Terapijski problemi hospitaliziranih pacijenata s astmom i KOPB-om

Perković, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:632131

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

Iva Perković

Zagreb, 2017.

Iva Perković

TERAPIJSKI PROBLEMI HOSPITALIZIRANIH PACIJENATA S ASTMOM I KOPB-OM

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ive Mucalo.

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Ivi Mucalo, koja me svojom prvom pojavom zainteresirala za područje kliničke farmacije. Hvala na pruženoj prilici, razumijevanju i svakom trenutku iznimno ugodne suradnje koja mi predstavlja neprocjenjivo iskustvo.

Hvala i Ivani Marinović, mag. pharm., na iskazanom povjerenju, susretljivosti i dostupnosti za sva moja pitanja u bilo koje vrijeme.

Velika hvala mojim najbližim prijateljima koji su znali pronaći prave riječi kada je trebalo.

Na kraju, najveću zahvalu dugujem svojoj obitelji, čija je beskrajna podrška neizostavan dio svakog mog uspjeha.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Redefiniranje uloge ljekarnika 2

1.1.1. Ljekarnička skrb kao stručna praksa 3

1.2. Terapijski problemi 3

1.2.1. Kategorizacija terapijskih problema 4

1.2.2. Terapijski problemi u populaciji 4

1.3. Respiratorne bolesti 7

1.3.1. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) 7

1.3.1.1. Definicija i osobitosti 7

1.3.1.2. Epidemiologija 8

1.3.1.3. Etiologija 8

1.3.1.4. Patofiziologija 9

1.3.1.5. Dijagnoza i klasifikacija KOPB-a 9

1.3.1.6. Farmakoterapija stabilnog KOPB-a 10

1.3.2. Astma 12

1.3.2.1. Definicija i stupanj kontrole astme 12

1.3.2.2. Epidemiologija 13

1.3.2.3. Etiologija 13

1.3.2.4. Patofiziologija 13

1.3.2.5. Fenotipovi astme 14

1.3.2.6. Dijagnoza 15

1.3.2.7. Strategija za farmakoterapiju astme 15

1.3.3. Sindrom preklapanja astme i KOPB-a (ACOS) 17

1.3.4. Terapijski problemi bolesnika s astmom i KOPB-om 19

2. OBRAZLOŽENJE TEME 20

3. MATERIJALI I METODE 21

3.1. Obrada podataka 22
4. REZULTATI 23
4.1. Opće karakteristike ispitanika 23
4.1. Terapijski problemi 26
4.2. Interakcije 30
5. RASPRAVA 31
5.1. Opće karakteristike ispitanika 31
5.2. Terapijski problemi 32
5.2.1. KOPB 33
5.2.2. Astma 36
5.2.3. ACOS 38
5.3. Interakcije 38
6. ZAKLJUČAK 41
7. LITERATURA 42
8. SAŽETAK/SUMMARY 47

Popis tablica

Tablica 1.1. Kategorije terapijskih problema 6
Tablica 1.2. Alat za procjenu kontrole simptoma astme predložen od strane GINA-e..... 12
Tablica 1.3. Stupnjeviti pristup liječenju astme 17
Tablica 1.4. Značajke astme i KOPB-a 18
Tablica 4.1. Opće karakteristike ispitanika 23
Tablica 4.2. Učestalost komorbiditeta prema MKB-10 kategorijama..... 24
Tablica 4.3. Učestalost lijekova prema ATK oznakama 25
Tablica 4.4. Učestalost propisivanih lijekova ATK oznake R 26
Tablica 4.5. Terapijski problemi i njihovi uzroci s primjerima 28
Tablica 4.6. Terapijski problemi povezani s interakcijama 30

Popis slika

Slika 1.1. Klasifikacija bronhoopstrukcije i unaprijeđeni alat za procjenu ABCD skupina 10

Slika 1.2. Farmakoterapija D skupine bolesnika s KOPB-om 11

Slika 4.1. Raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta..... 24

Slika 4.2. Raspodjela ispitanika prema broju lijekova 25

Slika 4.3. Raspodjela ispitanika prema broju terapijskih problema 27

Slika 4.4. Prikaz terapijskih problema ispitanika s KOPB-om, astmom i ACOS-om 27

1. UVOD

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i astma danas postoje kao dva različita klinička entiteta. Međutim, u jednog dijela bolesnika obje bolesti koegzistiraju zbog čega je nedavno usvojen sindrom preklapanja astme i KOPB-a (ACOS). Iako u ovom trenutku isti još uvijek predstavlja poprilično nepoznanicu, postoji suglasje oko činjenice da bi osobe s ovim sindromom mogle imati češća pogoršanja bolesti, bržu degradaciju plućne funkcije pa i veći mortalitet nego osobe s nekom od tih bolesti zasebno (GINA, 2016). Osim toga, s vremenom su se pojavile spoznaje da astma nije jednostavna bolest, već širi pojam za nekoliko različitih fenotipova s drugačijim mehanizmima nastanka, biomarkerima i potencijalom za odgovor na farmakoterapiju (Wenzel, 2012). Isto tako, spuštanjem na molekularnu razinu i primjenom klaster analiza, u bolesnika s KOPB-om predloženo je nekoliko egzacerbacijskih fenotipova i pripadajućih biomarkera koji bi mogli olakšati izbor najprikladnije terapije za pojedinca (Bafadhel, 2011). Sve ovo upućuje na intenzivno provođenje istraživanja u području respiratornih oboljenja što nimalo ne iznenađuje budući da predstavljaju golemi javnozdravstveni problem. Prema nekim podacima, 2015. godine u svijetu je od astme bolovalo oko 358 milijuna ljudi, a KOPB je iste godine bio čak četvrti uzrok smrtnosti na globalnoj razini (http://www.who.int/en/, Vos i sur., 2016). Također, na respiratorne bolesti otpada značajan udio zdravstvenih troškova (http://www.europeanlung.org).

Slijedom navedenog, nameće se potreba za optimizacijom terapije ove skupine pacijenata u čemu bi ljekarnici mogli imati istaknutu ulogu. Naime, ljekarnička praksa doživjela je evoluciju tijekom 20. stoljeća. Zaslugom pojedinaca koji su snažno inicirali promjene, ljekarnik se profilirao u osobu koja svojim stručnim znanjima i savjesnom brigom doprinosi prvenstveno boljitku pacijenata (http://www.hljk.hr). Stoga je bitno učiniti prvi korak u procesu skrbi za pacijenta, odnosno utvrditi koji se konkretni terapijski problemi javljaju prilikom liječenja astme i KOPB-a, a u budućnosti i ACOS-a.

1.1. Redefiniranje uloge ljekarnika

Nakon razdvajanja ljekarničke i liječničke struke (1800-tih godina) temeljna uloga ljekarnika postaje sigurna izrada i izdavanje magistralnih pripravaka, pri čemu je humani odnos spram pacijenata još uvijek naglašen. Međutim, u prvoj polovici 20. stoljeća dolazi do sve veće proizvodnje gotovih ljekovitih oblika te otkrića složenih kemoterapeutika zbog čega ljekarnici gube dotadašnju ulogu te bivaju prisiljeni na kompeticiju snižavanjem cijena i povećanjem brzine usluge. Također, odnos s pacijentima viđen je kao gubitak vremena, a njihovo savjetovanje kao uplitanje u liječnički posao. Drugim riječima, praksa se počela temeljiti na izdavanju proizvoda (uz individualne iznimke). No u drugoj polovici 20. stoljeća s otkrićem lijekova za terapiju kroničnih bolesti (npr. psihičkih poremećaja, hipertenzije, dijabetesa), pojavljuje se veliki broj pacijenata novog profila koji zahtijevaju stalni nadzor, a s kojima se zdravstveni sustav teško nosi (http://www.hljk.hr).

Začetci prakse kliničke farmacije javljaju se 1960-ih godina u SAD-u kao reakcija na društvenu potrebu za poboljšanjem upravljanja farmakoterapijom (Hudson i sur., 2007). Unatoč tome, postojala je daljnja potreba da se stručna znanja o terapiji pruže sustavnije, učinkovitije i većem broju pacijenata te se tako razvila nova paradigma - ljekarnička skrb (Cipolle i sur., 2012a). Neke od prvih definicija kliničke farmacije stavljale su naglasak na ljekarnike i njihov znanstveni doprinos u vidu znanja o farmakologiji, toksikologiji i farmakokinetici. S druge strane, definicije ljekarničke skrbi bile su okrenute prema pacijentu, njegovim kliničkim ishodima i kvaliteti života, a spominjao se i pojam odgovornosti za pacijenta. Međutim, iako su autori zasigurno podrazumijevali ljekarnike, u tim definicijama ne spominju se izričito (kao ni potrebne kompetencije), čime se htio ostaviti prostor za to da pacijenti dobivaju skrb u sklopu sustava kooperacije različitih zdravstvenih djelatnika. No Hepler, jedan od tvoraca neke od najranijih definicija ljekarničke skrbi, tvrdi da se radi o davama konceptima koji dijele slične ciljeve, samo što u definicijama naglašavaju različite elemente prakse, znanstveni i etički. Stoga zaključuje da bi ih trebalo uzimati kao komplementarne, a ne isključive (Hepler, 2004). To zatim potvrđuje i ACCP (engl. *American College of Clinical Pharmacy*) 2008. godine, kada u neskraćenoj definiciji navodi da klinička farmacija obuhvaća filozofiju ljekarničke skrbi (ACCP, 2008).

1.1.1. Ljekarnička skrb kao stručna praksa

Ljekarnička skrb je praksa definirana trima odrednicama: filozofijom prakse, procesom skrbi za bolesnika i sustavom upravljanja praksom. Spomenuta filozofija podrazumijeva društvenu potrebu za praksom, što je, u ovom slučaju, optimizacija primjene lijekova te smanjenje morbiditeta i mortaliteta povezanih s lijekovima. Osim toga, mora postojati odgovornost ljekarnika za prepoznavanje, rješavanje i prevenciju terapijskih problema, a pacijent treba uvijek biti na prvome mjestu, odnosno svako djelovanje treba biti u sklopu paradigme skrbi. Nadalje, sam proces skrbi sastoji se od triju koraka. Prvi je procjena, u kojoj je bitno detaljno prikupiti relevantne podatke o pacijentu kako bi se zatim mogli uočiti (potencijalni) problemi te donijeti odgovarajuće odluke o terapiji. Sljedeći je korak plan skrbi koji uključuje utvrđivanje terapijskih ciljeva u suradnji s pacijentom (i drugim zdravstvenim djelatnicima), izvođenje potrebnih intervencija (promjena terapijskog režima i edukacija pacijenta), kao i dogovor budućih kontrolnih susreta. Treći korak, kontrolno praćenje, odvija se upravo u tim susretima, kada ljekarnik utvrđuje pridržavanje, djelotvornost i sigurnost dogovorene terapije. Ljekarnik treba pružati stalnu skrb te iznova procjenjivati pacijenta u slučaju da se u međuvremenu pojavi novi terapijski problem. Uočavanje i predviđanje terapijskih problema ključan su dio procesa skrbi, a nalaze se u domeni ljekarnika budući da tijekom farmakoterapijske obrade upotrebljavaju znanja jedinstvena za svoju struku. Na kraju, sustav upravljanja praksom podrazumijeva nužnost osiguravanja svih resursa potrebnih za pružanje ljekarničkih usluga (http://www.hljk.hr).

1.2. Terapijski problemi

″Terapijski problem je svaki neželjeni događaj koji pacijent iskusi, a uključuje terapiju lijekovima (ili postoji sumnja da je uključuje), te ometa postizanje željenih terapijskih ciljeva i zahtijeva profesionalnu prosudbu kako bi se riješio.″ (Cipolle i sur., 2012b).

Za razliku od medikacijskih pogrešaka koje su dio pristupa u čijem su fokusu propisivanje i isporuka lijeka pacijentu, terapijski problemi orijentirani su na pacijenta. Svaki terapijski problem sadrži tri sastavnice: stvarni ili potencijalni neželjeni događaj (primjerice problem u vidu simptoma, bolesti ili nenormalne laboratorijske vrijednosti), zatim farmakoterapiju povezanu s tim problemom, te njihov međusobni odnos - postojanje potrebe za nadopunom/modifikacijom terapije (npr. nadomjestci kalcija u prevenciji osteoporoze) ili direktni uzročno-posljedični odnos (npr. alergija na antibiotik) (Cipolle i sur., 2012b).

1.2.1. Kategorizacija terapijskih problema

Postoji nekoliko različitih kategorizacija terapijskih problema, no ovdje će se razmatrati kategorizacija prvotno definirana od strane Strand i suradnika iz 1990. godine. Autori utvrđuju sedam kategorija koje se, nadalje, mogu svrstati unutar četiriju širih skupina (prikaz u tablici 1.1.). Spomenute kategorije primjenjive su za čitav spektar različitih pacijenata, praktičara ljekarničke skrbi i zdravstvenih ustanova. Kategorizacija pomaže u ocrtavanju jasne uloge ljekarnika u zdravstvenom timu te olakšava primjenu medicine temeljene na dokazima iz populacijskih studija na razini individualnog pacijenta. No, kako bi kliničke odluke bile svrsishodne, važno je identificirati probleme određenim redom - prvo one koje se tiču indikacije zatim učinkovitosti onda sigurnosti i, na kraju, adherencije. Također, problemi se ne mogu pravilno riješiti ni prevenirati ukoliko im se ne otkrije pripadajući uzrok (Tablica 1.1.). Ključno je naglasiti da prilikom opisa utvrđenog problema treba navesti sve tri ranije navedene sastavnice problema kako bi taj podatak bio dovoljno točan, informativan i iskoristiv. Budući da brojni pacijenti u terapiji imaju više od jednog problema, bitno je i odrediti njihov prioritet. Ukoliko, pak, osoba u trenutku obrade nema terapijskih problema, svejedno treba napraviti plan skrbi i kontrolna praćenja kako bi se osiguralo postizanje terapijskih ciljeva i uočavanje eventualnih novonastalih problema (Cipolle i sur., 2012b).

1.2.2. Terapijski problemi u populaciji

Prema rezultatima analize najveće do danas obrađene baze podataka u razdoblju od 2006. do 2010. godine, na uzorku od 22694 pacijenata, korisnika usluge upravljanja farmakoterapjiom (engl. *Medication management service*, MMS), identificirano je i riješeno 88556 terapijskih problema (u prosjeku 4 po pacijentu). Od toga je 85% pacijenata imalo jedan ili više terapijskih problema, 27% pacijenata ≥5 terapijskih problema, a njih 10% imalo je čak 10 ili više terapijskih problema. Ispostavilo se da su najčešći problemi bili u kategoriji "potreba za uvođenjem dodatne terapije" (34%), nakon čega su uslijedili "preniska doza" (23%) te "neadherencija" (14%). Budući da prevencija neželjenih događaja predstavlja najveću dobrobit za pacijenta, veliki broj problema u prvoj kategoriji upućuje na važnost proaktivnog sudjelovanja u procjeni bolesnika, za razliku od puke provjere lijekova u postojećoj terapiji. Znakovito je i da su gotovo svi pacijenti bili poddozirani nekim od lijekova. Treba naglasiti da doze preporučene u smjernicama služe samo kao početno usmjerenje, a u realnoj kliničkoj praksi dozu je potrebno titrirati kako bi se osigurao željeni

individualni učinak. Također, nedjelotvorna doza vjerojatno će dovesti do nastavka pacijentovih tegoba koji će vjerojatno ponovno zahtijevati obradu liječnika, zbog čega dolazi do bespotrebnih troškova. Autori naglašavaju važnost individualizacije doze riječima: ″Lijekovi nemaju doze, ljudi imaju doze″. Nadalje, problem neadherencije bio je puno rjeđi u pacijenata koji su primali ranije navedenu uslugu u odnosu na ostale pacijente - 14% u pacijenata koji su bili korisnicima MMS usluge spram 40-60% u ostalih pacijenata. Treba imati na umu definiciju neadherencije prema kojoj pacijent ne može ili ne želi uzimati lijek na način koji je praktičar odredio, i to nakon što je ustanovio da je lijek indiciran za dotičnog pacijenta, polučuje zadovoljavajući učinak te ga značajno ne ugrožava. Naime, ukoliko osoba ne uzima lijek zato što osjeća da mu taj lijek ne pomaže, takav problem ne spada u kategoriju neadherencije, već neučinkovitosti. Isto tako, ako je pacijent prestao uzimati lijek nakon što je iskusio nuspojavu povezanu s njim, takav postupak je opravdan, a problem je, zapravo, u kategoriji nuspojava. Pacijenti ne uobičavaju uzimati lijekove koje ne razumiju i ne smatraju korisnima ili ih smatraju opasnima, a najčešći uzrok neadherencije u ovoj studiji bilo je upravo nerazumijevanje uputa (u 27% slučajeva), što upućuje na bitnu ulogu edukacije pacijenata. Nadalje, 19% ispitanika u ovoj je studiji upotrebljavalo za njih neučinkovit lijek. Ovaj podatak govori da se koncept lijeka prvog izbora ne bi smio uzimati olako budući da isti neće biti jednako učinkovit kod svih pacijenata, a također upozorava na važnost bivanja u toku s najnovijim informacijama o lijekovima. Nadalje, 26,5% pacijenata doživjelo je nuspojavu neovisnu o dozi, a 14,6% uzimalo je lijekove u previsokoj dozi. Vrlo je bitno razlučiti uzroke neželjenih učinaka budući da u prvom slučaju lijek treba ukinuti, a u drugom samo smanjiti dozu (Cipolle i sur., 2012b).

U jednoj drugoj opsežnoj i dugotrajnoj studiji provedenoj na 9.068 ispitanika tijekom 10 godina, promatrani su klinički, ekonomski i humanistički ishodi pacijenata koji su primali usluge upravljanja farmakoterapijom. Rezultati se prilično preklapaju s rezultatima ranije navedene studije u vidu udjela pacijenata kod kojih je pronađen barem jedan terapijski problem (85%), kao i pet ili više (29%). Također, usklađen je i redoslijed prvih triju kategorija s najčešćim problemima. Budući da se više od pola terapijskih problema odnosilo na potrebu za uvođenjem dodatne terapije ili prenisku dozu, autori takvo stanje poistovjećuju s literaturnim pojmom "klinička inercija", odnosno propustom uvođenja ili intenziviranja terapije u trenutku kada je to bilo potrebno. No za razliku od nuspojava, može biti potrebno više godina dok se štetne posljedice takve inercije ne manifestiraju. Zbog toga autori na kraju zaključuju da uz prisutnost ljekarnika postoji trend porasta potrošnje lijekova, no uštede u toj studiji upućuju da bi usluge upravljanja farmakoterapijom mogle smanjiti ukupne zdravstvene

troškove smanjujući broj posjeta obiteljskom liječniku i hitnoj službi te broj hospitalizacija (Oliviera i sur., 2010).

Tablica 1.1. Kategorije terapijskih problema

Vrsta terapijskog problema	Mogući uzroci terapijskog problema
Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)	Neliječeno stanje Potreba za sinergističkim djelovanjem Potreba za prevencijom
Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)	Nema medicinske indikacije Ovisnost o drogi, alkoholu ili pušenju uzrokuje problem Nefarmakološke mjere prikladnije Duplikacija terapije Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći
Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)	Neprikladan oblik lijeka Prisutna kontraindikacija Pacijentovo stanje ne reagira na lijek Lijek nije indiciran za to stanje Dostupan je učinkovitiji lijek
Preniska doza (UČINKOVITOST)	Neučinkovita doza (preniska) Potrebno dodatno praćenje (kliničkih ili laboratorijskih parametara kako bi se utvrdilo je li doza preniska) Prerijetka učestalost primjene lijeka Prekratko trajanje primjene lijeka Neispravno čuvanje lijeka Neodgovarajući put ili metoda primjene lijeka Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
Nuspojava lijeka (SIGURNOST)	Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na njegove rizične čimbenike Interakcija koja nije ovisna o dozi Neodgovarajući put ili metoda primjene lijeka Alergijska reakcija Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza i.v. primjena lijeka)
Previsoka doza (SIGURNOST)	Previsoka doza Potrebno dodatno praćenje (kliničkih ili laboratorijskih parametara kako bi se utvrdilo je li doza previsoka) Prečesta primjena lijeka Predugo trajanje primjene lijeka Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
Nedherencija (SURADLJIVOST)	Lijek nije dostupan Pacijent si ne može priuštiti lijek Pacijent zaboravlja Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek Pacijent ne razumije upute Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan

Izvor: Cipolle RJ, Morley PC, Strand LM. Drug therapy problems. U: Pharmaceutical care practice: The patient-centered approach to medication management. Weitz M, Naglieri C, urednici, New York, The McGraw-Hill Companies, 2012, str. 150-151.

1.3. Respiratorne bolesti

Europska zaklada za pluća (engl. *European lung foundation,* ELF) objavila je 2013. godine brošuru "Plućno zdravlje u Europi ‑ činjenice i brojke", koja ističe veliki značaj respiratornih bolesti. Iste su bile uzrokom šestine smrtnih slučajeva na globalnoj razini, a u Europskoj uniji (EU) od njih umire jedna od 8 osoba (http://www.europeanlung.org). Podaci iz Hrvatske također svjedoče o velikoj brojci smrtnih slučajeva povezanih s respiratornim bolestima (2663 osobe tj. 4,91%), odnosno četvrtom mjestu najčešćih uzroka smrti u 2015. godini (http://www.hzjz.hr/). No osim ljudskih gubitaka, respiratorne su bolesti i veliko ekonomsko opterećenje za zdravstveni sustav. Uz izravne troškove (primarna zdravstvena zaštita, bolnička skrb, lijekovi i kisik), postoje i neizravni troškovi koji u obzir uzimaju smanjenu produktivnost i mogući posljedični izostanak s posla ili ranije umirovljenje. Ukoliko se tome doda još i monetizirana vrijednost gubitka godina života prilagođenih invalidnosti (DALY, engl. *Disability-Adjusted Life Year*), ukupni troškovi vezani za astmu rastu na 72,2 milijarde Eura, a troškovi KOPB-a na čak 141,4 milijardu Eura, s tim da su ove vrijednosti vjerojatno značajno podcijenjene (http://www.europeanlung.org).

1.3.1. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

1.3.1.1. Definicija i osobitosti

Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (GOLD, engl. *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) u najnovijim smjernicama opisuje KOPB kao bolest definiranu postojanim respiratornim simptomima i bronhoopstrukcijom nastalom zbog abnormalnosti na razini dišnih puteva ili alveola, a koje su uzrokovane uglavnom značajnim izlaganjem štetnim česticama ili plinovima. Neke prijašnje definicije uključivale su pojmove emfizem i kronični bronhitis, no to su samo neke od karakteristika koje se mogu pojaviti kod oboljelih, zajedno ili zasebno, a njihovi udjeli variraju od osobe do osobe. Također, emfizem odnosno destrukcija stijenke alveola je, zapravo, patološki pojam koji se često nepravilno koristi kao klinički (GOLD, 2017). Kronični bronhitis je, pak, neovisan klinički entitet i može biti povezan s poticanjem ili ubrzanjem trajne bronhoopstrukcije, ali može postojati i kod osoba s normalnom spirometrijom (GOLD, 2016).

Bolest karateriziraju stabilna razdoblja te razdoblja akutnog pogoršanja simptoma (egzacerbacija) koja zahtijevaju dodatno liječenje. Okidači tih pogoršanja najčešće su virusne i/ili bakterijske infekcije. Usto, u dijela bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a uočene su

povišene vrijednosti eozinofila u sputumu ili krvi, zbog čega bi kod takvih bolesnika inhalacijski kortikosterodi mogli biti djelotvorniji no inače. Doživljene egzacerbacije povezane su s lošijom prognozom. Njihov broj unutar jedne godine najbolji je prediktor ponavljanja takvih događaja u budućnosti, a u literaturi se pojavljuje i pojam "fenotip čestog egzacerbatora" (GOLD, 2017).

1.3.1.2. Epidemiologija

Podaci o prevalenciji KOPB-a znatno variraju zbog neujednačenih definicija KOPB-a te dijagnostičkih kriterija i metoda istraživanja. Prema nekim studijama, prevalencija bi mogla biti veća kod pušača, osoba starijih od 40 godina i muškaraca iako postoje i studije koje ne nalaze razliku u prevalenciji između spolova (GOLD, 2017). KOPB je 2015. godine u svijetu odnio 3,2 milijuna života, čime je zauzeo četvrto mjesto najčešćih uzroka smrti na globalnoj razini (http://www.who.int/en/). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo mortalitet vezan isključivo za KOPB nije evidentiran, no kronične bolesti donjeg dišnog sustava (odnosno MKB šifre J40 - J47) smjestile su se na 6. mjesto rang ljestvice vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj 2015. godine (http://www.hzjz.hr/).

1.3.1.3. Etiologija

Dosadašnja saznanja o rizičnim faktorima za razvoj KOPB-a još uvijek su nedostatna. Zna se da je KOPB produkt međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika. Jedan od vodećih je duhanski dim, no KOPB razvija <50% teških pušača, što ostavlja prostor za druge moguće uzorke. Međutim, oboljeli pušači imaju veću prevalenciju simptoma, veću godišnju stopu smanjenja plućne funkcije te veću stopu mortaliteta. Što se tiče genetičke predispozicije, najpoznatiji primjer jest urođeni manjak važne antiproteaze alfa-1 antitripsina. Nadalje, iako je u prošlosti KOPB najčešće bio evidentiran kod muških osoba, novije studije pokazuju podjednaku raspodjelu među spolovima, a moguće je da navedeno proizlazi iz činjenice da su žene sve češći konzumenti cigareta. Životna dob također se dokazala bitnim pokazateljem, no nejasno je je li sama po sebi ili indirektno radi dulje izloženosti ostalim čimbenicima rizika. Pored toga, raste broj dokaza o štetnosti unutarnjeg zagađenja zraka u slabo provjetravanom prostoru (npr. upotrebom kamina ili štednjaka na drva), a pretpostavlja se i da atmosferska onečišćenja imaju ulogu. Mogući faktori su i lošiji socioekonomski status, konzumacija marihuane, mala porođajna masa te infekcije u djetinjstvu (GOLD, 2017).

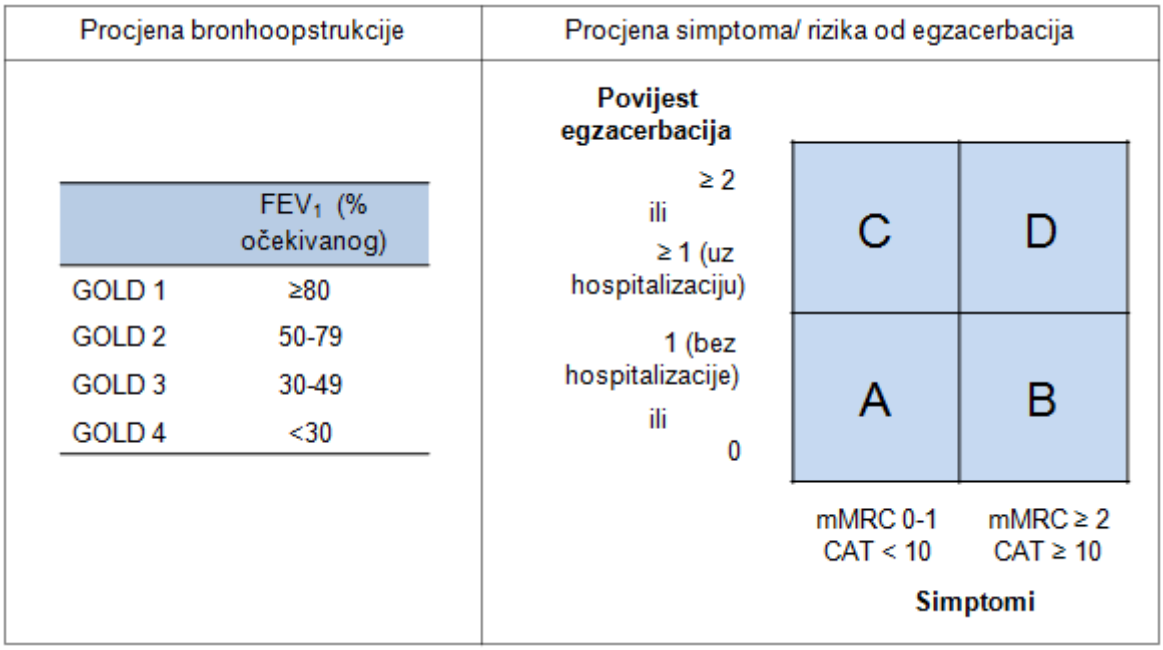
1.3.1.4. Patofiziologija

KOPB je karakteriziran kroničnom upalom i posljedičnim strukturnim promjenama. Dominirajuće upalne stanice su neutrofili, makrofagi i T-limfociti (pretežito citotoksični T_C te pomagački T_H1 i T_H17), a u nekim slučajevima i eozinofili u kombinaciji s pomagačkim T_H2 limfocitima. U podlozi neprimjereno pojačanog upalnog odgovora može biti genetika, oksidativni stres te smanjen omjer antiproteaza i proteaza, a zbog posljednjeg dolazi do destrukcije vezivnog tkiva te razaranja stijenki alveola (GOLD, 2017). Bronhoopstrukcija je posljedica bronhospazma, edema i upale mukoze, hipersekrecije sluzi te hiperplazije i hipertrofije glatkih mišića na razini dišnih puteva, a povezana je sa smanjenjem plućne funkcije koje nije potpuno reverzibilno (Nakawah i sur., 2013). Zbog bronhoopstrukcije dolazi do hiperinflacije i abnormalnosti u izmjeni plinova. Važno je spomenuti i postojanje mnogih komorbiditeta pridruženih KOPB-u (bilo kao posljedica bolesti, bilo neovisno o njoj), koji mogu utjecati na kvalitetu života, hospitalizacije i mortalitet. Neki od njih su kardiovaskularne bolesti, disfunkcija skeletnih mišića, osteoporoza, depresija i rak pluća (GOLD, 2017; Matanić i sur., 2009).

1.3.1.5. Dijagnoza i klasifikacija KOPB-a

Kod svih pacijenata koji su bili izloženi rizičnim faktorima i/ili imaju simptome zaduhe, kroničnog kašlja ili hipersekrecije sluzi, potrebno je učiniti spirometrijsko mjerenje kako bi se utvrdila bronhoopstrukcija. Za potvrdu dijagnoze najčešće se kao kriterij uzima vrijednost omjera FEV_1/FVC (Tiffeneauov indeks) nakon primjene bronhodilatora koja bi trebala biti manja od 0,70. FEV_1 označava forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi, a FVC forsirani vitalni kapacitet. Intenzitet bronhoopstrukcije klasificira se u četiri kategorije, prikazane na slici 1.1. Što se tiče procjene simptoma, neki od upitnika koji se koriste za tu svrhu su CAT (*COPD Assessment Test*) i mMRC upitnik (*Modified British Medical Research Council Questionnaire*). Iznos CAT < 10 označava manje simptoma, a CAT ≥ 10 više. Na isti način, mMRC = 0-1 predočava blažu dispneju, dok mMRC ≥ 2 predstavlja težu. Rizik egzacerbacija temelji se na povijesti egzacerbacija u protekloj godini. Odsutnost ili samo jedna egzacerbacija predstavljaju nizak rizik, a dvije ili više njih visok, dok već i jedna hospitalizacija prouzrokovana egzacerbacijom upućuje na visok rizik. Novitet je u GOLD smjernicama iz 2017. godine promijenjeni alat za procjenu ABCD skupina. Naime, FEV_1 se pokazao dobrim prediktorom mortaliteta i drugih ishoda na razini populacije, no na

individualnoj razini gubi značaj. Zbog toga se sada za ABCD procjenu koriste samo podaci o težini simptoma i riziku egzacerbacija omogućujući bolje usmjeravanje terapije (GOLD, 2017).



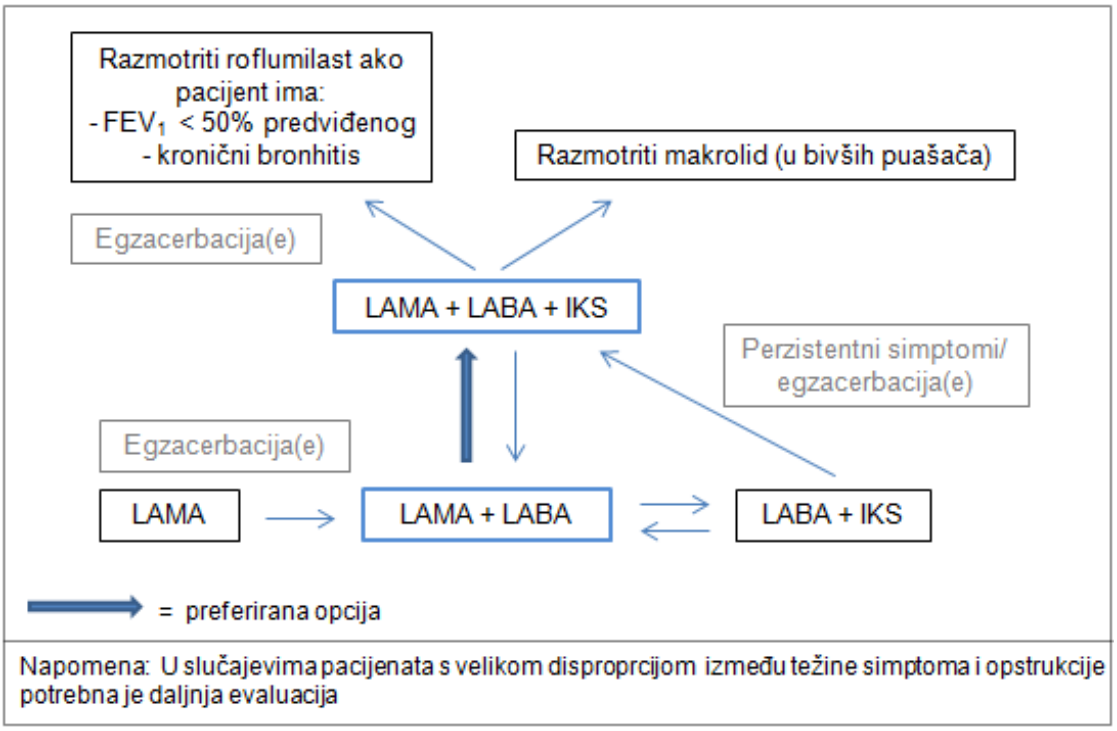
Slika 1.1. Klasifikacija bronhoopstrukcije i unaprijeđeni alat za procjenu ABCD skupina

Izvor: GOLD. Globalna strategija za dijagnozu, liječenje i prevenciju kronične opstruktivne plućne bolesti, 2017., http://goldcopd.org/

1.3.1.6. Farmakoterapija stabilnog KOPB-a

Iako bolesnici s KOPB-om često upotrebljavaju inhalacijske kortikosteroide (IKS), postoje tvrdnje prema kojima je njihova korist precjenjena zbog metodoloških ograničenja u brojnim istraživanjima, a s druge strane, poznato je da uzrokuju brojne nuspojave, osobito tešku pneumoniju koja često završava smrću. Slijedom toga, važno je ograničiti njihovu primjenu na one pacijente kod kojih bi korist mogla postojati. Takvima su se, zasad, pokazali pacijenti s eozinofilnom upalom prisutnom u iskašljaju, no potrebni su bolji i brojniji markeri koristi. Prema autorima je zbog svega navedenog, u svih pacijenata s KOPB-om bez astmatske komponente, preferirana upotreba dugodjelujućih bronhodilatatora bez IKS-a (Ernst i sur., 2015). Za razliku od prijašnjih GOLD smjernica u kojima su postojale preporuke samo za početno liječenje, najnovije smjernice donose konkretne preporuke o eskalaciji i deeskalaciji terapije, ovisno o doživljenim simptomima i egzacerbacijama. Pacijenti skupine A trebali bi započeti liječenje bronhodilatatorom. Ako se radi o samo povremenoj zadusi, može se ponuditi kratkodjelujući bronhodilatator, u suprotnom se preferira superiorniji

dugodjelujući. Nakon sljedeće procjene terapiju treba nastaviti, ukinuti ili zamijeniti drugom bronhodilatatorskom skupinom, ovisno o dotadašnjem učinku. Terapija bolesnika u skupini B započinje se nekom vrstom dugodjelujućeg bronhodilatatora - dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora (LAMA) ili dugodjelujući β_2-agonisti (LABA), a ukoliko simptomi ostanu postojani, terapija eskalira u kombinaciju LAMA+LABA. No u slučaju teške zaduhe takva se kombinacija može dati odmah u startu. Nadalje, u C skupini počinje se LAMA monoterapijom budući da se u toj grupaciji pokazala djelotvornijom od LABA u prevenciji egzacerbacija. Po potrebi se prelazi na kombinaciju LAMA+LABA, a kombinacija LABA+IKS (inhalacijski kortikosteroidi) ostavljena je tek kao rezerva zbog već spomenutog rizika pneumonije. Najsloženija je D skupina bolesnika, pa je prikazana grafički na slici 1.2. Međutim, treba još napomenuti da ukoliko se trojna inhalacijska terapija pokaže neuspješnom, jedna od preporuka je i ukidanje IKS-a. Isto tako, naglašeno je da su ove preporuke utemeljene na podacima o sigurnosti i učinkovitosti, a da eskalacija nije sustavno testirana. Za deeskalaciju su podaci ograničeni na IKS, a za preporuke skupine C i D manjkaju direktni dokazi. Stoga će s vremenom trebati provesti reevaluaciju ovih preporuka. Uz sve navedeno, ne smije se zanemariti ključnu ulogu liječenja ovisnosti o cigaretama budući da je pokazalo veliki kapacitet modifikacije progresije bolesti, a i cijepljenje protiv pneumokoka i gripe pokazalo se korisnim (GOLD, 2017).



Slika 1.2. Farmakoterapija D skupine bolesnika s KOPB-om

Izvor: GOLD. Globalna strategija za dijagnozu, liječenje i prevenciju kronične opstruktivne plućne bolesti, 2017., http://goldcopd.org/

1.3.2. Astma

1.3.2.1. Definicija i stupanj kontrole astme

Globalna strategija za liječenje i prevenciju astme od strane GINA-e (engl. *Global Initiative for Asthma*) iz 2016. godine definira astmu kao heterogenu bolest u čijoj je pozadini kronična upala. Nadalje, ona uključuje bronhoopstrukciju te simptome poput piskanja u dišnim putevima, nedostatka zraka, kašlja i pritiska u prsima, s naglaskom na varijabilnosti obiju spomenutih odrednica. Za optimalno liječnje potrebna je procjena stupnja kontrole astme prije i tijekom liječenja. Pod kontrolom astme razumijeva se kontrola simptoma i rizika od budućih štetnih ishoda poput egzacerbacija, trajne bronhoopstrukcije i nuspojava. Postoji nekoliko alata za procjenu kontrole simptoma, a jedan jednostavni, za probir pacijenata s potrebom detaljnije procjene, nalazi se u tablici 1.2. (GINA, 2016).

Tablica 1.2. Alat za procjenu kontrole simptoma astme predložen od strane GINA-e

Je li u protekla 4 tjedna pacijent/ica imao/la:		Kontrola simptoma astme		
		Dobra kontrola	Djelomična kontrola	Nema kontrole
		Potvrdni odgovori		
• dnevne simptome >2 x tjedno?	DA NE	nijedan	1 - 2	3 - 4
• ograničenje aktivnosti* zbog astme?	DA NE			
• buđenje noću zbog astme?	DA NE			
• potrebu za simptomatskim lijekovima >2 xtjedno?	DA NE			

* Ovdje se ne ubraja upotreba prije fizičke aktivnosti

Izvor: GINA. Globalna strategija za liječenje i prevenciju astme, 2016., http://ginasthma.org/

Ako je osoba ikada bila hospitalizirana zbog astme na odjelu intenzivne skrbi ili je u protekloj godini hospitalizirana zbog jedne ili više teških egzacerbacija, ima povišen rizik od ponovne egzacerbacije. Postoje i promjenjivi uzročnici takvog rizika, a to su loša kontrola simptoma, pušenje, nizak FEV_1 (naročito <60% očekivanog), kao i slaba adherencija, loša inhalacijska tehnika, komorbiditeti (npr. pretilost, rinosinusitis) te nedostatak IKS-a u terapiji. Posljednje navedeno može povisiti rizik trajne bronhoopstrukcije, a ista svojstva pripisuju se i duhanskom dimu te kroničnoj hipersekreciji sluzi. Nadalje, česta uporaba oralnih korikosteroida (OKS) i visoke doze potentnih IKS-a predstavljaju rizik za pojavu sistemskih nuspojava, dok je loša inhalacijska tehnika rizik za pojavu lokalnih nuspojava (GINA, 2016).

1.3.2.2. Epidemiologija

U epidemiološkim studijama prevalencije astme poteškoće predstavljaju nepraktičnost primjene markera poput bronhalne hiperreaktivnosti, te se stoga podaci temelje na simptomima poput piskanja i na dijagnozama liječnika. Prema tome, nepodudarnosti proizlaze iz drugačijeg doživljaja simptoma od strane oboljelih te različitih dijagnostičkih kriterija i neujednačene terminologije u različitim dijelovima svijeta. Dodatno, u starijih ljudi teže je razlučiti simptome astme i KOPB-a. Zbog toga je problematično uspoređivati prevalenciju zabilježenu na različitim područjima te ona na globalnoj razini varira od 1 do 18% (GINA, 2016; Genuneit i sur., 2013). No, prema nekim procjenama od astme je oboljelo više od 358 milijuna ljudi širom svijeta (Vos i sur., 2016), od čega godišnje umire gotovo 400 tisuća ljudi (Wang i sur., 2016).

1.3.2.3. Etiologija

Dopuna GINA smjernica iz 2015. godine razlikuje domaćinske i okolinske rizične faktore. Prve čine genetsko naslijeđe, spol i pretilost. Genetska predispozicija povezana je s pojačanom proizvodnjom imunoglobulina E (IgE), zatim s hiperreaktivnošću dišnih puteva te poremećenim omjerom pomagačkih limfocita T_H1 i T_H2. Što se tiče spola, u djetinjstvu je prevalencija astme veća kod dječaka dok tijekom i nakon puberteta prevladava kod ženskih osoba. Primijećena je značajnija učestalost astme u pretilih, moguće zbog pratećeg proupalnog stanja ili komorbiditeta. Vanjski čimbenici uključuju alergene i izloženost iritansima u sklopu radnog mjesta (npr. brašnu, sredstvima za čišćenje, bojama). Postoji i higijenska hipoteza prema kojoj je protektivni učinak dobiven većim rizikom od infekcije u ranom djetinjstvu (djeca u brojnijim obiteljima te ona koja pohađaju vrtić). Okolinski mikrobiom također je važan - carski rez te neke vrste virusa povezani su s većim, a život u ruralnim područjima s manjim rizikom razvoja astme. Nadalje, pušenje majke u trudnoći, postnatalno pasivno pušenje i prehrana dojenčadi sojinim ili neobrađenim kravljim mlijekom uzrokuju simptome astme u djece (GINA, 2015).

1.3.2.4. Patofiziologija

Sužavanje dišnih puteva događa se zbog nekoliko razloga. Upalom nastaju bronhokonstriktorni medijatori, a mogu se i senzitizirati neuroni te pojačano lučiti neuropeptide, zbog čega dolazi do kontrakcije hiperreaktivnih glatkih mišića, što je

reverzibilno i dobro odgovara na bronhodilatatore. Nasuprot tome, hiperplazija i hipertrofija istih mišića, zajedno s fibrozom i pojačanom angiogenezom, dovode do zadebljanja stijenki dišnih puteva koje nije potpuno reverzibilino. Uz to, upalom potaknuto povećanje mikrovaskularne permeabilnosti izaziva edem dišnih puteva, a povišen broj vrčastih stanica i povećanje submukoznih žlijezda uzrokuju hipersekreciju sluzi. U kroničnoj upali na kompleksan način međudjeluju različite vrste stanica, a najčešće se za astmu vezuje infiltracija eozinofilima stimulirana pomagačkim T_H2 stanicama (putem interleukina 5 (IL-5)) i aktivacija mast stanica (putem imunoglubulina E (IgE)) (GINA, 2015).

1.3.2.5. Fenotipovi astme

Tijekom godina raste spoznaja da astma nije jednostavna bolest, već skupina fenotipova s razlikama u kliničkoj slici, okidačima bolesti i upalnim biljezima. Po endotipu (mehanizmu nastanka fenotipa), astma bi se mogla podijeliti na astmu povezanu s T_H2 stanicama i astmu neovisnu o istim. Unatoč postojećim pokušajima definiranja podtipova astme, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se definicije i pripadajući biomarkeri usavršili i omogućili bolje predviđanje individualnog terapijskog odgovora. Fenotipovi proizašli iz T_H2 neovisnog endotipa su astma s početkom u ranijoj dobi, astma s početkom u kasnijoj dobi te fizičkim naporom uzrokovana astma. Većina ljudi zadobije astmu u ranoj dobi. Takav oblik najčešće ima alergijsku komponentu i povezan je s atopijskim bolestima, a pokazuje dobar odgovor na kortikosteroide. Kod astmatičara oboljelih u kasnijoj dobi uočena poveznica jest perzistentna eozinofilija (≥2% eozinofila u sputumu) relativno otporna na korikosteriode, no primjena anti-IL-5 protutijela pokazala se učinkovitom. Osim toga, u sputumu se mogu naći i neutrofili, a česta je prisutnost sinusitisa ili nazalnih polipa. Alergijska je pak komponenta manja, što upućuje na moguću interakciju T_H2 posredovane imunosti i drugih imunoloških puteva. Ovaj fenotip ima i svoj podfenotip tj. AERD odnosno aspirinom induciranu respiratornu bolest (što vrijedi i za ostale COX-1 inhibitore), a vjerojatno je povezan s promjenom gena koja vodi povećanoj produkciji leukotriena, zbog čega je u ovom slučaju terapija modifikatorima leukotriena dobar izbor. Treći T_H2 fenotip dovodi do smanjenja FEV_1 za 10-15% pri naporu, a upalna podloga, biomarkeri i genetički faktori manje su poznati, ali spominje se povezanost s mast stanicama i njihovim medijatorima. O fenotipovima neovisnim o T_H2 stanicama također se manje zna, a neki od njih su astma povezana s debljinom, neutrofilična astma te neupalni fenotip astme (Wenzel, 2012).

1.3.2.6. Dijagnoza

Budući da simptomi astme nisu specifični, a jedan su od dijagnostičkih kriterija, treba obratiti pozornost i na neke karakteristike tih simptoma (pogoršavanje noću i rano ujutro, tjelovježbom, alergenima, hladnim zrakom ili virusnim infekcijama), broj simptoma (najčešće se pojavljuje više od jednog iako postoji i varijanta astme u kojoj je prisutan samo kašalj) te varijacije simptoma (unutar jednog dana, između nekoliko dana i sezonski). Za uspostavljanje dijagnoze nužno je na početku spirometrijom potvrditi bronhoopstrukciju, a zatim pratiti daljnju varijabilnost plućne funkcije mjerenjem FEV_1 ili PEF, odnosno vršnog ekspiratornog protoka (engl. *peak expiratory flow*) koji je, doduše, manje pouzdan parametar. Neki od dijagnostičkih testova varijabilnosti su test reverzibilnosti bronhoopstrukcije (određeni porast FEV_1 vrijednosti nakon uzimanja kratkodjelujućeg bronhodilatatora ili četiri tjedna primjene IKS-a), bronhoprovokacijski test udisanjem npr. metakolina ili histamina za potvrdu hiperreaktivnosti i testiranje u naporu (GINA, 2016; Plavec i sur., 2011).

1.3.2.7. Strategija za farmakoterapiju astme

Lijekovi za astmu grupiraju se u nekoliko skupina. Za dugotrajnu kontrolu bolesti upotrebljavaju se temeljni lijekovi koji djeluju protuupalno, kontroliraju simptome i smanjuju rizik egzacerbacija i smanjenja plućne funkcije, a uzimaju se svakodnevno neovisno o simptomima. Simptomatski lijekovi uzimaju se samo prema potrebi, u slučaju pojave simptoma, pogoršanja bolesti ili prije planirane fizičke aktivnosti (iznimka je kombinacija IKS+formoterol). Dodatna terapija priključuje se ostaloj terapiji u bolesnika s nekontroliranom teškom astmom unatoč optimalnoj farmakoterapiji i utjecaju na ranije spomenute promjenjive rizične faktore. U cilju postizanja kontrole astme pacijent bi trebao biti uključen u cikluse procjene stanja, propisane terapije i odgovora na istu. Prema GINA smjernicama definirano je pet stupnjeva liječenja astme. Ako bolest nije dobro kontrolirana, a isključe se faktori poput neadherencije, nepravilne upotrebe inhalera, stalne izloženosti okidačima astme i pogrešne dijagnoze, valja razmotriti prelazak na viši stupanj terapije (engl. *step up*). Ako je pak plućna funkcija stabilna, a bolest pod kontrolom dva do tri mjeseca, terapija se može pokušati postupno reducirati (engl. *step down*) zbog mogućnosti održavanja kontrole, a pritom smanjenja nuspojava i troškova (GINA, 2016).

U pacijenata prvog stupnja preferira se monoterapija kratkodjelujućim β_2-agonistima (SABA) po potrebi. Takvi pacijenti imaju dnevne simptome rjeđe od dva puta mjesečno i

kratkog trajanja, bez buđenja noću i s normalnom plućnom funkcijom. Ukoliko imaju barem jedan rizični faktor za egzacerbacije, mogu se dodati niske doze IKS-a. Moguće alternative za SABA su ipratropij, oralni SABA i kratkodjelujući teofilin, no nisu preporučljivi za rutinsku primjenu. Također, upozorava se da upotreba formoterola kao simptomatske terapije bez prisustva IKS može povećati rizik egzacerbacije, stoga se ne preporučuje. Za stupanj 2 po GINA smjernicama kao preferirana opcija navodi se niska doza IKS-a uz SABA po potrebi. Iako manje učinkoviti, antagonisti leukotrienskih receptora (LTRA) mogu poslužiti kao zamjena za IKS u pacijenata koji ih ne podnose dobro, ne mogu ih inhalirati ili imaju alergijski rinitis. Alternative koje se ne preporučuju za rutinsku upotrebu su niske doze teofilina sporog otpuštanja i kromoni. Terapiju izbora trećeg stupnja u odraslih i adolescenata čini kombinacija niske doze IKS-a i LABA te SABA po potrebi. Također, prvi izbor može biti i kombinacija niske doze nekog IKS-a i formoterola bez SABA, koja se koristi i kao temeljna i kao simptomatska terapija budući da formoterol ima brzi početak djelovanja. U djece starosti 6-11 godina povećanje doze IKS-a na srednju uz SABA-u po potrebi pokazalo se učinkovitijim od dodatka LABA-e te predstavlja prvi izbor. Manje učinkovita alternativa za odrasle i adolescente je dodatak LTRA ili niske doze teofilina produljenog oslobađanja niskoj dozi IKS-a uz SABA po potrebi (GINA, 2016).

Za bolesnike četvrtog stupnja dvije su opcije prvog izbora. Kombinacija srednje doze IKS-a i LABA sa SABA po potrebi ili, kao u trećem stupnju, niska doza IKS-a s formoterolom kao temeljna i simptomatska terapija (ova opcija ima prednost ako je osoba doživjela jednu ili više egzacerbacija u prethodnoj godini). Starijima od 12 godina s povijesti egzacerbacija terapiji prvog izbora može se dodati tiotropij. Sve ostale opcije uključuju simptomatsku upotrebu SABA, a za kontrolu bolesti može se dodati LTRA ili niska doza teofilina sporog otpuštanja srednjoj/visokoj dozi IKS-a. Ako ni nakon toga bolest nije kontrolirana, moguća je upotreba visoke doza IKS-a uz LABA (ograničena na 3-6 mjeseci zbog nuspojava). Ukoliko terapija četvrtog stupnja nije uspješna, preporučljivo je uputiti pacijenta specijalistu, a mogući su dodaci lijekova postojećoj terapiji (peti stupanj). To može biti tiotropij, omalizumab (protutijelo na IgE) kod alergijske astme, mepolizumab (protutijelo na IL-5) kod osoba s ≥12 godina i teškom eozinofilnom astmom, te niska doza oralnih kortikosteroida (GINA, 2016). U tablici 1.3. prikazan je slikoviti prikaz stupnjevitog liječenja astme.

Tablica 1.3. Stupnjeviti pristup liječenju astme

STUPANJ	Simptomatska terapija	Temeljna terapija	
		Preferirana opcija	Ostale opcije
1	Po potrebi SABA		Razmotriti IKS (niska doza)
2		IKS (niska doza)	- LTRA - niska doza teofilina*
3	Po potrebi SABA ili IKS (niska doza) + formoterol#	IKS (niska doza) + LABA**	- IKS (srednja/visoka doza) - IKS (niska doza) + LTRA (ili + teofilin*)
4		IKS (srednja/visoka doza) + LABA	- Dodatak tiotropija*† - IKS (visoka doza) + LTRA (ili + teofilin*)
5		Razmotriti dodatnu terapiju (npr. tiotropij*†, omalizumab, mepolizumab*)	- Dodatak oralnih kortikosteroida (OKS)

*Ne u djece mlađe od 12 godina

**U djece starosti 6-11 godina preferirana opcija za stupanj 3 je IKS (srednja doza)

IKS (niska doza) + formoterol primjenjuje se kao simptomatska terapija u pacijenata kojima je temeljna terapija budezonid ili beklometazon (niska doza) + formoterol

† Tiotropij u obliku otopine inhalata je dodatna terapija za pacijente s egzacerbacijama u povijesti; nije indiciran u djece mlađe od 12 godina

Izvor: GINA. Globalna strategija za liječenje i prevenciju astme, 2016., http://ginasthma.org/

1.3.3. Sindrom preklapanja astme i KOPB-a (ACOS)

Definiciju sindroma preklapanja astme i KOPB-a nije moguće sasvim točno utvrditi zbog oskudnosti dokaza o pripadajućim kliničkim fenotipovima i mehanizmima nastanka. Ipak, zbog mogućnosti upotrebe u kliničkoj praksi, predložen je opis tog sindroma temeljen na dosadašnjoj literaturi i zajedničkom konsenzusu. Prema njemu, ACOS obilježava postojana bronhoopstrukcija te dio značajki koji se obično vežu za astmu, a dio značajki koji su obično pridruženi KOPB-u. Nakon spoznaje o postojanju kronične bolesti dišnih puteva, drugi korak sastoji se od povezivanja značajki pacijentove bolesti s astmom ili KOPB-om (Tablica 1.3.) i njihove kvantitativne usporedbe (GINA, 2016).

Nedostatak neke od značajki ne isključuje odgovarajuću bolest (na primjer, postoji i nealergijski tip astme, a alergije su česte u populaciji, pa se tako mogu naći i u pacijenata s KOPB-om). Ukoliko tri i više značajki idu u korist jedne od bolesti, vrlo vjerojatno se radi o toj bolesti, a ako je podjednak broj značajki na objema stranama, treba razmotriti dijagnozu

ACOS-a. Treći korak je provođenje spirometrije, a s ACOS-om se često povezuje opstrukcija koja nije potpuno reverzibilna, ali mogu postojati njene varijacije. Ako se na kraju doista utvrdi dijagnoza ACOS-a, preporučuje se prvo usmjeriti terapiju na liječenje astme (dok se ne provedu dodatne pretrage) zbog ključne uloge IKS-a u toj bolesti. Naime, ako čak i blagi simptomi (u odnosu na one u umjerenom ili teškom KOPB-u) ostanu nekontrolirani, to bi moglo predstavljati izraziti rizik po život opasne egzacerbacije. Inhalacijskim kortikosteroidima obično se treba dodati LAMA i/ili LABA. Također, ako su prisutne značajke astme, preporučuje se izbjegavati monoterapiju dugodjelujućim bronhodilatatorom (GINA, 2016).

Tablica 1.4. Značajke astme i KOPB-a

Značajka	**Astma**	**KOPB**
Vrijeme nastupa bolesti	□ Prije 20. godine	□ Nakon 40. godine
Obrazac simptoma	□ Varijacije unutar minuta, sati i dana	□ Postojani unatoč liječenju
	□ Pogoršanje tijekom noći/ranog jutra	□ Postoje bolji i lošiji dani, ali dnevni simptomi i zaduha u naporu uvijek su prisutni
	□ Okidači: tjelesna aktivnost, raspoloženje (npr. smijeh), prašina, izlaganje alergenima	□ Kronični kašalj i iskašljavanje prethodili su pojavi zaduhe, neovisno o okidačima
Plućna funkcija	□ Dokumentirana varijabilnost bronhoopstrukcije (spirometrija ili PEF)	□ Dokumentirana postojana bronhoopstrukcija (FEV_1/FVC <70 nakon primjene BD)
Plućna funkcija u periodu između pojave simptoma	□ Normalna	□ Abnormalna
Osobna/ obiteljska povijest	□ Prethodna dijagnoza astme	□ Prethodna dijagnoza KOPB-a/ kroničnog bronhitisa/ emfizema
	□ Obiteljska povijest astme ili alergijskih bolesti	□ Značajna izloženost rizičnim faktorima (npr. duhanskom dimu, izgaranju biogoriva)
Vremenski tijek	□ Nema pogoršanja simptoma s vremenom. Varijacije su sezonske ili iz godine u godinu	□ Simptomi se s vremenom polako pogoršavaju (progresivni tijek bolesti)
	□ Stanje se može poboljšati spontano ili postoji odgovor na primjenu BD (akutni) ili IKS (nekoliko tjedana)	□ Brzodjelujući BD pružaju samo kratkotrajno olakšanje
RTG pluća	□ Uredan nalaz	□ Teška hiperinflacija

PEF - vršni ekspiratorni protok, FEV_1 - forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi, FVC - forsirani vitalni kapacitet, BD - bronhodilatatori, IKS- inhalacijski kortikosteroidi

Izvor: GINA. Globalna strategija za liječenje i prevenciju astme, 2016., http://ginasthma.org/

1.3.4. Terapijski problemi bolesnika s astmom i KOPB-om

U studiji koja je uključivala 44 pacijenta s astmom i 37 s KOPB-om dokumentirani su terapijski problemi prema PCNE (engl. *Pharmaceutical Care Network Europe*) kategorizaciji (Apikoglu-Rabus i sur., 2016). Najveći je broj problema u objema skupinama bolesnika bio uzrokovam pacijentovim zaboravljanjem uzimanja lijeka. Samo je 10% ispitanika bilo na najvećem stupnju adherencije, a u razgovorima je primijećeno da većini pacijenata nije bila poznata svrha lijekova, odnosno radi li se o preventivnim ili simptomatskim lijekovima i koja je njihova važnost. Zbog toga ne čudi da je sljedeći najučestaliji uzrok problema bilo subdoziranje, posebno inhalacijskim kortikosteroidima i ostalim lijekovima za dugoročnu kontrolu. Uzrok problema pod nazivom "pacijent ne može uzeti lijek kako je propisano" bio je kod pacijenata s astmom treći najčešći, a kod pacijenata s KOPB-om drugi najčešći uzrok. Drugim riječima, iako je ispitanicima terapija bila prikladno propisana, glavni uzrok izostanka kontrole bolesti bila je neadherencija tj. nerazumijevanje terapije i loša inhalacijska tehnika (Apikoglu-Rabus i sur., 2016).

Detoni i sur. (2016) fokusirali su se samo na pacijente oboljele od KOPB-a te kod 79,5% njih uočili terapijske probleme. Kategorije s ukupno najviše problema bile su "potreba za uvođenjem dodatne terapije" i "nepotrebna terapija", a uz KOPB najčešće su se vezali problemi u kategoriji "nuspojave" (od kojih je načešća bila oralna kandidijaza) i "nepotrebna terapija" (česte duplikacije inhalacijskih kortikosteroida s povećanim rizikom pneumonije).

U Hrvatskoj je provedena studija na 50 pacijenata s astmom u kojoj, doduše nije upotrebljavana kategorizacija terapijskih problema, ali mogu se uočiti problematični trendovi. Primjerice, 24% ispitanika u terapiji nije imalo kratkodjelujući bronhodilatator, što je u suprotnosti sa smjernicama. Četrdeset posto ispitanika u nekom je trenutku uočilo nuspojavu povezanu s terapijom za astmu (najčešće promuklost i oralnu kandidijazu). Na kraju, 42% ispitanika nepravilno je upotrebljavalo inhaler (Cokarić i sur., 2016).

Iz rezultata navedenih studija razvidan je relativno visok udio terapijskih problema u ove skupine bolesnika te se nameće potreba za aktivnijim uključivanjem zdravstvenih radnika, napose ljekarnika, u njihovo sprečavanje i rješavanje.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Astma i KOPB vrlo su aktualne bolesti, ne samo zbog svoje velike prevalencije (astma) i mortaliteta (KOPB), već i zbog činjenice da postoji stalan porast saznanja o njihovoj prirodi i liječenju, kao i kompleksnim slučajevima u kojima se preklapaju. Nadalje, svjetska zdravstvena organizacija procijenila je da više od polovice lijekova nije prikladno propisano ili izdano, a polovica pacijenata ne uzima svoju terapiju pravilno (http://www.who.int/). To upućuje na potrebu za aktivnijim uključivanjem ljekarnika u proces skrbi za oboljele od astme i KOPB-a. Premda su brojne studije demonstrirale dobrobit ljekarnikovog interveniranja i skrbi za pacijente s astmom i KOPB-om (Mangiapane i sur., 2005; Ottenbros, 2013; Wei i sur, 2014; Jarab i sur., 2014), rijetke su identificirale konkretne terapijske probleme u ove skupine bolesnika.

Stoga je cilj ovog rada bio utvrditi učestalost i vrstu terapijskih problema pri otpustu hospitaliziranih bolesnika koji boluju od astme i KOPB-a.

3. MATERIJALI I METODE

Ovaj rad dio je projekta provedenog u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu, a podaci u nastavku odnose se samo na dio obrađivan u ovome radu, odnosno na pacijente s astmom i KOPB-om. Retrospektivno opservacijsko istraživanje provedeno je u razdoblju od 13.listopada 2014. do 21.travnja 2016., i to na odjelima Klinike za unutarnje bolesti: odjeli pulmologije, kardiologije, endokrinologije, nefrologije i gastroenterologije.

U ispitivanju je sudjelovalo ukupno 60 pacijenata, a u konačnici je u analizu uključeno 55 ispitanika. Kriteriji za uključivanje bili su 1) postavljena dijagnoza astme, KOPB-a ili ACOS-a, 2) barem jedan lijek u terapiji prilikom otpusta iz bolnice te 3) potpisani Informirani pristanak. Isključeno je petero bolesnika - dvoje koji su bili vođeni pod dijagnozom KOPB-a, no u ostatku otpusnog pisma navodio se samo kronični bronhitis u prošlosti, a u terapiji nisu bili navedeni lijekovi ATK oznake R; dvoje kojima je anamnestičkom greškom upisana pogrešna dijagnoza, te pacijentica koja je u međuvremenu preminula na odjelu intenzivne skrbi.

Podaci su bili prikupljani od strane farmaceuta i njihovih suradnika u razgovoru s ispitanicima (po potrebi s članom obitelji ili skrbnikom) te uvidom u medicinsku dokumentaciju bolničkog informacijskog sustava (BIS). Prikupljeni podaci uključuju demografske podatke, terapiju pacijenata (prije, tijekom i dva mjeseca nakon hospitalizacije), komorbiditete i ostale anamnestičke podatke (alergije, nuspojave, životne navike i adherenciju procijenjenu pomoću MMAS-8 skale), pismene zaključke liječnika nakon konzilijarne i/ili specijalističke obrade te relevantne laboratorijske i druge nalaze. Potrebno je napomenuti i da pacijenti nisu ispunjavali CAT ili mMMRC upitnik tijekom hospitalizacije, stoga sa sigurnošću nije bilo moguće svrstati KOPB bolesnike u ABCD skupine. Pri procjeni ispitanika koristilo se podacima o sadašnjim i prošlim egzacerbacijama te nestandardiziranim podacima poput naznake liječnika o kašlju, pojačanom umaranju pri manjim naporima i sl., i FEV_1 vrijednostima.

Alat za definiranje terapijskih problema bio je popis terapijskih problema i njihovih uzroka preuzet od Cipollea i suradnika (Tablica 1.1.). Interakcije lijekova proučavane su putem programa Lexi-Interact, a u analizu su uključene X i D interakcije jer su smatrane klinički najznačajnijima. Također, Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava izdalo je odobrenje za provedbu ovog istraživanja.

3.1. Obrada podataka

Podaci su obrađeni u programu Microsoft Excell 2007. Za prikaz općih karakteristika ispitanika te učestalosti terapijskih problema i interakcija rabila se deskriptivna statistika. Podaci su opisivani rasponom, aritmetičkom sredinom, korigiranom standardnom devijacijom te apsolutnom i relativnom frekvencijom.

4. REZULTATI

4.1. Opće karakteristike ispitanika

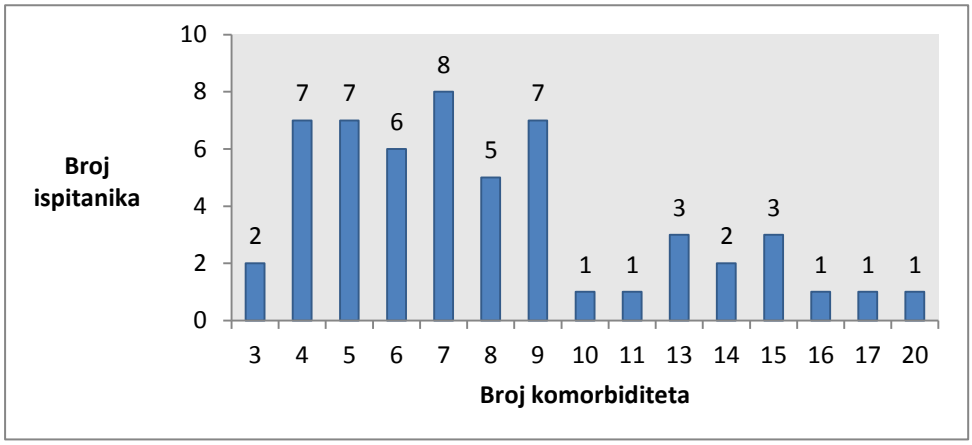
Ukupno je 55 ispitanika bilo uključeno u ispitivanje, a više od polovice činili su muškarci (n=31; 56,4%). Raspon godina kretao se od 30 do 82 godine, no prosječna dob iznosila je 66,0 ± 10,7 godine, odnosno 65,5% ispitanika bilo je starije životne dobi. Nadalje, 38,2% ispitanika u prošlosti je konzumiralo cigarete, a 27,3% pacijenata bili su pušači u trenutku hospitalizacije. Detaljan prikaz općih karakteristika bolesnika nalazi se u tablici 4.1.

Tablica 4.1. Opće karakteristike ispitanika

		Ukupno	KOPB	Astma	ACOS
		Broj (postotak) ispitanika			
		N = 55	n = 42	n = 10	n = 3
Spol	Muškarci	31 (56,4)	27 (64,3)	2 (20,0)	2 (66,7)
	Žene	24 (43,6)	15 (35,7)	8 (80,0)	1 (33,3)
Životna dob (godine)	<40	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
	40-49	5 (9,1)	2 (4,8)	3 (30,0)	0 (0,0)
	50-59	6 (10,9)	4 (9,5)	1 (10,0)	1 (33,3)
	60-69	19 (34,6)	15 (35,7)	3 (30,0)	1 (33,3)
	70-79	18 (32,7)	15 (35,7)	2 (20,0)	1 (33,3)
	≥80	6 (10,9)	6 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Broj komorbiditeta	1-4	9 (16,4)	8 (19,1)	1 (10,0)	0 (0,0)
	5-9	33 (60,0)	25 (59,5)	6 (60,0)	2 (66,7)
	10-14	7 (12,7)	6 (14,3)	1 (10,0)	0 (0,0)
	15-20	6 (10,9)	3 (7,1)	2 (20,0)	1 (33,3)
Broj lijekova	1-4	2 (3,6)	1 (2,4)	1 (10,0)	0 (0,0)
	5-9	22 (40,0)	17 (40,5)	4 (40,0)	1 (33,3)
	10-14	25 (45,5)	20 (47,6)	3 (30,0)	2 (66,7)
	15-20	6 (10,9)	4 (9,5)	2 (20,0)	0 (00,0)
Odjel hospitalizacije					
Pulmologija		29 (52,7)	23 (54,8)	5 (50,0)	1 (33,3)
Endokrinologija		12 (21,8)	3 (7,1)	0 (0,0)	1 (33,3)
Kardiologija		8 (14,6)	7 (16,7)	1 (10,0)	0 (0,0)
Gastroenterologija		4 (7,3)	7 (16,7)	4 (40,0)	1 (33,3)
Nefrologija		2 (3,6)	2 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cigarete*	1	7 (12,7)	5 (11,9)	2 (20,0)	0 (0,0)
	2	14 (25,5)	13 (30,9)	1 (10,0)	0 (0,0)
	3	19 (34,6)	10 (23,8)	7 (70,0)	2 (66,7)
	4	6 (10,9)	6 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	5	9 (16,4)	8 (19,1)	0 (0,0)	1 (33,3)
	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

* **1**= prije DA (<10 godina), **2**= prije DA (>10 godina), **3**= nikada, **4**= do 10 cigareta/dan, **5**= 1kutija/dan, **6**= više od 1kutija/dan

Ukupan broj komorbiditeta iznosio je 450, a prosječan broj po osobi 8,2 ± 4,0. Od toga je 13 ispitanika (23,6%) imalo ≥10 komorbiditeta. Detaljnija raspodjela bolesnika u odnosu na broj komorbiditeta prikazana je na slici 4.1. Što se tiče respiratornih bolesti, 42 ispitanika oboljela su od KOPB-a (76,4%), njih 10 od astme (18,2%), a 3 su ispitanika imala ACOS (5,5%). Upravo je egzacerbacija bolesti bila razlogom hospitalizacije za 17 pacijenata s KOPB-om te za jednog s astmom. Nakon respiratornog sustava, najviše pacijenata imalo je komorbiditete iz skupine bolesti cirkulacijskog sustava te endokrinih, nutricijskih i metaboličkih bolesti (redom 78,2% i 58,2%), što je vidljivo u tablici 4.2.

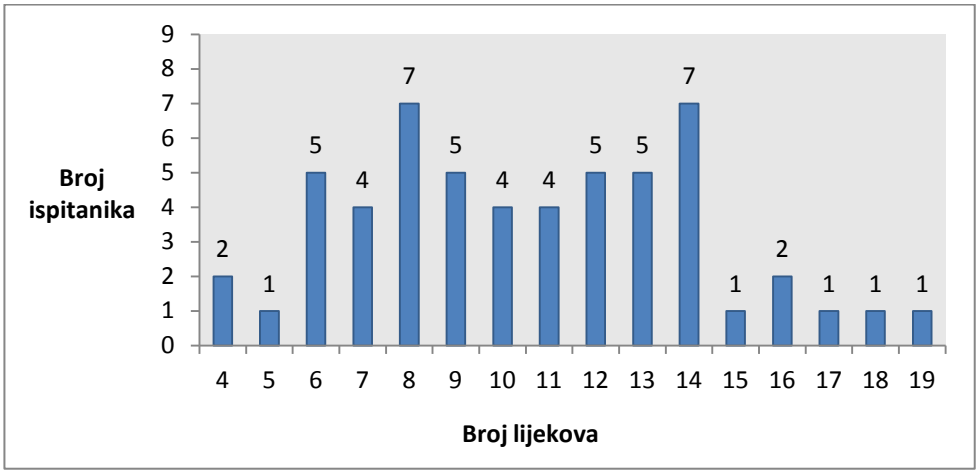


Slika 4.1. Raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta

Tablica 4.2. Učestalost komorbiditeta prema MKB-10 kategorijama

MKB-10 kategorija		Broj (postotak) ispitanika N = 55	
A00- B99	Infektivne i parazitarne bolesti	1	(1,8)
C00- D48	Novotvorine	12	(21,8)
D50- D89	Bolesti krvi i krvotvornih organa, te neke bolesti imunosnog sustava	13	(23,6)
E00- E90	Endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti	32	(58,2)
F00- F99	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	11	(20,0)
G00- G99	Bolesti živčanog sustava	6	(10,9)
H00- H59	Bolesti oka i pripadajućih tkiva	4	(7,3)
I00- I99	Bolesti cirkulacijskog sustava	43	(78,2)
J00- J99	Bolesti dišnog sustava	55	(100,0)
K00- K93	Bolesti probavnog sustava	15	(27,3)
L00- L99	Bolesti kože i potkožnoga tkiva	1	(1,8)
M00- M99	Bolesti mišićnokoštanog sustava i vezivnog tkiva	12	(21,8)
N00- N99	Bolesti sustava mokraćnih i spolnih organa	18	(32,8)
R00- R99	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi neuvršteni drugamo	27	(49,1)
S00- T98	Ozljede, otrovanja i neke druge posljedice vanjskih uzroka	1	(1,8)
Z00- Z99	Čimbenici koji utječu na stanje zdravlja i kontakt sa zdravstvenom službom	21	(38,2)

Broj ukupno propisanih lijekova pri otpustu iznosio je 580. Najmanje su bila propisana 4 lijeka, a najviše 19, tj. prosječno 10,6 ± 3,6. Prikaz raspodjele ispitanika prema broju lijekova nalazi se na slici 4.2. Najvećem broju ispitanika bili su propisani lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav (90,9% pacijenata), nakon čega su uslijedili lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav (82,3%) te lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (80,0%) (Tablica 4.3).



Slika 4.2. Raspodjela ispitanika prema broju lijekova

Tablica 4.3. Učestalost lijekova prema ATK oznakama

ATK oznaka		Broj (postotak) lijekova N = 580		Broj (postotak) ispitanika N = 55	
A	Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari	103	(17,8)	44	(80,0)
B	Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe	36	(6,2)	30	(54,6)
C	Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav	158	(27,2)	48	(82,3)
D	Lijekovi koji djeluju na kožu	1	(0,2)	1	(1,8)
G	Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni	8	(1,4)	6	(10,9)
H	Sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona	9	(1,6)	9	(16,4)
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	28	(4,8)	20	(36,4)
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imnomodulatori	2	(0,3)	2	(3,6)
M	Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav	21	(3,6)	19	(34,6)
N	Lijekovi koji djeluju na živčani sustav	47	(8,1)	26	(47,3)
R	Lijekovi koji djeluju na dišni sustav	166	(28,6)	50	(90,9)
V	Različite tvari	1	(0,2)	1	(1,8)

Najčešće propisivani lijekovi ATK oznake R kod ispitanika s KOPB-om i astmom, kao i sveukupno, bili su redom dugodjelujući β_2-agonisti i inhalacijski kortikosteroidi. Kod sindroma preklapanja astme i KOPB-a te su dvije skupine bile na drugom mjestu, a prvo mjesto zauzeli su antagonisti muskarinskih receptora (Tablica 4.4.).

Tablica 4.4. Učestalost propisivanih lijekova ATK oznake R

	KOPB		Astma		ACOS		Ukupno	
	Broj (postotak) lijekova oznake R							
	n = 132		n = 24		n = 10		N = 166	
SABA	21	(15,9)	3	(12,5)	1	(10,0)	25	(15,1)
SAMA	13	(9,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	13	(7,8)
LABA	33	(25,0)	7	(29,2)	2	(20,0)	42	(25,3)
LAMA	21	(15,9)	1	(4,2)	3	(30,0)	25	(15,1)
IKS	28	(21,2)	8	(33,3)	2	(20,0)	38	(22,9)
teofilin	12	(9,1)	1	(4,2)	1	(10,0)	14	(8,4)
roflumilast	1	(0,8)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,6)
antihistaminici	2	(1,5)	1	(4,2)	0	(0,0)	3	(1,8)
LTRA	0	(0,0)	2	(8,3)	0	(0,0)	2	(1,2)
acetilcistein	1	(0,8)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,6)
folkodin	0	(0,0)	1	(4,2)	1	(10,0)	2	(1,2)
	Broj (postotak) ispitanika							
	n = 42		n = 10		n = 3		N = 55	
LABA+LAMA	19	(45,2)	1	(10,0)	2	(66,7)	22	(40,0)
IKS+LABA+LAMA	15	(35,7)	1	(10,0)	2	(66,7)	18	(32,7)

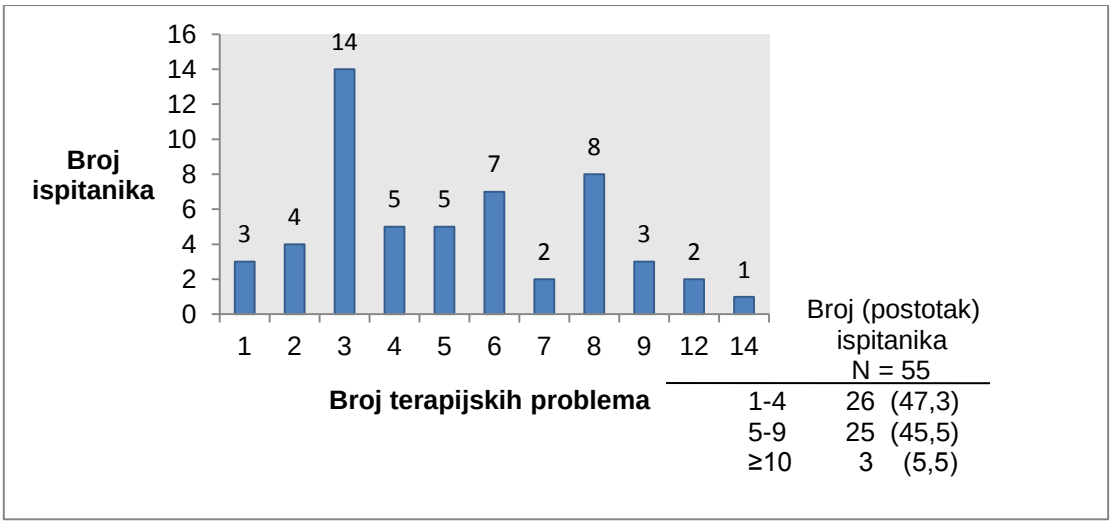
SABA - kratkodjelujući β_2-agonisti, SAMA - kratkodjelujući antagonisti muskarinskih receptora, LABA - dugodjelujući β_2-agonisti, LAMA - dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora, IKS - inhalacijski kortikosteroidi, LTRA - antagonisti leukotrienskih receptora

4.1. Terapijski problemi

Kod 94,5% bolesnika identificirani su terapijski problemi (raspon 1-14) iz čega proizlazi da je samo troje ispitanika imalo u potpunosti zadovoljavajuću terapiju. Broj terapijskih problema po osobi iznosio je 4,3 ± 3,0. Također, ispostavilo se da je najviše ispitanika imalo po dva terapijska problema u svojoj terapiji. Podjednak broj ispitanika imao je 1-4 i 5-9 terapijskih problema, a tri su ih ispitanika imala 10 i više. Detaljni prikaz raspodjele ispitanika u odnosu na terapijske probleme vidljiv je na slici 4.3.

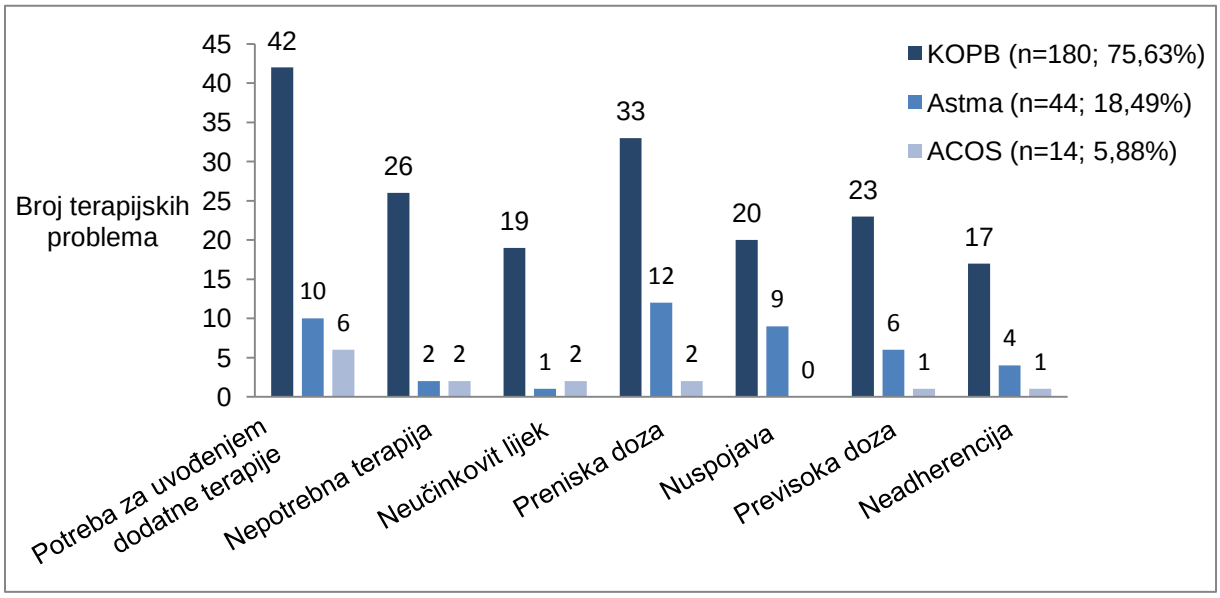
Od ukupno 238 identificiranih problema, lijekovi u postojećoj terapiji bili su uzrokom njih 143 (60,1%). Najviše terapijskih problema utvrđeno je u skupini koja se odnosi na indikaciju (n=88; 37,0%) zatim na učinkovitost (n = 69; 29,0%) pa sigurnost (n = 59; 24,8%) i, na kraju, adherenciju (n=22; 9,2%). Kategorija koja je zauzela prvo mjesto po broju

problema jest "potreba za uvođenjem dodatne terapije", a slijede kategorije "preniska doza" te na trećem mjestu, s jednakim brojem problema, "nepotrebna terapija" i "previsoka doza". Sljedeća je kategorija "nuspojave", a peto mjesto dijele kategorija "neučinkovit lijek" i "neadherencija". Tablica 4.5. detaljno prikazuje usporedbu terapijskih problema.



Slika 4.3. Raspodjela ispitanika prema broju terapijskih problema

Ako se terapijski problemi promatraju za svaku respiratornu bolest zasebno, ispitanici s KOPB-om imaju isti poredak prvih triju kategorija kao i svi ispitanici zajedno, s tim da broj problema previsoke doze pada na četvrto mjesto. Kod ispitanika sa sindromom preklapanja astme i KOPB-a također prednjači kategorija "potreba za uvođenjem dodatne terapije", a kod astmatičara se ista smjestila na drugom mjestu, nakon kategorije "preniska doza". Grafički prikaz navedenog vidljiv je na slici 4.4.



Slika 4.4. Prikaz terapijskih problema ispitanika s KOPB-om, astmom i ACOS-om

Tablica 4.5. Terapijski problemi i njihovi uzroci s primjerima

Terapijski problemi i njihovi uzroci	Broj (postotak) problema; N = 238		Najčešći primjeri uzroka terapijskih problema	Broj (postotak) primjera u skupini uzroka	
INDIKACIJA	**88**	**(37,0)**			
1. Potreba za uvođenjem dodatne terapije	**58**	**(24,4)**			
Neliječeno stanje	21	(8,8)	- Ovisnost o pušenju	15	(71,4)
Potreba za sinergističkim djelovanjem	27	(11,3)	- Kratkodjelujući bronhodilatatori za primjenu pp	17	(63,0)
Potreba za prevencijom	10	(4,2)	- Statini za prevenciju kardiovaskularnih događaja	6	(60,0)
3. Nepotrebna terapija	**30**	**(12,6)**			
Nema medicinske indikacije	13	(5,5)	- Pantoprazol	7	(53,9)
Ovisnost o drogi, alkoholu ili pušenju uzrokuje problem	15	(6,3)	- Ovisnost o pušenju	15	(100,0)
Duplikacija terapije	1	(0,4)	- Dva benzodiazepina u terapiji	1	(100,0)
Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći	1	(0,4)	- Nuspojave uzrokovane metotreksatom bez primjene Ca folinata	1	(100,0)
UČINKOVITOST	**69**	**(29,0)**			
2. Preniska doza	**47**	**(19,8)**			
Neučinkovita doza (preniska)	31	(13,0)	- Subdoziranost β-blokatorima (indikacija: IM, zatajenje srca)	14	(45,2)
Prerijetka učestalost primjene lijeka	2	(0,8)	- Ramipril 1x1 umjesto 2x1 (sekundarna prevencija nakon akutnog IM u bolesnika sa srčanim zatajenjem)	1	(50,0)
Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)	14	(5,9)	- Nadomjestci kalcija (smanjenje apsorpcije)	11	(78,6)
6. Neučinkovit lijek	**22**	**(9,2)**			
Prisutna kontraindikacija	4	(1,7)	- Primjena spironolaktona pri teškom oštećenju bubrega	1	(25,0)
Lijek nije indiciran za to stanje	1	(0,4)	- Bisoprolol (sekundarna prevencija IM)	1	(100,0)
Dostupan je učinkovitiji lijek	17	(7,1)	- Teofilin umjesto roflumilasta, LAMA-e i/ili LABA-e (KOPB)	9	(52,9)
SIGURNOST	**59**	**(24,8)**			
3. Previsoka doza	**30**	**(12,6)**			
Previsoka doza	13	(5,5)	- Pantoprazol 40mg umjesto 20mg (prevencija ulkusa uz NSAIL)	4	(30,8)
Prečesta primjena lijeka	1	(0,4)	- Parikalcitol (KBB stupanj 5) svaki dan umjesto 3xtjedno sdd	1	(100,0)
Predugo trajanje primjene lijeka	13	(5,5)	- Benzodiazepinski lijekovi	11	(84,6)
Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)	3	(1,3)	- Ciprofloksacin ↓ metabolizam teofilina	2	(66,7)
5. Nuspojave	**29**	**(12,2)**			
Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu	6	(2,5)	- IKS (oralna kandidijaza, povraćanje)	3	(50,0)
Lijek nije siguran zbog pacijentovih rizičnih čimbenika	2	(0,8)	- Karvedilol (neselektivni β-blokator) u pacijenta s KOPB-om	1	(50,0)
Interakcija koja nije ovisna o dozi	21	(8,8)	- Depresija CŽS-a (tramadol, zolpidem, AH, benzodiazepini)	12	(57,1)

Nastavak tablice 4.5.

Terapijski problem	Broj (postotak) problema; N=238		Najčešći primjeri uzroka terapijskih problema	Broj (postotak) primjera u skupini uzroka
ADHERENCIJA	**22**	**(9,2)**		
6. Neadherencija				
Pacijent zaboravlja	17	(7,1)	- Odsutnost od doma	4 (23,5)
Pacijent ne razumije upute	1	(0,4)	- Primjena LABA+IKS po potrebi	1 (100,0)
Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan	1	(0,4)	- Pacijent nekad preskoči uzimanje ASK 100mg	1 (100,0)
Ostalo*	3	(1,3)	/	/

*Ova kategorija ne postoji u izvornom obliku, no za 3 pacijenta nedostajali su podaci o uzroku

pp - po potrebi; IM - infarkt miokarda; LAMA - dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora; LABA - dugodjelujući β-blokatori; KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest; NSAIL - nesteroidni antiinflamatorni lijekovi; KBB - kronična bubrežna bolest; sdd - svaki drugi dan; IKS - inhalacijski kortikosteroidi; CŽS - centralni živčani sustav; AH - antihistaminici; ASK - acetilsalicilna kiselina

4.2. Interakcije

Putem Lexi-Interact programa za otkrivanje interakcija lijekova utvrdilo se ukupno 9 interakcija X značajnosti te 66 interakcija značajnosti D. Od toga je kao terapijski problem definirana samo jedna polovina (50,0%), iz razloga koji će biti obrađeni u raspravi. Ukupno su 32 ispitanika (58,2%) imala interakcije u terapiji na otpustu. Najviše ih je svrstano u kategoriju "nuspojave", a slijede "preniska doza" te "previsoka doza".

Tablica 4.6. Terapijski problemi povezani s interakcijama

	Broj (postotak) interakcija; N = 38
Nuspojave - Interakcija koja nije ovisna o dozi	21 (55,3)
↑ Depresija centralnog živčanog sustava (CŽS) (D) tramadol, zolpidem, diazepam, alprazolam, nitrazepam, desloratadin, feksofenadin, levocetirizin, moksonidin	12 (31,6)
Antikolinergičke nuspojave (X) ipratropij, tiotropij, glikopironij, klozapin, desloratadin, feksofenadin	6 (15,8)
↑ Depresija CŽS-a, ↑ koncentracija tramadola, ↓ učinak karbamazepina (X) karabamazepin + tramadol	1 (2,6)
↓ Bronhodilatatorni učinak (X) salmeterol + karvedilol	1 (2,6)
↑ Toksični učinci (D) klozapin + diazepam	1 (2,6)
Preniska doza - Interakcija lijek-lijek	14 (36,8)
Smanjena apsorpcija (D) nadomjestci kalcija + (tioktatna kiselina, Na risedronat, ibandronatna kiselina, mesalamin, alopurinol, cefuroksim, prednizon, metilprednizolon)	11 (29,0)
Prijevremeno oslobađanje (D) rabeprazol + mesalamin	1 (2,6)
Smanjen kardioprotektivni učinak (D) ASK (100mg) + ibuprofen, indometacin	1 (2,6)
Previsoka doza - Interakcija lijek-lijek	3 (7,9)
Smanjen metabolizam (D) ciprofloksacin + teofilin, fluvoksamin + diazepam	3 (7,9)

5. RASPRAVA

5.1. Opće karakteristike ispitanika

Prema najnovijim dostupnim statističkim podacima iz 2015. godine, u stacionarnom dijelu bolnica Hrvatske 7,4% bolničkog pobola odnosi se na bolesti dišnog sustava čime zauzimaju četvrto mjesto najučestalijih, iza bolesti cirkulacijskog sustava (15%), novotvorina (14,4%) i bolesti probavnog sustava (8,5%) (http://www.hzjz.hr/). Kod ispitanika ove studije bolesti cirkulacijskog sustava također su na prvom mjestu (23,3%), no bolesti dišnog sustava slijede odmah na drugom mjestu (20,4%). To je razumljivo zbog samog dizajna studije koja je kao uključujući kriterij uzimala respiratorne bolesnike, od kojih je dio obolio od KOPB-a, bolesti s često pridruženim kardiovaskularnim komorbiditetima (Matanić i sur., 2009).

Nadalje, u studiji provedenoj u općoj bolnici u Virovitici promatrani su pacijenti s dijagnozom KOPB-a (Babić i sur., 2009). Od 260 bolesnika, većinu su činili muškarci (65,39%), što je vrlo podudarno s ispitanicima naše studije oboljelih od iste bolesti (64,3%). Također, u obje je studije zamijećen najveći broj oboljelih u dobi od 60 do 79 godina. Autori spomenute studije navode prosječno trajanje boravka od 10,7 dana, što je slično vrijednostima pronađenim u našoj studiji (11,1 dana). Isto tako, podudara se s vrijednostima u jednom drugom istraživanju (11,37 dana) koje je pratilo bolničko opterećenje astmom i KOPB-om u Općoj bolnici Dubrovnik (Vrbica, 2007). Tijekom petogodišnjeg promatranja (2002.-2006.) od ukupno 567 ispitanika hospitalizirano je 3,7 puta više bolesnika s KOPB-om od onih s astmom, 78,66% naprema 21,34% (približno kao u ovoj studiji - 76,4% naprema 18,2%, istim redom). KOPB je uzrokovao i četiri puta dulje liječenje od astme tj. 81,0% u usporedbi s 19,03% (također i ovdje: 80,1% naspram 14,3%). Sličan je i omjer nastalih zdravstvenih troškova (83,33% te 16,67%), što u našoj studiji nije analizirano. Zaključno, autor navodi da kontinuirani pad broja hospitalizacija astmatičara ukazuje na kvalitetu skrbi tih bolesnika. KOPB je, međutim, složenija bolest s lošijom prognozom, a prati ju porast bolesnika u uznapredovaloj fazi, zbog čega bi se trebali uložiti veći napori u pravovremeno dijagnosticiranje i liječenje (Vrbica, 2007). Nakon 10 godina, neki ranije spomenuti parametri i dalje su znatno više na strani KOPB-a, iz čega bi moglo proizlaziti da još uvijek ima prostora za napredak u liječenju oboljelih od te bolesti. Što se tiče astme, podaci o njenoj prevalenciji u Hrvatskoj nisu poznati za odraslu populaciju.

Promatrajući bilo sve ispitanike kao jednu cjelinu, bilo ispitanike s pojedinom respiratornom bolesti zasebno, najveća je učestalost onih koji nikada nisu konzumirali cigarete (Tablica 4.1.). Iako se smatra da je duhanski dim jedan od najznačajnijih čimbenika u razvitku KOPB-a, nepušači mogu činiti od 1/4 pa do 1/3 oboljelih (Lamprecht i sur., 2011). To potvrđuje i skoro jedna četvrtina (23,8%) bolesnika s KOPB-om uključenih u ovu studiju. Od ukupnog broja ispitanika, pušači su činili 27,3%, što je relativno blizu brojke od 31,1% pušača na razini Hrvatske dobivene u nedavnom istraživanju (http://www.hzjz.hr/). Od ukupnog broja ispitanika naše studije, 16,7% žena bile su tadašnje pušačice, za razliku od 35,5% osoba muškog spola. Navedene vrijednosti kod muškaraca podudaraju se s onima procijenjenim u hrvatskoj populaciji u prethodno navedenoj studiji (35,3%), dok je broj ženskih pušača u ovoj studiji bio manji od procijenjenih 27,1%, na što je mogla utjecati različita brojnost proučavanog uzorka.

5.2. Terapijski problemi

Ovaj rad imao je za cilj utvrditi najučestalije probleme u terapiji bolesnika s astmom i KOPB-om. Uzimajući u obzir sve ispitivane pacijente, ukupno je utvrđeno 238 terapijskih problema, tj. prosječno 4,3 ± 3,0, i to s visokom učestalošću - kod ukupno 94,5% bolesnika. Rezultat je sličan onom dobivenom u studiji Cipollea i sur. (2012) opisanom u uvodu, koja navodi 4 terapijska problema po pacijentu u nešto manjem postotku ispitanika (85%). Redoslijed prvih dviju kategorija s naviše problema podudara se s dvjema opsežnim i dugotrajnim studijama (Cipolle i sur., 2012; Oliviera i sur., 2010). Na prvom mjestu jest "potreba za uvođenjem dodatne terapije" s 24,4% zastupljenosti, a slijedi "preniska doza" s 19,8%. Cipolle i sur. (2012) za navedene kategorije redom navode iznose od 34% i 23 %, a Oliviera i sur. (2010) vrijednosti 28,1% i 26,1%. U objema spomenutim studijama na trećem mjestu nalazi se "neadherencija" (14% i 16,5%), dok je u ovoj tek na 6. mjestu zauzimajući 9,2%. No budući da za 11 pacijenata (čak 20% ispitanika) podaci o adherenciji nisu niti bili prikupljani, moguće je da je u stvarnosti postojao veći broj (djelomično) neadherentnih ispitanika. Uz to, većina problema neadherencije (77,3%) kojima je bio poznat uzrok odnosila se na zaboravljanje pacijenata, što bi se moglo riješiti intervencijama poput pružanja pismenih podsjetnika ili organizatora za lijekove (Cipolle i sur., 2012). U našoj studiji postojao je samo jedan slučaj nerazumijevanja uputa, za razliku od 27% i 24,8% u istim ranijim studijama, čime njihovi autori naglašavaju važnost edukacije pacijenata. Nadalje, u našoj su studiji na trećem mjestu, s jednakim brojem problema, kategorije "nepotrebna terapija" i "previsoka

doza" (n=30; 12,6%). Dvostruko veći relativni broj problema u kategoriji nepotrebne terapije (12,6% u odnosu na 5% i 5,7% iz prethodnih studija) objašnjiv je činjenicom da su svi ovim radom obuhvaćeni bolesnici imali respiratorna oboljenja, zbog čega je velik udio (50% problema ove kategorije) činila ovisnost o cigaretama. U ovom istraživanju uočen je i malo veći postotak nuspojava (12,2% u odnosu na 11% i 8,3%) te neučinkovitih lijekova (9,2% naprema 8% i 8,8%). Moguće je da do razilaženja dolazi zbog različitosti tržišta lijekovima, raspodjele komorbiditeta i veličine ispitivanog uzorka (55 naprema 22.694 te 9.068 ispitanika). Isto bi moglo vrijediti i za kategoriju "previsoka doza". Relativni broj takvih problema u ovoj je studiji otprilike dva puta veći nego kod Cipollea i suradnika te Oliviere i suradnika. Valja naglasiti da se ovdje od 13 problema te kategorije koji su i uzrokovani samom previsokom dozom, njih 6 (46,2%) odnosilo na premašivanje maksimalne doze za tu indikaciju, a za 7 problema razlog previsoke doze bila je renalna insuficijencija (53,8%). Točnije, u 28,6% bubrežnih bolesnika doza nije bila pravilno korigirana, stoga je na takve pacijente potrebno obratiti posebnu pozornost pri određivanju doze. Što se tiče komorbiditeta, u ovom radu najviše je terapijskih problema bilo je povezano s astmom ili KOPB-om (45,0%), a nakon toga s kardiovaskularnim komorbiditetima (26,1%).

Do danas je provedeno nekoliko istraživanja sa svrhom evaluacije pružanja usluga ljekarničke skrbi pacijentima s isključivo astmom ili KOPB-om. Međutim, koliko je bilo poznato tijekom pisanja ovog rada, mali je broj studija koje sadrže i popis terapijskih problema. U jednoj takvoj studiji provedenoj u javnoj ljekarni na 44 ispitanika s astmom i 37 ispitanika s KOPB-om (Apikoglu-Rabus i sur., 2016) korištena je PCNE klasifikacija terapijskih problema, stoga podatke nije moguće direktno kvantitativno usporediti.

5.2.1. KOPB

Nedavno je provedena studija u specijaliziranoj javnoj ljekarni u Brazilu s ciljem praćenja kliničkih ishoda u 83 bolesnika s KOPB-om, prilikom čega je korištena i dokumentirana kategorizacija terapijskih problema prema Cipolleu i suradnicima (Detoni i sur., 2016). Ukupno je 79,5% pacijenata imalo barem jedan terapijski problem (u prosjeku 3,3 ± 3,4) u usporedbi s 95,2% ispitanika oboljelih od KOPB-a u našoj studiji (s prosjekom od 4,3 ± 3,1 problema). Autori kao kategorije s najviše ukupnih problema navode nepotrebnu terapiju i potrebu za uvođenjem dodatne (redom 19,8% i 19,5%), a na trećem mjestu, sa po 17%, nuspojave i neadherenciju. Ipak, najčešći problemi povezani s KOPB-om bili su u kategorijama "nuspojave" i "nepotrebna terapija" (25,8% i 20,8%). Najučestalija nuspojava

bila je oralna kandidijaza, a kao primjer drugo navedenog spominje se česta duplikacija terapije tj. upotreba dviju vrsta inhalacijskih kortikosteroida zbog nastavka upotrebe lijeka koji je bio ukinut iz terapije i zamijenjen novim, što je zabrinjavajuće zbog povećanog rizika pneumonije.

U ovom radu, u dijelu koji se odnosi samo na 42 ispitanika s KOPB-om, rezultati su malo drugačiji. Iako se u prethodnoj studiji navodi da se često radilo o pacijentima s uznapredovalim stupnjevima KOPB-a, ipak treba uzeti u obzir činjenicu da je predmetna studija bila provedena u bolnici, što ukazuje na pacijente s trenutno kompliciranijim zdravstvenim stanjima - 38% bolesnika s KOPB-om bilo je hospitalizirano zbog egzacerbacije, a 16% na odjelu kardiologije. Navedeno je moglo utjecati na činjenicu da veći udio bolesnika ima više terapijskih problema kao i na različitu brojnost problema u pojedinim kategorijama. Promatrajući samo probleme povezane s KOPB-om, najčešće su se nalazili u kategoriji "potreba za uvođenjem dodatne terapije" (37,0%) te u kategoriji "nuspojave" (22,2%). Slično tome, od ukupnog broja terapijskih problema (N=180), najviše ih je bilo u kategoriji "potreba za uvođenjem dodatne terapije", a nakon toga su uslijedile "preniska doza" i "nepotrebna terapija" (redom 23,3%, 18,3% i 14,4%). Najčešći uzrok prve kategorije bilo je neliječeno stanje, zatim potreba za sinergističkim djelovanjem pa potreba za prevencijom. Budući da je u istraživanju bilo prisutno 14 ispitanika oboljelih od KOPB-a koji su još uvijek bili pušači, a u terapiji nisu imali receptne ili bezreceptne pripravke za odvikavanje, evidentirano je 14 problema neliječenog stanja. Van Eerd EA i sur. (2016) ističu kako je prestanak pušenja jedina intervencija temeljena na dokazima koja, osim smanjenja rizika nastanka KOPB-a, usporava progresivno smanjenje plućne funkcije, a ključnu ulogu odvikavanja potvrđuju i GOLD smjernice iz 2017. godine. Međutim, postoji mogućnost da ne bi svi ispitanici u našoj studiji bili voljni započeti taj proces, kao i da su u tom trenutku primjenjivali neke alternativne metode. Nadalje, za trojicu pacijenata (od kojih je jedan hospitaliziran zbog akutne egzacerbacije, a jedan ju je doživio mjesec dana prije) neliječeno stanje odnosilo se upravo na KOPB. Razlog tome teoretski bi mogao biti zaborav upisa u otpusno pismo, no u dvojice pacijenata odgovarajući lijekovi nisu bili zabilježeni niti na prijemu. Sljedeći najbrojniji uzrok potrebe za dodatnom terapijom bila je potreba za sinergističkim djelovanjem. Od 16 problema te vrste, 13 ih se odnosilo na lijekove za respiratorni sustav. U 10 slučajeva u terapiji je nedostajao kratkodjelujući bronhodilatator koji bi svi oboljeli trebali imati za primjenu po potrebi (Apikoglu-Rabus i sur., 2016), a zbog eskalacije terapije nakon akutne egzacerbacije koja je zahtijevala hospitalizaciju, bio je potreban dodatak drugog dugodjelujućeg bronhodilatatora (2 ispitanika) te uvođenje trojne

inhalacijske terapije (1 ispitanik) (GOLD, 2017). Što se tiče druge najbrojnije kategorije ("preniska doza"), budući da je svaki pacijent s KOPB-om u prosjeku imao po dva kardiovaskularna komorbiditeta, ne čudi podatak da su većinu (75,8%) problema te kategorije uzrokovali upravo lijekovi ATK oznake C, od čega su 56% činili beta blokatori. U najnovijim GOLD smjernicama navodi se da nema dokaza koji upućuju na to da bi liječenje kardiovaskularnih bolesti trebalo odstupati od uobičajenih smjernica, jedino se kod zatajenja srca preporučuju selektivni beta blokatori. Nadalje, ranije spomenuta ovisnost o cigaretama uzrokovala je najviše (53,9%) problema nepotrebne terapije, treće kategorije po redu. Za razliku od ranije spomenute studije, nije uočena pojavnost duplikacije inhalacijskih kortikosteroida, već samo jedan slučaj duplikacije benzodiazepinskih lijekova. Četvrta najzastupljenija kategorija jest previsoka doza sa 12,8% (n=23); sedam je terapijskih problema uzrokovano predugim trajanjem primjene benzodiazepina. Naime, neki ispitanici s KOPB-om imali su benzodiazepine u terapiji na prijemu, na otpustu i nakon dva mjeseca. Ti lijekovi imaju potencijal razvoja tolerancije i ovisnosti zbog čega su predviđeni većinom za kratkotrajnu primjenu. Pored toga, često se prelako propisuju, a kod bolesnika s KOPM-om posebno ih je potrebno izbjegavati (Francetić i suradnici, 2015). S druge strane, moguće je i da je liječnik u nekom slučaju donio opravdanu kliničku odluku iz razloga koji nisu bili poznati autoru ovog rada. U kategoriji previsoke doze značajno je spomenuti i dva problema koji se odnose na D interakciju teofilina i ciprofloksacina - snažnog CYP1A2 inhibitora (http://www.lexi.com). Kod jedne je pacijentice doza teofilina ostala jednaka kao na prijemu, a kod jedne je tek u bolnici bio uveden, stoga je uzeto da te dvije interakcije predstavljaju terapijski problem imajući na umu usku terapijsku širinu teofilina. Kategorija "nuspojave" peta je prema zastupljenosti (n=20; 11,1%), a u 17 slučajeva uzrok su bile interakcije lijek-lijek neovisne o dozi, o čemu će više riječi biti kasnije. Osim toga, dvojica pacijenata iskusila su neželjene učinke lijekova - jedan oralnu kandidijazu (možebitno uzrokovanu nepravilnom primjenom inhalera), a jednome je bio propisan levofloksacin iako mu je u prošlosti uzrokovao oštećenje sluha. Na kraju, jednoj je pacijentici bio propisan neselektivni beta blokator karvedilol, stoga je svrstan pod uzrokom "lijek nije siguran za pacijenta". Nadalje, šesta kategorija ″neučinkovit lijek″ sadrži 19 (10,6%) terapijskih problema. Dostupnost učinkovitijeg lijeka bila je uzrokom njih 15, od čega se 8 slučajeva odnosilo na teofilin. GOLD smjernice (2017.) ne preporučuju teofilin ukoliko su dostupni i cjenovno prihvatljivi drugi bronhodilatatori za dugoročnu primjenu. Također, dvoje pacijenata hospitaliziranih zbog egzacerbacije imalo je kronični bronhitis te FEV_1<50% očekivanog unatoč trojnoj inhalacijskog terapiji, zbog čega im je mogao biti propisan roflumilast umjesto teofilina. No

ne može se u potpunosti isključiti mogućnost da je bio predložen, ali ga pacijenti nisu mogli priuštiti. Posljednje mjesto zauzimaju problemi neadherencije (n=17; 9,4%). Trinaest problema odnosi se na zaboravljanje, trima uzrok nije bio poznat, a za jednog je pacijenta utvrđeno nerazumijevanje uputa budući da je kombinaciju LABA+IKS rabio po potrebi. Ovakva gotovo dvostruko manja relativna frekvencija nuspojava nego kod Detoni i suradnika (17%) moguća je posljedica već spomenutih manjkavosti u metodologiji.

Suissa i Rossi (2015) spominju nedavna istraživanja sa zabilježenom prekomjernom upotrebom inhalacijskih kortikosteroida (>70% bolesnika s KOPB-om). U našoj studiji isti su bili propisani za 67% ispitanika s KOPB-om. No od toga se za 86% zaključilo da bi mogli biti opravdano propisani. Razlozi su bili teški KOPB s egzacerbacijama i/ili >2% eozinofila u perifernoj krvi (potencijalno značajnog biomarkera odgovora na kortikosteroide), a za ostatak pacijenata nije bilo dovoljno podataka kako bi se ustvrdilo isto ili suprotno. Osim toga, IKS su bili opravdano propisani i kod dvoje ispitanika sa sindromom preklapanja astme i KOPB-a (GOLD, 2017; GINA, 2016; Pascoe i sur., 2015; Ernst i sur., 2015).

5.2.2. Astma

Tijekom ovog istraživanja bilo je hospitalizirano samo 10 bolesnika s dijagnozom astme što vjerojatno onemogućuje donošenje relevantnih zaključaka i usporedbi s ostalom literaturom. Pored toga, budući da se izvorni projekt nije odnosio samo na astmatičare, ispitanici nisu popunjavali neki od upitnika o kontroli astme niti su sustavno bili prikupljani podaci o inhalacijskoj tehnici, što povećava potencijal neotkrivenih problema. Međutim, ovdje će se navesti oni uočeni. Radi se o ukupno 44 terapijska problema nađena kod 90% pacijenata, u prosjeku 4,4 ± 2,9. Kategorije problema najčešće povezane s astmom, kao i one povezane s KOPB-om, bile su "potreba za uvođenjem dodatne terapije" i "nuspojave". No najviše ukupnih problema bilo je u kategoriji "preniska doza" - 12 problema to jest 27,3%, od čega je deset bilo uzrokovano interakcijama lijek-lijek, koje su najčešće uključivale nadomjestke kalcija. Druga najčešća kategorija jest "potreba za uvođenjem dodatne terapije" (n=10; 22,7%). GINA smjernice iz 2016. godine ističu kako bi, bez obzira na stupanj astme, svi oboljeli u terapiji trebali imati kratkodjelujući bronhodilatator za brzo olakšanje simptoma po potrebi. Međutim, pet problema uzrokovano je upravo nedostatkom takvog lijeka na otpustu (što se, dakle, odnosi na 50% pacijenata). To je, iz na početku navedenih razloga, u nesuglasju sa studijom Cokarić i sur. (2015) provedenom u Hrvatskoj, u kojoj kratkodjelujući bronhodilatatori nisu bili propisani u terapiji tek 24% ispitanika. Nadalje, dva su problema te

skupine bila uzrokavana nedostatkom antagonista leukotrienskih receptora (LTRA) u ispitanika s fenotipom aspirinske astme. Naime, u GINA smjernicama navodi se da bi u tom slučaju LTRA mogli biti korisni, a u UpToDate kliničkom sustavu za podršku odlučivanju (engl. *Clinical Decision Support System*) da bi LTRA trebali uzimati svi pacijenti s tim fenotipom kako bi se poboljšali simptomi na razini pluća i sinusa, smanjila pretjerana proizvodnja leukotriena, kao i rizik od teške egzacerbacije nakon eventualnog slučajnog izlaganja nesteroidnim protuupalnim lijekovima (Laidlaw i Israel, 2016). Nuspojave predstavljaju treću naučestaliju vrstu terapijskih problema u ispitanika s astmom (n=9; 20,5%). Detektirana su četiri problema u vidu četiri D interakcije, odnosno dva ispitanika s kombinacijom tramadol + antihistaminik + diazepam te potencijalom pojačane depresije CŽS-a. Cokarić i sur. (2015) navode da je 40% ispitanika doživjelo nuspojave antiasmatičkih lijekova. U ovoj studiji to se može reći za 20% tj. 2 ispitanika - u jednom su slučaju inhalacijski kortikosteroidi uzrokovali povraćanje, a u drugom oralnu kandidijazu. K tome, postojala su još dva ispitanika s nuspojavama nevezanim za astmu. Značajno je spomenuti i folkodin koji je svrstan pod uzrok "lijek nije siguran za pacijenta zbog njegovih rizičnih čimbenika" budući da izaziva respiratornu depresiju, a propisan je pacijentici s astmom i atelektazom, te zbog njegovog sedativnog djelovanja koje u kombinaciji s ostalim rizičnim faktorima (68 godina, osteoporoza, 4 antihipertenziva u terapiji) povećava rizik pada i prijeloma. Četvrta najzastupljenija kategorija bila je "previsoka doza" (n=6; 13,6%) gdje su se tri terapijska problema odnosila na predugo trajanje primjene benzodiazepina, a jedan na predugu primjenu metilprednizolona - GINA smjernice navode da se tretman oralnim kortikosteroidima nakon egzacerbacije astme tijekom 5 i 7 dana pokazao jednako učinkovitim kao i tijekom 10 i 14 dana (razina dokaza B), a u ovom je slučaju ukupno predviđeno trajanje primjene iznosilo 15 dana. Usto, četiri su problema identificirana u kategoriji neadherencije (9,1%), od čega su se tri odnosila na zaboravljanje (nije zabilježeno o kojim se točno lijekovima radi), a jedan na katkad svjesno preskakanje acetilsalicilne kiseline od 100mg. Općenito, astma je još uvijek nedovoljno kontrolirana s obzirom na postignuta znanja o njenoj farmakoterapiji (Globalna mreža za astmu, 2014). Jedan od ključnih uzroka loše kontrole jest nepravilna inhalacijska tehnika, zbog čega se stavlja naglasak na edukaciju bolesnika o pravilnoj primjeni inhalera (Vukić Dugac, 2013). GINA smjernice navode da 50% bolesnika nisu potpuno adherentni barem u nekom trenutku, a postotak pacijenata koji nepravilno rabe inhaler penje se sve do 70-80%. Cokarić i sur. (2015) za iste parametre spominju redom 66% te 42%. U ovom radu postoji veliki raskorak s prethodno navedenim i očekivanim rezultatima,

vjerojatno zbog metodoloških ograničenja. Na kraju, manje su bitne posljednje kateogorije, "preniska doza" i "neučinkovit lijek", s po dva i jednim problemom nevezanim za astmu.

5.2.3. ACOS

Sindrom preklapanja astme i KOPB-a tek je nedavno definiran, a postoji snažna potreba za daljnjim istraživanjima te boljim određivanjem dijagnostičkih kriterija i načina liječenja (Alshabanat i sur., 2015). Iz tog razloga trenutačno ne postoje istraživanja terapijskih problema takvih bolesnika, pa se ispitanici ove studije nisu imali s čime usporediti, a i radi se o iznimno malom uzorku od samo tri ispitanika. Pored toga, isti nisu bili uključeni niti u analizu ispitanika s astmom i KOPB-om budući da se radi o zasebnom kliničkom fenotipu. Stoga preostaje takvo ispitivanje provesti u budućnosti, kada budu dostupne nove spoznaje.

5.3. Interakcije

Analizom farmakoterapije ispitanika na otpustu pronađeno je ukupno 76 interakcija (od čega je 9 bilo značajnosti X te 67 značajnosti D). No drugi dio definicije terapijskog problema prema Cipolleu i suradnicima odnosi se na ometanje postizanja terapijskih ciljeva i profesionalnu prosudbu kojom bi se trebao riješiti. Budući da je za dio interakcija (n=38; 50,0%) bilo poznato da se nisu klinički manifestirale (a bile su poduzete mjere kako bi se to izbjeglo ili je uporaba smatrana opravdanom), grubo postojanje potencijala neželjenog događaja u tim slučajevima nije definirano kao terapijski problem. Primjerice, u osmero je ispitanika uočena potencijalno opasna D farmakokinetička interakcija varfarina s drugim lijekovima (u 50% slučajeva s alopurinolom), no kako je INR redovito praćen u bolnici, pacijenti su otpušteni s odgovarajućim dozama. Isto vrijedi i za četiri slučaja potencijalne hiperkalijemije (spironolakton + nadomjestci kalija) sa stvarnom koncentracijom kalija u zadanim intervalima. Oprez i praćenje moguće hipoglikemije preporučeni su kod D interakcije triju kombinacija inzulina i DPP4-inhibitora te kombinacije linagliptina i gliklazida, a pacijenti su i bili u stanju euglikemije. Nadalje, klopidogrel i pantoprazol kod četiriju su pacijenata bili označeni kao D interakcija zbog potencijala pantoprazola da inhibicijom CYP2C19 enzima smanji prevođenje prolijeka klopidogrela u aktivni metabolit, uz navod o nedosljednosti podataka (http://www.lexi.com). S druge strane, smjernice Europskog kardiološkog društva za liječenje pacijenata s preboljenim infarktom miokarda bez ST elevacije iz 2015. godine preporučuju primjenu inhibitora protonske pumpe u pacijenata s

dvojnom antiagregacijskom terapijom i rizičnim čimbenicima, pozivajući se na studiju prema kojoj pantoprazol, za razliku od omeprazola i esomeprazola, nije pokazao značajno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita (Simon i sur., 2015). Osim toga, tri D interakcije u vidu povećane mogućnosti razvitka hipersenzitivne reakcije na alopurinol zbog istodobne primjene ACE inhibitora odbačene su zbog činjenice da su pacijenti uzimali navedenu terapiju i prije hospitalizacije bez komplikacija. Ostale zanemarene interakcije bile su manje učestale.

Dio interakcija (n=21; 27,6%) odnosio se na interakcije koje mogu prouzročiti nuspojave (Tablica 4.6.). Njihova trenutačna manifestacija nije bila poznata ili mjerljiva, pa su zbog potencijalnog postojanja navedene u popisu terapijskih problema. Najčešće se radilo o mogućnosti aditivnog farmakodinamičkog učinka koji bi mogao dovesti do pojačane depresije centralnog živčanog sustava (CŽS) - 12 D interakcija, što je posebno bitno kod ispitanika ove studije kod kojih je prisutna bronhoopstrukcija. Navedeno se odnosilo na međusobne kombinacije tramadola, antihistaminika, zolpidema i benzodiazepinskih lijekova. Sljedeći najveći broj interakcija ove skupine bio je povezan s nastankom antikolinergičkih nuspojava (n=6). Od toga su se tri X interakcije odnosile na istodobnu primjenu SAMA i LAMA. Njihova kombinacija nije istraživana te se ne preporučuje. I ipratropij i tiotropij blokiraju sva tri tipa muskarinskih receptora glatkih mišića dišnog sustava. No pozitivno je što tiotropij brže od ipratropija disocira s M2 receptora (jedinih čijom blokadom dolazi do bronhokonstrikcije), stoga bi istodobna primjena ipratropija teoretski mogla smanjiti učinak tiotropija, kao i povećati nastanak antikolinergičkih nuspojava (Dodds, 2013). Jedna se, pak, X interakcija odnosi na kombinaciju salmeterola i neselektivnog beta blokatora karvedilola, koji bi mogao smanjiti bronhodilatatorni učinak salmeterola, što je posebno problematično kod astme i KOPB-a (http://www.lexi.com). Nadalje, 14 D interakcija bilo je povezano s preniskom dozom, ovisno o načinu doziranja. Te su interakcije uvrštene u terapijske probleme jer je u bolničkoj praksi općenito primijećeno pogrešno doziranje tih lijekova, no ono za konkretne slučajeve nije bilo poznato. Stoga je moguće da je stvarni broj problema u kategoriji preniske doze niži no što je navedeno. Većinom su u takvim interakcijama sudjelovali nadomjestci kalcija (11 interakcija), u jednom slučaju rabeprazol koji bi zbog povećanja pH mogao dovesti do preranog oslobađanja mesalamina, te u dvama slučajevima ASK u dozi od 100mg s ibuprofenom i indometacinom. Budući da su posljednje navedeni reverzibilni inhibitori COX-1 enzima, a mogli bi zauzeti aktivno mjesto prije acetilsalicilne kiseline, može doći do smanjenog kardioprotektivnog učinka. Na kraju, najmanji broj interakcija (n=4) bio je povezan s previsokom dozom. Tri D interakcije teofilina i ciprofloksacina već su ranije spomenute (jedna zbog smanjenja doze teofilina nije definirana

kao problem). Četvrta je D interakcija diazepama i fluvoksamina, snažnog inhibitora enzima CYP2C19, koji bi smanjenjem metabolizma diazepama mogao povećati njegovu toksičnost (http://www.lexi.com).

U istraživanju Cipollea i sur. (2012) poredak kategorija terapijskih problema uzrokovanih interakcijama u skladu je s rezultatima ovog rada, no postoji neslaganje što se tiče brojnosti takvih problema. U toj studiji isti zauzimaju tek 2,4% ukupnih terapijskih problema, za razliku od 16,0% u ovome radu. Takva odstupanja vjerojatno su posljedica ranije navedene činjenice da su se te interakcije u našoj studiji, unatoč nepostojanju saznanja o kliničkoj manifestaciji, navele kao terapijski problem zbog upitnosti odgovarajuće primjene pripadajućih lijekova.

6. ZAKLJUČAK

Temeljem rezultata dobivenih analizom otpusne terapije hospitaliziranih bolesnika oboljelih od astme i KOPB-a te njihove usporedbe s odgovarajućom literaturom, može se zaključiti sljedeće:

1. Učestalost terapijskih problema u pacijenata oboljelih od astme i KOPB-a izrazito je visoka (94,5%).
2. Najviše terapijskih problema nalazilo se u kategoriji "potreba za uvođenjem dodatne terapije" (24,4%) i kategoriji "preniska doza" (19,8%).
3. Astma i KOPB bili su odgovorni za 45,0% terapijskih problema, nakon čega su uslijedili terapijski problemi uzrokovani kardiovaskularnim komorbiditetima (26,1% problema).
4. Najčešća kategorija problema u bolesnika oboljelih od KOPB-a bila je "potreba za uvođenjem dodatne terapije", nakon čega su uslijedile "nuspojave".
5. S jednakom učestalošću, najbrojniji terapijski problemi u bolesnika oboljelih od astme bili su također "potreba za uvođenjem dodatne terapije" te "nuspojave".
6. Od pronađenih 67 interakcija značajnosti X i D, 50 % je definirano kao terapijski problem, i to u sljedećim kategorijama: "nuspojave", "preniska doza" i "previsoka doza".
7. Svi navedeni podaci sugeriraju da postoji prostor za poboljšanjem u skrbi u ove skupine pacijenata, te da bi ljekarnici u ovome području mogli ponuditi svoj jedinstveni doprinos. Međutim, u ovom radu bio je razmatran samo početni dio procesa ljekarničke skrbi. Stoga je potrebno nastaviti provoditi studije koje dokumentiraju i intervencije ljekarnika te posljedične kliničke, humanističke i ekonomske ishode kako bi se omogućilo donošenje relevantnih zaključaka o stvarnoj dobrobiti ljekarničkih usluga. Također, u budućnosti bi bilo poželjno provesti studije koje bi detaljnije proučile bolesnike sa sindromom preklapanja astme i KOPB-a.

7. LITERATURA

Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O et al. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS ONE*, 2015, 10.

American College of Clinical Pharmacy. The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*, 2008, 28, 816–817.

Apikoglu-Rabus S, Yesilyaprak G, Izzettin FV. Drug-related problems and pharmacist interventions in a cohort of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*, 2016, 120, 109-115.

Babić I, Venus M, Babić H. KOPB – deskriptivna retrospektivna analiza pacijenata liječenih na Odjelu za plućne bolesti OB Virovitica u razdoblju od 2006.-2007. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 2009, 5.

Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184, 662-671.

Hrvatska ljekarnička komora. Bilten 2016-3/4, 2016., http://www.hljk.hr/, pristupljeno 25. 1. 2017.

Hrvatska ljekarnička komora. Bilten 2014-3/4, 2014., http://www.hljk.hr/, pristupljeno 26.1.2017.

Cipolle RJ, Morley PC, Strand LM. Pharmaceutical Care as the Professional Practice for Patient-Centered Medication Management Services. U: Pharmaceutical care practice: The patient-centered approach to medication management. Weitz M, Naglieri C, urednici, New York, The McGraw-Hill Companies, 2012a, str. 37-72.

Cipolle RJ, Morley PC, Strand LM. Drug therapy problems. U: Pharmaceutical care practice: The patient-centered approach to medication management. Weitz M, Naglieri C, urednici, New York, The McGraw-Hill Companies, 2012b, str. 141-182.

Cokarić M, Popović-Grle S, Bačić-Vrca V. Asthma therapy related problems in adult Mediterranean Croatian patients. *World J Pharm Sci*, 2015, 3, 1782-1787.

Detoni KB, Oliveira IV, Nascimento MMG. Impact of a medication therapy management service on the clinical status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pharm*, 2017, 39, 95-103.

Dodds LJ. Drugs in use. London, The pharmaceutical Press, 2013, str. 256.

Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J*, 2015, 45, 525-537.

Europska zaklada za pluća. Plućno zdravlje u Europi – činjenice i brojke, 2013., http://www.europeanlung.org/assets/files/small_whitebooks/elf_ff_croatian.pdf, pristupljeno 25. 1. 2017.

Europsko kardiološko društvo. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2016, 37, 267-315.

Francetić I et al. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 665-666.

Genuneit J, Jarvis D, Flohr C. The asthma epidemic - global and time trends of asthma in adults, 2013., http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global_Atlas_of_Asthma.pdf, pristupljeno 29. 1. 2017.

Globalna inicijativa za astmu. Globalna strategija za liječenje i prevenciju astme, 2016., http://ginasthma.org/, pristupljeno 26. 1. 2017.

Globalna inicijativa za astmu. Online dopuna globalne strategije za liječenje i prevenciju astme, 2015., http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINAAppendix_2015_May19.pdf, pristupljeno 26. 1. 2017.

Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest. Globalna strategija za dijagnozu, liječenje i prevenciju kronične opstruktivne plućne bolesti, 2017., http://goldcopd.org/, pristupljeno 25. 1. 2017.

Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest. Globalna strategija za dijagnozu, liječenje i prevenciju kronične opstruktivne plućne bolesti, 2016., http://goldcopd.org/, pristupljeno 25. 1. 2017.

Globalna mreža za astmu. The Global Asthma Report, 2014., http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf, pristupljeno 10. 2. 2017.

Hepler CD. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. *Pharmacotherapy*, 2004, 24, 1491-1498.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu, 2016., http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/02/Ljetopis_2015_IX.pdf, pristupljeno 27. 1. 2017.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2015. godini, 2016., http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/08/Bilten_UMRLI_2015.pdf, pristupljeno 27. 1. 2017.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Istraživanje o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske, 2015., http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/02/Duhan_2015.pdf pristupljeno 7. 2. 2017.

Hudson SA, Mc Anaw JJ, Johnson BJ. The Changing Roles Of Pharmacists In Society. *IeJSME*, 2007, 1, 22-34.

Jarab AS, Alqudah SG, Khdour M et al. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. *Int J Clin Pharm*., 2012, 34, 53-62.

Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*, 2011, 139, 752-763.

Laidlaw TM, Israel E. Aspirin-exacerbated respiratory disease, 2016., http://www.uptodate.com/contents/aspirin-exacerbated-respiratory-disease, pristupljeno 3. 1. 2017.

Lexicomp Online, http://www.lexi.com, pristupljeno 15. 1. 2017.

Mangiapane S, Schulz M, Mühlig S et al. Community pharmacy-based pharmaceutical care for asthma patients. *Ann Pharmacother*., 2005, 39, 1817-1822.

Matanić D, Flego V, Barković I et al. Kronična opstruktivna plućna bolest – multisistemska bolest. *Medicina Fluminensis*, 2009, 45, 60-64.

Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), and the Overlap Syndrome. *J Am Board Fam Med*, 2013, 26, 470-477.

Ottenbros S, Teichert M, de Groot R et al. Pharmacist-led intervention study to improve drug therapy in asthma and COPD patients. *Int J Clin Pharm*., 2014, 36, 336-344.

Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *The Lancet*, 2015, 3, 435-442.

Plavec D, Turkalj M, Erceg D. Funkcionalna dijagnostika astme. *Medicus*, 2011, 20, 145-149.

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

Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2009, 360, 363–375.

Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ et al. Drug-related problems: their structure and function. *DICP*, 1990, 24, 1093-1097.

Suissa S, Rossi A. Weaning from inhaled corticosteroids in COPD: the evidence. *Eur Respir J*., 2015, 46, 1232-1235.

Svjetska zdravstvena organizacija. The top 10 causes of death, 2017., http://www.who.int/en/, pristupljeno 25. 1. 2017.

Svjetska zdravstvena organizacija. The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences, 2012.,

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75828/1/WHO_EMP_MAR_2012.3_eng.pdf?ua=1, pristupljeno 1. 2. 2017,

van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC et al. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease, 2016., http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010744.pub2/abstract, pristupljeno 9. 2. 2017.

Vos T, Allen C, Arora M et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 2016, 388, 1545–1602.

Vrbica Ž. KOPB i astma usporedba pokazatelja korištenja bolničkih resursa u Dubrovačkoneretvanskoj županiji. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo,* 2007, 3.

Vukić Dugac A. Pravilna uporaba inhalera – put kontroli astme. *Medicus*, 2013., 22, 25-31.

Wang H, Naghavi M, Allen C et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 2016, 388, 1459-1544.

Wei L, Yang X, Li J et al. Effect of pharmaceutical care on medication adherence and hospital admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled study. *J Thorac Dis*., 2014, 6, 656-662.

Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 2012, 18, 716–725.

8. SAŽETAK/SUMMARY

Cilj istraživanja. Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost i vrstu terapijskih problema pri otpustu hospitaliziranih bolesnika koji boluju od astme i kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB-a).

Ispitanici i metode. Retrospektivno opservacijsko istraživanje provedeno je na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od listopada 2014. do travnja 2016. godine. Uključni kriteriji bili su 1) postavljena dijagnoza astme, KOPB-a ili sindroma preklapanja astme i KOPB-a (ACOS-a), 2) najmanje jedan lijek u terapiji pri otpustu te 3) potpisan Informirani pristanak. Za svakog bolesnika prikupljeni su podaci o terapiji, komorbiditetima, nuspojavama, alergijama, adherenciji i životnim navikama te laboratorijski nalazi. Podaci su se prikupljali kroz razgovor s ispitanicima te uvidom u njihovu medicinsku dokumentaciju. Kategorizacija prema Cipolleu i suradnicima bila je temelj identifikacije terapijskih problema, a u analizu su bile uključene X i D interakcije pretraživane u programu Lexi-Interact. Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava odobrilo je provedbu ovog istraživanja.

Rezultati. U istraživanje je bilo uključeno 55 ispitanika prosječne životne dobi 66 godina (raspon 30-82 godine) koji su u prosjeku koristili 10,6 lijekova (raspon 4 do 19) i bolovali od 8,2 komorbiditeta (raspon 3-20). Ukupan broj propisanih lijekova iznosio je 580, a komorbiditeta 450. Najviše je ispitanika imalo KOPB (n=42), nakon čega su uslijedili astma i ACOS (redom n=10 i n=3 ispitanika). Utvrđeno je ukupno 238 terapijskih problema u 94,5% ispitanika, s prosjekom od 4,3 ± 3,0 terapijska problema po osobi. Najviše je terapijskih problema svrstano u kategoriju „potreba za uvođenjem dodatne terapije“ (24,4%) te „preniska doza“ (19,8%). S astmom i KOPB-om bilo je povezano 45,0% terapijskih problema, najčešće u kategoriji "potreba za uvođenjem dodatne terapije" te "nuspojave", a na drugom su mjestu uslijedili kardiovaskularni komorbiditeti odgovorni za 26,1% ukupnog broja terapijskih problema. Dodatno, tek polovina identificiranih X i D interakcija definirana je kao terapijski problem, i to najčešće u kategoriji nuspojava.

Zaključak. Izrazito visoka učestalost terapijskih problema identificiranih kategorizacijom Cipollea i suradnika upućuje na potrebu za poboljšanjem skrbi pacijenata koji boluju od astme i KOPB-a, a u kojoj bi ljekarnici mogli ponuditi jedinstveni doprinos.

KLJUČNE RIJEČI: *astma, KOPB, ljekarnička skrb, terapijski problemi*

Objectives. The aim of this study was to determine the frequency and types of drug therapy problems experienced at discharge by hospitalized patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Subjects and methods. An observational retrospective study was conducted at the Clinical Department of Internal Medicine, University Hospital Dubrava from October 2014 to April 2016. Inclusion criteria were as follows: 1) diagnosis of asthma, COPD or asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), 2) at least one medication prescribed at discharge and 3) signed Informed consent. For each patient we collected data on drug therapy, comorbidities, side-effects, allergies, adherence and life habits as well as laboratory results. The data were collected by interviewing participants and accessing their medical records. Drug therapy problems were identified using the categorization presented by Cipolle et al. Moreover, the analysis included X and D interactions identified by Lexi-Interact tool. Ethical approval for the conduct of this study was granted from Hospital Ethics Committee.

Results. There were 55 patients included in the study with an average age of 66 (range 30 to 82 years). On average, the participants used 10,6 drugs (range 4 to 19) and suffered from 8,2 comorbidities (range 3-20). There were 450 comorbidities and 580 drugs prescribed altogether. Most of the participants were diagnosed with COPD (n=42) followed by asthma and ACOS (n=10 and n=3 participants, respectively). Overall, there were 238 drug therapy problems identified in 94,5% of participants, that is, 4,3 ± 3,0 on average. Most of the drug therapy problems were seen in category „needs additional therapy“ (24,4%) and „dosage too low“ (19,8%). There were 45,0% drug therapy problems relating to asthma and COPD, most commonly in categories „needs additional therapy“ and "adverse drug reaction". Cardiovascular comorbidities took the second place accounting for 26,1% of total drug therapy problems. In addition, only half of the identified interactions were defined as drug therapy problems, most frequently ascribed to the category "adverse drug reaction".

Conclusion. Markedly high frequency of drug therapy problems identified by categorisation according to Cipolle et al. indicates that there is a need for improvement in asthma and COPD patient care, where pharmacists could contribute in a unique way.

KEYWORDS: *asthma, COPD, pharmaceutical care, drug therapy problems (DRP)*

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

Terapijski problemi hospitaliziranih pacijenata s astmom i KOPB-om

Iva Perković

SAŽETAK

Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost i vrstu terapijskih problema pri otpustu hospitaliziranih bolesnika koji boluju od astme i kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB-a). Retrospektivno opservacijsko istraživanje provedeno je na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od listopada 2014. do travnja 2016. godine. Uključni kriteriji bili su 1) postavljena dijagnoza astme, KOPB-a ili sindroma preklapanja astme i KOPB-a (ACOS-a), 2) najmanje jedan lijek u terapiji pri otpustu te 3) potpisan Informirani pristanak. Za svakog bolesnika prikupljeni su podaci o terapiji, komorbiditetima, nuspojavama, alergijama, adherenciji i životnim navikama te laboratorijski nalazi. Podaci su se prikupljali kroz razgovor s ispitanicima te uvidom u njihovu medicinsku dokumentaciju. Kategorizacija prema Cipolleu i suradnicima bila je temelj identifikacije terapijskih problema, a u analizu su bile uključene X i D interakcije pretraživane u programu Lexi-Interact. Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava odobrilo je provedbu ovog istraživanja. U istraživanje je bilo uključeno 55 ispitanika prosječne životne dobi 66 godina (raspon 30-82 godine) koji su u prosjeku koristili 10,6 lijekova (raspon 4 do 19) i bolovali od 8,2 komorbiditeta (raspon 3-20). Ukupan broj propisanih lijekova iznosio je 580, a komorbiditeta 450. Najviše je ispitanika imalo KOPB (n=42), nakon čega su uslijedili astma i ACOS (redom n=10 i n=3 ispitanika). Utvrđeno je ukupno 238 terapijskih problema u 94,5% ispitanika, s prosjekom od 4,3 ± 3,0 terapijska problema po osobi. Najviše je terapijskih problema svrstano u kategoriju „potreba za uvođenjem dodatne terapije“ (24,4%) te „preniska doza“ (19,8%). S astmom i KOPB-om bilo je povezano 45,0% terapijskih problema, najčešće u kategoriji "potreba za uvođenjem dodatne terapije" te "nuspojave", a na drugom su mjestu uslijedili kardiovaskularni komorbiditeti odgovorni za 26,1% ukupnog broja terapijskih problema. Dodatno, tek polovina identificiranih X i D interakcija definirana je kao terapijski problem, i to najčešće u kategoriji nuspojava. Može se zaključiti da izrazito visoka učestalost terapijskih problema identificiranih kategorizacijom Cipollea i suradnika upućuje na potrebu za poboljšanjem skrbi pacijenata koji boluju od astme i KOPB-a, a u kojoj bi ljekarnici mogli ponuditi jedinstveni doprinos.

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

Rad sadrži: 48 stranica, 6 grafičkih prikaza, 10 tablica i 50 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: astma, KOPB, ljekarnička skrb, terapijski problemi

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Ivan Pepić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: ožujak 2017.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

Drug therapy problems in hospitalized patients with asthma and COPD

Iva Perković

SUMMARY

The aim of this study was to determine the frequency and types of drug therapy problems experienced by hospitalized patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at discharge. An observational retrospective study was conducted at the Clinical Department of Internal Medicine, University Hospital Dubrava from October 2014 to April 2016. Inclusion criteria were as follows: 1) diagnosis of asthma, COPD or asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), 2) at least one medication prescribed at discharge and 3) signed Informed consent. For each patient we collected data on drug therapy, comorbidities, side-effects, allergies, adherence and life habits as well as laboratory results. The data were collected by interviewing participants and accessing their medical records. Drug therapy problems were identified using the categorization presented by Cipolle et al. Moreover, the analysis included X and D interactions identified by Lexi-Interact tool. Ethical approval for the conduct of this study was granted from Hospital Ethics Committee. There were 55 patients included in the study with an average age of 66 (range 30 to 82 years). On average, the participants used 10,6 drugs (range 4 to 19) and suffered from 8,2 comorbidities (range 3-20). There were 450 comorbidities and 580 drugs prescribed altogether. Most of the participants were diagnosed with COPD (n=42) followed by asthma and ACOS (n=10 and n=3 participants, respectively). Overall, there were 238 drug therapy problems identified in 94,5% of participants, that is, 4,3 ± 3,0 on average. Most of the drug therapy problems were seen in category „needs additional therapy“ (24,4%) and „dosage too low“ (19,8%). There were 45,0% drug therapy problems relating to asthma and COPD, most commonly in categories „needs additional therapy“ and "adverse drug reaction". Cardiovascular comorbidities took the second place accounting for 26,1% of total drug therapy problems. In addition, only half of the identified interactions were defined as drug therapy problems, most frequently ascribed to the category "adverse drug reaction". It can be concluded that markedly high frequency of drug therapy problems identified by categorisation according to Cipolle et al. indicates that there is a need for improvement in asthma and COPD patient care, where pharmacists could contribute in a unique way.

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

Thesis includes: 48 pages, 6 figures, 10 tables i 50 references. Original is in Croatian language.

Keywords: asthma, COPD, pharmaceutical care, drug therapy problems (DTP)

Mentor: **Iva Mucalo**, **Ph. D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Reviewers: **Iva Mucalo**, **Ph. D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Maja Ortner Hadžiabdić, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Ivan Pepić, Ph.D. *Associate professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

The thesis was accepted: March 2017.