

# Utvrđivanje terapijskih problema pacijenata s bolestima dišnog sustava prikupljenih tijekom Stručnog osposobljavanja za ljekarnike

---

Trconić, Jana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:004980>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-01**



Repository / Repozitorij:

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



**Jana Trconić**

**Utvrdjivanje terapijskih problema pacijenata s  
bolestima dišnog sustava prikupljenih tijekom  
Stručnog osposobljavanja za ljekarnike**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

**Zagreb, svibanj 2021.**

Ovaj diplomski rad prijavljen je 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. Maje Ortner Hadžić.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Proces pružanja ljekarničke skrbi .....	2
1.2. Terapijski problemi i njihova kategorizacija .....	4
1.3. Učestalost terapijskih problema u populaciji .....	7
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	9
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	10
<b>4. REZULTATI</b> .....	12
4.1. Ispitanici.....	12
4.2. Dijagnoze i lijekovi.....	13
4.3. Terapijski problemi .....	18
4.3.1. Interakcije.....	21
<b>5. RASPRAVA</b> .....	24
5.1. Opće karakteristike pacijenata .....	24
5.2. Dijagnoze i lijekovi.....	24
5.3. Terapijski problemi .....	27
5.3.1. Terapijski problemi vezani za sigurnost.....	29
5.3.2. Terapijski problemi vezani za indikaciju .....	32
5.3.3. Terapijski problemi vezani za adherenciju.....	33
5.3.4. Terapijski problemi vezani uz učinkovitost .....	35
5.3.5. Uspješnost studenata u prepoznavanju terapijskih problema.....	37
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	39
<b>7. LITERATURA</b> .....	40
<b>8. SAŽETAK/SUMMARY</b> .....	45
<b>9. PRILOZI</b> .....	47
<b>10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA</b>	

# 1. UVOD

Posljednjih godina kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj, raste potrošnja lijekova. Porast potrošnje lijekova očekivan je s obzirom na kontinuiran razvoj novih lijekova, dulji životni vijek i povećanje prevalencije kroničnih bolesti. Takav porast donosi i neke neželjene posljedice. Polipragmazija, nuspojave na lijekove, interakcije lijekova i veći financijski troškovi predstavljaju sve veći izazov pacijentima i zdravstvenim djelatnicima. Osim toga, racionalna primjena lijekova jedan je od najvećih izazova današnjice. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), ona obuhvaća primjenu pravog lijeka u skladu s kliničkom potrebom određenog bolesnika, u ispravnoj dozi, kroz odgovarajuće vrijeme i uz najprihvatljiviju cijenu za pacijenta i društvo. SZO procjenjuje da se više od polovice svih lijekova propisuje ili izdaje na neprimjeren način te da ih polovica pacijenata ne uzima pravilno (*www.who.int*). Upravo zato važna je ljekarnička djelatnost te razvoj ljekarničke skrbi kao profesije u čijem su središtu djelovanja pacijent i briga za pacijenta s ciljem ostvarivanja boljih ishoda liječenja i veće kvalitete života.

Veliki javnozdravstveni problem su i kronične bolesti dišnog sustava, a posebno KOPB. Sve je veći broj oboljelih od kroničnih bolesti dišnog sustava, a KOPB je najbrže rastući uzrok smrtnosti razvijenog svijeta. Stoga je ključno poticati svijest o prevenciji i liječenju tih bolesti sinergijskim trudom zdravstvenih djelatnika, javnozdravstvenih organizacija i opće populacije diljem svijeta.

## 1.1. Proces pružanja ljekarničke skrbi

Dugo se ulogom ljekarnika smatrao samo razvoj, izrada te izdavanje lijekova i medicinskih proizvoda, no u posljednjih pedesetak godina u središte ljekarnikovog djelovanja dolazi pacijent. Smatrajući da mnogi pacijenti ne primaju optimalnu skrb, djelovanje ljekarnika usmjerilo se na pružanje ljekarničke skrbi. Prva definicija iz 1975. ljekarničku skrb definira kao oblik ljekarnikovog djelovanja koje za cilj ima pacijentovo ispravno korištenje lijekova (Mikael i sur., 1975.). Tijekom godina je ta definicija nadopunjena, pa su tako Hepler i Strand 1990. godine ljekarničku skrb opisali kao odgovorno pružanje farmakoterapije i preuzimanje odgovornosti s ciljem postizanja pozitivnih terapijskih ishoda koji poboljšavaju kvalitetu života bolesnika.

Cipolle i suradnici (2004.) redefinirali su ljekarničku skrb kao djelovanje u čijem je središtu pacijent. Pritom ljekarnička skrb povezuje pacijente, koji imaju vlastito mišljenje o lijekovima, iskustvo i očekivanja od terapije, s ljekarnikom koji može imati potpuno drugačiji stav i razinu znanja o lijekovima, no njihova interakcija, dobra komunikacija i međusobno razumijevanje ključ su uspjeha za postizanje pozitivnih terapijskih ishoda. Najbolji ishodi postižu se kada pacijent može podijeliti svoje iskustvo s lijekovima, a ljekarnik procjenjuje jesu li lijekovi koje pacijent uzima prikladni, učinkoviti za određeno stanje, sigurni s obzirom na komorbiditete i ostalu terapiju te da ih je pacijent u stanju uzimati kako je propisano. Zatim te informacije prevodi u terapijske probleme koje može razriješiti i spriječiti aktivnim sudjelovanjem pacijenta.

Mnogi čimbenici mogu dovesti do terapijskih problema, uključujući nedostatak svijesti pacijenata o bolesti i lijekovima. Boljim informiranjem pacijenata i poboljšanjem praćenja terapije velik broj terapijskih problema može se izbjeći ili smanjiti. Ljekarnik tada preuzima aktivnu ulogu u praćenju terapije pacijenata, nuspojava i interakcija lijekova kako bi se osigurala sigurna, prikladna, učinkovita i ekonomična uporaba lijekova. Edukacija pacijenata i njihovo praćenje postale su jedne od najvažnijih djelatnosti koje ljekarnici obavljaju (Jadrijević-Mladar, 1997.).

Učinak ljekarničke skrbi prikazan je u mnogim istraživanjima. Istraživanje Bollmeiere i Prossere (2014.) obuhvatilo je ukupno 33 studije, objavljene između 1997. i 2008. godine, u kojima su ljekarnici pružali skrb pacijentima s astmom. Većina studija pokazala je da ljekarničke intervencije povećavaju razinu znanja pacijenata i adherenciju, poboljšavaju tehniku primjene inhalera, kontrolu astme i plućnu funkciju te kvalitetu života. Osim toga, pacijenti su većinom bili zadovoljni

pruženom skrbi. Takvi rezultati pokazuju pozitivan učinak i potrebu za pružanjem ljekarničke skrbi. Zadovoljstvo pacijenata potiče bolje ishode liječenja, veću kvalitetu života i povjerenje u zdravstveni sustav. Slično istraživanje proveli su Hu i suradnici (2020.), a ono je obuhvatilo analizu 25 članaka, objavljenih između 2009. i 2019., koji su provedeni na pacijentima s KOPB-om. Pokazali su da je potrebno sustavnije pratiti odnos između ljekarničke intervencije i ishoda KOPB-a da bi dobili relevantne podatke, odnosno provesti studije s osjetljivijim i specifičnijim ishodima kako bi se mogao procijeniti učinak ljekarničke skrbi. Ono što se očekuje je da dugoročno praćenje pacijenata od strane ljekarnika i prepoznavanje rizika od pogoršanja bolesti doprinosi poboljšanju plućne funkcije, smanjuje razvoj bolesti, egzacerbacije i stopu hospitalizacije te poboljšava kvalitetu života pacijenata s KOPB-om. Takav zaključak u skladu je sa smjericama Međunarodne farmaceutске federacije (FIP) prema kojima su ljekarnici jedni od najpristupačnijih zdravstvenih djelatnika koji imaju ključnu ulogu u upravljanju terapijom te mogu značajno doprinijeti prevladavanju astme, KOPB-a i drugih kroničnih bolesti.

U Hrvatskoj je uloga ljekarnika definirana Zakonom o ljekarništvu ([www.zakon.hr](http://www.zakon.hr)). Prema toj definiciji, ljekarnička djelatnost osigurava opskrbu i izradu lijekova te opskrbu medicinskih proizvoda pučanstvu, zdravstvenim ustanovama i drugim pravnim osobama te zdravstvenim radnicima koji obavljaju privatnu praksu. U obavljanju ljekarničke skrbi sudjeluju magistri farmacije zajedno s drugim zdravstvenim radnicima s ciljem racionalne primjene lijekova, unaprjeđenja farmakoterapijskih postupaka i terapijskih ciljeva te praćenja i sprječavanja nuspojava i interakcija lijekova. Također, ljekarnik bi trebao skrbiti o pacijentovom pridržavanju terapijskih protokola i poboljšati učinak kliničkog liječenja uz provođenje preventivnih mjera očuvanja i zaštite zdravlja.

## 1.2. Terapijski problemi i njihova kategorizacija

Terapijski problem svaki je neželjeni događaj koji je pacijent iskusio, a povezuje se ili se sumnja na njegovu povezanost s farmakoterapijom. Neriješeni terapijski problem može imati neželjene kliničke posljedice, ometa postizanje željenog terapijskog cilja, a njegovo rješavanje zahtijeva profesionalnu prosudbu. Da bi se terapijski problem uspješno identificirao, riješio ili spriječio potrebno je prikupiti cjelokupnu medikacijsku povijest pacijenta koja uključuje podatke o svim lijekovima koje pacijent uzima i režim doziranja, utvrditi postojanje eventualnih simptoma, oštećenja, bolesti ili laboratorijske vrijednosti izvan referentnog intervala. Osim toga, važno je utvrditi odnos između neželjenog događaja i farmakoterapije što može rezultirati promjenom terapije ili drugim modifikacijama s ciljem rješavanja i sprječavanja problema (Cipolle i sur., 2012.).

Identifikacija, rješavanje i sprječavanje terapijskih problema ključni su koraci u pružanju ljekarničke skrbi. Razvrstavanje terapijskih problema po kategorijama omogućava sistematičan prikaz problema, njihovu lakšu identifikaciju te praćenje.

Postoji više različitih kategorizacija terapijskih problema, a neke od najpoznatijih su ABC klasifikacija, ASHP (American Society of Hospital Pharmacists) klasifikacija, klasifikacija Cipolle i sur., Grenada consensus, Hepler-Strand klasifikacija, NCC – MERCPC taksonomija medikacijskih pogrešaka, PCNE sistem, Pi-Doc i druge (Adsumilli i Adepu, 2014.).

U ovom istraživanju korištena je klasifikacija prema Cipolle i suradnicima iz 2012. godine prema kojoj se svi terapijski problemi mogu svrstati u jednu od sedam kategorija koje su dio četiri velike skupine terapijskih problema, odnosno indikacije, učinkovitosti, sigurnosti i adherencije (Tablica 1.). U to su uključene bilo kakve nuspojave, toksične reakcije, neuspješnosti u liječenju te potrebe za uvođenjem dodatnih lijekova koji će djelovati sinergistički ili prevenirati određena stanja, kao i problem adherencije. Prve dvije kategorije, *Nepotrebna terapija* i *Potreba za uvođenjem dodatne terapije*, povezane su s problemom indikacije, treća i četvrta kategorija, *Neučinkovit lijek* i *Preniska doza*, povezane su s učinkovitosti, peta i šesta kategorija, *Nuspojava lijeka* i *Previsoka doza*, povezane su sa sigurnosti, dok se sedma kategorija odnosi na procjenu adherencije pacijenata. Prilikom utvrđivanja terapijskih problema potrebno je pratiti redoslijed kategorija, što omogućava racionalni postupak odlučivanja pri upravljanju farmakoterapijom.



Prvih šest kategorija odnosi se na terapijske probleme koje pacijent doživljava s obzirom na djelovanje lijekova na njegovo zdravlje. Sedma kategorija razlikuje se od ostalih jer se odnosi na pridržavanje, odnosno nepridržavanje, propisane terapije što proizlazi iz pacijentove volje ili sposobnosti da koristi lijekove prema uputama. Ova kategorizacija terapijskih problema nije specifična za određenu skupinu pacijenata, mjesto pružanja skrbi, kao ni za stupanj obrazovanja zdravstvenog djelatnika već je primjenjiva na sve pacijente, pružatelje zdravstvene skrbi i ustanove. Važno je da svi koji pružaju ljekarničku skrb mogu identificirati, riješiti i spriječiti bilo koju od sedam vrsta terapijskih problema za datog pacijenta.

Terapijski problemi ne mogu se riješiti ili spriječiti ako se jasno ne razumije uzrok problema. Stoga je osim kategorizacije prema vrsti važno utvrditi i najvjerojatniji uzrok terapijskog problema. Tek tada se može prosuditi važnost terapijskih problema, odrediti prioritete i sa sigurnošću nastaviti s rješavanjem ili prevencijom terapijskih problema.

Tablica 1. Kategorije terapijskih problema (preuzeto i prilagođeno iz Cipolle i sur., 2012.)

<b>Vrsta terapijskog problema</b>	<b>Mogući uzroci terapijskog problema</b>
<b>1. Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)</b>	1. Nema medicinske indikacije 2. Ovisnost 3. Nefarmakološke mjere prikladnije 4. Duplikacija terapije 5. Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći
<b>2. Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)</b>	6. Neliječeno stanje 7. Potreba za sinergističkim djelovanjem 8. Potreba za prevencijom
<b>3. Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)</b>	9. Neprikladan oblik lijeka 10. Prisutna kontraindikacija 11. Pacijentovo stanje ne reagira na lijek 12. Lijek nije indiciran za to stanje 13. Dostupan je učinkovitiji lijek

<p><b>4. Preniska doza (UČINKOVITOST)</b></p>	<p>14. Neučinkovita doza (preniska)  15. Potrebno dodatno praćenje  16. Prerijetka učestalost primjene lijeka  17. Prekratko trajanje primjene lijeka  18. Neispravno čuvanje lijeka  19. Neodgovarajući put primjene  20. Interakcija koja dovodi do smanjenja koncentracije lijeka što dovodi do izostanka učinka (lijek – lijek; lijek – bolest; lijek – hrana)</p>
<p><b>5. Nuspojava lijeka (SIGURNOST)</b></p>	<p>21. Neželjeni učinak nevezan za dozu  22. Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike  23. Interakcija koja dovodi do nuspojave koja nije ovisna o dozi lijeka  24. Neodgovarajući put primjene lijeka  25. Alergijska reakcija  26. Prebrzi porast/smanjenje doze</p>
<p><b>6. Previsoka doza (SIGURNOST)</b></p>	<p>27. Previsoka doza  28. Potrebno dodatno praćenje  29. Prečesta primjena lijeka  30. Predugo trajanje primjene lijeka  31. Interakcija koja dovodi do povećanja koncentracije lijeka što rezultira toksičnošću (lijek – lijek; lijek – bolest; lijek – hrana)</p>
<p><b>7. Suradljivost</b></p>	<p>34. Pacijent zaboravlja  35. Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek  36. Pacijent ne razumije upute  37. Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan</p>

### 1.3. Učestalost terapijskih problema u populaciji

Cipolle i suradnici (2012.) osim definicije i klasifikacije terapijskih problema objavili su i istraživanje prema podacima dostupnim iz Medication management systemsa. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 22.694 pacijenata s različitim dijagnozama čiji su podaci prikupljeni između 2006. i 2010. godine. Pacijenti su sustavno praćeni što je omogućilo praćenje terapijskih problema prema kategorijama i uzroku, a određene su i intervencije koje je potrebno provesti te datum kada je problem riješen. Utvrđeno je i riješeno ukupno 88.556 terapijskih problema. Prosječno je svaki pacijent imao četiri terapijska problema, a čak 85 % bolesnika imalo je jedan ili više terapijskih problema u nekom trenutku pružanja usluge upravljanja farmakoterapijom, 27 % imalo je pet ili više terapijskih problema, a kod 10 % ispitanika zabilježeno je čak deset ili više terapijskih problema. Takav velik broj terapijskih problema ukazuje na važnost pružanja ljekarničke skrbi te sve veću potrebu za njome kako bi se poboljšalo zdravlje stanovništva.

Najučestaliji terapijski problem bila je *Potreba za uvođenjem dodatne terapije* (34 %) kod 58 % pacijenata, od toga je najveći broj pacijenata trebao cijepljenje kako bi spriječili razvoj influence ili pneumokoka, što je od vrlo velike važnosti kod pacijenata s plućnim bolestima i drugim komorbiditetima. Drugi najučestaliji problem bila je *Preniska doza* (23 %), kod 36,6 % pacijenata. To je potvrdilo činjenicu da je neadekvatno doziranje lijekova na recept, kao i bezreceptnih lijekova, značajan problem cjelokupnog zdravstvenog sustava koji i financijski opterećuje sustav. Subdoziranost je toliko česta da se očekuje kod gotovo svakog pacijenta, a takvi pacijenti primorani su ponovno tražiti liječničku uslugu što dovodi do uzaludnih troškova zdravstvenog sustava. Dozu je potrebno prilagođavati sukladno individualnim potrebama pacijenta, ovisno o njegovim komorbiditetima i drugim rizičnim čimbenicima, čime se postižu željeni terapijski ciljevi i pozitivni ishodi. Pritom je važno zapamtiti: „*Lijekovi nemaju doze, ljudi imaju doze*“. Treći najučestaliji problem bila je *Adherencija* (14 %) kod 28 % pacijenata. Neaderencija se definira kao pacijentova nemogućnost ili svjesna odluka da ne uzima lijek kao što mu je propisan, pri čemu je potrebno razlikovati neuzimanje lijeka zbog neučinkovitosti ili nuspojava, gdje se ne radi o problemu adherencije, već o učinkovitosti ili sigurnosti. Stoga je važno otkriti uzrok svakog nepridržavanja propisane terapije kako bi se sukladno tome odredila potrebna intervencija. Dokazano je da razumijevanje uputa i pozitivan stav o ishodima liječenja mogu imati značajan utjecaj na pravilnu upotrebu lijekova. Kako bi pacijenti uspješno slijedili upute o primjeni lijeka

moraju ih razumjeti te je zato ključno da svatko tko daje uputu o primjeni lijeka informacije iznosi što jasnije, uz izbjegavanje stručne terminologije koju pacijent ne razumije. Stoga je ovim istraživanjem Cipollea i suradnika još jednom potvrđena važnost pružanja ljekarničke skrbi.

Isti redoslijed prema učestalosti terapijskih problema – na prvom mjestu potreba za uvođenjem dodatne terapije, preniska doza i zatim neadherencija – pokazalo je istraživanje u Minnesoti na 1.598 pacijenata, od kojih je 70 % imalo jedan ili više terapijski problem. Na uzorku od 982 pacijenta u Južnoj Australiji, od kojih je 90 % imalo jedan ili više terapijski problem, pokazalo se da je najčešći uzrok terapijskog problema neadherencija, a potom potreba za uvođenjem dodatne terapije, koja se najviše odnosila na potrebu cijepljenja s ciljem sprječavanja pneumokoka, što je od velike važnosti kod pacijenata s plućnim bolestima (Rao i sur., 2007.).

Sličnu incidenciju terapijskih problema pokazalo je i istraživanje provedeno između 2012. i 2015. godine u Minnesoti na 728 pacijenata. Utvrđeno je ukupno 3.057 terapijskih problema, od čega je najučestaliji uzrok terapijskih problema bila potreba za uvođenjem dodatne terapije (41,6 %), a zatim potreba za dodatnim praćenjem (14,5 %), koja prema Cipolleovoj klasifikaciji i pripada u kategoriju preniske doze, te neadherencija (9,9 %) (MacDonald i sur., 2018.).

Troškovi u zdravstvu povećavaju se kako pacijenti češće posjećuju liječnike, bolnice i druge zdravstvene ustanove. Uzrok tome može biti neadekvatno liječenje uzrokovano pre niskom dozom lijeka (Cipolle i sur., 2012.). U istraživanju provedenom u Sjedinjenim Američkim Državama 2018. godine fokus je bio na velikom povećanju cijena lijekova, no otkriveno je da stvarni troškovi upotrebe lijekova nadilaze početne cijene lijekova. Takvi rezultati proizlaze iz neoptimiziranih terapija, uključujući i neadherenciju pacijenata koja dovodi do povećanja troškova morbiditeta i mortaliteta. Godišnja potrošnja zbog neučinkovite terapije u 2016. godini iznosila je 528,4 milijuna dolara, odnosno 16 % ukupnih zdravstvenih troškova (Watanabe i sur., 2018).

Lin i suradnici 2020. objavili su meta-analizu koja je uključila 3.299 članaka i 42 studije objavljene između 1992. i 2019. godine, u kojoj su procijenili kliničku učinkovitost i ekonomske ishode kliničke farmaceutske skrbi. Rezultati analize pokazali su da farmaceutska skrb kliničkih farmaceuta ima značajan pozitivan učinak na kliničke učinke pacijenata, ali nema značajniji ekonomski učinak, no za praćenje medicinskih troškova kao i za ostale ishode potrebno je prikupiti više eksperimentalnih podataka.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Incidencija bolesti dišnog sustava posljednjih godina je u porastu; u razdoblju od 1990. do 2017. godine se ukupan broj slučajeva kroničnih respiratornih bolesti u svijetu povećao za 39,5 % (Xie i sur., 2020.). Kronična opstruktivna plućna bolest treći je vodeći uzrok smrti s ukupnim udjelom od 6 %, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2019. godine ([www.who.int](http://www.who.int)). Osim toga, astma i alergijski rinitis čine vrlo velik udio bolesti stanovništva. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine, više od 339 milijuna ljudi boluje od astme, dok milijuni ljudi pate od alergijskog rinitisa ([www.who.int](http://www.who.int)). Porast bolesti dišnog sustava vidljiv je i u Republici Hrvatskoj. Posljednjih 5 godina broj definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika dnevno, prema Izvješću o potrošnji lijekova, za ATK skupinu R – Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav porastao je s 57,76 na 78,29 zbog čega se nalaze na petom mjestu najčešće korištenih lijekova ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Upravo taj porast ukazuje na važnost optimizacije terapije u procesu pružanja ljekarničke skrbi. U sklopu pružanja ljekarničke skrbi ljekarnik utvrđuje prikladnost, učinkovitost i sigurnost terapije te identificira terapijske probleme. Utvrđivanjem terapijskih problema rješavaju se trenutni problemi u terapiji te smanjuje mogućnost pojave novih problema. Stoga je edukacija ljekarnika u tom segmentu od iznimne važnosti kako bi bili kompetentni pružati cjelovitu skrb s ciljem optimizacije terapije za dobrobit bolesnika.

Cilj ovog rada bio je utvrditi terapijske probleme pacijenata koji boluju od kroničnih bolesti dišnog sustava (astme i KOPB-a), čiji su podaci prikupljeni tijekom Stručnog osposobljavanja u javnim ljekarnama te ih usporediti s utvrđenim terapijskim problemima od strane studenata. Rezultati ovog rada trebali bi omogućiti procjenu uspješnosti studenata u utvrđivanju terapijskih problema u praksi i sukladno tome donijeti preporuke za poboljšanje edukacije studenata u području ljekarničke skrbi.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog rada korišteni su podaci koje su prikupili studenti Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u razdoblju od veljače 2019. do lipnja 2020. tijekom Stručnog osposobljavanja za ljekarnike u javnim ljekarnama. Javne ljekarne u kojima su prikupljeni podaci nalaze se diljem Republike Hrvatske.

Studenti su tijekom razgovora s pacijentima podatke prikupljali u obrascu O1 – Obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti (Prilog 1.) te identificirali terapijske probleme u obrascu O2 – Pregled uporabe lijekova (Prilog 2.).

Podaci koji su korišteni u analizi uključivali su pacijente čije su dijagnoze studenti svrstali pod terapijsko područje respiratornog sustava. Isključni kriterij bila je tek dijagnosticirana bolest, koju je imao jedan pacijent, i akutna respiratorna infekcija, koju je imalo troje pacijenata, te njihovi podaci nisu uključeni u analizu.

U svrhu izrade ovog diplomskog rada prikupljeni su sljedeći podaci: demografski podaci o pacijentu (dob i spol), propisana terapija pacijenta, bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani koje pacijent koristi, broj komorbiditeta, nuspojave koje pacijent navodi te procjena adherencije i terapijski problemi koje su utvrdili studenti.

Adherencija pacijenata ocijenjena je prema vrijednostima adherentan, djelomično adherentan i neadherentan.

Lijekovi su klasificirani prema ATK (Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj) klasifikaciji, a dijagnoze i komorbiditeti prema MKB-10, desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema.

Interakcije lijekova određene su pomoću programa *Lexi online* ([www.online.lexi.com](http://www.online.lexi.com)). U analizi su kvalitativno opisane interakcije od najvećeg kliničkog značaja, kategorije D kod kojih je nužna intervencija u propisanu terapiju i kategorije X kod kojih je kontraindicirana primjena određene kombinacije lijekova. Interakcije kategorije C, koje su manjeg kliničkog značaja, izražene su kvantitativno.

Navedene interakcije nisu uzete u obzir prilikom određivanja terapijskih problema ukoliko je lijek, prema prioritetu, prethodno bio kategoriziran u drugu vrstu terapijskog problema.

Za utvrđivanje terapijskih problema korištena je klasifikacija Cipollea i suradnika (Tablica 1.).

Nakon utvrđivanja terapijskih problema provedena je usporedba i procjena uspješnosti studenata u utvrđivanju terapijskih problema u obrascu O2. Ta je uspješnost studenata klasificirana u 4 kategorije:

1. Student je prepoznao terapijski problem i koristio kategorizaciju.
2. Student je prepoznao terapijski problem, ali nije koristio kategorizaciju.
3. Student je prepoznao da postoji problem, ali nije ispravno kategorizirao.
4. Student nije prepoznao terapijski problem.

Podaci su obrađeni u programu Microsoft Excel 2008.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Ispitanici

Ispitivanje je uključilo 63 pacijenta, od čega je bilo 29 žena i 34 muškarca. Prosječna dob pacijenata iznosila je  $51,3 \pm 19,3$ , u rasponu od 9 do 82 godine.

Ukupan broj nuspojava koje su pacijenti naveli iznosio je 63. Od toga je 38 pacijenata imalo barem jednu nuspojavu. Prosječan broj nuspojava iznosio je  $1,7 \pm 0,8$ , a najveći broj nuspojava koje je pacijent naveo je četiri. Prikaz općih karakteristika pacijenata nalazi se u tablici 2.

Tablica 2. Opće karakteristike pacijenata

		<b>Broj pacijenata (n = 63)</b>	<b>% pacijenata</b>
<b>Spol</b>	Žene	29	46,0
	Muškarci	34	54,0
<b>Dob</b>	≤ 30	14	22,2
	35 – 44	8	12,7
	45 – 54	10	15,9
	55 – 64	10	15,9
	65 – 74	13	20,6
	≥ 75	8	12,7
<b>Broj nuspojava</b>	0	25	39,7
	1	21	33,3
	2	10	15,9
	3	6	9,5
	4	1	1,6



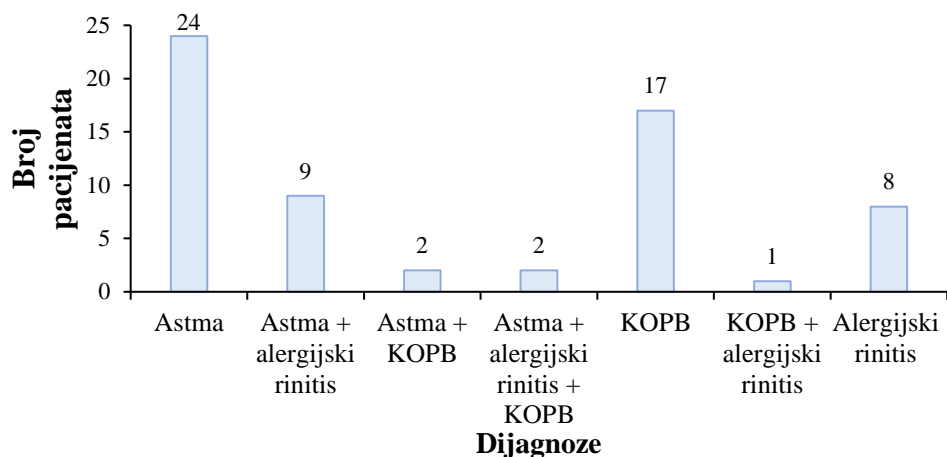
## 4.2. Dijagnoze i lijekovi

Svaki pacijent imao je dijagnozu iz skupine J00 – J99 koja obuhvaća bolesti dišnog (respiracijskog) sustava, a prosječan broj dijagnoza iznosio je  $2,8 \pm 1,7$ . Prosječan broj lijekova u terapiji, bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani koje su pacijenti koristili iznosio je  $6,3 \pm 2,8$ , a raspon je od 2 do 15. Najveći broj pacijenata ( $n = 40$ , 63,5 %) koristio je između pet i devet lijekova. U tablici 3. nalazi se raspodjela pacijenata u odnosu na broj dijagnoza, odnosno lijekova.

Tablica 3. Raspodjela pacijenata u odnosu na broj dijagnoza/lijekova

		<b>Broj pacijenata (n = 63)</b>	<b>% pacijenata</b>
<b>Broj dijagnoza</b>	1 – 2	31	49,2
	3 – 4	22	34,9
	5 – 6	8	12,7
	7 – 8	2	3,2
<b>Broj lijekova</b>	2 – 5	15	23,8
	5 – 9	40	63,5
	10 – 15	8	12,7

Unutar skupine J00 – J99 koja obuhvaća bolesti dišnog (respiracijskog) sustava najučestalija bolest koju je imalo 37 pacijenata je astma. Od tih 37 pacijenata, 9 je uz astmu imalo i alergijski rinitis, 2 su imala i KOPB, a 2 su imala i KOPB i alergijski rinitis. KOPB je druga bolest prema zastupljenosti te je nju imalo 18 pacijenata, od kojih je 1 imao i alergijski rinitis. Samo alergijski rinitis imalo je 8 pacijenata. Detaljna raspodjela dijagnoza unutar skupine J prikazana je na slici 1.



Slika 1. Raspodjela dijagnoza unutar skupine J

Ukoliko jednu bolest dišnog sustava naznačimo kao glavnu bolest svakog pacijenta, ukupan broj komorbiditeta koje su pacijenti imali iznosio je 161. Prosječno je svaki pacijent imao  $3,5 \pm 1,5$  komorbiditeta. Na prvom mjestu po zastupljenosti bile su bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava iz skupine I00 – I99, koje je imalo 23 pacijenta. Unutar te skupine najviše pacijenata, njih 16, imalo je esencijalnu (primarnu) hipertenziju. Jednak broj pacijenata, njih 14, imalo je bolesti skupine F00 – F99 (mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja) i druge bolesti dišnog sustava. Raspodjela učestalosti komorbiditeta prema MKB-10 klasifikaciji prikazana je u tablici 4.

Tablica 4. Raspodjela učestalosti komorbiditeta prema MKB-10 klasifikaciji

MKB		Broj pacijenata (n = 63)	% pacijenata
<b>A00 – B99</b>	Određene infekcijske i parazitske bolesti	7	11,1
<b>C00 – D48</b>	Neoplazme	1	1,6
<b>D50 – D89</b>	Bolesti krvi i krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	2	3,2
<b>E00 – E90</b>	Endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti	11	17,5
<b>F00 – F99</b>	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	14	22,2
<b>G00 – G99</b>	Bolesti živčanog sustava	2	3,2
<b>H00 – H59</b>	Bolesti oka i adneksa	4	6,3
<b>I00 – I99</b>	Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	23	36,5

<b>J00 – J99</b>	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	14	22,2
<b>K00 – K93</b>	Bolesti probavnog sustava	7	11,1
<b>M00 – M99</b>	Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	8	12,7
<b>N00 – N99</b>	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	1	1,6
<b>R00 – R99</b>	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	4	6,3
<b>S00 – T98</b>	Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	3	4,8

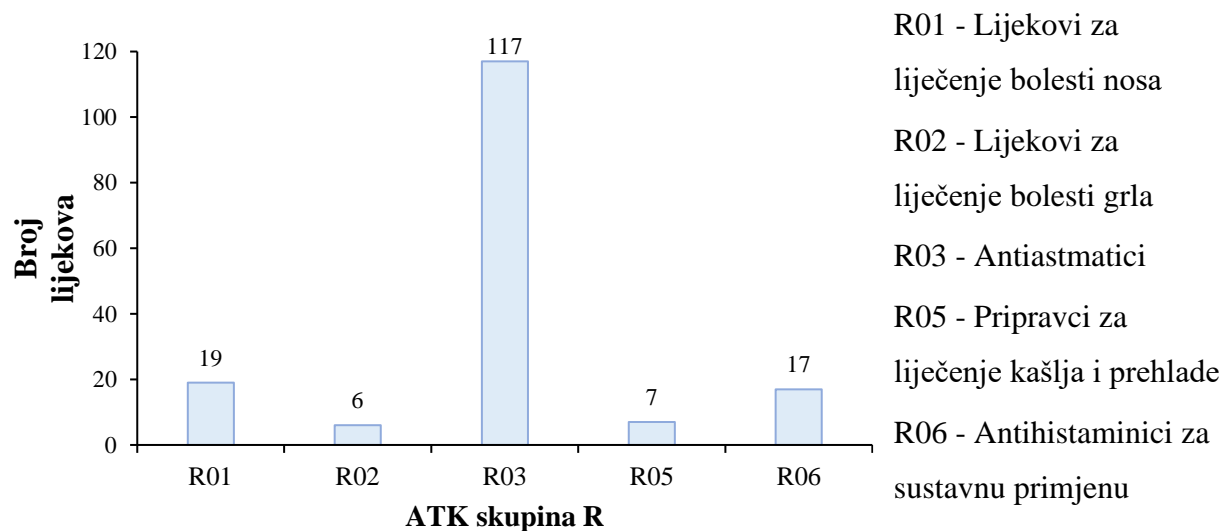
Raspodjela učestalosti broja lijekova prema ATK klasifikaciji prikazana je u tablici 5. Ukupan broj lijekova koje su pacijenti imali u terapiji, bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani koje su pacijenti koristili iznosio je 398. Skupina najčešće propisanih lijekova, prema ATK klasifikaciji, bila je skupina R – Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa (n = 166, 41,7 %), slijedi skupina A – Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (n = 60, 15,1 %), dok su skupina C – Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe (n = 44, 11,1 %) i skupina N – Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (n = 43, 10,8 %) propisane gotovo podjednak broj puta.

Tablica 5. Učestalost broja lijekova prema ATK klasifikaciji

<b>ATK skupina</b>		<b>Broj lijekova (n = 398)</b>	<b>% lijekova</b>
<b>A</b>	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	60	15,1
<b>B</b>	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	8	2,0
<b>C</b>	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	44	11,1
<b>D</b>	Lijekovi s djelovanjem na kožu	6	1,5
<b>G</b>	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	4	1,0
<b>H</b>	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)	4	1,0
<b>J</b>	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)	8	2,0
<b>L</b>	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	1	0,003

<b>M</b>	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	39	9,8
<b>N</b>	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	43	10,8
<b>R</b>	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	166	41,7
<b>S</b>	Lijekovi s djelovanjem na osjetila	12	3,0
<b>V</b>	Različito	3	0,008

S obzirom na to da je skupina R, prema ATK klasifikaciji, najčešće propisivana skupina lijekova, na slici 2. se nalazi detaljno prikazana podjela terapijskih podskupina propisanih lijekova unutar navedene skupine. Unutar navedene skupine najviše je propisanih antiastmatika (n = 117, 70,5 %).



Slika 2. Podjela propisanih lijekova ATK oznake R

Tablica 6. Prikaz zastupljenosti pojedinih antiastmatika

<b>Antiastmatici</b>		<b>Broj pacijenata (n = 63)</b>	<b>% pacijenata</b>
<b>β2 - agonisti</b>	SABA	33	52,4
	LABA	2	3,2
<b>Antikolinergici</b>	SAMA	7	11,1
	LAMA	7	11,1
<b>Kombinacija kratkodjelujućeg β2-agonista i antikolinergika</b>	SABA + SAMA	2	3,2
<b>Kombinacija dugodjelujućeg β2-agonista i kortikosteroida</b>	LABA + LAMA	5	7,9
<b>Inhalacijski kortikosteroidi i kombinacije</b>	IKS	13	20,6
	IKS + LABA	30	47,6
	IKS + LABA + LAMA	2	3,2
<b>Metilksantini</b>	Teofilin	8	12,7
<b>Antagonisti leukotrienskih receptora</b>	Montelukast	7	11,1
<b>Inhibitori PDE-4</b>	Roflumilast	1	1,6

Antiastmatici čine podskupinu koja je najčešće propisivana kod pacijenata, u tablici 6. se nalazi zastupljenost pojedinih propisanih lijekova iz te podskupine. Kod više od polovice pacijenata, 52,4 %, propisan je kratkodjelujući β2 – agonist, a s 47,6 % slijede inhalacijski kortikosteroidi u kombinaciji s dugodjelujućim β2 – agonistom. Treći po zastupljenosti propisivanja su inhalacijski kortikosteroidi koje je imalo 13 pacijenata, 20,6 %.

### 4.3. Terapijski problemi

Ukupno je utvrđeno 196 terapijskih problema. Najviše pacijenata, njih 21, odnosno 33,3 %, imalo je dva terapijska problema, a najveći utvrđeni broj terapijskih problema, kod jednog pacijenta, iznosio je 11. Najviše terapijskih problema utvrđeno je u kategoriji *Sigurnost* (n = 101, 51,5 %), zatim u kategoriji *Indikacija* (n = 46, 23,5 %), slijedi kategorija *Suradljivost* (n = 39, 19,9 %) i na kraju kategorija *Učinkovitost* (n = 10, 5,1 %). Pregled učestalosti terapijskih problema i njihovih uzroka nalazi se u tablici 7. Najčešći uzrok koji je izazvao terapijski problem je nuspojava lijeka, a slijedi ga pacijentovo svjesno ne uzimanje lijeka. Detaljan prikaz primjera koji su uzrokovali terapijske probleme nalazi se u prilogu (prilozi 3 – 6).

Tablica 7. Učestalost terapijskih problema i njihovih uzroka

<b>Terapijski problemi i njihovi uzroci</b>	<b>Broj TP (n = 196)</b>	<b>% TP</b>
<b>INDIKACIJA</b>	46	23,5
<b>Nepotrebna terapija</b>		
1. Nema medicinske indikacije	10	5,1
2. Ovisnost	12	6,1
4. Duplikacija terapije	10	5,1
<b>Potreba za uvođenjem dodatne terapije</b>		
6. Neliječeno stanje	4	2,0
7. Potreba za sinergističkim djelovanjem	5	2,6
8. Potreba za prevencijom	5	2,6
<b>UČINKOVITOST</b>	10	5,1
<b>Neučinkovit lijek</b>		
10. Prisutna kontraindikacija	2	1,0
11. Pacijentovo stanje ne reagira na lijek	1	0,005

<b>Preniska doza</b>		
14. Neučinkovita doza (preniska)	3	1,5
15. Potrebno dodatno praćenje	2	1,0
20. Interakcija koja dovodi do smanjenja koncentracije lijeka	2	1,0
<b>SIGURNOST</b>	<b>101</b>	<b>51,5</b>
<b>Nuspojava lijeka</b>		
21. Neželjeni učinak nevezan za dozu	48	24,5
22. Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike	3	1,5
<b>Previsoka doza</b>		
27. Previsoka doza	6	3,1
28. Potrebno dodatno praćenje	1	0,005
29. Prečesta primjena lijeka	20	10,2
30. Predugo trajanje primjene lijeka	4	2,0
31. Interakcija koja dovodi do povećanja koncentracije lijeka	19	9,7
<b>SURADLJIVOST</b>	<b>39</b>	<b>19,9</b>
34. Pacijent zaboravlja	7	3,6
35. Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek	3	1,5
36. Pacijent ne razumije upute	7	3,6
37. Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan	22	11,2

Procjena uspješnosti studenata u utvrđivanju terapijskih problema navedena je u tablici 8. Studenti su prepoznali i kategorizirali ukupno 32 (16,3 %) terapijska problema. Prepoznali su terapijski problem, no nisu pritom ispravno koristili kategorizaciju za ukupno 22 (11,2 %) terapijska problema. U 53 (27,0 %) slučajeva nisu ispravno kategorizirali, ali su prepoznali da za taj lijek postoji neki terapijski problem. Dok za 89 (45,4 %) terapijskih problema nisu prepoznali da postoje.

Tablica 8. Uspješnost studenata u prepoznavanju terapijskih problema

Terapijski problemi i njihovi uzroci	Broj studenata prema kategorijama			
	1.*	2.**	3.***	4.****
1. Nema medicinske indikacije (n = 10)	2	/	1	7
2. Ovisnost (n = 12)	1	1	4	6
4. Duplikacija terapije (n = 10)	4	/	3	3
6. Neliječeno stanje (n = 4)	2	/	1	1
7. Potreba za sinergističkim djelovanjem (n = 5)	1	/	2	2
8. Potreba za prevencijom (n = 5)	/	/	1	4
10. Prisutna kontraindikacija (n = 2)	/	2	/	/
11. Pacijentovo stanje ne reagira na lijek (n = 1)	/	/	/	1
14. Neučinkovita doza (preniska) (n = 3)	1	/	1	1
15. Potrebno dodatno praćenje (n = 2)	/	/	2	/
20. Interakcija koja dovodi do smanjenja koncentracije lijeka (n = 2)	/	/	/	2
21. Neželjeni učinak nevezan za dozu (n = 48)	3	9	14	22
22. Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike (n = 3)	1	2	/	/
27. Previsoka doza (n = 6)	1	/	3	2
28. Potrebno dodatno praćenje (n = 1)	/	/	/	1
29. Prečesta primjena lijeka (n = 20)	3	4	4	9
30. Predugo trajanje primjene lijeka (n = 4)	/	/	/	4
31. Interakcija koja dovodi do povećanja koncentracije lijeka (n = 19)	/	/	1	18
34. Pacijent zaboravlja (n = 7)	1	/	4	2
35. Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek (n = 3)	1	/	2	/



36. Pacijent ne razumije upute (n = 7)	2	/	5	/
37. Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan (n = 22)	9	4	5	4
<b>Ukupno:</b>	32	22	53	89

\* - student je prepoznao terapijski problem i koristio kategorizaciju, \*\* - student je prepoznao terapijski problem, ali nije koristio kategorizaciju, \*\*\* - student je prepoznao da postoji problem, ali nije ispravno kategorizirao, \*\*\*\* - student nije prepoznao terapijski problem

#### 4.3.1. Interakcije

Interakcije lijekova utvrđene su pomoću programa *Lexi online* ([www.online.lexi.com](http://www.online.lexi.com)). Više od polovice pacijenata, točnije 66,7 %, imalo je barem jednu prisutnu lijek – lijek interakciju. U tablici 9. se nalaze kvantitativno izražene interakcije kategorija X, D i C. Ukupan broj utvrđenih interakcija je 173. Najviše utvrđenih interakcija je kategorije C, 75,1 %, koje su bile zabilježene kod 66,7 % pacijenata, koji su imali barem jednu prisutnu lijek – lijek interakciju. Interakcija kategorije D i X je bilo utvrđeno, 12,7 % i 12,1 %, a bile su zabilježene u 17,5 % pacijenata, i 15,9 % pacijenata.

Tablica 9. Broj interakcija vrste X, D i C

Vrsta interakcije	Broj interakcija (n = 173)	% interakcija	Broj pacijenata (n = 63)	% pacijenata
<b>X</b>	21	12,1	10	15,9
<b>D</b>	22	12,7	11	17,5
<b>C</b>	130	75,1	42	66,7

U tablicama 10. i 11. navedene su interakcije najvećeg kliničkog značaja, odnosno interakcije kategorije X i D te njihovi mehanizmi. Najveći broj interakcija kategorije X bio je izazvan korištenjem kombinacije ipratropij bromida i salbutamola s drugim navedenim lijekovima, dok je najveći broj interakcija kategorije D izazvan korištenjem ibuprofena s drugim navedenim lijekovima.

Tablica 10. Interakcije lijekova kategorije X i njihovi mehanizmi

Lijek 1	Lijek 2	Mehanizam interakcije
azelastin/flutikazon	desloratadin levocetirizin	azelastin povećava sedativni učinak antihistaminika (desloratadina i levocetirizina)
	tramadol/paracetamol	azelastin povećava učinak tramadola
azitromicin	bilastin	azitromicin povećava serumsku koncentraciju bilastina
	klaritromicin	duplikacija terapije – dva makrolida
flutikazon/umeklidinij/ vilanterol	promazin	povećan rizik antikolinergičkih nuspojava
ipratropij	loratadin	
ipratropij/salbutamol	promazin cetirizin	
umeklidinij	levocetirizin	
furosemid	promazin	produljen QT interval
ipratropij	tiotropij	duplikacija terapije – dva antikolinergika
ipratropij/salbutamol	flutikazon/umeklidinij/ vilanterol	duplikacija terapije – dva IKS/LABA
klaritromicin	salmeterol/flutikazon	klaritromicin (CYP3A4 inhibitor) povećava serumske koncentracije salmeterola
K-citrat/ K-hidrogenkarbonat	flutikazon/umeklidinij/ vilanterol	povećan ulcerozni učinak kalija
	ipratropij	
	ipratropij/salbutamol	
	promazin	
salmeterol/flutikazon	beklometazon/formoterol	duplikacija terapije – dva IKS/LABA
travoprost/timolol	salbutamol salmeterol/flutikazon	timolol ( $\beta$ – blokator) smanjuje učinak $\beta_2$ – agonista (salbutamola i salmeterola)

Tablica 11. Interakcije lijekova kategorije D i njihovi mehanizmi

Lijek 1	Lijek 2	Mehanizam interakcije
cetirizin	tramadol	cetirizin povećava učinak tramadola
diklofenak	acetilsalicilna kiselina	diklofenak povećava toksične učinke ASK
	propifenazon/paracetamol/kodein fosfat	povećan rizik razvoja NSAIL nuspojava
empagliflozin	gliklazid	empagliflozin povećava hipoglikemijski učinak gliklazida
escitalopram	ibuprofen	escitalopram povećava antitrombocitni učinak ibuprofena (povećan rizik krvarenja) (n = 2)
ibuprofen	acetilsalicilna kiselina	ibuprofen povećava toksične učinke ASK (n = 4)
	diklofenak	povećan rizik razvoja NSAIL nuspojava (n = 2)
	furosemid	ibuprofen smanjuje diuretski učinak furosemida
kalcijev karbonat	ibandronska kiselina	kalcijev karbonat smanjuje serumsku koncentraciju ibandronske kiseline (bisfosfonata)
	levotiroksin	kalcijev karbonat smanjuje učinak levotiroksina
klaritromicin	teofilin	klaritromicin smanjuje metabolizam teofilina
moksonidin	bisoprolol travoprost/timolol	moksonidin ( $\alpha_2$ – agonist) povećava učinak $\beta$ – blokatora (bisoprolola i timolola)
tramadol	diazepam oksazepam	benzodiazepini (diazepam i oksazepam) povećavaju učinak tramadola
tramadol/paracetamol	desloratadin levocetirizin	antihistaminici (desloratadin i levocetirizin) povećavaju učinak tramadola

Od ukupno 43 interakcije najvećeg kliničkog značaja, 21 je kategorizirana kao terapijski problem. Od toga je 19 interakcija svrstano u kategoriju previsoka doza, a 2 u preniska doza. Preostale interakcije nisu kategorizirane pod uzrokom terapijskog problema kao interakcije zbog toga što su prema prioritetu lijekovi već bili kategorizirani pod drugu vrstu ili uzrok terapijskog problema.

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Opće karakteristike pacijenata

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) iz 2019. godine bolesti dišnog sustava, s 15,2 % od ukupnog broja, nalaze se na prvom mjestu utvrđenih bolesti i stanja u djelatnosti opće medicine. Među četiri najčešće skupine utvrđenih bolesti i stanja kod starijih osoba nalaze se bolesti dišnog sustava sa 7,99 %, a pritom je 95,3 % oboljelih od bronhitisa, emfizema, astme i drugih kroničnih opstruktivnih bolesti pluća bilo starije od 20 godina ([www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)). U našem istraživanju 93,7 % pacijenata bilo je starije od 20 godina.

Prema Izvješću o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2019. godini, po podacima Državnog zavoda za statistiku, stopa oboljenja od bolesti dišnog sustava kod muškaraca iznosila je 68,9 na 100.000 stanovnika, a kod žena 45,5. Kronične bolesti donjeg dišnog sustava nalaze se na 7. mjestu uzročnika smrti kod muškaraca, odnosno na 8. mjestu uzročnika smrti kod žena ([www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)). U našem istraživanju sudjelovalo je nešto više (n = 54,0 %) muškaraca nego žena.

Studija provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu, među 1.524 članova *Asthma UK*, pokazala je da je 64 % pacijenata prijavilo jednu ili više nuspojava povezanih s inhalacijskim kortikosteroidima, s time da je manje nuspojava bilo kod osoba starije životne dobi i muškaraca (Cooper i sur., 2015.). U našem istraživanju 39,7 % pacijenata imalo je barem jednu nuspojavu koju su izazvali lijekovi namijenjeni liječenju bolesti dišnog sustava, među kojima su najčešće bile bol u grlu i kandidijaza uz primjenu inhalacijskih antiastmatika. Više nuspojava prijavili su muškarci, ali manje nuspojava imali su pacijenti starije životne dobi.

### 5.2. Dijagnoze i lijekovi

Malo više od polovice pacijenata (n = 32, 50,8 %) imalo je tri do osam dijagnoza, a 73 % pacijenata je uz bolest dišnog sustava imalo prisutan barem jedan komorbiditet. Brojna istraživanja pokazala su da se komorbiditeti često javljaju uz bolesti dišnog sustava. Osim toga,

KOPB može povećati rizik nastajanja novih bolesti, a tako i mortalitet. Najviše je provedenih istraživanja komorbiditeta koji se javljaju uz kroničnu opstruktivnu plućnu bolest. U tim istraživanjima utvrđeno je da su najčešći komorbiditeti bile kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, osteoporoza i psihološki poremećaji (Chatila i sur., 2008.; Franssen i Rochester, 2014.). Bolesti krvožilnog sustava u našem istraživanju također su imale najveći udio komorbiditeta, 16,8 %, pri čemu je više od dvije trećine pacijenata imalo primarnu hipertenziju. Na drugom mjestu nalaze se bolesti iz skupine mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja s 11,8 % od ukupnog broja komorbiditeta. Prema podacima Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2015. godine prevalencija hipertenzije iznosi 37 % ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)). Osim toga, u našem istraživanju 14 pacijenata (22,2 %) je uz primarnu bolest dišnog sustava imalo i druge bolesti respiratornog sustava. Najčešće je uz astmu to bio i alergijski rinitis, odnosno KOPB. Sindrom preklapanja astme i KOPB-a (ACO) nije još dovoljno istražen, no smatra se da takvi pacijenti imaju češće egzacerbacije bolesti te veći rizik od pojave komorbiditeta, posebice kardiovaskularnih bolesti (Akmatov i sur., 2020.).

Prema Izvješću o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj vidljivo je da iz godine u godinu raste potrošnja lijekova. Primjerice, 2015. godine ukupna potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj iznosila je 998,56 DDD/1000/dan, dok 2019. godine taj broj iznosi 1.280,50, pri čemu je zabilježen rast za više od 25 % u razdoblju od pet godina ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Na prvom mjestu prema ukupnoj potrošnji lijekova u 2019. godini, nalaze se lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav, a slijede lijekovi s djelovanjem na probavni sustav te lijekovi s djelovanjem na živčani sustav. Naše istraživanje također je pokazalo vrlo visoku potrošnju lijekova, gdje je dvije trećine pacijenata koristilo između pet i devet lijekova, a prosječno je svaki pacijent koristio šest lijekova. S obzirom na to da su ciljano svi pacijenti imali prisutnu bolest dišnog sustava, na prvom mjestu potrošnje nalaze se lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa. Na drugom mjestu nalaze se lijekovi s djelovanjem na probavni sustav koje slijede lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav i lijekovi s djelovanjem na živčani sustav. Ovakvi podaci vrlo su slični podacima iz Izvješća ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Više od polovice (52,4 %) naših pacijenata u terapiji je imalo propisan kratkodjelujući  $\beta_2$  – agonist koji koriste po potrebi za simptomatsko liječenje, dok je 47,6 % pacijenata imalo propisan inhalacijski kortikosteroid u kombinaciji s dugodjelujućim  $\beta_2$  – agonistom za kontinuiranu uporabu

s ciljem prevencije astmatskih napadaja. Uzevši u obzir da je više od polovice (58,7 %) naših pacijenata bolovalo od astme, ovakvi podaci u skladu su s GINA smjernicama iz 2018. godine prema kojima se kao prva opcija prilikom astmatskih napadaja koristi SABA. GINA smjernice u travnju 2019. godine donose jednu od najvažnijih promjena unutar terapijskih mogućnosti liječenja astme u posljednjih 30 godina. Prema tim smjernicama u simptomatskoj terapiji ne preporučuje se kratkodjelujući  $\beta_2$  – agonist jer povećavaju rizik od egzacerbacija astme, već se dodaje inhalacijski kortikosteroid kojim se taj rizik smanjuje (Reddel i sur., 2019.). Stoga se danas već u prvom koraku liječenja astme uvodi inhalacijski kortikosteroid u kombinaciji s formoterolom, dugodjelujućim  $\beta_2$  – agonistom, za korištenje po potrebi, dok se ukoliko bolest napreduje preporučuje svakodnevno korištenje. Podaci u našem istraživanju prikupljeni su u razdoblju od veljače 2019. do lipnja 2020., čime je obuhvaćeno prijelazno razdoblje između dviju smjernica pa tako možemo objasniti rezultate prema kojima kod većine pacijenata u terapiji nisu primijenjene nove smjernice.

### 5.3. Terapijski problemi

Jedan od ciljeva ovog rada bio je utvrditi terapijske probleme pacijenata s kroničnim bolestima dišnog sustava. Među ispitanim pacijentima, ukupno je utvrđeno 196 terapijskih problema. Prosječan broj terapijskih problema koje su pacijenti imali iznosio je  $3,1 \pm 1,9$ , a trećina pacijenata imala je dva terapijska problema. Taj broj terapijskih problema veći je nego u istraživanju Apikoglu-Rabusa i suradnika (2016.) koje je provedeno u javnoj ljekarni u Turskoj, a također je uključilo ispitanike s astmom i KOPB-om. U istraživanju provedenom u Turskoj, utvrđeno je ukupno 59 terapijskih problema i 134 uzroka terapijskih problema kod 44 pacijenta oboljelih od astme te 60 terapijskih problema i 128 uzroka terapijskih problema kod 37 pacijenata oboljelih od KOPB-a (Apikoglu-Rabus i sur., 2016.). Broj utvrđenih terapijskih problema u našem istraživanju vrlo je sličan broju terapijskih problema utvrđenih kod svih ispitanika u istraživanju Ottenbrosa i suradnika (2013.), no uvelike se razlikuje od broja utvrđenih terapijskih problema kod dijela pacijenata kojima je pružena sveobuhvatna skrb (Ottenbros i sur., 2013.). Istraživanje u Nizozemskoj provedeno je na ukupno 102.497 pacijenata te je svaki pacijent imao prosječno  $3,5 \pm 2,7$  terapijskih problema. Kod 3.757 pacijenata kojima je pružena sveobuhvatna skrb taj broj utvrđenih terapijskih problema puno je veći i prosječno iznosi  $6,7 \pm 3,2$  (Ottenbros i sur., 2013.). Takvi rezultati očekivani su s obzirom da su pacijenti sa sveobuhvatnom skrbi bili nešto stariji, prosječna dob iznosila je  $58,0 \pm 20,1$ , te su koristili prosječno  $5,6 \pm 4,4$  lijekova, dok je prosječna dob svih pacijenata bila  $47,0 \pm 25,0$ , a u terapiji su imali prosječno  $3,0 \pm 3,7$  lijeka (Ottenbros i sur., 2013.). Prilikom usporedbe ovih rezultata treba uzeti u obzir razlike u metodologiji istraživanja, a odnose se na alate korištene za utvrđivanje terapijskih problema. Ottenbros i suradnici odabrali su 19 terapijskih problema koji se javljaju kod pacijenata s astmom i KOPB-om te pratili njihovu pojavnost među ispitanicima, dok su Apikoglu-Rabus i suradnici za utvrđivanje koristili PCNE-DRP klasifikaciju. Stoga rezultate nije moguće izravno usporediti, no to su jedina istraživanja na skupini bolesnika s bolestima dišnog sustava provedena u javnim ljekarnama, što odgovara karakteristikama našeg istraživanja.

Vrste terapijskih problema utvrđenih u našem istraživanju prema učestalosti bili su redom: *nuspojava lijeka, previsoka doza, neadherencija te nepotrebna terapija*. Naši rezultati razlikuju se od istraživanja Apikoglu-Rabusa i suradnika u kojem je najčešći uzrok terapijskih problema u pacijenata s astmom i KOPB-om bilo *pacijentovo neuzimanje lijeka zbog zaboravljivosti*. Zatim je

kod pacijenata s astmom slijedilo *namjerno smanjeno korištenje lijeka*, a kod pacijenata s KOPB-om *pacijentova nemogućnost primjene lijeka* (Apikoglu-Rabus i sur., 2016.). U nizozemskom istraživanju najčešći terapijski problem bila je *neadherencija*, a kod pacijenata kojima je pružena sveobuhvatna skrb *preniska doza antiastmatika* koja je nastala zbog interakcije antiastmatika i NSAIL-a ili acetilsalicilne kiseline (Ottenbros i sur., 2013.). Prema istraživanju Lo i suradnika, NSAIL i acetilsalicilna kiselina inhibiraju ciklooksigenazu, no aktiviraju put lipooksigenaze što dovodi do povećane sinteze leukotriena i rizika od bronhospazama ili pogoršanja astme. Istraživanje Lo i suradnika provedeno je na djeci mlađoj od 18 godina s astmom koja koriste samo inhalacijske kortikosteroide te su rezultati pokazali da je kratkotrajno korištenje ibuprofena, acetilsalicilne kiseline i diklofenaka vjerojatno u korelaciji s pogoršanjem astme (Lo i sur., 2016.).

U istraživanju u Kini provedenom među hospitaliziranim pacijentima oboljelim od KOPB-a najčešći utvrđeni terapijski problem bila je „Sigurnost P2“ (Li i sur., 2019.). Takva incidencija vidljiva je i u našem istraživanju gdje je najviše terapijskih problema bilo vezano za *Sigurnost* lijeka. Istraživanje provedeno u Hrvatskoj na ispitanicima u domovima za starije utvrdilo je najviše terapijskih problema vezanih za *Indikaciju*, a zatim *Sigurnost* lijeka (Fehir Šola i sur., 2020.). Takvi rezultati razlikuju se od našeg istraživanja prema kojem su najučestaliji terapijski problemi bili povezani sa *Sigurnosti*, a tek onda *Indikacijom* lijeka. Razlike među istraživanjima mogle bi se objasniti razlikama u ispitanicima uključenim u istraživanje i okruženju u kojem je istraživanje provedeno; naše istraživanje provedeno je u javnim ljekarnama i uključilo je ispitanike s bolestima dišnog sustava, različitih dobnih skupina pri čemu je udio osoba starijih od 65 godina bio 33,3 %, dok su Fehir Šola i suradnici uključili ispitanike starije od 65 godina koji žive u domovima za starije.

Do danas je provedeno malo istraživanja s ciljem utvrđivanja terapijskih problema kod pacijenata s astmom i KOPB-om, posebice u javnim ljekarnama, stoga je potrebno prikupiti dodatne dokaze koji će voditi k sprečavanju terapijskih problema i unapređenja skrbi pacijenata.

Studenti koji su prikupljali podatke pacijenata, razgovarali s pacijentima i obrađivali podatke (u daljnjem tekstu *Studenti*) prepoznali su 27,6 % (n = 54) terapijskih problema. Pritom za 40,7 % nisu koristili kategorizaciju Cipollea i suradnika, već su tekstualno objašnjavali o kojem se problemu radi.



### 5.3.1. Terapijski problemi vezani za sigurnost

Terapijski problemi povezani sa sigurnošću lijeka bili su najučestaliji te su činili više od polovice svih utvrđenih terapijskih problema. Najučestalija kategorija terapijskih problema bila je *Nuspojava lijeka* (n = 51, 26 %), a najučestaliji uzrok bili su *neželjeni učinci nevezani za dozu* koji su činili četvrtinu terapijskih problema. U istraživanju provedenom na hospitaliziranim pacijentima s KOPB-om u Kini također je uočena slična incidencija, gdje je četvrtina terapijskih problema uzrokovana nuspojavama (Li i sur., 2019.), dok su petinu svih terapijskih problema uzrokovale nuspojave u istraživanju provedenom u domu za starije u Hrvatskoj (Fehir Šola i sur., 2020.). Studenti su prepoznali 22,8 % (n = 23) utvrđenih terapijskih problema u kategoriji *Sigurnost*.

Malo manje od polovice pacijenata (n = 25, 39,7 %) imalo je barem jednu nuspojavu koju su izazvali lijekovi namijenjeni liječenju bolesti dišnog sustava. Studenti su prepoznali te nuspojave kod 36 % pacijenata. Najviše nuspojava izazvali su inhaleri koji su sadržavali kombinaciju inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg  $\beta_2$  – agonista, a slijede inhaleri koji su sadržavali samo inhalacijski kortikosteroid. Najčešće prijavljene nuspojave bile su promuklost, iritacije grla i bol u grlu. Slična incidencija nuspojava vidljiva je i u brazilskom istraživanju gdje je najviše pacijenata prijavilo nuspojavu iritacije te suhoće grla (Ribeiro Pinto i sur., 2013.). Također, prema *Sažetku opisa svojstava lijeka* iritacija grla i promuklost česta su nuspojava upravo tih lijekova koja se može spriječiti ispiranjem usta s vodom nakon inhalacije lijeka. Prisutnost tih nuspojava izazvale su prerijetku učestalost primjene inhalera koji sadrže inhalacijski kortikosteroid te uzrokovale prečestu upotrebu inhalera koji sadrže kratkodjelujući  $\beta_2$  – agonist. Prečesta upotreba  $\beta_2$  – agonista kod nekoliko pacijenata dovela je do pojave novih nuspojava kao što su tahikardija i tremor koje su prema *Sažetku opisa svojstava lijeka* česte nuspojave upravo tog lijeka ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Gastrointestinalne nuspojave izazvalo je 12 lijekova iz različitih skupina, a najčešće su to bile mučnine, grčevi i bolovi u želucu te opstipacija ili dijareja.

Tri lijeka koja su pacijenti koristili *nisu bila sigurna s obzirom na pacijentove rizične čimbenike*. Kod jedne pacijentice zabilježeno je korištenje ibuprofena koji izaziva bronhospazme, dok kod druge pacijentice astma nije dobro kontrolirana jer je korištenje acetilsalicilne kiseline uzrokovalo češće astmatske napadaje. Jedan pacijent za sprječavanje kašlja koristi antitusik koji se savjetuje ne koristiti kod KOPB-a. Smatra se da je iskašljavanje prilikom kojeg se izbacuje sputum jedan od

zaštitnih mehanizama KOPB-a te da liječenje antitusicima osim što nema dokazani učinak može i štetno utjecati na pacijente koji boluju od KOPB-a (Smith i Woodcock, 2006.). Studenti su za sva tri navedena lijeka prepoznali da nisu sigurni za pacijente.

Druga najučestalija kategorija bila je *Previsoka doza* (n = 50, 25,5 %), a unutar nje s gotovo jednakom incidencijom uzroci su bili *prečesta primjena lijeka* i *interakcija koja povećava koncentraciju lijeka*. U kineskom istraživanju na hospitaliziranim pacijentima s KOPB-om također vidimo sličnu incidenciju gdje je 21,4 % terapijskih problema uzrokovano previsokom dozom, odnosno prečestom primjenom lijeka (Li i sur., 2019.).

*Prečesta primjena lijeka* uzrokovala je 10,2 % terapijskih problema od čega su studenti prepoznali 35 %. Najvećim dijelom, kod 16 pacijenata (25,4 %), odnosila se na prečestu primjenu salbutamola. Prema GINA smjernicama prečestom upotrebom smatra se upotreba simptomatske terapije („*relievera*”) više od dva puta tjedno (*ginasthma.org*). Kod naših pacijenata prečesta primjena nastala je zbog nemogućnosti korištenja inhalacijskih kortikosteroida, samih ili u kombinaciji s dugodjelujućim  $\beta_2$  – agonistima, s obzirom na nuspojave koje su izazivali. Iz tog razloga češće su se događali astmatski napadaji koji su izazvali prečesto korištenje salbutamola. Slično je pokazalo i nizozemsko istraživanje gdje je kod 20,9 % pacijenata kojima je pružena sveobuhvatna skrb utvrđeno da prečesto koriste kratkodjelujuće  $\beta_2$  – agoniste bez upotrebe inhalacijskih kortikosteroida (Ottenbros i sur., 2013.). Kod dva pacijenta zabilježena je prečesta upotreba ipratropij bromida, odnosno ipratropij bromida u kombinaciji sa salbutamolom koji su bili propisani za korištenje po potrebi, a zapravo su ih pacijenti koristili svakodnevno jer nisu koristili propisan inhalacijski kortikosteroid koji se koristi za kontrolu bolesti.

*Interakcija koja povećava koncentraciju lijeka* izazvala je 9,7 % terapijskih problema. Utvrđeno je osam interakcija kategorije X. Dvije interakcije bile su između antikolinergika i antihistaminika koje mogu povećati rizik od antikolinergičkih nuspojava, dvije interakcije između antikolinergika i soli kalija koje povećavaju rizik od želučanog ulkusa. Zabilježene su i dvije interakcije između inhibitora CYP3A4, makrolidnih antibiotika, i antihistaminika, odnosno antiastmatika kojima se uz inhibiciju može povećati serumska koncentracija. Zatim, interakcija između dva antihistaminika koja se primjenjuju različitim putevima primjene koja može povećati nuspojave antihistaminika te interakcija između diuretika i antipsihotika koja može dovesti do hipokalijemije. Osim toga, zabilježeno je 11 interakcija kategorije D. Najvećim dijelom te interakcije odnosile su se na

interakcije između NSAIL-a pri čemu se povećava rizik od nuspojava koje izazivaju ti lijekovi. Kod tri pacijenta zabilježena je istovremena primjena ibuprofena, odnosno diklofenaka i acetilsalicilne kiseline, kod tri pacijenta imamo istovremenu primjenu diklofenaka i ibuprofena, odnosno kombinacije propifenazon/paracetamol/kodein fosfat.

*Previsoka doza* utvrđena je kao 3,1 % terapijskih problema, a samo je za jednog pacijenta taj problem student prepoznao. Kod tri pacijenta utvrđena je previsoka doza kombinacije inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg  $\beta_2$  – agonista. Budući da su studenti koji su prikupljali podatke naveli i prethodnu terapiju za dva pacijenta, prema GINA smjernicama vidljivo je kako je preskočen korak u terapiji prilikom *step-upa*. Za jednog od pacijenata utvrđeno je da koristi lijek u koncentraciji 184/22 mikrograma koja prema *Sažetku opisa svojstava lijeka* nije indicirana za liječenje bolesnika s KOPB-om ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Nema dodatnih korisnih učinaka kod primjene doze od 184/22  $\mu\text{g}$  u odnosu na 92/22  $\mu\text{g}$ , ali postoji mogućnost povećanog rizika od pneumonije i nuspojava povezanih sa sistemskim djelovanjem kortikosteroida. Kod dva pacijenta utvrđena je nuspojava koja je ovisna o dozi lijeka, odnosno uzrok nuspojave je previsoka doza lijeka. Kod jednog pacijenta radi se o previsokoj dozi benzodiazepina koja izaziva mišićnu slabost i smetenost, a kod drugog se radi o dva lijeka koja sadrže tramadol te zajedno premašuju maksimalnu dnevnu dozu tramadola koja iznosi 400 mg i izazivaju konstipaciju.

Kod četiri pacijenta zabilježeno je *predugo trajanje primjene lijeka*. Dva pacijenta predugo su koristila inhibitore protonske pumpe za sprječavanje krvarenja GIT-a uzrokovanog NSAIL-om, odnosno sprječavanje recidiva GERB-a, bez reevaluacije potrebe za nastavkom liječenja. Kod svakog pacijenta nužno je procijeniti je li mu terapija potrebna te koliko dugo je smije koristiti budući da su različite nuspojave zabilježene upravo predugom primjenom tih lijekova (Mikolašević i sur., 2016.). Predugo korištenje nazalnog dekongestiva utvrđeno je je kod jednog pacijenta, a ono je uzrokovano zaboravljanjem korištenja antihistaminika što je prouzročilo stalno prisutne simptome alergijskog rinitisa.

*Potrebno dodatno praćenje* zabilježeno je kod jednog pacijenta koji u terapiji astme ima propisan ICS/LABA, LTRA i LAMA. Prema navedenoj prethodnoj terapiji astme pacijent je prema GINA smjernicama bio u *step 2*, tako da je prilikom prepisivanja nove terapije preskočen jedan korak čime liječnik nije pratio smjernice i stoga je potrebno dodatno pratiti novouvedeni antikolinergik kako ne bi uzrokovao toksične učinke.

Studenti iz ove kategorije nisu prepoznali utvrđene terapijske probleme čiji je uzrok *interakcija koja povećava koncentraciju lijeka, predugo trajanje primjene lijeka* niti su prepoznali pacijenta kojeg je *potrebno dodatno pratiti*.

### 5.3.2. Terapijski problemi vezani za indikaciju

Druga najučestalija kategorija terapijskih problema bila je *Indikacija* koja čini gotovo četvrtinu (23,5 %) terapijskih problema, studenti su prepoznali 23,9 % utvrđenih terapijskih problema ove kategorije. Više terapijskih problema uzrokovano je *Nepotrebnom terapijom* (16,3 %) nego *Potrebom za uvođenjem dodatne terapije* (7,1 %). U kineskom istraživanju na hospitaliziranim pacijentima s KOPB-om vidimo malo veću incidenciju gdje je 24,1 % terapijskih problema uzrokovano nepotrebnom ili neprikladnom terapijom (Li i sur., 2019.).

*Ovisnost* je izazvala 6,1 % terapijskih problema. Kod 10 pacijenata razvila se ovisnost o benzodiazepinima budući da su ih koristili svakodnevno kroz duži vremenski period. Liječenje ovisnosti o benzodiazepinima započinje zamjenom za benzodiazepin s dužim  $t_{1/2}$ . Pacijente je potrebno kontinuirano pratiti kako bi se smanjio rizik od pojave simptoma ustezanja te im omogućiti psihoterapiju (Brett i Murnion, 2015.). Samo je jedan ispitanik prepoznao ovisnost o benzodiazepinima kod jednog pacijenta. Dva pacijenta bila su ovisna o nazalnim dekongestivima.

*Bez jasne medicinske indikacije* šest pacijenata koristilo je IPP, odnosno H2 – blokator. Dugotrajno korištenje IPP-ova povećava rizik od osteoporoze, prijeloma, deficijencije vitamina B12, pa čak i kronične bubrežne bolesti stoga te lijekove treba koristiti samo u postojanju indikacije za koju je dokazan učinak (Mossner, 2016.). Četiri pacijenta koristila su acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg za koju nije bilo jasnih podataka o sekundarnoj prevenciji ili opravdanoj indikaciji. Studenti su prepoznali jednog pacijenta koji je predugo koristio IPP i jednog pacijenta koji je predugo koristio acetilsalicilnu kiselinu.

*Duplikacija terapije* izazvala je 5,1 % terapijskih problema, od kojih su studenti prepoznali 33,3 %. Najčešće je bila izazvana inhalacijskom terapijom gdje su pacijenti imali dva različita lijeka s istim djelatnim tvarima čime je ukupna dnevna doza tih lijekova bila premašena. Prilikom propisivanja i izdavanja tih lijekova liječnici, odnosno ljekarnici trebali bi obratiti pozornost na

duplikaciju terapije (Kardos i sur., 2020.). Jedan pacijent imao je propisana dva antihistaminika za istu indikaciju, dok je drugi pacijent u terapiji imao jedan antihistaminik za alergijski rinitis, a drugi za urtikariju. Nije pronađeno ni jedno istraživanje koje bi opravdalo takvo korištenje budući da druga generacija antihistaminika djeluje na sve manifestacije alergija (Kuna i sur., 2016.).

*Potreba za sinergističkim djelovanjem* utvrđena je kod četiri pacijenta koji su imali postojeću terapiju za astmu ili KOPB, no ona nije bila dovoljno učinkovita. Kod takvih pacijenata prema GINA smjernicama potrebno je ići na *step-up* i sinergističkim djelovanjem lijekova staviti bolest pod kontrolu. Jedan je pacijent u propisanoj terapiji za želučani ulkus uzrokovan *Helicobacter pylori* imao dva antibiotika jednakog mehanizma djelovanja, stoga je potrebno uvesti drugi antibiotik koji bi sinergistički djelovao. Navedeni terapijski problem je student prepoznao.

Slično je utvrđeno i kod dva pacijenta gdje je postojala *potreba za prevencijom* astmatskih napadaja. Pacijenti su do sada u terapiji astme imali samo „*reliever*” koji nije bio dovoljan već je potrebno uvesti lijek koji će kontrolirati bolest i prevenirati astmatske napadaje. Također, kod jednog pacijenta postojala je potreba za uvođenjem lijeka koji bi koristio simptomatski, za bronhodilataciju u reverzibilnoj opstrukciji dišnih putova.

*Neliječeno stanje* utvrđeno je kod četiri pacijenta, a studenti su ga prepoznali kod dva pacijenta. Pacijenti su svoje tegobe liječili bezreceptnim lijekovima, no kako je njihovo stanje napredovalo tako je ono zahtijevalo i liječničku skrb te potencijalno veće doze lijeka, stoga je pacijente potrebno u sklopu pružanja ljekarničke skrbi uputiti liječniku obiteljske medicine. Kod dva pacijenta radilo se o neliječenoj kroničnoj boli. Neliječena bol smanjuje kvalitetu života, ostavlja fizičke, psihološke, socijalne i ekonomske posljedice te predstavlja globalni problem (King i Fraser, 2013.).

### 5.3.3. Terapijski problemi vezani za adherenciju

Kategorija *adherencija* čini petinu utvrđenih terapijskih problema. Takva incidencija puno je manja nego u nizozemskom istraživanju. U tom istraživanju upravo neadherencija čini više od pola (51,8 %) terapijskih problema kod svih pacijenata, odnosno čak 70,6 % terapijskih problema kod pacijenata kojima je pružena sveobuhvatna skrb. Neadherencija kod tih pacijenata najviše je uzrokovana neuzimanjem inhalacijskih kortikosteroida, a nešto manje neuzimanjem

dugodjelujućih  $\beta_2$  – agonista (Ottenbros i sur., 2013.). Studenti su iz ove kategorije prepoznali 43,5 % utvrđenih terapijskih problema.

Ukupno 32 pacijenta (50,8 %) ocijenjena su vrijednošću adherentan, djelomično adherentnih bilo je 22 (34,9 %), a neadherentnih 9 pacijenata (14,3 %). Ovi rezultati pokazuju da je gotovo polovina pacijenata u našem istraživanju procijenjena djelomično adherentnima i neadherentnima čime je potvrđeno da je problem adherencije u velikoj mjeri prisutan kod uzimanja terapije za kronične bolesti dišnog sustava. Studija provedena u Michiganu na 1.335 pacijenata kojima je propisan inhalacijski kortikosteroid pratila je utjecaj primarne zdravstvene zaštite na adherenciju pacijenata pri čemu je utvrđeno da je adherencija bila puno veća kod pacijenata koji su se tijekom devet mjeseci liječenja savjetovali s liječnikom ili ljekarnikom nego kod onih koji nisu (Keoki Williams i sur., 2010.). Pregled terapije pacijenata, prepoznavanje neadherencije i savjetovanje pacijenata od velike je važnosti jer može povećati adherenciju.

Četvrtina *pacijenata svjesno ne uzima lijek kao što im je propisan*. Lijekovi koji su izazvali najveće nepovjerenje bili su lijekovi koji se koriste u terapiji astme ili KOPB-a, dok je kod dva pacijenta zabilježeno neuzimanje intranazalnih kortikosteroida u terapiji alergijskog rinitisa. Subjektivni stav o neučinkovitosti, neznanje o djelotvornosti lijekova koji se koriste svakodnevno u kontroli astme ili KOPB-a te strah od nuspojava, najviše od kortikosteroida, uzrokovala su izbjegavanje te terapije i doveli do pretjeranog korištenja kratkodjelujućih  $\beta_2$  – agonista. Upravo zato nužno je provoditi ljekarničku skrb, educirati pacijente o prednostima i pravilnoj uporabi terapije, ali i upozoriti na moguće nuspojave i njihovu prevenciju, s ciljem postizanja sigurne primjene lijekova te povećanja adherencije, a posljedično i uspješne kontrole bolesti. Studenti su prepoznali 75 % pacijenata koji svjesno ne uzimaju lijek kao što im je propisan.

*Zaboravljivost pacijenata* uzrokovala je 3,6 % terapijskih problema. Četiri pacijenta zaboravljala su uzimati lijekove za liječenje alergijskog rinitisa, a studenti su prepoznali samo jednog od njih. Budući da im se alergija javljala sezonski nisu navikli na svakodnevno korištenje lijekova što je dovelo do zaboravljivosti. Dva pacijenta u terapiji su imala velik broj lijekova što je uzrokovalo zaboravljanje uzimanja inhalacijske terapije. Upravo je zaboravljivost pacijenata utvrđena kao najveći terapijski problem u turskom istraživanju gdje samo trećina pacijenata nikada nije zaboravila uzeti lijek (Apikoglu-Rabus i sur., 2016.).

*Nerazumijevanje uputa* uzrokovalo je 3,6 % terapijskih problema. Najviše pacijenata nije razumjelo upute vezane uz primjenu inhalera. Studenti su zabilježili kako ni nakon provedenog razgovora te objašnjene svrhe terapije i primjene inhalera pacijenti ne razumiju važnost uzimanja terapije i odbijaju korištenje te je dvoje studenata upravo tako i kategoriziralo taj terapijski problem. U turskom istraživanju također je zabilježeno kako neki problemi nisu mogli biti riješeni s obzirom da pacijenti nisu bili voljni sudjelovati u rješavanju istih (Apikoglu-Rabus i sur., 2016.).

Procjenom studenata koji su provodili razgovor s pacijentima, tri pacijenta *nisu mogla primijeniti lijek*, no samo je jedan student tako i kategorizirao taj terapijski problem. Kod MD (metered-dose pressurized) inhalera važno je uskladiti koordinaciju pritiska i udaha što jedan pacijent nije mogao, jedan pacijent imao je problema s umetanjem uloška u Respimat, dok je jedan pacijent imao problema s korištenjem DP (dry powder) inhalera. Budući da su studenti procjenjivali inhalatornu tehniku moguće da je broj takvih pacijenata i veći. U turskom istraživanju zabilježeno je 18,4 % pacijenata s astmom koji ne mogu primijeniti lijek i 24,2 % pacijenata oboljelih od KOPB-a koji nisu mogli primijeniti lijek (Apikoglu-Rabus i sur., 2016.). Stariji pacijenti češće imaju poteškoće prilikom korištenja inhalera te sa samom inhalatornom tehnikom (Restrepo i sur., 2008.). Upravo je zbog toga važno ispitati inhalatornu tehniku pacijenata te im pružiti alternativno rješenje ukoliko nisu u mogućnosti primijeniti lijek. Primjerice to mogu biti komore ili BAI (breath actuated inhaler) – autohaleri kod kojih nije potrebno uskladiti pritisak i udah.

#### 5.3.4. Terapijski problemi vezani uz učinkovitost

Na posljednjem mjestu prema učestalosti nalazi se kategorija *Učinkovitost* na koju odlazi 5,1 % utvrđenih terapijskih problema, od kojih su studenti prepoznali 30 %. Naši rezultati nisu u skladu s drugim istraživanjima gdje je učinkovitost lijekova uzrokovala oko 20 % terapijskih problema (Apikoglu-Rabus i sur., 2016.; Li i sur., 2019.).

Najučestaliji uzrok koji je izazvao terapijske probleme ove skupine bila je *preniska doza*. Dva pacijenta koristila su prenisku dozu tramadola koja nije bila učinkovita u terapiji boli, što je bilo prepoznato od jednog studenta. Prenisku dozu antiastmatika koristio je jedan pacijent kojem ta doza nije spriječila astmatske napadaje.

Utvrđene su dvije prisutne *Kontraindikacije* kod jednog pacijenta, a odnosile su se na primjenu kapi za oči koje sadrže  $\beta$  – blokator i dva  $\beta_2$  – agonista. Neselektivni  $\beta$  – blokatori u kapima za oči značajno smanjuju plućnu funkciju i povećavaju morbiditet, no unatoč tome se u velikoj mjeri propisuju za sniženje intraokularnog tlaka kod pacijenata s astmom (Morales i sur., 2016.). U nizozemskom istraživanju također je zabilježena kontraindicirana primjena tih lijekova kod 2 % pacijenata (Ottenbros i sur., 2013.). Navedeni terapijski problem je student prepoznao.

Kod jednog pacijenta s KOPB-om koji je kao pomoć u iskašljavanju koristio ekspektorans primijećeno je da *njegovo stanje ne reagira na lijek*. Pacijenti s kroničnim upalnim bolestima dišnih puteva imaju koristi od liječenja ekspektoransima, no s obzirom na nedostatak studija o mehanizmu ekspektoransa, točnoj dozi i trajanju liječenja potrebna je optimizacija terapijskog režima i razvoj novih lijekova za iskašljavanje (Zhang i Zhou, 2014.).

*Potreba za dodatnim praćenjem* utvrđena je kod dva pacijenta pri uzimanju inhalacijskog kortikosteroida u kombinaciji s dugodjelujućim  $\beta_2$  – agonistom. Kod ovih pacijenata zabilježeni su češći astmatski napadaji, no nije bilo moguće utvrditi radi li se o neučinkovitoj dozi lijeka, pacijentovoj neadherenciji ili interakciji s acetilsalicilnom kiselinom koju su također koristili, a koja može dovesti do bronhospazama, te ih je stoga potrebno dodatno pratiti.

Utvrđene su 2 *interakcije kategorije D koje smanjuju koncentracije lijeka*. Jedna interakcija odnosila se na primjenu NSAIL-a i diuretika pri čemu se može smanjiti učinak diuretika i povećati rizik stvaranja edema. Druga interakcija nastala je između kalcijevog karbonata i levotiroksina pri čemu kalcijev karbonat može smanjiti apsorpciju levotiroksina i stoga smanjiti učinak pa je potrebno vremenski odvojiti uzimanje tih lijekova (Mezopakis i sur., 2008.).

Studenti iz ove skupine nisu prepoznali terapijske probleme čiji su uzroci *interakcije koje smanjuju koncentracije lijeka, pacijentovo stanje koje ne reagira na lijek i potrebno dodatno praćenje*.



### 5.3.5. Uspješnost studenata u prepoznavanju terapijskih problema

Studenti nisu prepoznali velik broj (45,4 %) terapijskih problema, dok za 27,0 % problema nisu ispravno prepoznali o kojem se terapijskom problemu radi.

Najveći udio terapijskih problema koje studenti nisu prepoznali čine problemi čiji je uzrok *interakcija koja povećava koncentraciju lijeka*. Od ukupno 19 interakcija, studenti nisu prepoznali njih 18, dok je jednu interakciju student pogrešno klasificirao, no utvrdio je da postoji terapijski problem s tim lijekom. Razlog tome može biti što su u našem istraživanju interakcije utvrđene pomoću programa *Lexi-online*, baze podataka za utvrđivanje interakcija lijekova utemeljene na dokazima. *Lexi-online* je program koji zahtjeva pretplatu te nije dostupan studentima u slobodnom pristupu već samo u zgradi fakulteta što je bio potencijalno ograničavajući čimbenik. S obzirom na to, studenti su interakcije vjerojatno utvrđivali putem drugih programa koji su u slobodnom pristupu ili pomoću informacija dostupnih u *Sažetku opisa svojstava lijeka* koje ne ukazuju na kliničku značajnost interakcija te ne daju smjernice za kliničku praksu.

Drugi najčešći uzrok terapijskih problema koji u 45,8 % studenti nisu prepoznali su *neželjeni učinci nevezani za dozu*. Za 22 nuspojave lijeka nisu prepoznali da su terapijski problemi, dok su za 14 nuspojava prepoznali da se radi o terapijskom problemu, no kao uzrok nisu naveli nuspojavu lijeka. Razlog ovakvih rezultata može biti zbog toga što se prilikom utvrđivanja terapijskih problema navedena nuspojava nije činila dovoljno bitnom, pa je nisu tako i kategorizirali. No vrlo je važno utvrditi nuspojave kao terapijski problem, jer ljekarnici imaju ključnu ulogu u prepoznavanju i izvještavanju o sumnjama na štetne učinke povezane s lijekovima. Posebno je važno izvještavati o štetnim učincima novih lijekova, s obzirom na to da se rijetki štetni učinci povezani s lijekovima ne otkrivaju uvijek u kliničkim ispitivanjima, a propisivanje lijekova u „stvarnom svijetu” izaziva nove sigurnosne probleme (Barry i sur., 2014.).

Rezultati ovoga rada ukazuju na potrebu za dodatnom edukacijom studenata vezano za utvrđivanje terapijskih problema. Tijekom petogodišnjeg studija, upoznavanje studenata s kategorizacijom terapijskih problema Cipollea i suradnika provodi se na jednom seminaru iz Kliničke farmacije s farmakoterapijom i jednom seminaru iz Ljekarničke skrbi te se studente potiče da istu kategorizaciju koriste u rješavanju kliničkih slučajeva kao i na Stručnom osposobljavanju pri obradi pacijenata. Međutim, dosad nije postojala procjena razvoja studentovih vještina utvrđivanja

terapijskih problema koristeći spomenutu kategorizaciju što bi mogao biti razlog tome da studenti nisu pridavali dovoljno pažnje tome. Potrebno je uvesti nove metode podučavanja i procjene studenata koje će potaknuti razvoj vještina utvrđivanja terapijskih problema, obzirom da to čini temelj za pružanje ljekarničke skrbi. Uloga ljekarnika u procesu ljekarničke skrbi vrlo je važna jer ljekarnici svojim kompetencijama mogu pridonijeti optimizaciji terapije pacijenata koristeći pri tom strukturirani proces utvrđivanja terapijskih problema s ciljem poboljšanja kliničkih ishoda, zadovoljstva bolesnika te smanjenja troškova u zdravstvu

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem rezultata dobivenih u ovom istraživanju provedenom na pacijentima s kroničnim bolestima dišnog sustava može se zaključiti:

- učestalost terapijskih problema kod pacijenata s kroničnim bolestima dišnog sustava vrlo je visoka i prisutna kod svih pacijenata uključenih u ovo istraživanje
- najviše terapijskih problema uzrokovala je *Nuspojava lijeka* (24,5 %) i *Pacijentovo svjesno ne uzimanje lijeka* (11,2 %)
- utvrđene su ukupno 43 interakcije najvećeg kliničkog značaja, X i D, od čega je 21 kategorizirana kao terapijski problem
- studenti gotovo polovicu (45,4 %) terapijskih problema nisu prepoznali što ukazuje na potrebu za uvođenjem dodatnih sadržaja i metoda podučavanja koje će potaknuti razvoj vještina utvrđivanja terapijskih problema
- važno je provoditi istraživanja koja će dokumentirati učestalost terapijskih problema među svim skupinama pacijenata te poticati ljekarničke intervencije s ciljem optimizacije terapije i unapređenja ljekarničke skrbi

## 7. LITERATURA

Adsumilli PK, Adepu R. Drug related problems: An over view of various classification systems. *Asian J Pharm Clin Res*, 2014, 7(4), 7-10.

Akmatov MK, Ermakova T, Holstiege J, et al. Comorbidity profile of patients with concurrent diagnoses of asthma and COPD in Germany. *Sci Rep*, 2020, 10, 17945.

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. *Respir Med*, 2016, 120, 109-115.

Barry AR, Koshman SL, Pearson GJ. Adverse drug reactions - The importance of maintaining pharmacovigilance. *Can Pharm J (Ott)*, 2014, 147(4), 233-238.

Bollmeier SG, Prosser TR. Community pharmacy-based asthma services: current perspectives and future directions. *Integr Pharm Res Pract*, 2014, 3, 49-70.

Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr*, 2015, 38(5), 152-155.

Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(4), 549-555.

Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. 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. 2-52.

Cooper V, Metcalf L, Versnel J, et al. Patient-reported side effects, concerns and adherence to corticosteroid treatment for asthma, and comparison with physician estimates of side-effect prevalence: a UK-wide, cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015, 25:15026.

European Society of Cardiology: EAPC Country of the month - Croatia, [https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-\(EAPC\)/Advocacy/Prevention-in-your-country/country-of-the-month-croatia](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-(EAPC)/Advocacy/Prevention-in-your-country/country-of-the-month-croatia), pristupljeno 16.3.2021.

Franssen FME, Rochester CL. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? *Eur Respir Rev*, 2014, 23(131), 131-41.

Global Initiative for Asthma: Global strategy for Asthma Management and Prevention, 2018., <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>, pristupljeno 28.1.2020.

Global initiative for asthma: Global strategy for Asthma Management and Prevention, 2020., [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf), pristupljeno 28.1.2020.

Global initiative for chronic obstructive lung disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020., <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>, pristupljeno 2.2.2021.

Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*, 1990, 47(3), 533-43.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode: Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini, <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/>, pristupljeno 28.1.2020.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode: Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini, <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/>, pristupljeno 28.1.2020.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode: Sažetak opisa svojstava lijeka, <https://halmed.hr/>, pristupljeno 2.2.2020.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu, [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/12/Ljetopis\\_Yerabook\\_2019.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/12/Ljetopis_Yerabook_2019.pdf), pristupljeno 27.1.2021.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Izvješće o umrlim osobama u 2019. godini, [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/09/Bilten\\_\\_Umrlji-\\_2019-1-2.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/09/Bilten__Umrlji-_2019-1-2.pdf), pristupljeno 27.1.2021.

Hu Y, Dongning Y, Oi Lam CU, et al. Promoting Community Pharmacy Practice for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Management: A Systematic Review and Logic Model. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15, 1863-1875.

International Pharmaceutical Federation: Beating non-communicable diseases in the community, 2019, <https://www.fip.org/files/content/publications/2019/beating-ncds-in-the-community-the-contribution-of-pharmacists.pdf>, pristupljeno 20.2.2021.

Jadrijević MM. Positive Effects of Pharmaceutical Care in the Rational Pharmacotherapy. *Period biol*, 1997, Vol.99, Supp 1, 70,1977.

Kardos P, Geiss F, Simon J, et al. Duplicate Prescriptions of Inhaled Medications for Obstructive Lung Diseases. *Pneumol*, 2020, 74(3), 149-158.

Keoki Williams L, Peterson EL, Wells K, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(2), 225-231.

King NB, Fraser V. Untreated Pain, Narcotics Regulation, and Global Health Ideologies. *PLoS Med*, 2013, 10(4), e1001411.

Kuna P, Jurkiewicz D, Czarnecka-Operacz MM, et al. The role and choice criteria of antihistamines in allergy management – expert opinion. *Postepy Dermatol Alergol*, 2016, 33(6), 397-410.

Lexicomp Online, <https://www.lexi.com>, pristupljeno 13.1.2021.

Li Q, Qu HJ, Ly D, et al. Drug-related problems among hospitalized patients with COPD in mainland China. *Int J Clin Pharm*. 2019, 41, 1507-1515.

Lin G, Huang R, Zhang J, et al. Clinical and economic outcomes of hospital pharmaceutical care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res*, 2020, 487.

Lo PC, Tsai YT, Lin SK, et al. Risk of asthma exacerbation associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood asthma. *Medicine (Baltimore)*, 2016;95(41), e5109.

MacDonald DA, Chang H, Wei Y, et al. Drug Therapy Problem Identification and Resolution by Clinical Pharmacists in a Family Medicine Residency Clinic. *Innov Pharm*, 2018, 9(2), 4.

Mezopakis EE, Giannakopoulus TG, Starakis IK. Interaction between levothyroxine and calcium carbonate. *Can Fam Physician*, 2008, 54(1), 39.

Mikeal RL, Brown TR et al. Quality of pharmaceutical care in hospitals. *Am J Health Syst Pharm*, 1975, 32(6), 567-74.

Mikolašević I, Orlić L, Mavrinac V., et al. Safety of long-term proton pump inhibitors use. *Medicina Fluminensis*, 2016, 52(2), 148-156.

Morales DR, Dreischulte T, Lipworth BJ, et al. Respiratory effect of beta-blocker eye drops in asthma: population-based study and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(3), 814-822.

Mossner J. The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, 113(27-28), 477-483.

Ottenbros S, Teicher 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.

Rao D, Gilbert A, Strand LM, et al. Drug therapy problems found in ambulatory patient populations in Minnesota and South Australia. *Pharm World Sci*, 2007, 29, 647-654.

Reddel HK, FitzGerald M, Bacharier LB, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. *Eur Respir J*, 2019, 53, 1901046.

Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, et al. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3(3), 371-384.

Ribeiro Pinto C, Rios Almieda N, Santana Marques T, et al. Local adverse effects associated with the use of inhaled corticosteroids in patients with moderate or severe asthma. *J Bras Pneumol*, 2013, 39(4), 409-417.

Smith J, Woodcock A. Cough and its importance in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2006, 1(3), 305-314.

Šola KF, Mučalo I, Brajković A, et al. Drug therapy problems identified among older adults placed in a nursing home: the Croatian experience. *J Int Med Res*, 2020, 48(6), 1-15.

Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and Mortality. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(9), 829-837.

World Health Organization: Asthma, 2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>, pristupljeno 20.2.2021.

World Health Organization: Promoting rational use of medicines, <https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines/>, pristupljeno 15.2.2021.

World Health Organization: The top 10 causes of death, 2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, pristupljeno 15.2.2021.

Xie M, Liu X, Cao X, et al. Trends in prevalence and incidence of chronic respiratory diseases from 1990 to 2017. *Respir Res*, 2020, 21, 49.

Zakon o ljekarništvu, <https://www.zakon.hr/z/409/Zakon-o-ljekarni%C5%A1tvu>, pristupljeno 21.2.2021.

Zhang T, Zhou X. Clinical application of expectorant therapy in chronic inflammatory airway diseases. *Exp Ther Med*, 2014, 7(4), 763-767.



## 8. SAŽETAK/SUMMARY

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada bio je utvrditi terapijske probleme pacijenata s kroničnim bolestima dišnog sustava čiji su podaci prikupljeni tijekom Stručnog osposobljavanja studenata pete godine Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te procijeniti uspješnost studenata u prepoznavanju terapijskih problema.

**Ispitanici i metode:** Studenti su podatke o pacijentima prikupili u razdoblju od veljače 2019. do lipnja 2020. godine, a podaci su uključivali demografske podatke o pacijentu (dob i spol), lijekove koje pacijent koristi, broj komorbiditeta, nuspojave koje pacijent navodi te procjenu adherencije i terapijske probleme koje su utvrdili studenti. Za utvrđivanje terapijskih problema korištena je klasifikacija Cipollea i suradnika (2012.). Određena je učestalost pojedinih terapijskih problema te je provedena usporedba i procjena uspješnosti studenata u utvrđivanju terapijskih problema.

**Rezultati:** U istraživanju su analizirani podaci 63 pacijenta čija je prosječna dob bila  $51,3 \pm 19,3$ . Prosječan broj dijagnoza iznosio je  $2,8 \pm 1,7$ , a prosječan broj lijekova  $6,3 \pm 2,8$ . Prosječno je svaki pacijent imao  $3,5 \pm 1,5$  komorbiditeta. Utvrđeno je 196 terapijskih problema, a svaki pacijent je imao barem jedan terapijski problem. Najveći broj pacijenata (33,3 %) imao je dva terapijska problema. Najučestaliji uzrok terapijskih problema bila je *Nuspojava lijeka* ( $n = 48$ , 24,5 %), a zatim *Pacijentovo svjesno neuzimanje lijeka* ( $n = 22$ , 11,2 %). Studenti su prepoznali i ispravno kategorizirali ukupno 32 (16,3 %) terapijska problema, dok 89 (45,4 %) terapijskih problema nisu uopće prepoznali.

**Zaključak:** Ovim radom utvrđeno je da pacijenti s kroničnim bolestima dišnog sustava imaju značajan broj terapijskih problema te da je potrebno sustavnije pratiti njihovu terapiju i poticati adherenciju. Studenti nisu prepoznali velik broj terapijskih problema, što ukazuje na potrebu za dodatnim razvojem vještina prepoznavanja terapijskih problema za vrijeme studija kako bi se osigurao razvoj kompetentnih stručnjaka koji će u budućnosti odgovornim pružanjem ljekarničke skrbi doprinijeti pozitivnim ishodima liječenja.

**Ključne riječi:** terapijski problemi, bolesti dišnog sustava, ljekarnička skrb, Stručno osposobljavanje

**Research objectives:** The objective of this study was to determine therapeutic problems of patients with chronic respiratory diseases whose data were collected during vocational training of fifth-year students of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry of the University of Zagreb and assess students' ability in identifying therapeutic problems.

**Data subjects and methods:** Students collected patient data in the period from February 2019 to June 2020. Data included patient demographic data (age and sex), drugs that patients used, number of comorbidities, side effects patients stated, estimation of adherence and therapeutic problems identified by students. Classification proposed by Cipolle et al. (2012.) was used to identify therapeutic problems. The frequency of particular therapeutic problems was determined and comparison and assessment of students' ability in identifying therapeutic problems was conducted.

**Results:** There were 63 patients analysed in the research and their average age was  $51.3 \pm 19.3$ . The average number of diagnoses was  $2.8 \pm 1.7$ , and the average number of drugs equalled  $6.3 \pm 2.8$ . Each patient on average had  $3.5 \pm 1.5$  comorbidities. There were 196 therapeutic problems identified, and every patient had at least one therapeutic problem. Most patients (33.3%) had two therapeutic problems. The most frequent category which caused a therapeutic problem was drug side effect ( $n = 48, 24.5\%$ ), followed by deliberate drug non-compliance ( $n = 22, 11.2\%$ ). Students recognized and categorized a total of 32 (16.3%) therapeutic problems, while they did not recognize 89 (45.4%) therapeutic problems.

**Conclusion:** This study found that patients with chronic obstructive pulmonary diseases have a considerable number of therapeutic problems and that it is necessary to follow their therapy and encourage adherence in a more systematic way. Students did not recognize a lot of therapeutic problems. Therefore, it is important to develop the skill of identifying therapeutic problems already during their studies, in order to ensure that they become competent experts who will, in the future, provide pharmaceutical care responsibly and thus contribute to positive treatment outcomes.

**Key words:** therapeutic problems, pulmonary diseases, pharmaceutical care, vocational training

## 9. PRILOZI

Prilog 1. Obrazac O1 – Obrazac za prikupljanje medicinske povijesti (obrazac razvijen za Stručno osposobljavanje studenata farmacije Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu).



Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry



IME I PREZIME STUDENTA: \_\_\_\_\_ IME I PREZIME MENTORA: \_\_\_\_\_

USTANOVA: \_\_\_\_\_

### O1: OBRAZAC ZA PRIKUPLJANJE MEDIKACIJSKE POVIJESTI

OMP BROJ: \_

Ime i prezime pacijenta: \_\_\_\_\_ Datum rođenja pacijenta: \_\_\_\_\_

#### 1. Propisani lijekovi u terapiji (inhaleri/kapi/kreme i masti i dr.)

Lijek	Doza + učestalost uzimanja lijeka	Datum početka uzimanja	Indikacija	Nuspojave/problemi pri uzimanju lijeka

## 2. Bezreceptni lijekovi (BR, BRX)

Lijek	Doza + učestalost uzimanja lijeka	Indikacija	Nuspojave/problemi pri uzimanju lijeka

## 3. Dodaci prehrani i ostalo

Pripravak	Doza + učestalost uzimanja pripravka	Indikacije	Nuspojave/problemi pri uzimanju lijeka

## 4. Primijećene alergije na lijekove

Na koji lijek se javila alergija? \_\_\_\_\_

Komentari (kako se alergija očitovala/ poduzete mjere):

\_\_\_\_\_

## 5. Nuspojave lijekova

\_\_\_\_\_

## 6. Životne navike

i) Količina alkohola dnevno \_\_\_\_\_

ii) Broj cigareta dnevno \_\_\_\_\_

iii) Povremeno uživanje droga \_\_\_\_\_

## 7. Procjena adherencije

Procijenite uzima li pacijent lijekove kako su mu propisani. Identificirajte pacijentovu nenamjernu (npr. zaboravio uzeti, ne može upotrijebiti/otvoriti proizvod) ili namjernu (npr. pacijent se svjesno odlučio neuzimati terapiju kao što mu je propisana) neadherenciju. Saznajte kakva uvjerenja pacijent ima o svojoj bolesti i terapiji (koja je korist od terapije, strahovi od uzimanja lijekova itd.)

---

---

## 8. DODATNI KOMENTARI

---

---

POTPIS STUDENTA: \_\_\_\_\_

POTPIS MENTORA: \_\_\_\_\_

MJESTO I DATUM: \_\_\_\_\_

**STRUČNO OSPOSOBLJAVANJE ZA LJEKARNIKE** | Centar za primijenjenu farmaciju FBF-a  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu | A. Kovačića 1 | Zagreb | cpf@pharma.hr

Prilog 2. Obrazac O2 – Pregled uporabe lijekova (obrazac razvijen za Stručno osposobljavanje studenata farmacije Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu).



Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry



IME I PREZIME STUDENTA:

IME I PREZIME MENTORA:

USTANOVA:

## O2: PREGLED UPORABE LIJEKOVA

PUL broj:

<p>Inicijali pacijenta: Datum: Dob: Spol: Tjelesna masa: Visina:</p>	<p>Terapijsko područje: Kardiovaskularno, respiratorno, probavni sustav, živčani sustav, sustavni hormonski lijekovi (izuzev spolnih hormona)</p>
<p>Povijest bolesti</p>	<p>Medikacijska povijest: O1 br. __  Trenutni terapijski problemi:</p>
<p>Dodatni komentari</p>	

## PLAN LJEKARNIČKE SKRBI

Zdravstveni problem					
<b>AKTUALNA TERAPIJA</b>					
Lijek	Shema doziranja	Duljina trajanja terapije (Početak uzimanja lijeka)	Učinkovitost	Sigurnost	Adherencija (poteškoće pri uzimanju terapije)
	Doza/Vrijeme uzimanja/S hranom ili natašte/Način uzimanja	Početak uzimanja terapije/ Izmjene/promjene terapije	Objektivni/subjektivni pokazatelji	Objektivni/subjektivni pokazatelji	Zaboravljivost, poteškoće u prepoznavanju lijeka, poteškoće pri primjeni lijeka, problem u kupnji/ dostupnosti lijeka, nerazumijevanje uputa za primjenu lijeka, svjesno neuzimanje lijeka
<b>Plan skrbi</b>					
Terapijski cilj					
Terapijski problem		Uzrok terapijskog problema		Lijek	
Intervencija					
Datum za procjenu rezultata intervencije			Prioritet		
Ostale intervencije					

Prilog 3. Učestalost primjera terapijskih problema unutar kategorije *Indikacija*

<b>Primjeri najučestalijih uzroka terapijskih problema unutar kategorije <i>Indikacija</i></b>	<b>Broj TP (n = 46)</b>
<b>Nepotrebna terapija</b>	
<b>1. Nema medicinske indikacije</b>	
acetilsalicilna kiselina	4
IPP i H2-blokatori	6
<b>2. Ovisnost</b>	
benzodiazepini	10
nazalni dekongestivi	2
<b>4. Duplikacija terapije</b>	
dva antiastmatika	4
dva antihistaminika	2
dva benzodiazepina	2
ostalo	2
<b>Potreba za uvođenjem dodatne terapije</b>	
<b>6. Neliječeno stanje</b>	
benigna hiperplazija prostate	1
depresija	1
bol	2
<b>7. Potreba za sinergističkim djelovanjem</b>	
nekontrolirana astma/KOPB	4
<i>Helicobacter pylori</i>	1
<b>8. Potreba za prevencijom</b>	
nekontrolirana astma	3
ostalo	2



Prilog 4. Učestalost primjera terapijskih problema unutar kategorije *Učinkovitost*

<b>Primjeri najučestalijih uzroka terapijskih problema unutar kategorije <i>Učinkovitost</i></b>	<b>Broj TP (n = 10)</b>
<b>Neučinkovit lijek</b>	
<b>10. Prisutna kontraindikacija</b> β – blokator i β2 - agonist	2
<b>11. Pacijentovo stanje ne reagira na lijek</b> ambroksol (ekspektorans)	1
<b>Preniska doza</b>	
<b>14. Neučinkovita doza (preniska)</b> antiastmatici	1
tramadol	2
<b>15. Potrebno dodatno praćenje</b> antiastmatici	2
<b>20. Interakcija koja dovodi do smanjenja koncentracije lijeka</b> NSAIL i diuretik	1
kalcijev karbonat i levotiroksin	1

Prilog 5. Učestalost primjera terapijskih problema unutar kategorije *Sigurnost*

<b>Primjeri najučestalijih uzroka terapijskih problema unutar kategorije <i>Sigurnost</i></b>	<b>Broj TP (n = 101)</b>
<b>Nuspojava lijeka</b>	
<b>21. Neželjeni učinak nevezan za dozu</b>	
bol u grlu, kandidijaza – antiastmatici	18
GIT nuspojave – različiti lijekovi	12
ostalo	18
<b>22. Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike</b>	
NSAIL i acetilsalicilna kiselina s obzirom na astmu	2
antitusik s obzirom na KOPB	1
<b>Previsoka doza</b>	
<b>27. Previsoka doza</b>	
antiastmatici	3
ostalo	3
<b>28. Potrebno dodatno praćenje</b>	
tiotropij bromid	1
<b>29. Prečesta primjena lijeka</b>	
salbutamol	16
ostalo	4
<b>30. Predugo trajanje primjene lijeka</b>	
nazalni dekongestivi	1
IPP i H2-blokatori	2
NSAIL	1

<b>31. Interakcija koja dovodi do povećanja koncentracije lijeka</b>	
kategorije D	11
kategorije X	8

Prilog 6. Učestalost primjera terapijskih problema unutar kategorije *Suradljivost*

<b>Primjeri najučestalijih uzroka terapijskih problema unutar kategorije <i>Suradljivost</i></b>	<b>Broj TP (n = 39)</b>
<b>34. Pacijent zaboravlja</b>	
antihistaminici	3
antiastmatici	3
antialergici	1
<b>35. Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek</b>	
inhaleri	3
<b>36. Pacijent ne razumije upute</b>	
antiastmatici	4
ostalo	3
<b>37. Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan</b>	
antiastmatici	20
nazalni dekongestivi	2

## Prilog 7. Popis kratica

ASK	Acetilsalicilna kiselina
GERB	Gastroezofagealna refluksna bolest
GINA	Globalna inicijativa za astmu
GIT	Gastrointestinalni trakt
IKS	Inhalacijski kortikosteroid
IPP	Inhibitor protonske pumpe
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest
LABA	Dugodjelujući $\beta_2$ - agonist
LAMA	Dugodjelujući muskarinski antagonist
LTRA	Antagonist leukotrienskih receptora
NSAIL	Nestereoidni protuupalni lijek
SABA	Kratkodjelujući $\beta_2$ - agonist
SAMA	Kratkodjelujući muskarinski antagonist

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

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

Diplomski rad

### UTVRĐIVANJE TERAPIJSKIH PROBLEMA PACIJENATA S BOLESTIMA DIŠNOG SUSTAVA PRIKUPLJENIH TIJEKOM STRUČNOG OSPOSOBLJAVANJA ZA LJEKARNIKE

Jana Trconić

#### SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada bio je utvrditi terapijske probleme pacijenata s kroničnim bolestima dišnog sustava čiji su podaci prikupljeni tijekom Stručnog osposobljavanja studenata pete godine Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te procijeniti uspješnost studenata u prepoznavanju terapijskih problema. **Ispitanici i metode:** Studenti su podatke o pacijentima prikupili u razdoblju od veljače 2019. do lipnja 2020. godine, a podaci su uključivali demografske podatke o pacijentu (dob i spol), lijekove koje pacijent koristi, broj komorbiditeta, nuspojave koje pacijent navodi te procjenu adherencije i terapijske probleme koje su utvrdili studenti. Za utvrđivanje terapijskih problema korištena je klasifikacija Cipollea i suradnika (2012.). Određena je učestalost pojedinih terapijskih problema te je provedena usporedba i procjena uspješnosti studenata u utvrđivanju terapijskih problema. **Rezultati:** U istraživanju su analizirani podaci 63 pacijenta čija je prosječna dob bila  $51,3 \pm 19,3$ . Prosječan broj dijagnoza iznosio je  $2,8 \pm 1,7$ , a prosječan broj lijekova  $6,3 \pm 2,8$ . Prosječno je svaki pacijent imao  $3,5 \pm 1,5$  komorbiditeta. Utvrđeno je 196 terapijskih problema, a svaki pacijent je imao barem jedan terapijski problem. Najveći broj pacijenata (33,3 %) imao je dva terapijska problema. Najučestaliji uzrok terapijskih problema bila je Nuspojava lijeka ( $n = 48$ , 24,5 %), a zatim Pacijentovo svjesno neuzimanje lijeka ( $n = 22$ , 11,2 %). Studenti su prepoznali i ispravno kategorizirali ukupno 32 (16,3 %) terapijska problema, dok 89 (45,4 %) terapijskih problema nisu uopće prepoznali. **Zaključak:** Ovim radom utvrđeno je da pacijenti s kroničnim bolestima dišnog sustava imaju značajan broj terapijskih problema te da je potrebno sustavnije pratiti njihovu terapiju i poticati adherenciju. Studenti nisu prepoznali velik broj terapijskih problema, što ukazuje na potrebu za dodatnim razvojem vještina prepoznavanja terapijskih problema za vrijeme studija kako bi se osigurao razvoj kompetentnih stručnjaka koji će u budućnosti odgovornim pružanjem ljekarničke skrbi doprinijeti pozitivnim ishodima liječenja.

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

Rad sadrži: 55 stranica, 2 grafička prikaza, 11 tablica i 51 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: terapijski problemi, bolesti dišnog sustava, ljekarnička skrb, Stručno osposobljavanje

Mentor: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

**Dr. sc. Lidija Bach Rojceky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: svibanj 2021.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

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

Diploma thesis

### DETERMINING THERAPEUTIC PROBLEMS OF PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY DISEASES COLLECTED DURING VOCATIONAL TRAINING FOR PHARMACISTS

Jana Trconić

#### SUMMARY

**Research objectives:** The objective of this paper was to determine therapeutic problems of patients with chronic respiratory diseases whose data were collected during vocational training of fifth-year students of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry of the University of Zagreb and assess students' efficacy in identifying therapeutic problems. **Data subjects and methods:** Students collected patient data in the period from February 2019 to June 2020. Data included patient demographic data (age and sex), drugs that patients used, number of comorbidities, side effects patients stated, estimation of adherence and therapeutic problems identified by students. Classification proposed by Cipolle et al. (2012.) was used to identify therapeutic problems. There was determined frequency of particular therapeutic problems and conducted comparison and assessment of students' efficacy in identifying therapeutic problems. **Results:** There were 63 patients included in the research and their average age was  $51.3 \pm 19.3$ . The average number of diagnoses was  $2.8 \pm 1.7$ , and the average number of drugs equalled  $6.3 \pm 2.8$ . Each patient on average had  $3.5 \pm 1.5$  comorbidities. There were 196 therapeutic problems identified, and every patient had at least one therapeutic problem. Most patients (33.3%) had two therapeutic problems. The most frequent category which caused a therapeutic problem was drug side effect ( $n = 48$ , 24.5%), followed by deliberate drug non-compliance ( $n = 22$ , 11.2%). Students recognized and categorized a total of 32 (16.3%) therapeutic problems, while they did not recognize 89 (45.4%) therapeutic problems. **Conclusion:** This paper found that patients with chronic obstructive pulmonary diseases have a considerable number of therapeutic problems and that it is necessary to follow their therapy and encourage adherence in a more systematic way. Students did not recognize a lot of therapeutic problems. Therefore, it is important to develop the skill of identifying therapeutic problems already during their studies, in order to ensure that they become competent experts who will, in the future, provide pharmaceutical care responsibly and thus contribute to positive treatment outcomes.

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

Thesis includes: 55 pages, 2 figures, 11 tables and 51 references. Original is in Croatian language.

Key words: therapeutic problems, pulmonary diseases, pharmaceutical care, vocational training

Mentor: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2021.