

# Potencijalne klinički značajne interakcije lijekova u propisanoj farmakoterapiji izvanbolničkih pacijenata i modeli ljekarničkih intervencija

---

Samardžić, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:794273>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-09**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Ivana Samardžić

**POTENCIJALNE KLINIČKI ZNAČAJNE  
INTERAKCIJE LIJEKOVA U PROPISANOJ  
FARMAKOTERAPIJI IZVANBOLNIČKIH  
PACIJENATA I MODELI LJEKARNIČKIH  
INTERVENCIJA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2021.



Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Ivana Samardžić

**POTENCIJALNE KLINIČKI ZNAČAJNE  
INTERAKCIJE LIJEKOVA U PROPISANOJ  
FARMAKOTERAPIJI IZVANBOLNIČKIH  
PACIJENATA I MODELI LJEKARNIČKIH  
INTERVENCIJA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Zagreb, 2021.



University of Zagreb

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Ivana Samardžić

**POTENTIAL CLINICALLY SIGNIFICANT  
DRUG-DRUG INTERACTIONS IN  
PRESCRIBED PHARMACOTHERAPY OF  
NON-HOSPITALIZED PATIENTS AND  
MODELS OF PHARMACISTS  
INTERVENTIONS**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:

Professor Vesna Bačić Vrca, PhD

Zagreb, 2021

Rad je predan na ocjenu Fakultetskom vijeću Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskog stupnja doktora znanosti iz područja biomedicine i zdravstva, polje farmacija, grana farmacija.

Ovaj je doktorski rad izrađen pod voditeljstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić Vrca, spec. kliničke farmacije, u sklopu Sveučilišnoga poslijediplomskog dokorskog studija Farmaceutsko-biokemijske znanosti pri Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

*Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrca, spec. kliničke farmacije, na usmjeravanju u znanstveno-istraživačkom radu i svim savjetima tijekom izrade doktorskog rada.*

*Zahvaljujem se i svim suradnicima na pomoći tijekom provedbe ovog istraživanja.*

*Hvala svim magistrama i magistrima farmacije iz uključenih javnih ljekarni što su pristali na sudjelovanje u ovom istraživanju.*

# Sažetak

Starenjem stanovništva i rastom komorbiditeta, povećava se primjena lijekova u propisanoj farmakoterapiji. Politerapijom se povećava mogućnost nastanka interakcija lijekova. Interakcije lijekova jedan su od najčešćih problema povezanih s primjenom lijeka i čest su uzrok medikacijskih pogrešaka. Interakcije lijekova mogu komplicirati tijek liječenja te produljiti hospitalizaciju. Interakcije lijekova važan su aspekt u sigurnosti primjene lijeka i velik izazov za zdravstveni sustav. Ljekarnik je u obavezi i mogućnosti utjecati na prevenciju i upravljanje interakcijama lijekova. Važno je težiti standardizaciji ljekarničkih intervencija, kako bi sigurna, jednaka i optimalna razina intervencije u pogledu interakcija lijekova bila dostupna svim pacijentima. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi pojavnost potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova u propisanoj farmakoterapiji izvanbolničkih pacijenata na nacionalnoj razini te za utvrđene interakcije odrediti modele ljekarničkih intervencija.

Provedeno je retrospektivno konsekutivno uzorkovanje propisane farmakoterapije izvanbolničkih pacijenata iz 40 javnih ljekarni u Republici Hrvatskoj. Isti broj ljekarni uključen je iz Kontinentalne i Jadranske Hrvatske te iz ruralnih i urbanih područja sukladno Eurostat klasifikaciji Republike Hrvatske. Ljekarne su randomizirane koristeći program *Research Randomizer* prema službenom registru ljekarni kojeg vodi Hrvatska ljekarnička komora (HLJK). Koristeći *Lexi-Interact™ Online* analizirana je farmakoterapija te su interakcije kategorizirane prema klinički značajnim stupnjevima (C - monitoriranje terapije, D - modifikacija terapije i X - kontraindicirana primjena). Prema stupnjevima kliničke značajnosti utvrđenih interakcija određeni su modeli ljekarničkih intervencija koji su potom kvantificirani i kategorizirani na samostalne ljekarničke modele intervencija (kategorija I - tip A ljekarničkih intervencija) te na modele intervencija koje ljekarnik provodi u suradnji s liječnikom (kategorija II - tip AB i B ljekarničkih intervencija). U sklopu istraživanja proveden je i upitnik kojim su ispitani stavovi ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama.

Sveukupno je uključeno 4107 pacijenata koji su imali barem dva propisana lijeka u farmakoterapiji. Pacijenti su prosječno imali 67,46 godina, 56,5 % pacijenata su bile žene, a prosječno su imali 3,42 dijagnoze i 5,52 propisana lijeka. Sveukupno je utvrđeno 14175

potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova, od čega su najzastupljenije bile interakcije stupnja značajnosti C (83,3 %), potom D (15,4 %) i X (1,3 %). Barem jedna potencijalna klinički značajna interakcija utvrđena je kod 78,6 % pacijenata, a izloženost pacijenata određenom tipu interakcija iznosila je za interakcije stupnja C 74,1 %, za stupanj D 31,4 % i za stupanj X 4,1 %. Najučestalije identificirane interakcije su prema rastućem stupnju kliničke značajnosti za posljedicu imale povećan rizik od hipotenzije (C interakcije), povećan rizik od depresije središnjeg živčanog sustava (D interakcije) te povećan rizik od gastrotoksičnosti i nefrotoksičnosti (X interakcije). Najučestaliji modeli ljekarničkih intervencija bili su modeli kategorije II (modeli intervencija koje ljekarnik provodi u suradnji s liječnikom). Upitnik je ispunilo 97,9 % (N=92) zaposlenih ljekarnika u uključenim ljekarnama. Od toga broja, većina se složila da je upravljanje interakcijama lijekova važan segment ljekarničke skrbi te da treba razviti standardiziranu strategiju upravljanja interakcijama lijekova.

Ovo je prvo nacionalno istraživanje koje otkriva opću izloženost izvanbolničkih pacijenata u Republici Hrvatskoj potencijalnim klinički značajnim interakcijama lijekova. Istraživanje također daje uvid u zastupljenost i vrstu modela ljekarničkih intervencija kojima bi se unaprijedila ljekarnička skrb i sigurnost pacijenta. Rezultati ukazuju na potrebu razvijanja platforme koje će omogućiti razmjenu informacija između ljekarnika i liječnika o interakcijama lijekova i farmakoterapiji. Stav ljekarnika o interakcijama i ljekarničkim intervencijama potvrđuje važnost problematike te pokazuje potrebitost standardiziranih modela ljekarničkih intervencija. Također, rezultati upitnika ukazuju na važne čimbenike koji ograničavaju ili mogu unaprijediti implementaciju utvrđenih modela.

**Ključne riječi:** interakcije lijekova, izvanbolnički pacijenti, farmakoterapija, modeli ljekarničkih intervencija



# Summary

**Background:** With the ageing population, number of comorbidities and medications arises, making polytherapy almost unavoidable in contemporary medicine. Polytherapy increases the possibility of drug-drug interactions (DDIs). DDIs are one of the most common problems related to drug administration often causing medication errors and, therefore, represent an important factor in patient safety. Drug interactions can complicate the course of treatment, cause prolonged hospitalization and increase healthcare cost. DDIs are a big challenge for any healthcare system. There is an increased need for the health system to involve pharmacists more in the prevention and management of DDIs. Pharmacists are obligated to prevent and manage DDIs. The aim of this study was to determine potential clinically significant DDI incidence in prescribed outpatient pharmacotherapy on national level in Croatia, to set potential pharmacists' intervention models and to find out pharmacists' stance on DDI management.

**Methods:** This was a retrospective study which consecutively analyzed prescribed outpatient pharmacotherapy from 40 randomly selected community pharmacies in Croatia. Pharmacies were randomized by the Research Randomizer program according to the official register of community pharmacies in the Republic of Croatia, maintained by the Croatian Chamber of Pharmacist. Equal number of pharmacies were included from Continental and Adriatic region of Croatia and their urban and rural areas according to the Eurostat classification. DDIs were identified using Lexi-Interact™ Online which categorizes interactions into five categories. Categories C, D and X are considered clinically significant (C category - monitor drug therapy, D category - consider therapy modification, X category - avoid combination). Consecutive patients with atleast two prescription drugs were enrolled in the study. Only clinically significant potential DDIs were identified and analyzed. Accordingly, pharmacist intervention models were determined for identified DDIs. Models were categorized to independant pharmacist's interventions (category I) and pharmacist interventions in cooperation with physicians (category II). Furthermore, a survey was conducted among pharmacists in selected pharmacies to evaluate their stance towards DDIs and pharmacist interventions.

**Results:** In total, 4107 patients were enrolled in the study. Mean patient age was 67.46 years, they were mostly women (56.5 %) and had 3.42 and 5.52 diagnoses and prescription drugs on average, respectively. Group C drugs according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) were the most prescribed drugs. The most common diagnoses were arterial hypertension (64.5 %) and diabetes (18.3 %). Overall, 14175 clinically significant DDIs were identified – 83.3 % of C, 15.4 % of D and 1.3 % of X category. At least one DDI was found in 78.6 % of patients, with patient exposure to C, D and X category of 74.1 %, 31.4 % and 4.1 %, respectively. According to the increasing degree of clinical significance (C, D, X), the most common pairs of interactions were perindopril-indapamide, tramadol-diazepam and olanzapine-diazepam, respectively. The most common C category DDIs caused increased risk of hypotension, most common D category DDIs increased the risk for central nervous system depression while the most common X category DDIs increased the risk for gastro- and nephrotoxicity. The most frequent models of pharmacist interventions were of category II (pharmacist intervention models in cooperation with physicians): 57.5 % in C category DDIs, 97.8 % in D category and 100 % in X category DDIs. The number of drugs was the most significant predictor for DDIs, followed by the number of diagnoses and male gender. Survey was completed by 97.9 % of involved pharmacists (N = 92). The results showed that most pharmacists agree that pharmacist interventions are an important segment of pharmaceutical care and that standardized strategy development of pharmacist interventions is of great importance.

**Conclusions:** This was the first national study which revealed the exposure of outpatients to potential DDIs in Croatia. Outpatients were mostly elderly patients. The study found high outpatients exposure to potential clinically significant drug interactions. The study gives an insight to possible models of pharmacist interventions which could improve pharmaceutical care and increase patient safety. Most dominant model of pharmacists' interventions involved cooperation with physicians. This indicates the need for platform development to ensure easy information exchange between pharmacists and physicians regarding pharmacotherapy and DDI management which will improve and enable safe, equal and optimal level of DDI management to all patients in Croatia. The attitude of pharmacists about interactions and pharmacy interventions confirms the importance of this issue and shows the need for standardized models of pharmacy interventions. The questionnaire results also indicate important factors that limit or may improve the implementation of the identified models.

**Key words:** drug-drug interactions, outpatients, pharmacotherapy, pharmacist intervention models

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1.</b> Interakcije lijekova .....	2
<b>1.2.</b> Interakcije lijekova prema mehanizmu djelovanja .....	4
<b>1.2.1.</b> Farmakokinetičke interakcije .....	4
1.2.1.1. Interakcije u fazi apsorpcije lijekova .....	4
1.2.1.2. Interakcije u fazi distribucije lijekova .....	7
1.2.1.3. Interakcije u fazi metabolizma lijekova .....	8
1.2.1.4. Interakcije u fazi eliminacije lijekova .....	12
<b>1.2.2.</b> Farmakodinamičke interakcije .....	12
1.2.2.1. Aditivne ili sinergističke interakcije .....	13
1.2.2.2. Antagonističke interakcije .....	13
1.2.2.3. Indirektne farmakodinamičke interakcije .....	13
<b>1.3.</b> Jednosmjerne i dvosmjerne interakcije lijekova .....	14
<b>1.4.</b> Potencijalne i stvarne interakcije lijekova .....	15
<b>1.5.</b> Pacijenti pod povećanim rizikom za nastanak interakcije lijekova .....	16
<b>1.6.</b> Izvanbolnički pacijenti i interakcije lijekova .....	19
<b>1.7.</b> Uloga ljekarnika u prevenciji i upravljanju interakcijama lijekova .....	23
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	26
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	29
<b>3.1.</b> Odabir i uzorkovanje farmakoterapija .....	30
<b>3.2.</b> Analiza farmakoterapijskih kartica .....	31
<b>3.3.</b> Upitnik za ispitivanje stava ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama .....	32
<b>3.4.</b> Modeli ljekarničkih intervencija .....	33

3.4.1. Utvrđivanje modela .....	33
3.4.2. Modeli ljekarničkih intervencija .....	33
3.4.3. Kategorije ljekarničkih intervencija .....	34
3.5. Metode statističke analize podataka .....	35
3.6. Suglasnost Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada .....	36
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>37</b>
4.1. Podatci o uključenim ljekarnama .....	38
4.2. Pacijenti i farmakoterapija .....	40
4.3. Usporedba uključenih pacijenata prema regiji .....	41
4.4. Usporedba uključenih pacijenata prema urbanitetu .....	42
4.5. Usporedba uključenih pacijenata prema spolu .....	43
4.6. Usporedba uključenih pacijenata prema dobi .....	44
4.7. Lijekovi .....	45
4.8. Dijagnoze .....	47
4.9. Interakcije lijekova .....	50
4.9.1. Interakcije stupnja C kliničke značajnosti .....	53
4.9.2. Interakcije stupnja D kliničke značajnosti .....	54
4.9.3. Interakcije stupnja X kliničke značajnosti .....	55
4.10. Modeli ljekarničkih intervencija .....	56
4.10.1. Modeli za interakcije lijekova stupnja C kliničke značajnosti .....	56
4.10.2. Modeli za interakcije lijekova stupnja D kliničke značajnosti .....	59
4.10.3. Modeli za interakcije lijekova stupnja X kliničke značajnosti .....	62
4.11. Rezultati upitnika .....	66
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>74</b>
<b>6. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>91</b>

<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>94</b>
<b>8. PRILOZI .....</b>	<b>111</b>
<b>9. KRATICE .....</b>	<b>124</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>127</b>

# **1. UVOD**

## 1.1. Interakcije lijekova

Interakcije lijekova (DDIs - engl. *drug-drug interactions*) mogu se definirati kao promjena učinka jednog lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka. Također, interakcije lijekova je moguće definirati kao pojavu farmakološkog učinka koji nije izravna funkcija dvaju ili više istodobno primijenjenih lijekova (1).

Interakcije lijekova jedan su od najčešćih problema povezanih s primjenom lijeka, čest su uzrok medikacijskih pogrešaka i predstavljaju važan aspekt u sigurnosti pacijenta (1 - 3). Interakcije lijekova mogu komplicirati tijek liječenja, uzrokovati i produljiti hospitalizaciju te utjecati na povećanje troškova u zdravstvu (4, 5). Interakcije značajno doprinose nastanku nuspojava lijekova, posebno u starijih bolesnika i u bolesnika s politerapijom (6, 7).

Neželjeni događaji čine značajan javnozdravstveni problem u Europi i svijetu. Europska komisija procjenjuje da je 2,5 - 8,4 milijuna hospitalizacija, te 100800 - 197000 smrti godišnje u Europi povezano s nuspojavama lijekova. Procjenjuje se da je od toga 16,6 - 59,1 % nuspojava lijekova bilo povezano s interakcijama lijekova (8). Prema bazi podataka spontanog izvještavanja Odjela za farmakovigilanciju Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), 7,8 % prijavljenih nuspojava uzrokovano je interakcijama lijekova (9). Interakcije lijekova su uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta koji je moguće prevenirati (10).

Osim navedenog, interakcije doprinose i neželjenoj varijabilnosti odgovora na primijenjenu farmakoterapiju. Unatoč tome što je jedan od najčešće citiranih rizika za sigurnost pacijenta, učinkovita prevencija i upravljanje rizikom vezanim za interakcije lijekova i dalje predstavlja izazov zdravstvenim sustavima širom svijeta (11, 12).

Nekoliko je ključnih faktora koji mogu utjecati na pojavnost interakcija lijekova: komorbiditeti, nutritivski status, određena genska predispozicija i politerapija (1).

Procjenjuje se da je učestalost klinički značajnih interakcija lijekova oko 6 % u bolesnika koji uzimaju 2 - 4 lijeka, 50 % u onih koji uzimaju 5 lijekova i gotovo 100 % u onih koji uzimaju 10 lijekova (13).



Interakcije lijekova mogu se koristiti i ciljano u liječenju različitih bolesti kako bi se postigli određeni sinergistički učinci lijekova i bolji terapijski ishodi. Takav pristup nije iznimka primjerice u liječenju hipertenzije, šećerne bolesti, hiperlipidemija, prevenciji i liječenju tromboembolijskih događaja, epilepsije i infekcija. Međutim, kada se govori o interakcijama lijekova najčešće se govori u kontekstu mogućih negativnih posljedica interakcija koje mogu kompromitirati liječenje i ishode farmakoterapije.

Najčešće moguće posljedice interakcija lijekova su:

- povećanje ili smanjenje terapijskog učinka,
- usporavanje ili ubrzavanje postizanja terapijskog učinka,
- povećanje učestalosti ili intenziteta nuspojava,
- nastanak nove nuspojave,
- intoksikacija.

Tema interakcija lijekova dobiva sve veću pozornost od strane zdravstvenih, znanstvenih i regulatornih zajednica širom svijeta (14). Procjena potencijala interakcija lijekova u razvoju i na tržištu je važan segment ljekarničkog djelovanja i jedno je od ključnih pitanja za procjenu sigurnosti lijeka. Napredak u *in vitro* metodologiji i metodama modeliranja uvelike je unaprijedio razumijevanje molekularnih mehanizama interakcija i načina za njihovo predviđanje i tumačenje. Iako je ostvaren velik napredak u predvidljivosti i modeliranju interakcija lijekova, ne može se govoriti o optimalnom načinu proučavanja interakcija. Kombinacija pristupa modeliranja i kliničkih studija trenutno je oslonac u procjeni rizika od nastanka interakcija lijekova. Dizajn svake studije mora se temeljiti na pažljivoj procjeni dostupnih podataka kako bi se osigurala sigurnost i maksimalna korisnost studije (15).

Prepoznavanje interakcija lijekova u kliničkoj praksi često je teško. Više godina može proći prije nego neki lijek zbog pojave ozbiljne interakcije bude povučen s tržišta. Kako se interakcije lijekova najčešće javljaju kod pacijenata s politerapijom, gdje su prisutni i mnogi komorbiditeti, dodatno je otežano prepoznavanje interakcije budući da je teško odrediti da li je nuspojava lijeka egzacerbacija određene bolesti ili posljedica interakcije lijekova.

Nedostaci u pretkliničkim podacima ili nepotpuno razumijevanje važnosti određenih farmakokinetičkih putova lijeka mogu dovesti do neuspjeha u identificiranju klinički opasnih interakcija lijekova. Neki lijekovi su povučeni s tržišta zbog pojave ozbiljnih interakcija: astemizol, cisaprid, mibefradil, terfenadin i cerivastatin (15). Primjerice, cerivastatin je u kombinaciji s gemfibrozilom uzrokovao teško oštećenje bubrega te je ustanovljeno da ima značajno veći rizik za razvoj rabdomiolize i smrtnih ishoda u odnosu na druge statine (16, 17).

Standardizirani sigurnosni alati vezani za propisavanje lijekova u primarnoj zdravstvenoj zaštiti su ograničeni (18). Podatci o pojavnosti interakcija lijekova u propisanoj farmakoterapiji mogu se koristiti i kao pokazatelj kvalitete propisivanja lijekova. Prepoznavanje, prevencija i upravljanje rizikom vezanim za interakcije lijekova preduvjeti su za provođenje individualizirane, optimalne i racionalne farmakoterapije.

## **1.2. Interakcije lijekova prema mehanizmu djelovanja**

Za predviđanje interakcija lijekova vrlo je važno poznavati moguće mehanizame interakcija. Osnovna podjela interakcija lijekova zasniva se na mehanizmu djelovanja prema kojoj interakcije dijelimo na interakcije farmakokinetičkog i farmakodinamičkog tipa.

### **1.2.1. Farmakokinetičke interakcije**

Farmakokinetičke interakcije odvijaju se na razini apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije lijeka. U farmakokinetičkim interakcijama dolazi do promjena u koncentraciji lijeka.

#### *1.2.1.1. Interakcije u fazi apsorpcije lijekova*

Za sistemsku raspoloživost lijeka nakon peroralne primjene, lijek se mora apsorbirati iz gastrointestinalnog trakta (GIT) što je složen i o mnogim faktorima zavisian proces. Većina

interakcija ovog tipa je rezultat promjene u brzini i opsegu apsorpcije, a najčešće rezultira smanjenom apsorpcijom lijeka.

Postoji više načina na koji može doći do interakcije lijekova na razini apsorpcije u gastrointestinalnom sustavu kao što je primjerice stvaranjem kompleksa/kelata, mijenjanjem vrijednosti želučanog pH, utjecajem na biom, transportne proteine ili motilitet GIT-a.

U interakcijama stvaranja kompleksa sudjeluju na primjer fluorokinolonski i tetraciklinski antibiotici. Navedeni lijekovi mogu kelirati metalne katione, primjerice iz lijekova koje čine soli kalcija, magnezija ili željeza. Utjecaj multivalentnih kationa na apsorpciju peroralnih kinolona dobro je poznata (19, 20). Smatra se da u ovoj interakciji funkcionalne skupine kinolona tvore kelat s kationima što antimikrobni lijek potom čini neaktivnim. Bioraspoloživost fluorokinolona, uslijed nastanka interakcije, ovisno o tipu kinolona i vrsti kationa može varirati (13 – 67 %) (21, 22). Pojavnost prijavljenih interakcija lijekova s fluorokinolonima je 22 – 76 % (23). Primjenu antacidnih lijekova koji sadrže multivalentne katione potrebno je vremenski odvojiti od primjene fluorokinolona (24). Preporuke za optimalno razdvajanje lijekova mogu se razlikovati ovisno o tipu kinolona.

Nadalje, kolestiramin i kolestipol vežu žučne kiseline i sprječavaju njihovu apsorpciju u gastrointestinalnom sustavu (25), ali mogu vezati i lijekove, primjerice varfarin, acetilsalicilnu kiselinu, sulfonamide, fenitoin i furosemid. Za ove interakcije također se preporučuje višesatno vremensko razdvajanje lijekova.

Za apsorpciju lijekova vrlo je važna i vrijednost pH medija gastrointestinalnog sustava. Većina peroralno primijenjenih lijekova zahtijeva želučani pH između 2,5 i 3 kako bi se otopili i apsorbirali. Stoga lijekovi koji mogu utjecati na vrijednost želučanog pH (antacidi, inhibitori protonske pumpe (IPP) ili antagonisti H<sub>2</sub> receptora) mogu promijeniti kinetiku ostalih istodobno primijenjenih lijekova.

Antimikotici (npr. ketokonazol ili itrakonazol) zahtijevaju kiselo okruženje za optimalnu apsorpciju. Istodobna primjena antimikotika s lijekovima koji mogu povećati želučani pH može uzrokovati njihovo smanjeno otapanje i apsorpciju (26). Preporuka je antacide, antikolinergike ili IPP primijeniti najmanje dva sata nakon primjene antifungalnih lijekova (27).

Mikrobiom GIT-a složen je sustav koji može posredovati u nastanku interakcija lijekova. Novija istraživanja upućuju da moduliranje mikrobioma može imati značajnu ulogu u učinkovitosti liječenja određenim lijekovima. Osim često opisanih učinaka antibiotika na biom GIT-a, treba istaknuti da se u novije vrijeme sve više govori i o utjecaju drugih lijekova na biom GIT-a. Tako su neki od opisanih lijekova koji mogu mijenjati biom GIT-a metformin, IPP, statini, laksativi, antidepresivi, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI), beta blokatori i opioidni analgetici (28 - 31).

U gastrointestinalnom sustavu nalaze se i transportni proteini koji mogu biti posrednici u nastanku interakcija lijekova. Sve se više istraživanja okreće razjašnjavanju uloge pojedinih transportnih proteina u nastanku interakcija lijekova (15, 32). Transportni proteini jedan su od najvažnijih čimbenika koji upravljaju kretanjem lijeka kroz stijenku crijeva i čine dio njegove funkcionalne barijere. Transmembranski proteini lokalizirani su u apikalnoj i bazolateralnoj membrani enterocita, a uključeni su u stanične procese unosa i izbacivanja lijeka. Membranski transporteri svrstani su u dvije glavne grupe, tzv. ABC transportne proteine, engl. *ATP-binding cassette transporters* (sastoje se od oko 50 članova, koji su podijeljeni u 7 porodica) i SLC transportne proteine, engl. *solute carrier transporters* (koju čini više od 400 membranskih proteina, organiziranih u više od 60 porodica). Samo je kod nekoliko njih dobro okarakterizirana njihova uloga u prijenosu lijekova te su primjeri opisani u nastavku teksta (33).

S obzirom na njihovu funkciju, posrednici izbacivanja lijeka iz stanice klasificirani su na sljedeći način:

- MDR (engl. *multidrug resistance family*), (ABCB)
- MRP (engl. *multidrug resistance protein family*), (ABCC)
- BCRP (engl. *breast cancer resistance protein*), (ABCG2)
- MATE (engl. *multidrug and toxin extrusion protein family*), (SLC47).

Za unos lijeka u stanice klasificirane su sljedeće skupine transportnih proteina:

- OATP (engl. *organic anion transporting polypeptide family*), (SLC21 / SLCO),
- OAT (engl. *organic anion transporter family*), (SLC22)
- OCT (engl. *organic cation transporter family*), (SLC22 ili OCTN).

Lijekovi koji djeluju na motilitet GIT-a na način da usporavaju ili ubrzavaju pražnjenje želuca mogu dovesti do promjene u brzini apsorpcije i/ili do promjene opsega apsorpcije.

Metoklopramid može ubrzati pražnjenje želuca te utjecati na apsorpciju digoksina, teofilina, acetilsalicilne kiseline, paracetamola, ciklosporina, tetraciklina i levodope (34).

Agonisti GLP-1 (engl. *glucagon-like peptide 1*) receptora mogu odgoditi pražnjene želuca. Sažeci opisa svojstava lijeka za neke GLP-1 agoniste preporučuju oprez i vremensko razdvajanje između njihove primjene i primjene određenih lijekova kao što su lijekovi uske terapijske širine i antibiotici (35, 36).

#### *1.2.1.2. Interakcije u fazi distribucije lijekova*

U ljudskom tijelu nalaze se proteini plazme koji omogućuju vezanje ksenobiotika. Za vezanje i distribuciju lijekova najvažniji među njima su albumin i alfa-1 glikoprotein. Kiseli lijekovi vežu se na albumine, a bazični na  $\alpha$ 1-kiseli glikoprotein.

Albumin je jednolančani, neglikolizirani protein, primarno sintetiziran u jetri, koji se brzo luči u vezikulama u izvanstanični prostor. U ljudi zreli albumin ima 585 aminokiselina i molekulsku masu od 66,5 kDa. Serumski albumin je najzastupljeniji protein u plazmi (60 %). Fiziološka koncentracija albumina iznosi 3,0 - 5,0 g/dL. Dobro se veže za endogene i egzogene tvari, što uključuje i širok raspon lijekova. Strukturno se albumin sastoji od tri homologne domene I, II i III. Svaka domena sadrži dvije poddomene (A i B). Dva su glavna mjesta vezivanja za lijekove. Prvo mjesto, smješteno u poddomeni IIA, primjerice reverzibilno veže antikoagulantni lijek varfarin. U poddomeni IIIA nalazi se drugo glavno mjesto, poznato i kao mjesto vezanja benzodiazepina (37). Interakcija s dva glavna mjesta vezivanja albumina u poddomeni IIA (mjesto 1) i u poddomeni IIIA (mjesto 2) kontrolira slobodnu, aktivnu koncentraciju lijeka te utječe na cjelokupnu farmakokinetiku lijeka i njegov konačni učinak.

Alfa1-kiseli glikoprotein veže brojne bazične i neutralne lijekove u krvi. Koncentracija alfa1-kiselog glikoproteina u plazmi je relativno niska i u svakoj molekuli postoji samo jedno mjesto vezanja za lijek (38). Ljudski alfa1-kiseli glikoprotein ima prosječnu molekulsku težinu od 41 kDa i normalnu koncentraciju u serumu koja se kreće od 0,5 – 1,0 mg/mL.

Prilikom distribucije do mjesta djelovanja, može doći do istiskivanja jednog lijeka s veznog mjesta proteina i zamjene s drugim lijekom čime se povećava slobodna frakcija istisnutog lijeka u plazmi. Opisani proces osobito je važan za lijekove koji se u velikoj mjeri vežu za proteine plazme te za lijekove uske terapijske širine. Kod lijekova uske terapijske širine već male promjene u plazmatskoj koncentraciji mogu značajno utjecati na učinak lijeka i razvoj nuspojava.

Akutne bolesti, različite bolesti jetre, bubrega, pluća, infekcije, kronični upalni poremećaji, dugotrajno krvarenje, starenje i gladovanje neki su od primjera koji mogu mijenjati proteinski status, smanjiti koncentraciju proteina plazme te smanjiti dostupnost vezivnih mjesta za lijek. Uslijed navedenih stanja raspoloživost slobodnih frakcija lijekova može se povećati, te rezultirati pojačanim farmakološkim učinkom lijekova i /ili nastankom nuspojava (39, 40).

### *1.2.1.3. Interakcije u fazi metabolizma lijekova*

Najčešće klinički značajne interakcije odvijaju se u fazi metabolizma lijekova. Najvažniji organ odgovoran za metabolizam je jetra. Većina lijekova apsorbiranih iz GIT-a su lipofilni i netopljivi u vodi. Topljivim u vodi postaju putem metabolizma jetre te se tako lakše izlučuju u žuč ili bubrežno filtriranje. Ksenobiotici se hepatski metaboliziraju pretežno kroz dva mehanizma: reakcije faze I i II (41). Proizvodi opisanog metabolizma se zatim izlučuju iz hepatocita putem specifičnih transportera u fazi III (42).

### **Faza I**

Izoenzimi citokroma (CYP) 450 osnovni su enzimi uključeni u fazu I biotransformacije. Inhibicija i indukcija izoenzima CYP uzrokovanih lijekovima važni su i klinički značajni farmakokinetički mehanizmi interakcija lijekova. Najvažnija uloga u biotransformaciji pripada enzimima CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2. Ovih pet izoenzima odgovorno je za metabolizam 90 % svih lijekova (43, 44).

Najzastupljeniji enzim u metabolizmu lijekova je CYP3A4. Procjenjuje se da CYP3A4 obuhvaća 60 % jetrenih citokroma i katalizira 46 % najčešće korištenih lijekova (45, 46). Za CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 se procjenjuje da metaboliziraju 37 % često korištenih lijekova (44). Primjeri supstrata, induktora i inhibitora navedenih enzima prikazani su u Tablicama 1 - 3 (47).

Polimorfizam CYP enzima može rezultirati odsutnošću njegove aktivnosti, smanjenjem ili prekomjernim metabolizmom lijekova. Općenito, genotipske varijacije rezultiraju s tri metabolička fenotipa: ultrabrzi, normalni i slabi metabolizatori. Klinički najvažnije polimorfne varijacije uočene su za enzime CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4.

**Tablica 1.** Primjeri supstrata CYP 450 sustava

<b>Enzim</b>	<b>Osjetljivi supstrati</b>	<b>Umjereno osjetljivi supstrati</b>
<b>CYP1A2</b>	aloksetron, duloksetin, melatonin, ramelteon, tasimelteon, tizanidin	klozapin, pirfenidon, teofilin
<b>CYP2C9</b>	Celekoksib	glimepirid, fenitoin, tolbutamid, varfarin
<b>CYP2C19</b>	S-mefenitoin, omeprazol	diazepam, lansoprazol, rabeprazol, vorikonazol
<b>CYP2D6</b>	atomoksetin, desipramin, deksrometorfan, eliglustat, nebivolol, nortriptilin, perfenazin, tolterodin, R-venlafaksin	enkainid, imipramin, metoprolol, propafenon, propranolol, tramadol, trimipramin, S-venlafaksin
<b>CYP3A</b>	alfentanil, buspiron, konivaptan, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloksefol, nisoldipin, sakvinavir, simvastatin, sirolimus, takrolimus, tipranavir, triazolam	alprazolam, atorvastatin, kolhicin, eliglustat, rivaroksaban, tadalafil
	budesonid, dasatinib, dronedaron, eletriptan, eplerenon, felodipin, indinavir, kvetiapin, sildenafil, tikagrelor, tolvaptan	

**Tablica 2.** Primjeri inhibitora CYP450 sustava

<b>Enzim</b>	<b>Jaki inhibitori</b>	<b>Umjereni inhibitori</b>	<b>Slabi inhibitori</b>
<b>CYP1A2</b>	ciprofloksacin, enoksacin, fluvoksamin	metoksalen, meksiletin	aciklovir, alopurinol, cimetidin, peginterferon alfa-2a, piperin, zileuton
<b>CYP2C19</b>	flukonazol, fluoksetin, fluvoksamin, tiklopidin	felbamat	omeprazol, vorikonazol
<b>CYP2D6</b>	bupropion, fluoksetin, paroksetin, kinidin, terbinafin	abirateron, cinakalcet, duloksetin, lorkaserin, mirabegron	amiodaron, celekoksib, cimetidin, escitalopram, fluvoksamin, labetalol, ritonavir, sertralin, vemurafenib
<b>CYP3A4</b>	danoprevir i ritonavir, elvitegravir i ritonavir, indinavir i ritonavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir i ritonavir, paritaprevir i ritonavir i (ombitasvir i/ili dasabuvir), posakonazol, ritonavir, sakvinavir i ritonavir, telaprevir, tipranavir i ritonavir, telitromicin, vorikonazol	aprepitant, ciprofloksacin, konivaptan, krizotinib, ciklosporin, diltiazem, dronedaron, eritromicin, flukonazol, fluvoksamin, imatinib, verapamil	cimetidin, klotrimazol, fosaprepitant, istradefillin, ivakaftor, lomitapid, ranitidin, ranolazin, tikagrelor

CYP - citokrom P



**Tablica 3.** Primjeri induktora CYP450 sustava

<b>Enzim</b>	<b>Jaki induktori</b>	<b>Umjereni induktori</b>	<b>Slabi induktori</b>
<b>CYP1A2</b>	-	fenitoin, rifampin, ritonavir, teriflunomid	-
<b>CYP2C9</b>	-	enzalutamid, rifampin	karbamazepin, ritonavir
<b>CYP2C19</b>	Rifampin	apalutamid, efavirenz, enzalutamid, fenitoin	ritonavir
<b>CYP3A</b>	apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin, rifampin	bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon	armodafinil, modafinil, rufinamid

CYP - citokrom P

## **Faza II**

Reakcije faze II javljaju se izravno s određenim lijekom ili s metabolitom nastalim reakcijom tijekom faze I koji još uvijek nije dovoljno hidrofilan za izlučivanje. Reakcije faze II konjugiraju lijek ili nusproizvode metabolizma s visoko polarnim ligandima poput glukonata, sulfata, acetata, glicina, glutationa ili metilne skupine.

Reakcije faze II odvijaju se pretežno putem urdin-difosfo-glukuronil transferaze (UGT), sulfotransferaze i glutation S-trasferaze (48).

Za glukoronidaciju su najvažniji UGT1 i UGT2 enzimi. Konjugacijom uglavnom nastaju slabije aktivni metaboliti te su enzimi druge faze rijetko uključeni u formiranje toksične formacije lijeka. Međutim, iznimke ipak postoje (49), primjerice glukoronidacijom irinotekana i morfina nastaju metaboliti jače aktivnosti.

I enzimi II faze mogu imati izražen polimorfizam. Primjer polimorfizma enzima faze II je enzim tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT) koja je uključena u metabolizam azatioprina i 6-

merkaptopurina. Polimorfizmi u genu TPMT mogu rezultirati funkcionalnom inaktivacijom ili izrazito smanjenom aktivnošću enzima i povećanim rizikom od leukopenije povezane s liječenjem. Otprilike 10 % ljudi ima smanjenu aktivnost TPMT-a, a kod 0,3 % populacije je koncentracija enzima jedva mjerljiva (50).

### **Faza III**

Reakcije faze III dovode do transporta lijekova preko membrana u žuč. Bilijarni prijenosnici članovi su ABC proteina i uključuju P-glikoprotein 1 (P-gp), MDR1 (ABCB1), MDR3 (ABCB4), MRP2 (ABCC2) i BSEP (engl. *bile salt export protein*) (ABCB11) (51).

#### *1.2.1.4. Interakcije u fazi eliminacije lijekova*

Bubrezi i jetra su organi koji u najvećoj mjeri sudjeluju u eliminaciji lijekova. Relativno je malen broj lijekova koji je dovoljno topljiv u vodi kako bi se direktno mogao izlučivati bubrezima, bez prethodnog metaboliziranja u jetri. Jetra većinu lijekova čini topljivim u vodi i omogućuje njihovo uklanjanje putem bubrega. Renalna ekskrecija najčešći je put eliminacije lijekova (52).

Interakcije lijekova koje se odvijaju u fazi eliminacije u podlozi mehanizma djelovanja mogu imati promjene u brzini glomerularne filtracije, tubularne sekrecije, reapsorpcije ili promjene u pH urina. I u interakcijama eliminacije važnu ulogu mogu imati transportni proteini. Transporteri su eksprimirani na bazolateralnim i apikalnim membranama proksimalnog, distalnog i sakupljajućeg tubularnog epitela pružajući dvosmjerno kretanje supstratnih molekula. Transportni proteini uključeni u eliminaciju lijeka pripadaju ABC i SLC grupama transportnih proteina. Najčešći bubrežni SLC transporter uključuju OAT1, OAT3, OCT2 i MATE1, dok su dominantni ABC transporter P-gp, MRP2 i MRP4 (53).

### **1.2.2. Farmakodinamičke interakcije**

Farmakodinamičke interakcije odvijaju se na mjestu djelovanja lijeka čiji je učinak promijenjen zbog prisutnosti drugog lijeka. Navedeno može biti posljedica izravnog učinka lijeka na receptoru ili kombinacije interferencija biokemijskih ili fizioloških mehanizama. Farmakodinamičke

interakcije mogu se podijeliti u tri osnovne grupe: aditivne ili sinergističke interakcije, antagonističke interakcije i indirektne farmakodinamičke interakcije.

#### *1.2.2.1. Aditivne ili sinergističke interakcije*

Aditivne ili sinergističke interakcije rezultiraju učinkom koji je veći od pojedinačnih učinaka interferirajućih lijekova. Aditivne interakcije dovode do učinka čija jačina odgovara zbroju pojedinačnih učinaka lijeka, dok sinergističke interakcije dovode do učinka koji je veći od zbroja pojedinačnih učinaka svakog lijeka. Takve interakcije često se primjenjuju ciljano u liječenju boli, infekcija ili antikoagulaciji. Kao primjer neželjenih interakcija ovog tipa mogu se navesti kombinacije lijekova koji djeluju na depresiju središnjeg živčanog sustava (CNS - engl. *central nervous system*), a koje mogu rezultirati pretjeranom sedacijom, sporim ili otežanim disanjem. Studije ukazuju na povećan rizik od smrti kada se kombiniraju lijekovi koji uzrokuju depresiju CNS-a (54, 55).

#### *1.2.2.2. Antagonističke interakcije*

U antagonističkim interakcijama dolazi do manjeg učinka određenog lijeka jer učinak jednog lijeka ometa djelovanje drugog lijeka. Primjerice, bronhodilatatorska aktivnost selektivnog agonista beta-2 ( $\beta$ ) adenoreceptora kao što je salbutamol, bit će antagonizirana beta adrenoreceptorskim antagonistima. Općenito se smatra da kardioselektivni (tj.  $\beta$ -1 selektivni) beta blokatori imaju niži potencijal za značajnu bronhokonstrikciju, posebno u manjim dozama. Međutim, svi blokatori  $\beta$ -adrenoreceptora mogli bi izazvati bronhokonstrikciju (56).

#### *1.2.2.3. Indirektne farmakodinamičke interakcije*

Brojni su primjeri indirektnih farmakodinamičkih interakcija. Jedna od najčešće opisanih je interakcija između beta blokatora te hipoglikemika. Beta blokatori smanjuju razgradnju glikogena te mogu dovesti do hipoglikemije. Dodatno, beta blokatori mogu maskirati rane znakove nadolazeće hipoglikemije. Povoljniji metabolički profil imaju kardioselektivni beta blokatori te su bolji izbor kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti.

### 1.3. Jednosmjerne i dvosmjerne interakcije

Posljedica interakcija može zahvatiti samo jedan od lijekova interaktanata te se u tom slučaju radi o jednosmjernoj interakciji. Ako posljedica interakcija zahvaća učinak oba lijeka riječ je o dvosmjernoj interakciji.

Primjer dvosmjernih interakcija češće nego kod drugih lijekova vidljiv je u primjeni antiepileptika i liječenju epilepsije (57).

U slučaju dva neuspješna pokušaja monoterapije s propisanim antiepileptikom, preporuča se istovremena primjena dva antiepileptika s različitim mahanizmima djelovanja (58). Procjenjuje se da gotovo trećina pacijenata s epilepsijom uzima više od jednog antiepileptika za kontrolu bolesti (57).

Antiepileptici imaju visok potencijal za nastanak interakcija. Uzrok visokog potencijala pripisuje se značajnom utjecaju na CYP450 te visokom postotku vezivanja antiepileptika za proteine plazme. Interakcije između antiepileptika najčešće su farmakokinetičkog tipa (dominantno u fazi metabolizma i distribucije lijeka). U dvosmjernim farmakokinetičkim interakcijama antiepileptika dolazi do promjene u koncentraciji oba lijeka, zbog čega se preporučuju specifične sheme doziranja ako se antiepileptici kombiniraju. Karbamazepin primjerice može smanjiti koncentraciju valproata u serumu, dok valproična kiselina može povećati koncentraciju aktivnog metabolita karbamazepina (karbamazepin-epoksid). Nekoliko kliničkih studija opisalo je povećanje koncentracije karbamazepin-epoksida, aktivnog metabolita karbamazepina uz istovremenu primjenu valproične kiseline. Zabilježeni porasti bili su širokog raspona, uglavnom 30 – 80 %, u nekim slučajevima i do 120 %. Predloženi mehanizam interakcije je inhibicija metabolizma karbamazepin-epoksida valproičnom kiselinom. Podatci također ukazuju na smanjenu koncentraciju valproata tijekom istovremene primjene karbamazepina za više od 60 %. Karbamazepin je induktor enzima CYP2C9 i CYP2C19, te mogući induktor glukoronidacije čime se povećava metabolizam valproata (59 - 61).

Dvosmjerne interakcije antiepileptika zabilježene su i s nekim drugim lijekovima, primjerice, s određenim antipsihoticima, antifungicima i teofilinom (57).

## 1.4. Potencijalne i stvarne interakcije lijekova

Kod razmatranja intervencije u pogledu interakcije lijekova važno je razlikovati klinički značajne od klinički neznčajnih interakcija. Samo klinički značajne interakcije zahtijevaju kliničku pozornost ili određenu vrstu intervencije. Prije intervencije vrlo je važno procijeniti kliničku značajnost potencijalne interakcije te procijeniti rizik i korist od primjene takve kombinacije lijekova. U utvrđivanju kliničke značajnosti interakcija određene baze lijekova i programska rješenja mogu biti korisna. Međutim, treba naglasiti da kritična stručna evaluacija interakcije i multidisciplinarni pristup su obavezni i nezamjenjivi (62).

Kada se govori o pojavnosti interakcija važno je razlikovati radi li se o potencijalnim ili stvarnim interakcijama lijekova. Unatoč višestrukim inicijativama za smanjenje broja interakcija s lijekovima, istraživanja još uvijek ukazuju na visoku izloženost pacijenata potencijalnim interakcijama lijekova (63).

Više je studija koje ukazuju na incidenciju potencijalnih interakcija lijekova. Incidencija potencijalnih interakcija veća je u odnosu na pojavnost stvarnih interakcija lijekova. Međutim, povezanost između potencijalnih i stvarnih interakcija je značajna. Zavisno o uključenoj populaciji i metodologiji istraživanja, udio stvarnih interakcija lijekova među potencijalnim interakcijama kreće se do 25 % (8).

Studije o incidenciji stvarnih interakcija lijekova uglavnom u obzir uzimaju nuspojavu lijeka kao posljedicu interakcije, dok druge moguće posljedice često ostanu nezabilježene. Također, stvarne interakcije lijekova mogu ostati neprepoznate jer se prepisuju egzacerbaciji bolesti, neučinkovitosti lijeka ili njegovoj toksičnosti (3, 64).

U prospektivnoj opservacijskoj studiji koja je provedena u Hrvatskoj na Odjelu interne medicine u Kliničkoj bolnici Dubrava utvrđena je pojavnost potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova od 85,6 %, dok je pojavnost stvarnih interakcija lijekova iznosila 9,5 %. Studija je uključila 222 pacijenta starijih od 65 godina, prosječne dobi 72 godine (raspon 65 - 91), a najčešće utvrđene dijagnoze uključenih pacijenata bile su arterijska hipertenzija te šećerna bolest (3).

Obreli i sur. utvrdili su kako su nuspojave lijekova starijih pacijenata bile povezane s interakcijama lijekova kod 6,5 % bolesnika. Od toga, hospitalizacija je bila potrebna kod 36,7 % pacijenata (64).

Glassman i sur. analizirali su nuspojave lijekova u populaciji od 913 ambulantnih pacijenata i utvrdili da su interakcije lijekova uzrokovale nuspojave u 10,3 % bolesnika (65). I prethodna istraživanja ukazuju na slične podatke; kod 5 – 15 % pacijenata utvrđene su klinički značajne nuspojave uzrokovane interakcijama lijekova (66, 67).

U navedenim studijama učestalost stvarnih interakcija lijekova vjerojatno je bila podcijenjena jer su samo praćene nuspojave kao posljedica interakcije, dok druge moguće posljedice interakcija, kao primjerice smanjene terapijskog učinka, nisu razmatrane.

Praćenje, dokumentiranje i izvješća o interakcijama lijekova još uvijek nisu na željenoj razini te su potrebne specifično dizajnirane studije koje će pratiti pojavnost potencijalnih i stvarnih interakcija lijekova te omogućiti bolju usporedivost rezultata istraživanja te donijeti konkretnije i točnije zaključke.

## **1.5. Pacijenti pod povećanim rizikom za nastanak interakcija lijekova**

Određene skupine pacijenata su pod povećanim rizikom od nastanka interakcija lijekova te je potreban poseban oprez pri propisivanju farmakoterapije. Skupine pacijenata koje imaju povećan rizik od nastanka interakcija lijekova su: pacijenti s kroničnom bolesti, pacijenti s bubrežnim ili jetrenim oboljenjima, pacijenti s više komorbiditeta, pacijenti koji se podvrgavaju kompliciranom kirurškom zahvatu te pacijenti starije životne dobi.

Od svih spomenutih, svakako najosjetljiviji su pacijenti starije životne dobi. Udio starije populacije sve je veći. Započeo je kao demografski problem razvijenih zemalja, a sada postaje sve više problem i zemalja u razvoju (68). Starenje stanovništva u razvijenim zemljama popraćeno je razvojem brojnih bolesti te sve većom upotrebom lijekova.

Udio starije populacije u nekim zemljama je i preko 20 %. Do 2050. godine očekuje se da će svjetska populacija u dobi od 60 i više godina iznositi 1,5 milijardi, što je znatno više od 900 milijuna zabilježenih u 2015. godini (69). Hrvatska se ubraja u zemlje s vrlo visokim udjelom starijeg stanovništva. U Hrvatskoj, 19,2 % stanovništva čine osobe starije životne dobi što je među

najvišim udjelom u zemljama Europske unije (EU) (70). S obzirom na to da se predviđa i daljnji porast udjela starijeg stanovništva, zdravstvene strategije moraju velik dio svojih mjera usmjeriti upravo prema ovoj skupini pacijenata. Poboljšanje učinkovitosti i sigurnosti farmakoterapije starijih pacijenata treba biti jedan od prioriteta zdravstvenih strategija.

Starija populacija koristi više lijekova za liječenje kroničnih bolesti te su često izloženi polifarmaciji. Nobili i sur. utvrdili su da gotovo 75 % starijih pacijenata uzima barem jedan lijek za kroničnu primjenu, a više od 16 % pacijenata kronično se liječilo s pet ili više lijekova (71). Istraživanja ukazuju i da je do 50 % starijih pacijenata izloženo politerapiji (72 - 75). Nedavno objavljeno istraživanje provedeno u Švedskoj pokazalo je da je prevalencija polifarmacije (5 i više lijekova) bila prisutna kod 44,0 % pacijenata starijih od 65 godina, a prekomjerna polifarmacija (10 i više lijekova) kod 11,7 % pacijenata (75).

Najčešće korištene skupine lijekova u starijih ambulantnih bolesnika su analgetici, antihipertenzivi i drugi lijekovi za liječenje bolesti kardiovaskularnog sustava, sedativi te oralni hipoglikemici. Starija populacija je posebno osjetljiva na nastanak interakcija lijekova i zbog brojnih promjena u fiziološkim funkcijama koje su bitne za učinak i metabolizam lijekova (1). Starenje je proces koji mijenja farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova te utječe na odabir lijeka i njegovo doziranje. Stakođer, starenjem se povećava rizik za nastanak nuspojava te interakcija lijekova. Najčešće fiziološke promjene koje mogu utjecati na farmakokinetiku lijekova su: smanjeno izlučivanje želučane kiseline, oslabljen gastrointestinalni motilitet, smanjena ukupna raspoloživa površina za apsorpciju lijeka, smanjen visceralni protok krvi, smanjena veličina jetre i bubrega, smanjen protok krvi kroz jetru, smanjena glomerularna filtracija, smanjena bubrežna tubularna filtracija, smanjena masa nemasnog tjelesnog tkiva, smanjena mišićna masa, smanjena ukupna količina vode u organizmu, povećana ukupna tjelesna masnoća, snižena koncentracija serumskih albumina i povećanje alfa1-kiselog glikoproteina. Razlog veće učestalosti interakcija kod starije populacije mogu biti i fiziološke promjene organizma koje mogu utjecati na farmakodinamiku lijeka: smanjenje homeostatske pričuve te promjene specifičnih receptora i ciljnih mjesta djelovanja lijeka.

Istraživanja ukazuju na visoku izloženost starijih pacijenata potencijalnim interakcijama lijekova u bolničkom i izvanbolničkom okruženju (8, 76, 77). Interakcije s lijekovima jedan su od najčešćih uzroka medikacijskih pogrešaka u razvijenim zemljama posebno u starijih osoba te dosežu

prevalenciju i do 40 % (7). Procijenjuje se da je 2 – 5 % hospitalizacija starijih osoba uzrokovano interakcijama lijekova (78).

Pregledni rad Hines i sur. prikazuje rezultate 16 studija koje su utvrdile povezanost povećanog rizika hospitalizacije starijih pacijenata s interakcijama lijekova. Utvrđene interakcije lijekova povezane s hospitalizacijama bile su:

- ACEI i diuretici koji štede kalij,
- ACEI ili blokatori angiotenzinskih receptora (ARB - blokatori angiotenzinskih receptora – engl. *angiotensin-receptor blockers*) i sulfametoksazol/trimetoprim,
- interakcije s benzodiazepinima ili zolpidemom,
- blokatori kalcijevih kanala i makrolidni antibiotici,
- digoksin i makrolidni antibiotici,
- litij i diuretici Henleove petlje ili ACEI,
- fenitoin i sulfametoksazol/trimetoprim,
- derivati sulfonilureje i antimikrobni lijekovi,
- teofilin i ciprofloksacin,
- varfarin i antimikrobni lijekovi ili nesteroidni protuupalni lijekovi (79).

Kanadska studija procjenjivala je hospitalizacije zbog interakcija lijekova u populaciji starijih pacijenata koji su primili jedan od tri lijeka: gliburid, digoksin ili ACEI. Studija je trajala 7 godina te je u analizu uključila 909 pacijenata na gliburidu koji su zaprimljeni zbog hipoglikemije, 1051 pacijenta zaprimljena zbog toksičnosti izazvane digoksinom te 523 pacijenta na ACEI koji su zaprimljeni zbog hiperkalemije. Hospitalizacija zbog hipoglikemije bila je šest puta vjerojatnija u bolesnika s antidijabetikom koji su uzimali sulfametoksazol/trimetoprim tijekom prethodnog tjedna. Hospitalizacija zbog toksičnosti digoksina bila je 12 puta vjerojatnija ako su pacijenti u farmakoterapijskoj anamnezi od prethodnog tjedna imali klaritromicin. Hiperkalemija je bila 20 puta vjerojatnija kod pacijenata na ACEI ako im je kroz prethodni tjedan u terapiju uveden diuretik koji štedi kalij (10).



Izbjegavanje propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova (PIM – engl. *potentially inappropriate medication*) važan je aspekt sigurne farmakoterapije kod pacijenata starije životne dobi. PIM označava one lijekove čija se primjena ne preporučuje starijim osobama jer je rizik od neželjenih događaja veći od kliničke koristi (80, 81). Novija istraživanja ukazuju na značajnu zastupljenost PIM-a u interakcijama lijekova kod pacijenata starije životne dobi u primarnoj i višim razinama zdravstvene zaštite (82, 83).

Interakcije lijekova često ostanu klinički neprepoznate, a mogu biti odgovorne za povećani morbiditet u starijih bolesnika (84). Kako bi se smanjio rizik od nastanka interakcija lijekova vrlo je važno kod pacijenata starije životne dobi težiti minimaliziranju broja propisanih lijekova. Dobra propisivačka praksa uključuje depreskripciju te se preporuča pacijentima starije životne dobi lijekove uvoditi u terapiju samo ako su prijeko potrebni (3).

## **1.6. Izvanbolnički pacijenti i interakcije lijekova**

Prema nacionalnom izvješću u Engleskoj 90 % interakcija pacijenta sa zdravstvenim sustavom se odvija kroz primarnu zdravstvenu zaštitu, što uključuje posjete ordinacijama opće prakse, stomatološkim ordinacijama te ljekarnama. Nešto više od polovice ljudi u Engleskoj u dobi od 65 do 74 godine živi s barem jednom kroničnom dijagnozom, što se povećava na udio od gotovo dvije trećine u onih starijih od 85 godina (85). Do 2035. godine prognozira se da će broj ljudi koji živi s dva ili više kronična stanja u Engleskoj porasti za 86,4 % (86).

U Hrvatskoj je udio osoba s kroničnim bolestima ili dugotrajnim zdravstvenim problemima 38 % u ukupnoj populaciji što je više od prosjeka EU (31,4 %). Očekivano trajanje života u Republici Hrvatskoj (RH) kontinuirano se povećava zadnjih desetljeća, dosežući prosječno 78,2 godine u 2012. godini (74,9 za muškarce i 81,5 za žene). Međutim, iako se očekivano trajanje života u Hrvatskoj povećava, i dalje je niže od prosjeka u EU (3,6 godine niže za muškarce i 2,5 godine niže za žene). Kao i mnoge druge europske zemlje, Hrvatska bilježi pad mlađeg stanovništva s porastom udjela starijeg stanovništva, što opterećuje zdravstvene resurse.

U RH bolesti cirkulacijskog sustava (I00 - I99) bile su vodeći uzrok smrti u 2012. godini za oba spola s udjelom od 48 % svih smrtnih slučajeva, u odnosu na 53 % u 2000. godini. Iza bolesti cirkulacijskog sustava su maligne novotvorine, koje čine 27 % svih smrtnih slučajeva, u odnosu na 23 % u 2000. godini. Ove dvije skupine bolesti činile su tri četvrtine svih uzroka smrtnosti (87).

Vrlo je važno istaknuti i problem hipertenzije i šećerne bolesti koje su značajno zastupljene kod izvanbolničkih pacijenata te nerijetko zahtijevaju primjenu više lijekova za liječenje osnovne dijagnoze i komplikacija (88, 89).

Prema rezultatima studije “Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj (EH-UH)” prevalencija arterijske hipertenzije u RH bila je 37,5 % (90). Takvi podatci koleriraju s objavljenim podacima u drugim europskim zemljama: Engleska 37 %, Italija 37,7 %, Švedska 38,4 %, Češka 39,1 %, Poljska 44,5 %, Španjolska 44,6 %, Finska 48,7 %, Njemačka 55,3 % (91).

U Hrvatskoj je 2000. godine osnovan Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću (CroDiab) s ciljem unaprjeđenja zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću, utvrđivanja prevalencije i incidencije šećerne bolesti i njenih akutnih i kroničnih komplikacija, praćenja morbiditeta i mortaliteta, te osnovnih kliničkih pokazatelja na nacionalnoj razini. U CroDiab registru sveukupno je u 2020. bilo registrirano 310212 osoba sa šećernom bolešću (E10 - E14), a u 2020. godini pristigle su u bolnički informacijski sustav (BIS) prijave za 81114 pacijenata. Istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj tek 60 % oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu šećerne bolesti te se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih blizu 500000. Prema podacima Crodiaba iz 2014. godine od ukupnog broja prijavljenih bolesnika njih 8,05 % klasificirano je kao tip 1, 76,58 % kao tip 2, 0,42 % kao drugi tip i 3,57 % kao gestacijski dijabetes. Farmakoterapija šećerne bolesti dominantno uključuje peroralne antidijabetike: 54,03 % bolesnika liječeno je oralnim hipoglikemicima, 25,84 % oralnim hipoglikemicima u kombinaciji s inzulinom, 16,15 % samo inzulinom, dok je 3,76 % bolesnika liječeno samo osnovnim dijetetskim mjerama (92).

Hrvatska je zemlja s visokom stopom ljudi s prekomjernom tjelesnom težinom. Hrvatska studija provedena 2003. na uzorku odrasle populacije utvrdila je da je preko 60 % muškaraca te 50 % žena prekomjerne tjelesne težine ili pretilo (87), što je važna predispozicija za korištenje usluga zdravstvenog sustava i primjenu lijekova.

Iako nisu direktno usporediva, istraživanja provedena u europskim zemljama ukazuju na značajnu izloženost interakcijama lijekova izvanbolničkih pacijenata (8, 93 - 97). Određena istraživanja uključuju sve lijekove i sveukupnu populaciju, dok su neka istraživanja fokusirana samo na određene kombinacije lijekova te specifičnu grupu pacijenata ili dobnu skupinu. Važno je istaknuti da istraživanja koriste različitu metodologiju, te različite programe za utvrđivanje interakcija što također onemogućuje direktnu usporedbu. U najčešćim interakcijama najviše se problematiziraju kardiovaskularni lijekovi, lijekovi koji uzrokuju depresiju CNS-a te analgetici. Prospektivno istraživanje provedeno u Grčkoj pokazalo je da su interakcije najvećeg značaja kod izvanbolničkih pacijenata vezane više za lijekove koje propisuju određeni liječnici specijalisti, prvenstveno psihijatri, kardiolozi te neurolozi (93).

Izvanbolnički pacijenti koji najčešće koriste više lijekova su stariji pacijenti. Malo je podataka o prevalenciji stvarnih i potencijalnih interakcija lijekova u starijih izvanbolničkih pacijenata s više komorbiditeta te pokazuju široko heterogene rezultate. Pregledni rad Fidalga i sur. iz 2017. godine ukazuje na vrlo velik raspon prevalencije interakcija lijekova u starijih bolesnika s više komorbiditeta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (25,1 do 100 %) i broja interakcija lijekova na sto pacijenata (30 do 388,3) (98).

Nobili i sur. su u potencijalno ozbiljnim interakcijama lijekova kod starijih pacijenata utvrdili lijekove koji se široko primjenjuju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti: nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), derivate digitalisa, antikoagulanse, diuretike, antihipertenzive i antimikrobne lijekove (71).

Određena istraživanja u pogledu interakcija lijekova kod izvanbolničkih pacijenata provedena su i u Hrvatskoj, ali su napravljena za specifičnu grupu pacijenata ili određenu vrstu lijekova.

Tako je, primjerice, 2010. godine objavljeno istraživanje o pojavnosti potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova kod starijih pacijenata s arterijskom hipertenzijom. Istraživanje je uključilo 265 pacijenata iz tri javne ljekarne. U navedenom istraživanju utvrđeno je da je više od 90 % pacijenata imalo barem jednu potencijalnu klinički značajnu interakciju lijekova. Najveći udio (83,3 %) činile su interakcije koje zahtijevaju povećano praćenje pacijenata (stupanj C kliničke značajnosti prema Lexicompu). Najčešće interakcije utvrđene su između antihipertenziva te NSAIL. Navedeno istraživanje je pokazalo da je jedino broj lijekova bio ključan parametar koji je značajno bio povezan s incidencijom interakcija. Potencijalne klinički značajne interakcije

stupnja D bile su utvrđene kod 20,4 % pacijenata. Utvrđene su samo dvije interakcije stupnja X, obje između gemfibrozila i fenofibrata (99).

Godine 2015. su objavljeni podatci o pojavnosti interakcija antidijabetika kod izvanbolničkih pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 i šećerne bolesti tipa 2. Istraživanje je uključilo 225 pacijenata te su utvrđene samo potencijalne klinički značajne interakcije stupnja C i to kod 80,9 % pacijenata (100). U navedenom istraživanju nisu utvrđene potencijalne klinički značajne interakcije stupnja D i X s antidijabeticima. Međutim, treba istaknuti da se u takvim interakcijama nalaze antidijabetici novijeg tipa (gliptini, gliflozini) koji nisu bili na tržištu kada se provodilo navedeno istraživanje, što ukazuje na važnost redovite procjene interakcija lijekova.

Istraživanje objavljeno 2017. pokazalo je pojavnost interakcija statina kod 153 izvanbolnička pacijenta te utvrdilo da je više od trećine pacijenata imalo potencijalnu klinički značajnu interakciju sa statinom (101). Sva navedena istraživanja utvrđivala su vrste i značaj interakcija koristeći program Lexicomp.

U Hrvatskoj je 2005. provedeno istraživanje na uzorku od 772 izvanbolnička pacijenta o potencijalnim interakcijama statina s inhibitorima CYP sustava koji mogu povećati izloženost pacijenta statinu te posljedično povećati rizik od razvoja njihovih nuspojava. Podatci su prikupljeni iz zdravstvenih kartona pacijenata kod liječnika obiteljske medicine diljem Hrvatske tijekom srpnja i kolovoza 2004. godine. Prosječna dob žena na statinu bila je 65 godina, a muškaraca 60 godina. Pacijenti između 70 i 74 godine koji uzimaju statine u RH imali su najveći rizik od nastanka interakcija sa statinima jer je 8 % njih istodobno uzimalo inhibitore CYP450 (102).

U Hrvatskoj su na nacionalnoj razini analizirane interakcije statina s makrolidnim antibioticima u razdoblju od 2002. do 2015. godine. U ispitivanom razdoblju u prosjeku je 15,3 % pacijenata na terapiji statinima dobivalo i makrolidni antibiotik. Eritromicin je kombiniran s različitim statinima u prosjeku u 1,4 % slučajeva, klaritromicin u 25,5 % i azitromicin u 73,2 % slučajeva. U prosjeku, u 90 % slučajeva je utvrđena potencijalna klinički značajna interakcija makrolidnog antibiotika i statina. Studija je također utvrdila trend povećanja propisivanja statina i makrolidnih antibiotika u RH. Najveći broj istovremene primjene statina s makrolidima je uključivao atorvastatin i simvastatin (103).

Navedena istraživanja ukazuju na značajnu problematiku sigurne farmakoterapije povezane s interakcijama lijekova izvanbolničkih pacijenata, važnost njezinog redovitog procjenjivanja te značajan prostor za djelovanje javnog ljekarnika.

## **1.7. Uloga ljekarnika u prevenciji i upravljanju interakcijama lijekova**

Ljekarnik je zadnja stručna kontrola prije nego što lijek dospije do pacijenta. U obavljanju ljekarničke djelatnosti magistri farmacije u suradnji s drugim zdravstvenim djelatnicima provode ljekarničku skrb s ciljem postizanja boljih farmakoterapijskih učinaka, promicanja racionalne uporabe lijekova te aktivno sudjeluju u prevenciji bolesti i zaštiti zdravlja.

Prema Zakonu o ljekarništvu ljekarnička skrb obuhvaća:

- racionalizaciju troškova za određene terapijske protokole,
- unaprjeđivanje farmakoterapijskih postupaka i postizanje terapijskih ciljeva,
- praćenje, izbjegavanje ili smanjivanje nuspojava lijeka,
- izbjegavanje interakcija, terapijskog dupliciranja ili pojave alergija,
- skrb nad pridržavanjem terapijskih protokola od strane pacijenta,
- poboljšanje učinka kliničkog liječenja,
- provođenje preventivnih mjera očuvanja i zaštite zdravlja (104).

Ljekarnikova pozicija u zdravstvenom sustavu zadnje stručne kontrole prije nego lijek dođe do pacijenta i zakonom propisana domena njegovog djelovanja na ljekarnika stavlja veliku odgovornost i obavezuje ga na kontinuirani razvoj usluga u području farmakoterapije. Ljekarnik je dužan spriječiti izdavanje lijeka koji na bilo koji način, pa tako i interakcijom lijekova, može ugroziti zdravlje pacijenta.

Intervencije javnog ljekarnika mogu poboljšati ishod liječenja, smanjiti korištenje usluga zdravstvene zaštite, smanjiti broj hospitalizacija, broj posjeta liječniku obiteljske medicine i povećati kvalitetu zdravstvene zaštite (105, 106). Sve je izraženiji globalni trend organiziranja

ljekarnika zbog rasprave i implementacije mogućih intervencija koji bi poboljšale ishode liječenja. Važno je istaknuti da farmakoterapija predstavlja temeljne odrednice ljekarničke skrbi propisane zakonom te da je primarna odgovornost struke razvijati ljekarničke intervencije vezane za upravljanje i primjenu sigurne farmakoterapije. Ljekarnici mogu dati značajan doprinos zdravstvenom sustavu u pogledu primjene sigurne farmakoterapije (107).

Između ostalog, postoji i povećana potreba zdravstvenog sustava da se ljekarnici više uključe u prevenciju i u upravljanje interakcijama lijekova (97, 108). Interakcije lijekova predstavljaju veliki izazov za zdravstveni sustav. Nekoliko je razloga koji opravdavaju zahtjeve zdravstvenog sustava da se ljekarnici aktivnije uključe u upravljanje interakcijama lijekova. Prvenstveno, ljekarnici imaju specifično znanje o lijekovima što je posebno važno u prepoznavanju i predviđanju posljedica interakcija lijekova. Problem interakcija lijekova obično je sumiran u točki izdavanja lijekova. Fragmentirana zdravstvena zaštita s brojnim stručnjacima koji se brinu o istom pojedinačnom pacijentu i nedostatkom djelotvornog praćenja između pojedinih razina zdravstvene zaštite mogu imati negativan efekt na sigurnost farmakoterapije. Ljekarnik nerijetko jedini ima uvid u potpunu terapiju koju pacijent koristi, kako receptnu tako i onu koju pacijent uzima bez recepta te se može naći u poziciji da ima ključnu ulogu u sprječavanju interakcije lijekova.

Vrlo je važno istaknuti i činjenicu da pacijenti, pogotovo koji koriste lijekove za kronične bolesti, često odlaze u istu ljekarnu kako bi podigli svoju farmakoterapiju. U Velikoj Britaniji provedeno je istraživanje koje je utvrdilo da oko 60 % pacijenata podiže svoje lijekove uvijek u istoj ljekarni (109). Treba težiti da to bude ustaljen pristup podizanja lijekova jer se na taj način olakšava praćenje pacijenta, ostvaruje uvid u potpunu farmakoterapijsku anamnezu te povećava sigurnost pacijenta. Također, važno je istaknuti da pacijenti posjećuju javnog ljekarnika češće od liječnika obiteljske medicine (13 naprema 7 posjeta u razdoblju od jedne godine) (110).

Značajan nedostatak u provođenju ljekarničkih intervencija predstavlja nepostojanje odgovarajuće platforme za komuniciranje između pojedinih razina zdravstvene zaštite te između ljekarnika i liječnika. Nepostojanje platforme za komuniciranje i razmjenu podataka o farmakoterapiji između različitih razina zdravstvene zaštite može ugroziti sigurnost pacijenata i pridonijeti povećanom riziku od nastanka interakcija lijekova. U ljekarni se pohranjuju podatci o povijesti izdavanja lijekova, ali je za potpun uvid u farmakoterapijske probleme i donošenje intervencija ljekarniku

važno omogućiti i povezivanje s drugim informacijama o pacijentu važnima za izdavanje sigurne farmakoterapije (111).

Važno je osigurati i kontinuiranu edukaciju ljekarnika o interakcijama lijekova kako bi mogao pratiti nove farmakoterapijske smjernice.

Istraživanje objavljeno 2018. godine prikazalo je rezultate samoprocjene javnih ljekarnika-mentora pomoću Hrvatskog ljekarničkog kompetencijskog okvira. Javni ljekarnici-mentori samoprocijenili su se najboljima u kompetenciji iz klastera Organizacijske i upravljačke kompetencije (3,64), a najmanje kompetentnima iz klastera Javno-zdravstvene ljekarničke kompetencije (2,75). Klaster kompetencija ljekarničke skrbi dobiva ocjenu 3,29. Najniža ocjena zabilježena je za kompetenciju osiguravanje sigurne primjene lijeka, dok je za kompetenciju procjene lijekova te medicinskih i drugih proizvoda ocjena iznosila 3,41 (112).

Uzimajući u obzir razgranatost ljekarničke mreže, hrvatsko javno ljekarništvo treba razmatrati načine i modele kojima će najbolje odgovoriti na zahtjeve zdravstvenog sustava u pogledu povećanja sigurnosti farmakoterapije. U Hrvatskoj oko 2100 ljekarnika obavlja ljekarničku djelatnost u oko 960 javnih ljekarni (113). U Hrvatskoj trenutno postoji jedna ljekarna na 4000 stanovnika, dok je u EU prosjeku jedna ljekarna na 3000 stanovnika. U RH nove ljekarne su osnovane u najvećim gradovima, dok je ljekarnička mreža u ruralnim i nerazvijenim područjima i dalje slabo razvijena (87).

Vrste usluga skrbi o pacijentima koje pružaju ljekarnici mogu varirati od zemlje do zemlje, zbog organizacije zdravstvenog sustava i regulativnih odredbi. Zbog navedenog, potrebno je razvijati nacionalne modele i okvire kojima će se unaprijediti i standardizirati ljekarnička skrb za sve ljekarničke intervencije pa tako i za one u pogledu interakcija lijekova.

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**



Broj lijekova sve je veći, a politerapija je gotovo postala pravilo u suvremenom pristupu liječenju. Politerapijom se povećava mogućnost nastanka interakcija lijekova, stoga izbjegavanje i upravljanje interakcijama lijekova predstavlja suvremeni izazov za zdravstveni sustav i sigurnost pacijenta. Sigurnost pacijenta zdravstvena je disciplina koja ima za cilj spriječiti i smanjiti rizike, pogreške i štetu koja se može dogoditi pacijentima tijekom pružanja zdravstvene zaštite (114). Poseban se naglasak stavlja na preventivne mjere za suzbijanje pojave događaja koji mogu negativno utjecati na ishode farmakoterapije (98, 115, 116).

Problem interakcija obično je sumiran u točki izdavanja lijekova. Istraživanja su više fokusirana na utvrđivanje pojavnosti interakcija u bolničkom okruženju, a manje je podataka o izloženosti izvanbolničkih pacijenata interakcijama lijekova (97). Potreba je zdravstvenog sustava da se javni ljekarnik aktivnije uključi u proces upravljanja interakcijama lijekova. Upravljanje interakcijama lijekova zahtijeva pravovremenu i optimalnu intervenciju te sistematičan razvoj ljekarničke usluge (97, 117). Do sada ne postoje normirane liste klinički značajnih kombinacija lijekova, kao ni razvijeni standardi potrebnih ljekarničkih intervencija. Standardizacija ljekarničkih intervencija je prvenstveno važna kako bi se svim pacijentima osigurala sigurna, optimalna i jednaka razina intervencije. Standardizacija također omogućuje sustavno praćenje interakcija, nadogradnju intervencija te doprinosi financijskim uštedama u zdravstvenom sustavu.

Utvrđivanje pojavnosti potencijalnih interakcija lijekova preduvjet je za sve bolje razumijevanje interakcija lijekova te predstavlja temelj budućim preventivnim i korektivnim radnjama (8, 63). Redovita istraživanja vezana za pojavnost interakcija važna su i kako bi se obuhvatili novi lijekovi i propisivačke smjernice.

U RH ne postoje podatci o izloženosti izvanbolničkih pacijenata potencijalnim klinički značajnim interakcijama lijekova u propisanoj farmakoterapiji kao niti razvijene standardizirane preporuke potrebnih ljekarničkih intervencija.

Hipoteza ovog istraživanja je da je pojavnost potencijalnih klinički značajnih interakcija u izdanoj terapiji značajna te da je na temelju dobivenih rezultata moguće dobiti uvid u vrstu modela potrebnih ljekarničkih intervencija kojima bi se unaprijedila kvaliteta ljekarničke skrbi.

Primarni ciljevi ovog istraživanja bili su:

- utvrditi učestalost i vrstu potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova prema stupnju kliničke značajnosti (C, D, X) u propisanoj farmakoterapiji izvanbolničkih pacijenata,
- odrediti modele ljekarničkih intervencija za utvrđene interakcije prema stupnju kliničke značajnosti,
- kvantificirati i kategorizirati utvrđene interakcije na:
  - Kategoriju I – modeli samostalnih ljekarničkih intervencija
  - Kategoriju II – modeli ljekarničkih intervencija u suradnji s liječnikom,
- analizirati mišljenja, stavove i iskustva ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama.

Sekundarni ciljevi ovog istraživanja bili su:

- odrediti karakteristike izvanbolničkih pacijenata,
- odrediti razmjere i značajke propisane farmakoterapije,
- identificirati specifične parametre farmakoterapije koji doprinose većoj pojavnosti interakcija lijekova,
- usporediti rezultate između hrvatskih regija,
- usporediti rezultate s obzirom na urbanicitet i karakteristike pacijenata.

Rezultati ovog istraživanja bi trebali pridonijeti razvoju kliničke farmacije u javnom ljekarništvu Hrvatske te razvoju dijagnostičko terapijskih postupaka. Rezultati istraživanja mogli bi poslužiti i kao koncept za razvoj nacionalnog registra interakcija lijekova kojim bi se osiguralo redovito praćenje interakcija lijekova u propisanoj farmakoterapiji izvanbolničkih pacijenata.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Odabir i uzorkovanje farmakoterapija

Istraživanje je provedeno retrospektivnom, konsekutivnom analizom propisanih i izdanih farmakoterapija izvanbolničkim pacijentima. Podjednak uzorak farmakoterapija je uzet iz 40 javnih ljekarni RH. Ljekarne su randomizirane programom *Research Randomizer* ([www.randomizer.org](http://www.randomizer.org)) prema službenom registru javnih ljekarni u RH kojeg vodi HLJK.

U ispitivanje je uključeno deset ljekarni iz urbanih sredina Kontinentalne regije, deset ljekarni iz ruralnih sredina Kontinentalne regije, deset ljekarni iz urbanih sredina Jadranske regije te deset ljekarni iz ruralnih sredina Jadranske regije.

Za klasifikaciju Hrvatske na dvije regije (Jadranska i Kontinentalna) korištena je NUTS (engl. *Nomenclature of territorial units for statistics*) klasifikacija Eurostat (70).

Za klasifikaciju urbano i ruralno korištena je također Eurostat klasifikacija DEGURBA (*The Degree of urbanization*) (70).

U analizu su uzete farmakoterapije pacijenata starijih od 18 godina u kojima su se nalazila propisana minimalno dva lijeka na recept za sistemsku primjenu. U analizu nisu uzeti bezreceptni lijekovi budući da obavezna i sustavna evidencija bezreceptnih lijekova nije dostupna u javnim ljekarnama RH. Uključivanje svih odabranih ljekarni i prikupljanje podataka je obavljeno u periodu od godinu dana.

### 3.2. Analiza farmakoterapijskih kartica

Za utvrđivanje potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova u propisanoj farmakoterapiji korišteno je programsko rješenje i baza podataka *Lexi-Interact*<sup>TM</sup> Online (Lexicomp, Inc., Hudson, Sjedinjene Američke Države) koji interakcije kategorizira prema stupnju kliničke značajnosti u pet kategorija (A, B, C, D, X). Interakcije stupnja C, D i X smatraju se klinički značajnim interakcijama. Detaljan opis navedenih stupnjeva interakcija naveden je u Tablici 4.

**Tablica 4.** Kategorizacija interakcija lijekova pomoću programa Lexicomp

Stupanj kliničke značajnosti	Postupanje	Obrazloženje
<b>A</b>	Interakcija nije poznata	Podatci ne pokazuju niti farmakodinamičku niti farmakokinetičku interakciju između odabranih lijekova.
<b>B</b>	Nije potrebna intervencija pri liječenju	Podatci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u interakciju, no ima malo ili uopće nema dokaza o postojanju klinički značajne interakcije kao posljedice njihove istovremene primjene.
<b>C</b>	Potrebno je pratiti bolesnika tijekom liječenja	Podatci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Korist istovremene primjene ovih lijekova najčešće je veća od rizika. Bolesnika je potrebno pratiti kako bi se na vrijeme uočili mogući negativni učinci. Prilagodba doze jednog ili oba lijeka može biti potrebna kod manjeg broja bolesnika.
<b>D</b>	Potrebno je razmisliti o prilagodbi terapije	Podatci pokazuju da dva lijeka mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Kod svakog bolesnika potrebno je procijeniti je li korist istovremene uporabe veća od rizika. Potrebno je provesti određene postupke kako bi se procijenila korist i minimalizirale negativne posljedice koje nastaju kao rezultat istovremene uporabe ovih lijekova. Spomenuti postupci uključuju pažljivo praćenje bolesnika, prilagodbu doze, odabir alternativnih lijekova.
<b>X</b>	Izbjegavati kombinaciju	Podatci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Rizik povezan s istovremenom uporabom ovih lijekova u većini slučajeva je veći od koristi. Ovi lijekovi se uglavnom smatraju kontraindiciranim.

### **3.3. Upitnik za ispitivanje stava ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama**

Pregledom relevantne znanstvene literature o interakcijama lijekova kao i na osnovi stručnog znanja i iskustva te u suradnji sa specijalistima kliničke farmacije i stručnjakom za metodologiju, oblikovan je upitnik naziva: *Upitnik za ispitivanje stava ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama*.

Upitnikom su se analizirali stavovi vezani za:

- motivaciju i vlastitu procjenu znanja ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama,
- organizacijska, fizička i druga ograničenja u pogledu identificiranja i provođenja ljekarničkih intervencija u području interakcija lijekova,
- postupke, smjerove i modele kojima bi se unaprijedilo ljekarničko djelovanje u području interakcija lijekova.

Upitnik je bio podijeljen na dva dijela.

U prvom dijelu upitnika nalazila su se opća pitanja o ljekarniku i ljekarnama. Pitanja o ljekarniku uključivala su pitanja o dobi, spolu, poslijediplomskom stručnom i znanstvenom obrazovanju te broju godina provedenima u radu u javnom ljekarništvu.

Pitanja o ljekarni uključivala su pitanja o vlasništvu ljekarne, broju dnevno izdanih recepata, broju zaposlenih magistara farmacije te broju zaposlenih farmaceutskih tehničara.

Drugi dio upitnika sastojao se od tri kategorije pitanja:

1. kategorija je ispitivala stav i iskustva ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama.
2. kategorija je ispitivala stav ljekarnika o značajnosti pojedinih ograničenja u provođenju upravljanja klinički značajnim interakcijama lijekova.
3. kategorija je ispitivala stav o važnosti mogućih čimbenika koji bi pridonijeli razvoju ljekarničkih intervencija u pogledu upravljanja interakcijama lijekova.

U upitniku su korištena pitanja otvorenog i zatvorenog tipa. Za većinu pitanja ispitanici su svoje stavove iznosili preko Likertove skale od pet stupnjeva: od prvog stupnja koji označava da se uopće ne slažu s ponuđenom izjavom, do petog stupnja koji tvrdi da se potpuno slažu s ponuđenom izjavom.

Upitnik je poslan na adresu elektronske pošte svake uključene ljekarne u *Google forms* obliku te su svi zaposleni magistri farmacije u uključenoj ljekarni zamoljeni da ispune upitnik.

### **3.4. Modeli ljekarničkih intervencija**

#### **3.4.1. Utvrđivanje modela**

Kako bi se utvrdili modeli ljekarničkih intervencija formiran je panel od tri klinička farmaceuta. Utvrđene interakcije i njihove monografije su analizirane te su predloženi modeli mogućih ljekarničkih intervencija. Ukoliko je bilo potrebno, za određene interakcije lijekova u kreiranju modela su uključeni i liječnici određenih specijalnosti.

#### **3.4.2. Modeli ljekarničkih intervencija**

Model koji je potrebno primijeniti za specifičnu potencijalnu klinički značajnu interakciju čini pojedinačna ljekarnička intervencija ili kombinacije ljekarničkih intervencija. Sve utvrđene ljekarničke intervencije prikazane su u Tablici 5. Samostalne ljekarničke intervencije označene su oznakama A1 - A4, dok su ljekarničke intervencije prema liječniku, tj. ljekarnički prijedlozi koji se upućuju liječniku, označeni s B1 - B11.

### 3.4.3. Kategorije ljekarničkih intervencija

Nakon dodjele modela, interakcije su kategorizirane kao:

Kategorija I – Samostalne ljekarničke intervencije (A tip),

Kategorija II – Ljekarničke intervencije u suradnji s liječnikom (AB tip, B tip).

**Tablica 5.** Prikaz tipova samostalnih ljekarničkih intervencija te ljekarničkih intervencija - prijedloga upućenih liječniku

<b>Samostalne intervencije (A tip)</b>	<b>Ljekarničke intervencije - prijedlozi upućeni liječniku (B tip)</b>
<b>A1</b> - savjetovanje i edukacija pacijenta	<b>B1</b> - praćenje (terapijskog učinka, koncentracije lijeka, nuspojava)
<b>A2</b> - praćenje parametara terapijskog učinka	<b>B2</b> - prilagodba doza
<b>A3</b> - promjena/razdvajanje intervala doziranja	<b>B3</b> - zamjena jednog od lijekova interaktanata
<b>A4</b> - praćenje nuspojava	<b>B4</b> - dupliciranje terapije - isključivanje jednog lijeka
	<b>B5</b> - evaluacija primjene lijeka (opravdanost primjene sukladno indikaciji/primarnoj dijagnozi)
	<b>B6</b> - ograničenje duljine primjene lijeka
	<b>B7</b> - uvođenje dodatnog lijeka
	<b>B8</b> - promjena farmaceutskog oblika lijeka
	<b>B9</b> - privremeni prekid primjene jednog interaktanta
	<b>B10</b> - prekid primjene određenog lijeka i osiguranje vremenskog perioda bez određenog lijeka prije uvođenja novog lijeka
	<b>B11</b> - postupno povlačenje lijeka



### 3.5. Metode statističke analize podataka

Prikupljeni podatci su uneseni u proračunsku tablicu Microsoft Excel 2010, a analiza je rađena pomoću programa R 4.0.3 (R Core Team, 2020). Za kategorijalne varijable prikazane su frekvencije i postotci po kategorijama, dok su za kontinuirane varijable prikazani temeljni deskriptivni parametri, uključujući i rezultat Shapiro-Wilkovog testa normaliteta distribucije. Kako se radi o velikom uzorku, Shapiro-Wilkov test je pretjerano osjetljiv na odstupanja od normaliteta te je za procjenu adekvatnosti korištenja parametrijskih postupaka korištena procjena zakrivljenosti i spljoštenosti distribucija. U prikazima deskriptivnih podataka za normalno distribuirane varijable prikazana je aritmetička sredina, standardna devijacija i ukupni raspon, dok je za varijable čija distribucija odstupa od normalne prikazan medijan, rezultat na prvom i trećem kvartilu te ukupni raspon.

Kod analiza razlika za dihotomne varijable (spol, regija, urbanicitet i dihotomizirana dob) korišten je t-test sa Welch-Satterthwaite korekcijom ukoliko su varijance po skupini bile nejednake te je prikazan Hedgesov g koeficijent veličine efekta. Za varijable čija distribucija značajno odstupa od normalne korišten je Mann Whitneyev test uz r koeficijent veličine efekta izračunat po formuli  $r=z/\sqrt{N}$  (118). Za analizu učestalosti interakcija, broja lijekova i dijagnoza rezultati po pojedinim ljekarnama agregirani su u programu Excel te su napravljene analize frekvencija. Za analizu modela predikcije pojave interakcija kod pacijenata korištena je logistička regresijska analiza, pri čemu su uz multivarijatne koeficijente relativnog rizika napravljene i analize univarijatnih relativnih rizika.

Kako bi se ispitala ukupna prediktivnost modela za predikciju pojave interakcija, varijabla broja interakcija je dihotomizirana pri čemu su ispitanici koji nisu imali interakcije kodirani s 0, a oni ispitanici koji su imali interakcije s 1.

Provedena je multivarijatna logistička regresijska analiza kako bi se utvrdila povezanost pojave interakcije lijekova s određenim čimbenicima rizika, uključujući spol, dob, popratne bolesti i broj propisanih lijekova. Pearsonov koeficijent korelacije korišten je za analizu korelacije između interakcija lijekova sa spolom i polifarmacijom.  $P = 0,05$  ili manje smatralo se statistički značajnim.

### **3.6. Suglasnost Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada**

Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu odobrilo je provođenje ovog istraživanja prema rješenju:

Klasa: 643-03/15-01/04

Ur. broj: 25I-62-03-15 -27.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Podatci o uključenim ljekarnama

U istraživanje je uključeno 40 javnih ljekarni. Iz Kontinentalne Hrvatske uključeno je 20 ljekarni, kao i iz Jadranske Hrvatske, a od toga je iz svake regije po 10 ljekarni uključeno iz urbanog i iz ruralnog područja. Sve uključene ljekarne prikazane su pregledno prema pripadnosti određenoj regiji i kategoriji urbaniciteta u Tablici 6. i na Slici 1.

**Tablica 6.** Popis uključenih ljekarni prema pripadnosti regiji i urbanicitetu, poredane abecednim redom prema imenu grada/općine (ako je iz jednog grada uključeno više ljekarni dodijeljen im je broj prema redoslijedu uključivanja)

		Regija	
		Kontinentalna	Jadranska
Urbanicitet	Urbano	1. Osijek I 2. Osijek II 3. Šenkovec 4. Varaždin I 5. Varaždin II 6. Vinkovci 7. Zagreb I 8. Zagreb II 9. Zagreb III 10. Zagreb IV	1. Dubrovnik 2. Kostrena 3. Lovran 4. Opatija 5. Pula 6. Rijeka I 7. Rijeka II 8. Rijeka III 9. Šibenik 10. Zadar
	Ruralno	1. Budinščina 2. Čeminac 3. Hlebine 4. Kotoriba 5. Ogulin 6. Selnica 7. Slunj 8. Varaždinske Toplice 9. Velika Trnovitica 10. Zabok	1. Baška Voda 2. Benkovac 3. Delnice 4. Kanfanar 5. Nin 6. Omiš 7. Opuzen 8. Pag 9. Sveti Lovreč 10. Vrlika



**Slika 1.** Teritorijalna raspoređenost odabranih ljekarni označena na prikazu karte Republike Hrvatske

- Kontinentalna regija
- Jadranska regija
- Ljekarne iz urbanih sredina
- Ljekarne iz ruralnih sredina

## 4.2. Pacijenti i farmakoterapija

U istraživanje je uključeno sveukupno 4107 farmakoterapijskih kartica pacijenta. Prosječna dob pacijenata bila je 67,46 godina (raspon 18 - 102). Pacijenata koji su imali 65 i više godina bilo je 62,8 %. U uzorku je zastupljenost žena bila veća (56,5 %).

Svukupno je utvrđeno 22668 propisanih lijekova. Pacijenti su u prosjeku imali 5,52 propisanih lijekova (raspon 2 - 18). Čak 55,5 % pacijenata imalo je propisano 5 - 10 lijekova, a 4,4 % pacijenata imalo je propisano više od 11 lijekova.

Ukupno je utvrđeno 14026 dijagnoza. Prosječan broj dijagnoza prema MKB klasifikaciji bio je 3,42 (raspon 1 - 11). Nešto više od polovice pacijenata (50,3 %) je imalo 2 - 3 dijagnoze, a 4 - 6 dijagnoza je imalo 36,9 % pacijenata. Samo jednu dijagnozu je imalo 8 % pacijenata.

Sveukupno je utvrđeno 14175 interakcija. Od toga najviše je bilo interakcija C stupnja (83,3 %), potom D (15,4 %), dok su najmanje bile zastupljene interakcije stupnja značajnosti X (1,3 %). Najveći udio pacijenata (57,5 %) je u propisanoj farmakoterapiji imalo utvrđenih 1 - 5 interakcija. Kod 0,7 % pacijenata utvrđeno je više od 20 potencijalnih klinički značajnih interakcija.

### 4.3. Usporedba uključenih pacijenata prema regiji

Pacijenti Jadranske regije su u prosjeku bili stariji od pacijenata Kontinentalne regije (68,4 god: 66,52 god). Pacijenata starijih od 65 godina bilo je više u uzorku iz Jadranske regije. Ženski spol je bio više zastupljen u uzorku iz Kontinentalne Hrvatske (58,7 % : 54,0 %). Više lijekova, više dijagnoza i više interakcija utvrđeno je kod pacijenata iz Kontinentalne Hrvatske (Tablica 7.).

**Tablica 7.** Karakteristike uključenih pacijenata prema regiji

	Ukupno	Kontinentalna regija	Jadranska regija	p
Ispitanici, N (%)	4107 (100)	2056 (50,1)	2051 (49,9)	0,938
Dob, godine prosjeak ± SD raspon	67,47±13,67 (18 - 102)	66,52±13,77 (18 - 102)	68,43±13,52 (19 - 96)	0,000
≥65 godina, N (%)	2579 (62,8)	1227 (59,7)	1352 (65,9)	<0,001
Ženski spol N (%)	2322 (56,5)	1215 (59,1)	1107 (54,0)	0,001
Pacijenti iz urbanih sredina N (%)	2057 (50,1)	1021 (49,7)	1036 (50,5)	0,596
MKB dijagnoze, N prosjeak ± SD (raspon)	14026 3,42±1,65 (1 - 11)	7615 3,70±1,73 (1 - 11)	6411 3,13±1,50 (1 - 11)	<0,001
Lijekovi, N prosjeak ± SD (raspon)	22668 5,52±2,58 (2 - 18)	12335 6,00±2,69 (2 - 18)	10333 5,04±2,37 (2 - 16)	<0,001
Interakcije lijekova, N medijan (IQR) (raspon)	14175 2 (1 - 5) (0 - 31)	8461 3 (1 - 6) (0 - 31)	5714 2 (0 - 4) (0 - 29)	<0,001
C interakcije, N medijan (IQR) (raspon)	11803 2 (0 - 4) (0 - 28)	6975 2 (1 - 5) (0 - 24)	4828 1 (0 - 3) (0 - 28)	<0,001
D interakcije, N medijan (IQR) (raspon)	2182 0 (0 - 1) (0 - 13)	1388 0 (0 - 1) (0 - 13)	794 0 (0 - 1) (0 - 7)	<0,001
X interakcije, N medijan (IQR) (raspon)	190 0 (0 - 0) (0 - 3)	98 0 (0 - 0) (0 - 3)	92 0 (0 - 0) (0 - 3)	0,496

IQR - medukvartalni raspon (engl. *interquartial range*); MKB - međunarodna klasifikacija bolesti; N - broj; SD - standardna devijacija

#### 4.4. Usporedba uključenih pacijenata prema urbanitetu

Više lijekova i više interakcija svih kategorija kliničke značajnosti zabilježeno je kod pacijenata iz ruralnih područja. Po ostalim karakteristikama nije bilo razlike između pacijenata prema urbanitetu (Tablica 8.).

**Tablica 8.** Karakteristike uključenih pacijenata prema urbanitetu

	Ukupno	Ruralna područja	Urbana područja	p
Ispitanici, N (%)	4107 (100)	2050 (49,9)	2057 (50,1)	0,913
Dob, godine prosjeak ±SD raspon	67,47±13,67 (18 - 102)	67,35 ±13,62 (18 - 96)	67,60±13,73 (19 - 102)	0,566
≥65 godina, N (%)	2579 (62,8)	1261 (61,5)	1318 (64,1)	0,093
Ženski spol N (%)	2322 (56,5)	1141 (55,7)	1181 (57,4)	0,257
Pacijenti kontinentalne regije N (%)	2056 (50,1)	1035 (50,5)	1021 (49,6)	0,596
MKB dijagnoze, N prosjeak±SD raspon	14026 3,42±1,65 (1 - 11)	7095 3,46±1,69 (1 - 11)	6931 3,37±1,59 (1 - 11)	0,075
Lijekovi, N prosjeak±SD raspon	22668 5,52±2,58 (2 - 18)	11545 5,63±2,64 (2 - 18)	11123 5,41±2,52 (2 - 16)	0,005
Interakcije lijekova, N medijan (IQR) (raspon)	14175 2 (1 - 5) (0 - 31)	7555 2 (1 - 5) (0 - 31)	6620 2 (1 - 4) (0 - 29)	<0,001
C interakcije, N medijan (IQR) (raspon)	11803 2 (0 - 4) (0 - 28)	6261 2 (1 - 4) (0 - 24)	5542 2 (0 - 4) (0 - 28)	<0,001
D interakcije, N medijan (IQR) (raspon)	2182 0 (0 - 1) (0 - 13)	1179 0 (0 - 1) (0 - 13)	1003 0 (0 - 1) (0 - 12)	0,003
X interakcije, N medijan (IQR) (raspon)	190 0 (0 - 0) (0 - 3)	115 0 (0 - 0) (0 - 3)	75 0 (0 - 0) (0 - 3)	0,009

IQR - međukvartilni raspon (engl. *interquartal range*); MKB - međunarodna klasifikacija bolesti; N - broj; SD - standardna devijacija



## 4.5. Usporedba uključenih pacijenata prema spolu

Žene su bile statistički značajno starije nego muškarci. Imale su više dijagnoza u prosjeku u odnosu na muškarce, ali su muškarci imali veći ukupan broj interakcija i C interakcija. Kod žena je zabilježeno više D interakcija. Nije bilo razlike u broju lijekova niti u broju X interakcija između spolova (Tablica 9.).

**Tablica 9.** Karakteristike uključenih pacijenata prema spolu

	Žene	Muškarci	p
Ispitanici, N (%)	2322 (56,5)	1785 (43,5)	<0,001
Dob, godine prosjeak ±SD raspon	68,35±13,95 (20 - 102)	66,33±13,22 (18 - 96)	<0,001
≥65 godina, N (%)	1498 (64,5)	1081 (60,6)	0,010
MKB dijagnoze, N prosjeak±SD raspon	8075 3,48±1,64 (1 - 11)	5951 3,33±1,65 (1 - 11)	0,006
Lijekovi, N prosjeak±SD raspon	12736 5,48±2,58 (2 - 18)	9932 5,56±2,59 (2 - 17)	0,330
Interakcije lijekova, N (medijan) prosječni rang raspon	7622 (2,0) 1984,3 (0 - 31)	6533 (3,0) 2144,7 (0 - 25)	<0,001
C interakcije, N (medijan) prosječni rang raspon	6219 (1,0) 1968,6 (0 - 28)	5584 (2,0) 2165,1 (0 - 22)	<0,001
D interakcije, N (medijan) prosječni rang raspon	1300 (0,0) 2088,8 (0 - 13)	882 (0,0) 2008,7 (0 - 10)	0,009
X interakcije, N (medijan) prosječni rang raspon	103 (0,0) 2048,3 (0 - 3)	87 (0,0) 2061,5 (0 - 2)	0,304

MKB - međunarodna klasifikacija bolesti; N - broj; SD - standardna devijacija

#### 4.6. Usporedba uključenih pacijenata prema dobi

Pacijenata starijih od 65 godina je bilo statistički značajno više nego pacijenata mlađih od 65 godina. Veći udio u starijoj populaciji su bile žene. Pacijenti stariji od 65 godina imali su više dijagnoza, više lijekova, značajno veći ukupan broj interakcija lijekova te interakcija C kategorije. Mlađi od 65 godina su imali više X interakcija lijekova, dok nije utvrđena značajna razlika u pojavnosti D interakcija između pacijenata starijih od 65 godina u odnosu na mlađe od 65 godina (Tablica 10.).

**Tablica 10.** Karakteristike uključenih pacijenata prema dobi

	<65 godina	≥65 godina	P
Ispitanici, N (%)	1528 (47,2)	2579 (62,8)	<0,001
Ženski spol, N (%)	824 (53,9)	1498 (58,1)	0,010
MKB dijagnoze, N prosjeak±SD raspon	4636 2,03±1,54 (1 - 11)	9390 3,64±1,67 (1 - 11)	<0,001
Lijekovi, N prosjeak±SD raspon	7533 4,93±2,45 (2 - 17)	15135 5,87±2,59 (2 - 18)	<0,001
Interakcije lijekova, N (medijan) prosječni rang raspon	4817 (2,0) 1926,5 (0 - 25)	9358 (2,0) 2129,5 (0 - 31)	<0,001
C interakcije, N (medijan) prosječni rang raspon	3891 (1,0) 1906,9 (0 - 20)	7912 (2,0) 2141,1 (0 - 28)	<0,001
D interakcije, N (medijan) prosječni rang raspon	835 (0,0) 2034,7 (0 - 10)	1347 (0,0) 2065,4 (0 - 13)	0,326
X interakcije, N (medijan) prosječni rang raspon	91 (0,0) 2079,7 (0 - 2)	99 (0,0) 2038,8 (0 - 3)	0,002

MKB - međunarodna klasifikacija bolesti; N - broj; SD - standardna devijacija

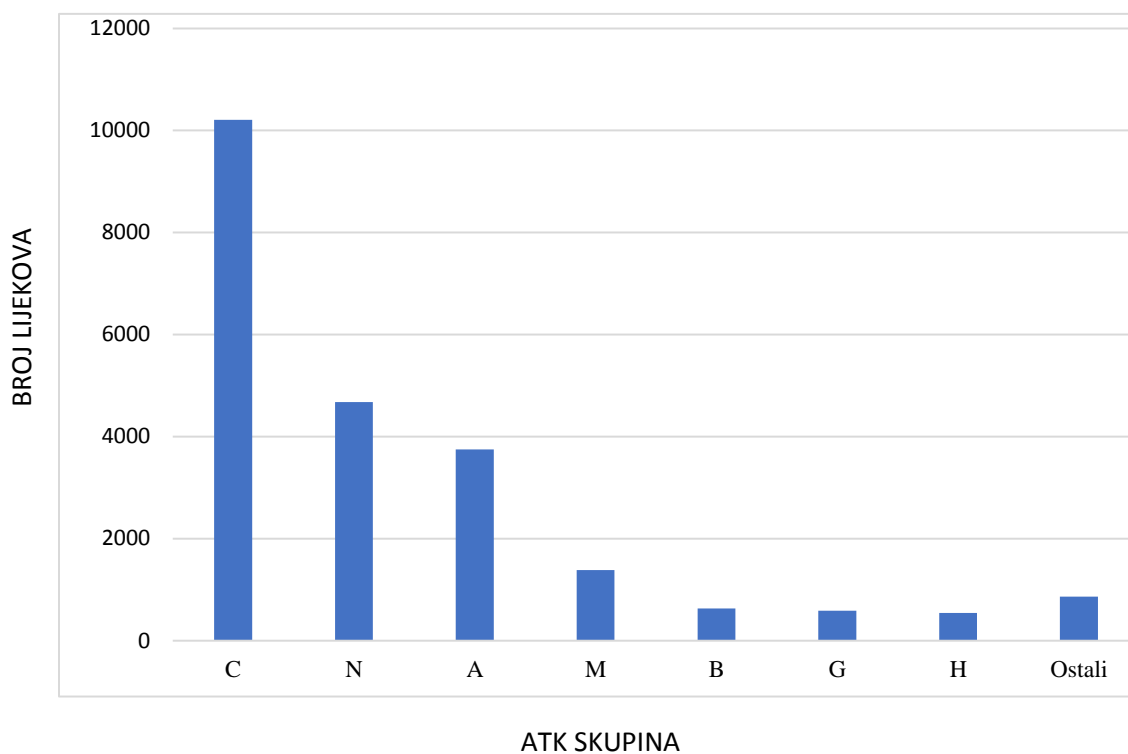
## 4.7. Lijekovi

Ukupan broj primijenjenih lijekova kod ispitanika je iznosio 22668 što je uključivalo 316 različitih lijekova. Najpropisivaniji lijek je bio amlodipin. Dva lijeka je uzimalo više od 1000 pacijenta - amlodipin i bisoprolol. Lijekova koji su izdani kod više od 100 pacijenata je bilo 46 i prikazani su u Tablici 11. Lijekovi iz C skupine prema Anatomsko terapijsko kemijskoj klasifikaciji (ATK) su bili najpropisivaniji lijekovi (lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje). Prema ATK skupinama zastupljenost lijekova je prikazana na Slici 2. Broj različitih lijekova i njihov udio u pet najčešćih ATK skupina je prikazan na Slici 3.

**Tablica 11.** Lijekovi propisani kod 100 i više pacijenata

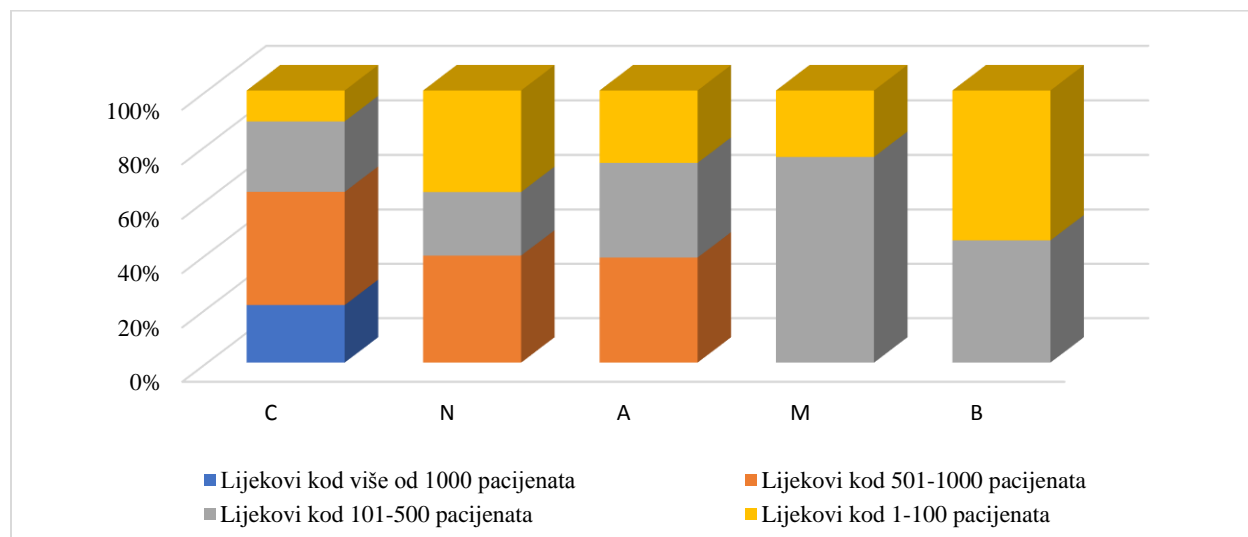
ATK	Ime lijeka	N	ATK	Ime lijeka	N
C08CA01	amlodipin	1055	C09AA03	Lizinopril	257
C07AB07	bisoprolol	1038	C10AA01	simvastatin	232
C09AA04	perindopril	778	N05BA04	Oksazepam	221
A02BC02	pantoprazol	774	A12BA30	kalij hidrogenkarbonat+kalij citrat	211
N05BA01	diazepam	741	A10BB09	Gliklazid	210
C10AA05	atorvastatin	732	M04AA01	Alopurinol	208
C09AA05	ramipril	718	M01AB05	Diklofenak	204
C03AA03	hidroklorotiazid	697	A11CC05	kolekalciferol	194
A10BA02	metformin	676	A02BC05	esomeprazol	174
C03BA11	indapamid	625	B01AA03	Varfarin	172
N02AX02	tramadol	588	C09CA01	Losartan	166
C03CA01	furosemid	544	C08CA13	lerkanidipin	164
N05BA12	alprazolam	514	C08CA09	Lacidipin	156
M01AE01	ibuprofen	488	M01AE03	Ketoprofen	149
N02BE01	paracetamol	468	C07AG02	Karvedilol	148
H03AA01	levotiroksin	426	C01DA14	izosorbid mononitrat	131
C09CA03	valsartan	370	C10AB05	Fenofibrat	130
C10AA07	rosuvastatin	356	A02BA02	Ranitidin	130
C07AB12	nebivolol	315	N06AB10	escitalopram	125
G04CA02	tamsulozin	304	A10BH02	vildagliptin	123
N05CF02	zolpidem	279	C01EB15	trimetazidin	105
C02AC05	moksonidin	272	B03BB01	folatna kiselina	102
A10A	inzulin	262	C07AB03	Atenolol	100

ATK - Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija; N - broj



ATK - anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija; C - Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje; N - Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav; A - Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari; M - Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav; B - Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe; G - Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni; H - Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)

**Slika 2.** Zastupljenost propisanih lijekova u pojedinim ATK skupinama

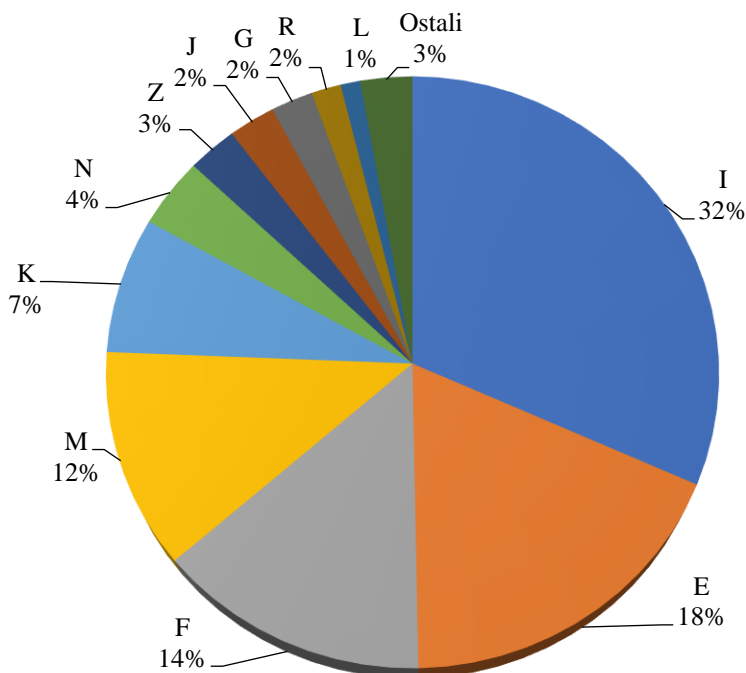


ATK - anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija; C - Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje; N - Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav; A - Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari; M - Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav; B - Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe

**Slika 3.** Udio i broj lijekova po učestalosti propisivanja u pet najčešćih skupina lijekova prema ATK klasifikaciji

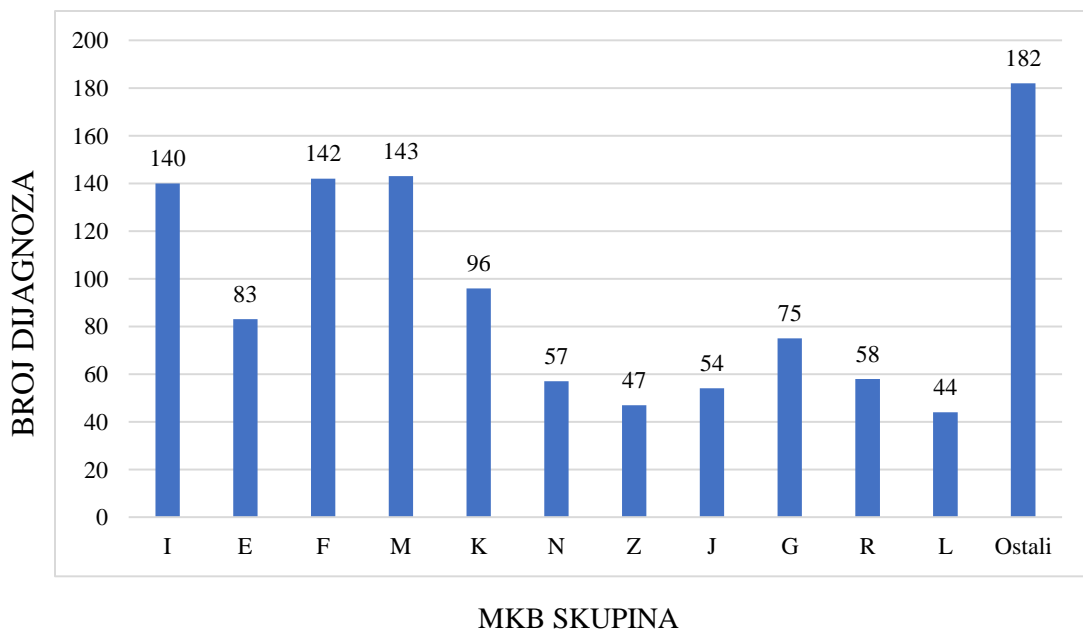
## 4.8. Dijagnoze

Ukupno je zabilježeno 14026 dijagnoza, prosječno 3,42 po ispitaniku. Pacijenti su imali najmanje jednu, a najviše 11 različitih MKB dijagnoza. Od ukupnog broja dijagnoza u ispitivanoj skupini, zabilježeno je 1121 različita dijagnoza po MKB klasifikaciji. Najčešće zabilježene MKB dijagnoze su bile I klase – bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (32 % svih dijagnoza), potom E klase – endokrine, nutriceijske i metaboličke bolesti (18 %), F – mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja (14 %) i M klase – bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (12 %). Utvrđene I i E dijagnoze činile su 50 % svih dijagnoza. Najčešće četiri skupine dijagnoza su činile više od ¾ svih dijagnoza (Slika 4.). Više MKB dijagnoza su imale žene u odnosu na muškarce, ispitanici u Kontinentalnoj regiji u odnosu na Jadransku, te pacijenti starije životne dobi. Broj različitih dijagnoza prema MKB skupinama je prikazan na Slici 5. Udio pojedinih podgrupa najčešćih MKB dijagnoza (I i E) prikazan je na Slikama 6. i 7. Najčešća MKB dijagnoza je bila I10 – Esencijalna (primarna) hipertenzija koju je imalo 2649 ispitanika (64,5 %). Popis 20 najčešćih MKB dijagnoza prikazan je na Slici 8.



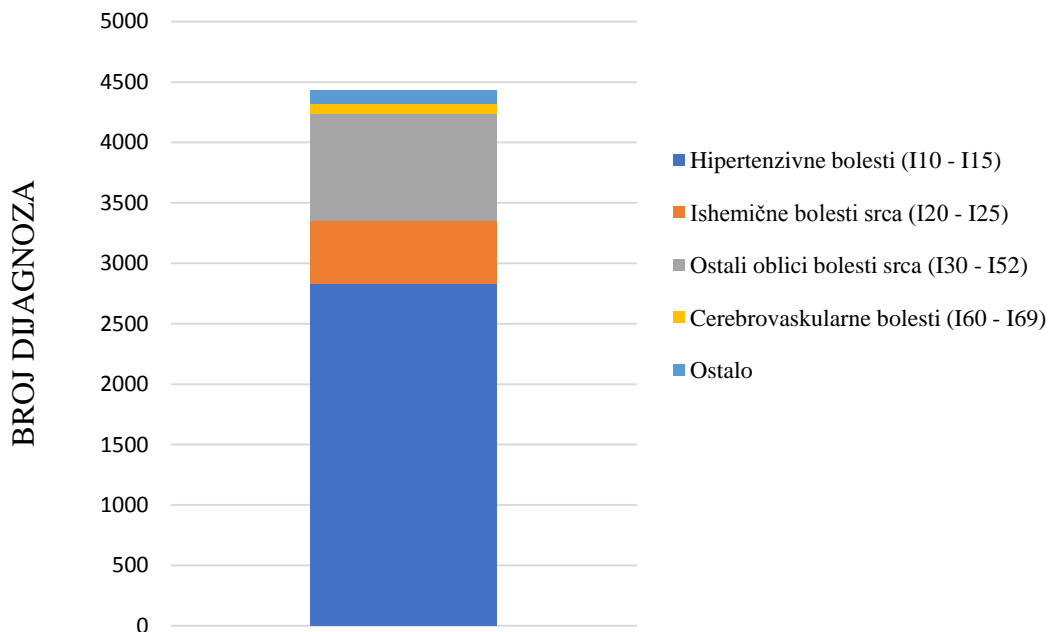
MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti; E - endokrine, nutriceijske i metaboličke bolesti; F - mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja; G - bolesti živčanog sustava; I - bolesti cirkulacijskog sustava; J - bolesti dišnog sustava; K - bolesti probavnog sustava; L - bolesti kože i potkožnog tkiva; M - bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva; N - bolesti genitalno-urinarnog sustava; R - simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje; Z - čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama

**Slika 4.** Udio dijagnoza prema MKB klasi (N=14026)



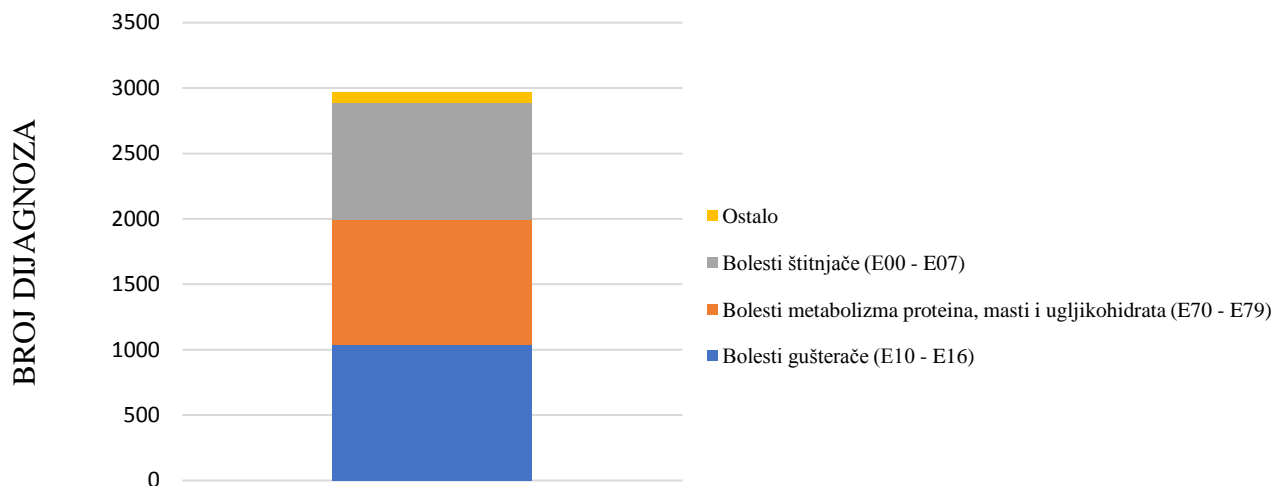
MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti; E - endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti; F - mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja; G - bolesti živčanog sustava; I - bolesti cirkulacijskog sustava; J - bolesti dišnog sustava; K - bolesti probavnog sustava; L - bolesti kože i potkožnog tkiva; M - bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva; N - bolesti genitalno-urinarnog sustava; R - simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje; Z - čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama

**Slika 5.** Broj različitih dijagnoza u najčešćim MKB skupinama



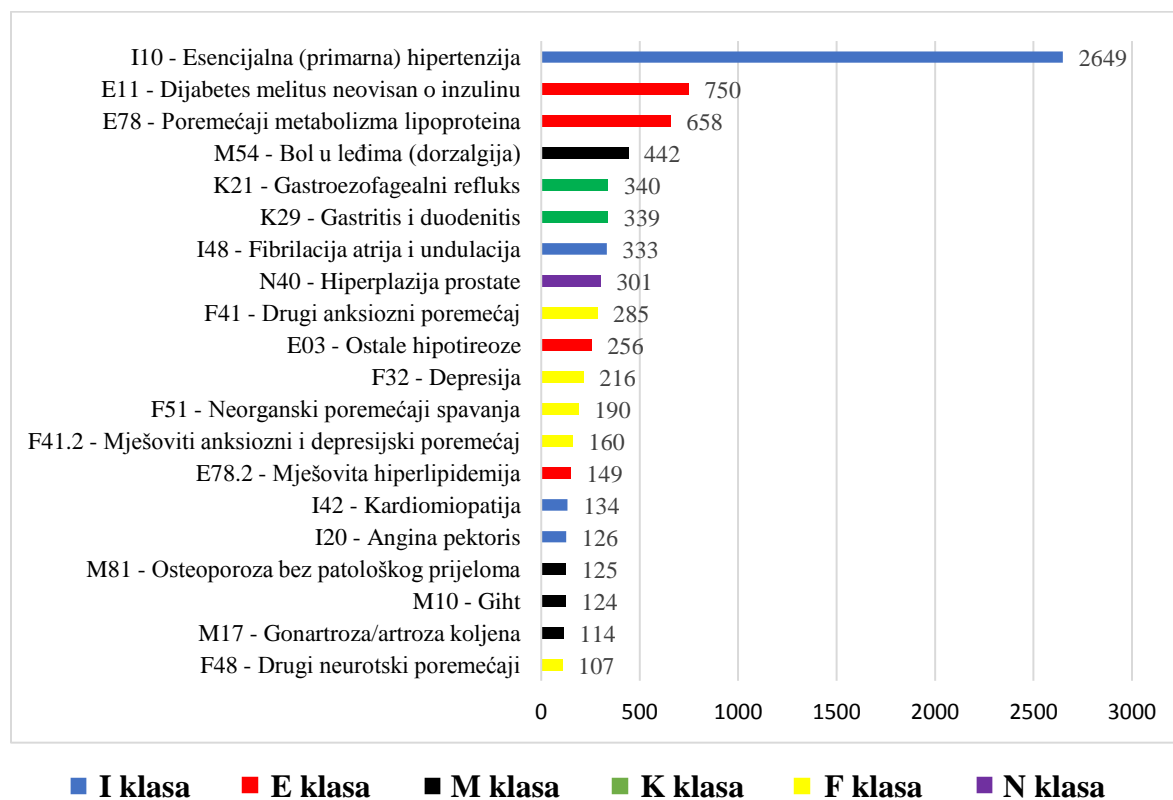
MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti

**Slika 6.** Broj i udio pojedinih podgrupa MKB dijagnoza kategorije I – bolesti cirkulacijskog sustava



MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti

**Slika 7.** Broj i udio pojedinih podgrupa MKB dijagnoza kategorije E – endokrine, nutritivske i metaboličke bolesti

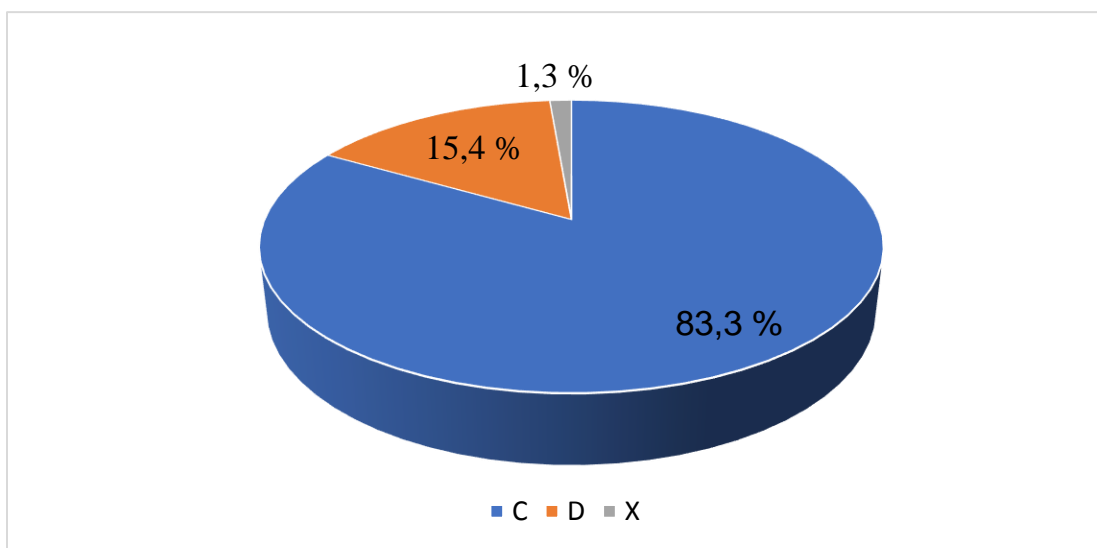


MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti; E - endokrine, nutritivske i metaboličke bolesti; F - mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja; I - bolesti cirkulacijskog sustava; K - bolesti probavnog sustava; M - bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva; N - bolesti genitalno-urinarnog sustava

**Slika 8.** Najčešćih 20 MKB dijagnoza u ispitivanom uzorku

## 4.9. Interakcije lijekova

Zabilježeno je ukupno 14175 interakcija lijekova. Prosječno je pacijent imao 3,42 interakcije, raspon 0 - 31. Udio pacijenata s barem jednom C, D i X interakcijom je prikazan u Tablici 12. Rasponi zabilježenih interakcija lijekova kod pacijenata prema spolu, dobi, regiji i urbanitetu je prikazan u Tablici 13. Najviše su bile zastupljene interakcije stupnja značajnosti C s 83,3 %, potom stupnja D (15,4 %) i X (1,3 %) (Slika 9.). Zastupljenost ATK skupina u kombinacijama C, D i X interakcija je prikazana na Slici 10.



**Slika 9.** Broj i udio zabilježenih kategorija potencijalnih klinički značajnih interakcija

**Tablica 12.** Udio pacijenata s barem jednom C, D i X interakcijom

	Ukupno	Kategorija interakcije lijekova		
		C	D	X
Interakcije, N	14175	11803	2182	190
Pacijenti s interakcijama, N (%)	3228 (78,6)	3043 (74,1)	1289 (31,4)	169 (4,1)
Interakcije, medijan (IQR) raspon	2 (1 - 5) (0 - 31)	2 (0 - 4) (0 - 28)	0 (0 - 1) (0 - 13)	0 (0 - 0) (0 - 3)

IQR - međukvartilni raspon (engl. *interquartial range*); N - broj



**Tablica 13.** Rasponi interakcija, lijekova i dijagnoza prema regiji, urbanicitetu, spolu i dobi

Kategorija	Ukupno	Regija		Urbanicitet		Spol		Dob (god)		
		Kontinentalna	Jadranska	Ruralno	Urbano	m	ž	<65	65+	
<b>Interakcije</b>	0	879	347	532	400	479	332	547	399	480
	1-5	2363	1161	1202	1177	1186	1049	1314	832	1531
	6-10	595	366	229	317	278	280	315	205	390
	11-20	242	160	82	141	101	115	127	82	160
	>20	28	22	6	15	13	9	19	10	18
<b>Lijekovi</b>	2-4	1648	680	968	794	854	703	945	768	880
	5-10	2278	1245	1033	1158	1120	991	1287	716	1562
	11-20	181	131	50	98	83	91	90	44	137
	>20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Dijagnoze</b>	1	330	118	212	176	154	165	165	186	144
	2-3	2066	941	1125	987	1079	904	1162	857	1209
	4-6	1515	859	656	775	740	636	879	438	1077
	7-9	185	129	56	106	79	75	110	44	141
	>9	11	9	2	6	5	5	6	3	8

god. – godine; m – muškarci; ž - žene

### C kategorija

ATK	N	C	A	M	R	B	J	H	L
Interakcije, N	1464	1207	398	259	125	104	81	63	62

### D kategorija

ATK	N	A	C	M	B	J	R	L
Interakcije, N	378	105	101	75	38	17	17	15

### X kategorija

ATK	N	M	C	A	J
Interakcije, N	70	44	16	7	6

ATK - Anatomske terapijske kemijske klasifikacije; N – broj; A - Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari; B - Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe; C - Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje; J - Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima); L - Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori; M - Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav; N - Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav; R - Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa

**Slika 10.** Najzastupljenije ATK skupine u kombinacijama interakcijama kategorije C, D i X

Nulti model predikcije (model bez prediktora) imao je točnost klasifikacije od 78,6 %. U Tablici 14. prikazani su rezultati univarijantnih analiza i multivarijantnih analiza. Uz relativni rizik (*odds ratio*) prikazane su i gornja i donja granica intervala pouzdanosti (95 %). Model je statistički značajan ( $\chi^2=1533,296$ ;  $df=6$ ,  $p<0,001$ ). Ukupna točnost predikcije multivarijantnog modela iznosi 85,3 % uz Cox i Snell  $R^2=0,312$  te Naglekirke  $R^2=0,482$ .

Na univarijantnoj razini, svi prediktori su se pokazali statistički značajnima. Pri tome veću vjerojatnost pojave interakcija imaju osobe iz kontinentalne regije, ruralnih sredina, muškog spola, starije dobi, koje uzimaju više lijekova i koje imaju veći broj dijagnoza. Na multivarijantnoj razini, odnosno kada se svi prediktori uzimaju istovremeno, rezultati pokazuju da je veća vjerojatnost pojave interakcija kod osoba koje su muškog spola, koje uzimaju veći broj lijekova i ujedno imaju manji broj dijagnoza. Uzimajući u obzir relativnu važnost prediktora korištenjem Z statistika, pokazuje se da je broj lijekova najznačajniji prediktor, zatim slijedi broj dijagnoza i na posljedku muški spol.

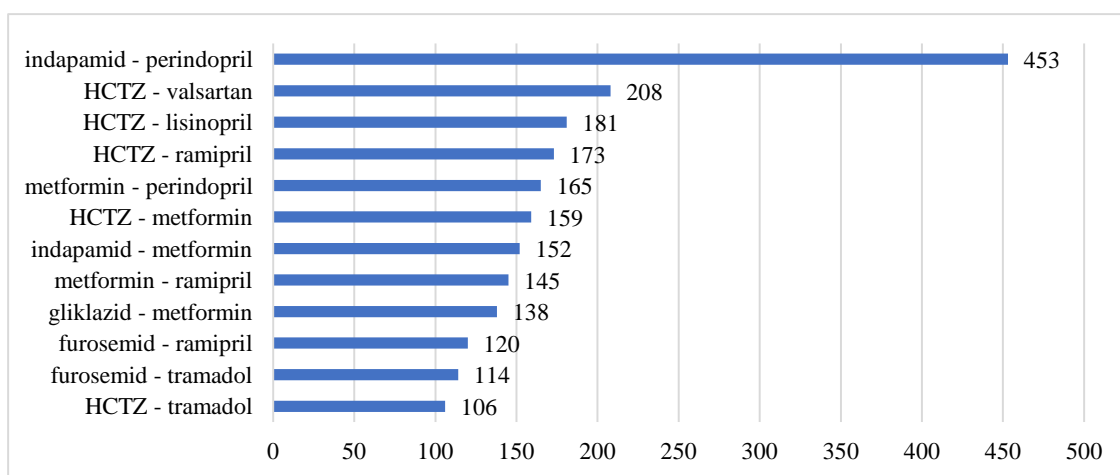
**Tablica 14.** Univarijantni i multivarijantni koeficijenti relativnog rizika za pojavu interakcija kod pacijenata

Varijabla	Univarijantno		Multivarijantno		
	OR	95% CI	OR	95% CI	Z
Regija (J>K)	0,580	0,498 - 0,675	0,869	0,717 - 1,053	1,436
Urbanicitet (U>R)	0,799	0,688 - 0,928	0,830	0,688 - 1,001	1,946
Spol (ž>m)	0,741	0,636 - 0,864	0,742	0,613 - 0,899	3,043
Dob	1,021	1,015 - 1,026	0,995	0,988 - 1,001	1,581
Broj lijekova	2,730	2,536 - 2,939	3,476	3,123 - 3,869	22,792
Broj dijagnoza	2,160	2,007 - 2,325	0,661	0,584 - 0,748	6,566
Konstanta	3,672	3,410 - 3,959	0,221	0,113 - 0,433	4,390

CI - interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); J - Jandranska regija; K - Kontinentalna regija; m - muškarci; OR - omjer vjerojatnosti (engl. *odds ratio*); R - ruralna područja; U - urbana područja; ž - žene

#### 4.9.1. Interakcije stupnja C kliničke značajnosti

Ukupno je utvrđeno 11803 C interakcija (83,3 % od ukupnog broja interakcija). Ukupno je identificirano 1907 različitih parova C interakcija. Prve četiri najčešće interakcije su bile interakcije lijekova s antihipertenzivnim učinkom. Navedene četiri najčešće interakcije su predstavljale 8,6 % ukupnih identificiranih C interakcija. Prvih 50 najčešćih kombinacija lijekova u C interakciji predstavlja 4432 interakcije lijekova (37,5 % svih C interakcija). Samo jednu zabilježenu C interakciju u ukupnoj populaciji je imalo 909 različitih parova lijekova (7,7 %), a 338 parova lijekova su se samo dva puta pojavila (5,7 % svih C interakcija). Interakcije C stupnja prema pojavnosti i udjelima prikazane su u Tablici 15. Pacijenti su pojedinačno imali najviše do 28 C interakcija. Interakcije C kategorije koje su se pojavile kod više od 100 pacijenata prikazane su na Slici 11.



HCTZ - hidroklorotiazid

**Slika 11.** C interakcije identificirane kod više od 100 pacijenata

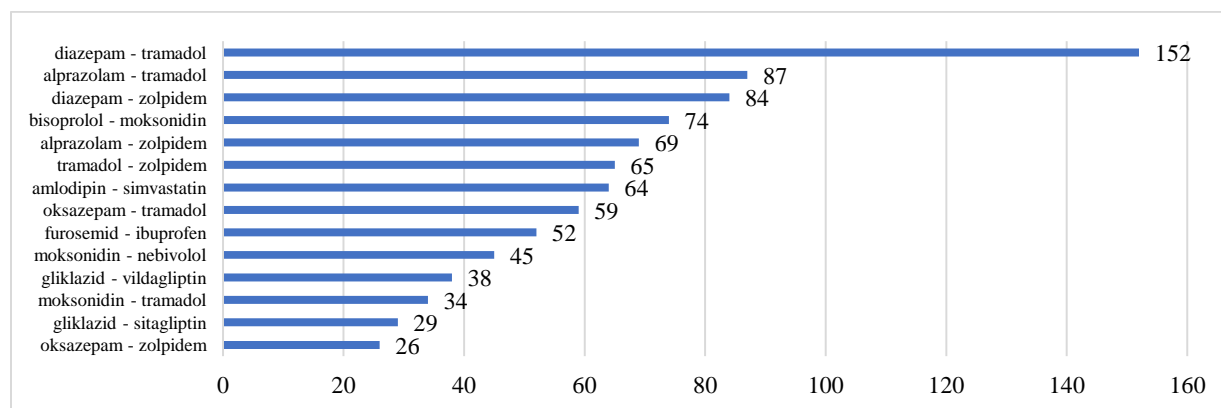
**Tablica 15.** Razmjeri pojavnosti i udjeli interakcija stupnja značajnosti C

Pojavnost interakcija kod pacijenata (N)	Kombinacije lijekova (N)	Broj interakcija (N)	Udio u C interakcijama (%)
>200	2	661	5,6
101 - 200	10	1453	12,3
51 - 100	24	1683	14,3
11 - 50	182	3764	31,9
5 - 10	260	1805	15,3
1 - 4	1429	2437	20,6
<b>Ukupno</b>	<b>1907</b>	<b>11803</b>	<b>100</b>

N - broj

#### 4.9.2. Interakcije stupnja D kliničke značajnosti

Sveukupno je zabilježeno 2182 interakcija lijekova D kategorije (15,4 % od ukupnog broja interakcija). Navedeni broj interakcija je činilo 384 različitih parova lijekova. Najučestalija D interakcija (7,0 %) bila je između diazepam i tramadola. Samo jedanput je zabilježena D interakcija za 160 kombinacija lijekova, dva puta za 58 kombinacija lijekova, tri puta za 39 kombinacija lijekova te četiri puta za 25 različitih kombinacija lijekova. Bilo je 48 različitih kombinacija lijekova D interakcija koje su se pojavljivale 10 i više puta. Kombinacije interakcija koje su pojavile 25 i više puta prikazane su na Slici 12. Najčešće je u D interakcije ulazio tramadol (501 interakcija), zatim zolpidem (331 interakcija) te diazepam (256 interakcija). Pacijenti su pojedinačno imali najviše do 13 D interakcija. Razmjeri pojavnosti i udjeli D interakcija su prikazani u Tablici 16.



**Slika 12.** Najčešće zabilježene D interakcije kod više od 25 pacijenata

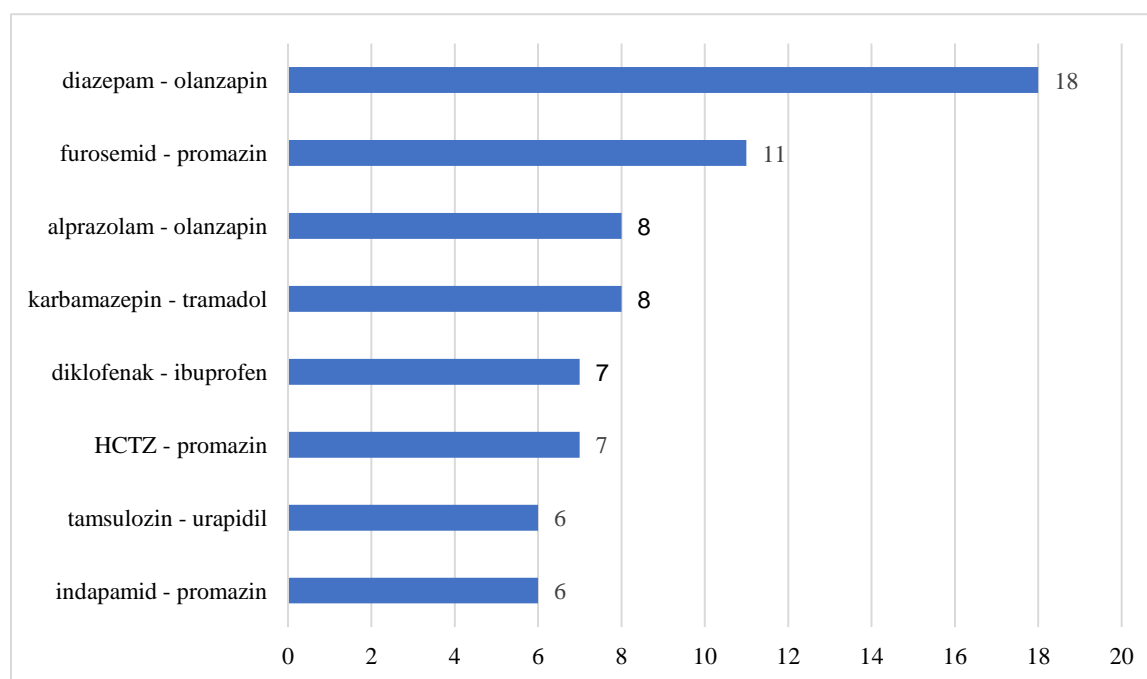
**Tablica 16.** Razmjeri pojavnosti i udjeli interakcija stupnja značajnosti D

Pojavnost interakcija kod pacijenata (N)	Kombinacije lijekova (N)	Broj interakcija	Udio u D interakcijama (%)
>100	1	152	7,0
51 - 100	8	554	25,4
11 - 50	32	577	26,4
5 - 10	56	396	18,1
1 - 4	286	503	23,1
<b>Ukupno</b>	<b>383</b>	<b>2182</b>	<b>100</b>

N - broj

### 4.9.3. Interakcije stupnja X kliničke značajnosti

Sveukupno je utvrđeno 190 X interakcija, što je činilo 1,34 % od ukupnog broja interakcija. Najzastupljenija X interakcija je bila interakcija između diazepama i olanzapina, dok su sveukupno gledajući najzastupljenije bile interakcije između NSAIL. Sveukupno je identificirano 75 različitih kombinacija X interakcija, od toga su se 45 kombinacija lijekova u X interakciji pojavilo samo jednom. Interakcije zabilježene kod više od 5 pacijenta prikazane su na Slici 13. Razmjeri pojavnosti X interakcija i udjeli su prikazani u Tablici 17.



HCTZ - hidroklorotiazid

**Slika 13.** Najčešće zabilježene X interakcije kod više od 5 pacijenata

**Tablica 17.** Razmjeri pojavnosti i udjeli interakcija stupnja značajnosti X

Pojavnost interakcije kod pacijenata (N)	Kombinacije lijekova (N)	Broj interakcija (N)	Udio u D interakcijama (%)
≥10	2	29	15,3
3 - 9	20	101	53,2
2	8	16	8,4
1	44	44	23,1
<b>Ukupno</b>	<b>74</b>	<b>190</b>	<b>100</b>

N - broj

## **4.10. Modeli ljekarničkih intervencija**

### **4.10.1. Modeli za interakcije stupnja C**

Za najučestalije interakcije C stupnja utvrdili smo kategoriju I (A), te kategoriju modela II (AB). Sveukupno je utvrđeno šest različitih modela za najučestalije C interakcije (interakcije koje su se pojavile u više od 50 pacijenata). Najučestaliji model za C interakcije bio je  $A1+A4+B1+B2$ .

Potencijalni učinak C interakcija koje su se pojavile više od 100 puta, upravljanje interakcijama i određeni modeli intervencije prikazani su u Tablici 18. Modeli ljekarničkih intervencija u interakcijama lijekova C kategorije zabilježenih više od 50 puta prikazani su u Tablici 19.

**Tablica 18.** Potencijalni učinak C interakcija koje su se pojavile više od 100 puta, upravljanje interakcijama i modeli intervencija

<b>Lijek 1</b>	<b>Lijek 2</b>	<b>Potencijalni učinak interakcije</b>	<b>Upravljanje interakcijom i modeli</b>
perindopril	indapamid	Indapamid može povećati nefrotoksičan i hipotenzivni učinak ACEI	- Savjetovati pacijenta - Monitorirati krvni tlak - Pratiti bubrežnu funkciju - Prilagoditi dozu <b>A1+A4+B1+B2</b>
valsartan	HCTZ	HCTZ može povećati hipotenzivni učinak valsartana. Valsartan može povećati serumsku koncentraciju hidroklorotiazida.	- Savjetovati pacijenta - Monitorirati krvni tlak - Pratiti bubrežnu funkciju i elektrolite <b>A1+A4+B1</b>
lizinopril	HCTZ	HCTZ može povećati nefrotoksičan i hipotenzivni učinak ACEI	- Savjetovati pacijenta - Monitorirati krvni tlak - Pratiti bubrežnu funkciju - Prilagoditi dozu <b>A1+A4+B1+B2</b>
ramipril	HCTZ	HCTZ može povećati nefrotoksičan i hipotenzivni učinak ACEI	- Savjetovati pacijenta - Monitorirati krvni tlak - Pratiti bubrežnu funkciju - Prilagoditi dozu <b>A1+A4+B1+B2</b>
metformin	perindopril	ACEI može povećati rizik od nuspojava/toksičnih učinaka metformina.	- Savjetovati pacijenta - Povećano pratiti znakove hipoglikemije - Monitorirati rizik/znakove laktične acidoze <b>A1+A4+B1</b>
HCTZ	metformin	HCTZ može smanjiti učinak antidijabetika	- Savjetovati pacijenta - Povećano pratiti GUK <b>A1+A2</b>
indapamid	metformin	Indapamid može smanjiti učinak antidijabetika	- Savjetovati pacijenta - Povećano pratiti GUK <b>A1+A2</b>
metformin	ramipril	ACEI može povećati rizik od nuspojava/toksičnih učinaka metformina	- Savjetovati pacijenta - Monitorirati krvni tlak - Monitorirati rizik/znakove laktične acidoze <b>A1+A4+B1</b>
gliklazid	metformin	Povećan rizik od hipoglikemije	- Savjetovati pacijenta - Povećano pratiti znakove hipoglikemije <b>A1+A4</b>
furosemid	ramipril	Furosemid može povećati nefrotoksičan i hipotenzivni učinak ACEI	- Savjetovati pacijenta - Monitorirati krvni tlak - Pratiti bubrežnu funkciju - Prilagoditi dozu <b>A1+A4+B1+B2</b>
furosemid	tramadol	Opioidni analgetici mogu povećati rizik od nastanka nuspojava/toksičnih učinaka diuretika te smanjiti njihov učinak	- Savjetovati pacijenta - Pratiti učinak diuretika, pojavu urinarne retencije, ortostaze <b>A1+B1</b>
HCTZ	tramadol	Opioidni analgetici mogu povećati rizik od nastanka nuspojava/toksičnih učinaka diuretika te smanjiti njihov učinak	- Savjetovati pacijenta - Pratiti učinak diuretika, pojavu urinarne retencije, ortostaze <b>A1+B1</b>

A - samostalne ljekarničke intervencije; B - ljekarničke intervencije - prijedlozi upućeni liječniku; HCTZ - hidroklorotiazid, N- broj

**Tablica 19.** Modeli intervencija u interakcijama C kategorije koje su se pojavile u više od 50 pacijenata

<b>Interakcija lijekova</b>	<b>N</b>	<b>Model intervencije</b>	<b>Interakcija lijekova</b>	<b>N</b>	<b>Model intervencije</b>
indapamid – perindopril	438	A1+A4+B1+B2	ibuprofen – perindopril	85	A1+A2+B1+B2
HCTZ – valsartan	208	A1+A4+B1	indapamid – tramadol	82	A1+B1
HCTZ – lizinopril	181	A1+A4+B1+B2	amlodipin – tamsulozin	81	A1+A4
HCTZ – ramipril	173	A1+A4+B1+B2	bisoprolol – inzulin	71	A1+A4
metformin – perindopril	165	A1+A4+B1	ibuprofen – metformin	71	A1+B1
HCTZ – metformin	159	A1+A2	metformin – tramadol	65	A1+A4
indapamid – metformin	152	A1+A2	alopurinol – furosemid	64	A1+A4
metformin – ramipril	145	A1+A4+B1	perindopril – tamsulozin	64	A1+A4
gliklazid – metformin	138	A1+A4	furosemid – metformin	63	A1+A2
furosemid – ramipril	120	A1+A4+B1+B2	ibuprofen – indapamid	59	A1+B1
furosemid – tramadol	114	A1+B1	furosemid – tamsulozin	56	A1+A2
HCTZ – tramadol	106	A1+B1	indapamid – inzulin	56	A1+A4
bisoprolol – ibuprofen	97	A1+A2	bisoprolol – gliklazid	55	A1+B1
ibuprofen – ramipril	93	A1+A2+B1+B2	fenofibrat – simvastatin	53	A1+B1
bisoprolol – tamsulosin	91	A1+A3	furosemid – inzulin	53	A1+A2
HCTZ – ibuprofen	91	A1+B1	kalijev citrat/bikarbonat – ramipril	53	A1+B1
inzulin – metformin	89	A1+A4	ramipril – tamsulosin	53	A1+A4
furosemid – perindopril	86	A1+A4+B1+B2	HCTZ – inzulin	52	A1+A2

A - samostalne ljekarničke intervencije; ACEI - inhibitori angiotenzin konverzirajućeg enzima; B - ljekarničke intervencije - prijedlozi upućeni liječniku; HCTZ - hidroklorotiazid; GUK - glukoza u krvi



#### 4.10.2. Modeli za interakcije stupnja D

Za interakcije D stupnja utvrđeni su modeli intervencija kategorije I (A) i kategorije II (AB i B). Modeli za D interakcije uglavnom su bili modeli tipa AB koji uključuju kombinaciju samostalnih ljekarničkih intervencija te intervencija koje ljekarnik upućuje liječniku. Za najučestalije D interakcije (interakcije koje su se pojavile 10 i više puta) utvrđeno je 11 različitih modela.

Najčešći model za D interakcije bio je model A1+B1+B2+B6. Utvrđena je samo jedna vrsta samostalnog modela, A1+A3 za 9 različitih D interakcija. Kod najučestalijih D interakcija model A1+A3 zabilježen je za kombinaciju lerkanidipina i simvastatina.

U najučestalijim D interakcijama zabilježen je samo jedan model B tipa (B5) bez kombinacije s A tipom intervencije za interakciju perindopriila i urapidila.

Potencijalni učinak interakcija D kategorije koje su se pojavile kod više od 50 pacijenata, upravljanje interakcijama i modeli intervencija prikazani su u Tablici 20.

Modeli ljekarničkih intervencija za najčešće D interakcije koje su se pojavljivale kod više od 10 pacijenata su prikazani u Tablici 21.

**Tablica 20.** Potencijalni učinak interakcija D kategorije koje su se pojavile u više od 50 pacijenata, upravljanje interakcijama i modeli intervencija

Lijek 1	Lijek 2	Potencijalni učinak interakcije	Upravljanje interakcijom i Modeli
diazepam	tramadol	Povećan rizik od depresije CNS-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savjetovati pacijenta</li> <li>- Povećati praćenje stanja pacijenta</li> <li>- Limitirati doze lijekova</li> <li>- Ograničiti duljinu primjene lijeka</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>A1+B1+B2+B6</b></p>
alprazolam	tramadol	Povećan rizik od depresije CNS-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savjetovati pacijenta</li> <li>- Povećati praćenje stanja pacijenta</li> <li>- Limitirati doze lijekova</li> <li>- Ograničiti duljinu primjene lijeka</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>A1+B1+B2+B6</b></p>
diazepam	zolpidem	Povećan rizik od depresije CNS-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savjetovati pacijenta</li> <li>- Prilagoditi doze lijekova</li> <li>- Evaluirati terapiju</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>A1+B1+B2+B5</b></p>
bisoprolol	moksonidin	Alfa2-agonisti mogu pojačati učinak AV-blokiranja beta-blokatora. Disfunkcija sinusnog čvora također se može pojačati. Beta blokatori mogu pojačati povratni hipertenzivni učinak alfa2-agonista. Ovaj se učinak može dogoditi kad se alfa2-agonist naglo isključi iz terapije.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savjetovati pacijenta</li> <li>- Povećati praćenje stanja pacijenta</li> <li>- Razmotriti modifikaciju terapije</li> <li>- Postupno povlačiti lijek</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>A1+B1+B5+B11</b></p>
alprazolam	zolpidem	Povećan rizik od depresije CNS-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savjetovati pacijenta</li> <li>- Prilagoditi doze lijekova</li> <li>- Evaluirati terapiju</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>A1+B1+B2+B5</b></p>
tramadol	zolpidem	Povećan rizik od depresije CNS-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savjetovati pacijenta</li> <li>- Povećati praćenje stanja pacijenta</li> <li>- Prilagoditi doze lijekova</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>A1+B1+B2</b></p>
amlodipin	simvastatin	Amlodipin može povećati koncentraciju simvastatina i rizik rabdomiolize	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savjetovati pacijenta</li> <li>- Povećati praćenje stanja pacijenta</li> <li>- Ograničiti dozu simvastatina na 20 mg</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>A1+B1+B2</b></p>
okszepam	tramadol	Povećan rizik od depresije CNS-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savjetovati pacijenta</li> <li>- Povećati praćenje stanja pacijenta</li> <li>- Limitirati doze lijekova</li> <li>- Ograničiti duljinu primjene lijekova</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>A1+B1+B2+B6</b></p>
furosemid	ibuprofen	NSAIL može smanjiti učinak diuretika Henleove petlje. Diuretik može povećati nefrotoksičnost NSAIL-a.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savjetovati pacijenta</li> <li>- Monitorirati učinak diuretika i bubrežnu funkciju</li> <li>- Razmotriti primjenu paracetamola ili NSAIL s manjim potencijalom interferiranja</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>A1+B1+B3</b></p>

A - samostalne ljekarničke intervencije; B - ljekarničke intervencije - prijedlozi upućeni liječniku; CNS - središnji živčani sustav (engl. *central nervous system*); NSAIL - nesteroidni protuupalni lijekovi

**Tablica 21.** Modeli intervencija u interakcijama lijekova D kategorije zabilježenih 10 i više puta

<b>Interakcija lijekova</b>	<b>N</b>	<b>Model intervencije</b>	<b>Interakcija lijekova</b>	<b>N</b>	<b>Model intervencije</b>
diazepam – tramadol	152	A1+B1+B2+B6	inzulin – vildagliptin	15	A1+B1+B2
alprazolam – tramadol	87	A1+B1+B2+B6	kvetiapin – zolpidem	15	A1+B1+B2
diazepam – zolpidem	84	A1+B5	promazin – tramadol	15	A1+B1+B2+B6
bisoprolol – moksonidin	74	A1+B1+B5+B11	empagliflozin – inzulin	14	A1+B1+B2
alprazolam – zolpidem	69	A1+B5	furosemid – ketoprofen	14	A1+B1
tramadol – zolpidem	65	A1+B1+B2	ibuprofen – torasemid	14	A1+B1+B3
amlodipin – simvastatin	64	A1+B1+B2	loratadin – tramadol	14	A1+B1+B2+B6
oksazepam – tramadol	59	A1+B1+B2+B6	amlodipin – karbamazepin	13	A1+B1+B2
furosemid – ibuprofen	52	A1+B1+B3	escitalopram – ibuprofen	13	A1+B1+B7
moksonidin – nebivolol	45	A1+B1+B5+B11	lorazepam – tramadol	13	A1+B1+B2+B6
gliklazid – vildagliptin	38	A1+B1+B2	perindopril – urapidil	13	B5
moksonidin – tramadol	34	A1+B1+B2+B6	ibuprofen – sertralin	12	A1+B1+B7
gliklazid – sitagliptin	29	A1+B1+B2	inzulin – pioglitazon	12	A1+B1+B2
oksazepam – zolpidem	26	A1+B5	kalijev citrat/bikarbonat – spironolakton	12	A1+B1+B2
mirtazapin – zolpidem	21	A1+B1+B2	karvedilol – moksonidin	11	A1+B1+B11
nitrazepam – tramadol	21	A1+B1+B2+B6	kvetiapin – tramadol	11	A1+B1+B2+B6
diazepam – klozapin	20	A1+B1+B2	lerkanidipin – simvastatin	11	A1+A3
gliklazid – pioglitazon	20	A1+B1+B2	sulpirid – zolpidem	11	A1+B1+B2
mirtazapin – tramadol	20	A1+B1+B2+B6	eplerenon - kalijev citrat/bikarbonat	10	A1+B1
moksonidin – zolpidem	20	A1+B1+B2	gliklazid – linagliptin	10	A1+B1+B2
promazin – zolpidem	20	A1+B1+B2	inzulin – sitagliptin	10	A1+B1+B2
alopurinol – varfarin	15	A1+B1+B2	pregabalin – tramadol	10	A1+B1+B2+B6
diklofenak – furosemid	15	A1+B1+B3			

A - samostalne ljekarničke intervencije; B - ljekarničke intervencije - prijedlozi upućeni liječniku; N - broj

#### **4.10.3. Modeli za interakcije stupnja X**

Za interakcije stupnja X utvrđeni su modeli kategorije II i to samo modeli koji čine B tip ljekarničkih intervencija. Sveukupno je za X interakcije utvrđeno sedam različitih modela. Najčešći model je B3 koji označava upućivanje prijedloga liječniku da zamijeni barem jedan lijek kako bi se u terapiji izbjegla interakcija ili umanjio njezin značaj. Sljedeći model po zastupljenosti je bio B4 koji označava upućivanje prijedloga liječniku da se jedan od lijekova mora isključiti zbog duplikacije lijekova u terapiji, na primjer, interakcija koju čine dva NSAIL. Potencijalni učinak interakcija X kategorije koje su se pojavile u više od pet pacijenata, upravljanje interakcijama i modeli intervencija vidljivi su u Tablici 22. Modeli ljekarničkih intervencija za sve zabilježene X interakcije su prikazani u Tablici 23.

**Tablica 22.** Potencijalni učinak interakcija X kategorije koje su se pojavile u više od pet pacijenata, upravljanje interakcijama i modeli intervencija

Lijek 1	Lijek 2	Potencijalni učinak interakcije	Upravljanje interakcijom i modeli
diazepam	olanzapin	Olanzapin može povećati učinak benzodiazepina	- Izbjeći istovremenu primjenu, razmotriti drugu kombinaciju lijekova <b>B3</b>
furosemid	promazin	Diuretici Henleove petlje mogu povećati potencijal promazina da produlji QTc	- Izbjeći istovremenu primjenu, razmotriti drugu kombinaciju lijekova <b>B3</b>
alprazolam	olanzapin	Olanzapin može povećati učinak benzodiazepina	- Izbjeći istovremenu primjenu, razmotriti drugu kombinaciju lijekova <b>B3</b>
karbamazepin	tramadol	Tramadol može povećati depresorni učinak karbamazepina na CNS. Tramadol može umanjiti terapijski učinak karbamazepina. Karbamazepin može smanjiti koncentraciju tramadola.	- Izbjeći istovremenu primjenu, razmotriti drugu kombinaciju lijekova <b>B3</b>
diklofenak	ibuprofen	Povećan rizik od gastrointestinalne toksičnosti	- Dupliciranje lijekova, potrebno je isključiti jedan od lijekova iz iste terapijske skupine <b>B4</b>
HCTZ	promazin	Tiazidi i tiazidini diuretici mogu povećati potencijal promazina da produlji QTc	- Izbjeći istovremenu primjenu, razmotriti drugu kombinaciju lijekova <b>B3</b>
indapamid	promazin	Tiazidi i tiazidni diuretici mogu povećati potencijal promazina da produlji QTc	- Izbjeći istovremenu primjenu, razmotriti drugu kombinaciju lijekova <b>B3</b>
tamsulosin	Urapidil	Alfa1-blokator može povećati hipotenzivni učinak drugog alfa1-blokatora	- Izbjeći istovremenu primjenu, razmotriti drugu kombinaciju lijekova <b>B3</b>
buprenorfin	tramadol	Pojačan rizik od nastanka nuspojava opioida	- Izbjeći istovremenu primjenu, razmotriti drugu kombinaciju lijekova <b>B3</b>
cefuroksim	esomeprazol	IPP može smanjiti apsorpciju cefuroksima	- Evaluacija primjene IPP, privremeno isključiti lijek dok traje primjena antibiotika <b>B5+B9</b>
cefuroksim	pantoprazol	IPP može smanjiti apsorpciju cefuroksima	- Evaluacija primjene IPP, privremeno isključiti lijek dok traje primjena antibiotika <b>B5+B9</b>
deksketoprofen	ibuprofen	Povećan rizik od gastrointestinalne toksičnosti	- Dupliciranje lijekova, potrebno je isključiti jedan od lijekova iz iste terapijske skupine <b>B4</b>
deksketoprofen	ketoprofen	Povećan rizik od gastrointestinalne toksičnosti	- Dupliciranje lijekova, potrebno je isključiti jedan od lijekova iz iste terapijske skupine <b>B4</b>
klonazepam	olanzapin	Olanzapin može povećati učinak benzodiazepina	- Izbjeći istovremenu primjenu, razmotriti drugu kombinaciju lijekova <b>B3</b>
lorazepam	olanzapin	Olanzapin može povećati učinak benzodiazepina	- Izbjeći istovremenu primjenu, razmotriti drugu kombinaciju lijekova <b>B3</b>

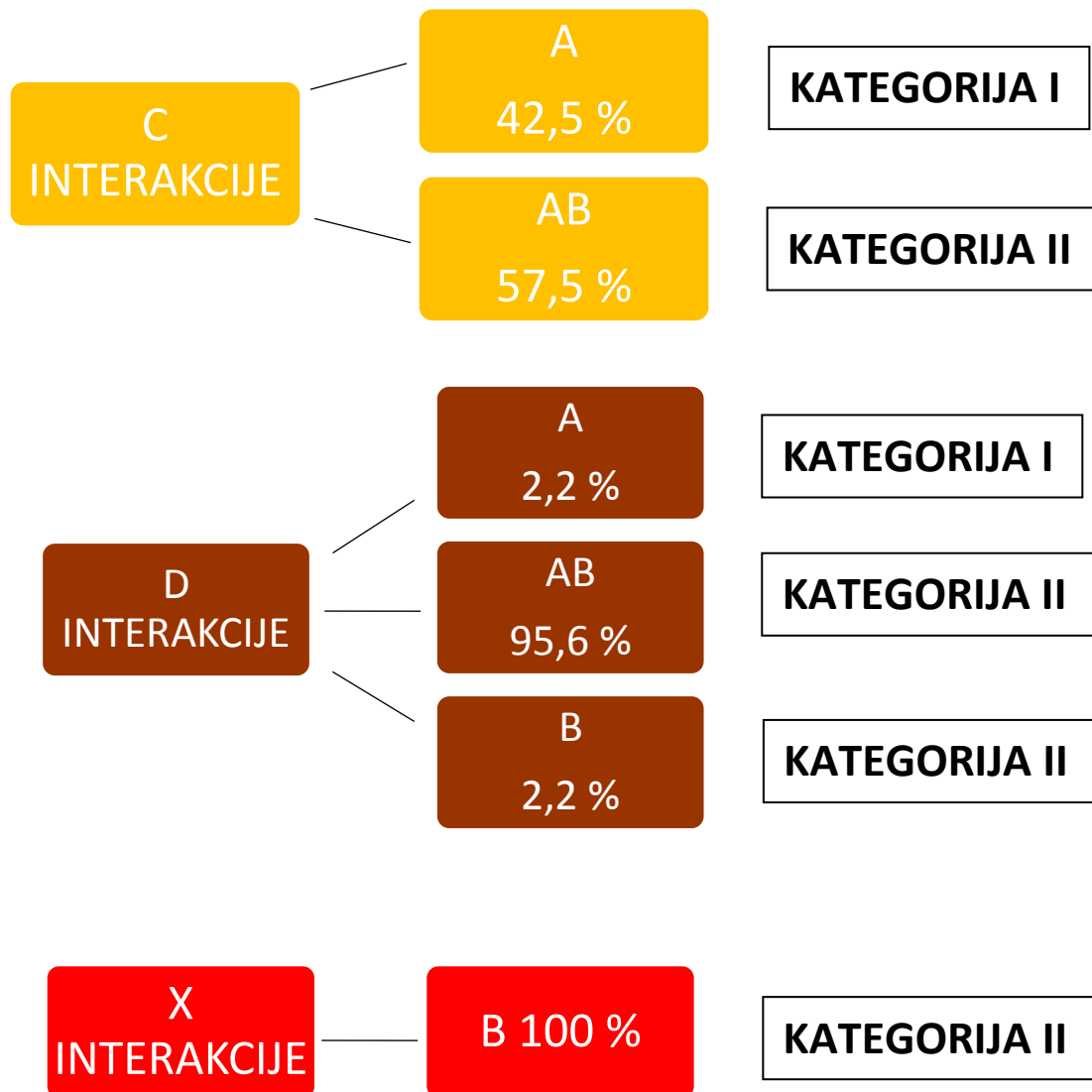
B - ljekarničke intervencije - prijedlozi upućeni liječniku; CNS - središnji živčani sustav (engl. *central nervous system*); HCTZ - hidroklorotiazid; IPP - inhibitor protonске pumpe

**Tablica 23.** Modeli intervencija u interakcijama lijekova X kategorije

Interakcija lijekova	N	Model intervencije	Interakcija lijekova	N	Model intervencije
diazepam – olanzapin	18	B3	deksketoprofen – meloksikam	1	B4
furosemid – promazin	11	B3	diklofenak – ketoprofen	1	B4
alprazolam – olanzapin	8	B3	diklofenak – meloksikam	1	B4
karbamazepin - tramadol	8	B3	diklofenak – metamizol	1	B4
diklofenak – ibuprofen	7	B4	diklofenak – piroksikam	1	B4
HCTZ – promazin	7	B3	doksazosin – tamsulosin	1	B4
indapamid – promazin	6	B3	escitalopram – rasagilin	1	B3+B10
tamsulozin – urapidil	6	B3	fluoksetin – razagilin	1	B3+B10
buprenorfin – tramadol	5	B3	fluvoksamin – selegilin	1	B3+B10
cefuroksim - esomeprazol	5	B5+B9	ibuprofen – metamizol	1	B4
cefuroksim - pantoprazol	5	B5+B9	indometacin - ketoprofen	1	B4
deksketoprofen - ibuprofen	5	B4	karbamazepin – klozapin	1	B3
deksketoprofen - ketoprofen	5	B4	karbamazepin - rivakoksaban	1	B3
klonazepam – olanzapin	5	B3	ketoprofen – meloksikam	1	B4
lorazepam – olanzapin	5	B3	ketoprofen – metamizol	1	B4
ibuprofen – indometacin	4	B4	ketoprofen – piroksikam	1	B4
ibuprofen – naproksen	4	B4	klaritromicin - lerkaniidipin	1	B3
promazin – sulpirid	4	B3	klaritromicin - simvastatin	1	B3
deksketoprofen - diklofenak	3	B4	klaritromicin – sotalol	1	B3
doksazosin – urapidil	3	B4	klozapin – sulpirid	1	B3
ibuprofen – ketoprofen	3	B4	kvetiapin – metadon	1	B3
razagilin – tramadol	3	B3+B10	kvetiapin – sulpirid	1	B3
deksketoprofen - naproksen	2	B4	levodopa/benzerazid - sulpirid	1	B3
diklofenak – indometacin	2	B4	metoklopramid - olanzapin	1	B3
etorikoksib – ibuprofen	2	B4	metoklopramid - promazin	1	B3
ketoprofen – naproksen	2	B4	metoklopramid - ropinirol	1	B3
oksazepam – olanzapin	2	B3	mirtazapin – razagilin	1	B3+B10
ramipril – telmisartan	2	B4	olanzapin – sulpirid	1	B3
risperidon – sulpirid	2	B3	pramipeksol – supirid	1	B3
silodosin – tamsulosin	2	B4	promazin – torasemid	1	B3
selegilin – tramadol	2	B3+B10	ramipril – sakubitril	1	B10
acemetacin – ibuprofen	1	B4	ranitidin – risedronat	1	B5+B8
amiodaron – kvetiapin	1	B3	razagilin – sertralin	1	B3+B10
amisulprid – kvetiapin	1	B3	cefuroksim – ranitidin	1	B5+B9
amisulprid – promazin	1	B3	celekoksib – ketoprofen	1	B4
aripiprazol – sulpirid	1	B3	citalopram – metadon	1	B3
bromazepam – olanzapin	1	B3			

B - ljekarničke intervencije - prijedlozi upućeni liječniku; HCTZ - hidroklorotiazid; N - broj

Vrste i zastupljenost modela intervencija prema stupnjevima kliničke značajnosti interakcija lijekova su pregledno prikazane na Slici 14.

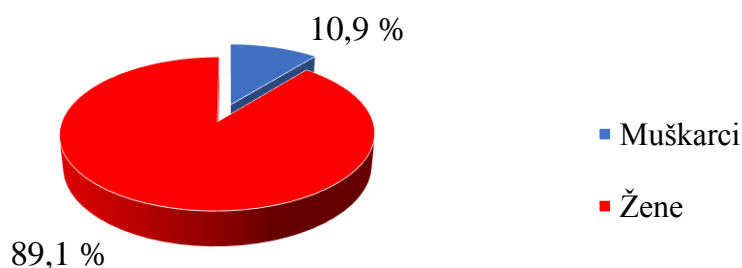


A-modeli samostalnih ljekarničkih intervencija (kategorija I); B-modeli ljekarničkih intervencija –prijedlozi upućeni liječniku (kategorija II); AB-modeli koji uključuju kombinaciju samostalnih ljekarničkih intervencija i ljekarničkih intervencija-prijedlozi upućeni liječniku (kategorija II)

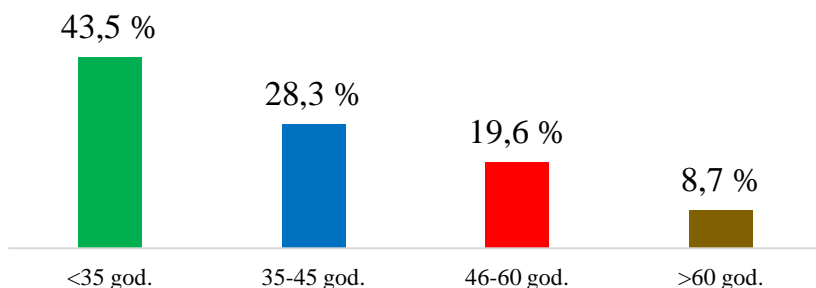
**Slika 14.** Vrste i zastupljenost modela intervencija u najučestalijim C (koje su se javile kod više od 50 pacijenata) i D (koje su se javile kod više od 10 pacijenata) te svim X interakcijama lijekova

#### 4.11. Rezultati upitnika

Upitnik su ispunili zaposleni magistri farmacije (ukupno 92) iz 39 ljekarni od ukupno 40 uključenih. Od navedenog broja magistara farmacije 89,1 % su bile žene, 71,8 % ih je bilo mlađih od 46 godina (Slika 15. i 16.). Poslijediplomsko stručno obrazovanje (poslijediplomski specijalistički studij ili specijalizaciju) je imalo 12,0 % uključenih ljekarnika, dok je poslijediplomsko znanstveno obrazovanje (magisterij ili doktorski studij) imalo 8,7 % uključenih ljekarnika (Slika 17.). Gotovo  $\frac{3}{4}$  ljekarni je bilo u državnom ili gradskom vlasništvu (Slika 18.). Podjednako su u upitniku bili zastupljeni ljekarnici prema duljini radnog staža (Slika 19.). Više od polovice uključenih ljekarni izdaje 100 - 300 recepata na dan (Slika 20.), a ljekarne su uglavnom imale zaposlena dva ljekarnika i jednog farmaceutskog tehničara (Slika 21.). U upitniku je ispitan stav i iskustva ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama. Rezultati su prikazani na Slikama 22. - 24.

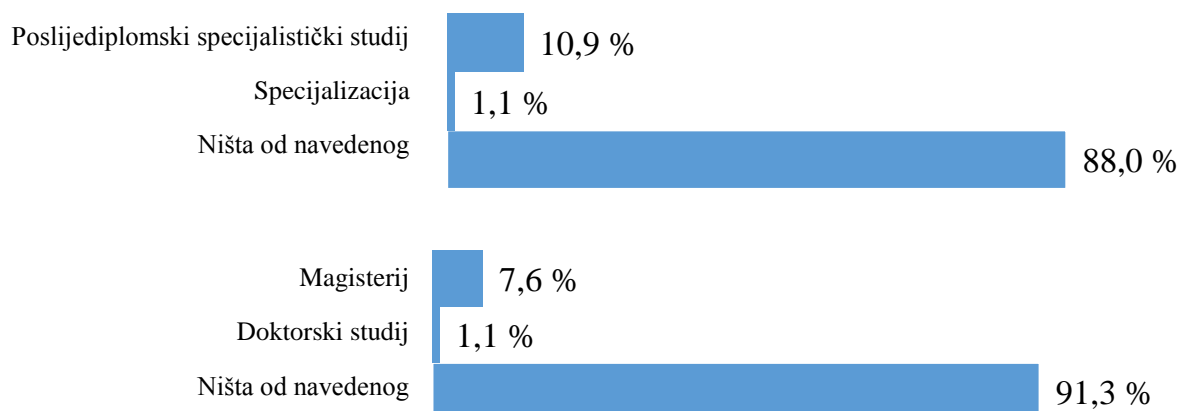


Slika 15. Struktura ljekarnika iz uključenih ljekarni prema spolu

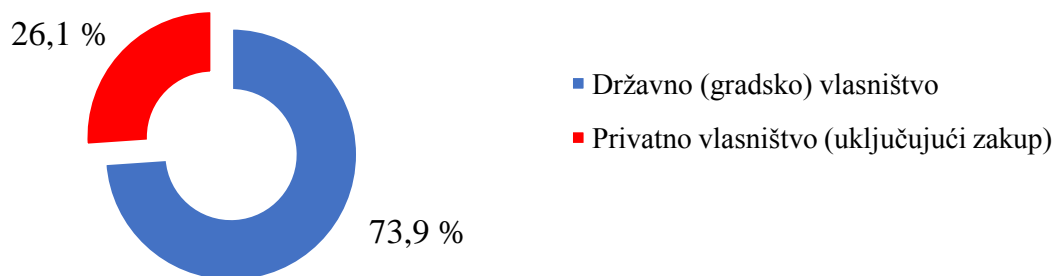


Slika 16. Dobna struktura ljekarnika iz uključenih ljekarni

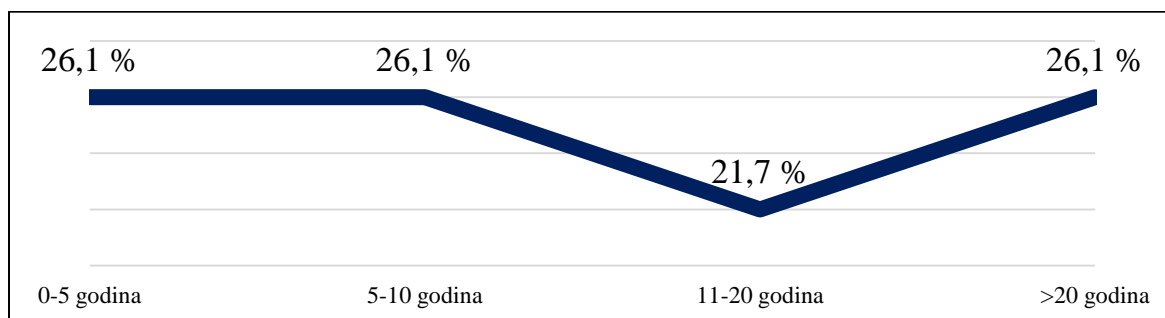




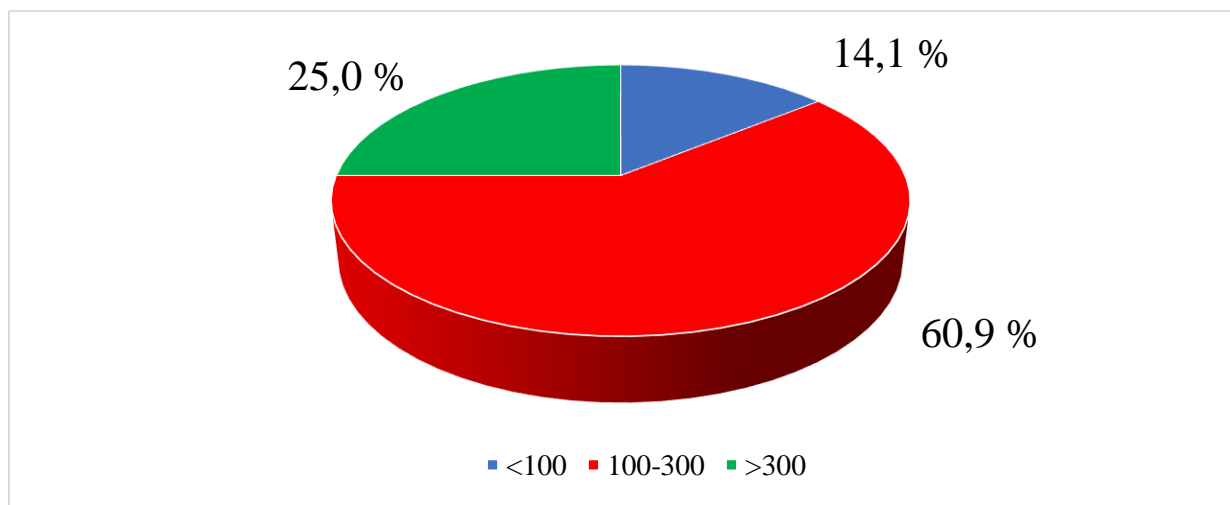
**Slika 17.** Poslijediplomsko stručno i znanstveno obrazovanje ljekarnika



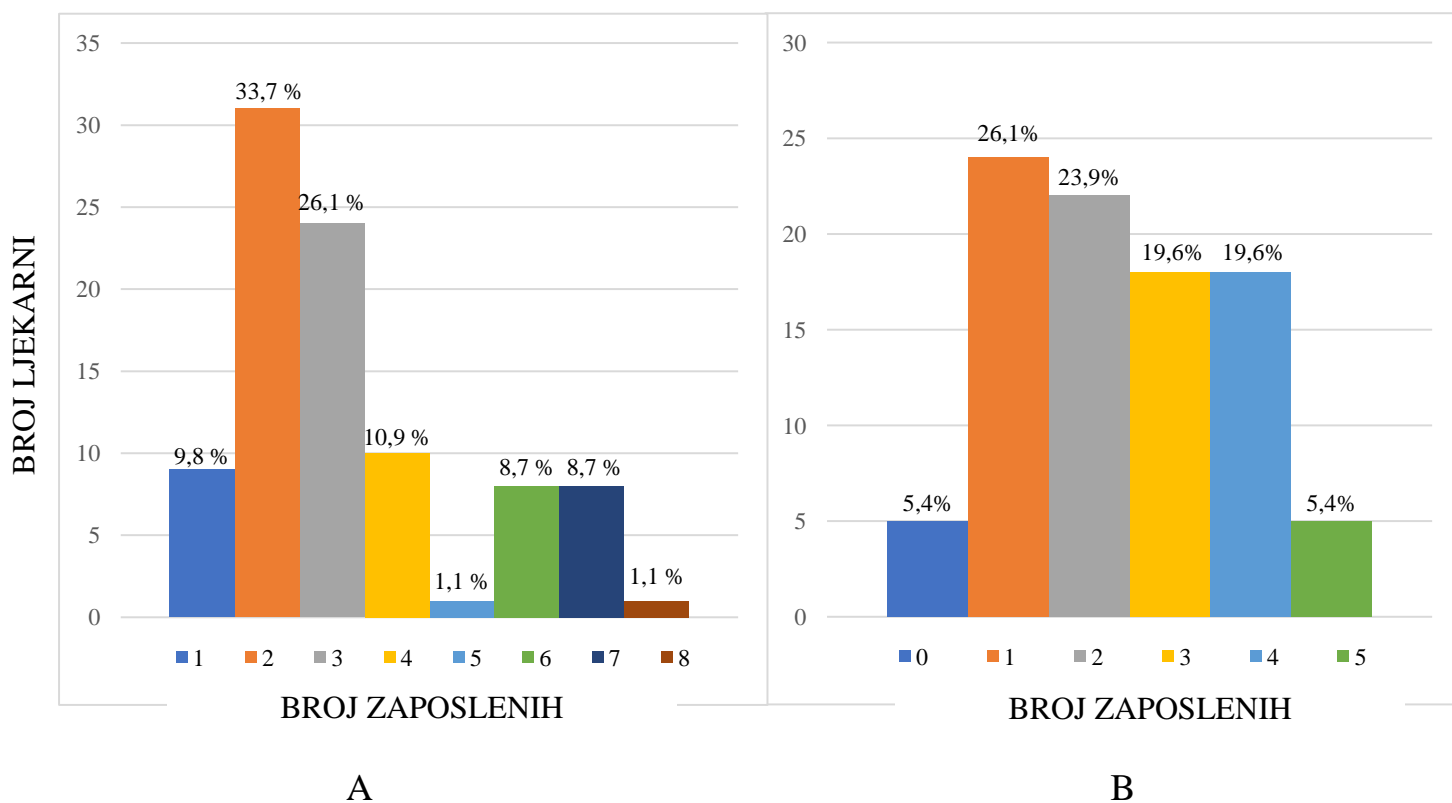
**Slika 18.** Vlasništvo ljekarne u kojoj je ljekarnik zaposlen



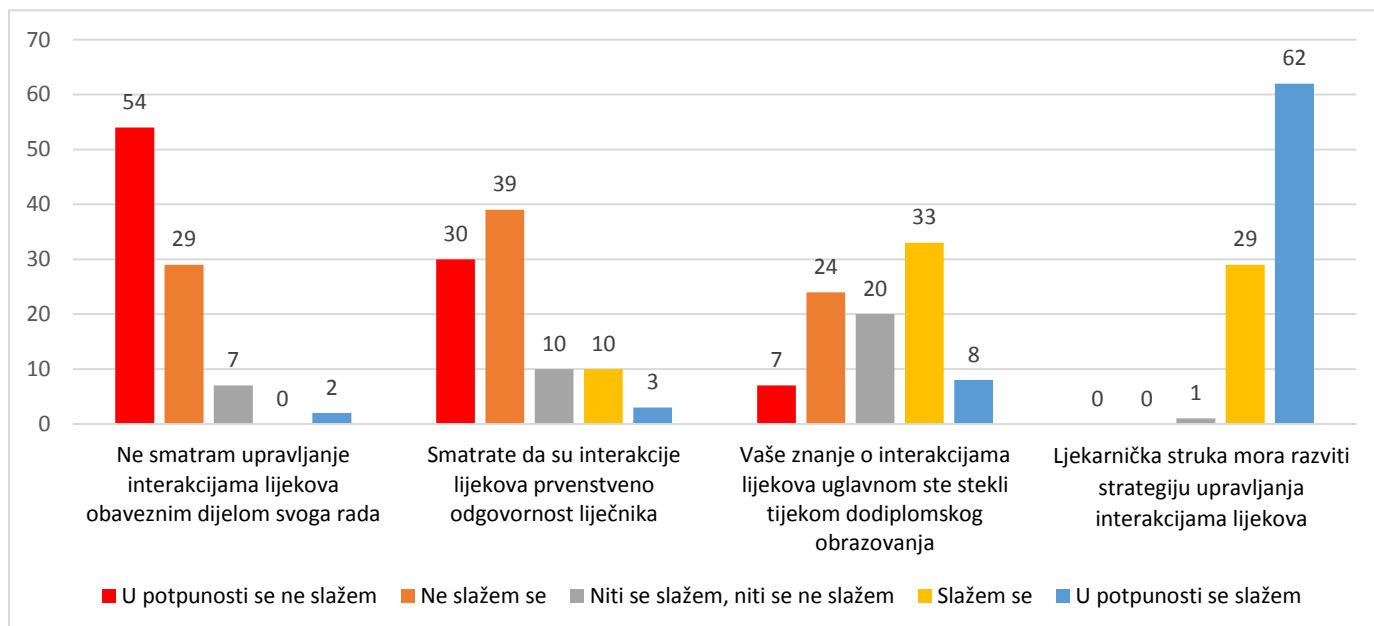
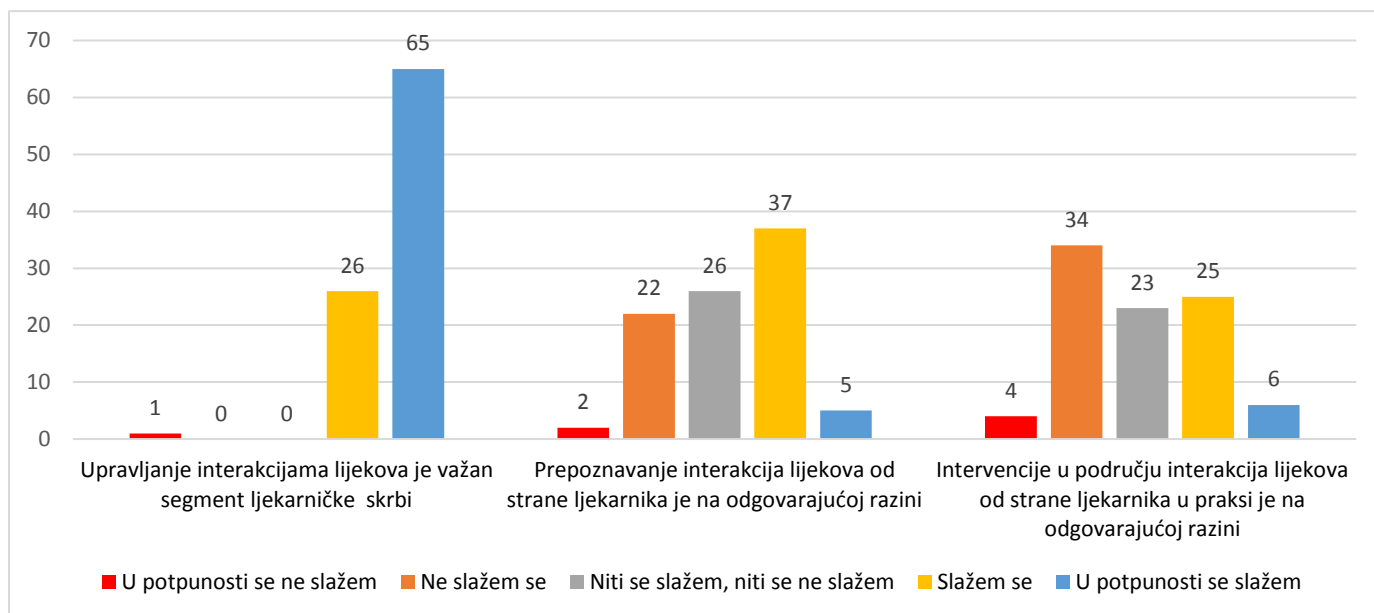
**Slika 19.** Radni staž ljekarnika



Slika 20. Zastupljenost ljekarni prema broju izdanih recepata na dan

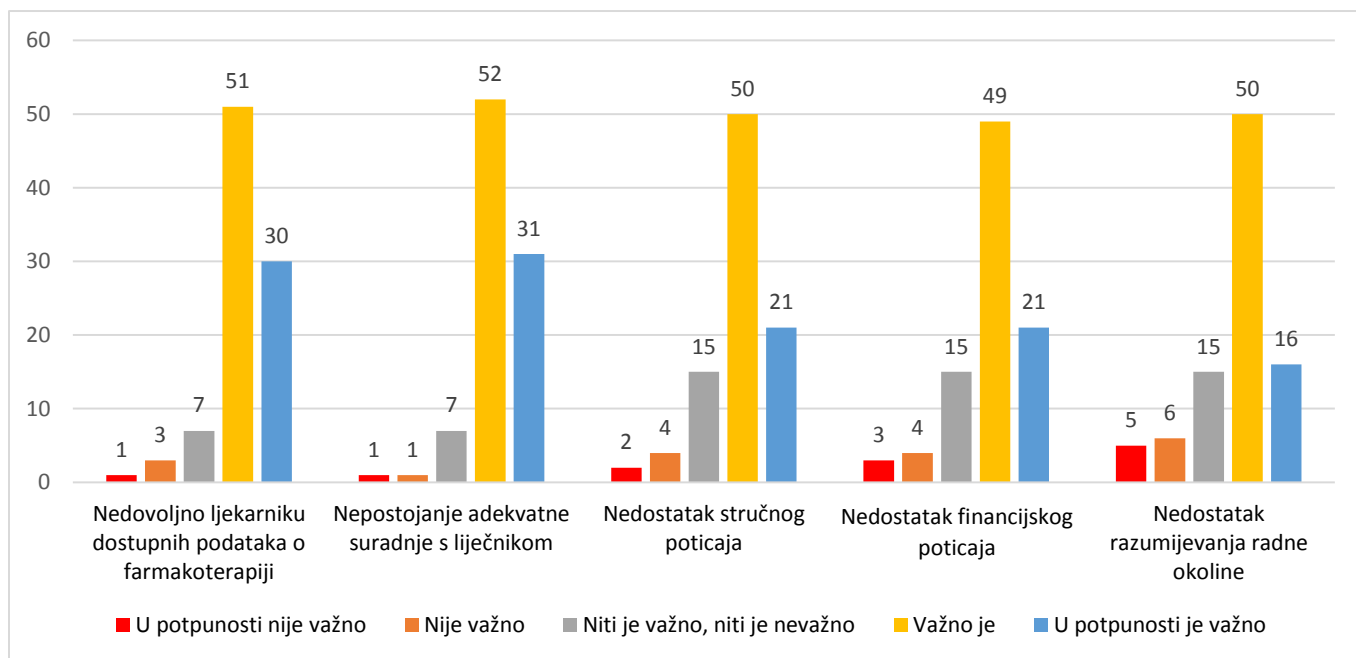
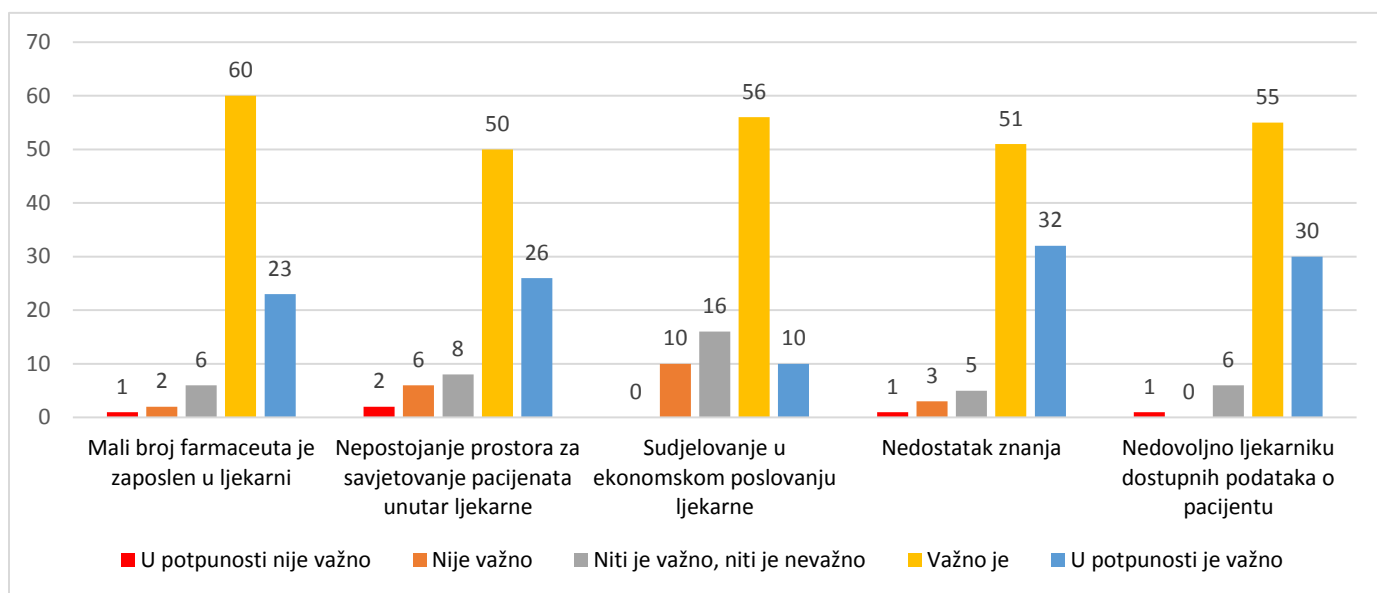


Slika 21. A) Udio ljekarni prema broju zaposlenih ljekarnika B) Udio ljekarni prema broju zaposlenih farmaceutskih tehničara

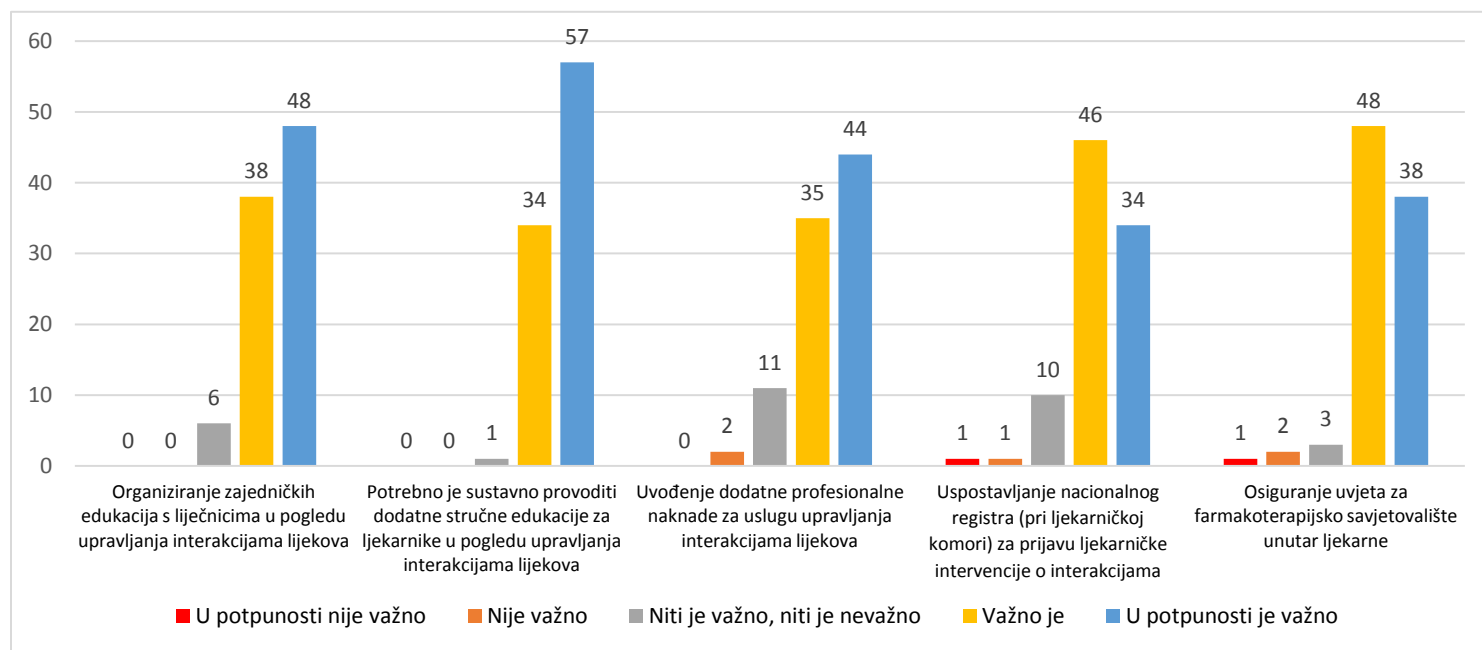
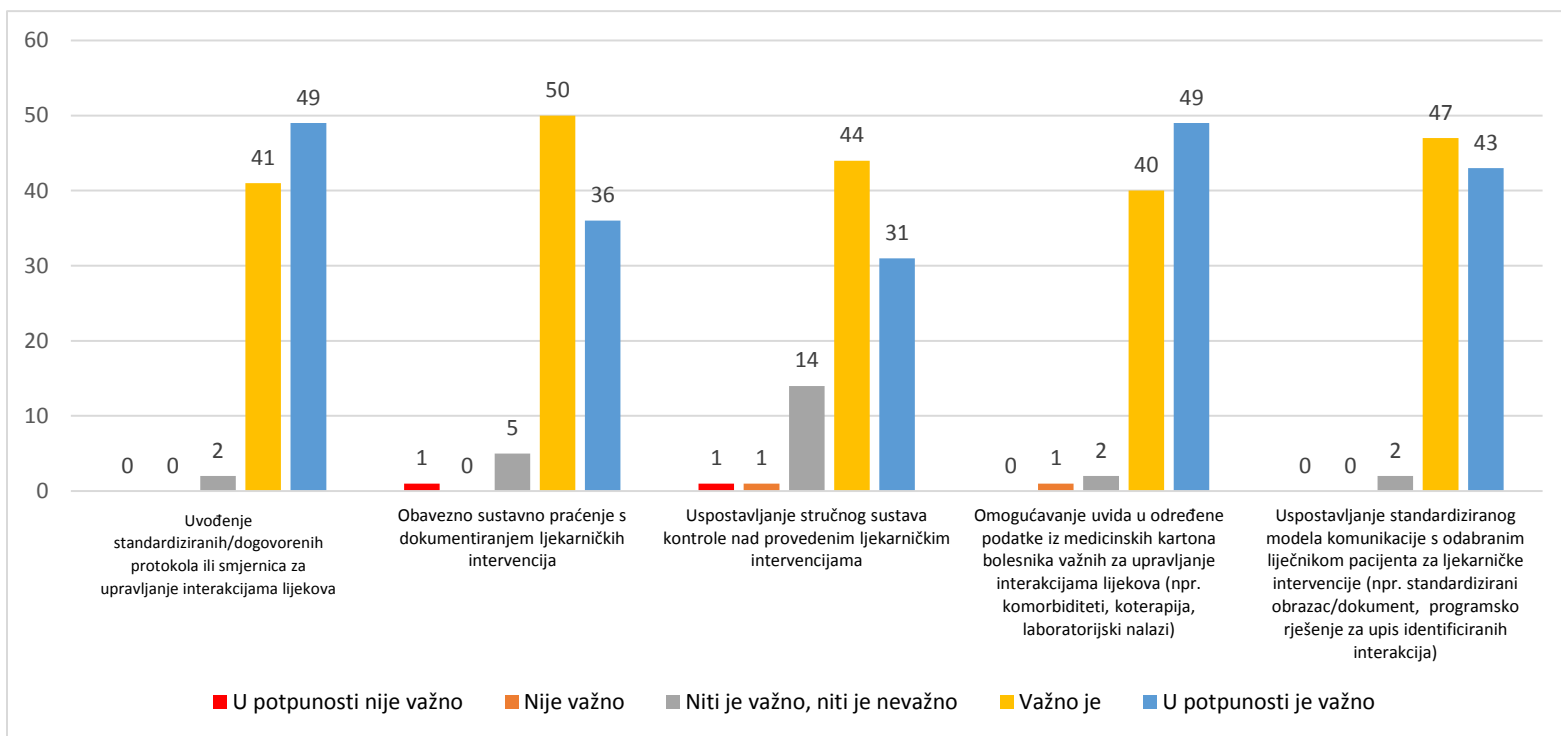


**Slika 22.** Stavovi i iskustva ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama

Ljekarnici su u upitniku izjasnili svoj stav prema značajnosti pojedinih ograničenja/čimbenika razvoja u provođenju upravljanja klinički značajnim interakcijama lijekova (Slika 23., 24.).



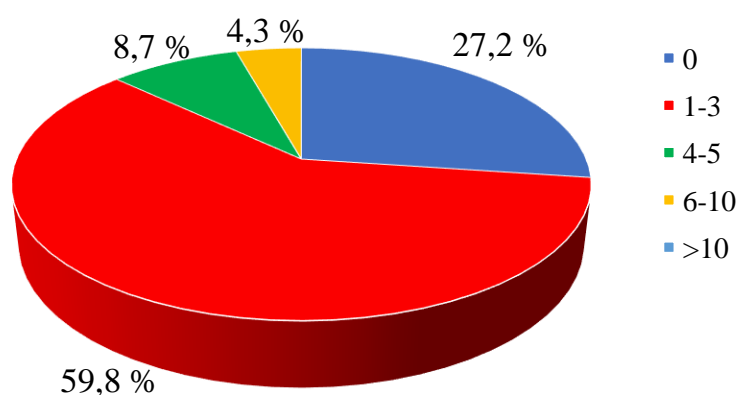
**Slika 23.** Stavovi ljekarnika o značajnosti pojedinih ograničenja u provođenju intervencija



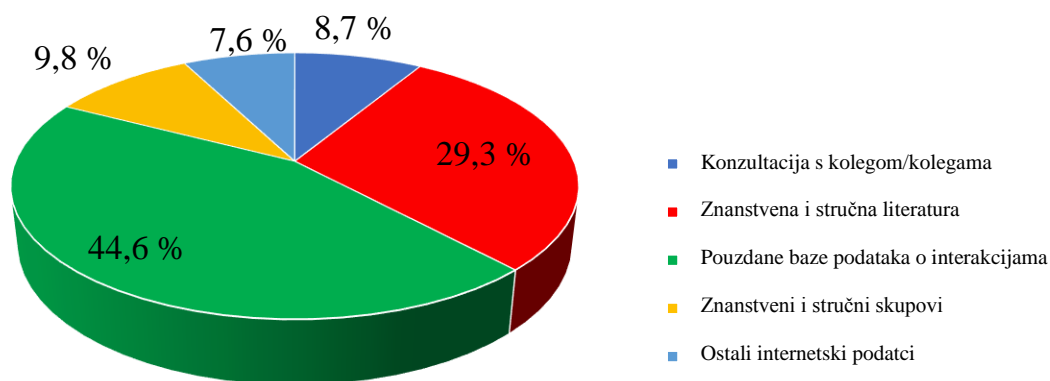
**Slika 24.** Stavovi ljekarnika o značajnosti čimbenika koji bi pridonijeli razvoju ljekarničkih intervencija

Gotovo 4 od 5 ljekarnika navodi da provodi intervencije da bi se spriječile interakcije lijekova, a gotovo ¾ ih ima barem jednu intervenciju na dan (Slika 25.).

Čak 83,7 % ljekarnika nema dostupnu bazu s interakcijama lijekova u svojoj ljekarni, a informiraju se o načinima ljekarničkih intervencija na različite načine: najviše pregledom određenih baza interakcija lijekova te pregledom znanstvene i stručne literature (Slika 26., 27.). Čak 93,5 % ljekarnika je voljno sudjelovati u radu farmakoterapijskog savjetovaništa u sklopu ljekarne (Slika 27.).

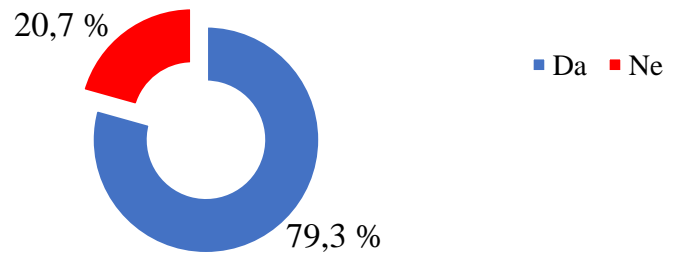


**Slika 25.** Broj ljekarničkih intervencija dnevno

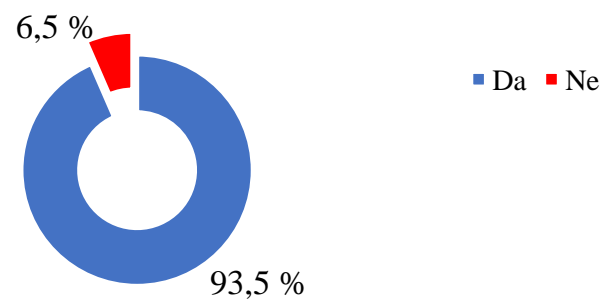


**Slika 26.** Izvori informiranja o ljekarničkim intervencijama u interakcijama lijekova

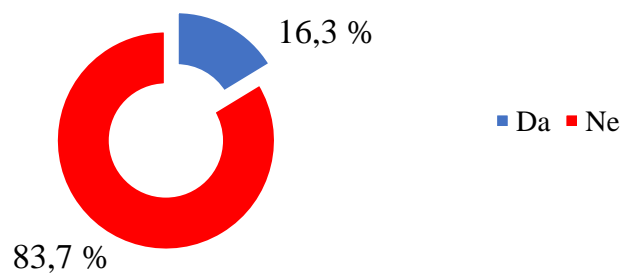
Provodite li intervencije kako biste izbjegli interakcije lijekova?



Biste li bili voljni sudjelovati u radu farmakoterapijskog savjetovališta unutar ljekarne?



Je li u vašoj ljekarni dostupna baza podataka za probir klinički značajnih interakcija?



**Slika 27.** DA/NE pitanja u upitniku

## **5. RASPRAVA**



### *Glavne značajke*

Ovo je prva nacionalna studija koja pokazuje prevalenciju potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova u RH kod izvanbolničkih pacijenata. Općenito, studije o interakcijama lijekova više su fokusirane na interakcije lijekova u bolničkom okruženju. Manje je studija koje ukazuju na izloženost potencijalnim interakcijama lijekova izvanbolničkih pacijenata (97). Do sada su u Hrvatskoj provedena određena manja istraživanja o izloženosti potencijalnim klinički značajnim interakcijama izvanbolničkih pacijenata, ali su takva istraživanja utvrđivala pojavnost potencijalnih interakcija lijekova kod specifičnih grupa pacijenata ili interakcije s određenom skupinom lijekova (99 - 103).

Ovo istraživanje pokazalo je visoku izloženost izvanbolničkih pacijenata potencijalnim klinički značajnim interakcijama lijekova u RH. Barem jedna klinički značajna interakcija lijekova je utvrđena kod 78,6 % pacijenata. Sveukupno je utvrđeno 14175 interakcija, od čega su najzastupljenije bile interakcije stupnja značajnosti C (83,3 %), potom D (15,4 %), a najmanje X (1,3 %). Izloženost pacijenata određenom tipu interakcija iznosila je prema rastućem stupnju kliničke značajnosti 74,1 % (C), 31,4 % (D) i 4,1 % (X). Kod više od polovine pacijenata (57,5 %) utvrđena je 1 - 5 interakcija u terapiji. Istraživanje provedeno na nacionalnoj razini u susjednoj Sloveniji koje su proveli Jazbar i suradnici pokazalo je vrlo sličnu zastupljenost interakcija lijekova prema stupnju kliničke značajnosti. Navedeno istraživanje značaj interakcija je također utvrđivalo programom *Lexi-Interact*. Interakcije C, D i X stupnja redom su bile zastupljene s 84,4 %, 13,8 % te 1,8 % (8).

Iako nisu direktno usporediva, i druga istraživanja provedena u europskim zemljama koja su koristila različite baze interakcija, ukazuju na značajnu izloženost interakcijama lijekova izvanbolničkih pacijenata (94 - 97). Retrospektivno istraživanje provedeno u Švedskoj je utvrdilo da je 3,8 % pacijenata izloženo interakcijama lijekova koje je potrebno izbjeći, te da je 38 % pacijenata bilo izloženo interakcijama koje zahtijevaju određeno upravljanje (96).

Istraživanje provedeno u Finskoj je utvrdilo je da su najznačajnije interakcije utvrđene kod 0,5 % pacijenata, a interakcije koje zahtijevaju određeno upravljanje rizikom su bile utvrđene kod 7 % pacijenata (97).

Na značajnu izloženost interakcijama lijekova izvanbolničkih pacijenata ukazuju i studije provedne u Americi i Aziji (8).

Najznačajnija varijabla povezana s brojem interakcija lijekova bio je broj lijekova, te potom broj dijagnoza. Izvanbolnički pacijenti su u prosjeku imali 5,52 propisanih lijekova (raspon 2 - 18), dok je prosječan broj dijagnoza prema MKB klasifikaciji bio 3,42 (raspon 1 - 11). Samo jednu dijagnozu je imalo svega 8 % pacijenata.

Ovo istraživanje je pokazalo da je u najbrojnijim interakcijama pojedine kategorije kliničke značajnosti bio zastupljen uski krug ATK skupina lijekova. U kombinacijama interakcija svih kategorija najzastupljenija ATK skupina bila je N skupina (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav). U najučestalijim kombinacijama interakcija iza N skupine bile su skupine C (lijekovi koji djeluju na srce i krvožilje), A (lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenju tvari) i M (lijekovi koji djeluju na koštano mišićni sustav). Istraživanje provedeno u Švedskoj zaključilo je da manji broj lijekova stvara glavninu problematiku vezane za interakcije lijekova te preporuča usmjeriti djelovanje na najučestalije lijekove utvrđene u interakcijama (96).

Kada se govori o interakcijama lijekova izvanbolničkih pacijenata, posebnu pozornost u pogledu interakcija treba usmjeriti prema pacijentima starije životne dobi. Udio starijih od 65 godina je u ispitivanoj populaciji bio visok (62,8 %), što je rezultat većeg broja bolesti i lijekova u višoj dobi. I u ovom istraživanju ispitanici stariji od 65 godina imali su, u odnosu na mlađe od 65 godina, statistički značajno više dijagnoza, ukupno propisanih lijekova i interakcija lijekova. U istraživanju Jazbar i sur. također je izloženost interakcijama bila veća kod starijih pacijenata i to najviše u dobi 65 - 79 godina (8).

Prevalencija potencijalnih interakcija lijekova kod starijih pacijenata u studijama značajno varira. Prema studiji Gnjidic i Johnell, udio starijih osoba izloženih potencijalnim interakcijama lijekova u populaciji kreće se od 1,5 % do 47,4 % (76). Studije kod bolničkih pacijenata pokazuju još veću prevalenciju potencijalnih interakcija lijekova, do 80 % (76, 77, 119). Sánchez-Fidalgo i sur. su u preglednom radu iz 2017. godine analizirali rezultate studija o pojavnosti interakcija lijekova kod starijih izvanbolničkih pacijenata s više komorbiditeta i utvrdili raspon pojavnosti od 25,1 do 100 %, odnosno od 30 do 388,3 interakcija na 100 pacijenata (98). U ovom istraživanju je izloženost interakcijama lijekova u starijoj populaciji na 100 pacijenata bila još i veća te iznosila 587.

### *Razlike s obzirom na regiju*

U ovom istraživanju rezultati su uspoređivani između Kontinentalne i Jadranske regije, nastojeći što jasnije utvrditi nacionalnu problematiku i trendove vezane za propisivanje lijekova i interakcije lijekova kod izvanbolničkih pacijenata. U Kontinentalnoj regiji pacijenti su bili mlađi u odnosu na pacijente uključene iz Jadranske regije što korelira s podacima iz zadnjeg popisa stanovništva u RH. Zadnjim popisom stanovništva iz 2011. godine ukupan udio starijih od 65 godina u županijama Jadranske regije je iznosio 18,3 %, dok je udio starijih od 65 godina u preostalim županijama i Gradu Zagrebu, koji odgovaraju Kontinentalnoj regiji, manji i iznosi 17,4 % (120). U Kontinentalnoj regiji žene su bile više zastupljene što također korelira s popisom stanovništva iz 2011. u kojem je udio žena veći u području koje odgovara Kontinentalnoj regiji. Pacijenti iz Kontinentalne regije imali su više dijagnoza, više lijekova te posljedično i veći ukupan broj interakcija. Iz navednog možemo pretpostaviti da pacijenti Kontinentalne regije imaju lošiji zdravstveni status. Važno je istaknuti da statistički značajne razlike nije bilo jedino između interakcija stupnja značajnosti X, što može biti posljedica i općenito malog udjela X interakcija te osvijestivosti liječnika i ljekarnika o istima.

### *Razlike s obzirom na urbanicitet*

U ruralnim područjima je utvrđeno statistički značajno više propisanih lijekova i interakcija lijekova. Razlika u pojavnosti potencijalnih interakcija lijekova može ukazivati na manju kvalitetu propisivanja lijekova u ruralnim područjima. S obzirom da između urbanih i ruralnih područja nije bilo razlike u dobi i spolu ispitanika te broju dijagnoza, potencijal unaprjeđenja ljekarničke skrbi u ruralnim područjima je vjerojatno veći. U manjoj mjeri je na ovaj rezultat mogla utjecati gušća proširenost ljekarni u urbanim područjima (87) što otvara veću mogućnost podizanja lijekova u različitim ljekarnama te je time broj lijekova i interakcija u urbanim područjima mogao biti podcijenjen.

### *Razlike s obzirom na spol*

Veći udio starijih osoba može objasniti i veći udio žena u ukupnoj ispitivanoj populaciji jer žene imaju duži životni vijek u odnosu na muškarce. Nije bilo razlike u propisanom ukupnom broju lijekova između žena i muškaraca. No, muškarci su imali statistički značajno više potencijalnih interakcija lijekova, a žene statistički značajno veći broj dijagnoza od muškaraca. Moguće je da je veći broj dijagnoza kod žena uzrokovan njihovom većom zastupljenošću u skupini iznad 65 godina. Veći broj potencijalnih interakcija kod muškaraca se može objasniti primjenom više lijekova na manjem broju dijagnoza zbog cilja da se sinergističkim djelovanjem lijekova uspostavi bolja kontrola bolesti (prvenstveno hipertenzije i šećerne bolesti) (88, 89). Razlika u ukupnom broju interakcija lijekova između spolova proizlazi iz razlike u broju interakcija C stupnja kliničke značajnosti. Najbrojnije C interakcije su zabilježene između antihipertenziva.

Žene su imale statistički značajno više potencijalnih interakcija D kategorije. Najčešće zabilježene D interakcije su posljedica primjene lijekova koji djeluju na živčani sustav (anksiolitika, određenih analgetika, antidepresiva, antipsihotika i sedativa). Veća učestalost D interakcija kod žena može se objasniti time da je učestalost psihičkih promjena prema nekim studijama veća kod žena u odnosu na muškarce (121, 122).

### *Razlike s obzirom na dob*

Stariji pacijenti imali su značajno više dijagnoza, propisanih lijekova te značajno veći ukupan broj interakcija. Međutim, kada se analiziraju interakcije u pojedinim kategorijama, stariji pacijenti su imali statistički značajno više C interakcija, manje X interakcija, dok nije bilo značajne razlike u D interakcijama. Nepostojanje razlike u D interakcijama može se objasniti širokom primjenom lijekova iz N skupine (prema ATK klasifikaciji) kod mlađih pacijenata. Manja zastupljenost X interakcija u starijoj populaciji može ukazivati da u praksi ipak postoji oprezniji pristup starijim osobama u propisivanju kombinacija lijekova koje mogu rezultirati interakcijama najvišeg stupnja kliničkog značaja.

## *Lijekovi i dijagnoze*

Lijekovi iz C skupine (lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav) prema ATK klasifikaciji bili su najpropisivaniji lijekovi. Utvrđena učestalost primjene lijekova u ovom istraživanju korelira s Izvješćem o potrošnji lijekova po glavnim skupinama ATK klasifikacije koju objavljuje HALMED na godišnjoj razini. Prema izvješću HALMED-a, lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav (R skupina prema ATK klasifikaciji), također su među najčešće propisivanim ATK skupinama (123). Lijekovi iz R skupine često su inhalati. Budući da u studiju nisu uključeni lijekovi koji se primjenjuju kao inhalacije, R skupina nije bila među najzastupljenijima u ovom istraživanju.

Najpropisivanija tri lijeka bili su lijekovi s antihipertenzivnim djelovanjem: amlodipin, bisoprolol i perindopril. Visoka potrošnja kardiovaskularnih lijekova je odraz značajne prisutnosti kardiovaskularnih bolesti koje su i dalje vodeći uzrok smrtnosti u RH. Iako je posljednjih godina prisutan određeni trend smanjenja smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti u RH, imajući u vidu starenje populacije te visoku prevalenciju čimbenika rizika poput pretilosti, povišenog krvnog tlaka i šećerne bolesti, za očekivati je i daljnje značajno opterećenje zdravstvenog sustava kardiovaskularnim bolestima i potrebnom farmakoterapijom (124, 125).

Treba istaknuti i utvrđenu visoku zastupljenost pantoprazola u propisanoj farmakoterapiji izvanbolničkih pacijenata. Novija istraživanja sve više problematiziraju dugotrajnu primjenu IPP-a te ju se povezuje s brojnim nuspojavama što je također važno i u kontekstu interakcija lijekova. S dugotrajnom primjenom IPP-a najviše se povezuju sljedeće nuspojave: hipomagnezijemija, deficit vitamina B12, željeza, kalcija, hiperplazija parijetalnih stanica te infekcije (126, 127). Prema EU (7)-PIM i Beers kriterijima, IPP su potencijalno neprikladni lijekovi kod pacijenata starije životne dobi. Kod starijih osoba primjenu IPP-a je potrebno ograničiti na osam tjedana (80, 81). Važno je istaknuti da je primjena IPP-a vjerojatno i raširenija s obzirom da je pantoprazol u RH dostupan i bez recepta.

Najučestalija dijagnoza bila je esencijalna hipertenzija te šećerna bolest tipa II što korelira s podacima HZJZ-a (Hrvatski zavod za javno zdravstvo). Važno je istaknuti da su ovi pacijenti posebno podložni interakcijama lijekova jer hipertenzija i šećerna bolest nerijetko zahtijevaju primjenu više od jednog lijeka za regulaciju (88, 89). Osim toga, ove bolesti često prate i brojni komorbiditeti koji mogu biti posljedica neoptimalnog liječenja. U ovakvim slučajevima najčešće

dolazi do kaskade u propisivanju lijekova te rizik od interakcija lijekova kod takvih pacijenata značajno raste.

### *C interakcije*

Najčešća zabilježena C interakcija bila je između perindoprila i indapamida, utvrđena kod 453 pacijenta (11 %). Posljedica ove interakcije može se manifestirati pojačanim antihipertenzivnim i nefrotoksičnim učinkom. Ova interakcija odnosi se na sve ACEI u kombinaciji s tiazidnim diureticima ili diureticima Henleove petlje. Na trećem i četvrtom mjestu ova interakcija s istom mogućom posljedicom zabilježena je i s drugim ACEI (ramiprilom i lizinoprilom) i hidroklorotiazidom. Sinergijski učinak ovih interakcija često je usmjeren na bolju kontrolu hipertenzije, ali zahtijeva pojačano kliničko i laboratorijsko praćenje bolesnika. Preporuke uključuju praćenje simptomatske hipotenzije, kliničkih i laboratorijskih parametara bubrežnog oštećenja, korekciju volumnog statusa i smanjenje doze interaktanata. Nekoliko studija upućuje na poseban rizik od akutnog oštećenja bubrega kada se istovremeno primijene inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), diuretik i NSAIL, nego kad se svaki od navedenih lijekova primijeni posebno ili kao kombinacija dva od navedenih lijekova (128 - 131). Sličnu posljedicu u kombinaciji s tiazidnim diureticima i diureticima Henleove petlje mogu izazvati i ARB-ovi koji su bili značajno manje zastupljeni u odnosu na ACEI. Prema smjernicama liste lijekova HZZO (Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje), ARB se u pravilu propisuju pacijentima kao zamjena za ACEI ako pacijent ne podnosi ACEI nakon 4. mjeseca primjene terapije (132).

Visoka prevalencija hipertenzije i polifarmacije u liječenju povišenog krvnog tlaka može objasniti visoku zastupljenost antihipertenzivnih lijekova u utvrđenim interakcijama. Hipertenzija je važan globalni zdravstveni izazov zbog velike prevalencije i učinka na razvoj spektra kardiovaskularnih bolesti (133). Procjenjuje se da je 31,1 % odraslih u svijetu imalo hipertenziju u 2010. godini (134). Hipertenzija postaje progresivno češća s godinama, s prevalencijom >60 % u ljudi stariji od 60 godina. Kako udio starijeg stanovništva raste, za očekivati je i daljni rast prevalencije hipertenzije. Procjenjuje se da će se broj ljudi s hipertenzijom povećati za 15 – 20 % do 2025. godine, dosežući gotovo 1,5 milijardi (88, 135). Navedeni podatci govore o važnom aktualnom, ali i nadolazećem

problemu vezanom za sigurnu i optimiziranu primjenu lijekova s antihipertenzivnim učinkom koja također obuhvaća i aspekt interakcija lijekova.

Zastupljenost interakcija s antihipertenzivima dodatno komplicira činjenica da tri četvrtine ljudi s hipertenzijom treba više od jednog lijeka za regulaciju hipertenzije što otežava farmakoterapijsko upravljanje. Za liječenje hipertenzije preporučeno je pet glavnih klasa lijekova: ACEI, ARB, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala i diuretici. Među njima su ACEI najčešće korišteni (135). U ovom istraživanju u 7 od 10 najčešćih interakcija C stupnja kliničke značajnosti bili su uključeni ACEI.

U istraživanju provedenom u tri javne ljekarne u Hrvatskoj, autori su pokazali vrlo visoku izloženost starijih bolesnika s arterijskom hipertenzijom potencijalnim interakcijama lijekova; 90,6 % pacijenata imalo je barem jednu potencijalnu klinički značajnu interakciju lijekova. Kao i u ovom istraživanju, interakcije između ACEI i tiazidnih diuretika ili diuretika Henleove petlje bile su među najčešće određenim interakcijama (99).

I druga istraživanja ukazuju na visoku zastupljenost ACEI inhibitora u potencijalnim interakcijama lijekova izvanbolničkih pacijenta. U istraživanju provedenom u tri javne ljekarne u sjevernoj Grčkoj, ACEI su također bili najčešće uključeni u potencijalne interakcije (93). Pregledni rad Sánchez-Fidalgo i sur. objavljen 2017. godine navodi ACEI kao jednu od najčešćih terapijskih skupina uključenih u interakcije lijekova kod starijih pacijenata (98).

#### *D interakcije*

Najčešće utvrđene potencijalne klinički značajne interakcije stupnja D za posljedicu su mogle imati povećani rizik od depresije CNS-a. U takve interakcije najčešće su bili uključeni benzodiazepini, tramadol i nebenzodiazepinski agonisti benzodiazepinskih receptora (N skupina prema ATK klasifikaciji). Od benzodiazepina u interakcije najčešće je bio uključen diazepam te potom alprazolam. Prema Izvješću o potrošnji lijekova HALMED-a diazepam se od 2004. godine nalazi među 10 najpropisivanijih lijekova u RH izraženo po DDD/1000/dan (120). Dugotrajna primjena ovih lijekova povećava mogućnost interferiranja s drugim lijekovima te je vrlo važno utjecati i zbog ovog razloga na njihovo smanjenje, kako u dozi, tako i u duljini primjene.

Indikacije za primjenu benzodiazepina uključuju, ali nisu ograničene, na anksiozne poremećaje, nesanicu, spastične poremećaje i uznemirenost. Pacijenti često nisu svjesni rizika od kronične upotrebe benzodiazepina. Primjena benzodiazepina posebno je izražena kod pacijenata starije životne dobi. Određene studije pokazuju da je najveći udio starijih pacijenata koji uzimaju benzodiazepin u kategoriji od 85 i više godina (136, 137). Sustavnim pregledom epidemioloških podataka istražena je dugotrajna uporaba benzodiazepina u Europi za razdoblje 1994. – 2014. godine. Rezultati su pokazali da je ukupna dugoročna prevalencija upotrebe benzodiazepina 3 % u općoj populaciji (138). Procjene su puno veće za stariju populaciju (47 %) i često premašuju preporučene doze i preporučenu duljinu primjene. Nacionalna studija provedena u Sjedinjenim Američkim Državama utvrdila je da je u godinu dana benzodiazepin bio propisan kod 8,7 % pacijenata starije životne dobi. Procjenjuje se da će kod značajnog broja tih pacijenata primjena benzodiazepina prijeći u dugotrajnu primjenu. Olfson i sur. navode kako je kod trećine pacijenata koji uzimaju benzodiazepin primjena prisutna dulje od 120 dana, najčešće kod pacijenata starije životne dobi (139). Kod starijih pacijenata benzodiazepini se prvenstveno propisuju kao hipnotici i anksiolitici (140, 141). Primjena benzodiazepina kod starijih pacijenata povezana je s nizom štetnih učinaka od kojih se posebno naglašavaju padovi, prijelomi te amnestička i neamnestička kognitivna oštećenja (142 - 144). Kad je moguće, u suradnji s liječnikom preporučuje se educirati pacijente o riziku povezanom s dugotrajnom primjenom benzodiazepina. Dokazi podupiru da je edukacija pacijenata vrlo učinkovita metoda za smanjenje primjene benzodiazepina (145).

I primjena zolpidema vrlo je raširena u RH. U 2019. godini zolpidem je bio 22. najčešće korišteni lijek u RH (123). Od nebenzodiazepinskih agonista benzodiazepinskih receptora u Hrvatskoj je trenutno jedino registričan zolpidem. Zolpidem je kratkodjelujući hipnotik i spada u skupinu imidazopiridina. Zolpidem je indiciran za kratkotrajno liječenje nesanice. Liječenje zolpidemom ne bi smjelo trajati dulje od četiri tjedna uključujući razdoblje postupnog prekida terapije. Istodobna primjena anksiolitika i hipnotika povećava rizik od depresije CNS-a. Istodobna primjena zolpidema s drugim depresorima CNS-a povezana je s psihomotornim oštećenjem i oslabljenom mogućnošću obavljanja složenijih radnji.

Tramadol se često propisuje za kroničnu muskuloskeletnu bol. Prijelaz s NSAIL na tramadol događa se kod neučinkovitosti NSAIL, ali i zbog mogućih komplikacija koje mogu nastati uslijed dugotrajne primjene NSAIL, čemu su posebno izloženi pacijenti starije životne dobi. Nerijetko se



tramadol u indikaciji muskuloskeletne boli kombinira s benzodiazepinima, što povećava depresiju CNS-a, iako bi ova kombinacija lijekova trebala biti uključena jedino ako su iscrpljene sve druge terapijske mogućnosti. Uslijed istovremene primjene, posebno je važno ograničiti dozu i duljinu primjene lijeka te čim se postigne odgovarajući terapijski učinak napraviti procjenu doze i potrebe nastavka primjene ovih lijekova.

U najčešćim D interakcijama utvrđen je visok udio potencijalno neprikladnih lijekova. Razvijeni su različiti alati za provjeru i otkrivanje PIM-ova. Među njima su najkorišteniji Beers kriteriji razvijeni u Sjedinjenim Američkim Državama 1991. godine, a koji su zadnji put ažurirani 2019. godine. Nedavno su razvijeni specifični kriteriji za utvrđivanje PIM-ova pod nazivom EU(7)-PIM koji su prilagođeni Europskom tržištu. EU(7)-PIM kriteriji uključuju lijekove neprimjerene za liječenje starijih osoba. EU(7)-PIM alat je razvijen uz sudjelovanje stručnjaka iz sedam europskih zemalja te omogućuje identificiranje i usporedbu obrazaca propisivanja PIM-a za starije ljude u europskim zemljama. Može se koristiti i kao vodič u kliničkoj praksi, iako ne zamjenjuje postupak donošenja odluka o individualiziranom propisivanju za osobe starije životne dobi (80). Upotreba PIM-a među starijima pacijentima globalni je problem i mnoge su studije utvrdile visoku prevalenciju PIM-a u propisanoj farmakoterapiji (146 - 149). Nedavna studija koja je provedena u Hrvatskoj kod bolničkih pacijenata na otpustu utvrdila je da se primjenom ovih kriterija može izbjeći znatan dio interakcija D stupnja kod pacijenata starije životne dobi (82).

### *X interakcije*

Gotovo trećina interakcija X stupnja kliničke značajnosti (26,8 %) utvrđena je između NSAIL međusobno, što posebno zabrinjava budući da ovu interakciju javni ljekarnik može lako detektirati i spriječiti. NSAIL jedni su od najčešće korištenih lijekova (150). Kombinacija NSAIL se ne preporučuje jer nosi povećani rizik od gastrotoksičnosti, kao i povećani rizik od oštećenja bubrežne funkcije. Rizik od komplikacija gornjeg dijela probavnog sustava varira između pojedinih NSAIL-a i još uvijek se raspravlja o ključnim čimbenicima rizika poput doze, duljine primjene te istodobne primjene drugih lijekova (151). Procjenjuje se da se bubrežne nuspojave NSAIL javljaju u oko 5 - 18 % pacijenata (152, 153). Kliničku prezentaciju nefrotoksičnih učinaka NSAIL moguće je podijeliti u sljedeće sindrome: 1. akutna bubrežna insuficijencija, 2. akutni intersticijski nefritis s nefrotskim sindromom, 3. poremećaji elektrolita (natrija i kalija) i tjelesnih

tekućina, 4. hipertenzija i 5. analgetska nefropatija. Istraživanja su pokazala da selektivni COX-2 inhibitori (rofekoksib i celekoksib) mogu izazvati slične štetne učinke na bubrežnu funkciju kao i neselektivni nesteroidni antireumatici (inhibitori COX-1 i COX-2) (152).

Može se pretpostaviti da su se kombinacije NSAIL najčešće javljale zbog nedovoljnog kupiranja boli jednim NSAIL i/ili zbog neznanja pacijenta da se radi o lijekovima iz iste terapijske skupine. Neki NSAIL dostupni su i u bezreceptnoj formi. U bezreceptnom obliku od NSAIL uključenih u X interakcije dostupni su ibuprofen, ketoprofen i naproksen. Na primjeru ovih interakcija može se vidjeti koliko važnu ulogu može i mora imati javni ljekarnik u prevenciji i upravljanju interakcijama.

Kao sljedeću važnu posljedicu X interakcija treba istaknuti moguće produljenje QT intervala. Produljenje QT intervala povećava rizik za nastanak polimorfne ventrikularne aritmije (*torsade de pointes*) koja je po život opasno stanje. Interakcija između promazina i indapamida može uzrokovati produljenje QT intervala te je u ovom istraživanju identificirana kao druga najučestalija interakcija stupnja X. I druga istraživanja prepoznala su važnost interakcija lijekova u kardiološkoj sigurnosti primjene lijekova (8, 154, 155). Studija provedena u Sloveniji također je u X interakcijama kao jednu od najčešćih mogućih posljedica imala produljenje QT intervala (8). Brojni su i relativno često propisivani lijekovi koji mogu rezultirati produljenjem QT intervala (antiaritmici, antimikrobni lijekovi, antihistaminici, antidepresivi, antipsihotici). Zbog opsega i učestalosti politerapije velik je rizik da će pacijent istovremno primiti dva lijeka s proaritmogenim potencijalom (155). Mogući razlog primjene ovakvih kombinacija lijekova je što propisivači nisu svjesni potencijalne posljedice ili u određenim stanjima smatraju da očekivana korist primjene nadilazi potencijalni rizik (156). Lijekove koji produljuju QT interval s posebnim oprezom treba propisivati pacijentima koji već u anamnezi imaju kardiološku bolest ili odstupanja u nalazima elektrolita. Ljekarnik može pridonijeti smanjenju rizika za prolongaciju QT intervala primarno usmjeravajući pozornost na čimbenike rizika (157, 158).

### *Modeli ljekarničkih intervencija*

Prevenција i upravljanje interakcijama lijekova veliki je izazov za zdravstveni sustav. Kako se s većinom farmakoterapije započinje u općoj praksi (159), strukturnom analizom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti potrebno je sagledavati rizik od potencijalnih interakcija lijekova.

U posljednjih nekoliko godina objavljeno je nekoliko radova iz različitih zemalja koje problematiziraju implementaciju najboljeg načina za upravljanje interakcijama lijekova koje bi nadilazilo samo oslanjanje na programske alate. Istraživanja također ukazuju na važnost donošenja preporuka, prilagođenih nacionalnim specifičnostima vezanim za farmakoterapiju i regulative (8, 11, 97). Nedostatak standardiziranih preporuka može dovesti do suboptimalne farmakoterapije te uzrokovati neželjene farmakoterapijske ishode (160).

Programska rješenja i baze podataka o interakcijama lijekova široko se primjenjuju s ciljem povećanja detekcije klinički značajnih interakcija (161). Međutim, potrebno je istaknuti da su dostupna različita programska rješenja za detekciju interakcija koja se međusobno mogu značajno razlikovati, što otežava donošenje odluke o intervenciji (162 - 164).

Najčešći razlozi odstupanja među programima su nedostatak standardizirane terminologije za opisivanje potencijala interakcije i njezinog ishoda, različiti kriteriji za klasifikaciju kliničkog značaja, varijabilno oslanjanje na izvore informacija te različita ekstrapolacija podataka o interakcijama na lijekove iz iste terapijske skupine. Značajne razlike među njima prisutne i u brzini i načinu ažuriranja podataka (11).

U ovom istraživanju koristili smo program *Lexi-Interact* koji je znanstveno priznato programsko rješenje za kategorizaciju interakcija, a koji ima osjetljivost od 97 % i specifičnost od 90 % (165).

Ključan preduvjet kako bi se moglo adekvatno planirati upravljanje interakcijama lijekova je utvrditi listu najučestalijih, kritičnih interakcija lijekova ili visoko prioriternih interakcija lijekova (11). Kako bi se došlo do takvih podataka, potrebno je donijeti i kriterije za utvrđivanje interakcija te ih redovito evaluirati. U posljednjih nekoliko godina objavljena su određena istraživanja u nekim europskim zemljama koja su utvrđivala izloženost potencijalnim interakcijama lijekova na nacionalnoj razini. Istraživanja su primjenjivala različitu metodologiju, međutim, suglasna su u važnosti donošenja ujednačenih nacionalnih preporuka kojima bi se olakšala prevencija i upravljanje interakcijama lijekova (11, 97, 117).

Ovim istraživanjem pokazan je mogući pristup u izradi modela ljekarničkih intervencija. Prema rezultatima, određenim interakcijama ljekarnik može samostalno upravljati - kategorija I modela ljekarničkih intervencija, dok je za drugu, brojniju skupinu interakcija potrebno primijeniti modele ljekarničkih intervencija kategorije II. Kategoriju I ljekarničkih intervencija čine ljekarničke intervencija tipa A (A1-A4), dok kategoriju II čine kombinacije A i B ljekarničkih intervencija ili samo ljekarničke intervencije B tipa (B1-B11).

Modeli kategorije I i II ljekarničkih intervencija bili su zastupljeni u interakcijama C i D stupnja kliničke značajnosti. U interakcijama X stupnja bili su zastupljeni samo modeli ljekarničkih intervencija kategorije II. X interakcije u pravilu su kontraindicirane kombinacije lijekova te bi izdavanje takvih kombinacija trebalo spriječiti. U interakcijama stupnja C i D model II je bio zastupljeniji. Međutim, u najučestalijim C interakcijama je udio kategorije I bio veći u odnosu na udio iste kategorije u D interakcijama (42,5 % : 2,2 %).

U najučestalijim interakcijama C stupnja te u gotovo svim najučestalijim interakcijama D stupnja bila je ljekarnička intervencija A1 – savjetovanje pacijenta. Savjetovanje najčešće uključuje davanje informacija kako da pacijent sudjeluje u praćenju terapijskog učinka lijeka, kako da prepozna određenu nuspojavu zbog interakcije ili kako da izbjegne ili smanji rizik od njezinog pojavljivanja. Preporuke su Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) da se pacijent aktivno uključi u proces liječenja, čime se značajno može utjecati na sigurnost farmakoterapije. Smanjivanje rizika povezanog s primjenom lijekova treba biti zajednička odgovornost pacijenata, zdravstvenih radnika, regulatornih tijela i farmaceutske industrije na svim razinama pružanja zdravstvene zaštite.

Interakcije D stupnja kliničke značajnosti dominantno su uz savjetovanje pacijenta zahtijevale i uključivanje liječnika, s obzirom na to da je u opisu mogućih posljedica takvih interakcija važno pratiti određeni klinički i/ili laboratorijski parametar za koji je potrebna liječnička procjena. Nadalje, određenim D interakcijama dodijeljene su intervencije B tipa jer je bilo potrebno smanjiti dozu lijeka ili napraviti ponovnu evaluaciju terapije s obzirom na primjerice nove smjernice ili druge raspoložive lijekove s manjom vjerojatnošću interferiranja. Liječnika je u određenim interakcijama D stupnja bilo važno uključiti i zbog potrebe uvođenja dodatnog lijeka ili dogovora o shemi postupnog povlačenja lijeka.

Najučestaliji model za interakcije C stupnja bio je model kategorije II: A1+A4+B1+B2 utvrđen za interakcije između ACEI i diuretika.

Najučestaliji model za interakcije D stupnja također je bio model kategorije II: A1+B1+B2+B6 utvrđen za interakciju između tramadola i diazepama. U najčešćim interakcijama D stupnja kliničke značajnosti utvrđen je samo jedan samostalni model ljekarničkih intervencija između simvastatina i lerkandipina (A1+A3).

Za X interakcije predloženi su isključivo modeli kategorije II, te su prevladavale intervencije B3 i B4. B3 model preporučuju liječniku zamjenu jednog od lijekova interaktanata u interakcijama gdje postoji mogućnost zamjene lijeka s lijekom bez rizika ili s rizikom manjeg kliničkog značaja. Model B4 označava potrebu izostavljanja jednog od lijekova zbog duplikacije terapije. U ovom istraživanju duplikacija u X interakcijama je prvenstveno bila prisutna u primjeni NSAID.

#### *Implementacija modela ljekarničkih intervencija*

Istraživanje je pokazalo vrlo visoku zastupljenost modela kategorije II što ukazuje da je upravljanje interakcijama u značajnoj mjeri zahtijevalo uključivanje i liječnika. Istraživanje također ukazuje na potrebu implementacije platforme komunikacije koje će omogućiti liječniku uvid u ljekarničke preporuke vezano za utvrđene interakcije lijekova.

Savjetovanje pacijenta (A1) uglavnom je bila neizostavna intervencija u upravljanju interakcijama C i D stupnja. Ljekarnici su dominantno fokusirani na savjetovanje o pravilnoj primjeni lijeka, te je njihov fokus savjetovanja važno pomaknuti i na druge aspekte sigurne primjene lijekova (166).

Ovo istraživanje daje primjer potrebnih modela ljekarničkih intervencija, međutim važno je istaknuti da takvi prijedlozi modela su podložni promjenama. Preporuke zahtijevaju kontinuiranu reevaluaciju kako bi se uklopili nadolazeći novi lijekovi, nove spoznaje o postojećim lijekovima te nove vezane smjernice (117). Za implementaciju modela važno je osigurati kontinuitet te infrastrukturu za upravljanje ovim procesom (stručni kadar, prostor za savjetovanje, informatičku podršku, određen uvid u e-karton). Vrlo je važno uspostaviti standardni set kritičnih/najčešćih interakcija koje će predstavljati minimalan kriterij zdravstvene zaštite u pogledu interakcija lijekova i sigurnosti pacijenata. Floor-Schreudering i sur. preporučuju formulirani popis

informacija koje treba pridružiti kritičnom setu interakcija lijekova: (1) klasifikaciju ozbiljnosti; (2) kliničke posljedice; (3) učestalost štete/izloženosti; (4) modificirajuće faktore; (5) mehanizam interakcije; (6) preporučenu radnju; i (7) dokaze (160).

Konsenzus stručnjaka je potreban kako u pogledu utvrđivanja kritičnih kombinacija lijekova tako i u pogledu implementacije modela. Procesom implementacije trebaju upravljati stručni panelisti i nadležne stručne organizacije. Nepostojanje standardiziranih preporuka za ljekarničke intervencije može ugroziti sigurnost pacijenata. U nedostatku preporuka potrebna intervencija može izostati ili biti nepotpuna. Također, može uzrokovati i značajne razlike u pristupu što onemogućuje jednaku zaštitu svim pacijentima i može umanjiti kvalitetu stručnog djelovanja (167). Modeli intervencija su važna podrška za kliničku odluku te su neophodni kako bi se uspostavio optimalan standard zdravstvene zaštite u pogledu interakcija lijekova, kako bi konačni učinci bili mjerljivi, ujednačeni te podložni potrebnoj nadogradnji.

Za primjenu modela idealno bi bilo postići izdavanje lijekova u samo jednoj ljekarni jer se na taj način omogućuje ljekarnicima da lakše prate cjelokupnu farmakoterapiju pacijenta. Primjena koncepta izabranog ljekarnika ili obiteljskog ljekarnika treba biti tendencija zdravstvenog sustava.

### *Upitnik*

Upitnik je pokazao da većina ljekarnika smatra interakcije lijekova važnom problematikom za provođenje ljekarničke skrbi. Od 92 uključena ljekarnika, 70,7 % ih se izjasnilo da se u potpunosti slaže da je upravljanje interakcijama lijekova vrlo važan segment ljekarničke skrbi, a dodatnih 28,3 % se izjasnilo da se slaže s tvrdnjom. Iako je većina ljekarnika navela da upravljanje interakcijama lijekova smatra važnim segmentom ljekarničke skrbi, većina također smatra da ljekarničke intervencije vezano za interakcije lijekova nisu na odgovarajućoj razini. U setu pitanja koja ispituju stav o ograničenjima u provođenju ljekarničkih intervencija je preko 50 % ljekarnika odgovorilo da je svaki od 10 pojedinačnih navedenih čimbenika ograničenja važan u provođenju intervencija vezanih za interakcije lijekova. U setu pitanja o čimbenicima koji bi pridonijeli unaprjeđenju intervencija za 4/10 pitanja više od 50 % magistara farmacije se izjasnilo da vrlo važnim za razvoj ljekarničkih intervencija smatra: postojanje standardiziranih preporuka (52,3 %),

određeni uvid u medicinski karton (52,3 %), sustavno provođenje stručnih edukacija za ljekarnike u pogledu interakcija lijekova (62 %) te organiziranje zajedničke edukacije s liječnicima (52,3 %).

Nadalje, većina navodi da provodi jednu do tri intervencije dnevno, ali da uglavnom nemaju (83 %) u ljekarni dostupnu nikakvu relevantnu bazu podataka o interakcijama lijekova, što narušava sigurnost pacijenata i ukazuje na važnost uvođenja određenih nacionalnih standarda u pogledu upravljanja interakcijama lijekova. Oko 10 % magistara farmacije koji su ispunili upitnik ima završeno stručno i/ili znanstveno poslijediplomsko obrazovanje. Iako je relativno mali broj ljekarnika ispunio upitnik, isti ukazuje kako je predmet ovog istraživanja od velikog interesa za javne ljekarnike u Hrvatskoj i da upravljanje interakcijama lijekova treba biti jedan od prioriteta daljnjeg razvoja ljekarničke skrbi.

### *Klinička farmacija*

Klinička farmacija kao specijalnost može odgovoriti na sve veću potrebu za pružanjem kvalitetne farmaceutske skrbi, posebice u dijelu optimizacije farmakoterapije. Mnoga su istraživanja pokazala da klinički farmaceut može učinkovito prepoznati i spriječiti klinički značajne probleme povezane s lijekovima, te da liječnici prihvaćaju i djeluju sukladno prijedlozima intervencija kliničkog farmaceuta (168, 169). Djelatnosti kliničkog farmaceuta, koji djeluje kao član multidisciplinarnog zdravstvenog tima, mogu utjecati na sigurnu, optimalnu i racionalnu farmakoterapiju na tri različite razine: prije, za vrijeme i nakon propisivanja lijekova. Klinički farmaceut posebno je educiran za praćenje i interveniranje u farmakoterapiju. Specijalizacija iz kliničke farmacije - javno ljekarništvo odobrena je od Ministarstva zdravstva 2008. godine upravo s ciljem unaprjeđenja ljekarničke usluge u primarnoj zdravstvenoj zaštiti te kako bi javno ljekarništvo moglo odgovoriti zahtjevima zdravstvenog sustava. Od 2008. godine mali je broj magistara farmacije završio ovu specijalizaciju u RH. Ovo je važno pitanje za struku na koje je potrebno žurno i adekvatno odgovoriti.

### *Ograničenja*

Glavno ograničenje ove studije jest to što u analizu nisu uključeni bezreceptni lijekovi. Vođenje OTC registra lijekova nije obavezno i ne postoji u većini ljekarni RH. Bezreceptni lijekovi u RH su, primjerice, određeni analgetici, antihistaminici i IPP.

Modeli ljekarničkih intervencija su formirani prema aktualnim monografijama *Lexicomp* programa. Monografije su podložne promjenama sukladno promjenama u Sažetku opisa svojstava lijeka i/ili objavljenim novim spoznajama o lijeku. Stoga, utvrđeni modeli zahtijevaju redovitu reevaluaciju.

Mogućnost podizanja lijekova u više ljekarni mogla je u određenoj mjeri utjecati na nepotpune podatke pri uzorkovanju farmakoterapija. Međutim, s obzirom na činjenicu da se radi o velikom uzorku, postignuta je dobra refleksija realnog stanja o pojavnosti i značaju potencijalnih interakcija lijekova u propisanoj farmakoterapiji. Također, većina pacijenata je bila starije životne dobi, a stariji pacijenti uglavnom gravitiraju prema istoj ljekarni.



## **6. ZAKLJUČAK**

- Ovo je prvo nacionalno istraživanje koje pokazuje izloženost izvanbolničkih pacijenata u Republici Hrvatskoj potencijalnim interakcijama lijekova u propisanoj farmakoterapiji. Istraživanje također daje uvid u vrste modela mogućih ljekarničkih intervencija kojima bi se unaprijedila ljekarnička skrb i sigurnost pacijenata.
- Utvrđena je velika izloženost izvanbolničkih pacijenata potencijalnim klinički značajnim interakcijama lijekova u Republici Hrvatskoj (78,6 % pacijenata je imalo barem jednu potencijalnu klinički značajnu interakciju u propisanoj farmakoterapiji).
- Izvanbolnički pacijenti najviše su izloženi interakcijama stupnja značajnosti C (74,1 %), potom D (31,4 %) te najmanje X (4,1 %).
- Broj lijekova je bio najznačajniji prediktor većeg broja interakcija lijekova, zatim broj dijagnoza, pa potom muški spol.
- Izvanbolnički pacijenti uglavnom su pacijenti starije životne dobi (prosjek godina  $67,47 \pm 13,67$ , raspon 18 - 102 godina).
- Najčešće dijagnoze izvanbolničkih pacijenata su arterijska hipertenzija (64,5 %) i šećerna bolest (18,3 %).
- U najčešće utvrđenim potencijalnim interakcijama stupnja značajnosti C bili su antihipertenzivi, u stupnju značajnosti D benzodiazepini, dok su u interakcije X stupnja najčešće bili uključeni NSAIL.
- Najčešća posljedica utvrđenih interakcija prema stupnju kliničke značajnosti (C, D, X) bila je povećani rizik od nastanka hipotenzije, oštećenja bubrežne funkcije, depresije središnjeg živčanog sustava te gastrointestinalna toksičnost.
- Prema rastućem stupnju kliničke značajnosti (C, D, X), najčešći parovi interakcija bili su redom: perindopril-indapamid, tramadol-diazepam te olanzapin-diazepam.
- Istraživanjem je dobiven uvid u mogućnost kreiranja modela ljekarničkih intervencija.
- Najzastupljeniji model ljekarničkih intervencija bio je model kategorije II koji uključuje suradnju s liječnikom (kombinacija A i B tipa ljekarničkih intervencija).
- Potreban je razvoj platforme koja će omogućiti ljekarniku izmjenu informacija o farmakoterapiji i potrebnim ljekarničkim intervencijama s liječnicima.
- Stav ljekarnika o interakcijama i ljekarničkim intervencijama potvrđuje važnost problematike interakcije lijekova. Većina ispitanih ljekarnika složila se da je upravljanje

interakcijama lijekova važan segment ljekarničke skrbi te da treba razviti standardiziranu strategiju upravljanja interakcijama lijekova.

- Standardizacija modela omogućava kvalitetu, povećava sigurnost pacijenata, omogućuje jednaku intervenciju svim pacijentima te kontinuitet ljekarničke usluge u pogledu interakcija lijekova.
- Potrebna su daljnja istraživanja i farmakoekonomske analize kako bi se procijenili potrebni ekonomski, tehnički i klinički aspekti implementacije modela ljekarničkih intervencija.

## **7. LITERATURA**

1. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370:185-191.
2. Schorr SG, Eickhoff C, Feldt S, Hohmann C, Schulz M. Exploring the potential impact of hospital ward-based pharmacy interns on drug safety. *Pharmazie* 2014;69:316-320.
3. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1717-1724.
4. Arnold RJG, Tang J, Schrecker J, Hild C. Impact of Definitive Drug-Drug Interaction Testing on Medication Management and Patient Care. *Drugs Real World Outcomes* 2018;5:217-224.
5. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig* 2011;31:309-316.
6. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH i sur. Drug-drug interactions in medical patients: Effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:504-513.
7. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A i sur. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci* 2013;18:601-610.
8. Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug-drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Social Adm Pharm* 2018;14:572-580.
9. Mirosevic Skvrce N, Macolic Sarinic V, Mucalo I, Krnic D, Bozina N, Tomic S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J* 2011;52:604-614.
10. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *JAMA* 2003;289:1652-1658.

11. Somogyi-Végh A, Ludányi Z, Erdős Á, Botz L. Countrywide prevalence of critical drug interactions in Hungarian outpatients: a retrospective analysis of pharmacy dispensing data. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019;20:36.
12. Fastbom J, Johnell K. National indicators for quality of drug therapy in older persons: the Swedish experience from the first 10 years. *Drugs Aging* 2015;32:189-199.
13. Patel PS, Rana DA, Suthar JV, Malhotra SD, Patel VJ. A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm* 2014;5:44-48.
14. Ansari J. Drug interaction and pharmacist. *J Young Pharm* 2010;2:326-331.
15. Tornio A, Filppula AM, Niemi M, Backman JT. Clinical Studies on Drug-Drug Interactions Involving Metabolism and Transport: Methodology, Pitfalls, and Interpretation. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1345-1361.
16. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:205-207.
17. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L i sur. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-2590.
18. Spencer R, Bell B, Avery AJ, Gookey G, Campbell SM. Identification of an updated set of prescribing--safety indicators for GPs. *Br J Gen Pract* 2014;64:e181-190.
19. Pitman SK, Hoang UTP, Wi CH, Alsheikh M, Hiner DA, Percival KM. Revisiting Oral Fluoroquinolone and Multivalent Cation Drug-Drug Interactions: Are They Still Relevant? *Antibiotics (Basel)* 2019;8:108.
20. Lomaestro BM, Bailie GR. Quinolone-cation interactions: a review. *DICP* 1991;25:1249-1258.
21. Hoffken G, Lode H, Wiley R. Pharmacokinetics and Bioavailability of Ciprofloxacin and Ofloxacin: Effect of Food and Antacid Intake. *Rev Infect Dis* 1988;10:138-139.
22. Shiba K, Sakamoto M, Nakazawa Y, Sakai O. Effect of Antacid Absorption and Excretion of New Quinolones. *Drugs* 1995;49:360-361.
23. Lomaestro BM, Bailie GR. Absorption interactions with fluoroquinolones. 1995 update. *Drug Saf* 1995;12:314-333.

24. Seedher N, Agarwal P. Effect of metal ions on some pharmacologically relevant interactions involving fluoroquinolone antibiotics. *Drug Metabol Drug Interact* 2010;25:17-24.
25. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med* 2013;8:205-210.
26. Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:958-966.
27. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:509-533.
28. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut* 2020;69:1510-1519.
29. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Lopez Manosalva AG, Koonen DPY, Fu J i sur. Wijmenga C, Zhernakova A, Weersma RK. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes* 2017;8:351-358.
30. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K i sur. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016;352:560-564.
31. Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, Shin CM, Zierer J, Bowyer RCE i sur. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun* 2018;9:2655.
32. König J, Müller F, Fromm MF. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev* 2013;65:944-966.
33. Drozdik M, Czekawy I, Oswald S, Drozdik A. Intestinal drug transporters in pathological states: an overview. *Pharmacol Rep* 2020;72:1173-1194.
34. Wadhwa NK, Schroeder TJ, O'Flaherty E, Pesce AJ, Myre SA, First MR. The effect of oral metoclopramide on the absorption of cyclosporine. *Transplant Proc* 1987;19:1730-1733.
35. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka. BYETTA. Odobreno:22. srpnja 2016. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information_hr.pdf). Pristupljeno 26.05.2021.

36. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka. VICTOZA. Odobreno: 11. travnja 2014. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_hr.pdf). Pristupljeno 26.05.2021.
37. Larsen MT, Kuhlmann M, Hvam ML, Howard KA. Albumin-based drug delivery: harnessing nature to cure disease. *Mol Cell Ther* 2016;4:3.
38. Huang Z, Ung T. Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Drug Metab* 2013;14:226-238.
39. Israili ZH, Dayton PG. Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs. *Drug Metab Re* 2001;33:161-235.
40. Tesseromatis C, Alevizou A. The role of the protein-binding on the mode of drug action as well the interactions with other drugs. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008;33:225-230.
41. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacol Ther* 1995;68:385-424.
42. Gunawan BK, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2007;11:459-475.
43. Pinto N, Dolan ME. Clinically relevant genetic variations in drug metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab* 2011;12:487-497.
44. Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA, Maksimov ML, Tarasov VV, Chubarev VN i sur. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1147-1156.
45. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab* 2002;3:561-597.
46. DeLeve LD, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:787-810.
47. Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions. 2020. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>. Pristupljeno 04.03.2021.
48. Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28:83-92.



49. Sanchez-Dominguez CN, Gallardo-Blanco HL, Salinas-Santander MA, Ortiz-Lopez R. Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase: Its role in pharmacogenomics and human disease. *Exp Ther Med* 2018;16:3-11.
50. Krynetski EY, Tai HL, Yates CR, Fessing MY, Loennechen T, Schuetz JD i sur. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanisms. *Pharmacogenetics* 1996;6:279-290.
51. Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica* 2008;38:802-832.
52. Morrissey KM, Stocker SL, Wittwer MB, Xu L, Giacomini KM. Renal transporters in drug development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;53:503-529.
53. Drozdik M, Drozdik M, Oswald S. Membrane Carriers and Transporters in Kidney Physiology and Disease. *Biomedicines* 2021;9:426.
54. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM i sur. Pregabalin and the Risk for Opioid-Related Death: A Nested Case-Control Study. *Ann Intern Med* 2018;169:732-734.
55. Yang RM, Oh IS, Li J, Jeon HL, Shin JY. Association between opioid analgesic plus benzodiazepine use and death: a case-crossover study. *J Psychosom Res* 2020;135:110153
56. Khosla S, Kunjummen B, Khaleel R, Kular R, Gladson M. Razminia M i sur. Safety of Therapeutic Beta-Blockade in Patients with Coexisting Bronchospastic Airway Disease and Coronary Artery Disease. *Am J Ther* 2003;10:48-50.
57. Bačić Vrca V, Falamić S. Klinički značajne interakcije antiepileptika. *Farmaceutski glasnik* 2008;9:443-456.
58. Hrvatsko neurološko društvo. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsije. Dostupno na: [https://neuro-hr.org/Content/Documents/\\_smjernice-za-farmakolo%20ko-lije%20Denje-epilepsije.pdf](https://neuro-hr.org/Content/Documents/_smjernice-za-farmakolo%20ko-lije%20Denje-epilepsije.pdf). Pristupljeno 01.06.2021.
59. Potter JM, Donnelly A. Carbamazepine-10,11-epoxide in therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1998;20:652-657.
60. Robbins DK, Wedlund PJ, Kuhn R, Baumann RJ, Levy RH, Chang SL. Inhibition of epoxide hydrolase by valproic acid in epileptic patients receiving carbamazepine. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:759-762.

61. Pisani F, Caputo M, Fazio A, Oteri G, Russo M, Spina E i sur. Interaction of carbamazepine-10,11-epoxide, an active metabolite of carbamazepine, with valproate: a pharmacokinetic study. *Epilepsia* 1990;31:339-342.
62. Bacić Vrca V, Becirević-Lacan M, Bozikov V, Birus M. Prescribing medication errors in hospitalised patients: a prospective study. *Acta Pharm* 2005;55:157-167.
63. Kardas P, Urbański F, Lichwierowicz A, Chudzyńska E, Czech M, Makowska K i sur. The Prevalence of Selected Potential Drug-Drug Interactions of Analgesic Drugs and Possible Methods of Preventing Them: Lessons Learned From the Analysis of the Real-World National Database of 38 Million Citizens of Poland. *Front Pharmacol* 2021;11:607852.
64. Obreli Neto PR, Nobili A, de Lyra DP Jr, Pilger D, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A i sur. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *J Pharm Pharm Sci* 2012;15:332-343.
65. Glassman PA, Belperio P, Lanto A, Simon B, Valuck R, Sayers J i sur. The utility of adding retrospective medication profiling to computerized provider order entry in an ambulatory care population. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14:424-431.
66. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N i sur. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:944-948.
67. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992;21:294-300.
68. Brahma DK, Wahlang JB, Marak MD, Ch Sangma M. Adverse drug reactions in the elderly. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4:91-94.
69. World Health Organization. Global Health and Aging. 2011. Dostupno na: [https://www.who.int/ageing/publications/global\\_health.pdf](https://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf). Pristupljeno 20.06.2021.
70. EUROSTAT. A look at the lives of the elderly in the EU today. 2017. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/cache/infographs/elderly/index.html>. Pristupljeno 20.06.2021.
71. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I i sur. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:377-386.

72. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:989-995.
73. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med* 2015;13:74.
74. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:345-351.
75. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol* 2018;10:289-298.
76. Gnjudic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013;40:320-325.
77. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:83-94.
78. Létinier L, Cossin S, Mansiaux Y, Arnaud M, Salvo F, Bezin J i sur. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital Drug Dispensings in France: Results From the DRUG-Drug Interaction Prevalence Study. *Front Pharmacol* 2019;10:265.
79. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:364-377.
80. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:861-875.
81. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-694.
82. Marinovic I, Bacic Vrca V, Samardzic I, Marusic S, Grgurevic I. Potentially inappropriate medications involved in drug-drug interactions at hospital discharge in Croatia. *Int J Clin Pharm* 2021;43:566-576.

83. Bories M, Bouzillé G, Cuggia M, Le Corre P. Drug-Drug Interactions in Elderly Patients with Potentially Inappropriate Medications in Primary Care, Nursing Home and Hospital Settings: A Systematic Review and a Preliminary Study. *Pharmaceutics* 2021;13:266.
84. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48:133-143.
85. Age UK. Briefing: Health and Care of Older People in England 2019. 2019. Dostupno na: [https://www.ageuk.org.uk/globalassets/age-uk/documents/reports-and-publications/reports-and-briefings/health--wellbeing/age\\_uk\\_briefing\\_state\\_of\\_health\\_and\\_care\\_of\\_older\\_people\\_july2019.pdf](https://www.ageuk.org.uk/globalassets/age-uk/documents/reports-and-publications/reports-and-briefings/health--wellbeing/age_uk_briefing_state_of_health_and_care_of_older_people_july2019.pdf). Pristupljeno 05.06.2021.
86. Kingston A, Robinson L, Booth H, Knapp M, Jagger C. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: Estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model. *Age Ageing* 2018;47:374-380.
87. World Health Organization. Health Systems in Transition. Croatia Health system review. 2014. Dostupno na: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0020/252533/HiT-Croatia.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/252533/HiT-Croatia.pdf). Pristupljeno 20.06.2021.
88. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur.; Authors/Task Force Members: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.
89. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Marković BB i sur. Hrvatske smjernice za farmakolosko liječenje secerne bolesti tipa 2. *Lijec Vjesn* 2016;138:1-21.
90. Jelaković B, Željковиć-Vrkić T, Pećin I, Dika Ž, Jovanović A, Podobnik D i sur. Arterijska hipertenzija u Hrvatskoj. Rezultati EH-UH studije. *Acta Med Croatica* 2007;61:287-292.
91. Pavletić Peršić M, Vuksanović-Mikuličić S, Rački S. Arterijska hipertenzija. *Medicina Fluminensis* 2010;46:376-389.

92. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. CroDiab registar. 2014. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/crodiab-registar/>. Pristupljeno 10.06.2021.
93. Chatsisvili A, Sapounidis I, Pavlidou G, Zoumpouridou E, Karakousis VA, Spanakis M i sur. Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece. *Pharm World Sci* 2010;32:187-193.
94. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:141-151.
95. Lopez-Picazo JJ, Ruiz JC, Sanchez JF, Ariza A, Aguilera B, Lazaro D i sur. Prevalence and typology of potential drug interactions occurring in primary care patients. *Eur J Gen Pract* 2010;16:92-99.
96. Holm J, Eiermann B, Eliasson E, Mannheimer B. A limited number of prescribed drugs account for the great majority of drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1375-1383.
97. Toivo TM, Mikkola J, Laine K, Airaksinen M. Identifying high risk medications causing potential drug-drug interactions in outpatients: a prescription database study based on an online surveillance system. *Res Social Admin Pharm* 2016;12:559-568.
98. Sánchez-Fidalgo S, Guzmán-Ramos MI, Galván-Banqueri M, Bernabeu-Wittel M, Santos-Ramos B. Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care. *Int J Clin Pharm* 2017;39:343-353.
99. Bacic-Vrca V, Marusic S, Erdeljić V, Falamic S, Gojo-Tomic N, Rahelić D. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci* 2010;32:815-821.
100. Samardžić I, Bacic-Vrca V. Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. *Pharmazie* 2015;70:410-415.
101. Samardžić I, Benković I, Vrca VB. Incidence of statin-drug interactions in Croatian community pharmacy. *Pharmazie* 2017;72:187-191.
102. Reiner Z, Galić M, Hanževački M, Tedeschi-Reiner E. Učestalost istodobne primjene statina s inhibitorima citokroma P 450 u Hrvatskoj. *Lijec Vjesn* 2005;127:65-68.

103. Grgurevic D, Grgurevic J, Vrca VB, Marusic S, Marinovic I, Grgurevic AB. Incidence of potential drug interactions in co-prescription of statins and macrolide antibiotics in Croatia during the 14 year period. *Pharmazie* 2021;76:272-278.
104. Zakon.hr. Zakon o ljekarništvu. 2021. Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/409/Zakon-o-ljekarni%C5%A1tvu>. Pristupljeno: 20.04.2021.
105. Beney J, Bero LA, Bond C. Expanding the roles of outpatient pharmacists: effects on health services utilisation, costs, and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD000336.
106. Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;28:CD010398.
107. Hawksworth GM, Corlett AJ, Wright DJ, Chrystyn H. Clinical pharmacy interventions by community pharmacists during the dispensing process. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:695-700.
108. Hazen AC, Sloeserwij VM, Zwart DL, de Bont AA, Bouvy ML, de Gier JJ i sur. Design of the POINT study: Pharmacotherapy Optimisation through Integration of a Non-dispensing pharmacist in a primary care Team (POINT). *BMC Fam Pract* 2015;2;16:76.
109. Central Office of Information. Community Pharmacy Use Quantitative and Qualitative Research: Market Research Report. London, UK: Department of Health; 2008.
110. Berenbrok LA, Gabriel N, Coley KC, Hernandez I. Evaluation of frequency of encounters with primary care physicians vs visits to community pharmacies among medicare beneficiaries. *JAMA Netw Open* 2020;3:e209132.
111. Jackson S, Peterson G. My Health Record: a community pharmacy perspective. *Aust Prescr* 2019;42:46-47.
112. Drzaic M, Kummer I, Mucalo I, Bruno A, Ortner Hadziabdic M. Identifying self-assessed competencies and areas for improvement within community pharmacist-preceptors support during pre-registration training. *BMC Med Educ* 2018;18:303.
113. Hrvatska ljekarnička komora. 2021. Dostupno na: <https://www.hljk.hr/>. Pristupljeno 10.04.2021.

114. World Health Organization. Patient safety. 2021. Dostupno na:  
<https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety>. Pristupljeno  
02.03.2021.
115. Bleszyńska E, Wierucki Ł, Zdrojewski T, Renke M. Pharmacological Interactions in the  
Elderly. *Medicina (Kaunas)* 2020;56:320.
116. Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug  
interactions in general practice. *Eur J Gen Pract* 2008;14:23-29.
117. Tilson H, Hines LE, McEvoy G, Weinstein DM, Hansten PD, Matuszewski K i sur.  
Recommendations for selecting drug-drug interactions for clinical decision support. *Am J  
Health Syst Pharm* 2016;73:576-585.
118. Rosenthal R. Meta-analytic procedures for social research. *Applied Social Research  
Methods Series 6*. Newbury Park, CA: Sage Publications, 1991.
119. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ i sur. Adverse drug  
reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*  
2004;329:15-19.
120. Državni ured za statistiku. Statističke informacije 2020. 2020. Dostupno na:  
[https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/StatInfo/pdf/StatInfo2020.pdf](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/StatInfo/pdf/StatInfo2020.pdf). Pristupljeno: 10.04.2021.
121. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood  
disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2004;49:124-138.
122. McManus S, Meltzer H, Brugha T, Bebbington P, Jenkins R. *Adult Psychiatric  
Morbidity in England, 2007: Results of a Household Survey*. Leicester: Department of  
Health Sciences, University of Leicester; 2009. 10.13140/2.1.1563.5205.
123. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u  
Republici Hrvatskoj u 2019. godini. 2021. Dostupno na: [https://halmed.hr/Novosti-i-  
edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-  
lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/](https://halmed.hr/Novosti-i-<br/>edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-<br/>lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/). Pristupljeno 10.03.2021.
124. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Odjel za srčano-žilne bolesti. *Epidemiologija*. 2019.  
Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-  
bolesti/odjel-za-srcano-zilne-bolesti/](https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-<br/>bolesti/odjel-za-srcano-zilne-bolesti/). Pristupljeno 10.03.2021.

125. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease. 2007. Dostupno na: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/guidelines/Full%20text.pdf](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf). Pristupljeno 10.03.2021.
126. Mikolašević I, Orlić L, Mavrinac V, Štimac D, Ostojić D, Rački V i sur. Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe. *Medicina Fluminensis* 2016;52:148-156.
127. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf* 2018;10:2042098618809927.
128. Camin RM, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM i sur. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: “The Triple Whammy”. *Nefrologia* 2015;35:197-206.
129. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int* 2015;88:396-403.
130. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. More on the “Triple Whammy”: antihypertensive drugs, non-steroidal anti-inflammatory agents and acute kidney injury - a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Ren Fail* 2014;36:1166-1168.
131. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525.
132. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. 2021. Dostupno na: <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>. Pristupljeno 10.03.2021.
133. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K i sur. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* 2016;134:441-450.
134. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:223-237.



135. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-223.
136. Marra EM, Mazer-Amirshahi M, Brooks G, van den Anker J, May L, Pines JM i sur. Benzodiazepine prescribing in older adults in U.S. Ambulatory clinics and emergency departments (2001-10). *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2074-2081.
137. Smith AJ, Tett SE. How do different age groups use benzodiazepines and antidepressants? Analysis of an Australian administrative database, 2003-6. *Drugs Aging* 2009;26:113-122.
138. Kurko TA, Saastamoinen LK, Tähkää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J i sur. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry* 2015;30:1037-1047.
139. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:136-142.
140. Gerlach LB, Wiechers IR, Maust DT. Prescription Benzodiazepine Use Among Older Adults: A Critical Review. *Harv Rev Psychiatry* 2018;26:264-273.
141. Singh S, Sarkar S. Benzodiazepine abuse among the elderly. *J Geriatr Ment Health* 2016;3:123-130.
142. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM i sur. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-1960.
143. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001;158:892-898.
144. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging* 2012;29:639-658.
145. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:890-898.

146. Mucalo I, Hadziabdic MO, Brajkovic A, Lukic S, Maric P, Marinovic I i sur. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:991-999.
147. Sönnnerstam E, Sjölander M, Gustafsson M. An evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:735-742.
148. Chiapella LC, Menna JM, Mamprin ME. Potentially Inappropriate Medications in Elderly Ambulatory Patients: A Comparative Study between a Primary Health Care Center and a Community Pharmacy. *Value Health Reg Issues* 2018;17:119-125.
149. Grina D, Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list - a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:195-200.
150. Koffeman AR, Valkhoff VE, Celik S, W't Jong G, Sturkenboom MC, Bindels PJ i sur. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2014;64:e191-e198.
151. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F i sur. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127-1146.
152. Galešić K, Morović-Vergles J, Jelaković B. Nesteroidni antireumatici i bubreg. *Reumatizam* 2005;52:61-66.
153. Murray MD, Brater DC, Tierney WM, Hui SL, McDonald CJ. Ibuprofen associated renal impairment in a large general internal medicine practice. *Am J Med Sci* 1990;299:222-229.
154. Stuhec M, Bratović N, Mrhar A. Impact of clinical pharmacist's interventions on pharmacotherapy management in elderly patients on polypharmacy with mental health problems including quality of life: A prospective non-randomized study. *Sci Rep* 2019;9:16856.

155. Wisniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol* 2016;17:12.
156. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care* 2013;28:243-249.
157. Yap YG, Camm AJ. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003;89:1363-1372.
158. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)* 2016;149:139-152.
159. Hazen AC, Sloeserwij VM, Zwart DL, de Bont AA, Bouvy ML, de Gier JJ i sur. Design of the POINT study: Pharmacotherapy Optimisation through Integration of a Non-dispensing pharmacist in a primary care Team (POINT). *BMC Fam Pract* 2015;16:76.
160. Floor-Schreudering A, Geerts AF, Aronson JK, Bouvy ML, Ferner RE, De Smet PA. Checklist for standardized reporting of drug-drug interaction management guidelines. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:313-318.
161. Blumenthal D, Tavenner M. The "meaningful use" regulation for electronic health records. *N Engl J Med* 2010;363:501-504.
162. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:131-142.
163. Sancar M, Kaşık A, Okuyan B, Batuhan S, Izzettin FV. Determination of Potential Drug-Drug Interactions Using Various Software Programs in a Community Pharmacy Setting. *Turk J Pharm Sci* 2019;16:14-19.
164. Phansalkar S, Desai AA, Bell D, Yoshida E, Doole J, Czochanski i sur. High-priority drug-drug interactions for use in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc* 2012;19:735-743.
165. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:380-355.

166. Horvat N, Kos M. Contribution of Slovenian community pharmacist counseling to patients' knowledge about their prescription medicines: a cross-sectional study. *Croat Med J* 2015;56:41-49.
167. Percha B, Altman RB. Informatics confronts drug-drug interactions. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:178-184.
168. Viktil KK, Blix HS. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug- Related Problems and Clinical Outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:275-280.
169. Rychlíčková J, Šaloun J, Gregorová J. Evaluation of Clinical Pharmacists' Interventions in the Czech Republic. *Pharmacotherapy* 2016;36:766-773.

## **8. PRILOZI**

## UPITNIK ZA ISPITIVANJE STAVA LJEKARNIKA O INTERAKCIJAMA LIJEKOVA I LJEKARNIČKIM INTERVENCIJAMA

Poštovani,

u okviru izrade doktorske disertacije pod nazivom *Potencijalne klinički značajne interakcije lijekova u propisanoj farmakoterapiji izvanbolničkih pacijenata i modeli ljekarničkih intervencija* provodimo istraživanje o stavovima ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama.

Cilj istraživanja je ispitati stavove ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama.

Interakcije lijekova čine promjenu učinka jednog lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka. Također, interakcije lijekova je moguće definirati kao pojavu farmakološkog učinka koji nije izravna funkcija dvaju ili više istodobno primijenjenih lijekova. Iako interakcije između lijekova mogu biti i poželjne kako bi se postigli bolji ishodi liječenja, u ovom upitniku to se odnosi na one neželjene interakcije lijekova koje mogu u negativnom smislu utjecati na ishode terapije i zdravlje pacijenta.

Upitnik se sastoji od dva dijela. U prvom dijelu upitnika nalaze se opća pitanja o ljekarniku i ljekarnama. Drugi dio upitnika je podijeljen u 3 kategorije (3 seta pitanja). U navedenim kategorijama uglavnom se nalaze tvrdnje te ponuđena skala odgovora o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama. Vi izaberite onaj odgovor koji najbolje odražava Vaš stav.

Upitnik je anoniman te Vas molimo da na njega iskreno odgovorite.

Zahvaljujemo se na suradnji.

# 1. dio

## OPĆI PODATCI

### 1. Dob

- A) <35
- B) 35 - 45
- C) 46 - 60
- D) >60

### 2. Spol

- A) Muško
- B) Žensko

### 3. Poslijediplomsko obrazovanje

- A) poslijediplomski specijalistički studij
- B) specijalizacija
- C) magisterij
- D) doktorski studij
- E) ništa od navedenog

### 4. Vlasništvo ljekarne u kojoj je ispitanik zaposlen

- A) državno vlasništvo
- B) privatno vlasništvo (uključujući zakup)

### 5. Koliko dugo radite u javnom ljekarništvu?

- A) 0 - 5 god.
- B) 6 - 10 god.
- C) 11 - 20 god.
- D)  $\geq 21$  god.

**6. Koliki je prosječan broj recepata na dan u vašoj ljekarni?**

A) < 100

B) 100 - 300

C) >300

**7. Koliki je broj zaposlenih magistara farmacije u vašoj ljekarni (uključujući Vas)?**

-----

**8. Broj zaposlenih farmaceutskih tehničara u vašoj ljekarni**

-----



## 2. dio

**U ovom dijelu upitnika želimo ispitati Vaš stav i iskustva o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama.**

- 1. Upravljanje interakcijama lijekova je važan segment ljekarničke skrbi.**
  - 1) U potpunosti se ne slažem
  - 2) Ne slažem se
  - 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
  - 4) Slažem se
  - 5) U potpunosti se slažem
  
- 2. Prepoznavanje interakcija lijekova od strane ljekarnika je na odgovarajućoj razini.**
  - 1) U potpunosti se ne slažem
  - 2) Ne slažem se
  - 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
  - 4) Slažem se
  - 5) U potpunosti se slažem
  
- 3. Intervencije u području interakcija lijekova od strane ljekarnika u praksi je na odgovarajućoj razini.**
  - 1) U potpunosti se ne slažem
  - 2) Ne slažem se
  - 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
  - 4) Slažem se
  - 5) U potpunosti se slažem

4. **Provodite li intervencije kako bi se izbjegle interakcije lijekova?**
- A) Da
  - B) Ne
5. **Ako da, koliko ljekarničkih intervencija vezanih za interakcije lijekova imate prosječno dnevno?**
- 1) 0
  - 2) 1-3
  - 3) 3-5
  - 4) 5-10
  - 5) Više od 10
6. **Navedite lijek (generički naziv lijeka) koji se najčešće nalazi u vašim intervencijama vezanim za interakcije lijekova:**
- 
7. **Je li Vašoj ljekarni dostupna baza podataka za probir klinički značajnih interakcija?**
- A) Da
  - B) Ne
8. **Ako da, koja:**
- 
9. **Vaše znanje o interakcijama lijekova uglavnom ste stekli tijekom dodiplomskog obrazovanja.**
- 1) U potpunosti se ne slažem
  - 2) Ne slažem se
  - 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
  - 4) Slažem se
  - 5) U potpunosti se slažem

**10. Vaš najčešći izvor informiranja u pogledu ljekarničkih intervencija vezanih za interakcije lijekova.**

- 1) konzultacija s kolegom/kolegama
- 2) znanstvena i stručna literatura
- 3) pouzdane baze podataka o interakcijama
- 4) znanstveni i stručni skupovi
- 5) ostali internet podaci

**11. Ne smatram upravljanje interakcijama lijekova obaveznim dijelom svoga rada.**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**12. Smatram da su interakcije lijekova prvenstveno odgovornost liječnika.**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**13. Ljekarnička struka mora razviti strategiju upravljanja interakcijama lijekova.**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**U ovom dijelu upitnika želimo ispitati Vaš stav o značajnosti pojedinih ograničenja u provođenju upravljanja klinički značajnim interakcijama lijekova.**

**1. Mali broj farmaceuta zaposlenih u ljekarni**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**2. Nepostojanje prostora za savjetovanje pacijenata unutar ljekarne**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

### **3. Sudjelovanje u ekonomskom poslovanju ljekarne**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

### **4. Nedostatak znanja**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

### **5. Nedovoljno ljekarniku dostupnih podataka o pacijentu**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

### **6. Nedovoljno ljekarniku dostupnih podataka o farmakoterapiji**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

### **7. Nepostojanje adekvatne suradnje s liječnikom**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

### **8. Nedostatak stručnog poticaja**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

### **9. Nedostatak finacijskog poticaja**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

### **10. Nedostatatak razumijevanja radne okoline**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**U ovom dijelu upitnika želimo ispitati Vaš stav o važnosti mogućih čimbenika koji bi doprinjeli razvoju ljekarničkih intervencija u pogledu upravljanja interakcijama lijekova.**

**1. Uvođenje standardiziranih/dogovorenih protokola ili smjernica za upravljanje interakcijama lijekova**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**2. Obavezno sustavno praćenje s dokumentiranjem ljekarničkih intervencija**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**3. Uspostavljanje stručnog sustava kontrole nad provedenim ljekarničkim intervencija**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**4. Omogućavanje uvida u određene podatke iz medicinskih kartona bolesnika važne za upravljanje interakcijama lijekova (npr. komorbiditeta, koterapija, laboratorijski nalazi)**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem

- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**5. Uspostavljanje standardiziranog modela komunikacije s odabranim liječnikom pacijenta za ljekrničke intervencije (npr. standardizirani obrazac/dokument, programsko rješenje za upis identificiranih interakcija)**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**6. Organiziranje zajedničkih edukacija s liječnicima u pogledu upravljanja interakcijama lijekova**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**7. Potrebno je sustavno provoditi dodatne stručne edukacije za ljekarnike u pogledu upravljanja interakcijama lijekova**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**8. Uvođenje dodatne profesionalne naknade za uslugu upravljanja interakcijama lijekova**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se



- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**9. Uspostavljanje nacionalnog registra (pri ljekarničkoj komori) za prijavu ljekarničke intervencije o interakcijama lijekova**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**10. Osiguranje uvjeta za farmakoterapijsko svjetovalište unutar ljekarne**

- 1) U potpunosti se ne slažem
- 2) Ne slažem se
- 3) Niti se slažem, niti se ne slažem
- 4) Slažem se
- 5) U potpunosti se slažem

**11. Biste li bili voljni sudjelovati u radu takvog farmakoterapijskog savjetovališta unutar ljekarne?**

- 1) Da
- 2) Ne

## **9. KRATICE**

ABC - engl. *ATP-binding cassette* transporteri

ACEI - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ARB - blokatori angiotenzinskih receptora

ATK - Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova

ATP - adenzin trifosfat

BCRP - protein otpornosti na rak dojke (engl. *breast cancer resistance protein*)

BIS - bolnički informacijski sustav

BSEP – protein izlučivanja žučne soli (engl. *bile salt export protein*)

CNS - središnji živčani sustav (engl. *central nervous system*)

COX - ciklooksigenaza

CYP450 - citokrom P450

DDD - definirana dnevna doza

DDI – interakcija lijekova (engl. *drug-drug interaction*)

DEGURBA - stupanj urbanizacije (engl. *Degree of Urbanization*)

FIP - Međunarodna farmaceutska federacija (engl. *International Pharmaceutical Federation*)

GIT - gastrointestinalni trakt

GLP-1 - glukagonu sličan peptid-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*)

GUK - glukoza u krvi

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HCTZ - hidroklorotiazid

HLJK - Hrvatska ljekarnička komora

HZJZ - Hrvatski zavod za javno zdravstvo

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IPP - inhibitori protonске pumpe

IQR - interkvartalni raspon (engl. *interquartal range*)

NSAIL - nesteroidni protuupalni lijekovi

NUTS - Zajedničko razvrstavanje prostornih jedinica za statistiku (engl. *Nomenclature of territorial units for statistics*)

MATE - protein za izbacivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion protein*)

MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti

MRP – protein višestruke rezistencije na lijekove (engl. *multidrug resistance-associated proteins*)

OAT - transporter organskih aniona (engl. *organic anion transporter*)

OATP - polipeptidni transporter organskih aniona (engl. *organic anion transporter polypeptide*)

OCT - transporter organskih kationa (engl. *organic cation transporter*)

OTC - bezreceptni lijekovi (engl. *Over The Counter*)

PIM - potencijalno neprikladni lijek (eng. *potentially inappropriate medication*)

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

RH - Republika Hrvatska

SD - standardna devijacija

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TPMT - tiopurin-S-metiltransferaza

UGT - uridin-difosfo-glukuronil transferaza

## **10. ŽIVOTOPIS**

Ivana Samardžić rođena je 25. lipnja 1983 u Zagrebu, Hrvatska. U Zagrebu je završila II. opću gimnaziju. Farmaceutsko-biokemijski fakultet je upisala 2001. godine, a diplomirala je 2008. godine.

U Gradskoj Ljekarni Zagreb je 2008. godine započela s odrađivanjem pripravničkog staža te 2009. položila stručni ispit. Nakon položenog stručnog ispita zapošljava se u Gradskoj Ljekarni Zagreb na mjesto magistra farmacije, gdje radi do 2015. godine kada se zapošljava u Kliničkoj bolnici Dubrava, u Centralnoj bolničkoj Ljekarni.

Završila je poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacije na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu 2014. godine. Specijalistički ispit iz Kliničke farmacije-bolničko Ljekarništvo položila je 2019. godine.

Član je Hrvatskog farmaceutskog društva te Izvršnog odbora Sekcije za Kliničku farmaciju pri Hrvatskom farmaceutskom društvu. Član je Hrvatske Ljekarničke komore te Povjerenstva za bolničko Ljekarništvo pri Hrvatskoj Ljekarničkoj komori.

Vanjski je suradnik na predmetu Klinička farmacija i farmakoterapija pri Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i predmetu Interakcije lijekova i medikacijske pogreške na poslijediplomskom specijalističkom studiju Klinička farmacija.

Aktivno je sudjelovala na domaćim i međunarodnim, znanstvenim i stručnim skupovima. Autor je šest znanstvenih radova objavljeni u Current Contents bazi podataka i dva stručna rada objavljena u ostalim časopisima.

## POPIS OBJAVLJENIH RADOVA I KONGRESNIH PRIOPĆENJA:

### Znanstveni radovi:

1. Samardžić I, Marinović I, Kuca N, Bacić Vrca V. Potential clinically significant drug-drug interactions in prescribed pharmacotherapy in outpatient setting. *Pharmazie* 2021;76:390-395.
2. Samardžić I, Marinović I, Matković I, Mamić I, Bacić Vrca V. Antimicrobial drugs involved in potential drug-drug-interactions in cardiosurgical patients. *Pharmazie* 2021; 76:6-11.
3. Marinović I, Bacić Vrca V, Samardžić I, Marušić S, Grgurević I, Papić I, Grgurević D, Brkić M, Jambrek N and Mesarić J. (2021). Impact of an integrated medication reconciliation model led by a hospital clinical pharmacist on the reduction of post-discharge unintentional discrepancies. *J Clin Pharm Ther.* <https://doi.org/10.1111/jcpt.13431>. Epub ahead of print. PMID: 33969511.
4. Marinović I, Bacić Vrca V, Samardžić I, Marušić S, Grgurević I. Potentially inappropriate medications involved in drug-drug interactions at hospital discharge in Croatia. *Int J Clin Pharm.* 2020 Oct 1. doi: 10.1007/s11096-020-01164-4. Epub ahead of print. PMID: 33001315.
5. Samardžić I, Benković I, Vrca VB. Incidence of statin-drug interactions in Croatian community pharmacy. *Pharmazie* 2017;72:187-191.
6. Samardžić I, Bacić-Vrca V. Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. *Pharmazie* 2015;70:410-415.

### Stručni radovi:

1. Ljoljić Bilić, Vanja; Marinović, Ivana; Samardžić, Ivana; Kosalec, Ivan. Mikrobiološka onečišćenja u (tradicionalnim) biljnim lijekovima // *Farmaceutski glasnik: glasilo Hrvatskog farmaceutskog društva*, 77 (2021), 1-2; 1-26 (domaća recenzija, pregledni rad, stručni).

2. Matković Iva, Samardžić Ivana, Frančić Pranjković Ljubica, Falamić Slaven, Bačić-Vrca Vesna. Klinički profil rivaroksabana. Farmaceutski glasnik: glasilo Hrvatskog farmaceutskog društva (0014-8202) 73 (2017), 5; 343-356 (domaća recenzija, pregledni rad, stručni).

Kongresna priopćenja:

1. Benković I, Samardžić I, Falamić S, Perković G, Bačić Vrca V. Značaj potencijalnih interakcija atorvastatina.  
5. hrvatski kongres farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, Rovinj 2015.
2. Samardžić I, Marinović I, Matković I, Papić, Bačić Vrca V. Potencijalne klinički značajne interakcije rezervnih antimikrobnih lijekova.  
6. hrvatski kongres farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, Dubrovnik 2019.
3. Benković I, Samardžić I. Identifikacija prekoračenih maksimalnih doza lijeka u propisanoj farmakoterapiji.  
6. hrvatski kongres farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, Dubrovnik 2019.
4. Papić I, Vrca VB, Marinović I, Samardžić I, Galešić K. 4CPS-220 Clinical pharmacist interventions in hospitalised patients with renal impairment. Eur J Hosp Pharm. 2018;25(Suppl 1):A144. Published 2018 Mar 2. doi:10.1136/ejhpharm-2018-eahpconf.310
5. Marinović I, Samardžić I, Matković I, Vidić V, Bačić Vrca V. Potencijalne klinički značajne interakcije statina kod kardiokirurških bolesnika.  
2. hrvatski kongres kliničke farmacije, Zagreb 2017.
6. Bačić Vrca V, Marinović I, Samardžić I, Falamić S, Bakalović P. Prescribing of potentially inappropriate drugs in the elderly.  
45th ESCP Symposium, Oslo 2016., Abstract book PT013
7. Smontara S, Falamić S, Samardžić I, Bačić Vrca V. Do patients seek professional help in treating headache with medications?  
5. simpozij kliničnih farmaceutov, Slovenija, Ljutomer 2015., Farm. vestn. 2015;66;111.



8. Samardžić I, Smontara S, Falamić S, Bačić Vrca V. Značaj potencijalnih interakcija lijekova za liječenje dijabetesa kod starijih pacijenata.  
VI. kongres farmaceuta Srbije s međunarodnim sudjelovanjem, Beograd, 2014.
9. Falamić S, Smontara S, Samardžić I, Bačić Vrca V. Intervencije farmaceuta u liječenju *Helicobacter pylori* – studija slučaja.  
VI. kongres farmaceuta Srbije s međunarodnim sudjelovanjem, Beograd, 2014.
10. Falamić S, Smontara S, Samardžić I, Bačić Vrca V. Potencijalne klinički značajne interakcije u antikoaguliranih bolesnika mlađih od 65 godina.  
VI. kongres farmaceuta Srbije s međunarodnim sudjelovanjem, Beograd, 2014.
11. Samardžić I, Bačić Vrca V. Interakcije antidijabetika.  
2. Hrvatski kongres kliničke farmacije, Zagreb 2014.

Sudjelovanje u organizacijama kongresa i stručnih skupova:

1. 1. hrvatski kongres kliničke farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 2014.
2. 2. hrvatski kongres kliničke farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 2017.
3. Stručni skup - Klinička farmacija na Sljemenu. Farmakoterapija kardiovaskularnih bolesti – odabrana poglavlja. Zagreb, 2016.

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Doktorski rad

## POTENCIJALNE KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE LIJEKOVA U PROPISANOJ FARMAKOTERAPIJI IZVANBOLNIČKIH PACIJENATA I MODELI LJEKARNIČKIH INTERVENCIJA

IVANA SAMARDŽIĆ

**Uvod:** Interakcije lijekova su važan aspekt u sigurnosti primjene lijeka i velik izazov za zdravstveni sustav. Ljekarnik je u obavezi i mogućnosti utjecati na prevenciju i upravljanje interakcijama lijekova.

**Svrha rada:** Utvrditi pojavnost potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova u propisanoj farmakoterapiji izvanbolničkih pacijenata u Republici Hrvatskoj (RH). Za iste odrediti modele ljekarničkih intervencija te ispitati stavove ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama.

**Metode i ispitanici:** Provedeno je retrospektivno konsekutivno uzorkovanje propisane farmakoterapije iz 40 randomiziranih javnih ljekarni u RH. Koristeći *Lexi-Interact™ Online* analizirana je farmakoterapija te su za utvrđene interakcije potom određeni modeli ljekarničkih intervencija. U uključenim ljekarnama je proveden i upitnik koji ispituje stav ljekarnika o interakcijama lijekova i ljekarničkim intervencijama.

**Rezultati:** Sveukupno je uključeno 4107 pacijenata i utvrđeno 14175 klinički značajnih interakcija. Barem jedna interakcija utvrđena je kod 78,6 % pacijenata, a izloženost pacijenata određenom tipu interakcija iznosila je za interakcije stupnja C 74,1 %, za stupanj D 31,4 % i za stupanj X 4,1 %. Najučestaliji modeli ljekarničkih intervencija bili su modeli kategorije II (intervencije koje ljekarnik provodi u suradnji s liječnikom). Upitnik je ispunilo 97,9 % ljekarnika. Većina se složila da je upravljanje interakcijama lijekova važan segment ljekarničke skrbi te da treba razviti standardiziranu strategiju upravljanja interakcijama lijekova.

**Zaključak:** Istraživanje pokazuje opću izloženost izvanbolničkih pacijenata u RH potencijalnim klinički značajnim interakcijama lijekova. Istraživanje također daje uvid u zastupljenost i vrstu modela ljekarničkih intervencija kojima bi se unaprijedila ljekarnička skrb i sigurnost pacijenta.

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

Rad sadrži: 131 stranicu, 27 slika, 23 tablice i 169 literaturnih navoda.

Ključne riječi: interakcije lijekova, izvanbolnički pacijenti, farmakoterapija, modeli ljekarničkih intervencija

Mentor: prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Povjerenstvo: prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky  
prof. dr. sc. Renata Jurišić Grubešić  
prof. dr. sc. Srećko Marušić

Rad je prihvaćen: 22. rujna 2021.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Doctoral dissertation

### POTENTIAL CLINICALLY SIGNIFICANT DRUG-DRUG INTERACTIONS IN PRESCRIBED PHARMACOTHERAPY OF NON-HOSPITALIZED PATIENTS AND MODELS OF PHARMACISTS INTERVENTIONS

IVANA SAMARDŽIĆ

**Background:** Drug-drug interactions (DDIs) are a big challenge for any healthcare system. Pharmacists are obligated to prevent and manage DDIs.

**Aims:** To determine potential clinically significant DDI incidence in prescribed outpatient pharmacotherapy in Croatia. Furthermore, the aim was to set pharmacists' intervention models and to determine pharmacists' stance on DDIs and pharmacists' interventions.

**Patients and methods:** This was a retrospective study which consecutively analyzed prescribed outpatient pharmacotherapy from 40 randomly selected community pharmacies in Croatia. DDIs were identified using Lexi-Interact™ Online. Models of pharmacy interventions were determined for the most common identified interactions. Furthermore, a survey was conducted among pharmacists in selected pharmacies to evaluate their stance towards DDIs and pharmacist interventions.

**Results:** Overall, 4107 patients were included and 14175 clinically significant DDIs were identified. At least one DDI was found in 78.6 % of patients, with patient exposure to C, D and X category of 74.1 %, 31.4 % and 4.1 %, respectively. The most frequent models of pharmacist interventions were category II models (pharmacist intervention in cooperation with physicians). The survey was completed by 97.9 % of pharmacists. The results showed that most pharmacists agree that pharmacist interventions are an important segment of pharmaceutical care and that development of standardized strategy of pharmacist interventions is needed.

**Conclusion:** The study found high outpatient exposure to potential clinically significant DDIs. The study gives an insight to possible models of pharmacist interventions which could improve pharmaceutical care and increase patient safety.

The Doctoral dissertation is deposited at the library of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry and the University Library.

Dissertation includes: 131 pages, 27 figures, 23 tables and 169 references. The original is written in Croatian.

Keywords: drug-drug interactions, outpatients, pharmacotherapy, pharmacist intervention models

Supervisor: Professor Vesna Bačić Vrca, PhD

Reviewers: Professor Lidija Bach-Rojecky, PhD  
Professor Renata Jurišić Grubešić, PhD  
Professor Srećko Marušić, PhD

Accepted: 22<sup>nd</sup> September 2021