai i sur. provedeno među korisnicima *online* kupnje lijekova i vitamina, pokazalo je da tek 39% korisnika njihovih stranica o kupljenim proizvodima komunicira sa svojim odabranim zdravstvenim djelatnicima. Autori su zaključili da se zbog navedenog smanjila mogućnost savjetovanja pacijenata o odabiru lijekova i vitamina od strane zdravstvenih djelatnika (11).

Presječno istraživanje Fittler i sur. o učestalosti i stavovima mađarskih pacijenata o kupnji lijekova putem interneta uključivalo je 1055 ispitanika od kojih je 4% koristilo internet za kupnju lijekova. Nadalje, rezultati ovog istraživanja pokazali su da ispitanici koji češće koriste internet u slobodno vrijeme budu skloniji kupnji lijekova putem interneta. U ovome trenutku postoji povećan rizik za pacijenta od kupnje lijekova s ilegalnih stranica jer su one dominantne na svjetskom tržištu prodaje lijekova putem interneta. Posljedično, poboljšana komunikacija pacijenata i zdravstvenog djelatnika te promotivne kampanje potrebne su kako bi se informirala javnost o sigurnoj kupnji putem internet ljekarni, jer ove inicijative mogu izravno prevenirati moguće prijetnje zdravlju pacijenata (12).

Ukoliko se u RH omogući prodaja lijekova putem interneta postoji mogućnost da bi navedeno moglo utjecati na postojeću suradnju liječnika i ljekarnika u sklopu primarne zdravstvene zaštite. Primjerice, rezultati istraživanja Hall i sur. pokazali su da liječnici obiteljske medicine vjeruju kako je za njihov svakodnevni rad važno gdje se i kako izdaju propisani lijekovi, a kontakt s udaljenim ljekarničkim jedinicama nije rutinski u njihovoj svakodnevnoj praksi (13).

Rizik uporabe biljnih lijekova za pacijente je lažna percepcija u javnosti da su sigurni zbog svog prirodnog podrijetla. Međutim, biljni lijekovi također mogu uzrokovati nuspojave i nužno je prijavljivati svaku sumnju na nuspojavu biljnog lijeka. Nadalje, problem uporabe biljnih dodataka prehrani u pacijenata je nedostatak dokaza o njihovoj sigurnosti i učinkovitosti te (ne)regulacija ovih proizvoda, u usporedbi s konvencionalnim lijekovima. Unatoč nedostacima, uočen je rastući trend tržišta biljnih dodataka prehrani, popraćen marketingom istih (14, 15).

1.2. Sigurnost primjene biljnih proizvoda

U javnosti se svi biljni proizvodi pogrešno smatraju sigurnima zbog svog prirodnog podrijetla, ali porastom broja proizvoda na tržištu te njihove potrošnje postoji povećan rizik od interakcija s konvencionalnom terapijom te od nastanka nuspojava. Kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena biljnih proizvoda oni bi trebali biti korišteni uz prethodno savjetovanje s kompetentnim zdravstvenim djelatnicima, posebno u rizičnih skupina kao što su pacijenti s malignim bolestima (14). U većini država biljni lijekovi dostupni su u ljekarnama, a dodaci prehrani još i u prodavaonicama zdrave prehrane te putem interneta. Pretraživanje informacija na internetu o biljnim proizvodima može dovesti do krivih zaključaka jer dostupne informacije ne budu visoke razine dokaza te u nekim slučajevima budu lažne. Primjerice, na stranicama koje prodaju dodatke prehrani mogu biti prisutne zdravstvene tvrdnje koje nisu utemeljene na kliničkim istraživanjima (16, 17). Sigurnost primjene biljnih proizvoda ovisit će o kvaliteti samog proizvoda, odnosno hoće li proizvod biti onečišćen teškim metalima ili mikroorganizmima, genotoksičnim i karcinogenim tvarima te biti krivotvoren drugim tvarima. Nadalje, na sigurnost biljnih proizvoda u pacijenta utjecaj mogu imati i interakcije biljnih s konvencionalnim lijekovima te nuspojave biljnih proizvoda.

1.2.1. Onečišćenja teškim metalima ili mikroorganizmima

Biljni proizvodi, upravo zbog svog prirodnog podrijetla i polazne biljne sirovine, mogu biti onečišćeni teškim metalima ili mikroorganizmima. Primjerice, u istraživanju Abdulla i sur., provedenom u 200 biljnih dodataka prehrani, ispitane su koncentracije olova, žive, kadmija i arsena, nekih od najčešćih teških metala kojima biljni proizvodi mogu biti kontaminirani. U navedenome istraživanju nisu pronađene koncentracije teških metala iznad dopuštenih granica,

ali autori navode kako se pacijenti trebaju pridržavati preporučenog dnevnog unosa navedenog na kutiji proizvoda da se dopuštene dnevne granice unosa teških metala ne bi prekoračile (18).

Nadalje, u istraživanju Brodziak-Dopierała i sur. 24 ispitana biljna dodatka prehrani sadržavala su onečišćenje živom, a koncentracija žive iznad dopuštene granice (0,1 mg/kg) pronađena je u dva ispitana proizvoda. Kako bi se povećala sigurnost pacijenata potrebno je implementirati strože kontrole kvalitete biljnih dodataka prehrani (19).

Mikrobiološka kontaminacija može doprinijeti smanjenju kvalitete i stabilnosti gotovog proizvoda, ali i predstavljati rizik za samog pacijenta. Primjerice, u istraživanju Dlugaszewska i sur. ispitana su 122 uzorka dodataka prehrani i 30 polaznih sirovina za izradu biljnog proizvoda, a 92% uzoraka pokazalo je različit stupanj bakterijske kontaminacije. Uzorci su bili kontaminirani aerobnim bakterijama (iznad dopuštene granice od 10^5 CFU/g), bakterijama iz porodice *Enterobacteriaceae* (iznad dopuštene granice od 10^3 CFU/g) te je značajan dio ispitanih uzoraka (87%) sadržavao kontaminacije iz porodice gljiva (20).

Rezultati navedenog istraživanja ukazuju na potrebu uvođenja zakonskih odredbi o mikrobiološkoj kvaliteti dodataka prehrani, a navedene odredbe trebale bi definirati kriterije mikrobiološke ispravnosti i metode kojima će se ispitivati dodaci prehrani. Također, kako su dodaci prehrani istih farmaceutskih oblika (tablete, kapsule, dražeje) kao i biljni lijekovi, kriteriji mikrobiološke ispravnosti dodataka prehrani trebali bi biti jednaki kao i kriteriji za biljne lijekove, odnosno prema važećim standardima Europske farmakopeje (20).

1.2.2. Onečišćenja genotoksičnim i karcinogenim tvarima

U dodacima prehrani mogu biti prisutne tvari koje su klasificirane kao genotoksične i/ili karcinogene te predstavljati rizik za zdravlje pacijenta koji ih koristi. Tri skupine genotoksičnih i/ili karcinogenih tvari najistaknutiji su predstavnici ove skupine onečišćenja u dodacima

prehrani: pirolizidinski alkaloidi, aristolohična kiselina i alkenilbenzeni. Praćenje sadržaja ovih tvari u dodacima prehrani preporučeno je kako bi se smanjio rizik za zdravlje pacijenata (21).

Aristolohična kiselina kemijska je tvar prisutna u biljkama roda *Aristolochia*, ali i brojnim drugim biljkama. Navedena tvar bila je prisutna u proizvodima za mršavljenje registriranim na belgijskom tržištu 1990. godine, koji su uzrokovali oštećenje bubrega i rak mjehura. Nadalje, 2017. godine brojna istraživanja pokazala su da aristolohična kiselina ima i hepatotoksični učinak. Unatoč brojnim prethodnim istraživanjima, točan mehanizam toksičnosti ove tvari nije utvrđen te je istaknuta potreba za budućim istraživanjima kako bi se utvrdili rizični čimbenici (spol, dob i drugi) koji mogu utjecati na toksičnost aristolohične kiseline (22).

Uz navedeno, zamijećen je rast trenda hepatotoksičnosti biljnih dodataka prehrani u zapadnim zemljama. Procijenjena učestalost hepatotoksičnosti ove skupine proizvoda kreće se od 1-3 pacijenta na 100 000/godini. Međutim, potrebna su buduća kvalitetna istraživanja o hepatotoksičnosti biljnih dodataka prehrani, kako bi se podigla svijest o navedenom zdravstvenom riziku za pacijente (23). Emodin, koji je po svojoj kemijskoj strukturi antrakinon, pripada najtoksičnijim kemijskim tvarima kojima se pripisuju hepatotoksična svojstva. Emodin je kemijska tvar karakteristična za biljke iz roda krkavina i biljku aloe vera. Predoziranje emodinom manifestira se povišenjem jetrenih enzima te drugim nuspojavama kao što su epileptični napadaji, nefritis, gastrointestinalna krvarenja i dispneja (24).

1.2.3. Krivotvorenje proizvoda

Krivotvorenje biljnih proizvoda uključuje mogućnost dodavanja farmakološki aktivnih tvari u proizvod ili zamjene polaznog biljnog materijala s bezvrijednim i štetnim biljnim vrstama. Primjerice, u istraživanju Czigle i sur. koji su analizirali farmaceutsku kvalitetu dodataka prehrani na tržištu EU, koji sadrže ginko, pronađeno je da čak 80% dodataka prehrani nije

sadržavalo aktivne sekundarne metabolite u količini koja je navedena na pakiranju proizvoda (25). Također, u istraživanju Pawar i sur. gdje su analizirana 23 biljna proizvoda gospine trave, sadržaj hipericina samo je na dva proizvoda odgovarao navedenom sadržaju na pakiranju (26).

Novije tehnike analize krivotvorenja biljnih proizvoda uključuju analizu DNA biljnih proizvoda. U istraživanju Ichima navode se udjeli krivotvorenih biljnih proizvoda, istraženi DNA analizom, na različitim kontinentima. Najveći udio krivotvorenih proizvoda pronađen je u Australiji (79%), zatim u Južnoj Americi (67%), Europi (47%), Sjevernoj Americi (33%), Africi (27%) i najniži udio u Aziji (23%) (27).

Međutim, rastuće tržište dodataka prehrani u EU dovodi do njihovog sve češćeg krivotvorenja. U Tablici 1. prikazane su farmakološki aktivne tvari, najčešće pronađene u dodacima prehrani u 2016. godini unutar država članica EU, ilegalno dodane u dodatke prehrani kako bi isti imali određeni farmakološki učinak (28).

Tablica 1. Farmakološki aktivne tvari u dodacima prehrani unutar država EU

Država EU	Farmakološki aktivna tvar
Njemačka	kofein, sinefrin
Norveška	alfa lipoična kiselina, acetil-L-karnitin
Nizozemska	derivati fenetilamina, sinefrin, kofein
Litva	derivati fenetilamina
Poljska	derivati fenetilamina
Francuska	sildenafil i analozi
Irska	mikrominerali i vitamini (visoke doze)
Slovenija	sildenafil i analozi

Španjolska	sildenafil i analozi, sibutramin
Švedska	sinefrin, kofein, efedra
Mađarska	sildenafil i analozi
Cipar	sildenafil, sibutramin, fenolftalein
Češka	benzalkonij klorid, magnezij
Italija	dehidroepiandrosteron

Preuzeto iz reference broj 26.

Derivat fenetilamina, efedrin, alkaloid je prirodnog podrijetla i primjer farmakološki aktivne tvari koja se često dodaje u krivotvorene biljne dodatke prehrani te se ne navodi na pakiranju proizvoda (29). Efedrin se također može pronaći u dodacima prehrani koji omogućavaju pacijentu mršavljenje u kratkom vremenskom razdoblju, premda je u većini država korištenje ovog dodatka prehrani zabranjeno (24). Primjerice, Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država zabranila je dodatke prehrani koji sadrže efedrin 2004. godine, zbog rizika od nastanka ozbiljnih nuspojava u pacijenata (30). Korištenje efedrina može uzrokovati poremećaje srčanog ritma i tahikardiju te povišenje vrijednosti krvnog tlaka, a to povećava mogućnost infarkta miokarda i moždanog udara, koji se navode kao ozbiljne nuspojave povezane s korištenjem efedrina. Odluka o zabrani korištenja efedrina u dodacima prehrani donesena je temeljem podataka o prijavljenim sumnjama na nuspojave lijekova, ali i rezultata kliničkih istraživanja (30). Nadalje, zabrana korištenja efedrina u američkim dodacima prehrani dovela je do smanjenja poziva centrima za kontrolu otrovanja s 10326 u 2002. godini na 180 u 2013. godini (24).

Proizvodi za mršavljenje, deklarirani kao proizvodi prirodnog podrijetla, često mogu sadržavati i sibutramin. U istraživanju Krivohlavek i sur. analizirana su 123 proizvoda za mršavljenje na

hrvatskom tržištu. te je pokazano da je jedna petina proizvoda za koje su pacijenti vjerovali da su bezopasni sadržavalo sibutramin (31). Sibutramin može uzrokovati ozbiljne kardiovaskularne nuspojave te je zbog navedenog zabranjeno stavljanje proizvoda sa sibutraminom na tržište. Primjerice, u istraživanju James i sur. ispitan je učinak sibutramina na smanjenje tjelesne mase u pacijenata oba spola, starijih od 55 godina i s anamnezom kardiovaskularne bolesti i/ili šećerne bolesti tipa 2. Istraživanje je uključivalo ukupno 9804 pacijenta, od kojih je 4906 bilo na dugotrajnom liječenju sibutraminom (početne doze 10 mg, *per os*). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je učestalost nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara iznosila 4% i 2%, u osoba koje su dugotrajno koristile sibutramin, dok je u osoba koje su u istom razdoblju koristile placebo učestalost iznosila 3% i 2% (31, 32).

1.2.4. Interakcije s konvencionalnim lijekovima

Postoje brojni rizici za pacijenta povezani s primjenom biljnih lijekova, koji uključuju potencijalne nuspojave i interakcije s konvencionalnim lijekovima. Nadalje, točne i pouzdane informacije o interakciji biljnih lijekova i konvencionalnih lijekova postaju sve dostupnije na temelju dobro planiranih kliničkih istraživanja i programa farmakovigilancije u koje su uključeni i biljni lijekovi. U rijetkim slučajevima, biljni su lijekovi kontraindicirani kada pacijenti koriste određeni konvencionalni lijek za koji su utvrđeni štetni učinci interakcije biljka-lijek (primjerice korištenje pripravaka gospine trave s određenim antikoagulansima). Educiranjem i osvještavanjem zdravstvenih djelatnika o mogućim opasnostima povezanim s interakcijama biljaka i lijekova te korištenjem provjerenih, znanstveno utemeljenih izvora informacija može se pridonijeti smanjenju nastanka nuspojava izazvanih ovim tipom interakcija (33).

Nedostatak podataka o karakterizaciji točnog kemijskog sastava aktivnih komponenti različitih biljnih proizvoda jedan je od vodećih razloga manjkavosti spoznaja o svim mogućim interakcijama biljnih proizvoda i konvencionalnih lijekova u zdravstvenih djelatnika. U preglednom radu Hlengwa i sur. na temu utjecaja odabranih dodataka prehrani na razine oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogen, autori navode da mehanizam mogućih interakcija nije dovoljno istražen. Postoji potreba za budućim kliničkim istraživanjima, kako bi se istražili mogući rizici smanjenja učinkovitosti oralnih kontraceptiva u pacijentica koje koriste biljne dodatke prehrani (34).

Istraživanje Fasinu i sur. uključivalo je 6 biljnih proizvoda koji imaju mogućnost ulaska u interakciju s kemoterapeuticima; *Echinacea purpurea*, *Allium sativum*, *Panax ginseng*, *Punica granatum* sok, *Silybum marianum* i *Hypericum perforatum,* a neki od primjera interakcija navedeni su u Tablici 2. Ne postoje istraživanja o učinkovitosti korištenja navedenih biljnih proizvoda u populaciji pacijenata s malignim bolestima, ali nekoliko kliničkih istraživanja jasno upućuju na postojanje interakcija ovih biljnih proizvoda s kemoterapeuticima (35).

Interakcija ginsenga i imatiniba opisana je u prikazu slučaja pacijenta s kroničnom mijeloičnom leukemijom, koji je koristio kemoterapeutik imatinib (tbl. 400 mg na dan, *per os*) u razdoblju od sedam godina bez komplikacija. Međutim, tri mjeseca nakon uvođenja energetskih napitaka koji sadrže ginseng (doza nije navedena) došlo je do povišenja vrijednosti jetrenih enzima i nastanka akutnog hepatitisa. Nakon isključenja ginsenga, ponovno uvođenje imatiniba u istoj dozi nije dovelo do ponovnog povišenja vrijednosti jetrenih enzima (35, 36).

U istraživanju van Erp i sur. ispitan je učinak sikavice na farmakokinetiku irinotekana. Šest pacijenata, koji su liječeni jednom tjedno 90-minutnom infuzijom irinotekana (125 mg/m^2), koristilo je preparat sikavice (200 mg tri puta dnevno) tijekom 14 dana. Rezultati ovog

istraživanja pokazali su da korištenje sikavice dovodi do smanjenja eliminacije aktivnog metabolita SN-38 irinotekana, koje nema izražen klinički značaj (37).

Međutim, u istraživanju Mathijssen i sur., gospina trava dovela je do klinički značajnog smanjenja plazmatske koncentracije aktivnog metabolita irinotekana SN-38. Navedeno istraživanje uključivalo je pet onkoloških pacijenata koji su bili na terapiji irinotekanom (350 mg/m^2) te koristili gospinu travu (900 mg dnevno), ukupno 18 dana. Korištenje gospine trave smanjilo je plazmatsku koncentraciju aktivnog metabolita SN-38 za 42%, što dovodi do značajnog učinka na antitumorsko djelovanje irinotekana (38).

Također, gospina trava ulazi u klinički značajnu interakciju s imatinibom. U istraživanju Frye i sur. 12 zdravih ispitanika oba spola, dobi između 20 i 51 godinu, koristilo je imatinib (tbl. 400 mg *per os*, prvi i petnaesti dan istraživanja) te gospinu travu (tbl. 300 mg *per os*, tri puta dnevno od četvrtog do sedamnaestog dana istraživanja). Korištenje gospine trave dovelo je do povećanja eliminacije imatiniba za 43%, te do smanjenja plazmatske koncentracije za 30%. Zaključno, pacijenti koji koriste imatinib ne bi trebali koristiti proizvode gospine trave, ili bi prilikom istovremenog korištenja u dogovoru s liječnikom trebalo povećati dozu imatiniba (39).

Navedeni primjeri ukazuju na potrebu praćenja od strane zdravstvenih djelatnika korištenja biljnih proizvoda u pacijenata koji koriste kemoterapeutike (36).

U literaturi se biljni proizvodi gospine trave najčešće navode kao uzročnici interakcija biljnih proizvoda i konvencionalnih lijekova. Prvo značajno kliničko istraživanje o interakciji gospine trave i lijeka ciklosporina objavljeno je 2000. godine, a posljedica korištenja gospine trave bila je odbacivanje organa u 2 pacijenta transplantiranih bubrega. Nakon 2000. godine brojna su istraživanja pokazala kako gospina trava utječe na farmakokinetiku brojnih lijekova kao što su digoksin, takrolimus, indinavir, varfarin, alprazolam, simvastatin i oralni kontraceptivi.

Istraživanja su pokazala da su interakcije posljedica aktivacije pregnan-X-receptora. Gospina trava je potentni aktivator pregnan-X-receptora i posljedično induktor citokrom P450 enzima (od kojih je glavni citokrom 3A4) i P glikoproteina (40).

Unatoč rastućem broju istraživanja o interakcijama biljnih proizvoda i lijekova, mehanizmi takvih interakcija općenito su nedovoljno istraženi (41).

Tablica 2. Primjeri interakcija biljnih proizvoda i kemoterapeutika

Biljni proizvod	Kemoterapeutik	Interakcija
Ginseng	Imatinib	Simptomi hepatotoksičnosti nakon korištenja ginsenga
Sikavica	Irinotekan	Sikavica smanjuje eliminaciju irinotekana
Gospina trava	Irinotekan	Gospina trava uzrokuje smanjenje plazmatske koncentracije aktivnog metabolita (SN-38) za 42%
Gospina trava	imatinib	Gospina trava povećava eliminaciju imatiniba za 43% i smanjuje plazmatsku koncentraciju za 30%

Preuzeto iz reference broj 33.

1.2.5. Nuspojave biljnih proizvoda

Nuspojava je definirana kao svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. Nadalje, ozbiljna nuspojava je svaka nuspojava koja uključuje sljedeće: smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja, trajni ili štetni invaliditet ili nesposobnost i ostala medicinski značajna stanja. Nadalje, prema Zakonu o lijekovima definiran je pojam farmakovigilancije, kao skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje,

procjenu, prevenciju, razumijevanje i postupanje u slučaju nuspojava lijekova, kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova (1).

Nuspojave lijekova imaju utjecaj na kvalitetu života pacijenata, mogu povećati troškove zdravstvene skrbi i dobro su poznati razlog hospitalizacije kao i uzrok smrtnosti. Važno je naglasiti da se određene nuspojave lijekova mogu prevenirati, posebice u starijih pacijenata s većim brojem kroničnih bolesti i lijekova u terapiji. Primjerice, u istraživanju Schmiedl i sur. koje je uključivalo 6427 pacijenata, nuspojava koja se mogla prevenirati bila je zabilježena u 1253 pacijenata (19%), od kojih je 828 bilo starijih od 70 godina. Pregled kronične terapije u starijih pacijenata mogao bi smanjiti rizik od nuspojava lijekova (42, 43).

Da bi se povećalo znanje o sigurnosti određenog lijeka, potiče se spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave. Spontano prijavljivanje jedna je od najvažnijih metoda praćenja sigurnosti lijekova na tržištu i ostaje jedna od najučinkovitijih metoda za otkrivanje ozbiljnih, rijetkih ili novih nuspojava. Međutim, i dalje smo svjedoci nedovoljnog prijavljivanja nuspojava, čak i onih okarakteriziranih kao ozbiljnih (44-47).

Biljke korištene u tradicionalnoj medicini te biljni proizvodi nastali kao posljedica te tradicionalne uporabe, u pacijenata se pogrešno smatraju sigurnima i bez nuspojava. U istraživanju Koleva i sur. 39% ispitanika izjavilo je da biljke ne mogu uzrokovati nuspojave. Nadalje, u istome je istraživanju 34% ispitanika smatralo da biljke mogu zamijeniti konvencionalne lijekove, a 33% ispitanika smatra da biljke to mogu učiniti djelomično. Ukupno je u istraživanje bilo uključeno 475 ispitanika, iz 20 urbanih i 23 ruralna područja Bugarske. Istraživanje je provedeno u različitim regijama, u razdoblju između svibnja i srpnja 2013. godine, koristeći tehniku intervjua licem u lice slučajno odabranih ispitanika, a korišteni upitnik se sastojao od pitanja s više ponuđenih odgovora. Autori ističu da rezultati ovog istraživanja pokazuju potrebu za boljim informiranjem šire javnosti o sigurnosti biljnih

proizvoda, iako treba naglasiti da je ovo istraživanje provedeno u Bugarskoj u kojoj je upotreba biljnih lijekova tradicionalno prisutna stoljećima (48, 49).

Nuspojave biljnih proizvoda najčešće mogu biti posljedica krivotvorenja i onečišćenja proizvoda, zatim predoziranja, korištenja lijeka u krivoj indikaciji ili interakcije biljnog proizvoda i konvencionalnih lijekova (50). Ozbiljne nuspojave biljnih proizvoda opisane su u literaturi, stoga je nužno prijavljivanje sumnji na nuspojave ove skupine lijekova od strane zdravstvenih djelatnika, kako bi se poboljšalo znanje o ozbiljnosti i učestalosti nuspojava određenih biljnih proizvoda. Također, podaci pronađeni putem prijava sumnji na nuspojave biljnih lijekova omogućili bi sigurnije korištenje u posebnih skupina pacijenata kao što su stariji pacijenti, trudnice i drugi (51, 52).

Visoki rast uporabe biljnih lijekova u pacijenata prepoznat je i od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), stoga su 2004. godine razvijene smjernice za praćenje sigurnosti biljnih lijekova unutar postojećih državnih sustava farmakovigilancije: „*WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems"*. Navedene smjernice ističu problematiku različite registracije biljnih proizvoda u različitim državama, zbog koje je za njih otežano praćenje nuspojava (53).

1.3. Učinkovitost biljnih proizvoda

Biljni proizvodi koji su na tržištu registrirani kao dodaci prehrani nemaju potrebne dokaze o učinkovitosti, kao ni dokaze o sigurnosti upotrebe. Iako proizvođači biljnih dodataka prehrani kontinuirano ulažu u poboljšanje kvalitete proizvoda (onečišćenja teškim metalima, mikrobiološka čistoća, stabilnost proizvoda, sadržaj tvari koji odgovara deklaraciji na

proizvodu i drugo), ulaganje u provođenje kliničkih ispitivanja, koja bi potkrijepila korištene zdravstvene tvrdnje, nedostatno je (54).

Zbog navedenog, biljnim se dodacima prehrani na pakiranju mogu navoditi isključivo zdravstvene tvrdnje u skladu s propisima država u kojima se registriraju na tržištu. U RH, označavanje dodataka prehrani mora biti takvo da proizvodu ne pripisuje svojstva prevencije, terapije i liječenja bolesti u ljudi, ili da upućuje na takva svojstva. Uz zdravstvenu tvrdnju (definirana kao svaka tvrdnja kojom se izjavljuje, sugerira ili navodi na zaključak da kategorija hrane utječe na zdravlje ljudi), koju u RH odobrava Ministarstvo zdravstva, dodaci prehrani moraju sadržavati izjavu da dodatak prehrani nije nadomjestak ili zamjena uravnoteženoj prehrani. Primjerice, kao odobrena zdravstvena tvrdnja za biljne sterole navodi se „Biljni steroli/stanoli doprinose održavanju normalne razine kolesterola u krvi“ (2, 55). Unatoč nedokazanoj učinkovitosti i problemima sa sigurnosti biljnih dodataka prehrani, oni su i dalje dostupni na tržištu brojnih zemalja.

Biljni proizvod koji se na tržište planira registrirati kao biljni lijek mora imati određene dokaze o učinkovitosti. Na temelju regulatornih zahtjeva europskih agencija za lijekove o učinkovitosti, biljni lijekovi mogu su kategorizirati u tri skupine (56):

1. novi biljni lijek (nove djelatne tvari) – učinkovitost lijeka je potkrijepljena rezultatima novih kliničkih istraživanja koja su provedena u skladu s važećim smjernicama za liječenje određene bolesti. Međutim, malo je stvarnih primjera biljnih lijekova koji su na ovaj način registrirani na tržištu.
2. biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu (engl. *well-established use*, WU) – učinkovitost pokazana znanstvenim podacima iz literature, a ne provođenjem novih kliničkih istraživanja te se u EU se koriste najmanje 10 godina. Poželjno je da se

dokumentiraju dodatna iskustva zdravstvenih djelatnika s korištenjem ove skupine biljnih lijekova.

3. biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu (engl. *traditional use*, TU) – nema dokaza o učinkovitosti, ali se tradicionalno koriste barem 30 godina od čega 15 godina u EU. Mogu se registrirati isključivo u indikaciji u kojoj se smatraju sigurnima za korištenje bez nadzora doktora medicine.

Mogućnost registracije biljnih lijekova u državama članicama EU na temelju njihove tradicionalne upotrebe omogućena je proizvođačima lijekova Direktivom europskog parlamenta 2004/24. Nadalje, istom je Direktivom pri Europskoj agenciji za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) osnovano Povjerenstvo za biljne lijekove (engl. *Committee for Herbal Medicinal Products,* HMPC). Cilj osnivanja HMPC-a je harmonizirati tržište biljnih lijekova u EU (7).

Također, HMPC izrađuje biljne monografije EU (engl. *European Union herbal monographs*). Biljne monografije EU predstavljaju sažetak znanstvenih zaključaka HMPC-a u pogledu korištenja određenih biljnih tvari i biljnih lijekova. Prilikom izrade i ažuriranja biljnih monografija EU, HMPC ocjenjuje sve dostupne informacije (pretklinička i klinička istraživanja, dokumenti o korištenju i iskustvima u EU) o biljnoj tvari. Od osnivanja HMPC-a i uvođenja biljnih monografija, u EU je registrirano ukupno 1719 tradicionalnih biljnih lijekova i 859 biljnih lijekova provjerene medicinske upotrebe, do kraja 2016. godine. U 2016. godini ukupno je bilo 140 biljnih monografija EU, a danas ih je dostupno 160, iako je za dio dostupnih monografija prikupljanje informacija o učinkovitosti i sigurnosti biljnih tvari još uvijek u toku (7, 57, 58).

Povjerenstvo za biljne lijekove (HMPC) izrađuje i EU liste koje su, u usporedbi s biljnim monografijama EU, pravno obvezujuće (proizvođači se moraju pridržavati navedenoga u EU listi prilikom registracije lijeka) za podnositelje zahtjeva za registraciju tradicionalnog biljnog

lijeka i nacionalna nadležna tijela u državama članicama EU. Ukoliko podnositelj zahtjeva za registraciju biljnog proizvoda tradicionalne uporabe može potvrditi da je proizvod u skladu sa zahtjevima EU liste (propisani kvantitativni i kvalitativni sastav, način primjene te farmaceutski oblik tradicionalnog biljnog lijeka), nije potrebno dostavljati dodatne dokaze o njegovoj sigurnoj i tradicionalnoj uporabi. Također, pri registraciji tradicionalnih biljnih lijekova s EU liste nacionalna nadležna tijela od proizvođača ne smiju zahtijevati dodatne podatke u svrhu ocjene sigurnosti i potvrde tradicionalne uporabe proizvoda. Na ovaj način je olakšana registracija tradicionalnih biljnih lijekova kojima je prethodno utvrđena sigurnost i učinkovitost primjene, što je prednost za proizvođače tradicionalnih biljnih lijekova. Kao i tekst biljne monografije EU, tekst liste EU temelj je za izradu teksta Upute o lijeku i Sažetka opisa svojstava biljnih lijekova. U srpnju 2020. godine ukupno je u EU listi uvršteno 13 biljnih vrsta: *Menthae piperitae folium*, *Hamamelidis folium et cortex aut ramunculus destillatum*, *Thymi aetheroleum*, *Calendulae flos*, *Vitis viniferae folium*, *Melaleucae aetheroleum*, *Sideritis herba*, *Anisi fructus*, *Valerianae radix*, *Echinaceae purpureae herba*, *Eleutherococci radix*, *Foeniculi amari fructus* i *Foeniculi dulcis fructus* (59).

1.4. Edukacija studenata

1.4.1. Edukacija studenata o biljnim proizvodima

Edukacija o biljnim proizvodima studentima iz područja biomedicine omogućena je na razini studijskih programa u vidu obveznih i izbornih predmeta. Nadalje, različite radionice ili studentska natjecanja također mogu educirati studente o navedenoj tematici. Studentima medicine u sklopu kolegija Farmakologija omogućena je edukacija o određenim biljnim proizvodima. U istraživanju Stanojević-Ristić i sur., koje je uključivalo 334 studenta medicine, ispitivan je utjecaj edukacije iz područja farmakologije na korištenje, stavove i percepciju

rizika o dodacima prehrani. U navedenom istraživanju studenti medicine koji su formalno educirani iz područja farmakologije češće su smatrali da su dodaci prehrani imali mogućnost uzrokovati nuspojave, kao i interakcije s konvencionalnim lijekovima, u usporedbi sa studentima medicine koji dosad nisu imali formalnu edukaciju iz područja farmakologije (60).

Nadalje, u istom su istraživanju studenti medicine s formalnim obrazovanjem iz područja farmakologije naveli gospinu travu i *Ginkgo biloba* kao dodatke prehrani s najvećim rizikom izazivanja nuspojava, dok su studenti medicine koji nisu imali formalno obrazovanje iz područja farmakologije kao najrizičnije naveli ginko i vitamin C. Rezultati navedenog istraživanja pokazali su da edukacija iz područja farmakologije studentima medicine omogućava bolje poznavanje rizika od interakcija dodataka prehrani i lijekova te omogućava uvid u potencijalne nuspojave dodataka prehrani (60).

Studentima medicine edukacija o biljnim proizvodima može biti omogućena kao izborni predmet. U istraživanju autora Karpa izborni predmet o biljnim proizvodima implementiran je na četvrtoj godini studija medicine te je većina studenata koji su pohađali navedeni predmet imala jako pozitivne stavove o nastavnim materijalima, kao i o samoj prezentiranoj problematici (61).

Studentima farmacije različitih sveučilišta edukacija o biljnim proizvodima sastavni je dio kurikuluma kao obvezni kolegij, dok su na velikom broju sveučilišta implementirani i izborni kolegiji kojima je cilj povećanje razine znanja studenata o dodacima prehrani te poboljšanje njihovog samopouzdanja prilikom savjetovanja pacijenata o korištenju dodataka (62, 63). Primjerice, u istraživanju Geldenhuys i sur. opisan je razvoj kolegija na studiju farmacije o biljnim proizvodima, koji je utemeljen 2008. godine i otada se kontinuirano prilagođivao, uvođenjem novih tehnika podučavanja i terenske nastave, kako bi ishodi učenja studenata rezultirali značajnim poboljšanjem vještina prilikom savjetovanja pacijenata (64).

Unatoč brojnim istraživanjima o uvođenju obveznih ili izbornih predmeta na različitim sveučilištima, većina ih je imala sličan zaključak - još uvijek postoji potreba za poboljšanjem znanja studenata iz područja biomedicine, od kojih većina ima pozitivan stav prema učenju o dodacima prehrani (65-67). Također, studenti farmacije imaju niže razine znanja o dodacima prehrani u usporedbi sa zdravstvenim djelatnicima koji rade u kliničkoj praksi. U istraživanju Kemper i sur. ljekarnici i liječnici imali su više razine znanja o dodacima prehrani, u usporedbi sa studentima farmacije i medicinskim sestrama. Zdravstveni djelatnici osim više razine znanja imaju i više iskustva u komunikaciji s pacijentima. Međutim, studentima farmacije rijetko su ponuđeni izborni kolegiji kojima bi svrha bila poboljšanje komunikacijskih vještina te najčešće nisu u mogućnosti prenijeti stečena znanja u donošenje odluka prilikom odabira dodataka prehrani za pacijenta (68, 69).

Upitnik o dodacima prehrani Axona i sur. nastao je na osnovu četiri prethodna istraživanja i upitnika: Kennedy., Wu i sur., Qato i sur. te prema podacima američkog Državnog centra za zdravstvenu statistiku (engl. *National Center for Health Statistics*) (70-73). Navedeni upitnik korišten je u ovome istraživanju, a konstruiran je i namijenjen prvenstveno studentima farmacije, a ne i studentima dentalne medicine i medicine (65).

Prvo istraživanje uključivalo je 5787 ispitanika u Sjedinjenim Američkim Državama koji su koristili biljke ili biljne dodatke prehrani u razdoblju od 12 mjeseci, a temeljeno na tim podacima procijenjeno je da je u 2002. godini u Americi 38,2 milijuna odraslih koristilo biljke ili biljne dodatke prehrani (70). U istraživanju Wu i sur. uspoređeni su podaci o korištenju biljaka ili biljnih dodataka prehrani u američkoj populaciji iz 2007. godine s podacima iz 2002. godine. U navedenom istraživanju procijenjeno je da je broj korisnika koji su ikada koristili biljke ili biljne dodatke prehrani porastao s 50,6 milijuna na 55,1 milijun korisnika. Nadalje, zanimljivo je da je u navedenom istraživanju <1% korisnika obavijestilo svoga ljekarnika o korištenju ovih proizvoda (71). Istraživanje Qato i sur. također je obuhvaćalo američku

populaciju, a u navedenom istraživanju čak je 52% pacijenata koji su koristili lijek propisan na recept koristilo i dodatak prehrani (72).

Nadalje, za očekivati je da će studenti farmacije imati više razine znanja o biljnim dodacima prehrani, u usporedbi sa studentima medicine i dentalne medicine, ponajviše zbog razlika u edukaciji koje postoje između ova tri studijska programa. Naime, studenti farmacije u svom kurikulumu imaju tri kolegija u kojima se susreću isključivo s biljnim proizvodima: Botanika, Farmakognozija i Fitoterapija. Ovi kolegiji nisu predviđeni za studente dentalne medicine i medicine te je za očekivati da su manje upoznati s biljnim proizvodima, odnosno da će na njihovo znanje najviše utjecati vlastito iskustvo korištenja biljnih proizvoda, ili izvori informacija koje koriste prilikom odabira dodataka prehrani.

Za očekivati je da će studenti kao izvore informacija o biljnim dodacima prehrani koristiti internet zbog toga što im je to najdostupniji izvor informacija. Nadalje, promotivni materijali i informacije na pakiranju proizvoda biti će najčešći izvori informacija u studenata koji su i sami koristili dodatke prehrani. Važno je naglasiti da dodaci prehrani ne moraju imati dokaze o učinkovitosti i sigurnosti, a ipak mogu ići na tržište te postoji mogućnost da studenti nisu upoznati s time.

Informacije o biljnim proizvodima koje su dostupne na internetu često nisu u skladu s dostupnim dokazima o sigurnosti i učinkovitosti biljnih proizvoda. Primjerice, u istraživanju Phillips i sur. analizirane su informacije na internet stranici *Wikipedia* o 19 najčešće korištenih biljnih dodataka prehrani. Analiza informacija na *Wikipedia* stranicama pokazala je da su dostupne informacije često bile nepotpune, nisu bile u skladu s preporučenim smjernicama te najčešće nisu sadržavale informacije o sigurnosti biljnih dodataka prehrani (74).

U istraživanju Owens i sur., autori su pretraživali informacije na internetu o zdravstvenim tvrdnjama, kontraindikacijama i podacima o sigurnosti 13 najčešće korištenih biljnih

proizvoda. Od ukupno 650 internetskih stranica na kojima je bila omogućena kupnja biljnih proizvoda, samo je 18 (3%) stranica sadržavalo znanstvenu literaturu kao izvor informacija navedenih na pretraživanim stranicama. Također, nuspojave i interakcije s konvencionalnim lijekovima, vrlo su rijetko bile navedene na navedenim stranicama (75).

Nadalje, kako nema odgovarajuće edukacije o biljnim dodacima prehrani tijekom studija farmacije, dentalne medicine i medicine, ne može se očekivati visoka razina znanja o biljnim dodacima prehrani u studenata, ili njihovoj korisnosti i štetnosti.

1.4.2. Edukacija studenata o farmakovigilanciji

Uvođenje edukacije o farmakovigilanciji na studijskim programima iz područja biomedicine u začecima je u većini država svijeta. Istraživanje Hartman i sur. daje uvid u trenutne edukacijske aktivnosti iz područja farmakovigilancije i teme zastupljene u preddiplomskoj nastavi iz farmakovigilancije. U istraživanju je sudjelovalo 307 ispitanika iz 88 različitih država, kojima je mjesto zaposlenja bilo regionalni farmakovigilancijski centar, regulatorne agencije, bolnice, sveučilišta i farmaceutska industrija, od kojih je 75% aktivno sudjelovalo u edukaciji o nuspojavama i farmakovigilanciji. Nadalje, u ovome su trenutku predavanja najčešći oblik edukacije o farmakovigilanciji u većine ispitanika, a slijede ih zadaci za studente i e-učenje te kod malog broja ispitanika (tri ili više) prikazi slučaja iz prakse kao edukacijski materijali ili zadaci. Najčešće teme zastupljene u nastavi su spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova, komunikacija o nuspojavama, sigurna upotreba lijekova, klinički značaj nuspojava i regulatorni aspekti. Mali broj ispitanika (tri ili više) naveli su kao teme osnove farmakovigilancije, prijavljivanje sumnji na nuspojave, dobru farmakovigilancijsku praksu, biljne lijekove i ulogu nuspojava u farmakoterapiji i farmakoekonomici (76).

Temeljem prethodnih istraživanja očito je da bi edukacija budućih zdravstvenih djelatnika na razini studijskih programa trebala biti fokusirana na tri ključna aspekta farmakovigilancije: svjesnost, znanje i prijavljivanje. Naime, studenti trebaju biti svjesni da svi lijekovi mogu izazivati nuspojave, da se nuspojave mogu pojaviti odmah nakon uvođenja novog lijeka ili tijekom dužeg korištenja lijeka, a ozbiljnost nuspojava može se razlikovati između pacijenata. Također, određene nuspojave su navedene u Uputi o lijeku, iako to ne moraju nužno biti sve moguće nuspojave pojedinog lijeka te su neki pacijenti zbog svoje bolesti, dobi ili spola posebno podložni nastanku nuspojava lijeka. Vrlo rijetke, letalne ili po život ugrožavajuće nuspojave mogu se pojaviti čak i kod upotrebe često propisivanih lijekova kao što su antibiotici, nesteroidni protuupalni lijekovi ili antikonvulzivi te je nužno da se studente upozori na prekomjerno propisivanje lijekova. Nadalje, potrebno je znanje o najučestalijim nuspojavama konvencionalnih i bezreceptnih lijekova te znanje o tome u kojoj populaciji pacijenata korištenje određenog lijeka predstavlja rizik. Također, nužno je da studenti znaju prijaviti sumnju na nuspojavu lijeka. Primjer sadržaja kurikuluma o farmakovigilanciji za preddiplomske i poslijediplomske studente prikazan je u Tablici 3 (77).

Tablica 3. Osnovni i napredni sadržaj kurikuluma u otkrivanju, evaluaciji, prevenciji i upravljanju nuspojavama lijekova na preddiplomskoj i poslijediplomskoj nastavi

	Preddiplomska edukacija/kontinuirana edukacija	Poslijediplomska edukacija
Osnovna načela Svi lijekovi uzrokuju nuspojave i mogu uzrokovati reakcije preosjetljivosti ili lezije pojedinih organa. Ne postoje 100% sigurni lijekovi	• Definirati nuspojavu lijeka i identificirati ostale probleme povezane s korištenjem lijekova • Znati učestalost nuspojava lijekova u populaciji i njihov utjecaj na javno zdravstvo • Znati najučestalije klasifikacije nuspojava i njihovu identifikaciju	• Ispitivanje rijetkih ili neprijavljenih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti Gell-Coombs klasifikacija lijekova	• Znati Gell-Coombs klasifikaciju lijekova • Identificirati anafilaktičku reakciju i znati način liječenja, preporuke za pacijenta i skrbnike • Znati rizične faktore za alergiju/anafilaksiju • Znati da su alergija i anafilaksija moguće bez poznate prethodne izloženosti lijeku • Znati najčešće lijekove koji uzrokuju reakcije preosjetljivosti (tipovi i načini prezentacije odgođene preosjetljivosti, rijetke ozbiljne reakcije na koži, kao i najčešće lijekove, vrijeme do razvoja te simptome	• Važnost ispravne i pravovremene dijagnoze • Identificirati vrijeme potrebno za razvoj reakcije preosjetljivosti, utjecaj promjene u doziranju i povremene primjene lijeka
Farmakogenetika	• Definicija, koncepti • Farmakogenetski uzroci varijabilnosti farmakokinetike lijeka • Metabolički enzimi s različitim farmakogenetskim varijacijama i lijekovi koje metaboliziraju • Farmakogenetske osnove varijabilnosti odgovora na lijek s fokusom na farmakodinamiku • Farmakogenetske osnove reakcija preosjetljivosti na lijek	• Epidemiologija farmakogenetskih varijacija u određenoj populaciji
Nuspojave	• Osnovni principi procjena uzročno-posljedičnih veza • Uzimanje pouzdane povijesti liječenja: treba uključivati receptne i bezreceptne lijekove i prethodno korištene lijekove (mogući uzrok odgođene nuspojave) • Bilježenje i procjena trenutnih i prošlih nuspojava • Procjena novih simptoma (SZO algoritam i Naranjo skale za procjenu uzročno-posljedične veze lijeka i nuspojave)	
Prevencija nuspojava	• Terapijske odluke bazirane na kliničkim i laboratorijskim podacima (bubrežno i jetreno	• Terapijske odluke u kompleksnoj

	zatajenje, citologija) te farmakokinetskim podacima • Karakteristike pacijenata koje povisuju rizik nastanka nuspojava • Prilagodbe doze kod zatajenja bubrega, jetre ili srca • Informacije o lijekovima: Uputa o lijeku, Sažetak opisa svojstava • Ostali pisani izvori informacija • Relevantne informacije farmakoepidemioloških istraživanja	procjeni rizika/koristi • Edukacija o pretraživanju informacija • Tumačenje informacija i statistike iz literature
Postupanje s nuspojavama	• Savjetovanje pacijenata • Učestalost kontrola bolesnika, nadzor nad učinkom lijeka • Lijek koji uzrokuje nuspojave: prestanak korištenja, smanjenje doze, zamjena s drugim lijekom • Liječenje nuspojave ukoliko je potrebno • Propisivanje lijekova: princip i primjeri iz prakse • Rane reakcije preosjetljivosti: Liječenje i prevencija buduće izloženosti • Ozbiljne reakcije na koži. Najčešći lijekovi koji ih uzrokuju i prepoznavanje ranih simptoma, pravovremeno liječenje i upućivanje pacijenta prema jedinici intenzivnog liječenja	• Klinički slučajevi: rasprava i analiza te rasprava o kompleksnim kliničkim slučajevima, uključujući pregled dostupnih informacija (terapijske smjernice, informacije o proizvodima) • Terapijske opcije kod ozbiljnih reakcija na koži

Preuzeto iz reference broj 76.

Pregledni članak Reumerman i sur., o edukaciji iz područja farmakovigilancije u studentskoj populaciji, uključivao je 25 presječnih i 14 intervencijskih istraživanja u kojima su većinom bili uključeni studenti medicine i farmacije. Rezultati ovog istraživanja pokazali su kako su namjere studenata da sami prijave nuspojavu i stavovi o prijavljivanju sumnji na nuspojave lijekova u studenata bili pozitivni, premda se većina studenata izjasnila da smatraju kako nisu

dovoljno pripremljeni samostalno prijavljivati sumnje na nuspojave lijekova. Također, čak ni studenti medicine koji su imali iskustva kliničkih rotacija, u navedenome istraživanju nisu u velikom broju sami prijavljivali sumnje na nuspojave lijekova. Kako bi se povećala svijest o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u studentskoj populaciji, autori navode potrebu za uvođenjem inovativnih edukacija iz područja farmakovigilancije u studentskoj populaciji. Nadalje, ovaj pregledni članak ističe potrebu za hitnim poboljšanjem i modernizacijom edukacije o farmakovigilanciji za studente medicine, farmacije, dentalne medicine i sestrinstva te da edukacija treba započeti na što ranijoj godini studija i ponavljati se kroz sve godine studija. Također, iako najbolji način formalnog obrazovanja o farmakovigilanciji još nije opisan u literaturi, autori smatraju da bi edukacija trebala uključivati stvarne slučajeve iz kliničke prakse (78).

U istraživanju Schutte i sur., u sklopu edukacije o farmakovigilanciji, studentima medicine omogućena je procjena stvarnih prijava sumnji na nuspojave lijekova koje su podnesene nizozemskom farmakovigilancijskom centru Lareb. Od svibnja 2014. do siječnja 2015. godine edukacijska klinika, osnovana s ciljem da se studentima omogući učenje radom u praksi, zaprimala je tri prijavljene sumnje na nuspojave lijeka tjedno. Prijave sumnji uključene u ovo istraživanje odabrali su zaposlenici Lareb-a zbog njihove prikladnosti, potpune dokumentacije, relevantnosti i potencijalnog farmakološkog mehanizma koji je bio u pozadini nastanka nuspojave. Četrdeset i tri studenta medicine, podijeljena u timove od tri do šest studenata, imali su šest do deset dana za procjenu uzročno-posljedičnih veza lijeka i nuspojave, farmakološkog mehanizma u pozadini te za pisanje povratne informacije prijavitelju sumnje na nuspojavu lijeka. Također, studenti su pisali sažetak o nuspojavi za farmakovigilancijske baze podataka Europske Agencije za lijekove i SZO, pri čemu su koristili Sažetke opisa svojstava lijeka, Uptodate® i Micromedex®, kojima se služe i djelatnici Lareb-a. Djelatnici Lareb-a pregledali su napisane sažetke te studente informirali o njihovoj ispravnosti, kako bi se poboljšalo znanje

studenata. Nakon završetka ove edukacije studenti medicine imali su pozitivne stavove te im je značajno porasla svijest o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova. Vlastito iskustvo prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova može utjecati na buduću praksu prijavljivanja u studenata (79).

U istraživanju Gossell-Williams i sur. razvijen je modul temeljnih vještina istraživanja, s ciljem upoznavanja studenata prve i druge godine studija medicine s farmakovigilancijom. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 10 studenata, u razdoblju od 16. svibnja do 12. lipnja 2019. Modul se sastojao od dva sata predavanja gdje su studenti upoznati s pojmom farmakovigilancije, nakon čega im je zadan samostalni zadatak da odaberu jedan lijek te pronađu jedan objavljeni prikaz slučaja koji sadrži informacije o nuspojavama odabranog lijeka. Uz pomoć koordinatora modula studenti su pretražili PubMed kako bi identificirali sve ostale prikaze slučaja s odabranom nuspojavom te su prikupili podatke o broju slučajeva, demografiji pacijenata, dozi lijeka, indikaciji lijeka, istovremenoj terapiji drugim lijekovima, detalji o nuspojavi lijeka i uzročno-posljedičnoj vezi lijeka i nuspojave. Nadalje, studenti su sudjelovali u osam sati seminara gdje su upoznati s razinom dokaza publiciranih članaka, pronalaženjem relevantnih dokaza u literaturi o uzročno-posljedičnim vezama, prevencijom i praćenjem nuspojava. Po završetku modula studentima je omogućeno prezentiranje postera u sklopu četiri-satnog mini-simpozija otvorenog za javnost. Iskustvo sudjelovanja u opisanom modulu pozitivno je utjecalo na znanje i stavove studenata o farmakovigilanciji te povećalo njihovo zanimanje za istraživačke aktivnosti (80). Međutim, treba naglasiti da su u ovome istraživanju korišteni samo prikazi slučaja, iako i druge studije mogu potkrijepiti pitanja sigurnosti (primjerice randomizirani kontrolirani klinički pokusi i sustavni pregledi). Također, drugo ograničenje ovog istraživanja je što je uključivalo mali broj studenata.

Važnost edukacije o farmakovigilanciji prepoznata je i na studiju Farmacija Sveučilišta u Splitu. Naime, tijekom pete godine studija studenti su u sklopu stručnog osposobljavanja u

Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije obvezni sa svojim mentorom prijaviti jednu nuspojavu putem papirnatog obrasca i jednu online putem. Također, nakon stručnog osposobljavanja studenti polažu objektivno strukturirani klinički ispit, koji sadrži postaju Sigurna primjena lijekova. Na navedenoj postaji studentima je zadatak prema potrebi kontaktirati liječnika (ukoliko se radi o ozbiljnoj nuspojavi), uočavati, sprječavati i reagirati na medikacijske pogreške te prepoznati i prijavljivati nuspojave lijekova nadležnom tijelu. Međutim, temeljem dostupne literature o edukacijama u drugim državama, edukaciju studenata farmacije studija u Splitu trebalo bi značajno poboljšati (81).

1.5. Uloga ljekarnika u primjeni biljnih proizvoda

Uloga ljekarnika u sklopu primarne zdravstvene zaštite izrazito se mijenjala tijekom posljednjih nekoliko godina. Ljekarnici su danas prepoznati kao važan dio multidisciplinarnog okruženja jer promiču skrb o pacijentima, a pritom surađuju i s liječnicima obiteljske medicine. Nadalje, ljekarnicima je omogućen pristup informacijama o tome koje receptne lijekove, ali i bezreceptne lijekove i dodatke prehrani pacijenti koriste (82). Ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, mogu savjetovati pacijente prilikom odabira biljnih proizvoda. Međutim, treba naglasiti mogući sukob interesa između etičkih načela ljekarničke skrbi i ekonomskog pritiska u ljekarni te bi navedena tematika trebala biti istražena u budućim ispitivanjima.

Istraživanje Boon i sur. ističe da se dodaci prehrani prodaju u ljekarnama te se zbog toga ponajviše od ljekarnika očekuje da savjetuju pacijente o njihovoj uporabi. Visoke razine znanja u ljekarnika o dodacima prehrani važne su za pravilno savjetovanje pacijenata. Također, ostali zdravstveni djelatnici trebali bi prepoznati znanje ljekarnika o biljnim proizvodima što bi za

posljedicu moglo potaknuti suradnju između ljekarnika i drugih zdravstvenih djelatnika. Navedena suradnja povećala bi skrb o pacijentima koji koriste dodatke prehrani. Nadalje, pozitivna percepcija o suradnji liječnika obiteljske medicine i ljekarnika, upravo zbog znanja ljekarnika o dodacima prehrani, prepoznata je u istraživanju Jove i sur. (83, 84).

Međutim, pacijenti rijetko o vlastitim odabirima liječenja komuniciraju sa svojim zdravstvenim djelatnicima. Sustavni pregled iz 2019. godine navodi razloge zbog kojih pacijenti ne komuniciraju sa svojim zdravstvenim djelatnicima o korištenju biljnih proizvoda. Navedeni razlozi uključivali su nedostatak upita od strane samog zdravstvenog djelatnika, strah od neodobravanja od strane zdravstvenog djelatnika, percepciju pacijenta da je to zdravstvenom djelatniku nevažno, da zdravstveni djelatnici nemaju znanja o navedenome, da zdravstveni djelatnici nemaju vremena i uvjerenje pacijenta da su ovi proizvodi sigurni (85).

U istraživanju Le i sur. pokazano je kako pacijenti s malignim bolestima vrlo često koriste biljne proizvode za olakšanje nuspojava kemoterapije, jer ih smatraju sigurnima i prirodnima. Međutim, polovina ovih pacijenata ne otkriva ovu uporabu biljnih proizvoda svojim zdravstvenim djelatnicima, zbog percepcije će ih zdravstveni djelatnik obeshrabriti u korištenju ili neće imati znanja o biljnim proizvodima. Zanimljivo je da su u navedenom istraživanju ljekarnici zdravstveni djelatnici s kojima pacijenti najmanje komuniciraju o interakcijama biljnih proizvoda i kemoterapeutika (16).

U svrhu poboljšanja savjetodavne uloge ljekarnika u odabiru biljnih proizvoda predloženo je nekoliko inicijativa. Međutim, istraživanja pokazuju da i dalje postoje mnoge prepreke u implementaciji ovih inicijativa. U istraživanju Ung i sur. navedeno je pet važnih dionika (ljekarnička udruženja, sveučilišta, vladine organizacije, vlasnici ljekarni i ljekarnici), koji su ključni za uvođenje promjena u svrhu poboljšanja skrbi o pacijentima koji koriste biljne proizvode. Edukacija o biljnim proizvodima, povećanje broja kliničkih istraživanja, razvijanje

pouzdanih i dostupnih izvora informacija o biljnim proizvodima te podrška na radnom mjestu u ljekarni, navedene su kao četiri nužne inicijative za poboljšanje skrbi o pacijentima koji koriste biljne proizvode. Nadalje, u istome istraživanju proizvođači biljnih proizvoda nisu identificirani kao dionici ključni za uvođenje pozitivnih promjena u svrhe poboljšanja skrbi o pacijentima (86, 87).

U literaturi se kao ključne odgovornosti ljekarnika obzirom na biljne proizvode navode (88):

1. prepoznavanje uporabe biljnih proizvoda u pacijenata
2. znanje o biljnim proizvodima
3. osiguranje sigurne uporabe biljnih proizvoda
4. dokumentiranje uporabe biljnih proizvoda
5. prijavljivanje nuspojava biljnih proizvoda
6. educiranje o biljnim proizvodima
7. suradnja s drugim zdravstvenim djelatnicima

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Procijeniti znanje o biljnim proizvodima u studenata farmacije, dentalne medicine i medicine te njihovo korištenje izvora informacija visoke razine dokaza

2. Istražiti broj i karakteristike prijava sumnji na nuspojave biljnih lijekova HALMED-u u razdoblju od 2008. do 2017.

3. Proučiti poziva li se pri registraciji biljnih proizvoda ginka, sikavice, gospine trave i ginsenga u Velikoj Britaniji, Njemačkoj, Hrvatskoj te Bosni i Hercegovini na različitu razinu dokaza

3. METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Metode 1. istraživanja

Presječno istraživanje provedeno je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu u akademskoj godini 2017./2018. u prosincu 2017. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, a istraživanju je prethodilo pretraživanje literature kako bi se pronašao odgovarajući upitnik o dodacima prehrani. Upitnik korišten u ovome istraživanju razvili su Axon i sur., a navedeni je upitnik preveden na hrvatski jezik i priložen kao dodatak u odjeljku 11 (65).

Korišteni upitnik sastoji se od četiri dijela. Prvi dio utvrđivao je demografske podatke ispitanika: spol, dob, studij, godina studija, član obitelji zaposlen u zdravstvenom sektoru, postojanje kronične bolesti i uspjeh na studiju. Drugi dio upitnika sadrži pitanja o korištenju dodataka prehrani: odabir dodataka prehrani koje je ispitanik koristio, razlozi korištenja dodataka prehrani, stanje zbog kojeg su dodaci prehrani korišteni, pojava nuspojave tijekom korištenja, kontakt s liječnikom zbog nuspojave, odlazak na hitni prijem zbog nuspojave, preporuka dodataka prehrani prijateljima ili obitelji, preporuka dodataka prehrani pacijentima i razlozi nekorištenja dodataka prehrani (65).

Treći dio upitnika ispitivao je znanja o dodacima prehrani: izvore informacija koje ispitanici koriste kako bi utvrdili trebaju li koristiti dodatak prehrani, tvrdnju da agencije za lijekove zahtijevaju da dodaci prehrani moraju biti dokazano sigurni i učinkoviti prije stavljanja na tržište, tvrdnju da agencije za lijekove moraju pratiti sigurnost dodataka prehrani jednom kada su na tržištu, povezivanje četiri moguće nuspojave s pripadajućim biljnim pripravkom te povezivanje osam pretpostavljenih učinaka s pripadajućim dodatkom prehrani. Znanje se bodovalo s maksimalno mogućih 14 bodova (točni odgovori na 2 tvrdnje, 4 točno uparene nuspojave i 8 točno uparenih pretpostavljenih učinaka). Četvrti dio upitnika ispitivao je stavove o dodacima prehrani: stav o informacijama na proizvodu, količini istraživanja o dodacima

prehrani, nužnosti dodataka prehrani za zdravlje, važnosti osnovnih znanja o dodacima prehrani prije korištenja i ocjena količine edukacije o biljnim i drugim dodacima prehrani. Na kraju upitnika bilo je navedeno opisno pitanje o glavnim razlozima korištenja ili nekorištenja dodataka prehrani (65).

Za potrebe ovog istraživanja upitnik je prvo preveden s engleskog na hrvatski, a zatim je preveden s hrvatskog ponovno na engleski od strane nativnog govornika engleskog jezika koji nije bio uključen u ovo istraživanje, radi provjere točnosti prijevoda. Pilot istraživanje na 10 studenata farmacije, dentalne medicine i medicine prethodilo je podjeli upitnika. Pilot istraživanjem pokazano je kako studentima treba otprilike 15 minuta kako bi se upitnik u potpunosti ispunio te da studenti nisu imali poteškoća u razumijevanju teksta upitnika.

Uz statističku značajnost od 0,05 i postavljenu snagu istraživanja od 0,8 i uz ograničenu veličinu populacije studenata farmacije (N=146), dentalne medicine (N=192) i medicine (N=510) Medicinskog fakulteta u Splitu u akademskoj godini 2017./18. određene su pripadajuće veličine uzorka od 78 studenata farmacije, 89 studenata dentalne medicine i 125 studenata medicine. Izračuni su napravljeni koristeći besplatni alat za izračun veličine uzorka dostupan na https://www.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/.

3.2. Metode 2. istraživanja

U studenom 2018. godine ukupno je na tržištu u RH bilo registrirano 469 bezreceptnih lijekova, od kojih je 150 pripadalo skupini analgetika i 319 bezreceptnih lijekova koji nisu pripadali toj skupini. Nadalje, od 319 bezreceptnih lijekova koji nisu kategorizirani kao analgetici, 52 lijeka na tržištu bila su registrirana kao biljni lijekovi.

Podaci o spontano prijavljenim sumnjama na nuspojave bezreceptnih lijekova dobiveni su od strane HALMED-a u studenom 2018. godine. Podaci o ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave svih lijekova za svaku promatranu godinu dostupni su na mrežnim stranicama kao godišnja Izvješća HALMED-a (89). Podaci prijava sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova u RH dobiveni su iz VigiBase, baze podataka prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova SZO. Prijavljene sumnje na nuspojave lijekova analizirane su obzirom na: godinu prijave nuspojave (2008.-2017.), prijavitelja (ljekarnik, liječnik, pacijent i ostali zdravstveni djelatnici), spol i dob pacijenta, ozbiljnost nuspojave (nisu ozbiljne, uzrokuju/produžuju hospitalizaciju, ugrožavajuće za život, ostalo i smrt), djelatnu tvar, broj lijekova u istodobnoj primjeni i klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). MedDRA inačica 21,0 korištena je u ovome istraživanju.

Navedeni podaci uneseni su u radni list koristeći Microsoft Office Excel 2016. Statistička analiza provedena je koristeći statistički paket MedCalc (ver. 11.5.1.0., MedCalc Software, Ostend, Belgija), a kvalitativne varijable uspoređene su hi-kvadrat testom. Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi i postotci. Razina statističke značajnosti postavljena je na $p<0,05$.

3.3. Metode 3. istraživanja

Zbog nedostatka pouzdanih informacija o biljnim proizvodima cilj trećeg istraživanja je proučiti podudarnost snage dokaza na kojima se temelji registracija biljnih lijekova s biljnim monografijama EU u različitim zemljema EU-a. Za potrebe ovog istraživanja odabrane su biljne monografije EU lista ginka, ploda sikavice, zeleni gospine trave i korijena ginsenga (90-93). Zbog javno dostupnih uputa o lijeku registriranih biljnih proizvoda u istraživanje su uključene države Velika Britanija, Njemačka, Hrvatska te Bosna i Hercegovina (BiH).

Za ishođenje podataka o biljnim proizvodima u Velikoj Britaniji, pretraživanje se vršilo na stranicama Agencije za kontrolu lijekova i zdravstvenih proizvoda u Velikoj Britaniji (engl. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*), uz ključne riječi „*ginkgo biloba leaf dry extract*“, „*milk-thistle fruit dry extract“, „st johns wort extract“* i *„ginseng“* (94).

Za podatke iz Njemačke pretraživanje se vršilo na stranici *Fachinformation* koja omogućava pristup, isključivo zdravstvenim djelatnicima, uputama o lijeku za registrirane lijekove u Njemačkoj. Ključne riječi korištene za pretraživanje bile su „*ginkgo*“, „*silymarin*“, „*johanniskraut*“ i „*ginsengwurzel“* (95).

Za ishođenje podataka o biljnim proizvodima u Hrvatskoj pretraživanje se vršilo u bazi lijekova HALMED-a. U tražilici su kao ključne riječi za pretraživanje korištene „*ginkgo*“, „*silybi*“, „*hyperici“* i „*ginseng*“ (10).

Pretraživanje podataka o registriranim biljnim lijekovima u BiH vršilo se na stranicama Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBiH). U tražilici je kao ključna riječ za pretraživanje korištena anatomsko-terapijska-kemijska klasifikacija (ATK) koja je redom N06DX02 za ginko, A05BA03 za sikavicu i N06AX25 za gospinu travu, dok za ginseng nema vrijedeće ATK šifre, već je pretraženo pod internacionalnim nezaštićenim

imenom (engl. *International Non-proprietary Name*) *ginseng* (96). Biljne monografije EU lista ginka, ploda sikavice i korijena ginsenga sadrže sažetak znanstvenih zaključaka HMPC-a o njihovoj uporabi, rizike koji su povezani s lijekovima koji sadrže ginkov list, plod sikavice i korijen ginsenga i moguće interakcije s konvencionalnom terapijom (Tablice 4., 5. i 6.). Za zelen gospine trave ne postoji konačna verzija biljne monografije EU, već nacrt s datumom 30. siječnja 2018. (Tablica 7.).

Tablica 4. Podaci biljne monografije EU lista ginka

	WU	TU
Sažetak znanstvenih zaključaka (indikacije)	*poboljšanje kognitivnih oštećenja povezanog s dobi i kvalitetom života u odraslih osoba s blagom demencijom*	*ublažavanje težine u nogama i osjećaja hladnoće u rukama i stopalima koji mogu nastupiti u slučaju manjih problema s cirkulacijom, samo nakon što je liječnik isključio ozbiljna stanja*
Rizici povezani s uporabom (nuspojave)	***Poremećaji krvi i limfnog sustava*** *zabilježeno krvarenje pojedinih organa (oko, nos, cerebralno i gastrointestinalno krvarenje) nepoznate učestalosti* ***Poremećaji živčanog sustava*** *Vrlo često: glavobolja* *Često: omaglica* ***Poremećaji probavnog sustava*** *Često: proljev, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje* ***Poremećaji imunološkog sustava*** *nepoznata učestalost: alergijski šok*	*nepoznata učestalost gastrointestinalni poremećaji, glavobolje i alergijske reakcije*

	Poremećaji kože i potkožnog tkiva *nepoznata učestalost: alergijske kožne reakcije (eritem, edem, svrbež i osip)* *Ukoliko se pojave nuspojave koje nisu navedene, trebalo bi kontaktirati liječnika ili ljekarnika*	
Interakcije s konvencionalnom terapijom	*antikoagulansi (npr. fenprokumon, varfarin), antitrombotici (npr. klopidogrel, acetilsalicilatna kiselina i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi) – ginko može utjecati na njihov učinak, dabigatran – ginko koristiti s oprezom* *nifedipin - ginko povećava rizik od vrtoglavice i ozbiljnost crvenila* *efavirenz – ginko može smanjiti plazmatske koncentracije zbog indukcije CYP3A4*	*antikoagulansi (kao što su derivati kumarina) - ginko može povećati učinak*

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu, WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

Tablica 5. Podaci biljne monografije EU ploda sikavice

	WU	TU
Sažetak znanstvenih zaključaka (indikacije)	-	*ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja, potporno liječenje u odraslih kod poremećaja funkcije jetre, samo nakon što je liječnik isključio ozbiljna stanja*
Rizici povezani s uporabom (nuspojave)		*nepoznata učestalost* *blagi gastrointestinalni poremećaji (suha usta, mučnina, nadražen želudac), glavobolja i alergijske reakcije (dermatitis, urtikarija, kožni osip, pruritus, anafilaksija i astma)* *Ukoliko se pojave nuspojave koje nisu navedene, trebalo bi kontaktirati liječnika ili ljekarnika*
Interakcije s konvencionalnom terapijom	-	*Nisu prijavljene*

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu, WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

Tablica 6. Podaci biljne monografije EU korijena ginsenga

	WU	TU
Sažetak znanstvenih zaključaka (indikacije)	-	*Simptomi astenije kao što su umor i slabost*
Rizici povezani s uporabom (nuspojave)	-	*Nepoznata učestalost* *Reakcije osjetljivosti (urtikarija, pruritus), nesanica, poremećaji probavnog sustava kao što su nemir u želucu, mučnina, povraćanje, proljev, zatvor*
Interakcije s konvencionalnom terapijom	-	*Nisu prijavljene*

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu, WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

Tablica 7. Podaci nacrta biljne monografije EU korijena gospine trave

	WU	TU
Sažetak znanstvenih zaključaka (indikacije)	-	*Indikacija 1* *Olakšanje privremene mentalne iscrpljenosti* *Indikacija 2* *Simptomatska terapija blagih upala kože (opekline od sunca) i blažih rana* *Indikacija 3* *Olakšanje blažih poremećaja probavnog sustava* *Indikacija 4* *Olakšanje simptoma nemira i poremećaja spavanja*
Rizici povezani s uporabom (nuspojave)	-	*Indikacije 1, 3 i 4* *Nepoznate učestalosti* *Poremećaji probavnog sustava, reakcije kože, umor i nemir* *U osoba svjetlije puti mogu se javiti kožne reakcije poput opeklina od sunca prilikom prekomjernog izlaganja sunčevoj svjetlosti* *Ako se jave druge nuspojave javiti se liječniku ili ljekarniku* *Indikacija 2* *Nepoznate učestalosti* *Kožne reakcije se mogu javiti.* *Ako se jave druge nuspojave javiti se liječniku ili ljekarniku*
Interakcije s konvencionalnom terapijom	-	*Indikacije 1, 3 i 4* *Dnevna doza hiperforina ≤ 1 mg* *U slučaju korištenja kraćeg od 2 tjedna ne očekuju se klinički značajne interakcije* *Pacijenti koji koriste konvencionalnu terapiju trebaju se javiti liječniku ili ljekarniku prije korištenja gospine trave.* *Dnevna doza hiperforina > 1 mg* *Suhi ekstrakt gospine trave inducira aktivnost CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i P-glikoproteina. Istovremeno korištenje ciklosporina, takrolimusa, amprenavira, indinavira i ostalih inhibitora proteaze, irinotekana i varfarina je kontraindicirano.* *Potrebna je posebna pozornost u slučaju istovremene upotrebe svih lijekova čiji metabolizam se odvija putem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ili P-glikoproteina (primjerice amitriptilin, feksofenadin, benzodiazepini, metadon, simvastatin, digoksin, finasterid), zbog mogućeg smanjenja plazmatske koncentracije ovih lijekova.*

	Smanjenje plazmatske koncentracije hormonskih kontraceptiva može dovesti do krvarenja između ciklusa i smanjenja učinka kontraceptiva. U žena koje koriste hormonske kontraceptive potrebne su dodatne mjere kontracepcije. *Prije operacija potrebno je identificirati moguće interakcije s općim i lokalnim anesteticima. Ukoliko je nužno treba prekinuti korištenje biljnog lijeka.* *Povišena aktivnost enzima vraća se na normalnu razinu unutar 1 tjedna nakon prestanka korištenja lijeka.* *Suhi ekstrakt gospine trave može pojačati serotonergički učinak ukoliko se kombinira s antidepresivima kao što su inhibitori ponovne pohrane serotonina (primjerice sertralin, paroksetin, nefazodon), buspiron ili triptani.* *Pacijenti koji koriste konvencionalnu terapiju trebaju se javiti liječniku ili ljekarniku prije korištenja gospine trave.*

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu, WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

3.4. Metode istraživanja

Statistička analiza provedena je koristeći statistički paket MedCalc (ver. 11.5.1.0., MedCalc Software, Ostend, Belgija) te SPSS za Windows (ver. 23.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Kvalitativne varijable uspoređene su hi-kvadrat testom. Kvantitativne varijable analizirane su Kruskal-Wallis testom. Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi i postotci odnosno kao medijan i interkvartilni raspon (IKR). Razina statističke značajnosti je postavljena na $p<0,05$.

4. REZULTATI

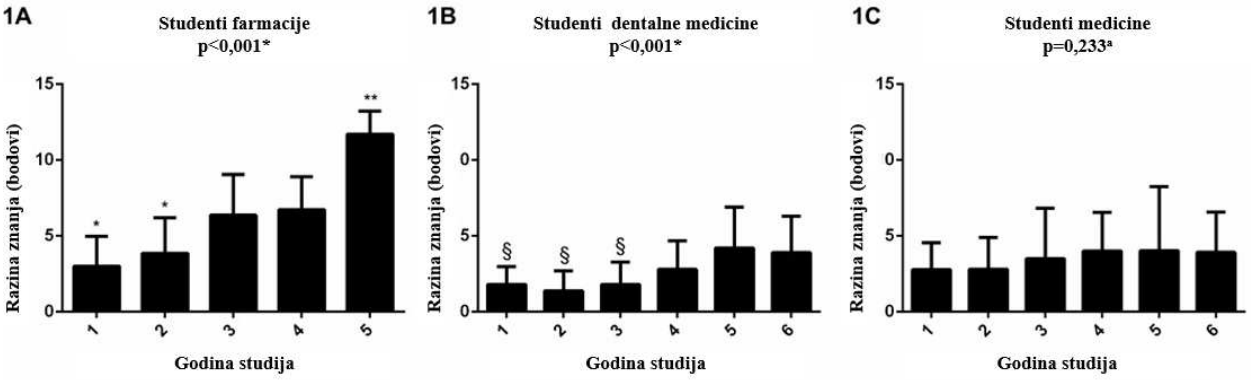
4.1. Rezultati 1. istraživanja

U istraživanju je sudjelovalo 506 studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu koji su ispunili anketni upitnik. Demografske karakteristike uključenih ispitanika prikazane su u Tablici 8. Istraživanje je uključivalo najviše studenata ženskog spola. Nadalje, studenti medicine najčešće su imali člana obitelji koji radi u zdravstvenom sustavu (p=0,006). U usporedbi sa studentima dentalne medicine i medicine, studenti farmacije su u najvećem broju bolovali od kronične bolesti (p=0,012). Nije pronađena statistički značajna razlika (p=0,177) u korištenju dodataka prehrani između studenata farmacije, dentalne medicine i medicine.

Tablica 8. Demografske karakteristike studenata

Karakteristika	Studenti farmacije N=123	Studenti dentalne medicine N=155	Studenti medicine N=228
	N(%)		
Godina studija			
1. godina studija	26 (21)	26 (17)	41 (18)
2. godina studija	22 (18)	34 (22)	32 (14)
3. godina studija	24 (19)	21 (14)	52 (23)
4. godina studija	30 (24)	20 (12,9)	35 (15)
5. godina studija	21 (17)	34 (22)	32 (14)
6. godina studija	-	20 (13)	36 (16)
Studenti muškog spola	15 (12)	23 (15)	67 (29)
Član obitelji zdravstveni djelatnik	25 (20)	54 (35)	83 (36)
Kronična bolest	17 (14)	6 (4)	24 (10)
Prosjek ocjena 2 ili 3	21 (17)	65 (42)	86 (38)
Prosjek ocjena 4 ili 5	102 (83)	90 (58)	142 (62)
Korištenje dodataka prehrani ikada	81 (66)	85 (55)	136 (60)

Slika 1. prikazuje razine znanja o dodacima prehrani u studenata farmacije, dentalne medicine i medicine (raspon 0-14). U usporedbi sa studentima svih studijskih programa i svih godina studija, najvišu razinu znanja pokazali su studenti pete godine studija farmacije. U studenata dentalne medicine najviše razine znanja pokazali su studenti pete i šeste godine studija. U studenata medicine nisu pronađene statistički značajne razlike između studenata različitih godina studija. Medijan razine znanja u studenata farmacije bio je 6 (IKR 3-8), u studenata dentalne medicine 2 (IKR 3-8) te u studenata medicine 3 (IKR 1-5), sa statistički značajnom razlikom p<0,001. Samo je trećina od ukupnog broja studenata dala odgovor kako dodaci prehrani ne moraju imati dokazanu sigurnost i učinkovitost prije registracije na tržište (54% studenata farmacije, 15% studenata dentalne medicine i 25% studenata medicine).



Slika 1. Razina znanja o dodacima prehrani studenata farmacije (panel 1A), studenata dentalne medicine (panel 1B) i studenata medicine (panel 1C) ovisno o godini studija.
Rezultati su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon), [a] Kruskal-Wallis test, *post-hoc* analiza (p<0,05).
* u usporedbi s godinama studija 3., 4. i 5., ** u usporedbi sa svim godinama studija, § u usporedbi s 2. godinom studija

Izvori informacija koje su studenti koristili kada su tražili informacije o biljnim dodacima prehrani prikazani su u Tablici 9. Studenti farmacije (ukupno 58%) i studenti medicine (ukupno 39%) u najvećem broju su koristili konzultacije s liječnikom ili ljekarnikom kao izvor informacija, a studenti dentalne medicine (ukupno 49%) u najvećem broju su koristili

informacije na pakiranju proizvoda kao izvor informacija. U usporedbi sa studentima medicine (7%), studenti farmacije (3%) i dentalne medicine (2%) su u manjem broju koristili rezultate randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa kao izvor informacija o dodacima prehrani (p=0,045). Nadalje, statistički značajna razlika između studenata farmacije, dentalne medicine i medicine, p<0,001, pronađena je i u izvoru informacija baze podataka, kao što je PubMed, kojeg su najčešće koristili studenti medicine (31%).

Tablica 10. prikazuje najčešće korištene dodatke prehrani u studenata farmacije, dentalne medicine i medicine. Više od polovice svih studenata koristilo je neki od navedenih dodataka prehrani. Ukupno, 30% svih studenata koristilo je riblje ulje/omega 3 masne kiseline, što je najčešće korišteni dodatak prehrani u ovom istraživanju. Nakon ribljeg ulja, najčešće korišteni dodaci prehrani u studentskoj populaciji su kapsule brusnice (25%) i češnjaka (24%). Studenti farmacije češće su koristili propolis, u usporedbi sa studentima dentalne medicine i medicine (p=0,018).

U Tablici 11. prikazani su razlozi korištenja dodataka prehrani u studenata farmacije, dentalne medicine i medicine. U studenata farmacije najčešći razlog korištenja dodataka prehrani bio je preporuka prijatelja, obitelji ili drugih (34%), dok je manje od četvrtine studenata dentalne medicine i medicine navelo ovaj razlog za korištenje dodataka prehrani (p=0,030). Drugi najčešći razlog korištenja dodataka prehrani u studenata farmacije bio je ublažiti simptome ili izliječiti određene bolesti ili zdravstvene probleme (25%), dok je navedeni razlog navelo manje od 15% studenata medicine i dentalne medicine (p=0,023).

Tablica 9. Izvori informacija koje studenti koriste o dodacima prehrani

Izvor informacija	Studenti farmacije N=123	Studenti dentalne medicine N=155	Studenti medicine N=228	p vrijednost*
	N(%)			
Informacije na pakiranju proizvoda	71 (58)	76 (49)	74 (32)	<0,001[&]
Časopise	17 (14)	17 (11)	25 (11)	0,697
Edukacijske programe	16 (13)	16 (10)	21 (9)	0,547
Udžbenike	20 (16)	22 (14)	36 (16)	0,870
Baze podataka (PubMed i sl.)	32 (26)	20 (13)	71 (31)	<0,001[#]
Materijale s nastave	39 (32)	15 (10)	30 (13)	<0,001[‡]
Konzultacije s liječnikom i ljekarnikom	72 (58)	70 (45)	88 (39)	0,002[‡]
Rezultate randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa (RCT)	4 (3)	3 (2)	16 (7)	0,045[&]
Rezultate sustavnih pregleda ili meta-analize	6 (5)	2 (1)	17 (7)	0,023[&]
Državne agencije za lijekove	10 (8)	2 (1)	10 (4)	0,021[‡]
Ostalo:				
Internet	3 (2)	4 (3)	10 (4)	0,509
Članovi obitelji	2 (2)	2 (1)	5 (2)	0,798

*hi-kvadrat test

[‡]u usporedbi sa studentima farmacije, [#]u usporedbi sa studentima dentalne medicine, [&]u usporedbi sa studentima medicine

Tablica 10. Korištenje dodataka prehrani u studentskoj populaciji

Dodatak prehrani	Studenti farmacije N=123	Studenti dentalne medicine N=155	Studenti medicine N=228	p vrijednost*
		N (%)		
Riblje ulje/Omega 3	27 (22)	56 (36)	71 (31)	0,037[ǂ]
Glukozamin	0	7 (4)	7 (3)	0,069
Rudbekija (*Echinacea*)	3 (2)	6 (4)	6 (3)	0,723
Laneno ulje ili kapsule	11 (9)	20 (13)	25 (11)	0,658
Kondroitin	2 (2)	1 (1)	6 (3)	0,349
Ginseng	6 (5)	8 (5)	15 (7)	0,755
Češnjak	37 (30)	29 (19)	55 (24)	0,087
Ginko	4 (3)	8 (5)	12 (5)	0,670
Koenzim Q10	5 (4)	10 (6)	14 (6)	0,653
Vlakna ili Psyllium	19 (15)	12 (8)	23 (10)	0,110
Sabal palma	0	3 (1,9)	1 (0,4)	0,816
Brusnica	33 (27)	42 (27)	51 (22)	0,490
Tablete zelenog čaja	4 (3)	5 (3)	1 (1)	0,079
Sojini dodaci/izoflavoni	8 (6)	13 (8)	10 (4)	0,271
Gospina trava	15 (12)	26 (17)	40 (17)	0,407
Ostali:				
Propolis	19 (15)	9 (6)	19 (8)	0,018[ǂ]
Matična mliječ	0	2 (1)	2 (1)	0,473
Valerijana	3 (2)	2 (1)	0	0,079
Guarana	3 (2)	3 (2)	1 (1)	0,241

*hi-kvadrat test

[ǂ]u usporedbi sa studentima farmacije, [#]u usporedbi sa studentima dentalne medicine, [&]u usporedbi sa studentima medicine

Tablica 11. Razlozi korištenja dodataka prehrani u studentskoj populaciji

Razlog korištenja dodatka prehrani	Studenti farmacije N=123	Studenti dentalne medicine N=155	Studenti medicine N=228	p vrijednost*
		N (%)		
Receptni/bezreceptni lijekovi su bili preskupi	1 (1)	0	3 (1)	0,361
Za ublažavanje simptoma ili izlječenje određene bolesti ili zdravstvenih problema	31 (25)	21 (13)	35 (15)	0,023‡
Za prevenciju bolesti	24 (19)	30 (19)	40 (17)	0,863
Za poboljšanje fizičkih sposobnosti	15 (12)	26 (17)	27 (12)	0,342
Za poboljšanje sportskih sposobnosti	9 (7)	14 (9)	19 (8)	0,876
Za poboljšanje funkcije imunološkog sustava	25 (20)	39 (25)	57 (25)	0,562
Za poboljšanje seksualne funkcije	0	2 (1)	3 (1)	0,444
Za poboljšanje mentalne sposobnosti i pamćenja	12 (10)	18 (12)	26 (11)	0,866
Zato što medicinski postupci nisu pomogli	1 (1)	1 (1)	3 (1)	0,789
Zato što su medicinski postupci bili preskupi	0	0	1 (1)	0,543
Preporuka zdravstvenog djelatnika (liječnika, ljekarnika	12 (10)	15 (10)	15 (7)	0,446
Preporuka obitelji, prijatelja ili drugih	42 (34)	37 (24)	49 (21)	0,030‡

*hi-kvadrat test

‡u usporedbi sa studentima farmacije, #u usporedbi sa studentima dentalne medicine, &u usporedbi sa studentima medicine

Studenti koji nisu nikada koristili dodatke prehrani navodili su razloge njihovog nekorištenja. U ovome su istraživanju isključivo studenti medicine naveli kao razloge nekorištenja dodataka prehrani to što ne vjeruju u njihovu učinkovitost, odnosno da dodaci prehrani ne djeluju (10%, p=0,003) te kako medicinska znanost nije dokazala njihovo djelovanje (8%, p=0,040). Nitko

od uključenih studenata nije naveo kao razlog za nekorištenje dodataka prehrani negativnu preporuku od strane zdravstvenog djelatnika.

Stavovi studenata o dodacima prehrani prikazani su u Tablici 12. Studenti farmacije, dentalne medicine i medicine izrazili su stav da je znanje o dodacima prehrani važno. Studenti dentalne medicine i medicine izrazili su stav da nisu dovoljno educirani o dodacima prehrani, u usporedbi sa studentima farmacije koji su imali pozitivniji stav o svojoj edukaciji.

Tablica 12. Stavovi studenata farmacije, dentalne medicine i medicine o dodacima prehrani

Stav (raspon 0-5)	Farmacija Medijan (IKR)	Dentalna medicina Medijan (IKR)	Medicina Medijan (IKR)	p vrijednost*
Informacije na proizvodu pomažu prilikom odabira dodataka prehrani	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	0,035
Ocjena količine istraživanja o dodacima prehrani	3 (2-3)	3 (2-3)	2 (1-3)	0,007
Nužnost dodataka prehrani za zdravlje	3 (1-3)	3 (2-4)	2 (1-3)	<0,001
Znanje o dodacima prehrani je važno	5 (4-5)	5 (4-5)	5 (4-5)	0,057
Pružena količina edukacije o dodacima prehrani	3 (2-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	<0,001

*Kruskal-Wallis test, IKR-interkvartilni raspon

4.2. Rezultati 2. istraživanja

U razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine ukupno je prijavljena 71 sumnja na nuspojave biljnih lijekova. U Tablici 13. prikazane su djelatne tvari biljnih lijekova za koje su HALMED-u prijavljene sumnje na nuspojave u promatranom razdoblju. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljen je za biljke sabal palmu i bršljan, 28% za svaku biljku te ginko za koji je zaprimljeno 17% svih prijava nuspojava biljnih lijekova.

Tablica 13. Broj prijavljenih sumnji nuspojava biljnih lijekova u RH u razdoblju 2008.-2017.

Djelatna tvar	N (%)
Serenoa repens, plod	20 (28)
Hedera helix, list	20 (28)
Ginkgo biloba, list	12 (17)
Valeriana officinalis, korijen	5 (7)
Allium cepa, lukovica	4 (6)
Silybum marianum, plod	4 (6)
Hypericum perforatum, zelen	2 (3)
Angelica archangelica, korijen	2 (3)
Arctostaphylos uva-ursi, list	1 (1)
Eucalyptus globulus, eterično ulje	1 (1)

Glavne su karakteristike prijavljenih sumnji na nuspojave biljnih lijekova prikazane u Tablici 14. Najveći je udio prijava sumnji na nuspojave biljnih lijekova zaprimljen u razdoblju od 2013. do 2017. godine, 73%. Kao i za ostale bezreceptne lijekove, najveći su broj sumnji na nuspojave biljnih lijekova prijavili ljekarnici (42%). Nadalje, podjednak je broj sumnji na nuspojavu biljnog lijeka prijavljen za pacijente muškog i ženskog spola (52% i 48%, p=0,127). Nuspojave su najčešće prijavljene u dobnim skupinama pacijenata starijih od 70 (21%) i skupini pacijenata 60-69 godina (18%). Prijavljene sumnje na nuspojave biljnih lijekova u 90% slučajeva nisu bile okarakterizirane kao ozbiljne nuspojave.

Tablica 14. Glavne karakteristike prijava sumnji na nuspojave biljnih lijekova HALMED-u u desetogodišnjem razdoblju

Karakteristika	N (%)
Godina prijave	
2008.	5 (7)
2009.	2 (3)
2010.	3 (4)
2011.	3 (4)
2012.	6 (8)
2013.	10 (14)
2014.	6 (8)
2015.	11 (15)
2016.	11 (15)
2017.	14 (20)
Prijavitelj	
Ljekarnik	30 (42)
Liječnik	18 (25)
Pacijent	20 (28)
Ostali zdravstveni djelatnici	2 (3)
Nedostaje podatak	1 (2)
Spol pacijenta	
Muško	37 (52)
Žensko	34 (48)
Dob pacijenta (godine)	
<10	5 (7)
10-19	12 (17)
20-29	5 (7)
30-39	5 (7)
40-49	5 (7)
50-59	11 (15)
60-69	13 (18)
≥70	15 (21)
Nisu ozbiljne nuspojave	64 (90)
Ozbiljne nuspojave	7 (9)
Uzrokuju/produžuju hospitalizaciju	2 (3)
Ugrožavajuće za život	1 (1)
Ostalo	4 (5)

Najveći je udio nuspojava biljnih lijekova prema MedDRA klasifikaciji zabilježen za organske sustave *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (N=26; 29%), *Poremećaji probavnog sustava* (N=18; 20%) i *Poremećaji živčanog sustava* (N=12; 14%). Nadalje, 45 (63%) prijava sumnji na nuspojave biljnih lijekova nije imalo navedeno lijek u istodobnoj primjeni, već je jedini korišteni lijek bio biljni lijek, kada se posumnjalo na nuspojavu.

4.3. Rezultati 3. istraživanja

Broj biljnih proizvoda ishođen pretraživanjem navedenih baza u veljači 2020. godine prema pojedinim državama prikazan je u Tablici 15. Također, prikazane su razlike u registraciji biljnih proizvoda ginka, sikavice, gospine trave i ginsenga u promatranim državama te usporedba registriranih proizvoda s biljnom monografijom EU.

Tablica 15. Broj biljnih proizvoda ginka, sikavice, gospine trave i ginsenga ishođen pretraživanjem baza iz Velike Britanije, Njemačke, Hrvatske i BiH

Biljni proizvod	Velika Britanija	Njemačka	Hrvatska	BiH
Ginko	4 tradicionalna lijeka (TU)*	3 lijeka provjerene medicinske uporabe (WU)*	5 lijekova provjerene medicinske uporabe (WU)*	2 lijeka provjerene medicinske uporabe (WU)* 3 lijeka nepostojećeg termina#
Sikavica	27 tradicionalnih lijekova(TU)*	3 lijeka provjerene medicinske uporabe WU#	2 lijeka provjerene medicinske uporabe (WU)#	2 lijeka provjerene medicinske uporabe (WU)# 1 lijek nepostojećeg termina#

Gospina trava	10 tradicionalnih lijekova (TU)*	3 lijeka provjerene medicinske uporabe WU[#] 1 homeopatski lijek[#]	1 lijek provjerene medicinske uporabe (WU)[#]	1 lijek nepostojećeg termina[#]
Ginseng	1 dodatak prehrani[#]	1 lijek provjerene medicinske uporabe (WU)[#] 1 tradicionalni lijek (TU)[#]	-	-

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU, # nije moguće usporediti s EU monografijom

4.3.1. Velika Britanija

Pretraživanje MHRA rezultiralo je s ukupno 42 biljna proizvoda lista ginka, ploda sikavice, zeleni gospine trave i korijena ginsenga. Većina proizvoda (98%) registrirana je kao tradicionalni biljni lijek i u skladu s biljnim monografijama EU, dok je 1 proizvod registriran kao dodatak prehrani. Navedeni dodatak prehrani, korijena ginsenga, bi se prema razini dokaza mogao registrirati kao tradicionalni biljni lijek.

4.3.2. Njemačka

Pretraživanje stranice Fachinformation rezultiralo je s ukupno 12 biljnih proizvoda lista ginka, ploda sikavice, zeleni gospine trave i korijena ginsenga. Samo su 3 proizvoda (25%) lista ginka, registrirana kao biljni lijek, u skladu s biljnim monografijama EU. Također, preporuka biljnih monografija EU je da se lijekovi koji sadrže sikavicu, gospinu travu i ginseng registriraju kao tradicionalni biljni lijekovi, a ne lijekovi provjerene medicinske uporabe, jer za navedeni način registracije nemaju potrebnu razinu dokaza o učinkovitosti.

4.3.3. Hrvatska

Pretraživanje stranice HALMED-a rezultiralo je s ukupno 8 biljnih proizvoda lista ginka, ploda sikavice i zeleni gospine trave. Većina proizvoda, 62%, registrirana je u skladu s biljnim monografijama EU. Nadalje, ginko je u Hrvatskoj registriran kao lijek provjerene medicinske upotrebe i to u blagoj demenciji te za navedenu indikaciju ima potrebnu razinu dokaza o učinkovitosti. Međutim, lijekovi sikavice i gospine trave nemaju potrebnu razinu dokaza da bi bili registrirani kao lijekovi provjerene medicinske upotrebe.

4.3.4. Bosna i Hercegovina

Pretraživanje stranice ALMBiH rezultiralo je s ukupno 9 biljnih proizvoda lista ginka, ploda sikavice i zeleni gospine trave. Većina proizvoda, 78%, nije registrirana u skladu s biljnim monografijama EU. Rezultati pretraživanja također su uključivali 5 biljnih proizvoda nepostojećeg termina (biljni ljekoviti pripravak i lijek biljnog podrijetla), a kod 3 lijeka uopće nije bio naveden način registracije.

5. RASPRAVA

Rezultati presječnog istraživanja u studentskoj populaciji, pokazali su kako studenti farmacije imaju više razine znanja o dodacima prehrani, u usporedbi sa studentima dentalne medicine i medicine. Međutim, u obzir treba uzeti da je upitnik Axona i sur. konstruiran i namijenjen prvenstveno studentima farmacije. Nadalje, upitnik Axona i sur., izuzev našeg istraživanja, proveden je u populaciji američkih studenata 2017. godine. U navedenom istraživanju sudjelovalo je 179 studenata prve tri godine studija farmacije, od kojih je 52% koristilo dodatke prehrani. Nadalje, 23% američkih studenata koristilo je rezultate randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa i 18% rezultate sustavnih pregleda i meta-analize, dok je u našem istraživanju samo 3% studenata farmacije navelo rezultate randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa i 5% studenata rezultate sustavnih pregleda ili meta-analize (65).

Prethodna slična istraživanja o dodacima prehrani provedena su u studentskoj populaciji u Japanu, Hrvatskoj, Kini i Južnoj Koreji (65, 97-100). U istraživanju Kobayashi i sur., koje je ukupno uključivalo 9066 japanskih studenata, korištenje dodataka prehrani bilo je više prijavljeno u studenata farmacije i medicine (22%), u usporedbi s ostalim studentima koji nisu bili iz područja biomedicine (17%). Premda je u navedenom istraživanju korištenje dodataka prehrani bilo u većem postotku u studenata biomedicine, u usporedbi s podacima o korištenju dodataka prehrani ovog istraživanja (66% studenata farmacije i 60% studenata medicine) navedeni podaci o korištenju u studenata farmacije i medicine su gotovo tri puta manjih vrijednosti. Pronađene razlike mogu biti posljedica kulturoloških razlika između studenata u Splitu i Japanu, ili posljedica prigodnog uzorkovanja našeg istraživanja, što mu je jedno od ograničenja (97).

Nadalje, istraživanje Žeželje i sur., koje je uključivalo 910 studenata, iz područja biomedicine (362 studenta) i iz drugih područja (turizam i ugostiteljstvo), pokazalo je da je 30% studenata koristilo dodatke prehrani, a najčešći izvor informacija o dodacima prehrani bio im je internet (66% studenata). Autori su zaključili da se korištenje interneta kao pouzdanog izvora

informacija u studentskoj populaciji treba revidirati (98). U našem istraživanju ukupno je 60% studenata koristilo dodatke prehrani, a razlog većeg postotka korištenja, u usporedbi s istraživanjem Žeželj i sur., može biti činjenica da su uključeni i studenti farmacije i dentalne medicine, ali i posljedica prigodnog uzorkovanja studenata (upitnik su ispunili samo studenti prisutni na nastavi). Također, u našem istraživanju internet je kao izvor informacija bio prijavljen u vrlo malom postotku (studenti farmacije 2%, studenti dentalne medicine 3% i studenti medicine 4%). Moglo bi se pretpostaviti da je razlog tome činjenica da su u našem istraživanju bili uključeni isključivo studenti biomedicine koji imaju određena znanja o dodacima prehrani i pretraživanju literature visoke razine dokaza, ali bi se ovaj rezultat trebao potvrditi dodatnim istraživanjima. Također, buduća istraživanja trebala bi ispitati razloge korištenja određenih izvora informacija u studenata koji će u budućnosti savjetovati dodatke prehrani svojim pacijentima.

Istraživanje Liu i sur. uključivalo je 4252 studenata medicine i 4500 ostalih studenata. U navedenom istraživanju 60% studenata prijavilo je korištenje dodataka prehrani te je taj postotak bio viši u studenata medicine, u usporedbi s ostalim studentima. Rezultati korištenja dodataka prehrani u studenata ovog istraživanja usporedivi su s rezultatima korištenja u našem istraživanju. Međutim, treba naglasiti da su u navedeno istraživanje bili uključeni samo vitamini i minerali, a ne biljni dodaci prehrani. Nadalje, autori su također zaključili kako je potrebno poboljšati znanje studenata o navedenoj tematici (99).

Istraživanje autora Choi, provedeno u populaciji studenata u Južnoj Koreji, pokazalo je kako studenti koriste vitaminsko-mineralne dodatke prehrani bez obzira na njihova očekivanja o učinkovitosti dodataka prehrani te da njihovo znanje ne utječe na njihovu namjeru kupnje dodatka prehrani. U našem je istraživanju također korištenje dodataka prehrani bilo podjednako u svih studenata, bez obzira na razine znanja i na korištenje izvora informacija visoke razine dokaza. Za očekivati bi bilo da su studenti medicine, obzirom da su oni najviše koristili izvore

informacija visoke razine dokaza te da imaju najviše zastupljeno u kurikulumu medicinu temeljenu na dokazima, rjeđe koristili dodatke prehrani. Međutim, naše istraživanje nije pokazalo očekivanu razliku u korištenju dodataka prehrani između studenata farmacije, dentalne medicine i medicine (100).

Prethodna istraživanja u studenata farmacije pokazala su da im određeni stupanj edukacije o dodacima prehrani nije omogućio bolje savjetovanje pacijenata o korištenju istih. U istraživanju Camiel i sur. 83% studenata farmacije nije izrazilo da su samopouzdani prilikom komunikacije s pacijentima o biljnim dodacima prehrani. Također, 35% studenata u istome istraživanju navelo je da nemaju iskustva s pretraživanjem izvora informacija o biljnim dodacima prehrani (101).

Studenti dentalne medicine pokazali su najniže razine znanja o dodacima prehrani. Nadalje, njihova uloga u zdravstvenom sustavu će uključivati savjetovanje pacijenata o dodacima prehrani u određenoj mjeri, a u RH je doktorima dentalne medicine omogućeno propisivanje i svih receptnih lijekova. Zbog navedenog je nužno studentima dentalne medicine omogućiti dovoljnu edukaciju iz područja interakcija biljnih proizvoda i receptnih lijekova te ih educirati o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova. Rezultati našeg istraživanja upućuju na to da studenti farmacije, dentalne medicine i medicine nemaju visoke razine znanja o dodacima prehrani i legislativi biljnih lijekova. Nadalje, zbog porasta tržišta dodataka prehrani, budući edukacijski programi trebaju biti usredotočeni na poboljšanje pretraživanja literature visoke razine dokaza u studenata o tematici dodataka prehrani. Ovakva vrsta edukacije smanjila bi utjecaj osobnog korištenja dodataka prehrani zdravstvenih djelatnika na njihove buduće kliničke odluke. Nadalje, unatoč vlastitim stavovima o biljnim proizvodima, svi zdravstveni djelatnici trebali bi potaknuti pacijente da ih obavijeste o korištenju ove vrsta proizvoda. Zbog navedenog je nužno studentima farmacije, dentalne medicine i medicine omogućiti dovoljnu razinu edukacije kako bi se poboljšala njihova razina znanja, ali i komunikacija s pacijentima

tijekom njihovog budućeg rada u praksi. Nadalje, postojeće razlike u razini znanja o dodacima prehrani između studenata farmacije i medicine mogle bi imati utjecaj na njihovu buduću suradnju u praksi.

Jedan od načina kako bi se poboljšala razina znanja studenata farmacije, dentalne medicine i medicine jest uvođenje novih kolegija u kurikulum. Nekoliko akademskih institucija prepoznalo je potrebu za edukacijom studenata medicine o dodacima prehrani te su implementirali kolegije o dodacima prehrani u kurikulum. Primjerice, u istraživanju Templeman i sur. provedenom u Australiji, studenti medicine izrazili su potrebu za edukacijom o dodacima prehrani koja je utemeljena na dokazima jer im trenutna pružena edukacija na medicinskim fakultetima u Australiji ne omogućava dovoljnu razinu znanja o navedenoj tematici (102). Nadalje, isti su autori naveli da je za edukaciju studenata medicine ključno u kurikulumu imati kolegije koji će im povećati znanje o učinkovitosti dodataka prehrani, o važnosti obavještavanja zdravstvenog djelatnika o korištenju dodataka prehrani te o pouzdanim izvorima informacija (103).

Najveće razlike između studenata farmacije, dentalne medicine i medicine, pronađene su u izvorima informacija koje studenti koriste kada odlučuju hoće li koristiti dodatke prehrani. Studenti medicine češće su koristili izvore informacija visoke razine dokaza (kvalitetnije izvore informacija), kao što su rezultati randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa i rezultati sustavnih pregleda, u usporedbi sa studentima farmacije i dentalne medicine. Budući da tržište dodataka prehrani pokazuje trend rasta iz godine u godinu, zdravstvenim djelatnicima je izazov biti u toku sa svim dostupnim informacijama o dodacima prehrani.

Također, važno je kako budući zdravstveni djelatnici znaju gdje pronaći pouzdane informacije o dodacima prehrani, ali i kako koriste iste informacije prilikom savjetovanja pacijenata. Zbog navedenog bi se od studenata koji su usvojili ovu vještinu pretraživanja informacija visoke

razine dokaza te je koristili za vlastito korištenje dodataka prehrani, moglo očekivati da će je koristiti u svojoj budućoj karijeri. Razlog zbog kojeg su studenti medicine češće koristili izvore informacija temeljene na dokazima mogao bi biti taj što studenti medicine prve tri godine studija u kurikulumu imaju kolegij Istraživanje u biomedicini i zdravstvu, ili da su izloženiji aktivnostima Hrvatskog Cochrane ogranka pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Studente farmacije i dentalne medicine trebalo bi poticati na sudjelovanje u budućim aktivnostima koje nudi Cochrane ogranak (104).

Iako je u ovo istraživanje bio uključen prihvatljiv broj ispitanika treba naglasiti da ono ima određena ograničenja. Prvo ograničenje je što je provedeno u jednom centru, odnosno Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Za pretpostaviti je da bi različiti kurikulumi na različitim sveučilištima mogli značajno utjecati na rezultate istraživanja s istim anketnim upitnikom. Međutim, kako je visoko obrazovanje budućih zdravstvenih djelatnika strogo regulirano u EU, ne očekuju se velike razlike među sveučilištima koje bi mogle utjecati na ove rezultate.

Nadalje, kako je ovo istraživanje presječnog dizajna ne mogu se utvrditi uzročno posljedične veze te postoji mogućnost pogreške prisjećanja u studenata koji su sudjelovali u istraživanju. Također, postoji mogućnost da su studenti uključeni u istraživanje koristili dodatke prehrani, u usporedbi sa studentima koji nisu ispunili anketni upitnik, te da je prigodni uzorak utjecao na rezultate istraživanja. Također, treba naglasiti i da je anketni upitnik sadržavao dodatke prehrani koji nisu isključivo biljnog podrijetla, već samo prirodnog podrijetla, primjerice omega 3 masne kiseline. Čak i uz navedena ograničenja, predstavljeni rezultati su u skladu s nalazima prethodnih istraživanja i pokazuju da studenti iz područja biomedicine često koriste dodatke prehrani, međutim njihovo znanje o dodacima prehrani ostaje ograničeno.

Rezultati istraživanja o spontano prijavljenim sumnjama na nuspojave bezreceptnih lijekova pokazali su porast broja prijava za bezreceptne i biljne lijekove, ali i za sve lijekove u RH. Istraživanje Glamočlija i sur. navodi da je u RH broj prijavljenih sumnji na nuspojave na visokoj razini te je zamijećen porast broja prijava iz godine u godinu, u usporedbi s drugim državama gdje je farmakovigilancijski sustav manje razvijen (Srbija, Crna Gora i BiH) (105).

Nadalje, u ovome istraživanju su nuspojave biljnih lijekova podjednako prijavljivane u oba spola. Prethodna istraživanja o pacijentima koji prijavljuju sumnje na nuspojave lijekova pokazala su da su pacijenti ženskog spola skloniji prijavljivanju nuspojava te češće koriste bezreceptne lijekove, u usporedbi s muškim pacijentima (105-108). Također, 90% nuspojava biljnih lijekova u ovome istraživanju nisu bile nuspojave koje zadovoljavaju kriterije ozbiljnosti. Međutim, nuspojave koje nisu ozbiljne značajno mogu utjecati na kvalitetu života pacijenata te je nužno njihovo prijavljivanje regulatornim agencijama (109).

Treba naglasiti da se slučajna izloženost lijeku u djece, zamijećena u 5% svih prijavljenih sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova, mogla prevenirati. Nadalje, razlog porasta broja prijava slučajne izloženosti lijeku u navedenoj dobnoj skupini je suradnja HALMED-a i Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada koja je pokrenuta 2016. godine. U istraživanju Star i sur. gdje su uključene sve prijave sumnji na nuspojave lijekova od 1968. do 2010. godine zaprimljene u suradnom centru SZO, koji je zadužen za vođenje Svjetske baze nuspojava (engl. *Uppsala Monitoring Centre*), autori su zaključili da je primijećeni porast broja prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova u djece zabrinjavajući. Također, dodatna pozornost zdravstvenih djelatnika potrebna je kako bi se smanjile greške prilikom propisivanja ili doziranja lijekova u mlađim dobnim skupinama. Ljekarnici bi prilikom izdavanja svih lijekova za pedijatrijsku populaciju trebali educirati pacijente o tome kako skladištiti pojedini lijek dalje od dosega djece, odmah nakon korištenja, posebice bezreceptne lijekove koji se koriste bez nadzora liječnika (110, 111).

U prethodnim su istraživanjima liječnici bili najčešći prijavitelji sumnji na nuspojave lijekova. Međutim, u ovome istraživanju su ljekarnici prijavili 45% sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova i 42% sumnji na nuspojave biljnih lijekova, u usporedbi s 27% i 25% prijavljenih sumnji od strane liječnika. S obzirom na to da su ljekarnici zdravstveni djelatnici koji pacijentima mogu preporučiti bezreceptne i biljne lijekove, rezultati našeg istraživanja mogli su biti očekivani. Nadalje, intervencije ljekarnika kao što su praćenje terapije bezreceptnim lijekovima, otkrivanje uporabe lijeka za krivu indikaciji ili zlouporabe lijekova (primjerice biljnih lijekova s laksativnim učinkom), mogu poboljšati ishode liječenja pacijenata. Kako bi se poboljšali ishodi liječenja i pravilna uporaba svih bezreceptnih lijekova, nužno je da ljekarnici, osim prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova, budu uključeni i u edukaciju pacijenata o izboru pravilnog bezreceptnog lijeka, zdravim životnim navikama pacijenata te isključenju kriterija samoliječenju. Ukoliko ljekarnici uoče određeni kriterij isključenja samoliječenja nužno je odmah uputiti pacijenta liječniku. Međutim, unatoč brojnim istraživanjima o ulozi ljekarnika u samoliječenju pacijenata i dalje postoji potreba za poboljšanjem savjetovanja pacijenata u ljekarničkim ustanovama (47, 105, 106, 112-117).

Ostali zdravstveni djelatnici, koji uključuju doktore dentalne medicine i medicinske sestre, u promatranom su razdoblju prijavili samo dvije sumnje na nuspojave biljnih lijekova. Ovaj rezultat našeg istraživanja odražava potrebu za povećanjem svjesnosti o važnosti prijavljivanja nuspojava među ostalim zdravstvenim djelatnicima, da bi se više uključili u prijavljivanje sumnji na nuspojave biljnih, ali i ostalih lijekova. Prethodna istraživanja prepoznala su ulogu medicinskih sestara u uočavanju i prijavljivanju nuspojava lijekova, ali se navodi potreba za dodatnom edukacijom koja će biti prilagođena njihovoj ulozi u zdravstvenom sustavu (118, 119).

Kako bi se poboljšala svjesnost i potaknulo sve zdravstvene djelatnike da prijavljuju sumnje na nuspojave lijekova, predloženo je nekoliko edukacijskih intervencija, poput predavanja,

radionica, tečajeva stručnog usavršavanja i drugih. Većina predloženih intervencija imala je za cilj povećati znanje o farmakovigilanciji u zdravstvenih djelatnika, što bi za posljedicu trebalo dovesti do povećavanja njihove prakse prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova. U istraživanju Opadeyi i sur. svjesnost o prijavljivanju sumnji na nuspojave lijekova u zdravstvenih djelatnika dodatno se poticala slanjem mjesečnih tekstualnih poruka putem mobilnih uređaja te je navedena intervencija dovela do povećanja broja prijavljenih sumnji na nuspojave. Unatoč tome, dugoročni učinci većine edukacijskih intervencija u zdravstvenih djelatnika i dalje ostaju nepoznati te je potrebno edukaciju o farmakovigilanciji implementirati tijekom obrazovanja na razini studijskih programa (120-124).

U 2017. godini gotovo trećina (29%) prijavljenih sumnji na nuspojave biljnih lijekova zaprimljena je od strane pacijenata. Ovaj zanimljivi rezultat našeg istraživanja mogao bi biti posljedica javnozdravstvenih kampanja HALMED-a o farmakovigilanciji ili uvođenja aplikacije za mobilne uređaje putem koje pacijenti, ali i zdravstveni djelatnici, mogu prijavljivati sumnje na nuspojave lijekova. RH je bila među prve tri države članice EU koja je u sklopu WEB-RADR projekta (engl. *Web-Recognising Adverse Drug Reactions*) ponudila pacijentima ovaj način spontanog prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova. Istraživanje Oosterhuis i sur., provedeno na podacima spontanih prijava iz 2016. godine, pokazalo je povećanje broja prijava od strane pacijenata putem mobilne aplikacije u RH i Velikoj Britaniji, u usporedbi s drugim načinima prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova dostupnim pacijentima (125).

U našem je istraživanju najveći broj prijavljenih sumnji na nuspojave biljnih lijekova (21,1%) zabilježen u pacijenata starijih od 70 godina. Starenje stanovništva, porast broja kroničnih bolesnika, korištenje većeg broja konvencionalnih lijekova (polifarmacija) te dostupnost bezreceptnih lijekova, rizični su čimbenici za nastanak nuspojava biljnih proizvoda ili interakcija konvencionalnih i biljnih lijekova u starijih pacijenata. U istraživanju Gavranovski

i sur. istovremeno korištenje bezreceptnih i konvencionalnih lijekova češće je zamijećeno u starijih pacijenata i pacijenata koji istovremeno boluju od više kroničnih bolesti. Međutim, u istraživanju Wawruch i sur. stariji pacijenti koji su smatrali da uporaba većeg broj konvencionalnih lijekova povećava rizik od nuspojava lijekova, rjeđe su koristili bezreceptne lijekove jer ih nisu smatrali sigurnima. Ograničavanje dostupnosti bezreceptnih lijekova isključivo na ljekarne moglo bi smanjiti rizike samoliječenja u starijih pacijenata (126-128).

U 63% prijava sumnji na nuspojave biljnih lijekova pacijenti su koristili samo jedan lijek. Ovaj rezultat je važan jer brojna prethodna istraživanja uglavnom ističu interakcije i polifarmaciju kao uzročnike nastanka nuspojava bezreceptnih i biljnih lijekova. Štoviše, da bi se izbjegla uporaba nepotrebnih bezreceptnih i biljnih lijekova i povećala sigurnost pacijenata, ljekarnici bi mogli imati pristup pacijentovu kartonu koji bi sadržavao popis svih lijekova koje određeni pacijent koristi (129). Treba naglasiti da su u RH biljni lijekovi još uvijek dostupni isključivo u ljekarnama ili specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima, gdje je odgovorna osoba za izdavanje lijekova i prijavljivanje nuspojava magistar farmacije. U nekim su državama biljni lijekovi dostupni izvan ljekarne i specijaliziranih prodavaonica na malo lijekovima pa postoji mogućnost da je na mali broj prijavljenih interakcija biljnih lijekova u RH, savjetovanje ljekarnika prilikom odabira biljnih lijekova imalo utjecaja (130, 131).

Najveći udio nuspojava biljnih lijekova u RH prema MedDRA klasifikaciji zabilježen je za organske sustave *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (29%), *Poremećaji probavnog sustava* (20%) i *Poremećaji živčanog sustava* (14%). Slični rezultati za biljne lijekove pronađeni su u istraživanju Svenlund i sur. gdje su bili uključeni organski sustavi *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (28%), *Poremećaji probavnog sustava* (25%) i *Poremećaji živčanog sustava* (17%). Međutim, u istraživanju Hunsel i sur. naglašen je organski sustav *Poremećaji jetre i žuči,* na koji će najčešće nuspojave biljnih lijekova imati utjecaja. Buduća istraživanja trebala bi uključivati podatke iz svih dostupnih baza prijavljenih sumnji na nuspojave biljnih lijekova,

kako bi se odredile uzročno posljedične veze uporabe biljnih lijekova i organskih sustava na koje će nuspojave utjecati (132, 133).

Istraživanje o prijavljenim sumnjama na nuspojave lijekova ima određena ograničenja. Ponajprije, treba naglasiti da u RH, kao i u ostalim državama, postoji problem nedovoljnog broja prijava sumnji na nuspojave lijekova od strane zdravstvenih djelatnika. Nadalje, postoji mogućnost da prijavitelji prilikom prijave sumnji na nuspojavu lijeka nisu naveli sve lijekove koje pacijenti koriste u terapiji, prilikom ispunjavanja obrasca za prijave sumnji te su navedeni podaci mogli imati utjecaj na rezultate ovog istraživanja. Također, rezultati ovog istraživanja imali bi veći značaj kada bi se mogli protumačiti u usporedbi s podacima o korištenju ovih lijekova u RH. Međutim, podaci o korištenju bezreceptnih i biljnih lijekova nisu dostupni u RH i zbog navedenog nisu uključeni u ovo istraživanje.

Nadalje, postoji mogućnost da su tijekom desetogodišnjeg razdoblja koji je uključen u ovo istraživanje, određeni lijekovi bili nedostupni na tržištu te da je njihova nedostupnost mogla imati utjecaj na ukupan broj prijava sumnji na nuspojave tih lijekova. Unatoč svim navedenim ograničenjima, ovo je prvo istraživanje o nuspojavama biljnih lijekova u RH. Buduća istraživanja trebala bi uključivati „*follow-up*“, koji bi usporedio broj i vrste prijavljenih sumnji na nuspojave biljnih lijekova nakon našeg istraživanja. Također, za pretpostaviti je da će rezultati znanstvenih istraživanja poput ovoga potaknuti zdravstvene djelatnike da se uključe u spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova.

U našem istraživanju prikazani su podaci biljnih monografija EU za četiri često korištena biljna proizvoda: lista ginka, ploda sikavice, zeleni gospine trave i korijena ginsenga. Prilikom izrade biljne monografije lista ginka HMPC je donio zaključak da se korištenje u svrhu poboljšanja kognitivnih oštećenja povezanih s dobi i kvalitetom života u odraslih osoba s blagom demencijom temelji na provjerenoj medicinskoj uporabi (WU), što znači da postoje znanstveni

podaci iz literature o sigurnosti i učinkovitosti korištenja u ovoj indikaciji te se biljni lijek ginka u EU koristi najmanje 10 godina (90). Prilikom procjene korištenja lista ginka HMPC je razmatrao brojna klinička istraživanja u kojima se ispitivala učinkovitost ginka u poboljšanju pamćenja. Najznačajnija klinička istraživanja uključivala su pacijente starije od 50 godine te su njihovi rezultati pokazali da suhi ekstrakt lista ginka može imati povoljan učinak na kognitivne funkcije u blagoj demenciji, a učinak je najčešće mjeren SKT kognitivnim testom (90, 136).

Zaključak HMPC-a o učinkovitosti i sigurnosti lista ginka u slučaju manjih problema s cirkulacijom temelji se na tradicionalnoj uporabi. To znači da, iako ne postoji dovoljna količina dokaza iz kliničkih istraživanja o učinkovitosti lista ginka, postoji mogućnost da je njegova upotreba učinkovita. Važno je napomenuti da su provedena klinička istraživanja o učinkovitosti lista ginka u manjim cirkulacijskim problemima imala značajna ograničenja te se ne mogu se koristiti kao dokaz o učinkovitosti. Stoga se zaključak HMPC-a u ovoj indikaciji temelji na dugotrajnoj primjeni lijeka. Nadalje, postoje dokazi o sigurnoj upotrebi lista ginka u posljednjih 30 godina, od čega je čak 15 godina unutar EU (90). Najčešća nuspojava koja se javlja prilikom korištenja lijekova lista ginka u pacijenta s blagom demencijom bila je glavobolja (1 od 10 pacijenata). Također su prijavljena i krvarenja iz očiju, nosa, mozga ili probavnog trakta. U pacijenata s manjim cirkulatornim problemima prijavljene su nuspojave gastrointestinalnog sustava, glavobolje i alergijske reakcije (90).

HMPC je izradio izvješće o procjeni učinkovitosti i sigurnosti lista ginka te objavio popis literature koja je korištena prilikom izrade istoga. Literatura uključuje istraživanja objavljena u razdoblju od 1982. do 2014. godine, od kojih je većina ispitivala učinak lista ginka u pacijenata s demencijom (134, 135). Dio istraživanja o učinkovitosti lista ginka pruža jasne dokaze o njegovoj učinkovitosti u blagoj demenciji (136-139). S druge strane, Cochrane sustavni pregled iz 2009. godine sugerira mogućnost pozitivnih učinaka ginka na demenciju,

ali navodi i neke nedostatke provedenih istraživanja (140). Randomizirana placebo-kontrolirana klinička istraživanja (engl. randomized controlled trial, RCT) u kojima je korišten patentirani ekstrakt lista ginka (EGb761®, 240 mg u jednoj ili dvije dnevne doze) pokazala su značajno poboljšanje kognitivnih funkcija mjereno kognitivnim testom (*Syndrom-Kurztest*, SKT) od 1,7 do 4,5 bodova u odnosu na placebo skupinu. Raspon bodova SKT testa je 0-18 (136-138). Nadalje, rezultati neuropsihijatrijskog probirnog testa (engl. *neuropsychiatric inventory*, NPI) pokazali su značajna poboljšanja (od 3,1 do 4,6 bodova) u skupinama pacijenata koji su koristili ekstrakt lista ginka u odnosu na placebo skupine. Maksimalan broj bodova NPI testa je 12 (136, 137, 139).

Primjerice, u 24-tjednom RCT-u Herrschaft i sur., koje je uključivalo 410 pacijenata s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolesti ili vaskularnom demencijom, ispitan je učinak 240 mg patentiranog ekstrakta EGb761® (136). Rezultati istraživanja pokazali su poboljšanje od 1,9 bodova u SKT testu u pacijenata koji su koristili ginko, u usporedbi s rezultatima pacijenata koji su koristili placebo (2,2±3,5 vs. 0,3±3,7 bodova). Također, NPI test pokazao je poboljšanje u EGb761® skupini u usporedbi s rezultatima u placebo skupini (4,6±7,1 vs. 2,1±6,5). Nuspojave su prijavljene u 91 pacijenta koji su koristili ginko i 82 pacijenta koji su koristili placebo. Zaključno, korištenje EGb761® pokazalo se sigurnim i rezultiralo je značajnim kliničkim poboljšanjem u kognitivnim funkcijama i kvaliteti života u pacijenata s Alzheimerovom ili vaskularnom demencijom (136). Slične rezultate o učinkovitosti EGb761® u pacijenata s demencijom pokazala su i randomizirana kontrolirana klinička istraživanja Ihl i sur., Napryeyenko i sur. i Scripnikov i sur. (137-139).

U 24-tjednom RCT-u Ihl i sur. bilo je uključeno 333 pacijenata s Alzheimerovom bolesti i 71 pacijent s vaskularnom demencijom. Obje skupine pacijenata koristile su ekstrakt ginka EGb761® (240 mg jednom dnevno) ili placebo. Rezultati ovog istraživanja pokazali su poboljšanje u SKT testu u pacijenata koji su koristili ekstrakt, u usporedbi s pacijenatima koji

su koristili placebo (1,7 kod Alzheimerove bolesti i 1,4 kod vaskularne demencije) te poboljšanje rezultata neuropsihijatrijskog probirnog testa u pacijenata koji su koristili ekstrakt, u usporedbi s placebom (3,1 kod Alzheimerove bolesti i 3,2 kod vaskularne demencije). Učestalost nuspojava bila je podjednaka u pacijenata s Alzheimerovom bolesti koji su koristili ekstrakt, u usporedbi s pacijentima koji su koristili placebo (63% vs. 71%). Nadalje, učestalost nuspojava u pacijenata s vaskularnom demencijom koji su koristili ekstrakt bila je viša u usporedbi s pacijentima koji su koristili placebo (85% vs. 66%) (137).

RCT autora Napryeyenko i sur. uključivalo je 400 pacijenata s Alzheimerovom ili vaskularnom demencijom, starijih od 50 godina. U pacijenata koji su koristili ekstrakt ginka EGb761® (120mg dva puta dnevno) tijekom 22 tjedna zamijećeno je statistički značajno poboljšanje u SKT, u usporedbi s placebom čije korištenje je dovelo do pogoršanja rezultata testa (-3,2 vs. +1,3) (138).

Scripnikov i sur. proveli su RCT koji je uključivao 400 pacijenata s demencijom povezanom s neuropsihijatrijskim poteškoćama. U pacijenata koji su koristili ekstrakt ginka EGb761® (240mg dnevno) uočeno je poboljšanje rezultata neuropsihijatrijskog probirnog testa, a u pacijenata koji su koristili placebo uočeno je pogoršanje (-6,6 vs. +2,5) (139).

Međutim, Cochrane sustavni pregled iz 2009. godine, u kojem je analizirano 36 randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja, pokazao je da su mnoga ranija istraživanja imala nezadovoljavajuće metode, mali broj ispitanika i ne mogu isključiti pristranost publiciranja (140). Dokazi da ginko ima klinički značajan učinak u pacijenata s demencijom nisu dosljedni i pouzdani, ali se čini da je ginko siguran za korištenje, u usporedbi s placebom (140).

Istraživanja o korištenju lista ginka u osoba s manjim cirkulacijskim problemima (periferna arterijska okluzivna bolest i tinitus) nisu pokazala kliničku učinkovitost (141-144). Zbog navedenog su lijekovi lista ginka korišteni u ovoj indikaciji registrirani temeljem tradicionalne

upotrebe, u usporedbi s korištenjem lista ginka u pacijenata s demencijom gdje je veći broj kliničkih istraživanja pokazao učinkovitost (136-139). Također, treba naglasiti da su istraživanja uključena u finalni popis HMPC literature objavljena u razdoblju od 1982. do 2014. godine te novije publikacije objavljene od 2015. do 2020. godine nisu uključene u ovo istraživanje.

Zaključci HMPC-a o korištenju ploda sikavice za ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja i potporno liječenje poremećaja funkcije jetre temelje se na njegovoj tradicionalnoj upotrebi, odnosno, iako ne postoji dovoljno dokaza iz kliničkih istraživanja učinkovitost je moguća i postoje dokazi da se lijekovi ploda sikavice koriste bez nuspojava barem 30 godina (od kojih 15 godina u EU). Također, korištenje ploda sikavice ne zahtijeva liječnički nadzor. U svojoj procjeni HMPC je razmatrao niz kliničkih istraživanja ploda sikavice u pacijenata s jetrenim bolestima te, iako istraživanja pokazuju da bi plod sikavice mogao imati pozitivan učinak na jetrene funkcije i poboljšanje simptoma bolesti, ne mogu se donijeti jasni zaključci zbog lošeg dizajna istraživanja, malog broja pacijenata, razlika u korištenim dozama i trajanju liječenja. Zbog navedenog se zaključak HMPC-a o korištenju ploda sikavice temelji na dugotrajnoj upotrebi. Nuspojave prijavljene pri upotrebi ploda sikavice uključuju blage gastrointestinalne poremećaje (suha usta, mučnina, nadražen želudac, proljev), glavobolja i alergijske reakcije (dermatitis, urtikarija, kožni osip, pruritus, anafilaksija i astma), a učestalost im nije poznata. Nadalje, lijekovi koji sadrže plod sikavice ne smiju se koristiti u pacijenata koji su preosjetljivi na sikavicu ili druge biljke iz porodice glavočika (*Asteraceae*) (91).

Literatura na osnovu koje je HMPC izradio izvješće o procjeni sigurnosti i učinkovitosti ploda sikavice uključuje istraživanja objavljena u razdoblju od 1971. do 2015. godine. Također, u literaturi se navodi i Cochrane sustavni pregled Rambaldi i sur., u koji je uključeno 18 randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja i 1088 pacijenata s alkoholnom bolesti jetre ili hepatitisom B/C. Rezultati pregleda su pokazali da sikavica nije imala značajan učinak na

smrtnost i komplikacije jetrenih bolesti, osim u istraživanjima koja su procijenjena kao istraživanja niske kvalitete. Nadalje, korištenje sikavice nije bilo povezano sa značajnim povišenjem rizika od nastanka nuspojava. Autori sustavnog pregleda su zaključili da nedostaju dokazi visoke kvalitete koji bi podupirali korištenje sikavice u ovih jetrenih bolesnika te da su potrebna primjereno provedena i publicirana randomizirana kontrolirana klinička istraživanja sikavice u usporedbi s placebom (145, 146).

Literatura korištena pri izradi nacrta biljne monografije zeleni gospine trave objavljena je u razdoblju od 1938. do 2009. godine. Također, u literaturi se navodi Cochrane sustavni pregled o korištenju gospine trave u pacijenata s teškom depresijom, koji je uključivao 29 istraživanja i ukupno 5489 pacijenata. Autori sustavnog pregleda zaključili su da dostupni dokazi sugeriraju superiorniji učinak gospine trave u usporedbi s placebom, podjednak učinak kao standardni antidepresivi i manje nuspojava u usporedbi sa standardnim antidepresivima. Također, u sustavnom pregledu se navodi da su rezultati randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa u zemljama njemačkog govornog područja pokazali bolji učinak gospine trave u usporedbi s placebom, ali i standardnim antidepresivima.Također, u ovim državama lijekovi gospine trave imaju dugu tradiciju i liječnici ih često propisuju na recept (147, 148).

Zaključci HMPC-a o korištenju lijekova korijena ginsenga za umor i slabost temelje se na njihovoj tradicionalnoj upotrebi, jer ne postoji dovoljno dokaza iz kliničkih istraživanja već je učinkovitost ovih biljnih lijekova moguća te postoji dokaz o sigurnoj upotrebi barem 30 godina (od kojih barem 15 godina u EU). Nadalje, korištenje korijena ginsenga ne zahtijeva nadzor liječnika. U procjeni učinkovitosti korijena ginsenga HMPC je koristio niz istraživanja na životinjama koja su pokazala učinak na živčani sustav, metabolizam, srce i cirkulaciju, imunološki sustav, reproduktivne organe i kožu. Također, HMPC je razmatrao nekoliko kliničkih istraživanja o učinku korijena ginsenga na moždane funkcije i vitalnost u pacijenata. Iako su povoljni učinci korijena ginsenga mogući, nedostaci u dizajniranju istraživanja i

nedosljedni rezultati onemogućili su čvrste zaključke o učinkovitosti u liječenju umora i slabosti te se ovo korištenje temelji na dugotrajnoj upotrebi. Prilikom korištenja lijekova korijena ginsenga prijavljene su alergijske reakcije (svrbež i osip), nesanica (poteškoće sa spavanjem) i probavne smetnje (mučnina, povraćanje, dijareja i konstipacija) (93).

Upute o lijeku registriranih biljnih proizvoda lista ginka, ploda sikavice i zeleni gospine trave u Velikoj Britaniji su u potpunosti odgovarale propisima biljnih monografija EU. Nadalje, u Velikoj su Britaniji svi biljni proizvodi uključeni u ovo istraživanje registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi. Biljni proizvod korijena ginsenga uključen u ovo istraživanje bio je registriran kao dodatak prehrani te kao takav ne može biti uspoređen s biljnom monografijom EU, premda se u Uputi ovog proizvoda navode indikacije, nuspojave te interakcije s konvencionalnom terapijom. U istraživanju Dickinsona i sur. iz 2016. godine zabilježen je porast broja biljnih proizvoda registriranih kao tradicionalni biljni lijekovi u Velikoj Britaniji (37% u usporedbi sa 7% u 2011. godini), što je vjerojatno posljedica usklađivanja tržišta biljnih proizvoda s Direktivom Europskog parlamenta 2004/24, koja preporuča da se biljni proizvodi registriraju kao lijekovi. Nadalje, uvođenje kategorije tradicionalnih biljnih lijekova dovelo je do povećanja informacija o sigurnom korištenju biljnih proizvoda (Upute o lijeku), dok oni proizvodi koji nisu registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi ne sadrže nikakve informacije o njihovoj sigurnoj upotrebi, kao što su interakcije i nuspojave lijekova (149).

Upute o biljnim proizvodima registriranima na njemačkom tržištu, izuzev lista ginka, nisu u potpunosti odgovarale propisima biljnih monografija EU. Biljni proizvodi ploda sikavice uključeni u ovo istraživanje bili su registrirani kao biljni lijekovi, a prema EU monografiji preporuča se registracija kao tradicionalni biljni lijek. Postoji mogućnost da je razlog nepodudaranja s propisima biljnih monografija EU nedovoljna regulacija tržišta biljnih lijekova u Njemačkoj. Prema tome, nacionalna agencija za lijekove trebala bi revidirati postojeće biljne proizvode te zakonski propisati, ukoliko je moguće, da se registriraju kao

tradicionalni biljni lijekovi. Nadalje, u Uputi o lijeku navedena je moguća interakcija ploda sikavice s amiodaronom, koja se ne navodi u biljnoj monografiji EU. Također, biljni proizvodi gospine trave te proizvod korijena ginsenga, koji se koristi kod simptoma umora i slabosti, trebali bi biti registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi. Nadalje, kod istog se proizvoda korijena ginsenga navodi interakcija s antikoagulansima te mogući utjecaj na glukozu u krvi, dok se u biljnoj monografiji EU navodi da interakcije nisu prijavljene.

Upute o lijekovima lista ginka u Hrvatskoj u potpunosti su usklađene s propisima EU monografija. Međutim, dva proizvoda ploda sikavice te jedan proizvod gospine trave, u Hrvatskoj registrirani kao biljni lijekovi, trebali bi biti registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi, kako bi bili u potpunosti usklađeni s propisima EU monografija. Postoji mogućnost da se tržište biljnih lijekova nije u potpunosti uskladilo s EU propisima jer je Hrvatska postala član EU u srpnju 2013. godine.

Upute o biljnim proizvodima registriranima tržištu u BiH većinom nisu usklađene s EU monografijama. Dva uključena proizvoda lista ginka u potpunosti su bila usklađena s EU monografijama, dok za ostala tri uključena proizvoda nije bio naveden zakonski propisan način registracije. Nadalje, svi proizvodi ploda sikavice u BiH, registrirani kao biljni lijekovi, trebali bi biti registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi. Također, biljni lijek zeleni gospine trave trebao bi biti registriran kao tradicionalni biljni lijek, a ne kao biljni lijek. Međutim, treba naglasiti da BiH nije država članica EU te postoji mogućnost da će u budućnosti uskladiti registraciju biljnih proizvoda s EU propisima. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da tržište biljnih proizvoda nije usklađeno s biljnim monografijama EU niti u državama članicama EU (Velika Britanija, Njemačka i Hrvatska), niti u državi koja nije član EU (BiH). Može se pretpostaviti da su uočene razlike u registraciji biljnih proizvoda te usklađivanju s biljnim monografijama EU posljedica različitih zdravstvenih sustava u promatranim državama. Primjerice, u Njemačkoj se navodi da se lijekovi gospine trave propisuju na recept, a pronađen

je i homeopatski pripravak, što govori u prilog dugogodišnjoj tradiciji korištenja biljnih proizvoda u Njemačkoj (148). Premda, treba naglasiti da se različiti zdravstveni sustavi (kao njemački koji pokriva troškove liječenja biljnim lijekovima) ne bi trebali pozivati na različite razine dokaza prilikom registracije biljnih lijekova te pripisivanje veće razine dokaza lijeku gospine trave u Njemačkoj nije opravdano.

Postoje određena ograničenja istraživanja o podudarnosti uputa o lijeku registriranih biljnih lijekova s podacima biljnih monografija EU. Prvo ograničenje je što su uključene samo četiri države, Velika Britanija, Njemačka, Hrvatska i BiH. Nadalje, odabrane su samo četiri biljke, ginko, sikavica, gospina trava i ginseng. Također, način pretraživanja korišten u ovome istraživanju ishodio je samo neke od registriranih biljnih proizvoda u navedenim državama te bi buduća istraživanja trebala uključivati sve registrirane proizvode na tržištu, kako bi se dobili pouzdani podaci o sigurnim i učinkovitim biljnim proizvodima na tržištu pojedine države. Nadalje, biljne monografije EU su preporuka za proizvođače biljnih proizvoda u EU te nisu kategorizirane kao „zlatni standard“ koji se može koristiti za procjenu sigurnosti i učinkovitosti biljnih proizvoda.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci koji proizlaze iz ovog istraživanja su sljedeći:

1. Studenti farmacije pokazali su više razine znanja o biljnim dodacima prehrani, u usporedbi sa studentima dentalne medicine i medicine.

2. Studenti farmacije i dentalne medicine, u odnosu na studente medicine, u manjem su broju koristili rezultate randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa i sustavnih pregleda kao izvor informacija o biljnim dodacima prehrani te im je potrebna dodatna edukacija o medicini utemeljenoj na dokazima.

3. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave biljnih lijekova zaprimljen je za biljke sabal palmu, bršljan i ginko.

4. Najčešći prijavitelji sumnji na nuspojave biljnih lijekova bili su ljekarnici, u usporedbi s liječnicima i pacijentima.

5. Upute o lijeku registriranih biljnih proizvoda lista ginka, ploda sikavice i zeleni gospine trave u Velikoj Britaniji u potpunosti su odgovarale propisima biljnih monografija EU.

6. U Njemačkoj, Hrvatskoj i BiH nisu svi biljni proizvodi lista ginka, ploda sikavice, zeleni gospine trave i korijena ginsenga registrirani na tržištu odgovarali propisima biljnih monografija EU, već je nekima pripisana viša razina dokaza, što ukazuje na problem nereguliranosti tržišta biljnih proizvoda.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Rastući trend tržišta biljnih proizvoda nije popraćen porastom njihove sigurnosti i učinkovitosti u pacijenata. Biljni lijekovi mogu uzrokovati nuspojave kao i konvencionalna terapija te je nužno da se prijavljuju sve sumnje na nuspojave ove skupine lijekova. Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti znanje o biljnim proizvodima u studenata farmacije, dentalne medicine i medicine te njihovo korištenje izvora informacija visoke razine dokaza. Također, istražene su učestalost i karakteristike prijava sumnji na nuspojave biljnih lijekova Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED-u) u razdoblju od 2008. do 2017. te raznolikost registracije biljnih proizvoda i uputa o lijeku za ginko, sikavicu, gospinu travu i ginseng u Velikoj Britaniji, Njemačkoj, Hrvatskoj te Bosni i Hercegovini

Metode: Istraživanje u studenata farmacije, medicine i dentalne medicine ustrojeno je kao anketno presječno istraživanje. Podaci o spontano prijavljenim sumnjama na nuspojave bezreceptnih i biljnih lijekova dobiveni su od strane HALMED-a te su analizirane obzirom na godinu prijave, prijavitelja, spol i dob pacijenta, ozbiljnost, djelatnu tvar, broj lijekova u istodobnoj primjeni i klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). Upute o lijeku registriranih biljnih lijekova u Velikoj Britaniji, Njemačkoj, Hrvatskoj te Bosni i Hercegovini uspoređene su s biljnim monografijama EU lista ginka, ploda sikavice, zeleni gospine trave i korijena ginsenga.

Rezultati: U istraživanju je sudjelovalo 506 studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu koji su ispunili anketni upitnik. U usporedbi sa studentima svih studijskih programa i svih godina studija, najvišu razinu znanja pokazali su studenti pete godine studija farmacije. U usporedbi sa studentima medicine (7%), studenti farmacije (3%) i dentalne medicine (2%) su u manjem broju koristili rezultate randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa kao izvor informacija o dodacima prehrani (p=0,045). Najveći je udio prijava sumnji na nuspojave biljnih lijekova zaprimljen u razdoblju od 2013. do 2017. godine, 73%. Kao i za ostale bezreceptne

lijekove, najveći su broj sumnji na nuspojave biljnih lijekova prijavili ljekarnici (42%). Upute o lijeku registriranih biljnih proizvoda lista ginka, ploda sikavice i zeleni gospine trave u Velikoj Britaniji su u potpunosti odgovarale propisima biljnih monografija EU dok u Njemačkoj, Hrvatskoj i BiH nisu svi biljni proizvodi lista ginka, ploda sikavice, zeleni gospine trave i korijena ginsenga registrirani na tržištu odgovarali propisima biljnih monografija EU.

Zaključci: Istraživanje je pokazalo da studenti farmacije imaju više razine znanja o biljnim proizvodima, u usporedbi sa studentima dentalne medicine i medicine. Međutim, u usporedbi sa studentima medicine, studenti farmacije rjeđe koriste rezultate randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa ili sustavnih pregleda, kao izvore informacija o biljnim proizvodima. Nadalje, unatoč nedostacima u edukaciji studenata farmacije, istraživanje je pokazalo da su ljekarnici najčešći prijavitelji sumnji na nuspojave biljnih lijekova u Hrvatskoj. Također, istraživanje je pokazalo kako su Upute o lijeku dostupne biljnim lijekovima u uključenim državama bile neusklađene s propisima biljnih monografija EU te kako su biljni proizvodi lista ginka, ploda sikavice, zeleni gospine trave i korijena ginsenga različito registrirani na tržištu. Rezultati svih istraživanja upućuju na zakonodavnu nereguliranost tržišta biljnih proizvoda koji su još nedovoljno istraženo područje sa znanstvenog aspekta.

8. SUMMARY

Objectives: The growing market of the herbal products is not accompanied with an increase in their safety and efficacy in patients. Furthermore, herbal products can cause adverse drug reactions as well as conventional therapy and it is necessary to report any suspected adverse drug reaction of this group of drugs. The aim of this research was to assess the knowledge of herbal products in pharmacy, dental and medical students, and their use of high-quality sources of information. Also, this study includes the number and characteristics of reports of suspected adverse reactions to herbal products to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) in the period from 2008 to 2017 and the diversity of herbal product registrations and Patient information leaflet for ginkgo, milk-thistle, St. John's wort and ginseng in Great Britain, Germany, Croatia and Bosnia and Herzegovina.

Methods: The research in students of pharmacy, dental medicine and medicine was organized as a cross-sectional survey study. Data on spontaneously reported suspected adverse reactions to over-the-counter and herbal products were obtained from HALMED and analyzed according to the year of report, reporter, sex and age of patient, severity, active substance, number of concomitant medications and System Organ Classes according to Medical dictionary for Regulatory Activities. The Patient information leaflet on the medicinal products of registered herbal medicines in United Kingdom, Germany, Croatia and Bosnia and Herzegovina were compared with herbal monographs of ginkgo leaf, milk-thistle fruit, St. John's wort and ginseng root.

Results: The study involved 506 students at the University of Split School of Medicine who completed the questionnaire. Compared to students of all study programs and all years of study, the highest level of knowledge was shown by fifth year pharmacy students. Compared to medical students (7%), pharmacy students (3%) and dental medicine students (2%) used the results of randomized controlled clinical trials less frequently as a source of information on dietary supplements (p=0.045). The largest share of reports of suspected adverse drug reactions

of herbal products was received in the period from 2013 to 2017, 73%. As for other over-the-counter drugs, the largest number of suspected adverse drug reactions of herbal products were reported by pharmacists (42%). The Patient information leaflet for the registered herbal products of ginkgo leaf, milk-thistle fruit and St. John's wort in the United Kingdom fully complied with the regulations of EU herbal monographs, while in Germany, Croatia and Bosnia and Herzegovina not all herbal products of ginkgo leaf, milk-thistle fruit, St. John's wort and ginseng root registered on the market were registered according to the regulations of EU herbal monographs.

Conclusions: This study has shown that pharmacy students have higher levels of knowledge about herbal products, compared to dental and medical students. However, compared to medical students, pharmacy students are less likely to use the results of randomized controlled clinical trials or systematic reviews as sources of information on herbal products. Furthermore, despite the shortcomings in the education of pharmacy students, the research showed that pharmacists are the most frequent reporters of suspected adverse drug reactions for herbal products in Croatia. Furthermore, the study has shown that the Patient information leaflet available in herbal products in the included countries was not in line with EU herbal monographs and that herbal products of ginkgo leaf, milk-thistle fruit, St. John's wort and ginseng root were differently registered on the market.

9. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima. Narodne novine NN 76/2013.
2. Pravilnik o dodacima prehrani. Narodne novine NN 126/2013.
3. Skeie G, Braaten T, Hjartaker A, Lentjes M, Amiano P, Jakszyn P i sur. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. Eur J Clin Nutr. 2009;63:226-38.
4. Europska komisija. Direktiva 2002/46/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 10. lipnja 2002. o usklađivanju zakona država članica u odnosu na dodatke prehrani. Službeni list Europske unije; 2002;183:51-7.
5. Marcus DM. Dietary supplements: What's in a name? What's in the bottle? Drug Test Anal. 2016;8:410-2.
6. Raynor DK, Dickinson R, Knapp P, Long AF, Nicolson DJ. Buyer beware? Does the information provided with herbal products available over the counter enable safe use? BMC Med. 2011;9:94.
7. Europska komisija. Direktiva 2004/24/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o izmjeni Direktive 2001/83/EZ o zakoniku Zajednice koji se odnosi na lijekove za humanu primjenu u pogledu tradicionalnih biljnih lijekova. Službeni list Europske unije; 2004;136:85-90.
8. Bhagavathula AS, Elnour AA, Shehab A. Pharmacovigilance on sexual enhancing herbal supplements. Saudi Pharm J. 2016;24:115-8.
9. Dastjerdi AG, Akhgari M, Kamali A, Mousavi Z. Principal component analysis of synthetic adulterants in herbal supplements advertised as weight loss drugs. Complement Ther Clin Pract. 2018;31:236-41.
10. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). [Internet] Baza lijekova. [pristupljeno 11. veljače 2020.]; Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/.

11. Desai K, Chewning B, Mott D. Health care use amongst online buyers of medications and vitamins. Res Social Adm Pharm. 2015;11(6):844-58.

12. Fittler A, Vida RG, Kaplar M, Botz L. Consumers Turning to the Internet Pharmacy Market: Cross-Sectional Study on the Frequency and Attitudes of Hungarian Patients Purchasing Medications Online. J Med Internet Res. 2018;20:11115.

13. Hall N, Wilkes S, Sherwood J. Internet-based pharmacy and centralised dispensing: an exploratory mixed-methods study of the views of family practice staff. Int J Pharm Pract. 2020;28(1):56-65.

14. Bukic J, Rusic D, Mas P, Karabatic D, Bozic J, Seselja Perisin A i sur. Analysis of spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions for non-analgesic over-the-counter drugs from 2008 to 2017. BMC Pharmacol Toxicol. 2019;20(1):60.

15. Gabay M, Smith JA, Chavez ML, Goldwire M, Walker S, Coon SA i sur. White Paper on Natural Products. Pharmacotherapy. 2017;37(1):1-15.

16. Le TQ, Smith L, Harnett J. A systematic review - Biologically-based complementary medicine use by people living with cancer - is a more clearly defined role for the pharmacist required? Res Social Adm Pharm. 2017;13(6):1037-44.

17. Baudischova L, Straznicka J, Pokladnikova J, Jahodar L. The quality of information on the internet relating to top-selling dietary supplements in the Czech Republic. Int J Clin Pharm. 2018;40(1):183-9.

18. Abdulla NM, Adam B, Blair I, Oulhaj A. Heavy metal content of herbal health supplement products in Dubai - UAE: a cross-sectional study. BMC Complement Altern Med. 2019;19(1):276.

19. Brodziak-Dopierala B, Fischer A, Szczelina W, Stojko J. The Content of Mercury in Herbal Dietary Supplements. Biol Trace Elem Res. 2018;185(1):236-43.

20. Dlugaszewska J, Ratajczak M, Kaminska D, Gajecka M. Are dietary supplements containing plant-derived ingredients safe microbiologically? Saudi Pharm J. 2019;27(2):240-5.

21. Prinsloo G, Steffens F, Vervoort J, Rietjens I. Risk assessment of herbal supplements containing ingredients that are genotoxic and carcinogenic. Crit Rev Toxicol. 2019;49(7):567-79.

22. Zhang HM, Zhao XH, Sun ZH, Li GC, Liu GC, Sun LR i sur. Recognition of the toxicity of aristolochic acid. J Clin Pharm Ther. 2019;44(2):157-62.

23. Andrade RJ, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Garcia-Cortes M, Lucena MI. Hepatic Damage by Natural Remedies. Semin Liver Dis. 2018;38(1):21-40.

24. Hudson A, Lopez E, Almalki AJ, Roe AL, Calderon AI. A Review of the Toxicity of Compounds Found in Herbal Dietary Supplements. Planta Med. 2018;84(9-10):613-26.

25. Czigle S, Toth J, Jedlinszki N, Haznagy-Radnai E, Csupor D, Tekelova D. Ginkgo biloba Food Supplements on the European Market - Adulteration Patterns Revealed by Quality Control of Selected Samples. Planta Med. 2018;84(6-07):475-82.

26. Pawar RS, Handy SM, Cheng R, Shyong N, Grundel E. Assessment of the Authenticity of Herbal Dietary Supplements: Comparison of Chemical and DNA Barcoding Methods. Planta Med. 2017;83(11):921-36.

27. Ichim MC. The DNA-Based Authentication of Commercial Herbal Products Reveals Their Globally Widespread Adulteration. Front Pharmacol. 2019;10:1227.

28. Czepielewska E, Makarewicz-Wujec M, Rozewski F, Wojtasik E, Kozlowska-Wojciechowska M. Drug adulteration of food supplements: A threat to public health in the European Union? Regul Toxicol Pharmacol. 2018;97:98-102.

29. Pawar RS, Grundel E. Overview of regulation of dietary supplements in the USA and issues of adulteration with phenethylamines (PEAs). Drug Test Anal. 2017;9(3):500-17.

30. Food and Drug Administration, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. Dietary supplements containing ephedrine alkaloids adulterated because they present an unreasonable risk; final rule. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2004;18(3):95-107.

31. Krivohlavek A, Zuntar I, Ivesic M, Mandic Andacic I, Sikic S, Vrebcevic M. Sibutramine in slimming food supplements on the Croatian market determined by validated high-pressure liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry method. J Food Nutr Res-Slov. 2016:1-7.

32. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP i sur. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010;363(10):905-17.

33. Gouws C, Hamman JH. What are the dangers of drug interactions with herbal medicines? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020:1-3.

34. Hlengwa N, Muller CJF, Basson AK, Bowles S, Louw J, Awortwe C. Herbal supplements interactions with oral oestrogen-based contraceptive metabolism and transport. Phytother Res. 2020. doi: 10.1002/ptr.6623.

35. Fasinu PS, Rapp GK. Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs-A Focus on Clinically Significant Findings. Front Oncol. 2019;9:1356.

36. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. Ann Pharmacother. 2010;44(5):926-8.

37. van Erp NP, Baker SD, Zhao M, Rudek MA, Guchelaar HJ, Nortier JW i sur. Effect of milk thistle (Silybum marianum) on the pharmacokinetics of irinotecan. Clin Cancer Res. 2005;11(21):7800-6.

38. Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. J Natl Cancer Inst. 2002;94(16):1247-9.

39. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2004;76(4):323-9.

40. Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, Meyer Zu Schwabedissen HE. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. Br J Pharmacol. 2020;177(6):1212-26.

41. Brantley SJ, Argikar AA, Lin YS, Nagar S, Paine MF. Herb-drug interactions: challenges and opportunities for improved predictions. Drug Metab Dispos. 2014;42(3):301-17.

42. Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74(6):819-32.

43. Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J, Drewelow B, Siegmund W, Hippius M i sur. Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(2):125-37.

44. Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004;13(7):483-7.

45. Pacurariu AC, Coloma PM, van Haren A, Genov G, Sturkenboom MC, Straus SM. A description of signals during the first 18 months of the EMA pharmacovigilance risk assessment committee. Drug Saf. 2014;37(12):1059-66.

46. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385-96.

47. Kopecna E, Descikova V, Vlcek J, Mlada J. Adverse drug reaction reporting in the Czech Republic 2005-2009. Int J Clin Pharm. 2011;33(4):683-9.

48. Dragoeva AP, Koleva VP, Nanova ZD, Koynova TV, Jordanova PK. A study on current status of herbal utilization in Bulgaria: Part 1 - Application of herbal medicines. Sci Res Essays. 2015;10(5):168-76.

49. Koleva V, Dragoeva A, Stoyanova Z, Koynova T. A study on current status of herbal utilization in Bulgaria. Part 2: Safety concerns. J Ethnopharmacol. 2016;183:123-7.

50. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. Front Pharmacol. 2014;4:177.

51. Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies. Phytother Res. 2016;30(5):691-700.

52. Gromek K, Drumond N, Simas P. Pharmacovigilance of herbal medicines. Int J Risk Saf Med. 2015;27(2):55-65.

53. Svjetska Zdravstvena Organizacija [Internet]. Smjernice za praćenje sigurnosti biljnih lijekova unutar sustava farmakovigilancije. [pristupljeno 11. veljače 2020.]; Dostupno na: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43034.

54. Abdel-Tawab M. Do We Need Plant Food Supplements? A Critical Examination of Quality, Safety, Efficacy, and Necessity for a New Regulatory Framework. Planta Med. 2018;84(6-07):372-93.

55. Ministarstvo zdravstva RH. [Internet] Zdravstvene tvrdnje [pristupljeno 19. srpnja 2020.]; Dostupno na: https://zdravlje.gov.hr/ministarstvo-

zdravlja/djelokrug/uprava-za-unaprjedjenje-zdravlja-710/hrana/zdravstvene-tvrdnje/733.

56. Claeson P. Requirements on efficacy of herbal medicinal products. J Ethnopharmacol. 2014;158:463-6.

57. Qu L, Zou W, Wang Y, Wang M. European regulation model for herbal medicine: The assessment of the EU monograph and the safety and efficacy evaluation in marketing authorization or registration in Member States. Phytomedicine. 2018;42:219-25.

58. Europska Agencija za lijekove. [Internet]. Biljne monografije Europske unije [pristupljeno 18. veljače 2020.]; Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal/field_ema_herb_outcome/european-union-herbal-monograph-254.

59. Europska Agencija za lijekove. [Internet]. Biljne monografije i liste Europske unije [pristupljeno 20. srpnja 2020.]; Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union-monographs-list-entries

60. Stanojevic-Ristic Z, Stevic S, Rasic J, Valjarevic D, Dejanovic M, Valjarevic A. Influence of pharmacological education on perceptions, attitudes and use of dietary supplements by medical students. BMC Complement Altern Med. 2017;17(1):527.

61. Karpa K. Development and implementation of an herbal and natural product elective in undergraduate medical education. BMC Complement Altern Med. 2012;12:57.

62. Diaz-Cruz ES, Bolten BC. An elective course to enhance students' knowledge and confidence in natural products. Currents in Pharmacy Teaching and Learning. 2016;8(5):688-97.

63. Linger RS. Design and Implementation of an Elective on the Ethnopharmacology of Appalachia for the PharmD Curriculum. Am J Pharm Educ. 2017;81(10):6100.

64. Geldenhuys WJ, Cudnik ML, Krinsky DL, Darvesh AS. Evolution of a Natural Products and Nutraceuticals Course in the Pharmacy Curriculum. Am J Pharm Educ. 2015;79(6):82.

65. Axon DR, Vanova J, Edel C, Slack M. Dietary Supplement Use, Knowledge, and Perceptions Among Student Pharmacists. Am J Pharm Educ. 2017;81(5):92.

66. Steenfeldt L, Hughes J. An evidence-based course in complementary medicines. Am J Pharm Educ. 2012;76(10):200.

67. Shah B, Siganga W, Mallya U, Shah S. Pharmacy student perspectives on classroom education about herbal supplements. Am J Pharm Educ. 2005;69(5).

68. Kemper KJ, Gardiner P, Gobble J, Woods C. Expertise about herbs and dietary supplements among diverse health professionals. BMC Complement Altern Med. 2006;6:15.

69. Kostka-Rokosz, MD, Camiel, LD, Tataronis, G, Steinberg, M, McCloskey, WW. Use of vitamins, minerals, herbs,and supplements among pharmacy and nursing students: Why educators should consider factors influencing students' choices. Curr Pharm Teach Learn. 2015;7(4):427-33.

70. Kennedy J. Herb and supplement use in the US adult population. Clin Ther. 2005;27(11):1847-58.

71. Wu CH, Wang CC, Kennedy J. Changes in herb and dietary supplement use in the U.S. adult population: a comparison of the 2002 and 2007 National Health Interview Surveys. Clin Ther. 2011;33(11):1749-58.

72. 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(24):2867-78.

73. National Center for Health Statistics. [Internet]. National Health Interview Survey (NHIS): Adult alternative health/complementary and alternative medicine. [pristupljeno 5. veljače 2020.]; Dostupno na: ftp://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/Survey_Questionnaires/NHIS/2007/English/.

74. Phillips J, Lam C, Palmisano L. Analysis of the accuracy and readability of herbal supplement information on Wikipedia. J Am Pharm Assoc (2003). 2014;54(4):406-14.

75. Owens C, Baergen R, Puckett D. Online sources of herbal product information. Am J Med. 2014;127(2):109-15.

76. Herrera Comoglio R. Undergraduate and postgraduate pharmacovigilance education: A proposal for appropriate curriculum content. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(4):779-90.

77. Hartman J, Harmark L, van Puijenbroek E. A global view of undergraduate education in pharmacovigilance. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(7):891-9.

78. Reumerman M, Tichelaar J, Piersma B, Richir MC, van Agtmael MA. Urgent need to modernize pharmacovigilance education in healthcare curricula: review of the literature. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74(10):1235-48.

79. Schutte T, Tichelaar J, Reumerman MO, van Eekeren R, Rolfes L, van Puijenbroek EP i sur. Feasibility and Educational Value of a Student-Run Pharmacovigilance Programme: A Prospective Cohort Study. Drug Saf. 2017;40(5):409-18.

80. Gossell-Williams M, Paul T. Introducing medical students to pharmacovigilance through a Basic Research Skills Special Study Module. Int J Risk Saf Med. 2020;31(2):81-7.

81. Bukic J, Rusic D, Perisin AS, Leskur D, Mestrović A, Modun D. Development and implementation of objective structured clinical examination (OSCE) at the Split School of Medicine pharmacy studies. Farm Glas. 2018;74(2):97-108.

82. Francis J, Abraham S. Clinical pharmacists: Bridging the gap between patients and physicians. Saudi Pharm J. 2014;22(6):600-2.

83. Boon H, Hirschkorn K, Griener G, Cali M. The ethics of dietary supplements and natural health products in pharmacy practice: a systematic documentary analysis. Int J Pharm Pract. 2009;17(1):31-8.

84. Jove AM, Fernandez A, Hughes C, Guillen-Sola M, Rovira M, Rubio-Valera M. Perceptions of collaboration between general practitioners and community pharmacists: findings from a qualitative study based in Spain. J Interprof Care. 2014;28(4):352-7.

85. Foley H, Steel A, Cramer H, Wardle J, Adams J. Disclosure of complementary medicine use to medical providers: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2019;9(1):1573.

86. Ung COL, Harnett J, Hu H. Development of a strategic model for integrating complementary medicines into professional pharmacy practice. Research in Social & Administrative Pharmacy. 2018;14(7):663-72.

87. Harnett JE, Ung COL, Hu H, Sultani M, Desselle SP. Advancing the pharmacist's role in promoting the appropriate and safe use of dietary supplements. Complement Ther Med. 2019;44:174-81.

88. Ung COL, Harnett J, Hu H. Community pharmacist's responsibilities with regards to traditional medicine/complementary medicine products: A systematic literature review. Research in Social & Administrative Pharmacy. 2017;13(4):686-716.

89. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). [Internet] Izvješća o nuspojavama. [pristupljeno 15. veljače 2020.]; Dostupno na: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Izvjesca-o-nuspojavama/.

90. Europska Agencija za lijekove. [Internet]. Biljna monografija lista ginka [pristupljeno 5. ožujka 2020.]; Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/ginkgo-folium.

91. Europska Agencija za lijekove. [Internet]. Biljna monografija ploda sikavice [pristupljeno 5. ožujka 2020.]; Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/silybi-mariani-fructus.

92. Europska Agencija za lijekove. [Internet]. Biljna monografija zeleni gospine trave [pristupljeno 5. ožujka 2020.]; Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/hyperici-herba.

93. Europska Agencija za lijekove. [Internet]. Biljna monografija korijena ginsenga [pristupljeno 5. ožujka 2020.]; Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/ginseng-radix.

94. Agencija za kontrolu lijekova i zdravstvenih proizvoda u Velikoj Britaniji. [Internet]. Baza lijekova [pristupljeno 9. ožujka 2020.]; Dostupno na: https://products.mhra.gov.uk/.

95. Fachinformation. [Internet]. Baza lijekova [pristupljeno 10. ožujka 2020.]; Dostupno na: https://www.fachinfo.de/.

96. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBiH). [Internet]. Baza lijekova [pristupljeno 10. ožujka 2020.]; Dostupno na: http://lijekovi.almbih.gov.ba:8090/SpisakLijekova.aspx.

97. Kobayashi E, Sato Y, Umegaki K, Chiba T. The Prevalence of Dietary Supplement Use among College Students: A Nationwide Survey in Japan. Nutrients. 2017;9(11).

98. Zezelj SP, Tomljanovic A, Jovanovic GK, Kresic G, Peloza OC, Dragas-Zubalj N i sur. Prevalence, Knowledge and Attitudes Concerning Dietary Supplements among a Student Population in Croatia. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(6).

99. Liu H, Yang Y, Xu D, Xia H, Pan D, Wang S i sur. Investigation and Comparison of Nutritional Supplement Use, Knowledge, and Attitudes in Medical and Non-Medical Students in China. Nutrients. 2018;10(11).

100. Choi J. The Association Between Health Conditions, Consciousness, Involvement, and Knowledge and Dietary Supplement Intake among University Students in South Korea. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(20).

101. Camiel LD, Kostka-Rokosz MD, Medeiros E. Pharmacy students' experience and comfort with herb/dietary supplement (HDS) questions and information resources in the work setting. Currents in Pharmacy Teaching and Learning. 2013;5(3):213-7.

102. Templeman K, Robinson A, McKenna L. Student identification of the need for complementary medicine education in Australian medical curricula: a constructivist grounded theory approach. Complement Ther Med. 2015;23(2):257-64.

103. Templeman K, Robinson A, McKenna L. Integrating complementary medicine literacy education into Australian medical curricula: Student-identified techniques

and strategies for implementation. Complement Ther Clin Pract. 2015;21(4):238-46.

104. Balajic K, Barac-Latas V, Drenjancevic I, Ostojic M, Fabijanic D, Puljak L. Influence of a vertical subject on research in biomedicine and activities of The Cochrane Collaboration branch on medical students' knowledge and attitudes toward evidence-based medicine. Croat Med J. 2012;53(4):367-73.

105. Glamoclija U, Tubic B, Kondza M, Zolak A, Grubisa N. Adverse drug reaction reporting and development of pharmacovigilance systems in Bosnia and Herzegovina, Croatia, Serbia, and Montenegro: a retrospective pharmacoepidemiological study. Croat Med J. 2018;59(3):124-31.

106. Sunara P, Krnic D, Puljak L. Adverse drug reactions of non-opioid and opioid analgesics reported to Croatian national authority from 2007 to 2014. Acta Med Acad. 2017;46(2):94-104.

107. Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J, Rottenkolber D, Farker K, Drewelow B i sur. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. Drug Saf. 2014;37(4):225-35.

108. Barrenberg E, Garbe E. Use of over-the-counter (OTC) drugs and perceptions of OTC drug safety among German adults. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(11):1389-96.

109. Rolfes L, van Hunsel F, Taxis K, van Puijenbroek E. The Impact of Experiencing Adverse Drug Reactions on the Patient's Quality of Life: A Retrospective Cross-Sectional Study in the Netherlands. Drug Saf. 2016;39(8):769-76.

110. Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. Drug Saf. 2011;34(5):415-28.

111. Schoenewald S, Ross S, Bloom L, Shah M, Lynch J, Lin CL i sur. New insights into root causes of pediatric accidental unsupervised ingestions of over-the-counter medications. Clin Toxicol (Phila). 2013;51(10):930-6.

112. Bosse N, Machado M, Mistry A. Efficacy of an over-the-counter intervention follow-up program in community pharmacies. J Am Pharm Assoc (2003). 2012;52(4):535-40.

113. Wazaify M, Hughes CM, McElnay JC. The implementation of a harm minimisation model for the identification and treatment of over-the-counter drug misuse and abuse in community pharmacies in Northern Ireland. Patient Educ Couns. 2006;64(1-3):136-41.

114. Kim HJ, Yang YM, Choi EJ. Use patterns of over-the-counter (OTC) medications and perspectives on OTC medications among Korean adult patients with chronic diseases: gender and age differences. Patient Prefer Adherence. 2018;12:1597-606.

115. Bell J, Dziekan G, Pollack C, Mahachai V. Self-Care in the Twenty First Century: A Vital Role for the Pharmacist. Adv Ther. 2016;33(10):1691-703.

116. Seubert LJ, Whitelaw K, Hattingh L, Watson MC, Clifford RM. Interventions to enhance effective communication during over-the-counter consultations in the community pharmacy setting: A systematic review. Res Social Adm Pharm. 2018;14(11):979-88.

117. Indermitte J, Reber D, Beutler M, Bruppacher R, Hersberger KE. Prevalence and patient awareness of selected potential drug interactions with self-medication. J Clin Pharm Ther. 2007;32(2):149-59.

118. Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2002;11(8):647-50.

119. Rosli R, Ming LC, Abd Aziz N, Manan MM. A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients. PLoS One. 2016;11(6):0155385.

120. Abu Farha R, Abu Hammour K, Rizik M, Aljanabi R, Alsakran L. Effect of educational intervention on healthcare providers knowledge and perception towards pharmacovigilance: A tertiary teaching hospital experience. Saudi Pharm J. 2018;26(5):611-6.

121. Yu YM, Lee E. Enhanced knowledge of spontaneous reporting with structured educational programs in Korean community pharmacists: a cross-sectional study. BMC Med Educ. 2017;17(1):95.

122. Opadeyi AO, Fourrier-Reglat A, Isah AO. Educational intervention to improve the knowledge, attitude and practice of healthcare professionals regarding pharmacovigilance in South-South Nigeria. Ther Adv Drug Saf. 2019. doi: 10.1177/2042098618816279.

123. van Eekeren R, Rolfes L, Koster AS, Magro L, Parthasarathi G, Ramimmy H i sur. What Future Healthcare Professionals Need to Know About Pharmacovigilance: Introduction of the WHO PV Core Curriculum for University Teaching with Focus on Clinical Aspects. Drug Saf. 2018;41(11):1003-11.

124. Arabyat RM, Martinez AS, Nusair MB. Adverse drug event reporting by pharmacists: a systematic literature review. J Pharm Health Serv Res. 2019;1:5-23.

125. Oosterhuis I, Taavola H, Tregunno PM, Mas P, Gama S, Newbould V i sur. Characteristics, Quality and Contribution to Signal Detection of Spontaneous

Reports of Adverse Drug Reactions Via the WEB-RADR Mobile Application: A Descriptive Cross-Sectional Study. Drug Saf. 2018;41(10):969-78.

126. Gavronski M, Volmer D. Safety concerns in simultaneous use of prescription and 'over-the-counter' medicines- results of patient survey in Estonia. Springerplus. 2014;3:143.

127. Wawruch M, Kuzelova M, Foltanova T, Ondriasova E, Luha J, Dukat A i sur. Characteristics of elderly patients who consider over-the-counter medications as safe. Int J Clin Pharm. 2013;35(1):121-8.

128. Cybulski M, Cybulski L, Krajewska-Kulak E, Orzechowska M, Cwalina U. Preferences and attitudes of older adults of Bialystok, Poland toward the use of over-the-counter drugs. Clin Interv Aging. 2018;13:623-32.

129. Eickhoff C, Hammerlein A, Griese N, Schulz M. Nature and frequency of drug-related problems in self-medication (over-the-counter drugs) in daily community pharmacy practice in Germany. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(3):254-60.

130. Pravilnik o uvjetima za davanje dozvole specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima. Narodne novine NN 122/2014.

131. Stosic R, Dunagan F, Palmer H, Fowler T, Adams I. Responsible self-medication: perceived risks and benefits of over-the-counter analgesic use. Int J Pharm Pract. 2011;19(4):236-45.

132. van Hunsel F, van de Koppel S, Skalli S, Kuemmerle A, Teng L, Wang JB i sur. Analysis of Hepatobiliary Disorder Reports Associated With the Use of Herbal Medicines in the Global Suspected ADR Database Vigibase. Front Pharmacol. 2019;10:1326.

133. Svedlund E, Larsson M, Hagerkvist R. Spontaneously Reported Adverse Reactions for Herbal Medicinal Products and Natural Remedies in Sweden 2007-15: Report

from the Medical Products Agency. Drugs Real World Outcomes. 2017;4(2):119-25.

134. Europska Agencija za lijekove. [Internet]. Finalno izvješće o procjeni lista ginka [pristupljeno 25. srpnja 2020.]; Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf.

135. Europska Agencija za lijekove. [Internet]. Finalna lista literature za procjenu lista ginka [pristupljeno 25. srpnja 2020.]; Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-references/final-list-references supporting-assessment-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf.

136. Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. J Psychiatr Res. 2012;46(6):716-23.

137. Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761® in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. Pharmacopsychiatry. 2012;45(2):41-6.

138. Napryeyenko O, Borzenko I. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Arzneimittelforschung. 2007;57(1):4-11.

139. Scripnikov A, Khomenko A, Napryeyenko O. Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomised controlled trial. Wien Med Wochenschr. 2007;157(13-14):295-300.

140. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD003120.

141. Wang J, Zhou S, Bronks R, Graham J, Myers S. Supervised exercise training combined with ginkgo biloba treatment for patients with peripheral arterial disease. Clin Rehabil. 2007;21(7):579-86.

142. Rejali D, Sivakumar A, Balaji N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2004;29(3):226-31.

143. Hilton MP, Stuart EL. Ginkgo biloba for tinnitus (Review). Cochrane Database of Syst Rev. 2010(3):CD003852.

144. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Stokmans RA, Broos PP i sur. Ginkgo biloba for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD006888.

145. Europska Agencija za lijekove. [Internet]. Finalna lista literature za procjenu ploda sikavice [pristupljeno 25. srpnja 2020.]; Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-references/final-list-references-supporting-assessment-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf.

146. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):CD003620.

147. Europska Agencija za lijekove. [Internet]. Finalna lista literature za procjenu zeleni gospine trave [pristupljeno 25. srpnja 2020.]; Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-references/final-list-references-supporting-assessment-report-hyperici-herba-hypericum-perforatum-l-herba-st_en.pdf.

148. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev. 2008(4):CD000448.

149. Dickinson R, Kennedy MC, Raynor DK, Knapp P, Thomas M, Adami E. What has been the impact of the Traditional Herbal Registration (THR) scheme in the UK on information provided with herbal products bought over the counter? BMC Complement Altern Med. 2019;19(1):85.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Josipa Bukić

Datum i mjesto rođenja: 15. srpnja 1989., Osijek

Državljanstvo: hrvatsko

E-mail: jbukic@mefst.hr

Obrazovanje

2017. – danas poslijediplomski doktorski studij "Translacijska istraživanja u biomedicini"

2008.-2013. Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; magistar farmacije

Zaposlenje

2016.-danas Asistent na Katedri za farmaciju

2013.-2016. Ljekarnik u Ljekarni Osijek

Nastava Studij Farmacija:

Klinička farmacija

Farmakopeja

Farmaceutski oblici

Magistralni pripravci

Fitoterapija

Publikacije

1. Bukic J, Rusic D, Mas P, Karabatic D, Bozic J, Seselja Perisin A i sur. Analysis of spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions for non-analgesic over-the-counter drugs from 2008 to 2017. BMC Pharmacol Toxicol. 2019;20(1):60.

2. Jukic I, Rusic D, Vukovic J, Zivkovic PM, Bukic J, Leskur D i sur. Correlation of registered drug packs with Maastricht V/Florence Consensus Report and national treatment guidelines for management of Helicobacter pylori infection. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020;126(3):212-25.

3. Rusic D, Bozic J, Bukic J, Seselja Perisin A, Leskur D, Modun D, Tomic S. Evaluation of accordance of antibiotics package size with recommended treatment duration of guidelines for sore throat and urinary tract infections. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8:30.

4. Leskur D, Bukić J, Petrić A, Zekan L, Rušić D, Šešelja Perišin A i sur. Anatomical site differences of sodium lauryl sulfate-induced irritation: randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2019;181(1):175-85.

5. Bukic J, Rusic D, Bozic J, Zekan L, Leskur D, Seselja Perisin A i sur. Differences among health care students' attitudes, knowledge and use of dietary supplements: a cross-sectional study. Complement Ther Med. 2018;41:35-40.

6. Seselja Perisin A, Mestrovic A, Bozic J, Kacic J, Bukic J, Leskur D i sur. Interprofessional pharmacotherapy workshop: intervention to improve health professionals' and students' attitudes towards collaboration between physicians and pharmacists. J Interprof Care. 2019;33(5):456-63.

7. Rusic D, Bozic J, Vilovic M, Bukic J, Zivkovic PM, Leskur D i sur. Attitudes and Knowledge Regarding Antimicrobial Use and Resistance Among Pharmacy and Medical Students at the University of Split, Croatia. Microb Drug Resist. 2018. doi: 10.1089/mdr.2018.0010.

Veći broj posterskih izlaganja.

Članstva:

Hrvatsko društvo farmakologa (2017.-danas)

Hrvatska ljekarnička komora (2014.-danas)

11. PRIVICI

11.1. Anketa za studente

Anketa br.

Anketa o korištenju, znanju i stavovima o dodacima prehrani*

Ova anketa će procijeniti znanja, stavove i korištenje dodataka prehrani kod studenata dentalne medicine, medicine i farmacije, kao i njihovu percepciju kvalitete obrazovanja o istima. Vaše sudjelovanje u ovom istraživanju je u potpunosti dobrovoljno. Imate pravo prekinuti svoje sudjelovanje u bilo kojem trenutku bez kazne. Vaši odgovori će biti anonimni i dostupni samo voditeljima istraživanja. Ispunjavanje ove ankete će poslužiti kao vaš pristanak na sudjelovanje u ovom istraživanju.

Za ispunjavanje ankete će vam trebati oko 15 minuta. Molimo anketu popunite samo jednom i odgovorite na sva pitanja. Razumijemo da ćete možda poželjeti "potražiti odgovore", ali nemojte koristiti reference i iskreno odgovorite najbolje što možete.

1-Spol M Ž

2-Godina rođenja _____

3-Fakultet Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

4-Studij Farmacija Dentalna medicina Medicina

5-Godina studija 1. 2. 3. 4. 5. 6.

6-Radi li barem jedan član Vaše obitelji u zdravstvenom sektoru? DA NE

7-Patite li od kakve kronične bolesti DA NE

8-Uspjeh na studiju Izvrstan (5) Vrlo dobar (4) Dobar (3) Dovoljan (2)

* biljni i ostali dodaci prehrani kojima glavnu komponentu **ne čine** vitamini ili minerali

A - upitnik: Korištenje

U ovome se odjeljku ispituje o korištenju biljnih i ostalih dodataka prehrani. Ljudi uzimaju biljne i ostale
ne vitaminske dodatke prehrani zbog različitih razloga. Pod biljni dodaci prehrani se smatraju biljke u obliku tableta ili kapsula koje su deklarirane kao dodaci prehrani. Ovo NE uključuje biljni ili zeleni čaj.

1. Za svaki od navedenih dodataka navedite jeste li ih ikada koristili, jeste li koristili u zadnjih 30 dana i jeste li koristili prošle godine, stavljajući oznaku X na primjereno mjesto. Pod ostalo navedite ukoliko ste koristili neke druge dodatke koji nisu navedeni u tablici (primjerice Valeriana, lecitin, propolis i dr.),

	Jeste li ikada koristili?	Jeste li koristili u zadnjih 30 dana?	Jeste li koristili u zadnjih godinu dana?
Riblje ulje/Omega3			
Glukozamin			
Rudbekija (Echinacea)			
Laneno ulje ili kapsule			
Kondroitin			
Ginseng			
Češnjak (Allium sativum)			
Ginkgo biloba			
Koenzim Q_{10}			
Vlakna ili Psyllium			
Sabal palma			
Brusnica (Vaccinium)			
Tablete zelenog čaja			
Sojini dodaci/izoflavoni			
Gospina trava (Hypericum)			
Ostalo:			

2. Ako ste uzimali neke od navedenih preparata odaberite razlog zbog kojeg ste ih uzimali. Odaberite sve koji odgovaraju:

- o Receptni ili OTC lijekovi su bili preskupi
- o Za ublažavanje simptoma ili izlječenje određene bolesti ili zdravstvenih problema
- o Za prevenciju bolesti
- o Za poboljšanje fizičkih sposobnosti
- o Za poboljšanje sportskih sposobnosti
- o Za poboljšanje funkcije imunološkog sustava
- o Za poboljšanje seksualne funkcije
- o Za poboljšanje mentalne sposobnosti i pamćenja
- o Zato što medicinski postupci nisu pomogli
- o Zato što su medicinski postupci bili preskupi
- o Preporuka zdravstvenog djelatnika (liječnika, ljekarnika)
- o Preporuka obitelji, prijatelja ili drugih
- o Ostalo (navesti): _____

3. Ako ste koristili dodatke prehrani, prepoznajte stanje zbog kojeg ste ih koristili, navedite koji ste preparat koristili te je li se pokazao učinkovitim ili ne (napisati da ili ne).

Medicinsko stanje	Korišteni dodatak prehrani	Učinkovit	Neučinkovit
Prehlada, bronhitis			
Probavne smetnje			
Artritis, giht, lupus			
Bolovi u zglobovima			
Anksioznost/depresija			
Nesanica			
Bolovi u leđima			
Migrena			
Ostalo (navesti) :			

4. Jeste li iskusili nuspojavu tijekom ili nakon korištenja dodataka prehrani?
    - da
    - ne

Ako da, navesti naziv i nuspojavu.

Dodatak prehrani: _____ Nuspojava: _____

5. Jeste li kontaktirali liječnika ili ljekarnika zbog nastale nuspojave?
    - da
    - ne
    - ne znam

6. Jeste li zatražili hitnu službu/javili se na hitni prijem zbog nastale nuspojave?
    - da
    - ne
    - ne znam

7. Biste li preporučili bilo koji od pripravaka iz prvog pitanja prijateljima ili obitelji?
    - da
    - ne

    Ako da navesti koji i zašto:

    _____

8. Biste li preporučili bilo koji od pripravaka iz prvog pitanja Vašim pacijentima?
    - da
    - ne

9. Ako nikada niste koristili niti jedan dodatak prehrani odaberite niže navedene razloge. Ako ste koristili, idite na iduće pitanje.
    - nisam nikada čuo/la ništa o navedenim pripravcima, ne znam puno o njima
    - nisam nikada razmišljao da koristim navedene pripravke

- bez razloga
- nisam nikada trebao neki pripravak
- ne vjerujem u njihovu učinkovitost, ne djeluju
- preskupi su
- nisu sigurni za upotrebu
- zdravstveni djelatnik mi je rekao da ih ne koristim
- medicinska znanost nije dokazala da djeluju
- ostalo: _____

B – upitnik: Znanja

10. Koje izvore informacija koristite kako biste utvrdili trebate li koristiti određeni (biljni) dodatak prehrani?
    - Informacije na pakiranju proizvoda
    - Časopise
    - Edukacijske programe
    - Udžbenike
    - Baze podataka (MEDLINE, PUBMED i sl.)
    - Materijale s nastave
    - Konzultacije s liječnikom ili ljekarnikom
    - Rezultate Randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa (RCT)
    - Rezultate Sustavnih pregleda ili meta-analize
    - Nacionalne agencije za lijekove
    - ostalo (navesti): _____

11. Agencije za lijekove zahtijevaju da dodaci prehrani moraju biti dokazano sigurni i učinkoviti prije stavljanja na tržište.

    - Točno
    - Netočno
    - Ne znam

12. Agencije za lijekove moraju pratiti sigurnost dodataka prehrani jednom kada su na tržištu.
    - Točno
    - Netočno
    - Ne znam

13. Povežite moguće nuspojave s pripadajućim biljnim pripravkom.

___Ephedra a) promjene raspoloženja, alergijske reakcije

___Ginkgo biloba b) aritmije, infarkt miokarda

___Gosipina trava c) krvarenje

___Echinacea d) mučnina, povraćanje, dijareja, anoreksija

14. Povežite dodatak prehrani s njegovim pretpostavljenim učinkom.

___Riblje ulje a) depresija

___Ginkgo biloba b) energija

___Glukozamin c) bolesti prostate

___Sabal palma d) protuupalno

___Ephedra e) zdravlje srca

___Đumbir f) gubitak kilograma

___Ginseng g) zdravlje zglobova

___Gospina trava h) mentalne funkcije

C – upitnik: Stavovi (raspon 0-5)

15. Koliko Vam informacije na proizvodu pomažu razumjeti je li navedeni pripravak za Vas?
Uopće ne pomažu **0 1 2 3 4 5** Odlično pomažu

16. Kako biste ocijenili količinu istraživanja koja su provedena s dodacima prehrani?
Nimalo prikladna **0 1 2 3 4 5** Potpuno prikladna

17. Koliko su nužni dodaci prehrani za Vaše zdravlje?
Nimalo nužni **0 1 2 3 4 5** Vrlo nužni

18. Koliko je važno imati osnovna znanja o dodacima prehrani prije njihovog korištenja?
Nevažno **0 1 2 3 4 5** Vrlo važno

19. Kako biste ocijenili količinu edukacije koja je pružena studentima Vašeg Sveučilišta o biljnim i drugim dodacima prehrani?
Nimalo prikladna **0 1 2 3 4 5** Potpuno prikladna

20. Glavni razlog zašto koristim ili ne koristim dodatke prehrani je:

_____

_____

_____

_____

_____

_____

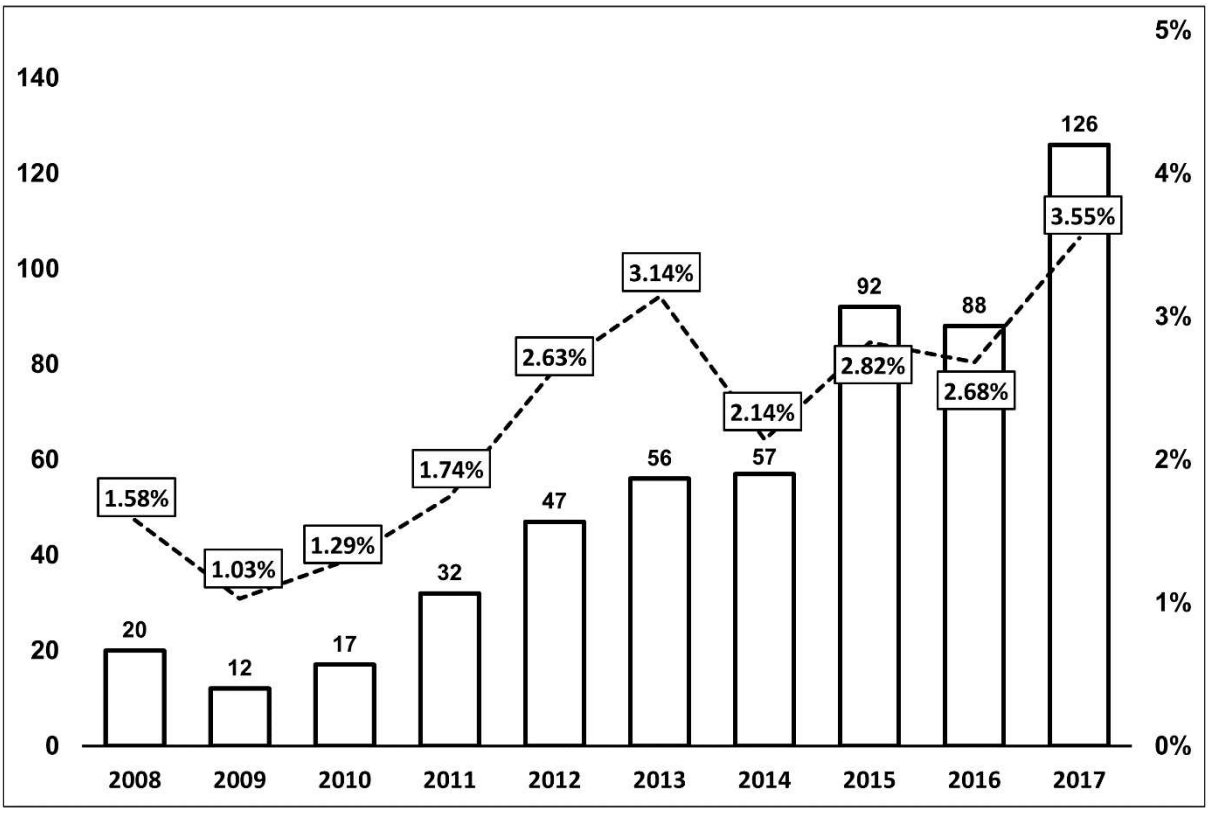
_____

_____

_____

11.2. Rezultati nuspojava bezreceptnih lijekova

U razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine ukupno je prijavljeno 547 sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova, od kojih je 71 prijava bila sumnja na nuspojave biljnih lijekova. Ukupan broj prijavljenih sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova te udio u broju prijavljenih sumnji na nuspojave svih lijekova u RH, prikazani su na Slici 2. Zabilježen je porast broja prijava sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova u promatranom razdoblju. Nadalje, gotovo 80% prijava sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova zaprimljeno je u razdoblju od 2013. do 2017. godine.



Slika 2. Broj i udio prijavljenih sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova u RH.

Ukupno uključenih 319 bezreceptnih lijekova registriranih na tržištu u RH, sadržavalo je 106 različitih djelatnih tvari. Za 61% ovih djelatnih tvari, HALMED-u je prijavljena barem jedna sumnja na nuspojavu lijeka. Najveći broj prijava zaprimljen je za diosmin/hesperidin, 42

prijave, što čini 8% od ukupnog broja prijavljenih sumnji na nuspojave uključenih bezreceptnih lijekova.

Glavne karakteristike prijavljenih sumnji na nuspojave svih bezreceptnih lijekova prikazane su u Tablici 16. Ljekarnici su prijavili najveći broj sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova (45%), liječnici i pacijenti prijavili su podjednak broj sumnji na nuspojave lijekova (27% i 25%), a ostali su zdravstveni djelatnici prijavili samo 2% svih sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova. U 2017. godini 62 prijave sumnji (49%) zaprimljene su od strane pacijenata, što čini 45% svih prijava od strane pacijenata u promatranom razdoblju.

Prijave sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova su u većem udjelu (65% naspram 33%) uključivale pacijente ženskog spola. Nadalje, u najvećem broju prijavljene sumnje na nuspojave uključivale su pacijente starije od 70 godina (15%). Međutim, veliki broj prijava sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova zaprimljen je i za djecu do 10 godina (13%), a 28 prijava u toj dobnoj skupini (5% svih prijava) uključivalo je kao nuspojavu slučajnu izloženost lijeku. Devedeset i sedam (17%) prijavljenih sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova zadovoljavalo je kriterije ozbiljnosti nuspojave te su klasificirane kao ozbiljne nuspojave.

Tablica 16. Glavne karakteristike prijava sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova HALMED-u u desetogodišnjem razdoblju

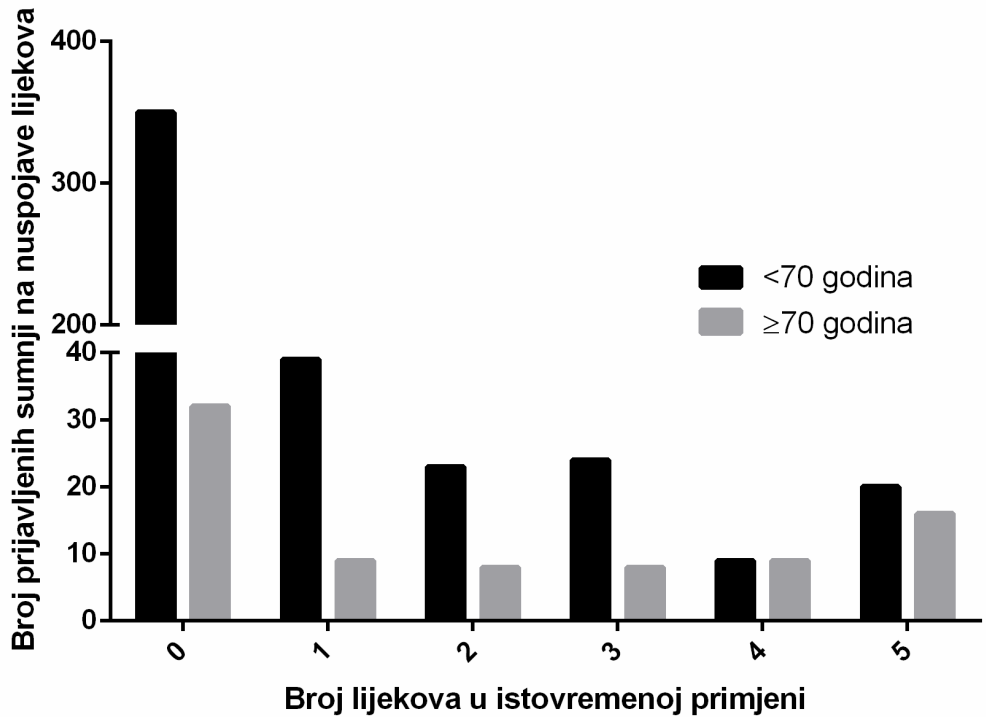
Karakteristika	N (%)
Prijavitelj	
Ljekarnik	248 (45)
Liječnik	149 (27)
Pacijent	138 (25)
Ostali zdravstveni djelatnici	10 (2)
Nedostaje podatak	2 (1)
Spol pacijenta	
Muško	178 (33)
Žensko	358 (65)
Nedostaje podatak	11 (2)
Dob pacijenta (godine)	
<10	72 (13)
10-19	19 (3)
20-29	55 (10)
30-39	77 (14)
40-49	46 (8)
50-59	63 (11)
60-69	65 (12)
≥70	82 (15)
Nedostaje podatak	68 (12)
Nisu ozbiljne nuspojave	450 (82)
Ozbiljne nuspojave	97 (18)
Uzrokuju/produžuju hospitalizaciju	16 (17)
Ugrožavajuće za život	8 (8)
Ostalo	72 (74)
Smrt	1 (1)

*hi-kvadrat test

Prema MedDRA klasifikaciji, najveći udio nuspojava bezreceptnih lijekova zabilježen je za organske sustave *Poremećaji probavnog sustava* (N=154; 23%), *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (N=145; 22%) i *Poremećaji živčanog sustava* (N=104; 16%).

Slika 3. prikazuje raspodjelu prijava sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova prema broju lijekova u istodobnoj primjeni. U 382 (70%) prijave sumnji na nuspojave bezreceptnih

lijekova, pacijent je koristio isključivo bezreceptni lijek. Veći broj istodobno primijenjenih lijekova u pacijenata primijećen je u dobnoj skupini iznad 70 godina (p=0,047), u usporedbi s ostalim dobnim skupinama pacijenata.



Slika 3. Broj lijekova u istovremenoj primjeni u prijavljenim sumnjama na nuspojave lijekova.

11.3. Registrirani biljni proizvodi u Velikoj Britaniji, Njemačkoj, BiH i Hrvatskoj

U Tablici 17. prikazani su proizvodi lista ginka registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi u Velikoj Britaniji.

Tablica 17. Proizvodi lista ginka registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi u Velikoj Britaniji.

	1*	2*	3*	4*
Indikacija	simptomi tinitusa i Raynaudovog sindroma	simptomi tinitusa i Raynaudovog sindroma	simptomi tinitusa i Raynaudovog sindroma	simptomi tinitusa i Raynaudovog sindroma
Način registracije	TU	TU	TU	TU
Nuspojave	nepoznata učestalost; naglo otežano disanje ili gutanje, oticanje usana, jezika, grla, kože ili tijela, nesvjestica. Poremećaji krvarenja. Probavne smetnje kao što je proljev. Glavobolja i vrtoglavica. Dermatološki poremećaji (poput svrbeža ili osipa).	nepoznata učestalost; naglo otežano disanje ili gutanje, oticanje usana, jezika, grla, kože ili tijela, nesvjestica. Poremećaji krvarenja. Probavne smetnje kao što je proljev. Glavobolja i vrtoglavica. Dermatološki poremećaji (poput svrbeža ili osipa).	nepoznata učestalost; naglo otežano disanje ili gutanje, oticanje usana, jezika, grla, kože ili tijela, nesvjestica. Poremećaji krvarenja. Probavne smetnje kao što je proljev. Glavobolja i vrtoglavica. Dermatološki poremećaji (poput svrbeža ili osipa).	nepoznata učestalost; naglo otežano disanje ili gutanje, oticanje usana, jezika, grla, kože ili tijela, nesvjestica. Poremećaji krvarenja. Probavne smetnje kao što je proljev. Glavobolja i vrtoglavica. Dermatološki poremećaji (poput svrbeža ili osipa).
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Ne koristiti ovaj lijek prije savjetovanja s liječnikom ako u terapiji imate: Antiagregacijske lijekove koji se	Ne koristiti ovaj lijek prije savjetovanja s liječnikom ako u terapiji imate: Antiagregacijske lijekove koji se	Ne koristiti ovaj lijek prije savjetovanja s liječnikom ako u terapiji imate: Antiagregacijske lijekove koji se	Ne koristiti ovaj lijek prije savjetovanja s liječnikom ako u terapiji imate: Antiagregacijske lijekove koji se

	koriste za razrjeđivanje krvi i smanjenje rizika od stvaranja ugruška u krvi, npr. varfarin, fenprokumon, acenokumarol, fenindion, apiksaban, edoksaban, dabigatran, rivaroksaban, dalteparin, enoksaparin, tinzaparin, heparin ili klopidogrel. Nesteroidne protuupalne lijekove (npr. Aspirin, ibuprofen, diklofenak). Nifedipin koji se koristi u liječenju visokog krvnog tlaka, Raynaudov sindroma i sprečavanje napadaja angine.	koriste za razrjeđivanje krvi i smanjenje rizika od stvaranja ugruška u krvi, npr. varfarin, fenprokumon, acenokumarol, fenindion, apiksaban, edoksaban, dabigatran, rivaroksaban, dalteparin, enoksaparin, tinzaparin, heparin ili klopidogrel. Nesteroidne protuupalne lijekove (npr. Aspirin, ibuprofen, diklofenak). Nifedipin koji se koristi u liječenju visokog krvnog tlaka, Raynaudov sindroma i sprečavanje napadaja angine.	koriste za razrjeđivanje krvi i smanjenje rizika od stvaranja ugruška u krvi, npr. varfarin, fenprokumon, acenokumarol, fenindion, apiksaban, edoksaban, dabigatran, rivaroksaban, dalteparin, enoksaparin, tinzaparin, heparin ili klopidogrel. Nesteroidne protuupalne lijekove (npr. Aspirin). Nifedipin koji se koristi u liječenju visokog krvnog tlaka, Raynaudov sindroma i sprečavanje napadaja angine.	koriste za razrjeđivanje krvi i smanjenje rizika od stvaranja ugruška u krvi, npr. varfarin, fenprokumon, acenokumarol, fenindion, apiksaban, edoksaban, dabigatran, rivaroksaban, dalteparin, enoksaparin, tinzaparin, heparin ili klopidogrel. Nesteroidne protuupalne lijekove (npr. Aspirin, ibuprofen, diklofenak). Nifedipin koji se koristi u liječenju visokog krvnog tlaka, Raynaudov sindroma i sprečavanje napadaja angine.

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu

Tablice 18. prikazuju proizvode ploda sikavice registrirane kao tradicionalni biljni lijek u Velikoj Britaniji.

Tablica 18. Proizvodi ploda sikavice registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi u Velikoj Britaniji.

	1*	2*	3*	4*	5*
Indikacija	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Dispepsija Osjećaj nadutosti povezan s prekomjernim unosom hrane i pića.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.
Način registracije	TU	TU	TU	TU	TU
Nuspojave	Nepoznata učestalost; Poremećaji probavnog sustava kao npr. suha usta, mučnina, dispepsija i dijareja. Glavobolja. Alergijske reakcije poput dermatitisa, osipa, svrbeža, astme i anafilaksije (ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica ili grla).	Nepoznata učestalost; Poremećaji probavnog sustava: hiperaciditet, mučnina, dispepsija i dijareja. Glavobolja Alergijske reakcije poput osipa i urtikarije. Poteškoće s disanjem ili vrtoglavica (anafilaksije).	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije. Mučnina, dispepsija i glavobolja.	Nepoznata učestalost; mučnina, dijareja, dispepsija, glavobolja, blage alergijske reakcije kože (svrbež, osip, urtikarije, pruritus i anafilaksije).	Nepoznata učestalost; mučnina, dijareja, dispepsija, glavobolja, blage alergijske reakcije kože (svrbež, osip, urtikarije, pruritus i anafilaksije).
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Recite liječniku, zdravstvenom djelatniku ili ljekarniku	-	Ukoliko koristite druge lijekove obavijestite	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo

	ukoliko koristite ili ste nedavno koristili bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	svog liječnika ili ljekarnika prije korištenja ovog lijeka.	koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu

Tablica 18. Proizvodi ploda sikavice registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi u Velikoj Britaniji (nastavak).

	6*	7*	8*	9*	10*
Indikacija	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.
Način registracije	TU	TU	TU	TU	TU
Nuspojave	Prijavljene su sljedeće nuspojave: suha usta, mučnina, dijareja, dispepsija, glavobolja, alergijske reakcije kao dermatitis, svrbež i/ili osip, anafilaksije i astma.	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije. Mučnina, dispepsija i glavobolja.	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije. Mučnina, dispepsija i glavobolja.	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije. Mučnina, dispepsija i glavobolja.	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije. Mučnina, dispepsija i glavobolja.

Interakcije s konvencionalnom terapijom	-	-	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	-	-

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu

Tablica 18. Proizvodi ploda sikavice registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi u Velikoj Britaniji (nastavak).

	11*	12*	13*	14*	15*
Indikacija	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.
Način registracije	TU	TU	TU	TU	TU
Nuspojave	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije. Mučnina, dispepsija i glavobolja.	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije. Mučnina, dispepsija i	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije. Mučnina, dispepsija i glavobolja	Prijavljene su sljedeće nuspojave: suha usta, mučnina, dijareja, dispepsija, glavobolja, alergijske reakcije kao dermatitis, svrbež i/ili osip,	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije. Mučnina, dispepsija i glavobolja

		glavobolja pruritus.		anafilaksije i astma.	
Interakcije s konvencionalnom terapijom	-	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	-	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu

Tablica 18. Proizvodi ploda sikavice registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi u Velikoj Britaniji (nastavak).

	16*	17*	18*	19*	20*
Indikacija	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.
Način registracije	TU	TU	TU	TU	TU
Nuspojave	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije.	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije.	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije.	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije.	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije.

	Mučnina, dispepsija, dijareja i glavobolja.	Mučnina, dispepsija, dijareja i glavobolja.	Mučnina, dispepsija, dijareja i glavobolja.	Mučnina, dispepsija, dijareja i glavobolja.	Mučnina, dispepsija, dijareja i glavobolja.
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	-	-

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu

Tablica 18. Proizvodi ploda sikavice registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi u Velikoj Britaniji (nastavak).

	21*	22*	23*	24*	25*
Indikacija	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.
Način registracije	TU	TU	TU	TU	TU
Nuspojave	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili	Nepoznata učestalost; Poremećaji probavnog sustava kao npr. suha usta, mučnina, dispepsija i dijareja.	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili

	anafilaksije. Mučnina, dispepsija, dijareja i glavobolja.	anafilaksije. Mučnina, dispepsija, dijareja i glavobolja.	anafilaksije. Mučnina, dispepsija, dijareja i glavobolja.	Glavobolja. Alergijske reakcije poput dermatitisa, osipa, svrbeža, astme i anafilaksije (ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica ili grla).	anafilaksije. Mučnina, dispepsija, dijareja i glavobolja.
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	-

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu

Tablica 18. Proizvodi ploda sikavice registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi u Velikoj Britaniji (nastavak).

	26*	27*
Indikacija	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.	Ublažavanje simptoma gastrointestinalnih poremećaja (povezani s povremenim prekomjernim unosom hrane i pića) kao što je dispepsija.
Način registracije	TU	TU
Nuspojave	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije. Mučnina, dispepsija, dijareja i glavobolja.	Nepoznata učestalost; Blage alergijske reakcije kože poput svrbeža i/ili osipa, urtikarije, pruritusa ili anafilaksije. Mučnina, dispepsija, dijareja i glavobolja.

Interakcije s konvencionalnom terapijom	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.	Recite liječniku ili ljekarniku ukoliko koristite bilo koji lijek, uključujući i bezreceptne lijekove.

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu

Tablice 19. prikazuju biljne proizvode zeleni gospine trave, registrirane kao tradicionalni biljni lijek u Velikoj Britaniji.

Tablica 19. Proizvodi zeleni gospine trave registrirani kao tradicionalni biljni lijek u Velikoj Britaniji.

	1*	2*	3*	4*
Indikacija	Ublažavanje simptoma lošeg raspoloženja, blage anksioznosti i poremećaja spavanja zbog blage anksioznosti.	Olakšanje simptoma lošeg raspoloženja i blage anksioznosti.	Olakšanje simptoma lošeg raspoloženja i blage anksioznosti.	Olakšanje simptoma lošeg raspoloženja i blage anksioznosti.
Način registracije	TU	TU	TU	TU
Nuspojave	Nepoznate učestalosti; poremećaji probavnog sustava poput dispepsije, gubitka apetita, mučnine, dijareje, abdominalnih grčeva i konstipacije. Alergijske kožne reakcije poput koprivnjače, osipa i svrbeža.	Nepoznate učestalosti; poremećaji probavnog sustava poput dispepsije, gubitka apetita, mučnine, dijareje, abdominalnih grčeva i konstipacije. Alergijske kožne reakcije poput koprivnjače, osipa i svrbeža.	Nepoznate učestalosti; poremećaji probavnog sustava poput dispepsije, gubitka apetita, mučnine, dijareje, abdominalnih grčeva i konstipacije. Alergijske kožne reakcije poput koprivnjače, osipa i svrbeža.	Nepoznate učestalosti; poremećaji probavnog sustava poput dispepsije, gubitka apetita, mučnine, dijareje, abdominalnih grčeva i konstipacije. Alergijske kožne reakcije poput koprivnjače, osipa i svrbeža.

	Umor i nemir, glavobolja, trnci, tjeskoba, vrtoglavica i manija. Kožne reakcije na sunčanje u osjetljivih pojedinaca pri jakoj sunčevoj ili ultra-ljubičastoj (UV) svjetlosti.	Umor i nemir, glavobolja, trnci, tjeskoba, vrtoglavica i manija. Kožne reakcije na sunčanje u osjetljivih pojedinaca pri jakoj sunčevoj ili ultra-ljubičastoj (UV) svjetlosti.	Umor i nemir, glavobolja, trnci, tjeskoba, vrtoglavica i manija. Kožne reakcije na sunčanje u osjetljivih pojedinaca pri jakoj sunčevoj ili ultra-ljubičastoj (UV) svjetlosti.	Umor i nemir, glavobolja, trnci, tjeskoba, vrtoglavica i manija. Kožne reakcije na sunčanje u osjetljivih pojedinaca pri jakoj sunčevoj ili ultra-ljubičastoj (UV) svjetlosti.
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Svi hormonski kontraceptivi ili hormonska nadomjesna terapija (tablete, implantati, kreme, flasteri). Antidepresivi/anksiolitici (amitriptilin, klomipramin, moklobemid, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin i venlafaksin). Antikoagulansi (varfarin i acenokumarol). Antiepileptici (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon i natrij valproat). Imunosupresivi (ciklosporin i takrolimus). Antivirotici (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir,	Svi hormonski kontraceptivi ili hormonska nadomjesna terapija (tablete, implantati, kreme, flasteri). Antidepresivi/anksiolitici (amitriptilin, klomipramin, moklobemid, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin i venlafaksin). Antikoagulansi (varfarin i acenokumarol). Antiepileptici (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon i natrij valproat). Imunosupresivi (ciklosporin i takrolimus). Antivirotici (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir,	Svi hormonski kontraceptivi ili hormonska nadomjesna terapija (tablete, implantati, kreme, flasteri). Antidepresivi/anksiolitici (amitriptilin, klomipramin, moklobemid, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin i venlafaksin). Antikoagulansi (varfarin i acenokumarol). Antiepileptici (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon i natrij valproat). Imunosupresivi (ciklosporin i takrolimus). Antivirotici (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir,	Svi hormonski kontraceptivi ili hormonska nadomjesna terapija (tablete, implantati, kreme, flasteri). Antidepresivi/anksiolitici (amitriptilin, klomipramin, moklobemid, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin i venlafaksin). Antikoagulansi (varfarin i acenokumarol). Antiepileptici (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon i natrij valproat). Imunosupresivi (ciklosporin i takrolimus). Antivirotici (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir,

indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir, efavirenz, nevirapin i delavirdin). Hipolipemici (simvastatin i atorvastatin). Kemoterapeutici (irinotekan, dasatinib, erlotinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, etopozid i mitotan). Lijekovi za bolesti srca (digoksin, ivabradin i amiodaron). Antimigrenici (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan). Antihipertenzivi (amlodipin, nifedipin, verapamil i felodipin). Stabilizatori raspoloženja (litij) i hormoni štitnjače (tiroksin). Ne koristiti prije savjetovanja s liječnikom: fentanil, propofol, sevofluran i	indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir, efavirenz, nevirapin i delavirdin). Hipolipemici (simvastatin i atorvastatin). Kemoterapeutici (irinotekan, dasatinib, erlotinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, etopozid i mitotan). Lijekovi za bolesti srca (digoksin, ivabradin i amiodaron). Antimigrenici (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan). Antihipertenzivi (amlodipin, nifedipin, verapamil i felodipin). Stabilizatori raspoloženja (litij) i hormoni štitnjače (tiroksin). Ne koristiti prije savjetovanja s liječnikom: fentanil, propofol, sevofluran i	indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir, efavirenz, nevirapin i delavirdin). Hipolipemici (simvastatin i atorvastatin). Kemoterapeutici (irinotekan, dasatinib, erlotinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, etopozid i mitotan). Lijekovi za bolesti srca (digoksin, ivabradin i amiodaron). Antimigrenici (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan). Antihipertenzivi (amlodipin, nifedipin, verapamil i felodipin). Stabilizatori raspoloženja (litij) i hormoni štitnjače (tiroksin). Ne koristiti prije savjetovanja s liječnikom: fentanil, propofol, sevofluran i	indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir, efavirenz, nevirapin i delavirdin). Hipolipemici (simvastatin i atorvastatin). Kemoterapeutici (irinotekan, dasatinib, erlotinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, etopozid i mitotan). Lijekovi za bolesti srca (digoksin, ivabradin i amiodaron). Antimigrenici (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan). Antihipertenzivi (amlodipin, nifedipin, verapamil i felodipin). Stabilizatori raspoloženja (litij) i hormoni štitnjače (tiroksin). Ne koristiti prije savjetovanja s liječnikom: fentanil, propofol, sevofluran i

	midazolam (anestetici, lijekovi korišteni prije operacijskih zahvata). Tramadol (analgetik). Eritromicin, klaritromicin i telitromicin (antibiotici). Itrakonazol i vorikonazol (antifungici). Aremeter i lumefantrin (antimalarici). Razagilin (antiparkinsonik). Aripiprazol (antipsihotik). Buspiron (anksiolitik). Arepitant (antiemetik). Butobarbital i fenobarbital (barbiturati). Metilfenidat (stimulans središnjeg živčanog sustava). Eksemestan (antagonist hormona). Eplerenon (diuretik). Lansoprazol i omeprazol (inhibitori protonske pumpe). Teofilin (bronhodilatator). Gliklazid (hipoglikemik).	midazolam (anestetici, lijekovi korišteni prije operacijskih zahvata). Tramadol (analgetik). Eritromicin, klaritromicin i telitromicin (antibiotici). Itrakonazol i vorikonazol (antifungici). Aremeter i lumefantrin (antimalarici). Razagilin (antiparkinsonik). Aripiprazol (antipsihotik). Buspiron (anksiolitik). Arepitant (antiemetik). Butobarbital i fenobarbital (barbiturati). Metilfenidat (stimulans središnjeg živčanog sustava). Eksemestan (antagonist hormona). Eplerenon (diuretik). Lansoprazol i omeprazol (inhibitori protonske pumpe). Teofilin (bronhodilatator). Gliklazid (hipoglikemik).	midazolam (anestetici, lijekovi korišteni prije operacijskih zahvata). Tramadol (analgetik). Eritromicin, klaritromicin i telitromicin (antibiotici). Itrakonazol i vorikonazol (antifungici). Aremeter i lumefantrin (antimalarici). Razagilin (antiparkinsonik). Aripiprazol (antipsihotik). Buspiron (anksiolitik). Arepitant (antiemetik). Butobarbital i fenobarbital (barbiturati). Metilfenidat (stimulans središnjeg živčanog sustava). Eksemestan (antagonist hormona). Eplerenon (diuretik). Lansoprazol i omeprazol (inhibitori protonske pumpe). Teofilin (bronhodilatator). Gliklazid (hipoglikemik).	midazolam (anestetici, lijekovi korišteni prije operacijskih zahvata). Tramadol (analgetik). Eritromicin, klaritromicin i telitromicin (antibiotici). Itrakonazol i vorikonazol (antifungici). Aremeter i lumefantrin (antimalarici). Razagilin (antiparkinsonik). Aripiprazol (antipsihotik). Buspiron (anksiolitik). Arepitant (antiemetik). Butobarbital i fenobarbital (barbiturati). Metilfenidat (stimulans središnjeg živčanog sustava). Eksemestan (antagonist hormona). Eplerenon (diuretik). Lansoprazol i omeprazol (inhibitori protonske pumpe). Teofilin (bronhodilatator). Gliklazid (hipoglikemik).

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu

Tablica 19. Proizvodi zeleni gospine trave registrirani kao tradicionalni biljni lijek u Velikoj Britaniji (nastavak).

	5*	6*	7*
Indikacija	Olakšanje simptoma lošeg raspoloženja i blage anksioznosti.	Olakšanje simptoma lošeg raspoloženja i blage anksioznosti.	Olakšanje simptoma lošeg raspoloženja i blage anksioznosti.
Način registracije	TU	TU	TU
Nuspojave	Nepoznate učestalosti; poremećaji probavnog sustava poput dispepsije, gubitka apetita, mučnine, dijareje, abdominalnih grčeva i konstipacije. Alergijske kožne reakcije poput koprivnjače, osipa i svrbeža. Umor i nemir, glavobolja, trnci, tjeskoba, vrtoglavica i manija. Kožne reakcije na sunčanje u osjetljivih pojedinaca pri jakoj sunčevoj ili ultra-ljubičastoj (UV) svjetlosti.	Nepoznate učestalosti; poremećaji probavnog sustava poput dispepsije, gubitka apetita, mučnine, dijareje, abdominalnih grčeva i konstipacije. Alergijske kožne reakcije poput koprivnjače, osipa i svrbeža. Umor i nemir, glavobolja, trnci, tjeskoba, vrtoglavica i manija. Kožne reakcije na sunčanje u osjetljivih pojedinaca pri jakoj sunčevoj ili ultra-ljubičastoj (UV) svjetlosti.	Nepoznate učestalosti; poremećaji probavnog sustava poput dispepsije, gubitka apetita, mučnine, dijareje, abdominalnih grčeva i konstipacije. Alergijske kožne reakcije poput koprivnjače, osipa i svrbeža. Umor i nemir, glavobolja, trnci, tjeskoba, vrtoglavica i manija. Kožne reakcije na sunčanje u osjetljivih pojedinaca pri jakoj sunčevoj ili ultra-ljubičastoj (UV) svjetlosti.
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Svi hormonski kontranceptivi ili hormonska nadomjesna terapija (tablete, implantati, kreme, flasteri). Antidepresivi/anksiolitici (amitriptilin, klomipramin, moklobemid, citalopram, escitalopram, fluoksetin,	Svi hormonski kontranceptivi ili hormonska nadomjesna terapija (tablete, implantati, kreme, flasteri). Antidepresivi/anksiolitici (amitriptilin, klomipramin, moklobemid, citalopram, escitalopram, fluoksetin,	Svi hormonski kontranceptivi ili hormonska nadomjesna terapija (tablete, implantati, kreme, flasteri). Antidepresivi/anksiolitici (amitriptilin, klomipramin, moklobemid, citalopram, escitalopram, fluoksetin,

	fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin i venlafaksin). Antikoagulansi (varfarin i acenokumarol). Antiepileptici (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon i natrij valproat). Imunosupresivi (ciklosporin i takrolimus). Antivirotici (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir, efavirenz, nevirapin i delavirdin). Hipolipemici (simvastatin i atorvastatin). Kemoterapeutici (irinotekan, dasatinib, erlotinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, etopozid i mitotan). Lijekovi za bolesti srca (digoksin, ivabradin i amiodaron). Antimigrenici (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan). Antihipertenzivi (amlodipin, nifedipin, verapamil i felodipin). Stabilizatori	fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin i venlafaksin). Antikoagulansi (varfarin i acenokumarol). Antiepileptici (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon i natrij valproat). Imunosupresivi (ciklosporin i takrolimus). Antivirotici (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir, efavirenz, nevirapin i delavirdin). Hipolipemici (simvastatin i atorvastatin). Kemoterapeutici (irinotekan, dasatinib, erlotinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, etopozid i mitotan). Lijekovi za bolesti srca (digoksin, ivabradin i amiodaron). Antimigrenici (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan). Antihipertenzivi (amlodipin, nifedipin, verapamil i felodipin). Stabilizatori	fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin i venlafaksin). Antikoagulansi (varfarin i acenokumarol). Antiepileptici (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon i natrij valproat). Imunosupresivi (ciklosporin i takrolimus). Antivirotici (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir, efavirenz, nevirapin i delavirdin). Hipolipemici (simvastatin i atorvastatin). Kemoterapeutici (irinotekan, dasatinib, erlotinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, etopozid i mitotan). Lijekovi za bolesti srca (digoksin, ivabradin i amiodaron). Antimigrenici (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan). Antihipertenzivi (amlodipin, nifedipin, verapamil i felodipin). Stabilizatori

	raspoloženja (litij) i hormoni štitnjače (tiroksin). Ne koristiti prije savjetovanja s liječnikom: fentanil, propofol, sevofluran i midazolam (anestetici, lijekovi korišteni prije operacijskih zahvata). Tramadol (analgetik). Eritromicin, klaritromicin i telitromicin (antibiotici). Itrakonazol i vorikonazol (antifungici). Aremeter i lumefantrin (antimalarici). Razagilin (antiparkinsonik). Aripiprazol (antipsihotik). Buspiron (anksiolitik). Arepitant (antiemetik). Butobarbital i fenobarbital (barbiturati). Metilfenidat (stimulans središnjeg živčanog sustava). Eksemestan (antagonist hormona). Eplerenon (diuretik). Lansoprazol i omeprazol (inhibitori protonske pumpe). Teofilin (bronhodilatator). Gliklazid (hipoglikemik).	raspoloženja (litij) i hormoni štitnjače (tiroksin). Ne koristiti prije savjetovanja s liječnikom: fentanil, propofol, sevofluran i midazolam (anestetici, lijekovi korišteni prije operacijskih zahvata). Tramadol (analgetik). Eritromicin, klaritromicin i telitromicin (antibiotici). Itrakonazol i vorikonazol (antifungici). Aremeter i lumefantrin (antimalarici). Razagilin (antiparkinsonik). Aripiprazol (antipsihotik). Buspiron (anksiolitik). Arepitant (antiemetik). Butobarbital i fenobarbital (barbiturati). Metilfenidat (stimulans središnjeg živčanog sustava). Eksemestan (antagonist hormona). Eplerenon (diuretik). Lansoprazol i omeprazol (inhibitori protonske pumpe). Teofilin (bronhodilatator). Gliklazid (hipoglikemik).	raspoloženja (litij) i hormoni štitnjače (tiroksin). Ne koristiti prije savjetovanja s liječnikom: fentanil, propofol, sevofluran i midazolam (anestetici, lijekovi korišteni prije operacijskih zahvata). Tramadol (analgetik). Eritromicin, klaritromicin i telitromicin (antibiotici). Itrakonazol i vorikonazol (antifungici). Aremeter i lumefantrin (antimalarici). Razagilin (antiparkinsonik). Aripiprazol (antipsihotik). Buspiron (anksiolitik). Arepitant (antiemetik). Butobarbital i fenobarbital (barbiturati). Metilfenidat (stimulans središnjeg živčanog sustava). Eksemestan (antagonist hormona). Eplerenon (diuretik). Lansoprazol i omeprazol (inhibitori protonske pumpe). Teofilin (bronhodilatator). Gliklazid (hipoglikemik).

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu

Tablica 19. Proizvodi zeleni gospine trave registrirani kao tradicionalni biljni lijek u Velikoj Britaniji (nastavak).

	8*	9*	10*
Indikacija	Olakšanje simptoma lošeg raspoloženja i blage anksioznosti.	Olakšanje simptoma lošeg raspoloženja i blage anksioznosti.	Olakšanje simptoma lošeg raspoloženja i blage anksioznosti.
Način registracije	TU	TU	TU
Nuspojave	Nepoznate učestalosti; poremećaji probavnog sustava poput dispepsije, gubitka apetita, mučnine, dijareje, abdominalnih grčeva i konstipacije. Alergijske kožne reakcije poput koprivnjače, osipa i svrbeža. Umor i nemir, glavobolja, trnci, tjeskoba, vrtoglavica i manija. Kožne reakcije na sunčanje u osjetljivih pojedinaca pri jakoj sunčevoj ili ultra-ljubičastoj (UV) svjetlosti.	Nepoznate učestalosti; poremećaji probavnog sustava poput dispepsije, gubitka apetita, mučnine, dijareje, abdominalnih grčeva i konstipacije. Alergijske kožne reakcije poput koprivnjače, osipa i svrbeža. Umor i nemir, glavobolja, trnci, tjeskoba, vrtoglavica i manija. Kožne reakcije na sunčanje u osjetljivih pojedinaca pri jakoj sunčevoj ili ultra-ljubičastoj (UV) svjetlosti.	Nepoznate učestalosti; poremećaji probavnog sustava poput dispepsije, gubitka apetita, mučnine, dijareje, abdominalnih grčeva i konstipacije. Alergijske kožne reakcije poput koprivnjače, osipa i svrbeža. Umor i nemir, glavobolja, trnci, tjeskoba, vrtoglavica i manija. Kožne reakcije na sunčanje u osjetljivih pojedinaca pri jakoj sunčevoj ili ultra-ljubičastoj (UV) svjetlosti.
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Svi hormonski kontraceptivi ili hormonska nadomjesna terapija (tablete, implantati, kreme, flasteri). Antidepresivi/anksiolitici (amitriptilin, klomipramin, moklobemid, citalopram, escitalopram, fluoksetin,	Svi hormonski kontraceptivi ili hormonska nadomjesna terapija (tablete, implantati, kreme, flasteri). Antidepresivi/anksiolitici (amitriptilin, klomipramin, moklobemid, citalopram, escitalopram, fluoksetin,	Svi hormonski kontraceptivi ili hormonska nadomjesna terapija (tablete, implantati, kreme, flasteri). Antidepresivi/anksiolitici (amitriptilin, klomipramin, moklobemid, citalopram, escitalopram, fluoksetin,

fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin i venlafaksin). Antikoagulansi (varfarin i acenokumarol). Antiepileptici (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon i natrij valproat). Imunosupresivi (ciklosporin i takrolimus). Antivirotici (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir, efavirenz, nevirapin i delavirdin). Hipolipemici (simvastatin i atorvastatin). Kemoterapeutici (irinotekan, dasatinib, erlotinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, etopozid i mitotan). Lijekovi za bolesti srca (digoksin, ivabradin i amiodaron). Antimigrenici (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan). Antihipertenzivi (amlodipin, nifedipin, verapamil i felodipin). Stabilizatori	fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin i venlafaksin). Antikoagulansi (varfarin i acenokumarol). Antiepileptici (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon i natrij valproat). Imunosupresivi (ciklosporin i takrolimus). Antivirotici (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir, efavirenz, nevirapin i delavirdin). Hipolipemici (simvastatin i atorvastatin). Kemoterapeutici (irinotekan, dasatinib, erlotinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, etopozid i mitotan). Lijekovi za bolesti srca (digoksin, ivabradin i amiodaron). Antimigrenici (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan). Antihipertenzivi (amlodipin, nifedipin, verapamil i felodipin). Stabilizatori	fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin i venlafaksin). Antikoagulansi (varfarin i acenokumarol). Antiepileptici (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon i natrij valproat). Imunosupresivi (ciklosporin i takrolimus). Antivirotici (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir, efavirenz, nevirapin i delavirdin). Hipolipemici (simvastatin i atorvastatin). Kemoterapeutici (irinotekan, dasatinib, erlotinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, etopozid i mitotan). Lijekovi za bolesti srca (digoksin, ivabradin i amiodaron). Antimigrenici (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan). Antihipertenzivi (amlodipin, nifedipin, verapamil i felodipin). Stabilizatori

	raspoloženja (litij) i hormoni štitnjače (tiroksin). Ne koristiti prije savjetovanja s liječnikom: fentanil, propofol, sevofluran i midazolam (anestetici, lijekovi korišteni prije operacijskih zahvata). Tramadol (analgetik). Eritromicin, klaritromicin i telitromicin (antibiotici). Itrakonazol i vorikonazol (antifungici). Aremeter i lumefantrin (antimalarici). Razagilin (antiparkinsonik). Aripiprazol (antipsihotik). Buspiron (anksiolitik). Arepitant (antiemetik). Butobarbital i fenobarbital (barbiturati). Metilfenidat (stimulans središnjeg živčanog sustava). Eksemestan (antagonist hormona). Eplerenon (diuretik). Lansoprazol i omeprazol (inhibitori protonske pumpe). Teofilin (bronhodilatator). Gliklazid (hipoglikemik).	raspoloženja (litij) i hormoni štitnjače (tiroksin). Ne koristiti prije savjetovanja s liječnikom: fentanil, propofol, sevofluran i midazolam (anestetici, lijekovi korišteni prije operacijskih zahvata). Tramadol (analgetik). Eritromicin, klaritromicin i telitromicin (antibiotici). Itrakonazol i vorikonazol (antifungici). Aremeter i lumefantrin (antimalarici). Razagilin (antiparkinsonik). Aripiprazol (antipsihotik). Buspiron (anksiolitik). Arepitant (antiemetik). Butobarbital i fenobarbital (barbiturati). Metilfenidat (stimulans središnjeg živčanog sustava). Eksemestan (antagonist hormona). Eplerenon (diuretik). Lansoprazol i omeprazol (inhibitori protonske pumpe). Teofilin (bronhodilatator). Gliklazid (hipoglikemik).	raspoloženja (litij) i hormoni štitnjače (tiroksin). Ne koristiti prije savjetovanja s liječnikom: fentanil, propofol, sevofluran i midazolam (anestetici, lijekovi korišteni prije operacijskih zahvata). Tramadol (analgetik). Eritromicin, klaritromicin i telitromicin (antibiotici). Itrakonazol i vorikonazol (antifungici). Aremeter i lumefantrin (antimalarici). Razagilin (antiparkinsonik). Aripiprazol (antipsihotik). Buspiron (anksiolitik). Arepitant (antiemetik). Butobarbital i fenobarbital (barbiturati). Metilfenidat (stimulans središnjeg živčanog sustava). Eksemestan (antagonist hormona). Eplerenon (diuretik). Lansoprazol i omeprazol (inhibitori protonske pumpe). Teofilin (bronhodilatator). Gliklazid (hipoglikemik).

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu

U Tablici 20. prikazan je proizvod korijena ginsenga registriran kao dodatak prehrani u Velikoj Britaniji.

Tablica 20. Proizvod korijena ginsenga registriran kao dodatak prehrani u Velikoj Britaniji.

	1#
Indikacija	Olakšanje kratkotrajnih simptoma dnevnog umora povezanih s brzim načinom života (osjećaj umora, iscrpljenosti, slabosti i gubitka energije). Prevencija i liječenje simptoma uzrokovanih neuravnoteženom prehranom.
Način registracije	Dodatak prehrani
Nuspojave	Česte (mučnina, povraćanje i glavobolja). Manje česte (dijareja). Nepoznate učestalosti; reakcije preosjetljivosti (svrbež), alergijske reakcije (anafilaksije), vrtoglavica, abdominalna bol i nesanica.
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Retinoidi, vitamin D, varfarin, tetraciklini (doksiciklin i minociklin) i levodopa.

nije moguće usporediti s EU monografijom

U Tablici 21. prikazani su proizvodi lista ginka registrirani kao biljni lijekovi u Njemačkoj.

Tablica 21. Proizvodi lista ginka registrirani kao biljni lijekovi u Njemačkoj.

	1*	2*	3*
Indikacija	Poboljšanje kognitivnih sposobnosti i kvalitete života povezanih sa starenjem i blagom demencijom.	Poboljšanje kognitivnih sposobnosti i kvalitete života povezanih sa starenjem i blagom demencijom.	Poboljšanje kognitivnih sposobnosti i kvalitete života povezanih sa starenjem i blagom demencijom.
Način registracije	WU	WU	WU
Nuspojave	Vrlo česte; glavobolja. Česte; vrtoglavica, dijareja, zdjelična bol, mučnina i povraćanje.	Vrlo česte; glavobolja. Česte; vrtoglavica, dijareja, zdjelična bol, mučnina i povraćanje.	Vrlo česte; glavobolja. Česte; vrtoglavica, dijareja, zdjelična bol, mučnina i povraćanje.

	Nepoznate učestalosti; krvarenje iz pojedinih organa (očiju, nosa, mozga i gastrointestinalno krvarenje), reakcije preosjetljivosti (anafilaktički šok), alergijske kožne reakcije (crvenilo kože, edemi, svrbež i osip).	Nepoznate učestalosti; krvarenje iz pojedinih organa (očiju, nosa, mozga i gastrointestinalno krvarenje), reakcije preosjetljivosti (anafilaktički šok), alergijske kožne reakcije (crvenilo kože, edemi, svrbež i osip).	Nepoznate učestalosti; krvarenje iz pojedinih organa (očiju, nosa, mozga i gastrointestinalno krvarenje), reakcije preosjetljivosti (anafilaktički šok), alergijske kožne reakcije (crvenilo kože, edemi, svrbež i osip).
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika o korištenju drugih, uključujući i bezreceptnih lijekova; antikoagulansi (fenprokumon i varfarin), antiagregacijski lijekovi (npr. klopidogrel i acetilsalicilatna kiselina). Nesteroidni protuupalni lijekovi. Dabigatran. Nifedipin. Efavirenz (plazmatska koncentracija efavirenza može se smanjiti).	Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika o korištenju drugih, uključujući i bezreceptnih lijekova; antikoagulansi (fenprokumon i varfarin), antiagregacijski lijekovi (npr. klopidogrel i acetilsalicilatna kiselina). Nesteroidni protuupalni lijekovi. Dabigatran. Nifedipin. Efavirenz (plazmatska koncentracija efavirenza može se smanjiti). Talinol (interakcija zbog inhibicije P-glikoproteina na crijevnoj razini).	Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika o korištenju drugih, uključujući i bezreceptnih lijekova; antikoagulansi (fenprokumon i varfarin), antiagregacijski lijekovi (npr. klopidogrel i acetilsalicilatna kiselina). Nesteroidni protuupalni lijekovi. Dabigatran. Nifedipin. Efavirenz (plazmatska koncentracija efavirenza može se smanjiti).

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

Tablica 22. prikazuje proizvode ploda sikavice registrirane kao biljni lijek u Njemačkoj.

Tablica 22. Proizvodi ploda sikavice registrirani kao biljni lijek u Njemačkoj.

	1#	2#	3#
Indikacija	Potporno liječenje kroničnih bolesti jetre, ne preporuča se u akutnim stanjima.	Potporno liječenje kroničnih bolesti jetre, ne preporuča se u akutnim stanjima.	Potporno liječenje kroničnih bolesti jetre, ne preporuča se u akutnim stanjima.
Način registracije	WU	WU	WU
Nuspojave	Nepoznate učestalosti; reakcije preosjetljivosti (osip, svrbež i kratkoća daha). Probavne smetnje (blagi laksativni učinak).	Nepoznate učestalosti; reakcije preosjetljivosti (osip, svrbež i kratkoća daha). Probavne smetnje (blagi laksativni učinak).	Nepoznate učestalosti; Blage probavne smetnje (suha usta, mučnina, iritacija želučane sluznice i proljev). Glavobolja. Reakcije preosjetljivosti (crvenilo, osip, svrbež, anafilaksije i kratkoća daha).
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Korištenje može poboljšati rad jetre te posljedično utjecati na metabolizam drugih lijekova. Kod istovremene primjene amiodarona moguć je pojačan antiaritmički učinak.	Korištenje može poboljšati rad jetre te posljedično utjecati na metabolizam drugih lijekova. Kod istovremene primjene amiodarona moguć je pojačan antiaritmički učinak.	Korištenje može poboljšati rad jetre te posljedično utjecati na metabolizam drugih lijekova. Kod istovremene primjene amiodarona moguć je pojačan antiaritmički učinak.

nije moguće usporediti s EU monografijom

WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

Tablica 23. prikazuje proizvode gospine trave koji su registrirani kao biljni lijekovi te kao homeopatski lijek u Njemačkoj.

Tablica 23. Proizvodi gospine trave registrirani kao biljni lijekovi te kao homeopatski lijek u Njemačkoj.

	1#	2#	3#	4#
Indikacija	Blagi prolazni depresivni poremećaji (blaga depresivna epizoda).	Blagi prolazni depresivni poremećaji.	Poticanje stvaranja topline kod bolesti reumatskog tipa, degenerativnih bolesti i bolesti zglobova.	Olakšanje boli kod menopauze.
Način registracije	WU	WU	Homeopatski lijek	WU
Nuspojave	U osjetljivih pojedinaca mogu se javiti reakcije na koži nalik opeklinama na područjima kože koja su izložena jakom zračenju (sunce, solarij). Alergijske reakcije na koži (osip), probavne smetnje. Nelagoda, umor, nemir, parestezija i povišenje vrijednosti jetrenih enzima.	U osjetljivih pojedinaca mogu se javiti reakcije na koži nalik opeklinama na područjima kože koja su izložena jakom zračenju (sunce, solarij). Alergijske reakcije na koži (osip), probavne smetnje. Nelagoda, umor, nemir, parestezija i povišenje vrijednosti jetrenih enzima.	-	Rijetke nuspojave; probavne smetnje (dijareja), alergijske reakcije kože (osip, svrbež). Nepoznate učestalosti; Povišenje vrijednosti jetrenih enzima, oticanje lica ili udova, povećanje tjelesne mase, umor i nemir, povišenje vrijednosti jetrenih enzima. U osjetljivih pojedinaca mogu se javiti reakcije na koži nalik opeklinama na područjima kože koja su izložena jakom zračenju (sunce, solarij).
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, ili planirate uzimati ili druge lijekove.	Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, ili planirate uzimati ili druge lijekove.	-	Može utjecati na smanjenje koncentracije brojnih drugih lijekova te na taj način smanjiti njihovu

Ovaj lijek može smanjiti koncentraciju drugih lijekova te im na taj način smanjiti učinkovitost; imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus i sirolimus). Inhibitori proteinaze (indinavir). Ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (nevirapin). Citostatici (imatinib i irinotekan). Antikoagulansi (fenprokumon, varfarin), teofilin, digoksin, verapamil, simvastatin i midazolam. Hormonski kontraceptivi. Antidepresivi (amitriptilin, nortriptilin, paroksetin, sertralin i trazodon). Istodobnim liječenjem drugim lijekovima koji povećavaju fotoosjetljivost kože moguć je	Ovaj lijek može smanjiti koncentraciju drugih lijekova te im na taj način smanjiti učinkovitost; imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus i sirolimus). Inhibitori proteinaze (indinavir). Ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (nevirapin). Citostatici (imatinib i irinotekan). Antikoagulansi (fenprokumon, varfarin), teofilin, digoksin, verapamil, simvastatin i midazolam. Hormonski kontraceptivi. Antidepresivi (amitriptilin, nortriptilin, paroksetin, sertralin i trazodon). Istodobnim liječenjem drugim lijekovima koji povećavaju fotoosjetljivost kože moguć je	učinkovitost; digoksin, simvastatin, feksofenadin, benzodiazepini i metadon. Hormonski kontraceptivi. Antidepresivi (amitriptilin). Može pojačati serotonergičke učinke (kao što su mučnina, povraćanje, tjeskoba, nemir, zbunjenost) ako se kombinira s paroksetinom, sertralinom, buspironom i triptanima. Istodobna terapija s drugim lijekovima koji pokazuju fotosenzibilizacijske učinke može rezultirati pojačanim fototoksičnim učincima.

fototoksični učinak.	fototoksični učinak.

nije moguće usporediti s EU monografijom

WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

U Tablici 24. prikazani su biljni proizvodi korijena ginsenga koji su registrirani kao biljni i tradicionalni biljni lijek u Njemačkoj.

Tablica 24. Proizvodi korijena ginsenga registrirani kao biljni i tradicionalni biljni lijek u Njemačkoj.

	1#	2#
Indikacija	Za jačanje, koristi se kod simptoma umora i slabosti, opadanja performansi i nedostatka koncentracije.	Ublažavanje blagih probavnih tegoba poput gubitka apetita i nadimanja.
Način registracije	WU	TU
Nuspojave	Osjetljive osobe mogu osjetiti neugodne želučane tegobe i jake dijareje.	Reakcije proljeva i preosjetljivosti ili oštećenja jetre mogu se pojaviti.
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Dok uzimate ovaj lijek s antikoagulansima tipa varfarin i fenprokumon može im se smanjiti učinak. Pripravci ginsenga mogu utjecati na vrijednosti glukoze u krvi te se prije korištenja treba posavjetovati s liječnikom	Istraživanja o interakcijama s konvencionalnim lijekovima nisu provedena. Uzimanje ovog lijeka s diureticima, srčanim glikozidima, kortikosteroidima, laksativima ili drugim lijekovima koji mogu utjecati na ravnotežu elektrolita se ne preporučuje.

nije moguće usporediti s EU monografijom

TU-biljni lijek koji ima tradicionalnu uporabu, WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

U Tablici 25. prikazani su proizvodi lista ginka registrirani na tržištu u Hrvatskoj kao biljni lijekovi.

Tablica 25. Proizvodi lista ginka registrirani na tržištu u Hrvatskoj.

	1*	2*	3*	4*	5*
Indikacija	Poboljšanje kognitivnih poremećaja (povezanih s godinama) te poboljšanje kvalitete života kod blagih oblika demencije u odraslih.	Poboljšanje kognitivnih poremećaja (povezanih s godinama) te poboljšanje kvalitete života kod blagih oblika demencije u odraslih.	Poboljšanje kognitivnih poremećaja povezanih s godinama te poboljšanje kvalitete života kod blagih oblika demencije u odraslih.	Poboljšanje kognitivnih poremećaja povezanih s godinama te poboljšanje kvalitete života kod blagih oblika demencije u odraslih.	Poboljšanje kognitivnih poremećaja povezanih s godinama te poboljšanje kvalitete života kod blagih oblika demencije u odraslih.
Način registracije	WU	WU	WU	WU	WU
Nuspojave	Vrlo česte; glavobolja. Česte; omaglica, proljev, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje. Nepoznate učestalosti; alergijske kožne reakcije (oticanje, crvenilo, svrbež i osip), reakcija preosjetljivosti (alergijski šok), krvarenje u pojedinim organima (oko, nos, mozak, probavni sustav).	Vrlo česte; glavobolja. Česte; omaglica, proljev, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje. Nepoznate učestalosti; alergijske kožne reakcije (oticanje, crvenilo, svrbež i osip), reakcija preosjetljivosti (alergijski šok), krvarenje u pojedinim organima (oko, nos, mozak, probavni sustav).	Vrlo česte; glavobolja. Česte; omaglica, proljev, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje. Nepoznate učestalosti; alergijske kožne reakcije (oticanje, crvenilo, svrbež i osip), reakcija preosjetljivosti (alergijski šok), krvarenje u pojedinim organima (oko, nos, mozak, probavni sustav).	Vrlo česte; glavobolja. Česte; omaglica, proljev, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje. Nepoznate učestalosti; alergijske kožne reakcije (oticanje, crvenilo, svrbež i osip), reakcija preosjetljivosti (alergijski šok), krvarenje u pojedinim organima (oko, nos, mozak, probavni sustav).	Vrlo česte; glavobolja. Česte; omaglica, proljev, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje. Nepoznate učestalosti; alergijske kožne reakcije (oticanje, crvenilo, svrbež i osip), reakcija preosjetljivosti (alergijski šok), krvarenje u pojedinim organima (oko, nos, mozak, probavni sustav).

Interakcije s konvencionalnom terapijom	Istodobno korištenje s lijekovima koji sprječavaju zgrušavanje krvi (kao što su kumarinski antikoagulansi, klopidogrel, acetilsalicilatna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi) može utjecati na njihov učinak. učinak Učinak dabigatrana može se povećati. Učinak nifedipina može se povećati, što može dovesti do omaglice ili jačih navala vrućine. Učinak efavirenza može se smanjiti.	Istodobno korištenje s lijekovima koji sprječavaju zgrušavanje krvi (kao što su kumarinski antikoagulansi, klopidogrel, acetilsalicilatna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi) može utjecati na njihov učinak. učinak Učinak dabigatrana može se povećati. Učinak nifedipina može se povećati, što može dovesti do omaglice ili jačih navala vrućine. Učinak efavirenza može se smanjiti.	Istodobno korištenje s lijekovima koji sprječavaju zgrušavanje krvi (kao što su kumarinski antikoagulansi, klopidogrel, acetilsalicilatna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi) može utjecati na njihov učinak. učinak Učinak dabigatrana može se povećati. Učinak nifedipina može se povećati, što može dovesti do omaglice ili jačih navala vrućine. Učinak efavirenza može se smanjiti.	Može utjecati na djelovanje sljedećih lijekova; lijekova za razrjeđivanje krvi (npr. fenprokumon i varfarin), lijekova protiv stvaranja krvnih ugrušaka (npr. klopidogrel, dabigatran, acetilsalicilatna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi), nifedipina i efavirenza.	Može utjecati na djelovanje sljedećih lijekova; lijekova za razrjeđivanje krvi (npr. fenprokumon i varfarin), lijekova protiv stvaranja krvnih ugrušaka (npr. klopidogrel, dabigatran, acetilsalicilatna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi), nifedipina i efavirenza.

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

U Tablici 26. prikazani su proizvodi ploda sikavice registrirani u Hrvatskoj kao biljni lijekovi.

Tablica 26. Proizvodi ploda sikavice registrirani na tržištu u Hrvatskoj.

	1#	2#
Indikacija	Potporno liječenje u odraslih kod poremećaja funkcije jetre u sljedećim bolestima i stanjima: kronični hepatitis B i C, oštećenje jetre zbog izloženosti alkoholu uz prestanak unošenja alkoholnih pića u organizam i ciroza jetre.	Potporno liječenje u odraslih kod poremećaja funkcije jetre u sljedećim bolestima i stanjima: kronični hepatitis B i C, oštećenje jetre zbog izloženosti alkoholu uz prestanak unošenja alkoholnih pića u organizam i ciroza jetre.
Način registracije	WU	WU
Nuspojave	Rijetke; proljev. Nepoznate učestalosti; suha usta, mučnina, nadražen želudac, glavobolja, alergijske reakcije (npr. dermatitis, koprivnjača, kožni osip, svrbež, anafilaksija, astma).	Rijetke; proljev. Nepoznate učestalosti; mučnina, glavobolja, alergijske reakcije (moguća je i teška alergijska reakcija npr. anafilaksija).
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one bezreceptne lijekove.	Tijekom korištenja silimarina, metabolizam drugih lijekova može biti promijenjen, zbog čega može biti potrebno prilagoditi njihovo doziranje.

nije moguće usporediti s EU monografijom

WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

U Tablici 27. prikazani su proizvodi zeleni gospine trave registrirani u Hrvatskoj kao biljni lijekovi.

Tablica 27. Proizvodi zeleni gospine trave registrirani na tržištu u Hrvatskoj.

	1#
Indikacija	Kratkotrajno liječenje simptoma blagih depresivnih epizoda u odraslih osoba.
Način registracije	WU
Nuspojave	Nepoznate učestalosti; probavne smetnje, alergijske kožne reakcije, umor i uznemirenost. Prilikom prekomjernog izlaganja sunčevom

	svjetlu u osoba svjetlije puti mogu se javiti izraženije kožne reakcije poput opeklina od sunca.
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Lijekovi čija je primjena zabranjena tijekom uzimanja: ciklosporin, takrolimus za sustavnu primjenu (lijekovi koji se primjenjuju nakon transplantacije organa). Inhibitori HIV proteaze, npr. amprenavir, indinavir (lijekovi koji se koriste u liječenju HIV–infekcija). Citostatici, npr. irinotekan (lijekovi koji se koriste u liječenju zloćudnih tumora). Varfarin (lijek za razrjeđivanje krvi). Lijekovi čija primjena zahtjeva poseban oprez tijekom uzimanja: amitriptilin (lijek za liječenje depresije). Feksofenadin (lijek za liječenje alergija). Benzodiazepini (lijekovi za ublažavanje napetosti i tjeskobe). Metadon (lijek koji se koristi u liječenju ovisnosti o opijatima). Simvastatin (lijek koji se primjenjuje u liječenju povišene razine kolesterola i prevenciji bolesti srca i krvnih žila). Digoksin (lijek za liječenje nepravilnih otkucaja srca i srčanog zatajivanja). Finasterid (lijek za liječenje dobroćudnog povećanja prostate). Sertralin, paroksetin, nefazodon (lijekovi koji se primjenjuju u liječenju depresije). Buspiron (lijek za ublažavanje napetosti i tjeskobe). Triptani (lijekovi koji se primjenjuju u liječenju migrene tj. glavobolje). Kod istodobne primjene ovog lijeka s oralnim kontracepcijskim sredstvima može doći do krvarenja i neželjene trudnoće. Prije operativnih zahvata potrebno je posavjetovati se s liječnikom u vezi primjene ovog lijeka.

nije moguće usporediti s EU monografijom

WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

U Tablici 28. prikazani su proizvodi lista ginka registrirani na tržištu u BiH kao biljni lijekovi i biljni ljekoviti pripravak te dva proizvoda za koja nije naveden način registracije u Uputi o lijeku.

Tablica 28. Proizvodi lista ginka registrirani na tržištu u BiH.

	1*	2*	3#	4#	5#
Indikacija	Ublažavanje simptoma blage do umjerene demencije (mogu poboljšati	Ublažavanje simptoma blage do umjerene demencije svih tipova (primarne	Ublažavanje simptoma blage do umjerene demencije bilo kojeg tipa	Ublažavanje simptoma propadanja intelektualnih sposobnosti uslijed	Ublažavanje simptoma propadanja intelektualnih sposobnosti uslijed

	prokrvljenost i metabolizam mozga te na taj način spriječiti opadanje intelektualne sposobnosti). Kod poremećaja protoka krvi u ekstremitetima (ublažava osjećaj hladnoće, bockanja i utrnulosti te bola kod hodanja).	degenerativne, vaskularne ili miješane). Kod početnih poremećaja protoka krvi u udovima, u kombinaciji s fizikalnom terapijom, naročito s vježbom hodanja.	(primarne degenerativne, vaskularne ili demencije miješanog tipa). Kod početnih poremećaja protoka krvi u udovima, uz istovremenu odgovarajuću fizikalnu terapiju, osobito vježbanje hodanjem.	poremećaja moždane funkcije; oslabljeno pamćenje, oslabljena koncentracija, depresivno raspoloženje, vertigo, šum u ušima, glavobolja.	poremećaja moždane funkcije; oslabljeno pamćenje, oslabljena koncentracija, depresivno raspoloženje, vertigo, šum u ušima, glavobolja.
Način registracije	WU	WU	Biljni ljekoviti pripravak	Nije navedeno	Nije navedeno
Nuspojave	Vrlo rijetke; glavobolja, blagi probavni poremećaji, reakcije preosjetljivosti (svrbež, crvenilo, oticanje), krvarenje u mozgu, oku i probavnom traktu.	Vrlo rijetke; glavobolja, blagi probavni poremećaji, reakcije preosjetljivosti (svrbež, crvenilo, oticanje), krvarenje u mozgu, oku i probavnom traktu.	Vrlo rijetke; glavobolja, blagi probavni poremećaji, reakcije preosjetljivosti (svrbež, crvenilo, oticanje), krvarenje u mozgu, oku i probavnom traktu.	Nepoznate učestalosti; krvarenje određenih organa, teške reakcije preosjetljivosti (alergijski šok) i alergijske reakcije na koži (crvenilo, oticanje kože, svrbež). Blage probavne smetnje, glavobolja, omamljenost ili pogoršanje	Nepoznate učestalosti; krvarenje određenih organa, teške reakcije preosjetljivosti (alergijski šok) i alergijske reakcije na koži (crvenilo, oticanje kože, svrbež). Blage probavne smetnje, glavobolja, omamljenost ili pogoršanje

				već postojeće omamljenosti	već postojeće omamljenosti
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući bezreceptne lijekove. Ne preporučuje se korištenje ako redovito uzimate lijekove koji utječu na zgrušavanje krvi (npr. kumarinski antikoagulansi, acetilsalicilatna kiselina, drugi nesteroidni protuupalni lijekovi). Istovremeno liječenje ovim lijekovima može povećati rizik krvarenja. Ne preporučuje se uzimati istovremeno s efavirenzom (lijek za terapiju HIV	Recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući bezreceptne lijekove. Ne preporučuje se korištenje ako redovito uzimate lijekove koji utječu na zgrušavanje krvi (npr. kumarinski antikoagulansi, acetilsalicilatna kiselina, drugi nesteroidni protuupalni lijekovi). Istovremeno liječenje ovim lijekovima može povećati rizik krvarenja. Ne preporučuje se uzimati istovremeno s efavirenzom (lijek za terapiju HIV	Recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući bezreceptne lijekove. Ne preporučuje se korištenje ako redovito uzimate lijekove koji utječu na zgrušavanje krvi (npr. kumarinski antikoagulansi, acetilsalicilatna kiselina, drugi nesteroidni protuupalni lijekovi). Istovremeno liječenje ovim lijekovima može povećati rizik krvarenja. Ne preporučuje se uzimati istovremeno s efavirenzom (lijek za terapiju HIV	Recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate ili ste nedavno uzimali druge lijekove, uključujući i bezreceptne lijekove. Ako se ovaj lijek koristi istovremeno s lijekovima protiv zgrušavanja krvi (npr. fenprokumon, varfarin, klopidogrel, acetilsalicilatna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi), ne može se isključiti pojačan učinak ovih lijekova. Ne može se isključiti utjecaj na metabolizam drugih lijekova, što može utjecati na jačinu i/ili duljinu trajanja učinka ovih	Recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate ili ste nedavno uzimali druge lijekove, uključujući i bezreceptne lijekove. Ako se ovaj lijek koristi istovremeno s lijekovima protiv zgrušavanja krvi (npr. fenprokumon, varfarin, klopidogrel, acetilsalicilatna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi), ne može se isključiti pojačan učinak ovih lijekova. Ne može se isključiti utjecaj na metabolizam drugih lijekova, što može utjecati na jačinu i/ili duljinu trajanja učinka ovih

	infekcije), jer ginko ekstrakt smanjuje koncentracij u efavirenza u krvi Ako koristite lijekove za liječenje epilepsije (npr. valproat, fenitoin) potrebno je savjetovanje s liječnikom. Proizvod može utjecati na metabolizam lijekova koji se metabolizira ju preko citokrom P450 enzimatskog sustava.	infekcije), jer ginko ekstrakt smanjuje koncentracij u efavirenza u krvi Ako koristite lijekove za liječenje epilepsije (npr. valproat, fenitoin) potrebno je savjetovanje s liječnikom. Proizvod može utjecati na metabolizam lijekova koji se metabolizira ju preko citokrom P450 enzimatskog sustava.	infekcije), jer ginko ekstrakt smanjuje koncentracij u efavirenza u krvi Ako koristite lijekove za liječenje epilepsije (npr. valproat, fenitoin) potrebno je savjetovanje s liječnikom. Proizvod može utjecati na metabolizam lijekova koji se metabolizira ju preko citokrom P450 enzimatskog sustava.	lijekova. Nema dovoljno odgovarajući h istraživanja koje se odnose na ove interakcije.	lijekova. Nema dovoljno odgovarajući h istraživanja koje se odnose na ove interakcije.

*u potpunosti usklađeno s biljnom monografijom EU

nije moguće usporediti s EU monografijom

WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

U Tablici 29. prikazani su proizvodi ploda sikavice registrirani u BiH kao biljni lijekovi te jedan proizvod za koji u Uputi o lijeku nije naveden način registracije.

Tablica 29. Proizvodi ploda sikavice registrirani na tržištu u BiH.

	1#	2#	3#
Indikacija	Kod poremećaja funkcije jetre u	Simptomatsko liječenje jetre	Potporno liječenje u odraslih kod

	sljedećim bolestima: kronični hepatitis B i C (upalna bolest jetre), oštećenje jetre zbog izloženosti alkoholu i ciroza jetre.	(alkohol, dugotrajna upotreba lijekova, kronična intoksikacija, kombinirana terapija kronične upalne bolesti jetre i ciroze jetre).	poremećaja funkcije jetre; kronični hepatitis B i C, oštećenje jetre zbog izloženosti alkoholu i ciroza jetre.
Način registracije	WU	Nije navedeno	WU
Nuspojave	Rijetke nuspojave; proljev. Nepoznate učestalosti; mučnina, glavobolja, alergijske reakcije (moguća je i teška alergijska reakcija npr. anafilaksije).	Rijetke nuspojave; probavne smetnje, proljev, pogoršanje postojećih vestibularnih poremećaja (mučnina, vrtoglavica). Nepoznate učestalosti; osip i svrbež kože.	Rijetke nuspojave; proljev. Nepoznate učestalosti; suha usta, mučnina, nadražen želudac, glavobolja, alergijske reakcije (npr. dermatitis, koprivnjača, kožni osip, svrbež, anafilaksije, astma).
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali lijekove, uključujući i one bezreceptne.	Proizvod može smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva, a povećati učinak drugih lijekova poput: diazepama, alprazolama, ketokonazola, lovastatina i vinblastina.	Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali lijekove, uključujući i one bezreceptne.

nije moguće usporediti s EU monografijom

WU- biljni lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu

U Tablici 30. prikazan je proizvod gospine trave registriran kao lijek biljnog podrijetla u BiH.

Tablica 30. Proizvod zeleni gospine trave registriran kao lijek biljnog podrijetla u BiH.

	1#
Indikacija	Za liječenje blagih depresivnih epizoda.
Način registracije	Lijek biljnog podrijetla
Nuspojave	Nepoznate učestalosti; probavne smetnje, alergijske kožne reakcije, slabosti i uznemirenosti. Prilikom prekomjernog izlaganja

	sunčevom svjetlu u osoba svjetlije puti mogu se javiti izraženije kožne reakcije poput opeklina od sunca.
Interakcije s konvencionalnom terapijom	Lijekovi čija je primjena zabranjena tijekom uzimanja: ciklosporin, takrolimus za sustavnu primjenu (lijekovi koji se primjenjuju nakon transplantacije organa). Inhibitori HIV proteaze, npr. amprenavir, indinavir (lijekovi koji se koriste u liječenju HIV–infekcija). Citostatici, npr. irinotekan (lijekovi koji se koriste u liječenju zloćudnih tumora). Varfarin (lijek za razrjeđivanje krvi). Lijekovi čija primjena zahtjeva poseban oprez tijekom uzimanja: amitriptilin (lijek za liječenje depresije). Feksofenadin (lijek za liječenje alergija). Benzodiazepini (lijekovi za ublažavanje napetosti i tjeskobe). Metadon (lijek koji se koristi u liječenju ovisnosti o opijatima). Simvastatin (lijek koji se primjenjuje u liječenju povišene razine kolesterola i prevenciji bolesti srca i krvnih žila). Digoksin (lijek za liječenje nepravilnih otkucaja srca i srčanog zatajivanja). Finasterid (lijek za liječenje dobroćudnog povećanja prostate). Sertralin, paroksetin, nefazodon (lijekovi koji se primjenjuju u liječenju depresije). Buspiron (lijek za ublažavanje napetosti i tjeskobe). Triptani (lijekovi koji se primjenjuju u liječenju migrene tj. glavobolje). Kod istodobne primjene ovog lijeka s oralnim kontracepcijskim sredstvima može doći do krvarenja i neželjene trudnoće. Prije operativnih zahvata potrebno je posavjetovati se s liječnikom u vezi primjene ovog lijeka.

nije moguće usporediti s EU monografijom