

# STAVOVI STUDENATA SESTRINSTVA O NAČINIMA PREVENCIJE I MOGUĆNOSTIMA LIJEČENJA PRETILOSTI

---

**Kocić, Zora; Jovanović, Željko**

## **Other document types / Ostale vrste dokumenata**

*Publication year / Godina izdavanja:* **2022**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:035674>

*Rights / Prava:* [Attribution-ShareAlike 3.0 Unported/Imenovanje-Dijeli pod istim uvjetima 3.0](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-22**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of  
Health Studies - FHSRI Repository](#)



Pod pokroviteljstvom  
Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske i  
Ministarstva znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske

## KNJIGA SAŽETAKA

09. - 11. lipnja 2022.

Hilton Garden Inn, ZAGREB

# 3. hrvatski kongres KLINIČKE FARMACIJE

Klinička farmacija u sustavu zdravstva:  
MOGUĆNOSTI I IZAZOVI



U organizaciji Sekcije za kliničku farmaciju  
Hrvatskog farmaceutskog društva  
u suradnji s Farmaceutsko-biokemijskim  
fakultetom Sveučilišta u Zagrebu

**hfd**  
1858

HRVATSKO FARMACEUTSKO DRUŠTVO  
CROATIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY



## ORGANIZATORI

HRVATSKO FARMACEUTSKO DRUŠTVO  
– SEKCIJA ZA KLINIČKU FARMACIJU

## U suradnji s

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKIM FAKULTETOM SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

## POKROVITELJI

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske i  
Ministarstvo znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske

## ORGANIZACIJSKI ODBOR

Vesna Bačić Vrca (predsjednica)  
Ivana Marinović i Maja Ortner Hadiabdić (dopredsjednice)

Dahna Arbanas, Vlatka Brezak Špoljar, Dario Briški,  
Marina Carević, Slaven Falamić, Ljubica Frančić Pranjković,  
Ana Galić Skoko, Srećko Marušić, Maja Jakševac Mikša,  
Mateja Miletić, Goran Perković, Ana Raguž

## ZNANSTVENI ODBOR

Lidija Bach Rojecky, Jasmina Lovrić, Iva Mucalo,  
Maja Ortner Hadžiabdić, Ivan Pepić, Ivana Samardžić,  
Marko Skelin, Petra Turčić

# 3. hrvatski kongres **KLINIČKE FARMACIJE**

**Klinička farmacija u sustavu zdravstva:  
MOGUĆNOSTI I IZAZOVI**

**KNJIGA SAŽETAKA**

**09. - 11. lipnja 2022.**

Hilton Garden Inn  
Zagreb, Hrvatska

Zagreb, 2022.







## SADRŽAJ

Predgovor.....	<b>6</b>
Plenarna predavanja (PP-1 i PP-2).....	<b>9</b>
Predavanja (P-1 do P-16).....	<b>15</b>
Radionice (R-1 do R-8).....	<b>45</b>
Usmena priopćenja (UP-1 do UP-8).....	<b>63</b>
Posterska izlaganja (PS-1 do PS-30).....	<b>87</b>
Sponzorirana predavanja .....	<b>163</b>

## DOBRODOŠLI NA TREĆI HRVATSKI KONGRES KLINIČKE FARMACIJE U ZAGREBU!

### Cijenjeni sudionici Kongresa,

Čast nam je i zadovoljstvo zaželjeti vam srdačnu dobrodošlicu na 3. hrvatski kongres kliničke farmacije. Kongres ponovno organiziramo nakon punih pet godina zbog COVID-19 pandemije, koja nam je onemogućila ranije planirano održavanje, s nadom da će se budući kongresi organizirati u povoljnijim okolnostima. Vjerujemo da će ovaj, već tradicionalan kongres, biti uspješan po sadržaju i pozitivnom utjecaju na daljnji razvoj kliničke farmacije u Hrvatskoj.

Kongres, kojeg organiziramo sukladno važećim epidemiološkim mjerama, održava se pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravstva i Ministarstva znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske. Izuzetna nam je čast da su se pozivu odazvali čelnici visokih državnih institucija, farmaceutske industrije te naši istaknuti stručnjaci. Sudjelovanje je prijavilo približno 200 farmaceuta, liječnika i drugih zdravstvenih djelatnika.

Klinička farmacija, u čijem je središtu interesa bolesnik i njegove individualne potrebe za racionalnom, učinkovitom i sigurnom farmakoterapijom, sve više postaje dominirajuću smjer razvoja bolničkog i javnog ljekarništva i u Hrvatskoj. Usavršavanjem znanja i vještina iz područja kliničke farmacije, hrvatsko ljekarništvo može dodatno osloboditi vlastite stručne potencijale i dati golem doprinos unaprijeđenju hrvatskog zdravstvenog sustava, poboljšanju ishoda liječenja i sigurnosti bolesnika. Kao relativno nova struka u Hrvatskoj, klinička farmacija posljednjih desetak godina bilježi veliki napredak, koji najjasnije pokazuju brojke – od prijašnjih tri sada imamo pedesetak specijalista kliničke farmacije i tristotinjak farmaceuta sa završenim poslijediplomskim specijalističkim studijem iz kliničke farmacije. No, unatoč tim postignućima valja spomenuti i izazove s kojima se susrećemo u praksi te tražiti puteve za njihovo rješavanje, na dobrobit naših pacijenata kao i struke u cijelosti. Stoga su Organizacijski i Znanstveni odbor za središnju temu Kongresa odabrali "Klinička farmacija u sustavu zdravstva; mogućnosti i izazovi". Prva programska cjelina, sastavljena od šest predavanja i okruglog stola, u cijelosti je posvećena kliničkoj farmaciji u Hrvatskoj, dosadašnjim stručnim i znanstvenim doprinosima te aktualnoj problematici vezanoj uz njen položaj u sustavu zdravstva.

Pripremili smo i program koji obuhvaća čitav niz zanimljivih predavanja i radionica iz područja farmakoterapije i kliničke farmacije, poput aktualne problematike vezane za bolest COVID-19, racionalne antimikrobne terapije, novosti u liječenju kroničnih bolesti. Želja nam je istaknuti važnost povezivanja farmaceutske izobrazbe i znanosti s praksom u smjeru kliničke farmacije, kao i neophodnost suradnje svih stručnjaka u zdravstvu, s ciljem što uspješnijeg i sigurnijeg liječenja bolesnika. Vjerujemo i nadamo se da će ovaj Kongres pridonijeti boljem razumijevanju potencijala i uloge kliničke farmacije i rješavanju izazova u praksi bolničkih i javnih ljekarnika u Hrvatskoj.

Uvjereni smo da će svatko od Vas u sveobuhvatnom programu, sastavljenom od dvadesetak predavanja, 8 radionica te više od 30 usmenih i posterskih izlaganja, pronaći zanimljive i korisne sadržaje. Potičemo vas da aktivno sudjelujete u radu Kongresa putem rasprava i radionica, te razmjenom iskustava i znanja pridonese te njegovu uspjehu.

Uz radni dio Kongresa pripremili smo i društvene sadržaje za ugodne susrete i neformalna druženja s kolegama, prijateljima i poslovnim partnerima te stjecanje novih poznanstava. Zahvaljujemo vam na sudjelovanju, visokim državnim institucijama na pokroviteljstvu, pozvanim predavačima na odazivu i podršci, aktivnim sudionicima na pripremi radova, izlagačima na pratećoj farmaceutskoj izložbi te sponzorima na pomoći pri organizaciji.

Veselimo se vašem dolasku i druženju tijekom Kongresa!

Predsjednica organizacijskog odbora  
prof. dr. sc. **Vesna Bačić Vrca**, spec. kliničke farmacije





# Plenarna predavanja

**(PP-1 i PP-2)**

## KLINIČKA FARMACIJA HRVATSKE NA KARTI EUROPE

BAČIĆ VRCA V.<sup>1,2</sup>, FALAMIĆ S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinička bolnica Dubrava, Odjel bolničke ljekarne, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> ZU Ljekarne Popović, Javna Ljekarna, Belišće, Hrvatska

PP-1

Europsko društvo za kliničku farmaciju (European Society of Clinical Pharmacy, ESCP) osnovano 1979., pozicionira kliničku farmaciju kao znanstvenu disciplinu i specijalističku granu ljekarničke prakse u Europi. Zbog rastućeg broja novoregistriranih lijekova, politerapije te sve većeg udjela starijih i kroničnih bolesnika, klinička farmacija neophodna je u suvremenom, optimalnom i racionalnom pristupu farmakoterapiji. Aktivnostima kliničkih farmaceuta, usmjerenih na prevenciju medikacijskih pogrešaka i optimizaciju farmakoterapije, značajno se doprinosi racionalizaciji i uštedama u zdravstvenom sustavu, te povećava sigurnost pacijenta, uspjeh terapije i kvaliteta ukupne zdravstvene skrbi.

Temelji prakse kliničke farmacije u Hrvatskoj postavljeni su 1996. kada je u Kliničkoj bolnici Dubrava, pod vodstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić Vrca, pokrenut pilot projekt "Sustav raspodjele jedinične terapije" (engl. Unit dose drug distribution system, UDDDS) na Zavodu za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju, u suradnji s Texas Heart Institute-om, koji se kasnije proširio na druge zavode Klinike za kirurgiju KB Dubrave. Sustav raspodjele jedinične terapije, uspostavom dvostrukog nadzora nad propisanom terapijom, u značajnoj mjeri prevenira pojavu medikacijskih pogrešaka, osigurava bolje ishode liječenja te poboljšava kvalitetu pružene zdravstvene skrbi u bolnici. Tijekom pripreme jedinične terapije klinički farmaceuti analiziraju farmakoterapiju svakog pacijenta te upućuju prijedloge ljekarničkih intervencija, kada je to potrebno. U Hrvatskoj se trenutno pokreće značajan nacionalni projekt, financiran iz sredstava EU, čiji je cilj implementacija sustava raspodjele jedinične terapije u više hrvatskih bolnica.

Klinički farmaceuti sudjeluju kao članovi u radu važnih bolničkih tijela; članovi su i/ili predsjednici povjerenstava za lijekova, timova za upravljanje antimikrobnom terapijom (engl. antimicrobial stewardship) te sudjeluju u kontroli i izdavanju rezervnih antimikrobnih lijekova. Također, klinički farmaceuti uključeni su i u rad pojedinih klinika, zavoda, i odjela gdje rade na identifikaciji, rješavanju i prevenciji farmakoterapijskih problema, te sudjeluju u odabiru farmakoterapije.

U KB Dubrava klinički farmaceuti sudjeluju i u procesu transfera skrbi. Tijekom transfera skrbi, od iznimne je važnosti za sigurnost pacijenta provođenje postupka usklađivanja farmakoterapije, čime se sprječavaju nenamjerna odstupanja i omogućuje optimizacija farmakoterapije. Klinički farmaceuti u KB Dubrava prvi su započeli s provođenjem specifičnih projekata vezanih za optimizaciju modela transfera zdravstvene skrbi.

2008. godine odobrene su specijalizacije iz Kliničke farmacije za bolničko i javno ljekarništvo. 2010. Sveučilište u Zagrebu dalo je dopusnicu FBF-u za poslijediplomski specijalistički studij "Klinička farmacija". U Hrvatskoj danas imamo više od 320 farmaceuta s upisanim i/ili završenim PDSS "Klinička farmacija", 40tak specijalista kliničke farmacije, od čega njih 7 u javnom ljekarništvu. Specijalisti kliničke farmacije prisutni su na svim razinama zdravstvene zaštite u Hrvatskoj.

Gotovo sve zemlje u EU opisuju neku vrstu prakse kliničke farmacije, najvećim dijelom u bolničkom okruženju. Unatoč raširenosti kliničke farmacije u Europi, samo polovica zemalja poznaju specijalizaciju, a samo u 11 država ona je legislativno definirana. U reprezentativnom uzorku 36 europskih zemalja, među kojima je i Hrvatska, nađeno je kako 95% zemalja ima posebnu dodiplomsku izobrazbu iz kliničke farmacije. Svi studiji farmacije u Hrvatskoj imaju kliničku farmaciju kao obavezan predmet u dodiplomskoj nastavi. Čak 92,5% zemalja uz Hrvatsku ima poslijediplomsku izobrazbu iz kliničke farmacije.

2012. osnovana je Sekcija za kliničku farmaciju Hrvatskog farmaceutskog društva, koja surađuje s Europskim društvom za kliničku farmaciju. Specijalisti kliničke farmacije u Republici Hrvatskoj promiču vrijednosti svoje profesije u praksi i pridonose njenom prepoznavanju putem brojnih aktivnih sudjelovanja na domaćim i međunarodnim stručnim i znanstvenim skupovima, te putem stručnih i znanstvenih publikacija. Svjedočimo i sve većem broju prijavljenih i obranjenih doktorskih disertacija iz područja kliničke farmacije, što je također jedan od pokazatelja pozitivnih trendova i nadolazećeg vremena prosperiteta za kliničku farmaciju u Republici Hrvatskoj.

Klinička farmacija u Hrvatskoj ne zaostaje za onom europskom, no suočava se sa sličnim, ponajviše administrativnim preprekama. Na njihovom otklanjanju potrebno je dodatno zajednički poraditi, kako bi klinička farmacija mogla dati svoj puni doprinos zdravstvenom sustavu Hrvatske.

#### *Literatura*

1. Moura, L., Steurbaut, S., Salvesen Blix, H. et al. A cross-sectional survey to map Clinical Pharmacy Education and Practice in Europe. *Int J Clin Pharm.* 2022; 44:118–126.



## STRUČNI I ZNANSTVENI DOPRINOS KLINIČKE FARMACIJE ZDRAVSTVENOM SUSTAVU HRVATSKE

ORTNER HADŽIABDIĆ MAJA<sup>1</sup>, Falamić Slaven<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> ZU Ljekarne Popović, Ljekarna Popović, Belišće, Hrvatska

PP-2

Klinička farmacija širom svijeta, pa tako i u Hrvatskoj, se značajnije razvijala tijekom posljednjih nekoliko desetljeća te su tijekom tog razdoblja kliničke aktivnosti koje pružaju farmaceuti postale sve zastupljenije.

Grana kliničke farmacije je globalno doživjela procvat u svim segmentima, od obrazovanja do znanstvenog i stručnog napretka, a usporedo s time definirali su se standardi prakse i zakonodavni okviri koji se bez obzira na razlike i nekonzistentnosti među državama svi temelje na promicanju racionalne uporabe lijekova. Pri tome se pacijenta stavlja u središte pozornosti, dok se praksa kliničke farmacije temelji na filozofiji ljekarničke skrbi. Iako je glavni cilj racionalizacija farmakoterapije, prema nekim definicijama praksa kliničke farmacije nadilazi aktivnosti usredotočene na primjenu lijekova te dodatno uključuje promicanje zdravlja i prevenciju bolesti. S obzirom na tako širok opseg aktivnosti, jasno je da se aktivnosti kliničke farmacije mogu provoditi na više razina zdravstvene zaštite, te uključuju i javno i bolničko ljekarništvo.

Iako donosi nedvojbenu kliničku, humanističku i ekonomsku dobrobit za bolesnika, zdravstveni sustav i društvo u cjelini, u Hrvatskoj je provedba djelatnosti kliničke farmacije najviše osigurana kroz edukaciju, no samo djelomično kroz trenutno važeće zakone i standardizirane procese rada i pružanja kliničkih usluga. Usprkos tome, postoje primjeri dobre kliničke prakse, te će u ovome predavanju posebna pozornost biti posvećena objavljenim istraživanjima koja čine bazu dokaza o učinkovitosti intervencija kliničkog farmaceuta u našoj zemlji. Ti dokazi su primjerice pokazali da je intervencija kliničkog farmaceuta u ruralnoj javnoj ljekarni imala povoljan učinak na učinkovitost, sigurnost i kvalitetu života starijih osoba na terapiji varfarinom; da je integrirani model usklađivanja terapije kojeg je vodio bolnički klinički farmaceut doveo do smanjenja broja nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji; te da je sveobuhvatna usluga upravljanja farmakoterapijom koja se provodi na primarnoj razini u Domu zdravlja Zagreb doprinijela poboljšanju kliničkih parametara i smanjenoj potrebi za korištenjem zdravstvene zaštite, te time smanjenju zdravstvenih troškova. Kuruc i sur. su pak pokazali da klinički farmaceut u timu za upravljanje antimikrobnom terapijom doprinosi raci-

onalizaciji upotrebe zadnje linije antibiotika i pozitivnom utjecaju na kliničke ishode kao što je stopa rehospitalizacije. Nadalje, farmakoekonomske analize Opće bolnice Bjelovar pokazale su da uključenje kliničkog farmaceuta u definiranje politike lijekova bolnice kroz povjerenstvo za lijekove i javnu nabavu lijekova donosi značajne uštede u zdravstvenom sustavu. Navedeni primjeri, kojih je posljednjih nekoliko godina sve više, daju razloge za optimizam i čine temelj za daljnji razvoj kliničke farmacije u Hrvatskoj.

### *Literatura*

1. European Society of Clinical Pharmacy website. ESCP definition of Clinical Pharmacy [Internet]. Available from: <https://www.escpweb.org/content/escp-mission-vision>.
2. American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008; 28(6):816–7.
3. Moura L, Steurbaut S, Blix HS, Addison B, Rabus S, MotaFilipe H, Alves da Costa F. On behalf of ESCP Education Committee. A cross-sectional survey to map Clinical Pharmacy Education and Practice in Europe. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2022; 44:118–126.
4. Falamić S, Lucijanić M, Hadžiabdić MO, Marušić S, Bačić Vrca V. Pharmacist's interventions improve time in therapeutic range of elderly rural patients on warfarin therapy: a randomized trial. *Int J Clin Pharm*. 2018 Oct;40(5):1078-1085.
5. Falamić S, Lucijanić M, Ortner-Hadžiabdić M, Marušić S, Bačić-Vrca V. Pharmacists' influence on adverse reactions to warfarin: a randomised controlled trial in elderly rural patients. *Int J Clin Pharm*. 2019 Oct;41(5):1166-1173.
6. Falamić S, Lucijanić M, Ortner-Hadžiabdić M, Marušić S, Bačić-Vrca V. Pharmacists' interventions improve health-related quality of life of rural older person on warfarin: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2021 Nov 9;11(1):21897.
7. Marinović I, Bačić Vrca V, Samardžić I, Marušić S, Grgurević I, Papić I, Grgurević D, Brkić M, Jambrek N, Mesaric J. Impact of an integrated medication reconciliation model led by a hospital clinical pharmacist on the reduction of post-discharge unintentional discrepancies. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Oct;46(5):1326-1333.
8. Brajković A, Bosnar L, Nascimento MMD, Prkačin I, Balenović A, Ramalho de Oliveira D, Mucalo I. Healthcare Utilisation and Clinical Outcomes in Older Cardiovascular Patients Receiving Comprehensive Medication Management Services: A Nonrandomised Clinical Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 27;19(5):2781.
9. Mucalo I, Brajković A, Strgačić M, Ramalho-de-Oliveira D, Ribarić E, Bobinac A. Budget Impact Analysis of Pharmacist-Led Medication Management in Cardiovascular and Type 2 Diabetic Patients. *Healthcare (Basel)*. 2022 Apr 13;10(4):722.
10. Kuruc Poje D, Mađarić V, Janeš Poje V, Kifer D, Howard P, Marušić S. Antimicrobial stewardship effectiveness on rationalizing the use of last line of antibiotics in a short period with limited human resources: a single centre cohort study. *BMC Res Notes*. 2019 Aug 20;12(1):531.
11. Javor E, Allouch A, Osvaldić Galic J, Skelin M. The economic impact of a clinical pharmacist's involvement in the hospital medicines policy in a rural area. *Int J Clin Pract*. 2021 Nov;75(11):e14859.





# Predavanja

**(P-1 do P-16)**

## TRANSFER SKRBI: INTEGRIRANI MODEL USKLAĐIVANJA TERAPIJE

MARINOVIĆ I.<sup>1</sup>, Bačić Vrca V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Klinička bolnica Dubrava, Centralna bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska*

P-1

Neželjeni štetni događaji povezani s primjenom lijekova važan su javnozdravstveni problem. Svjetska zdravstvena organizacija je 2017. godine pokrenula projekt „*Medication without harm*“ koji za cilj ima smanjiti broj ozbiljnih štetnih posljedica povezanih s primjenom lijekova za 50% u sljedećih pet godina. Na taj način želi se podići svijest, ali i poduprijeti rješenja koja mogu doprinijeti smanjenju ovog globalnog problema.

Sigurnost bolesnika predstavlja temeljno načelo zdravstvene skrbi. Prema definiciji, sigurnost bolesnika predstavlja odsustvo mogućnosti za razvoj štetnih posljedica po pacijenta u zdravstvenom okruženju, a sastoji se od sprječavanja medikacijskih pogrešaka i poduzimanja mjera kojima bi se izbjegle štetne posljedice za pacijenta. Medikacijske pogreške se mogu javiti na različitim razinama medikacijskog ciklusa koji uključuje propisivanje, pripremu i primjenu određenog lijeka, i jedan su od najčešćih uzroka neželjenih štetnih događaja. Trećina do polovica neželjenih štetnih događaja povezana je s medikacijskim pogreškama.

Čak više od 50% svih medikacijskih pogrešaka odnosi se na nenamjerna odstupanja u farmakoterapiji koja se javljaju prilikom transfera skrbi. Transfer skrbi je kritična točka za nastanak nenamjernih odstupanja koja mogu ugroziti ishode farmakoterapije. Do sada nije utvrđen optimalan i standardizirani model u rješavanju problematike transfera skrbi između bolnica i ustanova primarne zdravstvene zaštite.

U Kliničkoj bolnici Dubrava provedeno je randomizirano kontrolirano istraživanje s ciljem optimizacije integriranog modela transfera skrbi. U istraživanje je bilo uključeno 353 pacijenata u dobi od 65 i više godina. U intervencijskoj skupini proveden je integrirani model usklađivanja farmakoterapije, kojeg je u potpunosti vodio bolnički klinički farmaceut (usklađivanje farmakoterapije prilikom prijema, pregled i optimizacija farmakoterapije tijekom hospitalizacije, edukacija i savjetovanje pacijenta, usklađivanje farmakoterapije pri otpustu, usklađivanje farmakoterapije kao dio primarne zdravstvene zaštite u suradnji s liječnikom primarne zdravstvene zaštite i javnim ljekarnikom, praćenje pacijentove adherencije i stupnja razumijevanja farmakoterapije nakon otpusta). Ovo istraživanje je mjerilo učestalost, vrstu i klinički značaj nenamjernih odstupanja te broj ponovnih hospitalizacija i hitnih prijema. Praćeni su i adherencija, stupanj pacijentovog razumijevanja farmakoterapije i broj potencijalno neprikladnih lijekova.

Nenamjerna odstupanja utvrđena su usporedbom lijekova navedenih u otpusnom pismu s prvim popisom lijekova propisanih i izdanih na razini primarne zdravstvene zaštite nakon otpusta iz bolnice. Integrirani model usklađivanja terapije značajno je smanjio broj bolesnika s nenamjernim odstupanjima za 57.1% ( $p < 0.001$ ). Intervencija je smanjila broj pacijenata s nenamjernim odstupanjima koja mogu izazvati umjereno kliničko pogoršanje za 58.6% ( $p < 0.001$ ) i ona koja mogu izazvati ozbiljno kliničko pogoršanje za 68.6% ( $p = 0.039$ ). Najčešća odstupanja bila su: netočna doza, izostavljanje lijeka i dodavanje lijeka. Najčešće uključeni lijekovi u nenamjerna odstupanja bili su lijekovi s učinkom na kardiovaskularni sustav. Model je smanjio i ukupan broj ponovnih hospitalizacija i hitnih prijema, unutar godinu dana nakon otpusta iz bolnice. Rezultati istraživanja ukazuju na specifične segmente ovog modela u koje se aktivnije trebaju uključiti javni ljekarnici (adherencija, stupanj pacijentovog razumijevanja farmakoterapije, utvrđivanje potencijalno neprikladnih lijekova i praćenje opravdanosti njihove primjene).

Na temelju rezultata našeg istraživanja, možemo zaključiti da je integrirani model usklađivanja farmakoterapije kojeg vodi bolnički klinički farmaceut, a uključuje sve zdravstvene profesionalce i samog pacijenta, visoko učinkovit i povećava sigurnost pacijenata. Zbog specifičnog položaja i znanja o farmakoterapiji, bolnički klinički farmaceuti trebao bi koordinirati prijenos skrbi između bolnice i primarne zdravstvene zaštite i vice versa, u cilju osiguranja ispravne, potpune i sigurne farmakoterapije.

## INTERAKCIJE LIJEKOVA: MODELI LJEKARNIČKIH INTERVENCIJA

SAMARDŽIĆ I.<sup>1</sup>, Bačić Vrca V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Klinička bolnica Dubrava, Centralna bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska*

P-2

Interakcije lijekova jedan su od najčešćih problema povezanih s primjenom lijeka, čest su uzrok medikacijskih pogrešaka i predstavljaju važan aspekt u sigurnosti pacijenta. Interakcije značajno doprinose nastanku nuspojava lijekova, posebno u starijih bolesnika i u bolesnika s politerapijom. Pod visokim rizikom nastanka interakcija lijekova su i pacijenti s kroničnim bolestima, pacijenti s bubrežnim ili jetrenim oboljenjima, pacijenti s više komorbiditeta te pacijenti koji se podvrgavaju kompliciranom kirurškom zahvatu. Najčešće moguće posljedice interakcija lijekova uključuju povećanje ili smanjenje terapijskog učinka, usporavanje ili ubrzavanje postizanja terapijskog učinka, povećanje učestalosti ili intenziteta nuspojava, nastanak nove nuspojava i intoksikaciju. Tema interakcija lijekova dobiva sve veću pozornost od strane zdravstvenih, znanstvenih i regulatornih zajednica širom svijeta. Procjena potencijala interakcija lijekova u razvoju i na tržištu je važan segment ljekarničkog djelovanja. Ljekarnik je u mogućnosti i obavezi utjecati na prevenciju i upravljanje interakcijama lijekova. Problem interakcija obično je sumiran u točki izdavanja lijekova.

Uzimajući u obzir razgranatost ljekarničke mreže, hrvatsko ljekarništvo treba razmatrati načine i modele kojima će najbolje odgovoriti na zahtjeve zdravstvenog sustava u pogledu povećanja sigurnosti farmakoterapije. Vrste usluga skrbi o pacijentima koje pružaju ljekarnici mogu varirati između zemalja, zbog organizacije zdravstvenog sustava i regulatornih odredbi. Zbog navedenog, potrebno je razvijati nacionalne modele i okvire kojima će se unaprijediti i standardizirati ljekarnička skrb za sve ljekarničke intervencije pa tako i za one u pogledu interakcija lijekova.

Istraživanja o interakcijama lijekova često su teško usporediva jer se razlikuju u metodologiji, istraživanoj populaciji i nacionalnim specifičnostima. Vrlo je važna implementacija najboljeg načina za upravljanje interakcijama lijekova koje bi nadilazilo samo oslanjanje na programske alate za utvrđivanje interakcija. U utvrđivanju kliničke značajnosti interakcija određene baze lijekova i programska rješenja mogu biti korisna. Međutim, treba naglasiti da kritična stručna evaluacija interakcije i multidisciplinarni pristup su obavezni i nezamjenjivi. Istraživanja ukazuju na važnost donošenja preporuka, prilagođenih nacionalnim specifičnostima vezanim za farmakoterapiju i regulative.

Podaci o pojavnosti i kliničkom značaju potencijalnih intrakcija lijekova u propisanoj



farmakoterapiji mogu dati uvid u potrebne modele ljekaničkih intervencija kojima bi se unaprijedila kvaliteta ljekarničke skrbi. Također, ljekaničke intervencije je važno kategorizirati na samostalne, te na one koje se odvijaju u suradnji s liječnikom. Podaci o pojavnosti i vrsti interakcija lijekova u propisanoj farmakoterapiji mogu se koristiti i kao pokazatelj kvalitete propisivanja lijekova.

Prepoznavanje, prevencija i upravljanje rizikom vezanim za interakcije lijekova preduvjeti su za provođenje individualizirane, optimalne i racionalne farmakoterapije.



## UPRAVLJANJE FARMAKOTERAPIJOM U PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI S KARDIOVASKULARNIM BOLESTIMA U DOMU ZDRAVLJA ZAGREB – CENTAR

BRAJKOVIĆ ANDREA<sup>1</sup>, Mucalo Iva<sup>1</sup>, Ramalho de Oliveira Djenane<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Federalno sveučilište Minas Gerais, Farmaceutski fakultet, Centar za ljekarničku skrb, Belo Horizonte, Brazil

P-3

Pacijenti s postojećom kardiovaskularnom bolešću (KVB) često koriste više različitih lijekova što povećava rizik od pojavnosti terapijskih problema (TP) te posljedično može dovesti do negativnih kliničkih ishoda i neuspjeha u liječenju. Pružanjem usluge upravljanja farmakoterapijom (UF) na razini primarne zdravstvene zaštite ljekarnik provodi farmakoterapijsku obradu usmjerenu na prepoznavanje, rješavanje i sprječavanje terapijskih problema, utvrđivanje terapijskih ciljeva, odabir intervencija i evaluaciju ishoda te optimizacijom terapije pridonosi poboljšanju kliničkih ishoda pacijenata. Dosadašnja su istraživanja pokazala da pacijenti koji boluju od kroničnih bolesti imaju najveću potencijalnu dobrobit od ove usluge.

Cilj ove studije bio je ispitati utjecaj usluge UF na kliničke ishode pacijenata (rizični čimbenici za razvoj KVB i korištenje zdravstvene zaštite) u pacijenata starije životne dobi s KVB.

Provedeno je prospektivno, intervencijsko istraživanje (intervencijska i kontrolna skupina) s jednogodišnjim kontroliranim praćenjem pacijenata na razini primarne zdravstvene zaštite, u Domu zdravlja Zagreb – Centar. Svi uključeni pacijenti su imali dijagnosticiranu hipertenziju i jednu ili više KVB. Ljekarnik je u zasebnoj prostoriji Doma zdravlja provodio individualnu farmakoterapijsku obradu pacijenata iz intervencijske grupe, dok su pacijenti iz kontrolne grupe primali standardnu skrb. Učinak usluge UF na kliničke ishode (sistolički i dijastolički arterijski tlak, LDL kolesterol, ukupni kolesterol, trigliceridi, HDL kolesterol, HbA1c, GUK natašte, hospitalizacija, neplanirani posjeti hitnoj službi, neplanirani posjeti liječniku obiteljske medicine) utvrđen je mjerenjem razlika između intervencijske i kontrolne skupine na početku i kraju istraživanja. Identifikacija terapijskih problema temeljila se na kategorizaciji prema Cipolle i suradnicima. U istraživanje je bilo uključeno 137 pacijenata u dobi od 65 do 80 godina koji su u prosjeku koristili  $10,8 \pm 3,6$  lijekova te imali  $7,9 \pm 3,4$  komorbiditeta. Usluga UF značajno je poboljšala sistolički arterijski krvni tlak ( $p = 0,038$ ), dijastolički arterijski krvni

tlak ( $p = 0,001$ ), ukupni kolesterol ( $p = 0,014$ ), LDL kolesterol ( $p = 0,005$ ) i HbA1c ( $p = 0,045$ ) u pacijenata u intervencijskoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu. Pacijenti u intervencijskoj skupini su imali statistički i klinički niži sistolički ( $-9,02$  mmHg,  $p < 0,001$ ) i dijastolički krvni tlak ( $-4,99$  mmHg,  $p < 0,001$ ) na kraju istraživanja. Broj hospitalizacija i neplaniranih posjeta liječniku obiteljske medicine bio je 3,35 (95% CI 1,16 – 10,00) i 2,34 (95% CI 1,52 – 3,57) puta veći u kontrolnoj skupini u odnosu na intervencijsku skupinu. Na inicijalnoj procjeni identificirano je ukupno 242 TP s prosjekom  $3,8 \pm 1,9$  TP po pacijentu. Tijekom svih provedenih konzultacija identificirano je ukupno 563 TP. Najučestaliji TP bili su „Potreba za uvođenjem dodatne terapije” (25,6 %) i „Preniska doza” (35,5 %), nakon kojih je uslijedio TP „Previsoka doza” (11,9 %). Ovo istraživanje je pokazalo da usluga UF može značajno pridonijeti poboljšanju rizičnih čimbenika za razvoj KVB i smanjenju korištenja zdravstvene zaštite te tako potencijalno pridonijeti ukupnim uštedama u zdravstvu.

#### *Literatura*

1. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical care practice: the patient-centered approach to medication management. Third edit. New York: The M

## ULOGA KLINIČKOG FARMACEUTA U SKRBI ZA BOLESNIKE NA TERAPIJI VARFARINOM

FALAMIĆ SLAVEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ZU Ljekarne Popović, Javna Ljekarna, Belišće, Hrvatska

P-4

Varfarin je najkorišteniji antikoagulans u svijetu, kojeg danas sve više zamjenjuju skuplji novi oralni antikoagulansi. Bez obzira na desetljeća iskustva liječenja varfarinom, postizanje optimalnog liječenja i dalje je izazov. Zbog farmakodinamičkih i farmakokinetičkih osobitosti varfarina klinički farmaceut ima nezamjenjivu ulogu u optimiranju liječenja.

S obzirom na upitnu mogućnost doplate novih antikoagulansa i nedostatka randomiziranih studija o utjecaju kliničkog farmaceuta na ishode liječenja, bilo je potrebno na ciljanoj populaciji starijih pacijenata ispitati moguće učinke intervencija kliničkog farmaceuta.

U sklopu doktorskog istraživanja provedena je prospektivna, intervencijska randomizirana studija u trajanju od 6 mjeseci. Uspješnost liječenja varfarinom mjerila se vremenom u kojem su bolesnici imali vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR) unutar definiranog terapijskog raspona. Dodatno je praćena sigurnost (pojavnost nuspojava), kao i kvaliteta života sudionika. Intervencije kliničkog farmaceuta obuhvaćale su edukaciju, poticanje adherencije i procjenu rizika od interakcija receptnih, bezreceptnih lijekova i hrane s varfarinom za sudionike studije. Intervencije usmjerene prema liječnicima obuhvatile su potrebu korekcije doze lijeka varfarina ili promjenu terapije u svrhu izbjegavanja interakcija.

Studiju je završio 131 bolesnik, prosječne dobi 74 godine (raspon 65-90). Ljekarničke intervencije rezultirale su poboljšanjem vremena provedenom u terapijskom rasponu (kontrola  $29,33 \pm 26,43$  vs. intervencija  $86,02 \pm 15,36$ ,  $P < 0,001$ ). Statistički značajne razlike, s boljim ishodima kod intervencijske skupine pokazane su i u pogledu pojavnosti nuspojava (kontrola 56 vs. intervencija 19  $P < 0,001$ ). Kvaliteta života bolesnika na kraju studije bila je bolja u intervencijskoj skupini (kontrola  $67 \pm 10$  vs. intervencija  $51 \pm 6$ ,  $P < 0,001$ ). Svi rezultati objavljeni su kroz tri znanstvena rada u recenziranim međunarodnim časopisima.

Intervencije kliničkog farmaceuta mogu poboljšati kvalitetu liječenja varfarinom bolesnika starije životne dobi, kao i njihovu sigurnost i kvalitetu života. Potrebno je aktivno uključivanje kliničkih farmaceuta u skrb pacijenata na varfarinu diljem Hrvatske.

*Literatura*

1. Falamić S, Lucijanić M, Hadžiabdić MO, Marušić S, Bačić Vrca V. Pharmacist's interventions improve time in therapeutic range of elderly rural patients on warfarin therapy: a randomized trial. *Int J Clin Pharm.* Oct 2018.;40(5):1078–85.
2. Falamić S, Lucijanić M, Ortner-Hadžiabdić M, Marušić S, Bačić-Vrca V. Pharmacists' influence on adverse reactions to warfarin: a randomised controlled trial in elderly rural patients. *Int J Clin Pharm.* Oct 2019.;41(5):1166–73.
3. Falamić S, Lucijanić M, Ortner-Hadžiabdić M, Marušić S, Bačić-Vrca V. Pharmacists' interventions improve health-related quality of life of rural older person on warfarin: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* Nov 2021.;11(1):21897.

## SUVREMENA TERAPIJA ASTME

### POPOVIĆ-GRLE SANJA <sup>1</sup>

<sup>1</sup> *University Hospital Centre Zagreb Jordanovic Clinic for Lung Diseases, Clinical Department for Allergy and Obstructive Lung Diseases: Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb, Hrvatska*

P-5

Temeljni protuupalni lijekovi u astmi su inhalacijski kortikosteroidi (ICS). Njima sprječavamo akutna pogoršanja astme te razvoj trajnog oštećenja plućne funkcije. Dugoročni ciljevi liječenja astme su postizanje kontrole simptoma i smanjenje rizika u budućnosti. Do nedavno je glavni lijek za brzo olakšanje tegoba bio kratko djelujući beta2-agonist salbutamol (SABA), ali povećana uporaba SABA dovodi do povećane upale u dišnim putovima, povećane bronhalne hiperreaktivnosti te smanjenog bronhodilatacijskog odgovora. Zbog toga, je 2019. godine globalna strategija prevencije i upravljanja astmom (GINA) uvela promjenu u početnom terapijskom pristupu astme uvodeći ICS i formoterol (FABA – *fast acting beta2-agonist*) kao prvi lijek koji se preporučuje bolesniku. U slučaju pojave tegoba astme bolesnik treba uzeti bronhodilatator istodobno s ICS, bilo da se radi o ICS/FABA u istom inhaleru ili SABA s ICS, iako je svaki lijek u odvojenom inhaleru. Osnovna je ideja bila smanjenje rizika komplikacija astme, npr. kao strategija redovitog uzimanja antihipertenziva u bolesnika s arterijskom hipertenzijom u svrhu sprječavanja srčanog ili moždanog udara. U slučaju korištenja ICS i bronhodilatatora istodobno sprječavaju se egzacerbacije astme, hitne intervencije, boravak u bolnici ili jedinicama intenzivnog liječenja, mehanična ventilacija i u konačnici smrtni ishodi zbog astme. U podskupini bolesnika s astmom, njih oko 5-10%, koji imaju tešku astmu, i skloni su egzacerbacijama, na temelju biomarkera i osnovnog patofiziološkog mehanizma odgovornog za kliničke simptome i pogoršanja, uvodi se biološka terapija. Kada se radi o pretežno alergijskoj astmi, primjenjuje se anti IgE lijekom omalizumab, u osoba s eozinofilnom astmom anti IL-5 lijekovi benralizumab, mepolizumab ili reslizumab, dok se u osoba koje imaju astmu s upalom tipa 2, a uz to atopijski dermatitis ili nosne polipe, primjenjuje se anti IL-4/13 dupilumab. Većina bolesnika na biološkoj terapiji imaju dobar terapijski odgovor, s nestankom ili prorjeđenjem egzacerbacija astme, smanjenjem tegoba, poboljšanjem plućne funkcije i podnošenja tjelesnog napora, te smanjenjem doza lijekova, osobito oralnih steroida, čime se značajno podiže kvaliteta života.

## ŠEĆERNA BOLEST - NOVOSTI U FARMAKOTERAPIJI

MARUŠIĆ SREĆKO <sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Klinička bolnica Dubrava, Zavod za endokrinologiju, Zagreb, Hrvatska*

P-6

Paradigma i ciljevi liječenja šećerne bolesti s vremenom se dramatično mijenjaju. Klinička primjena inzulina započela je dvadesetih godina prošlog stoljeća i tada je osnovni cilj terapije bio spriječiti da pacijent obolio od šećerne bolesti umre. Naime, u to vrijeme je životni vijek oboljelih od dijabetesa tipa 1 bio vrlo kratak. S vremenom je unaprijeđena kvaliteta proizvodnje inzulina i pronađeni su drugi lijekovi za liječenje dijabetesa. U skladu s tim, promijenili su se i ciljevi liječenja pa se sve više težilo unaprjeđenju kvalitete života i postizanju normalnih vrijednosti glikemije. Istraživanja koja su slijedila ukazala su da pretjeranim snižavanjem vrijednosti glukoze nećemo dodatno poboljšati kliničke ishode, već da ćemo značajnije smanjiti mortalitet i morbiditet oboljelih od dijabetesa ako radikalnije liječimo dodatne čimbenike rizika kao što su hiperlipidemija i arterijske hipertenzije. Desetljećima nas je frustrirala činjenica da lijekovima za liječenje šećerne bolesti ne možemo smanjiti rizik od makrovaskularnih komplikacija kao što su infarkt miokarda i moždani udar, a dodatno nas je zabrinjavala mogućnost da pojedini antidijabetici taj rizik mogu i povećati. Prije nekoliko godina prvi put su objavljeni rezultati velikih randomiziranih kliničkih studija koje su pokazale da nove skupine antidijabetika, GLP1-agonisti i SGLT-2 inhibitori, mogu smanjiti rizik od kardiovaskularnih bolesti i smrti, što je dovelo do revolucije u liječenju šećerne bolesti. Napredak je bio tim veći jer te skupine antidijabetika imaju malo ozbiljnih nuspojava, rijetko uzrokuju hipoglikemiju i dovode do smanjenja tjelesne težine. Niz recentnih istraživanja ukazao je da novi antidijabetici imaju povoljan učinak i na druge bolesti i u pacijenata koji ne boluju od dijabetesa. Najbolji primjer za to su SGLT-2 inhibitori koji su odobreni i za liječenja zatajivanja srca te kronične bubrežne bolesti. Sve to potvrđuje teoriju da su metaboličke bolesti, bolesti srca i bubrega međusobno povezane i uvjetovane te da terapijskim djelovanjem na bilo koju sastavnicu metaboličko-kardio-renalnog sindroma možemo prekinuti taj zatvoreni krug.

## NOVOSTI U LIJEČENJU ZATAJIVANJA SRCA

TRBUŠIĆ M.<sup>2, 1</sup>

<sup>1</sup>*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup>*KBC Sestre milosrdnice, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Zagreb, Hrvatska*

P-7

Dijagnostika i liječenje zatajivanja srca (ZS) dramatično su se promijenili od 90-tih godina 20. stoljeća kad nije bilo objektivnih kriterija za ZS, glavni terapijski ciljevi bili su smanjenje zaduhe i perifernih edema, a glavni lijekovi digitalis i diuretici. Razvoj ehokardiografije i uporaba markera NTproBNP omogućili su točnije dijagnosticiranje bolesnika i provođenje studija s ciljem pronalaženja lijekova koji mogu smanjiti morbiditet i mortalitet. I danas je osnovna podjela bolesnika sa ZS na temelju ehokardiografski izračunate ejekcijske frakcije (EF) na one s reduciranom (eng. heart failure with reduced ejection fraction - HFrEF), očuvanom (eng. heart failure with preserved ejection fraction - HFpEF) i onom između (eng. heart failure with mid-range ejection fraction - HFmrEF).

U liječenju bolesnika s HFrEF-om koriste se, uz pravilnu prehranu, zdrav način života i fizičku aktivnost, nefarmakološke i farmakološke mjere. U nefarmakološke mjere ubrajamo kardijalnu resinhronizacijsku terapiju, implantabilni kardioverter-defibrilator, perkutano ili kiruršku revaskularizaciju miokarda, perkutano ili kirurško rješavanje valvulnih bolesti, rješavanje aritmija ablacijskim tehnikama, mehanička cirkulacijska potpora i transplantacija srca. Tu je medicina i zadnjih 20-tak godina postigla ogromni napredak, a glavni izazov je adekvatna selekcija bolesnika za pojedini nefarmakološki postupak.

U farmakološkom liječenju važan moment u liječenju bolesnika bio je pomak s hemodinamskog modela shvaćanja ZS gdje su ciljevi bili inotropni učinak i vazodilatacija na neurohormonalni model gdje je cilj bila blokada patološki aktiviranih sustava koji dugoročno iscrpljuju srčanu funkciju. Tako se dokazalo da inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), blokatori angiotenzinskog receptora, beta blokatori i antagonisti mineralokortikoidnog receptora smanjuju smrtnost bolesnika, hospitalizacije te dovode do povoljne remodelacije srca. Uspjeh neuro-hormonalne blokade je naizgled dosegao maksimum, ali jednogodišnja smrtnost bolesnika je i dalje bila značajna (oko 20%).

Otkriće natriuretskih peptida (NP), aktivatora membranske gvanilat ciklaze (eng. particulate guanylate cyclase - pGC), ulijevalo je optimizam jer se dokazalo da isti imaju natriuretski i vazodilatirajući efekt koji je iskoristiv. Međutim, studije s rekombinantnim B

tipom NP-a neseretidom bile su razočaravajuće zbog manjka učinkovitosti i nuspojava, prvenstveno hipotenzije. Otkriće sakubitril-valsartana ili ARNI (eng. angiotensin receptor neprilysin inhibitor) bilo je u tom pogledu revolucionarno. Sakubitril je molekula koja inhibira neprilizin, metaloendopeptidazu uključenu u katabolizam NP. U velikoj randomiziranoj studiji PARADIGM – HF te u manjim studijama dokazalo se da lijek smanjuje smrtnost i hospitalizacije za oko 20%, poboljšava kvalitetu života, funkciju srca i smanjuje aritmije u bolesnika s HfrEF.

Slijedeći sustav koji je potencijalna meta lijekova je endotel i to sustav dušičnog oksida (NO), aktivatora solubilne gvanilat ciklaze (sGC) unutar glatkih mišićnih stanica krvnih žila što dovodi do povećanog stvaranja cikličkog gvanozin monofosfata (eng. cyclic guanosine monophosphate – cGMP), intracelularnog glasnika koji regulira aktivnost protein kinaze G i fosfodiesteraza. Bilo je puno pokušaja sa molekulama koji djeluju na taj sustav s dvojbim rezultatima (PDE inhibitori, nitroksil-donori, organski i anorganski nitrati). Prvi odobreni lijek iz skupine stimulatora sGC je riociguat koji se pokazao učinkovit u bolesnika s idiopatskom i kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom, ali ne i u bolesnika sa ZS. Vericiguat je stimulator sGC koji ima bolji farmakokinetički profil i manje nuspojava te se dozira jednom dnevno. U fazi II kliničkih istraživanja u bolesnika s nedavnom pogoršanjem kroničnog ZS i EF LV<45%, vericiguat u visokoj dozi pokazao se učinkovit u postizanju primarnog cilja, a to je značajno smanjenje NTproBNP-a nakon 12 tjedana liječenja. To je bio poticaj za puno veću studiju faze III kliničkog ispitivanja lijeka, a to je studija VICTORIA koja je randomizirala 5050 bolesnika sa ZS u NYHA stadiju II-IV s EFLV<45% na vericiguat 10 mg i placebo. Pokazalo se da vericiguat značajno smanjuje smrtnost od kardiovaskularnog uzroka i hospitalizacije zbog zatajivanja srca za 10% i da koristan učinak nastaje već unutar 3 mjeseca liječenja. Dominantni mehanizam djelovanja je vazodilatacija i smanjenje naknadnog opeterećnja, ali prisutni su i drugi mehanizmi poput antiproliferativnog, anti upalnog i antifibroznog učinka.

Inotropi imaju za cilj povećanje minutnog volumena srca povećanjem kontraktilnosti srca. Inotropi dovode do simptomatskog poboljšanja, međutim, nema uvjerljivih dokaza za korist klasičnih inotropa poput dopamina i dobutamina na preživljavanje što se pripisuje nizu štetnih učinaka kao što su ishemija miokarda, hipotenzija, tahikardija i aritmogeneza. Levosimendan, kalcijski senzibilizator, ima neke farmakološke i farmakokinetičke prednosti nad drugim inotropima. Njegovi osnovni mehanizmi djelovanja su pozitivno inotropni, vazodilatacijski i kardioprotektivni, međutim pokazalo se da ima i pozitivan učinak na smanjenje plućne hipertenzije te na poboljšanje perfuzije bubrega što je osobito važno kod kardiorenalnog sindroma. Također mu je prednost i produženi učinak i nakon prestanka njegove primjene zbog dugog poluživota njegovog aktivnog metabolita OR1896. Trenutno je u fokusu i aktivator miozina omekamtiv



mekarbil. U velikoj studiji GALACTIC-HF na 8256 bolesnika s HFrEF peroralni oblik lijeka značajno je smanjio broj hospitalizacija od ZS i smrtnost za 8% te nije zabilježeno značajnijih nuspojava.

Jedno od najznačajnijih otkrića u liječenju ZS u posljednjih 10-tak godina dogodilo se nenamjerno. Američka agencija za hranu i lijekove uvela je obavezu da svaki novi antidijabetik mora proći studiju kardiovaskularne sigurnosti, potaknuti lošim iskustvom s roziglitazonom koji je povećao učestalost kardiovaskularnih događaja. Tako je su studiji kardiovaskularne sigurnosti EMPA-REG Outcome inhibitor natrij-glukoza kotransportera 2 (eng. sodium glucosae co-transporter 2 inhibitor - SGLT2 inhibitor) empagliflozin dokazao superiornost u vidu smanjenja velikih kardiovaskularnih događaja za 14 % i hospitalizacija za 35 % u populaciji visokorizičnih bolesnika s dijabetesom. Ipak revolucionarne randomizirane studije bile su DAPA-HF i EMPEROR-Reduced koje su obje pokazale na populaciji dijabetičara i nedijabetičara s HFrEF-om smanjenje smrtnosti i hospitalizacija uz odlične renoprotektivne učinke. Iako je osnovni mehanizam lijeka učinak na bubrežni transport glukoze i posljedična osmotska diureza i natriureza, povoljni kardiovaskularni učinci postignuti su kroz druge multiple mehanizme.

Nakon što smo, uz postojeće lijekove za ZS koji se temelje na neurohormonalnoj blokadi, dobili nove učinkovite klase lijekova s drugačijim mehanizmima djelovanja sada je ključni izazov u liječenju na koji način i kojim redoslijedom uvesti lijekove odnosno kako individualizirati terapiju s obzirom da svaki bolesnik ima svoju specifičnu etiologiju, kliničke karakteristike i komorbiditete. Time ćemo uspjeti postići maksimalni benefit u liječenju bolesnika s HFrEF.

## NOVOSTI U LIJEČENJU MULTIPLE SKLEROZE

### LAZIBAT INES<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Klinička bolnica Dubrava, Zavod za neurologiju, Zagreb, Hrvatska*

P-8

Multipla skleroza (MS) je kronična, upalna, demijelinizacijska i neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava, heterogenog kliničkog fenotipa i tijeka, od koje u Republici Hrvatskoj boluje više od 6000 osoba. Najčešći je uzrok netraumatske neurološke onesposobljenosti kod mladih odraslih osoba s porastom prevalencije posljednjih godina, osobito u žena. Percepcija multiple skleroze kao onesposobljavajuće neurološke bolesti koja može narušiti fizičko i mentalno funkcioniranje bolesnika, značajno se promijenila otkako imamo mogućnost specifičnog liječenja lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease modifying therapy, DMT*). Primjena ovih lijekova znatno smanjuje rizik za pojavu novih neuroloških ispada kao i pojavu novih demijelinizacijskih oštećenja mozga i kralježnične moždine. Za liječenje relapsno remitirajuće multiple skleroze (RRMS), najčešćeg fenotipa bolesti, danas je odobreno više od 12 lijekova koji modificiraju tijek bolesti, a koji se mogu podijeliti na lijekove I. linije, lijekove manjeg učinka, ali veće sigurnosti, te na lijekove II. linije, lijekove većeg učinka i potencijalno većih nuspojava. Osim napretka u liječenju RRMS-a, posljednjih godina je došlo do znatnog napretka u liječenju progresivnih oblika MS-a obzirom da je registriran lijek za liječenje ranog primarno progresivnog MS-a te lijek za liječenje sekundarno progresivnog MS-a.

Današnja strategija liječenja RRMS-a temelji se na dva pristupa. Jedan pristup je eskalacijski u kojemu liječenje započinjemo terapijom umjerene učinkovitosti koja se može optimizirati ovisno o tijeku bolesti. Bitna značajka ovog pristupa je da bolesnik mora kontinuirano primati terapiju. Drugi pristup liječenju je imunorekonstitucijski koji je namijenjen bolesnicima s visokoaktivnom i brzo napredujućom RRMS, a podrazumijeva primjenu visoko učinkovite terapije koja dovodi do reprogramiranja imunskog sustava s potencijalom trajne remisije. Prednost eskalacijskog pristupa jest u tome što kod određenog broja osoba s multiplom sklerozom omogućava zadovoljavajuću kontrolu bolesti lijekovima jako dobrog sigurnosnog profila. Međutim, sve više istraživanja pokazuje da osobe s visokim rizikom od napredovanja neurološke onesposobljenosti kod postavljanja dijagnoze RRMS-a trebaju započeti liječenje lijekovima visoke učinkovitosti kako bi se dugoročno smanjio rizik od prijelaza u sekundarno progresivni oblik bolesti koji je obilježen trajnim invaliditetom bolesnika. Obilježja koja mogu pomoći u otkrivanju bolesnika s nepovoljnim kliničkim tijekom su muški spol, starija dob, početak bolesti sa simptomima moždanog debla ili kralježnične

moždine, prisutnost dviju ili više lezija na magnetskoj rezonanciji koje se boje kontrastnim sredstvom, te prisutnost devet ili više lezija na početku bolesti. Dugoročna istraživanja pokazuju bolji ishod liječenja ako se DMT uvede u prvih pet godina nakon postavljanja dijagnoze, a pogotovo ako se terapija započne odmah po postavljanju dijagnoze. Bitno je naglasiti da liječenje multiple skleroze treba biti individualizirano i proaktivno, bazirano na medicini temeljenoj na dokazima. Odluka o odabiru terapije temelji se na procjeni ravnoteže učinkovitosti i potencijalnih terapijskih rizika, pri čemu je u odluku o liječenju potrebno uključiti i bolesnika.

### Literatura

1. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž i sur. Prevalence of multiple sclerosis in Hrvatska: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J* 2018;59:65–70.
2. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017;389:1347–56.
3. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:329–33.
4. Río J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2009;5:553–60.
5. Goldman MD. Case-based Considerations in Clinical Practice for Multiple Sclerosis. AAN Annual Meeting Programs: C109 – Multiple Sclerosis Overview II; 2018.
6. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA i sur. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:777–88.
7. Michel L, Larochelle C, Prat A. Update on treatments in multiple sclerosis. *Press Med* 2015;44(4 Pt 2):e137–51.
8. Freedman MS, Selchen D, Prat A, Giacomini PS. Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification, and Sequencing. *Can J Neurol Sci* 2018;45:489–503.
9. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)* 2018;174:449–57.
10. Wiendl H. Cladribine - an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nat Rev Neurol* 2017;13:573–4.

## IZAZOVI U LIJEČENJU PARKINSONOVE BOLESTI

**Petra Bago Rožanković<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> Klinička bolnica Dubrava, Zavod za neurologiju, Zagreb, Hrvatska*

P-9

Parkinsonova bolest je progresivni neurodegenerativni poremećaj karakteriziran tipičnim motoričkim simptomima poput tremora u mirovanju, bradikineze i rigora.

Liječenje Parkinsonove bolesti usmjereno je na kontrolu simptoma s ciljem poboljšanja bolesnikove kvalitete života. Za sada nije dokazana neuroprotektivna učinkovitost dostupnih lijekova u smislu usporavanja progresije bolesti.

Farmakoterapija motoričkih simptoma Parkinsonove bolesti uključuje nadomjesnu dopaminergičku terapiju u obliku oralnih pripravka (levodopa, dopaminski agonisti, razagilin, amantadin, entakapon), pripravak apomorfina koji se primjenjuje supkutanim injekcijama ili infuzijama te pripravak levodope/karbidope intestinalnog gela s ili bez entakapona.

U ranoj fazi Parkinsonove bolesti liječenje se temelji na primjeni oralnih pripravaka lijekova ukoliko bolesnik ima izražene motoričke simptome koji ga ometaju u životu. Izbor lijeka ovisi o više čimbenika uključujući dob bolesnika, komorbiditete, ostalu farmakoterapiju, stil života i ostalo.

U liječenju uznapredovale Parkinsonove bolesti, kada se simptomi bolesti ne mogu zadovoljavajuće kontrolirati oralnom medikamentoznom terapijom, u obzir dolaze i druge metode liječenja uključujući duboku moždanu stimulaciju i infuzijsko liječenje.

Izbor farmakoterapijskog postupka zahtjeva individualizirani, sveobuhvatni pristup uz djelovanje multidisciplinarnog, specijaliziranog tima stručnjaka. Konačni cilj je svladati sve izazove pri izboru za pojedinog bolesnika optimalne farmakoterapije.

## GLAVOBOLJA UZROKOVANA PREKOMJERNIM UZIMANJEM LIJEKOVA

MAJDAK MAJA <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Dubrava, Zavod za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

P-10

Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) je sekundarna glavobolja koja se javlja 15 ili više dana mjesečno kod ljudi s postojećom primarnom glavoboljom, a posljedica je redovne upotrebe lijekova za akutno ili simptomatsko liječenje glavobolje, više od 3 uzastopna mjeseca. Po učestalosti je treća glavobolja u svijetu te predstavlja veliki, često neprepoznati i neliječeni, globalni zdravstveni problem, koji uzrokuje značajni morbiditet kod oboljelih. Patofiziologija nastanka GUPUL-a nije dovoljno jasna, smatra se da nastaje kompleksnom međuigrom neuronskih mreža uključenih u kronifikaciju boli kod genetski predisponiranih pojedinaca uz prisutnost psihosocijalnih i socioekonomskih stresora. U većini slučajeva postojeća primarna glavobolja je migrena, dok se na drugom mjestu u podlozi nalazi tenzijska glavobolja. U liječenju prvo mjesto zauzima prevencija i edukacija o mogućem razvoju GUPUL-a kod pacijenata s primarnom glavoboljom, a ukoliko se razvije GUPUL tada je u liječenju ključan prestanak uzimanja odgovornog lijeka.

### Literatura

1. Wakerley BR. Medication-overuse headache. *Pract Neurol*. 2019 Oct;19(5):399-403.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211.
3. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, Kristoffersen ES, Tassorelli C, Ryliskienu K, Petersen JA. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1102-1116.
4. Lipton RB. Risk Factors for and Management of Medication-Overuse Headache. *Continuum (Minneapolis)*. 2015 Aug;21(4 Headache):1118-31.
5. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, Paemeleire K, Olesen J, Peters M, Martelletti P. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019 May 21;20(1):57.

## **ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA U POST-COVID RAZDOBLJU**

**Arjana Tambić Andrašević<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Hrvatska*

**P-11**

Rezistencija bakterija na antibiotike predstavlja jedan od najvećih problema današnje medicine, koji, međutim, nije tako jasno vidljiv niti općoj javnosti, ali često ni zdravstvenim djelatnicima. Razlog čestog neprepoznavanja problema leži u činjenici da najčešće multiplo rezistentne bakterije pripadaju vrstama koje čine normalnu mikrobiotu čovjeka te se lako prenose među ljudima, neprimjetno jer rijetko izazivaju infekcije. Problem rezistentnih bakterija najviše dolazi do izražaja u bolničkoj sredini, poglavito na odjelima intenzivne skrbi i tamo gdje se provode invazivni dijagnostički i terapijski postupci koji olakšavaju prodor bakterija u primarno sterilna područja ljudskog organizma. U bolničkoj sredini najčešće multiplo rezistentne bakterije su na meticillin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), na vankomicin rezistentni *Enterococcus faecium* (VRE), na karbapeneme rezistentne enterobakterije (CRE), poglavito *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*, na karbapeneme rezistentni *Pseudomonas aeruginosa* i na karbapeneme rezistentni *Acinetobacter baumannii* (CRAB).

Primjena antibiotika je jedan od najvećih evolucijskih poticaja za razvoj i širenje rezistencije na antibiotike. Pojava COVID-19 pandemije je mogla povoljno utjecati na smanjenje uporabe antibiotika pa prema tome i na vraćanje osjetljivosti bakterija na antibiotike iz niza razloga. Mjere uvedene sa ciljem ograničavanja širenja novog virusa, ograničavanje okupljanja, držanje socijalne distance i promoviranje respiratornog bontona i higijene ruku očekivano su smanjile prijenos svih uzročnika respiratornih infekcija, te su se time smanjile i indikacije kako za opravdanu, tako i za neopravdanu primjenu antibiotika. Nadalje, smanjen broj odlazaka liječniku zbog blažih respiratornih infekcija je ujedno i smanjio mogućnost nepotrebnog propisivanja antibiotika u izvanbolničkom sektoru. Sama pojava novog uzročnika infekcija dišnih puteva nije trebala značajno povećati uporabu antibiotika s obzirom da su u tijeku COVID-19 bolesti bakterijske ko-infekcije relativno rijetke. U bolničkom sektoru smanjena aktivnost u mnogim bolnicama u određenim fazama pandemije rezultirala je manjim brojem kirurških zahvata pa samim time i manjom uporabom antibiotika za kiruršku profilaksu i liječenje komplikacija. S druge strane, pojava tako velikog broja pacijenata sa znacima respiratorne infekcije mogla je dovesti do prekomjernog propisivanja antibiotika zbog nejasnih smjernica i bojazni od nepoznatog tijeka bolesti. Dodatno, stručnjaci involvirani u dijagnostiku i liječenje infektivnih bolesti su bili zauzeti prioritetima vezanim uz COVID-19, te se nisu mogli odgovarajuće posvetiti provođenju programa rukovođenja uporabom antibiotika (engl. „antimicrobial stewardship, AMS“). Taj problem je naročito bio izražen u bolničkoj

sredini, gdje osim AMS veliku ulogu ima i kontrola bolničkih infekcija, pa time i kontrola širenja rezistentnih bakterija. U primjeni mjera izolacije i uporabi zaštitnih sredstava u doba pandemije opasnost je bila da fokus bude više na zaštiti od širenja COVID-a, te da nošenje iste osobne zaštitne opreme kod kohortiranih bolesnika ometa prakticiranje standardnih mjera predostrožnosti. U određenim fazama pandemije, odjeli koji su skrbili za pacijente oboljele od COVID-19 su bili prenapučeni, što je u kombinaciji s manjkom osoblja moglo dovesti do zanemarivanja izolacije bolesnika s rezistentnim bakterijama. Dodatno, timovi za kontrolu bolničkih infekcija su se bavili prioritetima vezanim uz COVID te su se reducirali izvidi i praćenje bolesnika s rezistentnim bakterijama.

Otpornost zdravstvenog sustava na stres uzrokovan pandemijom nije svugdje bila jednako izražena. U većini zemalja Europe u 2020.g. je zabilježen znatno manji broj invazivnih izolata pneumokoka prijavljenih mrežama za praćenje rezistencije što je u skladu s gore navedenim očekivanjima. U Hrvatskoj je to bilo popraćeno i smanjenjem ukupno propisanih antibiotika u izvanbolničkoj skrbi, no nažalost, među propisanim antibioticima je udio široko spektralnih antibiotika bio još i veći negoli prethodnih godina, što je indikator lošeg propisivanja antibiotika. Smanjenje ukupne potrošnje antibiotika se nije odrazilo na smanjenje stopa rezistencije u izvanbolničkih patogena. U mnogim zemljama je pao i broj prijavljenih invazivnih izolata *E.coli*, što je vjerojatno pokazatelj manjeg broja fizičkih odlazaka liječniku i češćeg liječenja urinarnih infekcija bez mikrobiološke dijagnostike, a ne pada incidencije ovih infekcija. U bolničkoj sredini neke zemlje (npr. Švicarska i Velika Britanija) nisu zabilježile veći broj bolničkih patogena. Hrvatska se nažalost ubraja u zemlje koje su tijekom pandemije zabilježile značajno veći broj izolata *A. baumannii*, te porast rezistencije na karbapeneme u *K.pneumoniae*. Na karbapeneme rezistentna *K.pneumoniae* je i prije pandemije registrirana kao najbrže rastući problem rezistencije u Europi, a u Hrvatskoj pokazuje trend porasta od 2017.g. koji se posebno intenzivirao u pandemijskoj godini.

Pojava COVID pandemije pokazala je, ipak, da je moguće organizirati razne oblike izolacije i prilagoditi ponašanje kad postoji dovoljan interes od samog pojedinca (i pacijenta i zdravstvenog djelatnika) do uprave zdravstvenih ustanova. Nadamo se da će i multiplo rezistentne bakterije još uvijek na vrijeme privući pozornost i pojedinaca i uprave kako bi se usporio ili zaustavio put prema post-antibiotskoj eri.

### Literatura

1. Cassini A, Diaz Hogberg L, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*, 2019;19:56-66.
2. Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Euro Surveill*, 2020;25(45):2001886.
3. Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2020. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2021.

## NOVOSTI U ANTIMIKROBNOJ TERAPIJI

SANTINI MARIJA <sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Zagreb, Hrvatska*

P-12

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je infekcije prouzročene multirezistentnim (MDR, eng. *multiple drug resistance*) bakterijama prioritetom za razvoj novih lijekova. Međunavedenim uzročnicima dominiraju Gram-negativne bakterije. Status kritično prioriternih uzročnika imaju karbapenem-rezistentni *Acinetobacter baumannii*, karbapenem-rezistentni *Pseudomonas aeruginosa* te karbapenem-rezistentne enterobakterije. Manji udio ima Gram-pozitivni, meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA). Ovo pregledno predavanje će prikazati lijekove koji su postali dostupni na svjetskom tržištu tijekom posljednjih pet godina za liječenje infekcija prouzročenih MDR uzročnicima. Među novim lijekovima za liječenje infekcija prouzročenih MDR Gram-negativnim uzročnicima ističu se već poznati beta-laktami spojeni s novim inhibitorima beta-laktamaza (ceftazidim/avibactam, ceftolozan/tazobactam, meropenem/vaborbaktam i imipenem/relebaktam), novi cefalosporini (cefiderokol), aminoglikozidi (plazomicin) i tetraciklini (eravaciklin). Svi navedeni lijekovi učinkoviti su protiv bakterija s proširenim spektrom beta-laktamaza (engl. ESBL, extended spectrum beta-lactamases), gotovo svi su učinkoviti protiv karbapenem-rezistentnih enterobakterija koje produciraju enzim KPC (engl. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemase), ali samo neki su učinkoviti protiv karapenem-rezistentnih enterobakterija koje produciraju druge specifične karbaepemaze, MBL (engl. metallo-beta-lactamase) i OXA (engl. oxacillinase) enzime. Većina navedenih lijekova su odobreni za komplicirane intraabdominalne infekcije (eravaciklin, ceftazidim/avibactam, ceftolozan/tazobactam i imipenem/relebaktam) te za pneumonije povezane sa zdravstvenom skrbi (cefiderokol, ceftazidim/avibactam, ceftolozan/tazobactam i imipenem/relebaktam). Najveći problem u pogledu rezistencije predstavlja MDR A. *baumannii* na kojeg od navedenih novih lijekova *in vitro* djeluju samo cefiderokol i eravaciklin. Međutim, *in vivo* se ovi lijekovi još nisu dokazali kao učinkovita terapija za liječenje infekcija koje uzrokuje MDR A. *baumannii*. Stoga se u liječenju još uvijek oslanjamo na polimiksine (kolistin) u kombinaciji s ampicilin/sulbaktamom ili trimetoprim-sulfometoksazolom. Za liječenje infekcija prouzročenih MDR Gram-pozitivnim uzročnicima postoji više novih lijekova – cefalosporini (ceftobiprol, ceftarolin), lipoglikopeptidi (oritavancin, telavancin, dalbevancin), fluorokinoloni (delafloksacin, ozenoksacin, bezifloksacin), tetraciklini (omadaciklin) i oksazolidinoni (tedizolid). Ovi lijekovi su *in vitro* učinkoviti protiv MRSA i



uglavnom su odobreni za liječenje kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva. Ceftarolin, koji je dostupan u Hrvatskoj, je odobren i za liječenje pneumonije stečene u općoj populaciji. Zaključno se može reći da se lijekovi za liječenje MDR infekcija razvijaju. Međutim, uglavnom se radi o kombinacijama već postojećih beta-laktama s inhibitorima beta-laktamaza. Na taj način ipak nije riješen trenutno najveći izazov među rezistentnim bakterijama, MDR *A. baumannii*, glavni problem u većini zemalja europske regije SZO. Svaki novi antimikrobni lijek je dragocjen i dobrodošao.

#### Literatura

1. Tacconelli E, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27.
2. Yusuf E, Bax HI, Verkaik NJ, van Westreenen M. An Update on Eight “New” Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Clin Med.* 2021 Mar 4;10(5):1068. doi: 10.3390/jcm10051068. PMID: 33806604; PMCID: PMC7962006.
3. Koulenti D, Xu E, Mok IYS, et al. Novel Antibiotics for Multidrug-Resistant Gram-Positive Microorganisms. *Microorganisms.* 2019;7(8):270. Published 2019 Aug 18. doi:10.3390/microorganisms7080270

## IZAZOVI U PRIMJENI ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA

MIMICA SUZANA <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Dijagnostičko-terapijski odjel za kliničku farmakologiju, Osijek, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Sveučilište u Osijeku, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu i povijest medicine, Osijek, Hrvatska*

P-13

Brojni literaturni podaci ukazuju kako je oko 30% antibiotika propisanih u bolničkim uvjetima propisano neopravdano ili neadekvatno. Racionalna primjena antibiotika ključna je u borbi protiv antimikrobne rezistencije, a s druge strane za bolesnika osigurava bolji uspjeh liječenja i smanjeni rizik od nuspojava. Primjerice, preduga primjena antibiotika značajno će povećati rizik od nuspojava, a nije jamstvo učinkovitijeg liječenja.

Pojam nadzora korištenja antimikrobnih lijekova (engl. antimicrobial stewardship) obuhvaća niz postupaka, npr. na razini ustanove, kojima je cilj poticanje odgovornog korištenja antimikrobnih lijekova. Pridržavanje ovih mjera i postupaka ima za cilj produženje vijeka antibiotika, smanjenje razvoja rezistencije i infekcija uzrokovanih multirezistentnim uzročnicima, kao i smanjenje troškova. Ključan je odgovor na pitanje je li antibiotik potreban kod određenog pacijenata i ako jest – je li propisan u odgovarajuće terapijskom režimu i sukladno smjernicama. Upravo je jedna od najvažnijih mjera nadzora korištenja antimikrobnih lijekova izrada lokalnih ili nacionalnih smjernica za primjenu antimikrobnih lijekova, u što trebaju biti uključeni stručnjaci raznih profila (npr. mikrobiolozi, infektolozi, farmakolozi, farmaceuti), ali svakako i specijalisti iz struke na koju se smjernice odnose. Poseban problem, odnosno značajnu prepreku predstavlja adekvatna implementacija smjernica u praksi nakon što se smjernice izrade. Ključno je za adekvatnu implementaciju liječnike koji propisuju antibiotike opetovano podsjećati i educirati o sadržaju smjernica.

Kod izbora antibiotika osim o njihovoj učinkovitosti i prilagodbi prema bubrežnoj i jetrenoj funkciji treba voditi računa i o profilu nuspojava. Primjerice, u nas se fluorokinoloni i dalje vrlo često propisuju kao antibiotici prve linije, čak i kada postoje druge terapijske opcije s manje nuspojava, unatoč činjenici da su i Europska agencija za lijekove (EMA) i Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) višekratno upozoravali kako zbog profila nuspojave ove antibiotike treba propisivati samo onda kada infekciju nije moguće liječiti drugim antibioticima. Ove nuspojave prije svega obuhvaćaju mišićne, zahvaćanje tetiva, perifernu neuropatiju, psihijatrijske nuspojave te nuspojave

živčanog sustava. Osobit je oprez nužan kod primjene fluorokinolona u osoba starije životne dobi, onih sa oštećenjem bubrežne funkcije te nakon transplantacije jer je u ovim slučajevima povećan rizik od ozljeda tetiva. Kod primjene fluorokinolona u nas se često tzv, respiratorni kinoloni, poput levofloksacina i moksifloksacina neopravdano kombiniraju s beta laktamima za liječenje izvanbolničke pneumonije. Svjetska zdravstvena organizacija 2017. godine definirala je popis uzročnika s obzirom na prioritet za razvoj novih antibiotika i s obzirom na zdravstvenu prijetnju koju predstavljaju. Među njima su kao „kritične“ označene karbapenem rezistentne *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* te karbapenem rezistentne, ESBL producirajuće *Enterobacteriaceae*. „Visok“ prioritet imaju vankomicin-rezistentni *Enterococcus faecium*, meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, vankomicin rezistentni i intermedijarno osjetljivi *Helicobacter pylori*, klaritromicin rezistentni *Campylobacter* spp., fluorokinolon rezistentne *Salmonellae* te cefalosporin i fluorokinolon rezistena *Neisseria gonorrhoeae*. Pojava infekcija ovim uzročnicima u bolničkom sustavu predstavlja značajan terapijski problem i utječe na ishod liječenja.

Poseban izazov u primjeni antibiotika predstavlja i farmakoekonomski aspekt jer utrošak za antibiotike predstavlja značajan postotak u ukupnoj potrošnji lijekova. Osobito je s farmakoekonomskog aspekta važno analizirati opravdanost primjene novih, skupih antibiotika za liječenje infekcija uzrokovanih rezistentnim gram negativnim bakterijama (npr. ceftazidim + avibaktam, ceftolozan + tazobaktam, imipenem/cilastatin + relebaktam). S obzirom da neadekvatan izbora antibiotika i loš ishod liječenja predstavljaju rizik za produljenje hospitalizacije i gomilanje novih troškova, u adekvatno izabranih pacijenata visoka cijena nekih novih rezervnih antibiotika može biti opravdana ako se usporedi s komplikacijama neadekvatnog liječenja.

+ Područje kontrole primjene antibiotika u kojem je važna uloga uloga kliničkih farmaceuta je kontrola doze i intervala doziranja s obzirom na bubrežnu funkciju te interakcije između antibiotika i ostalih lijekova. Neadekvatna doza i neželjene interakcije ugrožavaju ishod liječenja i čest su uzrok nuspojava kod bolesnika koji primaju antimikrobne lijekove. Kod nekih antibiotika važno je pratiti i terapijsku koncentraciju u krvi (npr. vankomicin i aminoglikozidi), iako se to u praksi ne provodi dovoljno često. S druge strane, sve se više kod teških infekcija uzrokovanih rezistentnim uzročnicima zagovara primjena fundamentalnih farmakoloških principa, poput farmakokinetike i farmakodinamike što može pridonijeti optimizaciji terapije i poboljšanju ishoda. Postupci za racionalizaciju i poboljšanje primjene antibiotika moraju biti sveobuhvatni, dugoročni, planirani, strukturirani, uporni, dosljedni i moraju uključiti stručnjake raznih profila koji moraju imati ogovarajuća znanja i vještine. Komunikacija i razmjena informacija s liječnicima propisivačima antibiotika ključna je za dobre rezultate. Sve postupke i mjere za poboljšanje primjene antibiotika treba redovito evaluirati, prema potrebi prilagoditi i dosljedno provoditi.

## ISKUSTVA COVID-19 INTENZIVISTIČKOG CENTRA KBD

Peršec J.<sup>1</sup>

*<sup>1</sup> Klinička bolnica Dubrava, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Zagreb, Hrvatska*

P-14

Odlukom Ministarstva zdravlja u ožujku 2020. godine Klinička bolnica Dubrava je organizirana kao Primarni respiracijsko-intenzivistički centar (PRIC), u kojem su hospitalizirani pacijenti oboljeli od COVID-19 s područja Zagreba i okolnih županija. Posebna podjedinica Intenzivistički centar (IC) osnovana je radi pružanja respiratorne potpore i postupaka intenzivnog liječenja. Od 1. ožujka 2020. do danas u PRIC je liječeno više od 8300 bolesnika, od čega više od 2000 bolesnika u IC. Kako se broj kritično bolesnih pacijenata u zimskom valu povećavao, kapaciteti intenzivnih jedinica su se u vremenu kraćem od mjesec dana povećali do 6 intenzivnih jedinica s ukupno 85 kreveta. Izrazito veliki priljev bolesnika dosegao je maksimum u zimskom valu 30. prosinca 2020., dan nakon potresa u Sisačko-moslavačkoj županiji kada je dodatnim prijemom velikog broja bolesnika iz OB Sisak i OB Petrinja u samo 24 sata, IC KBD u potpunosti popunio maksimalni kapacitet od 85 intenzivnih kreveta. Posebni izazov u intenzivnom liječenju ovih bolesnika bio je i veliki broj premještaja bolesnika s MDR superinfekcijama iz vanjskih ustanova (s bolničkih odjela, palijativni bolesnici...) u 2. i 3. valu. U radu IC sudjeluju liječnici KBD subspecijalisti intenzivne medicine, specijalisti anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine, specijalisti kardiologije, hematologije, pulmologije, neurologije, imunologije, te specijalizanti anesteziologije, kardiologije i interne medicine. Uz njih u IC rade i liječnici intenzivisti iz KBC Zagreb, KBC Sestre Milosrdnice, KB Sveti Duh, KB Merkur i Klinike za dječje bolesti Zagreb.

Liječenje bolesnika vođeno je prema smjernicama i protokolima za rad i postupanje kod SARS-CoV2 infekcije. U liječenju su primjenjivani svi suvremeni dijagnostički i terapijski intenzivistički postupci, poput primjene invazivnih modaliteta mehaničke ventilacije, neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV), terapije visokim protokom kisika (HFOT), primjene ultrazvuka, bronhoskopije, neinvazivnog i invazivnog hemodinamskog praćenja i optimizacije bolesnika, bubrežne nadomjesne terapije, kao i primjena v-v ECMA kao krajnje potpore kod respiracijske insuficijencije.

## KLINIČKA ISKUSTVA PRIMJENE REMDESIVIRA

LUCIJANIĆ MARKO<sup>1,2</sup>, Bistrović Petra<sup>4</sup>, Papić Ivan<sup>3</sup>, Ortner Hadžiabdić Maja<sup>5</sup>

<sup>1</sup> *Klinička bolnica Dubrava, Hematologija, Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, Zagreb, Hrvatska*

<sup>3</sup> *Klinička bolnica Dubrava, Ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

<sup>4</sup> *Klinička bolnica Dubrava, Kardiologija, Zagreb, Hrvatska*

<sup>5</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska*

P-15

Remdesivir je prvi antivirusni lijek odobren za liječenje COVID-19 bolesnika, a na osnovu dokaza o skraćanju dužine hospitalizacije i moguće tendencije poboljšanja preživljenja na temelju randomizirane kliničke studije. Metaboliti remdesivira su analozi adenozina, ali s duljim poluvijekom života. Spekter toksičnosti lijeka uključuje bubrežnu i jetrenu toksičnost, dok se javljaju i informacije o mogućem utjecaju na poremećaje srčanog ritma.

Cilj je ovog predavanja prikazati klinička iskustva primjene remdesivira. Prikazani su originalni prospektivni i retrospektivni rezultati publiciranih kliničkih studija provedenih u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu, a vezani uz primjenu lijeka remdesivira. KB Dubrava je tijekom pandemije bila u potpunosti prenamijenjena za liječenje COVID-19 bolesnika te je do sada liječeno više od 8000 bolesnika s ovom bolesti. Kliničke karakteristike, komorbiditeti i ishodi liječenja svih liječenih bolesnika obuhvaćeni su projektom bolničkog Registra na kojem je baziran i ovaj pregled. Prikazani su rezultati serije publiciranih retrospektivnih analiza u kojima smo utvrdili kako u odnosu na usklađenu kontrolnu skupinu bolesnici liječeni remdesivirom imaju niži mortalitet (HR 0.79, P=0.006). Ishod liječenja moderiran je prisutnošću komorbiditeta i komplikacija, te npr. bolesnici koji imaju fibrilaciju atriya imaju veći benefit primjene lijeka, dok bolesnici koji razviju bakteremiju imaju smanjeni benefit primjene lijeka. Među bolesnicima koji su liječeni remdesivirom, oni koji razviju bradikardiju tijekom liječenja imaju bolje kliničke ishode u smislu manje tendencije daljnjeg respiratornog pogoršanja i nižeg mortaliteta. Primjena lijeka mogla bi biti povezana s većom pojavnosti bakterijskih infekcija. Također smo u prospektivnoj studiji evaluirali EKG promjene nakon primjene lijeka gdje smo utvrdili mogući utjecaj na devijaciju osi T vala. COVID-19 je nova bolest, a primjena lijeka remdesivira u njenom liječenju nema u potpunosti poznate koristi i rizike. Naša iskustva pomažu boljem razumijevanju učinkovitosti i potencijalnih nuspojava primjene ovog lijeka.

## **ODOBRENI I LIJEKOVI U POSTUPKU REGISTRACIJE ZA LIJEČENJE COVID-19**

**MIROŠEVIĆ SKVRCE NIKICA <sup>1</sup>, Margan Koletić Željana <sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Odsjek za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju, Zagreb, Hrvatska*

**P-16**

Trenutno, u Europskoj uniji su odobreni sljedeći lijekovi za liječenje bolesti COVID-19: (tiksagevimab i cilgavimab), Kineret (anakinra), Pavloxiid (ritonavir/ PF-07321332), Regkirona (regdanvimab), RoaActerna (tocilizumab), Ronapreve (kasirivimab/imdevimab), Veklury (remdesivir) i Xevudy (sotrovimab).

Također je Europska agencija (EMA) za lijekove dala preporuku za primjenu deksametazona, nakon ocjene u postupku prema članku 5(3).

U tijeku je postupak odobrenja za lijekove za liječenje bolesti COVID-19 Lagevrio (molnupiravir) i Olumiant (baricitinib).

Lijekovi RoaActerna (tocilizumab), Kineret (anakinra), Olumiant (baricitinib) te lijekovi koji sadrže djelatnu tvar deksametazon su već od ranije odobreni za liječenje drugih indikacija.

Europska komisija je dana 3. srpnja 2020. godine izdala uvjetno odobrenja za stavljanje u promet lijeka Veklury, čija je djelatna tvar remdesivir odobren za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina s pneumonijom čije liječenje zahtijeva primjenu dodatnog kisika. Veklury je prvi lijek protiv bolesti COVID-19 za koji je dobio odobrenje. Ocjena podataka ovog lijeka započeta je pri EMA-i 30. travnja 2020. godine te je provedena u skraćenom vremenskom roku postupkom postupne ocjene. Djelatna tvar lijeka Veklury, remdesivir, je inhibitor virusne RNA polimeraze. Djeluje na način da ometa proizvodnju virusne RNA (genetskog materijala), sprečavajući razmnožavanje virusa unutar stanica. Na taj način može pomoći tijelu da prebrodi virusnu infekciju, a pacijentima pomaže da se brže oporave. Lijek se primjenjuje infuzijom (drip) u venu te je njegova primjena ograničena na zdravstvene ustanove u kojima se bolesnici mogu pomno nadzirati. Pritom je potrebno pratiti funkciju jetre i bubrega prije i tijekom liječenja.

24. rujna 2020. EMA je završila je ocjenu rezultata ispitivanja RECOVERY, koje se odnosilo na primjenu lijeka koji sadrži djelatnu tvar deksametazon u liječenju hospitaliziranih bolesnika oboljelih od bolesti COVID-19. Zaključak navedene ocjene je da se deksametazon, koji pripada skupini kortikosteroida, može razmotriti kao opcija

u liječenju bolesnika čije zdravstveno stanje zahtijeva terapiju kisikom (od primjene dodatnog kisika do mehaničke ventilacije).

Krajem 2021. i početkom 2022. odobrenje su dobili lijekovi koji sadrže monoklonska antitijela za liječenje bolesti COVID-19 kod odraslih i adolescenata (starosti 12 godina i težine najmanje 40 kilograma) kojima nije potrebna terapija kisikom, a kod kojih postoji povećan rizik od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19 i/ili za prevenciju bolesti.

U prosincu 2021. EMA-a je preporučila proširenje indikacije za lijekove Kineret (anakinra) i RoActerma (tocilizumab). Primjenu lijeka Kineret (anakinra) je proširena na liječenje bolesti COVID-19 u odraslih bolesnika s pneumonijom kojima je potreban dodatan kisik (niskog ili visokog protoka) te koji su pod rizikom od razvoja teškog respiratornog zatajenja, a koje se može odrediti prema krvnim razinama proteina suPAR (engl. soluble urokinase plasminogen activator receptor) od najmanje šest ng po ml. Primjena lijeka RoActemra (tocilizumab) proširena je i na liječenje hospitaliziranih bolesnika odrasle dobi oboljelih od teškog oblika bolesti COVID-19, koji primaju sistemske kortikosteroide i potrebna im je terapija kisikom ili mehanička ventilacija. U siječnju 2021. EMA je preporučila odobravanje lijeka Paxlovid za liječenje bolesti COVID-19 kod odraslih osoba kojima nije potrebna terapija kisikom, a kod kojih postoji povećan rizik od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19.

Paxlovid je prvi antivirusni lijek koji se primjenjuje peroralno (kroz usta) za koji je dana preporuka za liječenje bolesti COVID-19 u Europskoj uniji. Dvije djelatne tvari predmetnog lijeka, PF-07321332 i ritonavir, dostupne su u obliku zasebnih tableta. Djelatna tvar PF-07321332 smanjuje sposobnost virusa SARS-CoV-2 (virus koji uzrokuje bolest COVID-19) da se umnožava u stanicama organizma, dok ritonavir usporava razgradnju PF-07321332, omogućujući mu da se u tijelu duže zadrži na razinama koje utječu na virus.









## PROCES RANE IMPLEMENTACIJE NOVE USLUGE LJEKARNIKA U DOMU ZDRAVLJA ZAGREB – CENTAR

BRAJKOVIĆ ANDREA <sup>1</sup>, Mucalo Iva <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

R-1

### **Uvod**

Prema posljednjim istraživanjima, potrošnja lijekova je u stalnom porastu gdje Hrvatska među članicama Europske unije pripada samom vrhu po potrošnji medicinskih proizvoda, i to uglavnom lijekova (28,5% od ukupne potrošnje u zdravstvu). Veća potrošnja lijekova često rezultira terapijskim problemima koji se odražavaju povećanjem trajanja i intenziteta bolničkog liječenja, broja prijema pacijenata u bolnicu i hitnu službu, smrtnosti te neuspjehom u liječenju. Smatra se da bi usluga upravljanja farmakoterapijom (UF), koju na razini primarne zdravstvene zaštite pruža ljekarnik u suradnji s liječnicima obiteljske medicine, mogla odgovoriti na spomenuti problem i optimizacijom terapije pridonijeti poboljšanju kliničkih ishoda i kvalitete života pacijenata te smanjenju troškova u zdravstvu. Usluga UF je službeno prepoznata od strane Vlade SAD-a 2003. godine i postavljena u zakonski okvir (Medicare Prescription Drug, Improvement and Modernization Act of 2003, MMA 2003), nakon čega je uslijedila integracija ove usluge u zdravstveni sustav drugih država (Velika Britanija, Slovenija, Australija, Kanada i Brazil). U siječnju 2018. godine usluga UF je uvedena u okviru pilot projekta uvođenja usluge u najveći dom zdravlja u Hrvatskoj – Dom zdravlja Zagreb – Centar, čime je postao prvi i trenutno jedini dom zdravlja u Hrvatskoj koji pruža uslugu UF utemeljenu u praksi ljekarničke skrbi definiranoj od strane Cipolle i suradnika.

### **Cilj**

Cilj ove radionice je upoznati sudionike s osnovnim elementima/resursima potrebnim za uspostavljanjem održive usluge UF na razini primarne zdravstvene zaštite.

### **Način izvođenja**

Radionica će se provesti u interaktivnom formatu učenja temeljenog na radu u skupinama. Nakon rada u manjim skupinama uslijedit će zajednička diskusija.

### ***Ishodi učenja***

Po završetku radionice sudionici će biti upoznati sa standardima i opisom usluge UF, osnovnim resursima neophodnim za njeno provođenje kao što su edukacija ljekarnika, prostor potreban za pružanje usluge, sustav dokumentiranja poslovnog procesa usluge, sustav naručivanja pacijenata i načini komunikacije i izvještavanja liječnika obiteljske medicine. Dodatno, upoznat će se i s načinima sustava naplaćivanja koje je potrebno definirati prije potpune implementacije usluge UF u zdravstveni sustav.

### ***Literatura:***

1. OECD/European Union. Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle. Paris: OECD Publishing; 2020.
2. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical care practice: the patient-centered approach to medication management. Third edit. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012.
3. Public Law 108-173—DEC. 8, 2003, The Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act of 2003. 2003.

## ANTITROMBOTSKA TERAPIJA U ERI COVID-19

PERKOVIĆ GORAN <sup>2</sup>, Falamić Slaven <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ZU Ljekarne Popović, Javna Ljekarna, Belišće, Hrvatska

<sup>2</sup> ZU Ljekarne Perković, Javna Ljekarna, Zagreb, Hrvatska

R-2

### Uvod

U eri pandemije COVID-19 zahvaljujući naporima znanstvenika diljem svijeta otkriveno je kako je infekcija SARS-CoV-2 uzrok hiperkogulabilnog stanja u zaraženih pacijenata, te je smrtnost od virusa bila značajno povezana sa trombozama. Ovo je ponovno aktualiziralo poznavanje antitrombotske terapije i specifičnost njene primjene tijekom pandemije.

### Cilj

Cilj radionice je kritičkim osvrtom na objavljenu literaturu i kroz rad na kliničkim slučajevima, a služeći se farmacijom temeljom na dokazima pronaći odgovore o racionalnoj primjeni raznih antitrombotika kako u prevenciji tromboembolija povezanih s infekcijom SARS-CoV-2, tako i u njihovom liječenju.

### Način izvođenja

Radionica će se odvijati radom u manjim grupama. Grupe će dobiti prikaze slučajeva s popratnom literaturom koju će koristiti za procjenu dokaza i racionalan odabir antitrombotika u pojedinom slučaju. Služeći se literaturom i uz pomoć voditelja radionica za svaki pojedini slučaj sudionici će dati prijedlog terapije uz plan implementacije i praćenja uzimajući u obzir sve osobitosti prikazanih pacijenata. Tijekom diskusije i analize, kao i zaključaka pojedinih slučajeva, voditelji će sa sudionicima sumirati najvažnije zaključke.

### Ishodi učenja

Na radionici će sudionici biti upoznati sa smjernicama o racionalnoj primjeni antitrombotika tijekom infekcije SARS-CoV-2 te će po završetku radionice moći kritički procijeniti racionalnost primjene kao i poznavati osnove optimiranja terapije u određenim kliničkim scenarijima.

### Literatura

1. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaet R i sur. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. Blood Adv 2021;5(3):872-888.

## **PROBLEMATIKA SUVREMENE TERAPIJE MULTIPLE SKLEROZE U JAVNOJ LJEKARNI**

**BENKOVIĆ IVA<sup>1</sup>, Brozović Marijana<sup>1</sup>, Galić Skoko Ana<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> Ljekarne Zagrebačke županije, Javna Ljekarna, Velika Gorica, Hrvatska*

R-3

### **Uvod**

Multipla skleroza (MS) je kronična, upalna, demijelinizacijska i neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava. Smatra se bifazičnom bolesti. Upalna faza dominira u početku bolesti, dok degenerativna faza koja se javlja paralelno biva izraženija u kasnijim stadijima. Bolest je dva puta češća u žena, češća je u mlađih osoba, u određenim geografskim područjima i etničkim grupacijama. U svijetu od MS-a boluje oko 2,3 milijuna ljudi, a u Republici Hrvatskoj ima više od 6000 oboljelih. Istraživanja pokazuju da je MS-a uzrokovana različitim etiološkim čimbenicima koji uključuju gensku predispoziciju i djelovanje čimbenika okoliša poput izloženosti infektivnim uzročnicima, manjka vitamina, pušenja i debljine. Postoje dva klinička fenotipa MS-a, relapsno-remitirajući (RRMS) i progresivni. Dijagnoza MS-a postavlja se temeljem dijagnostičkih kriterija (trenutno važeći su revidirani McDonaldovi kriteriji iz 2017. godine) budući da ni za jedan klinički fenotip ne postoji visokospecifičan i visokoosjetljiv dijagnostički biljeg.

Uobičajeni simptomi MS su smetnje vida, motorički deficit, smetnje osjeta i ravnoteže. Liječenje multiple skleroze uključuje liječenje akutne faze bolesti, prevenciju novih recidiva i progresije bolesti te simptomatsko liječenje. Za postizanje povoljnog ishoda liječenja bitan je multidisciplinarni pristup, odnosno timski rad stručnjaka različitih specijalnosti. Liječenje se mora prilagoditi svakom bolesniku, a za postizanje optimalnih rezultata važna je edukacija bolesnika. U liječenju relapsa koriste se protuupalni lijekovi, kortikosteroidi i kao alternativa adrenokortikotropni hormon (ACTH). Odobrenjem interferona beta za liječenje RRMS-a u prvoj polovini 1990-ih godina započinje liječenje MS-a lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease modifying therapy*, DMT). Ovo su lijekovi koji mogu smanjiti učestalost akutnih nastupa neuroloških ispada kao i smanjiti pojavu novih demijelinizacijskih lezija na magnetskoj rezonanciji. Lijekove koji modificiraju tijek bolesti može se podijeliti na lijekove I. linije koji su manjeg učinka, ali veće sigurnosti i lijekove II. linije koji su učinkovitiji, ali imaju i više nuspojava. Uz lijekove kojima se nastoji utjecati na samu bolest koriste se i lijekovi za liječenje neuropatske boli, tremora, umora, urgentne inkontinencije i depresije.

Lijekovi koji predstavljaju I. liniju u liječenju RRMS-a i danas se izdaju u javnim ljekarna su:

1. Interferon
  - a) interferon beta- 1a
  - b) interferon beta- 1b
  - c) peginterferon beta- 1a
2. glatiramer acetat
3. Teriflunomid
4. dimetil fumarat
5. ofatumumab

Izbor s kojim od ovih lijekova će se započeti liječenje ovisit će o demografskim obilježjima bolesnika, prisutnosti komorbiditeta te preferiranju određenog lijekovitog oblika. U žena generativne dobi potrebno je provjeriti planira li bolesnica obitelj. Također je potrebno provjeriti je li bolesniku s obzirom na stil života praktičnije lijek primjenjivati rjeđe. Temeljem prikupljenih podataka u dogovoru s oboljelim, neurolog odabire lijek koji najviše odgovara toj osobi. Ovi lijekovi su učinkovitiji što se prije uvedu u terapiju. Pri uvođenju svakog kroničnog liječenja koje utječe na funkciju imunskog sustava postoji strah od mogućih nuspojava, ali kod adekvatno odabranog lijeka za pravu osobu u pravom trenutku, rizik za neliječeni MS uvelike nadmašuje rizik ove terapije.

### ***Cilj***

Izdavanjem lijekova koji modificiraju tijek bolesti i predstavljaju I. liniju u liječenju RRMS-a u javnim ljekarnama znatno se olakšava liječenje ovih bolesnika. Ovom radionicom omogućit ćemo stjecanje dodatnih znanja o lijekovima koji pružaju napredak u liječenju ove bolesti te mogu znatno poboljšati kvaliteta života oboljelih.

### ***Način izvođenja***

Prikazom slučajeva iz javno ljekarničke prakse upoznat ćemo bolesnike koji primjenjuju I. liniju terapije koja modificira tijek bolesti u MS, karakteristike ove terapije i njen utjecaj na ishode liječenja.

### ***Ishodi učenja***

Ova edukacija omogućit će prenošenje aktualnosti u ljekarničkoj struci kao i stjecanje novih znanja i vještina kako bi javni ljekarnik mogao kompetentno i znanstveno utemeljeno provoditi savjetovanje bolesnika o dozi, intervalu doziranja, načinu

primjene, kontraindikacijama, interakcijama, čuvanju i nuspojavama I. linije terapije koja modificira tijek bolesti. Ujedno će javni ljekarnik lakše prepoznavati terapijske probleme osoba oboljelih od MS-a i uspješnije ih rješavati. Također će moći značajnije utjecati na povećanje adherencije bolesnika prema propisanoj farmakoterapiji.

#### *Literatura:*

1. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riiseb T, Drulovicd J, Vecsei L i sur. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13:700-722.
2. Du Pasquier RA, Pinschewer DD, Merkler D. Immunological mechanism of action and clinical profile of disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;28(6):535-58.
3. Axisa PP, Hafler DA. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Curr Opin Neurol*. 2016 Jun;29(3):345-53. doi: 10.1097/WCO.0000000000000319. PMID: 27058221; PMCID: PMC7882195.
4. Adamec I. Terapija koja modificira tijek bolesti u multiploj sklerozi. *Medix*. 2020;142(26):84-87.
5. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:723-730. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00046-6. PMID: 29478610.
6. European Medicines Agency (EMA). Betaferon: EPAR – Product Information. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betaferon>. Pristupljeno 30. travnja 2022.
7. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Copaxone. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Copaxone-40-mg-ml-otopina-za-injekciju-u-napunjenoj-strcaljki/11137/>. Pristupljeno 30. travnja 2022.
8. European Medicines Agency (EMA). Tecfidera: EPAR – Product Information. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecfidera>. Pristupljeno 30. travnja 2022.
9. European Medicines Agency (EMA). Aubagio: EPAR – Product Information. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aubagio>. Pristupljeno 30. travnja 2022.
10. UpToDate. Olek MJ, Mowry E. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults?search=multiple%20sclerosis%20disease%20mody&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults?search=multiple%20sclerosis%20disease%20mody&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3). Pristupljeno: 01. svibnja 2022.



## DEPRESKRIPTIJA TERAPIJE

BUŽANČIĆ IVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Gradska ljekarna Zagreb, Javna ljekarna, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska

R-4

### Uvod

Politerapija je povezana s povećanim rizikom propisivanja nepotrebnih ili neprikladnih lijekova. Smatra se da je u primarnoj zdravstvenoj zaštiti jedan od pet lijekova neprikladno propisan. Korištenje potencijalno neprikladnih lijekova posebice u starijoj životnoj dobi predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem, a povezan je s povećanim morbiditetom i mortalitetom. Politerapija je povezana i s povećanim rizikom negativnih ishoda kao što su neželjene reakcije, interakcije lijekova, pogoršanje funkcionalnog statusa, gerijatrijski sindrom, povećani troškovi zdravstvene zaštite i niska adherencije na sve oblike liječenja. Zdravstvenim radnicima je dostupno niz alata za rješavanje ovog rastućeg problema, jedan od njih je i depreskripcija terapije. Depreskripcija terapije predstavlja prestanak korištenja neprikladnog lijeka pod nadzorom zdravstvenog djelatnika s ciljem poboljšanja ishoda liječenja.

### Cilj

Upoznati sudionike s procesom depreskripcije i važnim čimbenicima koji utječu na provođenje depreskripcije terapije u javnim ljekarnama.

### Način izvođenja

Radionica će uključivati rješavanje kliničkog slučaja iz ljekarničke prakse kroz koji će se procijeniti potreba i mogućnosti depreskripcije. Sudionici će se tijekom tog procesa upoznati s važnim pojmovima depreskripcije terapije kao i smjernicama i alatima dostupnim za depreskripciju.

### Ishodi učenja

Razlučiti depreskripciju terapije od drugih intervencija u farmakoterapiji.

Prepoznati pacijenta koji može imati korist od depreskripcije terapije.

Uočiti i razumjeti karakteristike pacijenta koje mogu utjecati na neprihvatanje depreskripcije terapije.



Definirati korake depreskripcije terapije.

Služiti se smjernicama i alatima za depreskripciju lijekova.

#### *Literatura*

1. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy: <https://doi.org/10.1177/2042098620933741>;11.
2. Midão L, Brochado P, Almada M, Duarte M, Paúl C, Costa E. Frailty Status and Polypharmacy Predict All-Cause Mortality in Community Dwelling Older Adults in Europe. *Int J Environ Res Public Heal* 2021, Vol 18, Page 3580. 18(7):3580.
3. Pérez T, Moriarty F, Wallace E, McDowell R, Redmond P, Fahey T. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in older people in primary care and its association with hospital admission: longitudinal study. *BMJ*. 2018;363:4524.
4. Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of “deprescribing” with network analysis: Implications for future research and clinical practice. Vol. 80, *British Journal of Clinical Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd; p. 1254–68.

## KRITIČKA PROCJENA ZNANSTVENIH DOKAZA

SKELIN MARKO <sup>1,3</sup>, Lucijanić Marko <sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Opća bolnica Šibenik, Šibenik, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Zavod za temeljnu i kliničku farmakologiju s toksikologijom, Rijeka, Hrvatska

<sup>4</sup> Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za internu medicinu, Zagreb, Hrvatska

R-5

### Uvod

Klinička ispitivanja su znanstveno-medicinska ispitivanja koja se provode na zdravim ili bolesnim ispitanicima koji su dobrovoljno dali pristanak za sudjelovanje, a namijenjena su otkrivanju ili provjeri farmakokinetičkih i farmakodinamičnih svojstava lijeka; otkrivanju nuspojava lijeka; otkrivanju interakcija lijekova; ispitivanju sigurnosnog profila lijeka kao i njegove učinkovitosti. Klinička ispitivanja važan su i neizostavan dio napretka suvremene medicine i zdravstvene skrbi te su temelj medicine zasnovane na dokazima.

Rezultati kliničkih ispitivanja koriste se za registraciju lijeka u različitim zemljama svijeta te u znanstvene svrhe u svrhu unapređenja smjernica za liječenje bolesti. Upravo zbog navedenih razloga je bitno da zdravstveni radnici znaju rezultate kliničke studije dobro interpretirati i pravilno implementirati u svakodnevni rad.

### Cilj

Cilj radionice je kroz interaktivni pristup sudionike upoznati sa pojmovima vezanima za kliničke studije. Bit će prikazane kliničke studije prema kojoj će sudionici moći dobiti dobar uvid pojmove vezane za kliničke studije kao i pravilnu interpretaciju njihovih rezultata. Na kraju radionice će biti održano nekoliko kratkih predavanja u kojima će sudionici još jednom moći utvrditi znanje iz pojmova koji se koriste za interpretaciju rezultata kliničkih studija.

### Ishodi učenja

Nakon radionice, sudionici će dobiti jasniji uvid u kritičko čitanje kliničkih studija što bi im moglo koristiti u njihovom svakodnevnom radu.

## **FARMAKOTERAPIJA GIHTA**

**FRANČIĆ PRANJKOVIĆ LJUBICA <sup>1</sup>, Perković Goran <sup>2</sup>**

*<sup>1</sup> ZU Ljekarna Šeremet, Javna Ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

*<sup>2</sup> ZU Ljekarne Perković, Javna Ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

R-6

### **Uvod**

Giht je metabolička i upalna bolest čija je prevalencija u porastu, što je u skladu s današnjim modernim načinom života. Liječenje gihta urikostaticima, urikozuricima i urikazama usmjereno je na postizanje ciljnih vrijednosti urata u serumu (engl. treat to target, T2T) kako bi se spriječilo stvaranje depozita kristala urata, ali i postiglo njihovo otapanje. U fazama akutizacije artritisa upala se suzbija protuupalnim lijekovima. Međutim, unatoč dostupnim i učinkovitim lijekovima, liječenje gihta još uvijek nije optimalno. Tome doprinosi često prisutna neadherencija bolesnika, netoleriranje lijekova za sniženje koncentracije urata, njihova neadekvatna doza, upotreba lijekova koji ometaju njihovo djelovanje te neadekvatno praćenje serumske razine urata.

### **Cilj**

Cilj radionice je prikazivanje farmakoterapijskih problema u bolesnika s gihtom na primjerima iz prakse te izrada plana ljekarničke skrbi.

### **Način izvođenja**

Nakon uvodnog upoznavanja s problematikom u liječenju gihta, trenutno dostupnim smjernicama i predloženom algoritmu liječenja kod napada akutnog artritisa u gihtu te algoritmu kod uvođenja lijekova koji snižavaju razinu urata, polaznicima će se prikazati nekoliko slučajeva iz kliničke prakse javne ljekarne. Radionica će se izvoditi radom u manjim skupinama uz koordinaciju voditelja. Od polaznika se očekuje izrada plana ljekarničke skrbi i aktivna rasprava. Predložena konačna rješenja slučajeva polaznici će dobiti na kraju radionice.

### **Ishodi učenja**

Očekuje se da će polaznici lakše prepoznati farmakoterapijske probleme u liječenju gihta i tako aktivno sudjelovati u postizanju njegovog optimalnog liječenja. Također, očekuje se proširivanje znanja o lijekovima koji se koriste u liječenju gihta, njihovoj

primjeni u bolesnika s različitim kliničkim karakteristikama, ali i o lijekovima koji se koriste u sklopu liječenja komorbiditeta bolesnika s gihtom (poput npr. diuretika), a koji mogu utjecati na samo liječenje gihta. Osim toga, očekuje se da će polaznici usvojiti znanje i o nefarmakološkim mjerama liječenja gihta.

#### *Literatura*

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis* 2020;79:31-38.
2. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:744-760.

## MEDIKACIJSKE POGREŠKE U PEDIJATRIJI

Margan Koletić Željana <sup>1</sup>, Mirošević Skvrce Nikica <sup>1</sup>, PAVIČIĆ MORANA <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Odsjek za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju, Zagreb, Hrvatska

**R-7**

### **Uvod**

Medikacijske pogreške značajan su javno zdravstveni problem. Procijenjeno je kako su 18.7%- 56% svih nepoželjnih događaja u hospitaliziranih pacijenata posljedica medikacijskih pogrešaka koje se mogu spriječiti [1]. Medikacijske pogreške su nenamjerne pogreške u propisivanju, čuvanju, izdavanju, pripremi i primjeni lijekova u kliničkoj praksi. Djeca su pod povećanim rizikom od nastanka medikacijskih pogrešaka, posebice zbog medikacijskih pogrešaka uzrokovanih pogrešnim doziranjem [2]. Medikacijske pogreške u djece povezane su s razlikama u visini i težini, površini tijela i stupnjem razvoja u ovoj populaciji. Predoziranje je najčešće prijavljena medikacijska pogreška u djece (procijenjeno je da predoziranje uzrokuje 21% svih medikacijskih pogrešaka u djece) [3]. Analiza prijavljenih nuspojava Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) koje su uzrokovane primjenom izvan odobrenja identificirala je primjenu u djece također kao rizični faktor za nastanak medikacijskih pogrešaka [4].

### **Cilj**

Cilj radionice jest analizirati najvažnije slučajeve medikacijskih pogrešaka u djece koji su prijavljeni HALMED-u te raspraviti mjere minimizacije rizika.

### **Način izvođenja**

U malim grupama bit će analizirani sljedeći slučajevi:

#### **Fentanil**

Zabilježene su prijave slučajne izloženosti transdermalnim flasterima koji sadrže djelatnu tvar fentanil, što je u pojedinim slučajevima dovelo do smrtnih ishoda, uključujući i smrtne ishode u djece. HALMED je zaprimio jednu prijavu pogrešne primjene transdermalnog flastera koji sadrži fentanil na otvorenu ranu u 28-mjesečnog djeteta, što je, nažalost, dovelo do smrtnog ishoda. Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) Europske agencije za lijekove (EMA) ocijenilo je prijavljene slučajeve u EU te je zaključilo da je smanjena vidljivost flastera

mogla doprinijeti njihovoj pojavi. Stoga je PRAC preporučio poboljšanje vidljivosti transdermalnih flastera koji sadrže fentanil. Dodatno je poslano pismo zdravstvenim radnicima koje podsjeća na važnost savjetovanja bolesnika i njegovatelja o ispravnoj primjeni i rukovanju flasterima. Kako bi se spriječile potencijalno životno ugrožavajuće nuspojave nakon slučajne izloženosti fentanilu, zdravstvene radnike se podsjeća na važnost pružanja jasnih informacija bolesnicima i njegovateljima koje se odnose na rizik slučajnog prijenosa flastera, njegovog slučajnog gutanja i na potrebu za prikladno odlaganje flastera:

- Slučajna izloženost prijenosom flastera: Bolesnike i njegovatelje se mora savjetovati da se, ako dođe do slučajnog prijenosa flastera, preneseni flaster mora odmah ukloniti s kože osobe koja ga ne koristi.
- Slučajno gutanje: Bolesnike i njegovatelje se mora savjetovati da pažljivo odaberu mjesto primjene flastera i provjere prijanjanje na kožu.
- Upotrijebljeni flasteri: Bolesnike i njegovatelje treba savjetovati da se upotrijebljeni flasteri moraju presaviti i to tako da adhezivna strana naliježe sama na sebe, te da se nakon toga flaster mora sigurno odložiti

Na radionici će biti analizirani prijavljeni slučajevi i raspravljene mjere minimizacije rizika.

### **Salbutamol**

U Republici Hrvatskoj je s djelatnom tvari salbutamol u obliku otopine za atomizator odobren lijek Salbutamol Pliva 5 mg/ml otopina za atomizator. Salbutamol Pliva 5 mg/ml otopina za atomizator primjenjuje se kao bronhodilatator za olakšanje reverzibilnog bronhospazma u svim oblicima bronhalne astme. Lijek se primjenjuje isključivo putem respiratorne inhalacije, a u pedijatrijskoj populaciji primjenjuje se razrijeđen sa sterilnom fiziološkom otopinom do ukupnog volumena od 2 ml ili 2,5 ml. Lijek je odobren u pakiranju od 10 ml otopine u bočici s umetkom za kapanje, u kutiji.

Na radionici će biti prikazani slučajevi u kojima je u dojenčadi i male djece putem respiratorne inhalacije pogreškom primijenjena doza lijeka koji sadrži djelatnu tvar salbutamol veća od propisane te će biti raspravljene mjere minimizacije rizika.

Predoziranja su prijavljena u dojenčadi i male djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina.

HALMED je pozvao liječnike i ljekarnike da s roditeljima ili skrbnicima koji će djetetu primjenjivati lijek potvrde točnu dozu lijeka koju je potrebno primijeniti kako bi se izbjeglo predoziranje lijekom:

- Liječnici prilikom propisivanja lijeka uvijek na receptu trebaju navesti propisano doziranje lijeka te dodatno provjeriti je li osoba koja će lijek primjenjivati razumjela propisano doziranje.

- Ljekarnici prilikom izdavanja lijeka uvijek trebaju navesti propisano doziranje lijeka na kutiji te dodatno provjeriti je li osoba koja će lijek primjenjivati razumjela propisano doziranje.
- Ako je doziranje propisano u mililitrima otopine, a lijek će se primjenjivati u kapima, liječnici i ljekarnici trebaju preračunati propisanu dozu lijeka iz mililitara u broj kapi te istu navesti na receptu i kutiji lijeka, kako bi se spriječile pogreške u preračunavanju od strane roditelja ili skrbnika koji će djetetu primjenjivati lijek.
- Ako je doziranje propisano u mililitrima otopine, a lijek će se primjenjivati u mililitrima, ljekarnici trebaju uz lijek izdati odgovarajuću špricu, građiranu na 0,1 ml, te dodatno naglasiti kako se radi o vrlo malim dozama lijeka koje je potrebno primijeniti (npr. 0,3 ml otopine, a ne 3 ml otopine).

### **Valproat**

U Republici Hrvatskoj su dostupni lijekovi Convulex 300 mg/ml oralna otopina ili Convulex 50 mg/ml sirup (natrijev valproat). Navedeni lijekovi primjenjuju se u liječenju epilepsije.

Na radionici će biti analizirani slučajevi u kojima je u dojenčadi i djece pogreškom primijenjena doza lijekova Convulex 300 mg/ml oralna otopina ili Convulex 50 mg/ml sirup veća od propisane te će biti raspravljene mjere minimizacije rizika.

HALMED je pozvao liječnike i ljekarnike da s roditeljima ili skrbnicima koji će djetetu primjenjivati lijek potvrde točnu dozu lijeka koju je potrebno primijeniti kako bi se izbjeglo predoziranje.

Također su pozvani liječnici da uvijek na receptu navedu propisano doziranje, kako bi se prilikom izdavanja lijeka mogla provesti provjera sa osobom koja će primjenjivati lijek.

### **Ishodi učenja**

Polaznici radionice će znati identificirati uzroke najvažnijih medikacijskih pogrešaka u djece i provoditi mjere minimizacije rizika kako bi se medikacijske pogreške spriječile.

### **Literatura**

1. von Laue NC, Schwappach DL, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115:407–415.
2. Ghaleb A, Barber N, Franklin B, Yeung V, Khazi Z, Wong I (2006) Systematic review of medication errors in paediatric patients. *The Annals of Pharmacotherapy* 40: 1766-1776.
3. Medication errors in hospitalised children. Elizabeth Manias, Sharon Kinney, Noel Cranswick, Allison Williams. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 01/2014; 50(1):71-7
4. Mirosevic Skvrce N, Galic I, Pacadi C, Kandzija N, Mucalo I. Adverse drug reactions that arise from the use of medicinal products outside the terms of the marketing authorisation. *Res Social Adm Pharm*. 2020 Jul;16(7):928-934.



## FARMAKOTERAPIJA ASTME

MARTINA PRUSAC<sup>1</sup>, Petra Turčić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ljekarna Draženović, Javna Ljekarna, Metković, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zavod za farmakologiju, Zagreb, Hrvatska

R-8

### Uvod rada

Astma je kronična, heterogena bolest, karakterizirana kroničnom upalom dišnih puteva, koja predstavlja globalni problem. U 2019. godini od astme je bolovalo više od 250 milijuna ljudi u svijetu, od kojih je gotovo pola milijuna završilo smrtnim ishodom. Astma se, srećom, može uspješno liječiti i većina bolesnika može postići dobru kontrolu bolesti. Liječenje astme provodi se prema GINA (*Global Initiative for Asthma*) smjernicama, prema stadijima bolesti. U liječenju se koriste bronhodilatatori ( $\beta_2$  agonisti, antagonisti muskarinskih receptora i metilksantini), koji djeluju simptomatski i koriste se za brzo olakšanje simptoma te lijekovi s protuupalnim učinkom (kortikosteroidi, antagonisti leukotrijena, stabilizatori mastocita) koji su osnova terapije i koriste se za kontrolu bolesti. GINA je 2019. godine napravila fundamentalne promjene koje se odnose na farmakološku terapiju astme prema kojima se više ne preporučuje terapiju započeti samo sa kratkodjelujućim  $\beta_2$  agonistima, SABA (*eng. short acting  $\beta_2$  agonists*). Pokazalo se da čak i bolesnici sa blagom astmom mogu imati ozbiljne egzacerbacije, dok je konkretno izdavanje  $>2$  spremnika SABA-e u godinu dana povezano sa povećanim rizikom od smrti vezane uz astmu. Male doze inhalacijskih kortikosteroida, ICS (*eng. inhaled corticosteroids*) su vrlo učinkovite u prevenciji ozbiljnijih egzacerbacija, smanjenju simptoma, poboljšanju plućne funkcije, prevenciji bronhokonstrukcije uzrokovane tjelesnom aktivnošću, čak i kod bolesnika sa blagom astmom. Male doze ICS-a uz to dodatno smanjuju učestalost hospitalizacija i smrtnih ishoda. Nove GINA smjernice iz 2019. godine, u odnosu na prethodne, kod kojih je u 1. koraku bila isključivo preporuka korištenja salbutamola za olakšavanje simptoma astme, sada preporučuju nisku dozu ICS-a i formoterola. U istim smjernicama prvi puta je spomenut i tzv. MART (*eng. Maintenance and Reliever Therapy*) pristup, kod kojeg se isti inhaler, koji sadrži ICS i formoterol, koristi i kao terapija održavanja i olakšavanja simptoma astme. Teška astma je ona koja zahtijeva visoke doze lijekova kako bi se spriječilo da bolest postane nekontrolirana, ili ona koja ostaje nekontrolirana usprkos terapiji. Od teške astme boluje oko 5-10% pacijenata, ali stvarna prevalencija može biti niža jer su u ovo uključeni i pacijenti s pogrešno dijagnosticiranom bolesti, nepravilnom tehnikom inhaliranja i

komorbiditetima. Uz navedene lijekove koji se koriste u terapiji astme, u teškoj astmi dodatno se primjenjuje i biološka terapija. Do sada je odobreno 5 bioloških lijekova u terapiji teške astme, a oni su omalizumab, reslizumab, benralizumab, mepolizumab i dupilumab.

### ***Svrha rada***

Povećati svijest o fundamentalnoj promjeni GINA smjernica za liječenje blage astme. Educirati o praktičnom značenju MART strategije liječenja, odnosno provjere kontrole bolesti kod pacijenata sa MART pristupom. Upoznati se s indikacijama i načinom primjene biološke terapije teške astme.

### ***Metode***

Praktično rješavanje slučajeva iz prakse.

### ***Ishodi učenja***

Uočiti neadekvatno liječenu blagu astmu.

Primijeniti nove preporuke GINA smjernica za liječenje astme u svakodnevnoj praksi.

Savjetovati o primjeni lijeka propisanog MART strategijom.

Savjetovati pacijente o biološkoj terapiji teške astme.

### ***Literatura***

1. World Health Organization. Asthma. Dostupno na: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma). Pristupljeno 20.4.2022.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2021 update). Fontana, WI, USA: GINA, 2021. Dostupno na: [ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf). Pristupljeno 20.4.2022.
3. Reddel H, FitzGerald J, Bateman E et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. Eur Respir J 2019; 53 (6): 1901046.
4. Katzung BG, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. McGraw Hill Education; 2015: 342-343.
5. National Institutes of Health: National Heart, Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). Dostupno na: [https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/EPR-3\\_Asthma\\_Full\\_Report\\_2007.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/EPR-3_Asthma_Full_Report_2007.pdf). Pristupljeno 23.4.2022.





# Usmena priopćenja

**(UP-1 do UP-8)**

## POTENCIJALNI UTJECAJ INTERAKCIJA ANTIHIPERTENZIVA I ADHERENCIJE BOLESNIKA S HIPERTENZIJOM NA VRIJEDNOSTI ARTERIJSKOG TLAKA

FRANČIĆ PRANJKOVIĆ LJUBICA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ZU Ljekarna Šeremet, Javna Ljekarna, Zagreb, Hrvatska

UP-1

### Uvod rada

Kontrola hipertenzije nije zadovoljavajuća bez obzira na dostupnost različitih skupina antihipertenziva i dokazima njihovog korisnog učinka. Manje od 50 % hipertoničara, koji koriste antihipertenzive, postignu vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka ispod 140 mmHg. Kombinacija više antihipertenziva potrebna je u većine bolesnika. Farmakodinamičke interakcije između samih antihipertenziva se iskorištavaju kako bi se postigle niže vrijednosti arterijskog tlaka i bolja kontrola hipertenzije. Što se tiče interakcija antihipertenziva s drugim lijekovima, a koje mogu utjecati na vrijednosti arterijskog tlaka (AT) najviše je opisivana interakcija s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL). Na postizanje ciljnih vrijednosti AT utječe adherencija bolesnika prema terapiji te pridržavanje nefarmakoloških mjera.

### Svrha rada

Cilj istraživanja je prepoznati i opisati klinički značajne interakcije antihipertenziva, ispitati kakvo je pridržavanje nefarmakoloških mjera i adherencija bolesnika s hipertenzijom prema antihipertenzivnoj terapiji te postaviti vezu s visinom AT.

### Metode

U ovo opservacijsko, presječno istraživanje je bilo uključeno 150 bolesnika s dijagnozom primarne hipertenzije koji su podizali antihipertenzivne lijekove u zdravstvenoj ustanovi Ljekarna Šeremet te pristali da im se izmjeri vrijednost AT i da odgovore na pitanja ljekarnika. Prvi dio pitanja se odnosio na sociodemografske podatke i podatke o prisutnim bolestima te korištenim lijekovima i dodacima prehrani. Drugi dio pitanja se odnosio na nefarmakološke mjere u hipertenziji prema ESH/ESC smjernicama (*ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension*) a treći dio je sadržavao pitanja koja se odnose na adherenciju bolesnika prema Morisky-evoj skali i razlozima neadherencije prema Čuligovoj skali. Podatci su dobiveni direktnim razgovorom s bolesnikom, uvidom u matičnu karticu bolesnika u ljekarni i po potrebi uvidom u

medicinsku dokumentaciju ili kontaktiranjem ordinacije liječnika opće medicine. Za provjeru interakcija antihipertenziva korištena je baza podataka Lexicomp® Drug Interactions, a za obradu podataka uzete su klinički značajne interakcije (stupanj značajnosti C, D, X). Interakcije antihipertenziva su podijeljene prema djelovanju na AT na one koje ga mogu potencijalno povisiti i one koje ga mogu potencijalno sniziti.

Za mjerenje AT primjenjivao se automatski oscilometrijski tlakomjer OMRON i-Q142. Prema izmjerenim vrijednostima AT bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, u skupinu s AT < 140/90 mmHg i skupinu s AT ≥ 140 i/ili 90 mmHg. U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici kojima je hipertenzija dijagnosticirana unutar zadnja tri mjeseca, bolesnici s ozbiljno promijenjenim zdravstvenim stanjem, trudnice te osobe koje nisu sposobne za samostalno odlučivanje ili život.

### **Rezultati**

Među bolesnicima je zabilježeno 117 (78%) onih s prisutnim klinički značajnim interakcijama antihipertenziva. Zabilježene su 482 klinički značajne interakcije antihipertenziva (52 farmakokinetičke, 408 farmakodinamičkih), s trenutno korištenim receptnim i bezreceptnim lijekovima te dodacima prehrani. Od toga su 64 interakcije bile očekivane interakcije između ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora s diureticima. Od ostalih, najčešće zabilježene interakcije antihipertenziva bile su s NSAIL (95 interakcija), s antidijabeticima (89 interakcija) i alfa blokatorom (54 interakcije). Interakcije antihipertenziva s potencijalnim utjecajem na izmjerenu vrijednost arterijskog tlaka zabilježene su u 104 bolesnika (301 interakcija). Postojala je statistički značajna razlika između skupina bolesnika s AT < 140/90 mmHg i AT ≥ 140 i/ili 90 mmHg u: broju bolesnika s prisutnim interakcijama antihipertenziva s potencijalnim utjecajem na AT ( $P=0,001$ , hi kvadrat test), prosječnom broju svih interakcija antihipertenziva s potencijalnim utjecajem na AT ( $P = 0,003$ , studentov t test) te u prosječnom broju interakcija antihipertenziva s potencijalnim utjecajem na povišenje AT ( $P < 0,001$ , studentov t test).

Zabilježeno je samo 4 % bolesnika koji su se u cijelosti pridržavali nefarmakoloških mjera, 47,33 % s djelomičnim pridržavanjem, a 48,67 % s nepridržavanjem. Postojala je statistički značajna razlika u pridržavanju nefarmakoloških mjera između skupina bolesnika s izmjerenim vrijednostima AT < 140/90 mmHg odnosno AT ≥ 140 i/ili 90 mmHg ( $P < 0,001$ , hi kvadrat test). Najučestalija mjera koje se bolesnici nisu pridržavali je indeks tjelesne mase (79,33 %), slijedi povišen unos soli (65,33 %) i neredovita fizička aktivnost (60 %).

Prema Morisky-evoj skali 48,67 % bolesnika je pokazalo visoku adherenciju prema antihipertenzivnoj terapiji, 36 % umjerenu, a 15,33 % nisku adherenciju. U skupini

bolesnika s visokom adherencijom je bio najveći postotak bolesnika s vrijednostima arterijskog tlaka ispod 140/90 mmHg (57,53 %), a u skupini s niskom adherencijom najmanji (4,35 %). Prema pitanjima iz Čuligove skale najveći broj bolesnika (34,67%) navodi zaboravljanje kao razlog propuštanja uzimanja lijeka. Postojala je statistički značajna razlika ( $P < 0,001$ , studentov t test) u prosječnom broju bodova adherencije prema Morisky-ovoj skali između bolesnika s  $AT < 140/90$  mmHg i  $AT \geq 140$  i/ili 90 mmHg. Također, postojala je statistički značajna razlika u prosječnom broju bodova između bolesnika najnižeg stupnja obrazovanja u odnosu na bolesnike sa srednjom stručnom spremom ( $P=0,03$ , post hoc LSD test) i višom/visokom stručnom spremom ( $P=0,007$ , post hoc LSD test).

### **Zaključak**

Skupina bolesnika s  $AT < 140/90$  mmHg imala je statistički značajno manji prosječni broj interakcija antihipertenziva s potencijalnim utjecajem na AT u odnosu na skupinu s  $AT \geq 140$  i/ili 90 mmHg kao i manji prosječni broj interakcija antihipertenziva s potencijalnim utjecajem na povišenje AT. Također, u skupini bolesnika s  $AT < 140/90$  mmHg zabilježen je statistički značajno viši stupanj adherencije prema antihipertenzivnoj terapiji i pridržavanja nefarmakoloških mjera. Rezultati potvrđuju da u cilju bolje kontrole hipertenzije postoji potreba za aktivnijim uključivanjem ljekarnika kod bolesnika s hipertenzijom.

### **Literatura**

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-1357.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
3. Čulig J, Leppee M. From Morisky to Hill-Bone. Self-Reports Scales for Measuring Adherence to Medication. *Coll Antropol* 2014;38:55-62.

## **KAKO MOŽEMO POMOĆI PACIJENTIMA STARIJE ŽIVOTNE DOBI – SAZNANJA IZ PROJEKTA EUROAGEISM**

**KUMMER INGRID** <sup>1</sup>, **Držaić Margita** <sup>2,5</sup>, **Ortner Hadžiabdić Maja** <sup>2</sup>, **Bužančić Iva** <sup>2,5</sup>, **Paar Elizabeta** <sup>2</sup>, **De Lai Eleonora** <sup>2</sup>, **Kranželić Matea** <sup>3</sup>, **Brkić Jovana** <sup>1</sup>, **Fialová Daniela** <sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> *Karlovo Sveučilište, Farmaceutski fakultet u Hradec Králové-u, Zavod za socijalnu i kliničku farmaciju, Hradec Králové, Czech Republic*

<sup>2</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska*

<sup>3</sup> *ZU Ljekarne Švaljek, Javna Ljekarna, Bedekovčina, Hrvatska*

<sup>4</sup> *Karlovo sveučilište, Prvi medicinski fakultet, Prag, Czech Republic*

<sup>5</sup> *Gradska Ljekarna Zagreb, Javna Ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

**UP-2**

### **Uvod rada**

Istraživanja pokazuju da primjena određenih skupina lijekova u osoba starije životne dobi povećava rizik od neželjenih događaja te može dovesti do padova i lomova, pogoršanja kognitivnih funkcija itd. U takve lijekove ubrajaju se: antikolinergici, sedativi, antihipertenzivi koji dovode od ortostatske hipotenzije i dr. Dostupni su različiti kriteriji i validirani alati koji mogu pomoći prepoznati takve lijekove te poboljšati kvalitetu propisivanja lijekova u starijih osoba. Stariji bolesnici su također izloženi visokom riziku suboptimalnog propisivanja lijekova, zbog čega se ne postižu optimalni ishodi liječenja. Neophodan dio skrbi za osobe starije životne dobi predstavlja optimiziranje farmakoterapije.

### **Svrha rada**

Koristeći validirane alate utvrditi 1) lijekove koje povećavaju rizik od nuspojava (antikolinergičke i sedativne lijekove, lijekove koji povećavaju rizik od padova (*engl. Fall Risk Increasing Drug*, FRID) i 2) suboptimalno propisane lijekove u osoba starije životne dobi. Također će biti analizirani i prikazani čimbenici rizika koji utječu na nedostatno propisivanje, te koji povećavaju rizik od propisivanja lijekova s nepovoljnim profilom nuspojava u starijih osoba.

### **Metode**

Istraživanje je provedeno u javnim ljekarnama na području Grada Zagreba, Slavonije i Istre u sklopu projekta *EuroAgeism* Horizon 2020. U istraživanje su uključeni ispitanici



koji su zadovoljili uključne kriterije (dob  $\geq 65$  godina te propisan barem jedan lijek na recept). Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima i ispitanici uključeni u istraživanje su dobrovoljno potpisali informirani pristanak prije početka istraživanja. Podaci su prikupljeni korištenjem strukturiranog, standardiziranog upitnika koji je razvijen za potrebe projekta *EuroAgeism* Horizon 2020, a analizirani pomoću START kriterija (*engl. Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) (O'Mahoney i sur.), Indeksa opterećenosti antikolinergičkim i sedativnim lijekovima (*engl. DBI, Drug Burden Index*) (Hilmer i sur.) i STOPPFall alata (Seppala i sur.). Sva tri alata su prilagođena za analizu lijekova dostupnih u Hrvatskoj. U analizi dobivenih rezultata korištene su deskriptivne i interferencijalne statističke metode,  $p < 0,05$  smatran je statistički značajnim. Podaci su analizirani pomoću IBM SPSS v 20.

### Rezultati

U istraživanje je uključen 388 ispitanik, medijana dobi 73 (interkvartilni raspon 68-80), pri čemu je 63,7% ispitanika bilo ženskog spola. Bolesnici su bolovali od hipertenzije (75,5%), dislipidemije (47,9%), oslabljenog vida (41,4%), problema sa spavanjem (33,5%), šećerne bolesti (25,3%), oštećenog sluha (23,4%), gastritisa, duodenitisa i ezofagitisa (21,1%) i osteoporoze (20,1%). Bodovi na testu krhkosti iznosili su  $3,02 \pm 1,26$  (raspon 1-9) što ukazuje da je većina ispitanika u dobroj formi, te da nitko od uključenih bolesnika nije imao ozbiljan stupanj krhkosti.

- 1.) Korištenjem START kriterija u svih 388 ispitanika je utvrđeno da svi bolesnici, koji imaju propisan lijek iz skupine kortikosteroida za sustavnu primjenu, a koriste ga duže od 90 dana nisu imali propisane bisfosfonate, vitamin D i kalcij ( $n=5$ ). Svim pacijentima koji trpe umjerenu ili jaku bol ( $n=110$ ), u terapiji nije propisan opioid jakog djelovanja, dok većina pacijenata (96,7%) koji koriste opioide nisu istodobno koristili laksative ( $n=58$ ); 94,9% pacijenata koji su oboljeli od osteoporoze nisu imali propisane vitamin D i kalcij ( $n=74$ ), a 90,3% ispitanika oboljelih od reumatoidnog artritisa nije imalo propisan metotreksat, sulfasalazin, hidroksiklorokin, leflunomid niti azatioprin ( $n=28$ ). Nije utvrđeno postojanje korelacije između dobi, spola i nedostatnog propisivanja u ispitivanom uzorku.
- 2.) Indeks opterećenja lijekom. Iz prikupljene populacije izdvojeno je i analizirano 84 ispitanika; njih 51,2% imalo je u terapiji propisan jedan ili više lijekova s DBI liste. Srednja vrijednost DBI bodova za sve pacijente iznosila je  $0,5 \pm 0,67$  bodova (medijan 0,1270, IQR 0 - 0,833). Među DBI lijekovima, većina je bila iz skupine lijekova s djelovanjem na živčani sustav (76,1%). Najčešće propisivani DBI lijekovi u ispitivanoj populaciji bili su anksiolitici/hipnotici (58,6%). Od propisanih anksiolitika/hipnotika, 87,8% su bili benzodiazepini, a 12,2% Z-lijekovi (zolpidem). Utvrđena je

statistički značajna korelacija DBI indeksa s brojem lijekova ( $p < 0,001$ ), stupnjem krhkosti ( $p = 0,019$ ) i doživljajem vlastitog zdravlja ( $p = 0,003$ ), dok korelacija s dobi nije ustanovljena.

- 3.) Lijekovi koji povećavaju rizik od pada. Analizirano je 164 ispitanika, a primjena FRID-ova zabilježena je kod 70,1% ispitanika. Nešto više od trećine ispitanika (35,4%) imalo je u terapiji jedan FRID. Uočena je statistički značajna razlika između prosječnog broja FRID-ova u odnosu na spol ispitanika ( $p = 0,026$ ); FRID-ove su češće imale propisane žene. Najčešće propisane skupine FRID-ova bili su diuretici (46,3% ispitanika) i benzodiazepini (37,2% ispitanika), dok su najčešće korišteni FRID-ovi bili diazepam (21,3%), tramadol (11,6%) i hidroklorotiazid (11,0%).

### **Zaključak**

Lijekovi koji imaju povećan rizik od nuspojava kao i suboptimalno propisivanje visoko su zastupljeni u ispitanika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koji svoje lijekove podižu u javnim ljekarnama širom Hrvatske. Ljekarnicima su dostupni alati kojima mogu utvrditi prikladnost propisane terapije te time utjecati na smanjenje pojave mogućih neželjenih štetnih učinaka lijekova u starijih osoba.

Ovo istraživanje dobilo je potporu *projekta EuroAgeism H2020 ESR 7*

### **Literatura**

1. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145. Epub 2014 Oct 16. Erratum in: *Age Ageing*. 2018 May 1;47(3):489.
2. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23;167(8):781-7. doi: 10.1001/archinte.167.8.781.
3. Seppala LJ, van der Velde N, Masud T, Blain H, Petrovic M, van der Cammen TJ, et al. EuGMS Task and Finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs): Position on Knowledge Dissemination, Management, and Future Research. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(4):299-307. doi: 10.1007/s40266-018-0622-7.
4. Anathhanam S, Powis RA, Cracknell AL, Robson J. Impact of prescribed medications on patient safety in older people. *Ther Adv Drug Saf*. 2012 Aug;3(4):165-74. doi: 10.1177/2042098612443848.

## PREGLED POTENCIJALNO NEPRIKLADNOG PROPISIVANJA LIJEKOVA OSOBAMA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U DOMU ZDRAVLJA ZAGREB-CENTAR: USPOREDBA BEERSOVIH KRITERIJA, STOPP KRITERIJA I EU(7)-PIM LISTE

HERJAVEC GARAFOLIĆ ENA <sup>1</sup>, Mucalo Iva <sup>2</sup>, Brajković Andrea <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ljekarne Prima Pharme, Javna Ljekarna, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

UP-3

### Uvod rada

Neprikladno propisivanje lijekova povezano je s povećanim rizikom nastanka nuspojava, povećanim morbiditetom i mortalitetom te većim obimom korištenja zdravstvene zaštite. Osobe starije životne dobi sklonije su razvoju nuspojava zbog promijenjene farmakokinetike i farmakodinamike lijekova, politerapije i čestih komorbiditeta te je razvidno da primjena potencijalno neprikladnih lijekova (PNL) kod ove dobne skupine povećava rizik od neželjenih reakcija. Potencijalno neprikladan lijek predstavlja svaki lijek kod kojeg je rizik nastanka nuspojava veći od potencijalne koristi, osobito kad istovremeno postoji terapijska alternativa jednake ili bolje učinkovitosti. Primjena kriterija kojima se identificiraju lijekovi koje treba izbjegavati u starijoj životnoj dobi, odnosno PNL-ovi, omogućuje najsveobuhvatniju analizu kakvoće propisivanja.

### Svrha rada

Primarna svrha istraživanja bila je odrediti učestalost PNL-ova kod osoba starije životne dobi pomoću Beersovih kriterija, STOPP kriterija i EU(7)-PIM liste. Sekundarni cilj istraživanja bio je usporediti utvrđenu učestalost PNL-ova primjenom svakog od navedenih kriterija.

### Metode

Provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje na 100 ispitanika koji su u razdoblju od siječnja 2018. do veljače 2020. godine pristupili Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb Centar. Podaci o ispitanicima dobiveni su detaljnim pregledom medicinske dokumentacije (povijest bolesti, laboratorijski podaci, medikacijska povijest) i iz razgovora s pacijentima te su prikupljeni standardni demografski podaci (dob, spol, životne navike), antropometrijski podaci (visina, tjelesna

masa, indeks tjelesne mase), podaci o bolestima (broj i vrsta komorbiditeta, povijest bolesti), medikacijska povijest (receptni, bezreceptni i biljni lijekovi, dodaci prehrani), nuspojave i alergije. Uključujući kriteriji za sudjelovanje u istraživanju bili su životna dob od 65 i više godina, primjena najmanje jednog lijeka namijenjenog liječenju kroničnih bolesti te potpisani informirani pristanak. Protokol studije odobren je od strane Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Zagreb-Centar te Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta. Potencijalno neprikladni lijekovi određeni su pomoću sljedećih validiranih kriterija: Beersovi kriteriji, STOPP kriteriji i EU(7)-PIM lista. Nakon identifikacije i procjene učestalosti PNL-ova pomoću sva tri instrumenta, navedeni instrumenti međusobno su bili uspoređeni.

### **Rezultati**

U istraživanje je bilo uključeno 100 ispitanika s medijanom dobi 74 (65-88) i medijanom broja korištenih lijekova 11 (2-19). Prema ATK klasifikaciji lijekova najčešće korišteni lijekovi bili su lijekovi s učinkom na srce i krvožilje (C), lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (A) i lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (N). Beersovim kriterijima identificirano je 175 PNL-ova kod 83 ispitanika (19,49%), STOPP kriterijima 184 PNL-ova kod 85 ispitanika (20,49%), dok je EU(7)-PIM listom identificirano 218 PNL-ova kod 91 ispitanika (24,27%). EU(7)-PIM listom identificirano je statistički značajno više PNL-ova po pacijentu nego Beersovim kriterijima ( $P < 0.05$ ) te više PNL-ova nego STOPP kriterijima ( $P > 0.05$ ). Uzevši u obzir sva tri protokola, najčešće propisivani PNL-ovi bili su benzodiazepini koje su slijedili inhibitori protonske pumpe i tramadol.

### **Zaključak**

Ovim je istraživanjem pronađena vrlo visoka prevalencija PNL-ova što upućuje na nužnost provođenja mjera kako bi se isti smanjili. EU(7)-PIM listom identificirano je najviše PNL-ova, statistički značajno više nego Beersovim kriterijima te više nego STOPP kriterijima, te je u ovom radu pronađena kao osjetljiviji eksplicitni kriterij u identifikaciji PNL-ova. Kriteriji za identifikaciju PNL-ova predstavljaju koristan alat koji može doprinijeti racionalnijoj primjeni lijekova, smanjenju troškova liječenja i broja hospitalizacija. Iako učinkoviti u identifikaciji PNL-ova, protokoli zbog svojih ograničenja i nedostataka nikako ne mogu biti jedini način identifikacije neprikladnog propisivanja. Svakako je nužan individualni pristup liječenju i analizi farmakoterapije svakog pojedinog ispitanika.

*Literatura*

1. American Geriatrics Society 2019 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674–94.
2. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing* 2015;44:213–8.
3. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:861–75.

## **ANALIZA FARMAKOTERAPIJE PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI S DOKUMENTIRANIM PADOVIMA ZA VRIJEME HOSPITALIZACIJE**

**BREZAK ŠPOLJAR VLATKA<sup>1</sup>, Bačić Vrca Vesna<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Opća bolnica Karlovac, Karlovac, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska*

**UP-4**

### **Uvod rada**

Padovi hospitaliziranih pacijenata spadaju u skupinu neželjenih događaja u zdravstvenim ustanovama te su pokazatelj sigurnosti pacijenata u bolnici. Kod hospitaliziranih pacijenata pad se definira kao neočekivano i nehotimično spuštanje na zemlju, pod ili neku drugu nižu površinu, koje nije posljedica sinkope ili neke jake vanjske sile. Jedna od najčešće korištenih skala za procjenu rizika od pada jest Morseova skala. Lijekovi mogu doprinijeti padovima različitim mehanizmima i predstavljaju čimbenik rizika na koji je moguće utjecati. S padovima se najčešće povezuju lijekovi koji djelujući na središnji živčani sustav mogu uzrokovati sedaciju te poremetiti ravnotežu i koordinaciju. Vjerojatnost nastanka interakcija lijekova raste s brojem lijekova koje bolesnik uzima. Zbog kardiovaskularnih komorbiditeta i fizioloških promjena u sustavima za kontrolu krvnog tlaka povezanih s dobi, pojedini lijekovi mogu uzrokovati ili pogoršati ortostatsku hipotenziju, a time i padove. Ortostatska hipotenzija pojavljuje se u svakoj dobnoj skupini, ali prevalencija raste s dobi.

### **Svrha rada**

Ciljevi istraživanja bili su utvrditi učestalost primjene lijekova koji povećavaju rizik od pada, FRID-ova (engl. *fall risk-increasing drugs* – FRIDs) i lijekova koji mogu uzrokovati ili pogoršati ortostatsku hipotenziju, OD-ova (engl. *drugs that may cause or worsen orthostatism* – ODs) te utvrditi pojavnost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova koje mogu rezultirati depresijom središnjeg živčanog sustava kod pacijenata starije životne dobi s dokumentiranim padovima za vrijeme hospitalizacije.

### **Metode**

Retrospektivno opservacijsko istraživanje obuhvatilo je sve padove starijih pacijenata u Općoj bolnici Karlovac u razdoblju od 1. 1. 2015. do 31. 12. 2019. godine. Podaci o pacijentima, padovima i farmakoterapiji preuzeti su iz obrazaca za prijavu pada i

Bolničkog informacijskog sustava. Analiza zastupljenosti primjene lijekova koji utječu na padove učinjena je prema klasifikaciji *The National Board of Health and Welfare* u Švedskoj. Interakcije lijekova analizirane su pomoću softverskog programa Lexi-Comp® Drug Interactions. Analiza i statistička obrada podataka provedena je u licenciranim programima MS Excel i Statistica.

### **Rezultati**

U proučavanom petogodišnjem razdoblju padovi su dokumentirani kod 168 starijih pacijenata prosječne dobi 79,8 ( $\pm$  7,1) godina, od kojih je 57,7 % muškog spola, a 59,5 % je procijenjeno visokorizičnima za pad. Većina padova dogodila se u bolesničkoj sobi i rezultirala lakšim ozljedama, a kao najčešći uzroci navedeni su slabost, nestabilan hod i poskliznuće. Prosječan broj korištenih lijekova po pacijentu iznosio je 8,6 ( $\pm$  3,5). Primjena FRID-ova zabilježena je kod 65,5 % pacijenata, prosječno 1 ( $\pm$  0,9), a primjena OD-ova kod 92,9 % pacijenata, prosječno 2,9 ( $\pm$  1,6). Samo 3 % pacijenata nije imalo u terapiji propisan ni jedan lijek iz navedenih skupina. Najveći broj FRID-ova propisan pojedinom pacijentu je 4, a najveći broj OD-ova je 9. Najzastupljenija skupina FRID-ova su anksiolitici, dok su kod OD-ova to diuretici. Kod 36,3 % pacijenata uočene su interakcije lijekova koje kao posljedicu mogu imati depresiju središnjeg živčanog sustava. Zabilježeno je 97 interakcija a najčešće uključeni lijekovi su diazepam, tramadol, kvetiapin, haloperidol i kodein. Najveći broj interakcija zabilježen kod pojedinog pacijenta je 9. Postoji pozitivna korelacija između ukupnog broja korištenih lijekova i broja korištenih FRID-ova, OD-ova i uočenih interakcija.

### **Zaključak**

Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu za provođenjem određenih mjera racionalizacije i optimizacije terapije starijih osoba s visokim rizikom od pada pri čemu bi važnu ulogu trebali imati klinički farmaceuti kao članovi multidisciplinarnog bolničkog tima.

### **Literatura:**

1. Licul R, Matteoni T, Močenić M. Procjena rizika od pada: pregled skala za evaluaciju rizika. JAHS 2017; 3(1): 73-78.
2. Lončarić I, Stavljenić Rukavina A. Sigurnost bolesnika kao standard kvalitete u zdravstvu. Zbornik Sveučilišta Libertas 2017; 1-2(1-2):357-366.
3. Milos V, Bondesson A, Magnusson M i sur. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. BMC Geriatr. 2014 Mar 27; 14:40.
4. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2003 Nov; 48(2):133-143.
5. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic Orthostatic Hypotension. N Engl J Med. 2008 Feb 7; 358(6): 615-624.

## TRENDVI U PRIMJENI ANTIKOAGULANSA U BOLESNIKA S FIBRILACIJOM ATRIJA

MARKULIN LUKA <sup>1</sup>

*<sup>1</sup> Psihijatrijska bolnica Ugljan, Odjel za ljekarničku djelatnost, Ugljan, Hrvatska*

UP-5

### **Uvod rada**

Fibrilacija atrijska (FA) je najčešći dugotrajni poremećaj srčanog ritma u starijoj populaciji i vodeći je uzrok moždanog udara (MU) i tromboembolijskih događaja s pet puta većim rizikom u odnosu na opću populaciju. Obzirom na značajan negativan utjecaj ove bolesti na zdravstveno stanje bolesnika, kao i na sam zdravstveni sustav, potrebno je poznavati farmakološke mogućnosti liječenja. Osnovni ciljevi liječenja su kontrola simptoma FA, smanjenje rizika od tromboembolijskih događaja, posebice MU te prevencija kardiomiopatije uzrokovane aritmijom. Epidemiološki podaci pokazuju da je MU jedan od vodećih uzroka smrti i dugoročnog invaliditeta. U našoj zemlji MU je drugi uzrok smrtnosti. Prema podacima Hrvatskog Zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), u Republici Hrvatskoj MU doživi 12 000 do 13 000 ljudi godišnje. U 2020. godini od moždanog udara umrlo je 4 950 osoba, odnosno 8,7% svih ukupno umrlih. Po stopi smrtnosti od MU smo iznad prosjeka Europske unije. Zbog toga Smjernice za liječenje FA preporučuju upotrebu oralne antikoagulantne terapije kod svih bolesnika s FA, osim ako imaju nizak rizik od MU na temelju CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ljestvice ili imaju kontraindikacije za antikoagulantnu terapiju (4). Dugo vremena za to su se rabili oralni antikoagulansi koji djeluju preko čimbenika koagulacije ovisnim o K vitaminu, u svakodnevnoj praksi najviše varfarin. Međutim, dugotrajna antikoagulacija varfarinom iziskuje često praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) u bolesnika koji ga koriste te prilagođavanje doze uz prisutan rizik od neželjenih ozbiljnih komplikacija kao što su cerebralni infarkt (kao posljedica subdoziranja) te gastrointestinalnog i hemoragijskog krvarenja (kao posljedica predoziranja). U posljednjih desetak godina u Hrvatskoj su na tržištu oralni antikoagulansi koji nisu antagonisti vitamina K (NOAK): izravni inhibitor trombina- dabigatran te inhibitori čimbenika Xa - rivaroksaban i apiksaban. Odobreni su za stavljanje u promet u svrhu prevencije MU-a u bolesnika s nevalvularnom FA na temelju velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja faze III. Njihov brz nastup djelovanja, predvidivi antikoagulacijski učinci, primjena fiksne doze te izostanak neophodnih rutinskih laboratorijskih praćenja prednosti su koje nude bolesnicima naspram varfarina. Smjernice Europskog kardiološkog društva preferiraju u gotovo svih bolesnika s FA i indikacijom za oralnu antikoagulacijsku



terapiju NOAK ispred antagonista vitamina K (VKA). Indikacija za VKA postoji samo u slučaju mehaničkog zalistka ili u slučaju umjerene do teške stenoze mitralnog zalistka.

### **Svrha rada**

Svrha ovog istraživanja je istražiti trendove u trogodišnjem razdoblju primjene antikoagulantnih lijekova u bolesnika s fibrilacijom atrijske koje su primljeni na bolničko liječenje zbog ozbiljnih komplikacija bolesti. U istraživanju je prikazan odnos između fibrilacije atrijske, cerebralnog infarkta, intracerebralnog krvarenja, gastrointestinalnog krvarenja i lijekova.

### **Metode**

Opservacijsko retrospektivno istraživanje provedeno je u Općoj bolnici Zadar. Obuhvaćeni su bolesnici primljeni na bolničko liječenje u OB Zadar od 01.09.2016. do 31.08.2019. s dijagnozama (MKB-10) I63 Cerebralni infarkt (Infarctus cerebri), I61 Intracerebralno krvarenje i K92 Ostale bolesti probavnog sustava. Svi bolesnici koji su u anamnezi i/ili u trenutku prijema imali fibrilaciju atrijsku uključeni su u istraživanje. Uključeni su bolesnici koji su prije hospitalizacije bili na terapiji NOAK-om, varfarinom, acetilsalicilnom kiselinom te oni koji nisu uzimali ni jedan od navedenih lijekova. Iz istraživanja su isključeni oni bolesnici koji u anamnezi i/ili u trenutku prijema nisu imali fibrilaciju atrijsku iako su primljeni s dijagnozom cerebralnog infarkta, intracerebralnog krvarenja ili gastrointestinalnog krvarenja. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije koja je dostupna elektronskim putem.

### **Rezultati**

U istraživanje je uključeno 385 sudionika od kojih 305 bolesnika s dijagnozom cerebralnog infarkta I63, 44 bolesnika s dijagnozom intracerebralnog krvarenja I61 i 36 bolesnika s dijagnozom krvarenja iz gastrointestinalnog sustava K92. U istraživanju je ukupno 77 bolesnika koristilo varfarin u terapiji FA, 74 je koristilo neki od NOAK-a, 50 je koristilo acetilsalicilnu kiselinu, a 184 bolesnika nije koristilo ni jedan od navedenih lijekova. Za bolesnike koji su u terapiji imali lijek varfarin analizirani su podaci o vrijednosti INR-a. INR prilikom prijema manji od 2 imalo je 50% bolesnika, 33% bolesnika imalo je INR u terapijskom rasponu od 2 do 3,5, a 17% ih je imalo INR veći od 3,5. Ishodi liječenja bolesnika obzirom na promatrane komplikacije FA (cerebralni infarkt, intracerebralno i gastrointestinalno krvarenje) pokazali su kako je smrtni ishod tijekom hospitalizacije zabilježen u 95 bolesnika, a ne smrtni ishod, odnosno oporavak u 290 bolesnika. Bolesnici s intracerebralnim krvarenjem imali su veću vjerojatnost

smrtnog ishoda nego oporavka. U rezultatima se primjećuje trend porasta udjela uključenih ispitanika koji u svojoj antikoagulantnoj terapiji koriste neki od NOAK-a (s 10,3% na 25%), a usporedno s tim bilježi se smanjenje udjela ispitanika koji u svojoj antikoagulantnoj terapiji imaju varfarin (s 29,9% na 17,5%).

### **Zaključak**

Prema rezultatima ovog rada, optimalan učinak lijeka u prevenciji moždanog udara bolesnika s fibrilacijom atrijske, imalo je njih svega 38%. Ishodi liječenja "outcomes", u bolesnika koji su na antikoagulacijskoj terapiji zbog kronične FA pokazali su nezadovoljavajuću razinu kvalitete liječenja. Analizirana je učestalost ishemijskog moždanog udara prema terapiji koju su bolesnici uzimali, ali i nuspojava liječenja praćenjem intracerebralnog i gastrointestinalnog krvarenja kao najčešćih nuspojava ove terapije. Zaključak je kako u uvjetima svakodnevnog rada u OB Zadar primjena varfarina u prevenciji CVI nije opravdana zbog loše reguliranog INR-a te prednost ima primjena NOAK-a.

### **Literatura**

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, i sur. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. JAm Cardiol. 2014;64:e1-e76.
2. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, i sur. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. Circulation 2014; 129:2371.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Svjetski dan moždanog udara. 2019. Available at: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-mozdan-udara-nebuditaj/> Accessed May 04, 2022.
4. HZJZ: Nauči prepoznati simptome moždanog udara! Available at: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/svjetski-dan-mozdan-udara-sacuvaj-dragocjeno-vrijeme-nauci-prepoznati-simptome-mozdanog-udara/> Accessed May 04, 2022.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D i sur. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Oct 7;37(38): 2893-2962.
6. Sažetak opisa svojstava lijeka: Martefarin 3mg tablete. Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Martefarin-3-mg-tablete/14513/> Accessed May 04, 2022.

## OFF-LABEL PRIMJENA ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA U KLINICI ZA INFEKTIVNE BOLESTI

MATKOVIĆ IVA<sup>1</sup>, Santini Marija<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Zagreb, Hrvatska

UP-6

### Uvod rada

Off-label primjenom smatra se svaka primjena lijeka koja nije u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka (SmPC, eng. Summary of product characteristics) (1). Poznato je da je off-label primjena lijekova prisutna, osobito u specifičnim skupinama bolesnika kao što su djeca, trudnice i psihijatrijski bolesnici, kada se najčešće povezuje i opravdava nedostatkom kliničkih studija (2). Antimikrobni lijekovi (AML-ovi) predstavljaju specifičnu skupinu lijekova koja se često propisuje off-label (3). U bolničkoj sredini, najčešći razlog tome su ograničene terapijske mogućnosti u uvjetima visoke antimikrobne rezistencije. Off-label primjena može se povezati i s profesionalnim kompetencijama propisivača. Malo se zna o učestalosti i obrascima off-label propisivanja AML-ova u sredini u kojoj su glavni propisivači specijalisti infektolozi.

### Svrha rada

Utvrđiti učestalost off-label propisivanja AML-ova u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu (Klinika), te odrediti vrste i usklađenost off-label primjene sa smjernicama Klinike i Europskog društva kliničke mikrobiologije i infektologije (ESCMID, eng. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), kako bi se postavili temelji za daljnje analize sa svrhom unaprjeđenja skrbi za bolesnike.

### Metode

Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje na dan s najvećim brojem bolesnika u Klinici, 17.1.2019. godine. U istraživanje su uključeni hospitalizirani pedijatrijski i odrasli bolesnici—te pedijatrijski bolesnici u dnevnim bolnicama. Off-label primjena klasificirana je u odnosu na indikaciju, dozu, režim doziranja, put primjene i dob, te usklađenost s važećim institucionalnim (Klinika) i ESCMID smjernicama.

## **Rezultati**

Istraživanje je obuhvatilo 155 bolesnika, 63 odrasle osobe, od kojih 36 (57,1%) muškaraca, i 92 djece, od kojih 44 (47,8%) dječaka. Najmanje jednim AML-om liječen je 61 (96,8%) odrasli i 60 (65,2%) djece.

Ukupno je zabilježeno 134 preskripcije u odraslih, od toga 42 (31,3%) off-label u odnosu na SmPC. AML-ovi su propisani off-label u odnosu na režim doziranja (21), dozu (17) i indikaciju (14). Režim doziranja i doza su istovremeno bili off-label u deset slučajeva. Smjernice Klinike opravdale su off-label propisivanje u odnosu na dozu u pet slučajeva, u odnosu na indikaciju u četiri, a u odnosu na režim doziranja u dva slučaja. Smjernice Klinike nisu postojale u 22 slučaja. ESCMID smjernice opravdale su off-label propisivanje u odnosu na indikaciju u pet slučajeva, u 20 slučajeva smjernice nisu postojale, a u 22 slučaja usklađenost se nije mogla odrediti. Najčešće su u odraslih off-label propisani: oseltamivir - 11 puta (8,2%), cefuroksim - 4 (3%) te vankomicin, meropenem i piperacilin/tazobaktam - po 3 puta (2,2%).

Ukupno je zabilježeno 73 preskripcije u djece, od toga 31 (42,5%) off-label u odnosu na SmPC. Lijekovi su propisani off-label u odnosu na indikaciju (19), dozu (12) i dob (2). Indikacija i dob su istovremeno bili off-label u dva slučaja. Smjernice Klinike opravdale su off-label propisivanje u odnosu na indikaciju u tri, a u odnosu na dozu u jednom slučaju. Smjernice Klinike nisu postojale u 10 slučajeva. ESCMID smjernice su postojale za samo jedan klinički sindrom, s njim nije bilo usklađenosti. Najčešće su u djece off-label propisani: ceftriakson - 8 (10,9%), oseltamivir - 7 (9,6%) i azitromicin - 3 (4,1%) puta.

## **Zaključak**

Rezultati ukazuju na to da je u specijaliziranoj tercijarnoj ustanovi, u kojoj su propisivači specijalisti infektolozi, oko trećine AML-ova propisano off-label u odnosu na SmPC. Smjernicama je opravdan dio off-label propisivanja. Na rezultate su utjecali nedostatak i heterogenost smjernica za mnoge indikacije.

## **Literatura**

1. Health Action International (HAI): POLICY BRIEF – Regulating the off-label use of medicines in Europe, Available at: <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2018/10/Off-label-Use-of-Medicines-in-Europe.pdf>.
2. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(10): 982–990.
3. Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Falagas ME. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10(12): 1383–1392.

## NUSPOJAVE ADJUVANTNE ENDOKRINE TERAPIJE U ŽENA S RANIM RAKOM DOJKE

DUGONJIĆ OKROŠA ANA<sup>1</sup>, Mucalo Iva<sup>2</sup>, Tajana Silovski<sup>3</sup>, Natalija Dedić Plavetić<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Klinika za onkologiju Kliničkog bolničko centra Zagreb, Kišpatićeva 12,  
Zagreb, Hrvatska

UP-7

### Uvod rada

U hormonski ovisnom tipu ranog raka dojke visoko preživljenje je posljedica vrlo učinkovitog endokrinog liječenja. Međutim, dugotrajno adjuvantno endokrino liječenje (AEL) dovodi do brojnih nuspojava koje su posljedica antiestrogenskog djelovanja tih lijekova. U premenopausalnih žena nuspojave AEL mogu biti jače izražene zbog nagle i snažne supresije estrogena uslijed intenzivne endokrine terapije. Prema podacima iz literature nuspojave AEL utječu na kvalitetu života i adherenciju pacijentica. Obzirom da se radi o kroničnoj terapiji koja se uzima kroz razbolje od 5 do 10 godina, vrlo je bitno identificirati žene s visokim rizikom za pojavu određenih nuspojava te one kod kojih se očekuju teži oblici nuspojava. Mnoge od najčešćih nuspojava moguće je ublažiti nefarmakološkim i farmakološkim pristupima s ciljem održavanja visoke adherencije i ustrajnosti u liječenju što je nužan preduvjet za smanjenje rizika od povrata bolesti i visoku stopu preživljenja ove skupine pacijentica.

### Svrha rada

Cilj ovog presječnog istraživanja bio je istražiti vrstu, učestalost i težinu nuspojava koje se javljaju pri AEL žena koje su bolovale od ranog raka dojke. Nadalje, ovim istraživanjem istražen je i utjecaj komedikacije analogima gondotropin otpuštajućeg hormona (GnRH) na vrstu, prevalenciju i težinu nuspojava AEL.

### Metode

U presječno istraživanje uključene su punoljetne žene koje su bolovale od ranog hormonski ovisnog raka dojke (stadij 0-III, prema klasifikaciji Američke udruge za rak) i koje se liječe adjuvantnom endokrinom terapijom (tamoksifen, anastrozol, letrozol,

eksemestan) duže od 3 mjeseca. Iz istraživanja su isključene žene s uznapredovalim (metastatskim) rakom dojke (stadij IV), sa smanjenom kognitivnom funkcijom koje ne mogu samostalno odlučivati, koje se liječe od ovisnosti i žene koje boluju od drugih po život opasnih bolesti.

Istraživanje je provedeno u razdoblju od srpnja do prosinca 2021. u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb gdje su ispitanice uz informirani pristanak ispunile anonimne upitnike u papirnatom obliku. Istraživanje su odobrila etička povjerenstva KBC-a Zagreb i Farmaceutsko- biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Prvi dio upitnika činila su pitanja vezana uz sociodemografske i kliničke podatke ispitanica. U drugom dijelu upitnika je za procjenu profila i težine nuspojava korišten Upitnik kvalitete života uz endokrine simptome (engl. Functional Assessment of Cancer Therapy, endocrine symptoms scale - FACT-ES) u kojem je navedeno 19 najčešćih nuspojava AEL. Ispitanice su na skali od 1 do 5 mogle procijeniti težinu određene nuspojave (uopće ne, malo, donekle, prilično i jako puno). Prikupljeni podaci su obrađeni i prikazani deskriptivnom statistikom i postotnom vrijednošću u programu Microsoft Office Excel 2016.

## **Rezultati**

U istraživanju je sudjelovalo 329 ispitanica. Tamoksifen je primjenjivalo 42% ispitanica, dok je aromatazne inhibitore (AI) uzimalo 59% ispitanica (letrozol 28%, anastrozol 25%, eksemestan 5%).

Najčešće nuspojave AEL javljale su se sljedećom prevalencijom: bolovi u zglobovima (74,5%), krvožilni poremećaji (navale vrućine (71,7%), noćno znojenje (53,7%) i hladan znoj (48%)), poremećaji reproduktivnog sustava (smanjen libido (70,2%), bol prilikom spolnog odnosa (60,9%), vaginalna suhoća (54,3%), vaginalni iscjedak (26,8%), vaginalni svrbež/iritacija (23,2%)) i povećanje tjelesne težine (52%).

Ispitanice na tamoksifenu imale su statistički značajno veću prevalenciju krvožilnih (navale vrućine, hladan znoj i noćno znojenje) i vaginalnih (vaginalni iscjedak, vaginalni svrbež/iritacija) nuspojava u odnosu na ispitanice na AI ( $P < 0.05$ ; Fisherov egzaktni test), dok su ispitanice na AI imale statistički značajno veću prevalenciju i jače bolove u kostima. Također, komedikacija GnRH uz AEL značajno je pridonijela prevalenciji i težini nuspojave u odnosu na liječenje samo endokrinim lijekovima. Ispitanicama koje su se liječile kombinacijom GnRH + AEL su u značajno većoj mjeri (79%) smetale nuspojave AEL u odnosu na ispitanice koje su se liječile samo endokrinim lijekom (50,4%). Nadalje, prevalencija i težina svih najčešćih nuspojave, osim bolova u kostima, bila je veća u žena liječenih kombinacijom GnRH + AEL.

## **Zaključak**

Prema rezultatima ovog istraživanja mlađe premenopauzalne žene koje se liječe kombinacijom GnRH i AEL imaju veći broj i teže oblike nuspojava. Identifikacija subpopulacije žena s najvećim rizikom od teških nuspojava AEL važna je kako bi se ciljano razvile specifične intervencije i intenzivirala farmaceutska skrb za žene čija će kvaliteta života vjerojatno biti značajno narušena tijekom AEL i posljedično kod kojih postoji rizik od neadherencije i neustrajanja u kroničnom liječenju.

## **Literatura**

1. Franzoi MA, Agostinetti E, Perachino M, Del Mastro L, de Azambuja E, Vaz-Luis I, et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):e303-e313.
2. Choo SB, Saifulbahri A, Zulkifli SN, Fadzil ML, Redzuan AM, Abdullah N, et al. Adjuvant endocrine therapy side-effects among postmenopausal breast cancer patients in Malaysia. *Climacteric.* 2019 Apr;22(2):175-181.
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol [Internet].* 2019;30(8):1194-220.
4. Lambert LK, Balneaves LG, Howard AF, Gotay CC. Patient reported factors associated with adherence to adjuvant endocrine therapy after breast cancer: an integrative review. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;(0123456789).
5. Reinhorn D, Yerushalmi R, Moore A, Desnoyers A, Saleh RR, Amir E, et al. Evolution in the risk of adverse events of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jul;182(2):259-266.
6. von Blanckenburg P, Schuricht F, Albert US, Rief W, Nestoriuc Y. Optimizing expectations to prevent side effects and enhance quality of life in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2013 Sep 18;13:426.

## **MODULACIJA IMUNOSUPRESIVNOG UČINKA TAKROLIMUSA PRIMJENOM INHIBITORA ENZIMA CYP3A**

**MOMČILOVIĆ MIRNA**<sup>1</sup>, **Planinc Ivo**<sup>2</sup>, **Skorić Boško**<sup>2</sup>, **Miličić Davor**<sup>2</sup>,  
**Turčić Petra**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Klinički bolnički centar Zagreb, Bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Zagreb, Hrvatska*

<sup>3</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmakologiju, Zagreb, Hrvatska*



### **Uvod**

Takrolimus pripada farmakoterapijskoj skupini imunosupresiva, inhibitora kalcineurina, ATK oznake L04AD02. Farmakodinamski suprimira aktivaciju T-stanica i proliferaciju B-stanica ovisnu o pomoćnim T-stanicama, kao i stvaranje limfokina i ekspresiju receptora za interleukin-2. Obzirom na svoj farmakodinamski učinak, indiciran je kao profilaksa odbacivanja presatka jetre, bubrega ili srca te za liječenje odbacivanja presatka koje je rezistentno na konvencionalnu imunosupresivnu terapiju. Lijek je uske terapijske širine i podložan interindividualnoj farmakokinetičkoj varijabilnosti, stoga je potrebno provoditi terapijsko praćenje lijeka - kontrolirati koncentraciju lijeka u krvi. Preniska koncentracija lijeka može dovesti do biopsijom potvrđenog akutnog odbacivanja transplantiranog organa, a previsoka koncentracija do ispoljavanja toksičnih učinaka takrolimusa. Kod određenog broja pacijenata, unatoč optimizaciji terapije takrolimusom, ne može se postići željena koncentracija lijeka. Jedna od mogućnosti pristupa ovome problemu je iskorištenje interakcija s drugim lijekovima, što je i učinjeno u prikazanom slučaju. Interakcija lijekova definira se kao promjena učinka jednog lijeka zbog istovremene ili prethodne primjene drugog lijeka. Najveći broj klinički značajnih interakcija odvija se u fazi metabolizma putem enzima citokroma P450. Znajući da se metabolizam takrolimusa u velikoj mjeri odvija putem enzima CYP3A4 i CYP3A5, primjenom induktora ili inhibitora ovih enzima može se pridonijeti optimizaciji koncentracije takrolimusa u krvi i prevenciji odbacivanja transplantata.

### **Svrha rada**

Prikazati primjer poželjne interakcije lijekova u kliničkoj praksi i njezinu važnost u modulaciji kliničkog odgovora.



### **Metode**

Prikaz slučaja pacijenta kojemu je, posljedično ishemijskoj kardiomiopatiji, transplantirano srce te u sklopu standardne postoperativne imunosupresivne terapije ordiniran takrolimus.

### **Rezultati**

Pacijent muškog spola, u dobi od 58 godina, s ishemijskom bolesti srca s teškim kroničnim zatajivanjem srca u uznapredovaloj fazi (EF lijeve klijetke 25%, NYHA III) hospitalizira se zbog transplantacije srca. Nakon transplantacije ordinira se standardna postoperativna antibiotska terapija te se uvodi imunosupresivna terapija prema protokolu: takrolimus prema tjelesnoj masi, mofetil mikofenolat s ciljnom dozom 2x1,5 mg dnevno i deeskalirajuće doze kortikosteroida prednizona. Serijsko praćenje koncentracije takrolimusa u krvi pokazuje opetovanu subdoziranost, s koncentracijama 3,7 micg/L i 2,9 micg/L, zbog čega se učini farmakogenetičko testiranje koje pokaže da je enzim CYP3A5 (*CYP3A5* \*3 \*1/\*3) intermedijarne aktivnosti te da su potrebne prosječno dvostruko veće doze takrolimusa za postizanje ciljne koncentracije lijeka. U terapiju se potom uvodi diltiazem, inhibitor enzima CYP3A, koji koči jetreni metabolizam takrolimusa kao supstrata navedenih enzima te mu podiže koncentraciju u krvi. Nakon uvođenja diltiazema u dostupnim kontrolnim laboratorijskim nalazima prate se koncentracije takrolimusa u željenoj terapijskoj širini. Uz postizanje terapijskih koncentracija takrolimusa sinergizmom s diltiazemom, daljnje modifikacije kombinirane imunosupresivne terapije nisu bile potrebne. U bolesnika nije zabilježeno epizoda odbacivanja presatka u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju.

### **Zaključak**

Poznavajući farmakokinetiku lijekova, osobito njihovog metabolizma, možemo predvidjeti i njihove interakcije. Prikazani slučaj primjer je pozitivne interakcije lijekova u kojemu je učinak takrolimusa, supstrata enzima CYP3A4 i CYP3A5 modificiran diltiazemom, inhibitorom enzima iz skupine CYP3A. Osim kliničkog značaja, koji je postignut optimizacijom terapije takrolimusom, ova interakcija predstavlja i svojevrsnu uštedu u zdravstvu, uzme li se u obzir cijena oba lijeka interaktanta.

### *Literatura*

1. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Prograf 0.5 mg tvrde kapsule. Dostupno na: <file:///C:/Users/Admin/Downloads/Prograf-SPC.pdf>. Pristupljeno 2.5.2022.
2. Borić Bilušić A, Nađ-Škegro S, Penezić L. Farmakogenomika imunosupresiva. U: Božina N. Farmakogenomika u personaliziranoj medicini. Medicinska naklada; 2019;147-152.
3. Hartshorn EA. Drug Interaction. Ann Pharmacother 2006; 40(1):112-13.
4. Lee A, Stockley IH. Interakcije lijekova. U: Walker E, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga; 2004;23-32.
5. Lodha AR, Pillai A, Sheth K, Hiremath J. A retrospective cohort study exploring diltiazem as a pharmacoenhancer for tacrolimus, in a post-heart transplant setting. Clin Transplant 2020; 34:e14100.
6. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Aldizem 90 mg. Dostupno na: [file:///C:/Users/Admin/Downloads/SPC\\_UP-I-530-09-14-02-08-09.pdf](file:///C:/Users/Admin/Downloads/SPC_UP-I-530-09-14-02-08-09.pdf). Pristupljeno 2.5.2022.
7. Lexicomp Online. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/home>. Pristupljeno 2.5.2022.





# Posterska izlaganja

**(PS-1 do PS-30)**

## HRVATSKA ZAKLADA ZA ZNANOST USPOSTAVNI ISTRAŽIVAČKI PROJEKT: ULOGA FARMAKOGENOMIKE U PREDVIĐANJU NUSPOJAVA KARDIOVASKULARNIH LIJEKOVA (PGX-CARDIODRUG)

Božina Tamara<sup>1</sup>, ŠIMIČEVIĆ LIVIJA<sup>2</sup>, Ganoci Lana<sup>2</sup>, Vrkić Kirhmajer Majda<sup>3</sup>,  
Samardžić Jure<sup>3</sup>, Mucalo Iva<sup>4</sup>, Palić Jozefina<sup>1</sup>, Trkulja Vladimir<sup>5</sup>, Božina Nada<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za kemiju i biokemiju,  
Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinički bolnički centar Zagreb, Odjel za farmakogenomiku i individualizaciju terapije,  
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Zagreb, Hrvatska

<sup>4</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>5</sup> Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za farmakologiju, Zagreb, Hrvatska

PS-1

### Uvod rada

Kardiovaskularne bolesti (KVB), vodeći su uzrok smrtnosti u cijelome svijetu, pa tako i u Hrvatskoj. Farmakoterapija KVB uključuje čestu istodobnu primjenu antikoagulantnih/antiagregacijskih lijekova, hipolipemika, antihipertenziva, antiaritmika, ali i nesteroidnih protuupalnih lijekova kao i lijekova za liječenje anksioznosti te depresije. Porast kroničnih bolesti u starijoj populaciji te propisivanje velikog broja različitih lijekova uzrokuje višestruki trošak zdravstvene zaštite. Polifarmacija je povezana s većom vjerojatnošću razvoja nuspojava koje su prepoznate kao važan uzrok morbiditeta, smrtnosti i troškova zdravstvene zaštite. I do 30 % hospitalizacija pacijenata starijih od 70 godina povezuje se s nuspojavama lijekova. Farmakogenomika (PGx) otkriva moguću povezanost varijacija gena, prvenstveno onih koje mogu utjecati na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje lijeka, s neučinkovitosti kao i s razvojem ozbiljnih nuspojava na primjenjenu terapiju. Dosadašnja PGx istraživanja kardiovaskularnih (KV) lijekova omogućila su prijenos saznanja o varijantama pojedinih farmakogena u kliničku praksu tj. izradu smjernica za doziranje varfarina, pojedinih inhibitora HMG-CoA reduktaze (statini) i klopidogrela. Za mnoge novije KV lijekove broj PGx istraživanja je ograničen i nema jednoznačnih zaključaka. Prvenstveno se to odnosi na direktne oralne antikoagulanse (DOAK-e), druge antiagregacijske lijekove - inhibitore agregacije trombocita iz skupine antagonista P2Y<sub>12</sub> receptora, statine, većinu antihipertenziva i

antiaritmika. Postoji potreba za istraživanjem kompleksnog uzroka nastanka interakcija i nuspojava koje u svom dizajnu proučava ulogu većeg broja farmakogena te njihovu interakciju s kliničkim čimbenicima, s posebnim naglaskom na procjenu važnosti interakcija lijek-lijek-gen. Nova PGx saznanja o KV lijekovima mogu značajno doprinijeti odabiru optimalnog lijeka i doze te minimalizaciji rizika razvoja nuspojava, rezultirajući značajnom zdravstvenom i ekonomskom koristi za pacijente i društvo u cjelini.

### **Svrha rada**

Ovaj projekt osigurava multidisciplinarni pristup znanstvenom imperativu u području PGx. Rezultati obrade svih podataka ispitanika sa i bez nuspojava na primjenu DOAK-a, antiagregacijskih lijekova i statina će identificirati varijante gena koje moduliraju farmakokinetiku (metabolizam, transport) te mogu biti odgovorne za varijabilnu bioraspodjelu i nuspojave navedenih lijekova poglavito u politerapiji. Također će rezultati analiza interakcija lijek-lijek te lijek-lijek-gen omogućiti identifikaciju kombinacija KV i drugih lijekova u terapiji i pridruženih varijanti farmakogena koje mogu značajno utjecati na ukupnu izloženost KV lijekovima te predstavljaju rizične čimbenike za razvoj nuspojava. Bitno postignuće ovog projekta će biti i edukacija svih dionika zdravstvene skrbi o PGx.

### **Metode**

Ovaj projekt je planiran kao prospektivno istraživanje „ugnježđenih slučajeva i kontrola“ (engl. *nested case-control*). Istraživanje traje 60 mjeseci i uključit će ukupno 1200 konsekutivno uključenih ispitanika koji zadovoljavaju uključne kriterije: dob 18 godina ili više; novopostavljenu indikaciju za primjenu bilo kojeg od lijekova od interesa za koju je predviđena najmanje 3-mjesečna primjena i potpisan informirani pristanak. Ispitanici se prate tijekom redovitih kontrolnih pregleda. Lijekovi od interesa su: DOAK-i, antiagregacijski lijekovi i statini; kao monoterapija ili bez ograničenja u odnosu na bilo koju drugu istodobnu farmakoterapiju. Slučajevi obuhvaćaju ispitanike kojima se tijekom praćenja uoče nuspojave: krvarenja koja zadovoljavaju kriterije „velikog“ ili „ne-velikog, klinički relevantnog krvarenja (za antikoagulanse i inhibitore agregacije trombocita); lezije poprečno-prugastih mišića ili jetre (za statine); bilo koja druga ozbiljna nuspojava. Za DOAK-e i antitrombocitne lijekove, nuspojava se smatra i pojava vaskularnih incidenata tj. neučinkovitost lijeka. Kontrolnu skupinu čine oni ispitanici u kojih se tijekom trajanja istraživanja ne uoči razvoj nuspojava. Uzorkuju se biološki uzorci za biokemijske, hematološke, koagulacijske standardne parametre i farmakogenetičke analize relevantnih gena ovisno o primijenjenoj terapiji. Na kraju istraživanja provest će se statistička obrada podataka koja će se temeljiti na univarijatnoj i multivarijatnoj analizi svih promatranih parametara.

### **Rezultati - tijekom istraživanja**

Etička povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb su odobrila istraživanje koje financira Hrvatska zaklada za znanost pod šifrom UIP-2020-02-8189. Istraživanje je počelo 15. prosinca 2020. te je do travnja 2022. godine uključeno više od 500 ispitanika.

### **Zaključak**

Očekujemo da će rezultati projekta donijeti nova znanstvena saznanja o povezanosti farmakogena s učinkovitosti i sigurnosti primjene KV lijekova specifično u populaciji ispitanika s komorbiditetima i politerapijom. Zbog toga će doprinijeti definiranju populacije pacijenata za koje je od kliničke značajnosti provesti analizu farmakogena. Rezultati projekta mogu dati poticaj za primjenu farmakogenetičkih saznanja u kliničkoj medicini s ciljem individualizacije farmakoterapije i razvijanja modela racionalnog upravljanja farmakoterapijom.

### **Literatura:**

1. Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13302. doi: 10.3390/ijms222413302.
2. García-González X, Salvador-Martín S. Pharmacogenetics to Avoid Adverse Reactions in Cardiology: Ready for Implementation? *J Pers Med.* 2021;11(11):1180. doi: 10.3390/jpm11111180.
3. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(9):649-665. doi: 10.1038/s41569-021-00549-Završetakw.
4. Noyes JD, Mordi IR, Doney AS, Jamal R, Lang CC. Precision Medicine and Adverse Drug Reactions Related to Cardiovascular Drugs. *Diseases.* 2021;9(3):55. doi: 10.3390/diseases9030055.

## **KRVARENJA POVEZANA S PRIMJENOM RIVAROKSABANA – MOGUĆA ULOGA FARMAKOGENETIKE KAO RIZIČNOG ČIMBENIKA**

**Slišковиć Ana Marija<sup>1</sup>, ŠIMIČEVIĆ LIVIJA<sup>2</sup>, Vrkić Kirhmajer Majda<sup>1</sup>, Ganoci Lana <sup>2</sup>,  
Holik Hrvoje<sup>3</sup>, Samardžić Jure<sup>1</sup>, Božina Tamara<sup>4</sup>**

*<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za bolesti srca i krvnih žila,  
Zagreb, Hrvatska*

*<sup>2</sup> Klinički bolnički centar Zagreb, Odjel za farmakogenomiku i individualizaciju terapije,  
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Zagreb, Hrvatska*

*<sup>3</sup> Opća bolnica “Dr. Josip Benčević”, Služba za internističke djelatnosti,  
Slavonski Brod, Hrvatska*

*<sup>4</sup> Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za kemiju i biokemiju,  
Zagreb, Hrvatska*



### **Uvod rada**

Farmakogenetika unaprijeđuje sposobnost povezivanja učinaka nekog lijeka s određenim varijantama gena. Potencijalne posljedice genetičkih varijacija su u rasponu od neučinkovitosti do ozbiljnih nuspojava lijeka. Važno je poznavati farmakogenetičku predispoziciju pacijenta, prvenstveno varijabilnosti ADME gena koji mogu modulirati apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje lijeka. Smatra se da čimbenik genetičke varijabilnosti može doprinjeti s 25 – 40 % u ukupnoj neočekivanoj reakciji na lijek. Antikoagulacijski lijekovi koji nisu ovisni o vitaminu K, tj. direktni oralni antikoagulansi (DOAK-i) su peroralni direktni inhibitor trombina (dabigatran) i peroralni direktni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban). Zabilježene su znatne interindividualne varijacije u koncentraciji tih lijekova u krvi, ali genetički mehanizam takvih razlika je nepoznat. Dosadašnja saznanja upućuju da dob, funkcija jetre i bubrega, popratna bolest, interakcije lijekova kao i farmakogenomika mogu uzrokovati varijabilnost koncentracije DOAK-a u plazmi, ali još uvijek su znanstvene spoznaje vrlo ograničene. S obzirom na primjenu polifarmacije u oboljelih od kardiovaskularnih bolesti (KVB) potrebno je maksimalno individualizirati pristup liječenju svakog pacijenta zbog često visoke dobi pacijenata, mogućih interakcija kao i nuspojava te je farmakogenomički pristup logičan izbor. Rivaroksaban je supstrat prijenosnika ABCB1 i ABCG2 kao i metaboličkih enzima CYP2J2 i CYP3A4/5. Polimorfizmi ovih gena bi mogli utjecati na farmakokinetiku i posljedično na sigurnosni profil i učinkovitost rivaroksabana, ali su saznanja još uvijek nedostatna za kliničku primjenu.



## Svrha rada

Procijeniti moguće čimbenike rizika za krvarenja povezanih s primjenom rivaroksabana u kardiovaskularnih bolesnika. Opći cilj je odrediti koje varijante istraženih farmakogena *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, *ABCB1*, *ABCG2*, mogu biti prediktori nuspojava rivaroksabana te su dobri kandidati za uključivanje u klinički dijagnostički panel za individualizirani pristup liječenja rivaroksabanom. Specifični ciljevi su identifikacija varijanti farmakogena vezanih za krvarenja povezanih s primjenom rivaroksabana i identifikacija pojedinačnih te ukupnih kliničkih i genetičkih parametara u razvoju nuspojava rivaroksabana.

## Metode

Prikazani podaci dio su prospektivne studije "Uloga farmakogenomike u predviđanju nuspojava kardiovaskularnih lijekova", projekt UIP-2020-02-8189, sufinancirane od Hrvatske zaklade za znanost. Istraživanje je planirano kao prospektivno istraživanje „ugnježđenih slučajeva i kontrola“ (engl. *nested case-control*) u trajanju od 4,5 godina. Osnovnu kohortu predstavljaju ispitanici u kojih je novopostavljena indikacija za primjenu a) direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAK); b) inhibitora agregacije trombocita iz skupine antagonista P2Y12 receptora (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor); c) inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina); u svrhu liječenja ili profilakse u trajanju od najmanje 3 mjeseca; kao monoterapija ili bez ograničenja u odnosu na bilo koju drugu istodobnu farmakološku terapiju. Studija je u tijeku i do sada je uključeno > 500 ispitanika, od toga 100 ispitanika koji su na terapiji rivaroksabanom. Prikupljaju se i klinički i laboratorijski podaci. Svim ispitanicima provodi se farmakogenetička analiza relevantnih gena ovisno o primijenjenoj terapiji te se prate klinički i laboratorijski (biokemijski, hematološki, koagulacijski) parametri sukladno dobroj kliničkoj praksi i bolesti pacijenta. Genomska DNA se ekstrahira iz pune krvi pomoću QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Njemačka), prema uputama proizvođača. Krvarenja povezana s primjenom rivaroksabana se dijele na veliko krvarenje [a) fatalno krvarenje i/ili b) simptomatsko krvarenje u kritični organ ili regiju i/ili c) krvarenje koje uzrokuje pad hemoglobina za  $\geq 20$  g/L ili zbog kojeg je primijenjeno 2 ili više doza koncentrata eritrocite ili pune krvi] i klinički relevantno neveliko krvarenje [(barem jedan od slijedećih kriterija treba biti ispunjen): a) spontani hematomi na koži, veći od 25 cm; b) spontano krvarenje iz nosa, trajanja duže od 5 minuta; c) makroskopska hematurija, spontana ili ako je povezana s intervencijom, trajanja duže od 24 sata; d) spontano rektalno krvarenje (više od točkastog krvarenja); e) gingivalno krvarenje duže od 5 minuta; f) krvarenje koje je bilo uzrok hospitalizacije i/ili operativnog zahvata; g) krvarenje zbog kojeg je primijenjena transfuzija manje od 2 doze koncentrata eritrocite ili pune krvi; h) krvarenje koje se prema mišljenju liječnika smatra klinički relevantnim]. Farmakogenetičke analize provode se korištenjem specifične metode TaqMan® PCR u stvarnom vremenu na uređaju za PCR u 7500

Real-Time PCR System Applied Biosystems (Applied Biosystems, Foster City, CA, SAD) pomoću specifičnih TaqMan® Assay reagenasa (Applied Biosystems, Foster City, CA, SAD) *CYP3A4\*1B* i *\*22*, *CYP3A5\*3*, *CYP2J2\*7* i c.1331-2201T>C, *ABCB1* (c.1236C>T, c.2482-2236G>A, c.2677G>T/A i c.3435C>T) i *ABCG2* (c.421C>A) gena. Za istraživanje mogućih interakcija lijek-lijek procijenjuje se upotrebom sustava za potporu pri donošenju kliničkih odluka (*Clinical Decision support system, CDSS*) LexiComp®. LexiComp uključuje pristup bazi monografija o lijekovima s mogućnošću simuliranja interakcija među lijekovima, lijekovima i biljnim pripravcima te među biljnim pripravcima.

### **Rezultati**

Prikazali smo 16 ispitanika (od kojih su sedam muškarci), starosti medijan 73 godine, od 61 do 80 godina; srednja dnevna doza rivaroksaban 16,6±4,4 mg, s krvarenjima povezanih s primjenom rivaroxabana: gastrointestinalno krvarenje (devet ispitanika), epistaksa (pet ispitanika), hematurija (jedan ispitanik) i ginekološko (jedan ispitanik). Osmam ispitanika je imalo smanjenu bubrežnu funkciju (eGFR ≤ 61 mL/min), a u njih devet su nađene interakcije lijekova s povećanim rizikom od nastanka krvarenja. Farmakogenetičke analize su otkrile dvoje nositelja varijantnog alela *CYP3A4\*22* povezanog sa sporijom enzimskom aktivnosti enzima *CYP3A4*, tri ispitanika su heterozigotni nositelji za *CYP3A5\*3*, četiri su heterozigotni nositelji varijantnog alela *CYP2J2\*7*, a pet c.1331-2201T>C, dvoje ispitanika su nositelji homozigotnog haplotipa *ABCB1 1236T-2482-2236A-2677A-3435T*, četiri su imali genotip *ABCG2 c.421C>A C/A* i jedan *ABCG2 c.421C>A A/A*. Tri ispitanika koji su doživjeli krvarenje povezano s primjenom rivaroxabana nisu imali niti jedan od ispitivanih čimbenika rizika.

### **Zaključak**

Ovo istraživanje će dati nova znanstvena saznanja o povezanosti farmakogena s farmakokinetikom, učinkovitosti i sigurnosti primjene rivaroksabana u populaciji ispitanika s komorbiditetima i politerapijom. Predstavljeni preliminarni podaci upućuju na moguću ulogu i kliničkih i farmakogenetičkih čimbenika kao i njihovih međusobnih interakcija u predviđanju pojave krvarenja povezanih s primjenom rivaroksabana.

### **Literatura**

1. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636-642. doi: 10.2174/1389200218666170518165443.
2. Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2021;11(1):37. doi: 10.3390/jpm11010037.
3. García-González X, Salvador-Martín S. Pharmacogenetics to Avoid Adverse Reactions in Cardiology: Ready for Implementation? *J Pers Med.* 2021;11(11):1180. doi: 10.3390/jpm11111180.

## UPOTREBA BENZODIAZEPINA U VRIJEME COVID PANDEMIJE (BENZOVID STUDIJA)

Bužančić Iva<sup>1,2</sup>, PEJAKOVIĆ TAJANA IVA<sup>1</sup>, Ortner Hadžiabdić Maja<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Gradska ljekarna Zagreb, Javna ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska*

PS-3

### **Uvod rada**

COVID-19 pandemija ima negativan utjecaj na psihičko zdravlje pacijenata, što može uzrokovati povećanje propisivanja i korištenja benzodiazepina. Neprimjerena i dugoročna primjena benzodiazepina (dulja od 12 tjedana) povezana je s neželjenim ishodima, posebice u osjetljivih skupina pacijenata kao što su osobe starije životne dobi.

### **Svrha rada**

Istražiti utjecaj COVID-19 pandemije na upotrebu i propisivanje benzodiazepina.

### **Metode**

Retrospektivna kohortna studija. Prikupljeni su podaci elektroničkih recepta (e-recept) jedne javne ljekarne u Gradu Zagrebu za rani period COVID-19 pandemije (od travnja 2020. do ožujka 2021.) te su uspoređeni s periodom prije pandemije (od travnja 2019. do ožujka 2020.). Prikupljeni su podaci o pacijentima koji su realizirali jedan ili više recepta za lijekove iz skupine benzodiazepina za indikaciju mentalnih i bihevioralnih poremećaja. Prema MKB-10 klasifikaciji, uključene su indikacije: F32.0, F40.0, F41.0, F41.1, F41.2, F41.9, F43.0, F43.2 i F48.0. Podaci su uključivali: MBO, dob, spol, broj lijekova u kroničnoj terapiji, broj komorbiditeta te naziv i dozu benzodiazepina. Prikupljeni su podaci za benzodiazepine i jedan hipnotik s odobrenjem za stavljanje u promet u Hrvatskoj (zolipdem, alprazolam, bromazepam, klonazepam, diazepam, lorazepam, nitrazepam i oksazepam). Koristeći MKB-10 šifre prikupljeni su podaci o preboljenoj COVID-19 infekciji (U07.1, U07.2 i U08.9). Podaci o vrsti i dozi benzodiazepina pretvoreni su u istovrijedne doze diazepamama.

### **Rezultati**

Identificirano je 1290 pacijenata koji su realizirali barem jedan recept za benzodiazepine u vremenu od travnja 2019. do ožujka 2021. Ukupno 866 pacijenata identificirano je u

pre-COVID-19 kohorti, od koji je 412 pacijenata imalo propisano benzodiazepine samo u 2019. godini, a 454 pacijenata (52,42%) je nastavilo koristiti benzodiazepine i tijekom COVID-19 perioda. Identificirano je ukupno 424 novih pacijenata (32,87%) u COVID-19 kohorti. Promjena broja pacijenata koji su započeli korištenje benzodiazepina u COVID-19 kohorti, pratila je porast broja zabilježenih aktivnih slučajeva COVID-19 infekcije u Hrvatskoj. Većina pacijenata su bile žene (n=852, 66,05%), gotovo polovina su bili pacijenti stariji od 65 godina (n=588, 45,58%), a 257 pacijenata (19,92%) je koristilo dva ili više benzodiazepina istovremeno. Pacijentima je propisano prosječno  $8,6 \pm 6,62$  mg diazepam ekvivalenta, a 10% svih pacijenata koristilo je više od 15 mg diazepam ekvivalenta u jednoj dozi. Više od petine pacijenata (n=285; 22,09%) koristilo je drugu terapiju kao što su antidepresivi, antipsihotici ili antikonvulzivi, za istu indikaciju za koju su bili propisani benzodiazepini. Pacijenti mlađi od 65 godina češće su uzimali više od 15 mg ekvivalenta diazepam te su češće koristili druge lijekove za liječenje anksioznih poremećaja (11,54% vs. 8,16%;  $\chi^2(1) = 4,05$ ;  $p = 0,044$ ). Nije pronađena statistički značajna razlika između pacijenata mlađih ili starijih od 65 godina, u korištenju zolpidema, broju ili vrsti benzodiazepina te COVID-19 dijagnozi. Pacijenti s potvrđenom COVID-19 infekcijom (n=49) koristili su više doze diazepam ekvivalenta benzodiazepina ( $56.45 \pm 92.76$  vs.  $36.14 \pm 51.93$  mg;  $t(1288) = -2.58$ ;  $p = 0.010$ ) te su imali više propisanih recepata ( $6.41 \pm 9.19$  vs.  $4.26 \pm 4.33$ ;  $t(1288) = -3.20$ ;  $p = 0.001$ ). U više od polovice svih pacijenata zabilježena je potencijalno neprimjereno duga upotreba benzodiazepina. Njih 718, odnosno 55,66%, imalo je propisano tri ili više recepta za benzodiazepine tijekom promatranog vremenskog razdoblja, ukazujući na primjenu benzodiazepina dulju od 12 tjedna.

### **Zaključak**

Rezultati upućuju na negativan utjecaj pandemije na korištenje benzodiazepina u identificiranih pacijenata. Uočen je velik broj pacijenata čije je korištenje benzodiazepina neprimjereno dugo. Javni ljekarnici mogu prepoznati pacijente koji su potencijalni kandidati za nadzirano ukidanje lijeka iz terapije (depreskripciju). Depreskripcijom terapije može se osigurati racionalnija upotreba benzodiazepina te povećati sigurnost liječenja.

### **Literatura**

1. Elbeddini A, Yeats A. Pharmacist intervention amid the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: from direct patient care to telemedicine. *J Pharm Policy Pract.* 2020 May 27;13(1). <https://doi.org/10.1186/S40545-020-00229-Z>
2. Tuczyńska M, Matthews-Kozanecka M, Baum E. Accessibility to Non-COVID Health Services in the World During the COVID-19 Pandemic: Review. *Front Public Heal* 2020 9:1958. <https://doi.org/10.3389/FPUH.2021.760795/BIBTEX>
3. Akour A, Elayeh E, Tubeileh R, Hammad A, Ya'Acoub R, Al-Tammemmi AB. Role of community pharmacists in medication management during COVID-19 lockdown. *Pathogens and Global Health*, 2021. 115:3, 168-177, <https://doi.org/101080/2047772420211884806>.

## PRIMJENA PIKTOGRAMA U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

FEHIR ŠOLA KATARINA <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ZU Ljekarna Bjelovar, Javna Ljekarna, Bjelovar, Hrvatska

PS-4

### Uvod rada

Starenje stanovništva postalo je jedno od najvažnijih pitanja budućeg društvenog razvoja velikog broja zemalja te najveći medicinski i socijalno-demografski problem širom svijeta. Relevantni podaci pokazuju da će se sustavi zdravstvene skrbi i pristupi liječenju u budućnosti morati prilagoditi demografskim promjenama. Mnoge razvijene zemlje svijeta i one u razvoju suočavaju se s drastičnim porastom broja starijih osoba koji ima dalekosežne zdravstvene i ekonomske implikacije. Starenje je snažan čimbenik rizika za razvoj višestrukih kroničnih bolesti. Dijagnoza i liječenje čestih kroničnih i degenerativnih bolesti značajno opterećuju proračune nacionalnih zdravstvenih sustava, pa stručnjaci sve više izražavaju zabrinutost za financijsku održivost javnih zdravstvenih sustava. Među osobama starije životne dobi, posebice se ističu korisnici domova za starije i nemoćne osobe. Uglavnom su to najstariji bolesnici s većim funkcionalnim ograničenjima i brojem kroničnih bolesti u odnosu na starije osobe koje žive u zajednici. Stoga je veliki izazov zdravstvenim djelatnicima doprinos rješavanju njihovih zdravstvenih problema, poboljšanju kvalitete života i racionalizaciji vezanih troškova.

Ljekarnička skrb predstavlja doprinos ljekarnika zdravstvenoj skrbi pojedinaca sa svrhom da se postigne optimalna uporaba lijekova i poboljšaju terapijski ishodi. Definirana je trima odrednicama filozofijom prakse, procesom skrbi i upravljanje praksom. Ključni koraci u procesu ljekarničke skrbi su: identifikacija terapijskih problema te pristanak pacijenta za sudjelovanje u procesu; plan zbrinjavanja koji uključuje rješavanje terapijskih problema, postizanje terapijskih ciljeva, prevencija terapijskih problema; evaluacija i zapisivanje pacijentovih ishoda, evaluacija procesa napredovanja u postizanju terapijskih ciljeva. Identifikacija, rješenje i prevencija terapijskih problema je odgovornost svakog ljekarnika. Terapijski problem je bilo koji neželjeni događaj doživljen od strane pacijenta, odnosno svaki problem koji interferira između lijeka i postizanja ciljeva liječenja te zahtijeva profesionalnu prosudbu za rješenje. Za razliku od medikacijskih pogrešaka gdje je fokus na propisivanju i izdavanju lijeka, pojam „terapijski problem“ orijentiran je na pacijenta. Terapijski problemi uvijek uključuju i povezuju pacijenta, medicinsko stanje i terapijske probleme koje su povezane s indikacijom, sigurnom primjenom lijeka te adherenciju.

## **Svrha rada**

Cilj ovog istraživanja je upotrebom piktograma objasniti upotrebu lijekova te utjecati na poboljšanje adherencije.

## **Metode**

U istraživanje je bilo uključeno 60 korisnika Doma za starije i nemoćne „Sv. Kamilo de Lellis“ (Vrbovec). Korisnici su bili upućeni u detalje protokola studije te su dobili na uvid Informirani pristanak. Identifikacija terapijskih problema, odnosno procjena moguće neprikladnosti propisane terapije provedena je prema Strand i suradnicima. Pacijentove potrebe povezane s lijekovima uvijek su se procjenjivale istim redoslijedom: primjerenost propisane terapije, učinkovitost terapije, sigurnost i adherencija. Pri bilježenju terapijskih problema u razgovoru s pacijentom date su jasne i detaljne upute za pravilnu primjenu lijekova te je na svaku kutiju lijeka nalijepljen je odgovarajući piktogram. Piktogrami su ključna komponenta u prikazu informacija o korištenju lijekova. Adherencija je analizirana unutar obrasca za procjenu terapijskih problema a na temelju razgovora s pacijentom te kontrolom broja lijekova koju svakodnevno provodi medicinsko osoblje doma i ljekarnik koji je bio uključen u istraživanje.

## **Rezultati**

Medijan dobi svih ispitanika iznosila je 78 (65-98) godine. Prosječni indeks tjelesne mase iznosio je 27,4 kg/m<sup>2</sup>, uz medijan 27,1 kg/m<sup>2</sup>. Najviše ispitanika imalo je dijagnosticiranu bolest iz skupine krvožilnost sustava (47) te mentalnih poremećaja (43). Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva, zatim endokrinih, nutricijskih i metaboličkih bolesti te bolesti probavnog sustava su dijagnosticirane kod upola manje ispitanika (21-26). No kad se gleda ukupni broj bolesti iz pojedine skupine onda su brojevi veći, posebice u kategoriji bolesti krvožilnog sustav (88) i mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (59). Najveći udio ispitanika imao je po šest različitih dijagnoza (N = 16; 26,7 %), a značajni udio po četiri (N = 11; 18,3%) ili pet dijagnoza (N = 9; 15,0%). Samo jedan ispitanik je imao devet dijagnoza (1,7%), a pet ih je bilo sa sedam različitih dijagnoza (8,3 %). Sedam ispitanika nije imalo dijagnosticiranu niti jednu bolest (11,7%). Ukupno je identificiran 141 terapijski problem na ukupnom broju od 60 ispitanika. Najveći broj terapijskih problema vezan je uz potrebu dodatne terapije za prevenciju ili liječenje medicinskih stanja (N = 57; 36,8 %). U ovoj skupini najveći broj terapijskih problema je neliječeno stanje. Većina terapijskih problema (engl. *drug therapy problems*) uključuje korisnike koji trebaju dodatnu potporu za liječenje konstipacije, te oralnu suplementaciju vitaminom D. Mali broj terapijskih problema imamo u skupini adherencije (N=8; 5,2%).

## **Zaključak**

Studije pokazuju da dobro dana usmena uputa o primjeni lijeka u kombinaciji s piktogramima mogu poboljšati ishode liječenja. Iako u ovom istraživanju nismo provodili dvostruko slijepu probu već smo prema svim korisnicima pristupili isto, rezultati na kraju pokazuju iznimno visok postotak adherencije što u odnosu na druga provedena istraživanja značajno odstupa. Korisnici su pokazali visoko zadovoljstvo s ovim načinom označavanja lijekova. Istraživanje je potvrdilo rezultate drugih studija da medicinsko osoblje koje uključuje i ljekarnika, doprinosi povećanju adherencije u osoba starije životne dobi. Iako je učinkovitost rada ljekarnika u smanjenju broja terapijskih problema u ustanovama za starije i nemoćne već davno zabilježena, čini se da postoji puno prostora za poboljšanje. Trenutačno u većini zemalja širom svijeta nema aktivne uloge ljekarnika u domovima za starije i nemoćne iako se dokazalo da može biti vrlo koristan član njihovog zdravstvenog tima.

## **Literatura**

1. Yap AF, Thirumoorthy T, Kwan YH. Medication adherence in the elderly. *J Clin Gerontol Geriatr.* 2016 Jun 1;7(2):64–7.
2. Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs and Aging.* 2012.
3. Merks P, Cameron J, Bilmin K, Świczkowski D, Chmielewska-Ignatowicz T, Harężlak T, et al. Medication Adherence and the Role of Pictograms in Medication Counselling of Chronic Patients: a Review. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 Aug 19 [cited 2022 May 3];12. Available from: [/pmc/articles/PMC8417421/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34817421/)
4. Merks P, Świczkowski D, Balcerzak M, Religioni U, Drelich E, Krysiński J, et al. Patient counselling service with the use of pictograms as the example of pharmacist intervention to improving compliance and medicine safety. *Cardiol J* [Internet]. 2021 Feb 16 [cited 2021 Jun 23];XX, No. X. Available from: [www.cardiologyjournal.org](http://www.cardiologyjournal.org)

## **INTERAKCIJE LIJEKOVA U PROPISANOJ TERAPIJI OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI**

**DRŽAIĆ MARGITA** <sup>1,2</sup>, **Kummer Ingrid** <sup>3</sup>, **Bužančić Iva** <sup>1,2</sup>, **Buršić Tea** <sup>4</sup>, **Brečević Lea** <sup>5</sup>, **Ortner Hadžiabdić Maja** <sup>2</sup>, **Brkić Jovana** <sup>3</sup>, **Fialová Daniela** <sup>3,6</sup>

<sup>1</sup> *Gradska ljekarna Zagreb, Javna ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska*

<sup>3</sup> *Karlovo sveučilište, Farmaceutski fakultet u Hradec Králové-u, Zavod za socijalnu i kliničku farmaciju, Hradec Králové, Hradec Králové, Czech Republic*

<sup>4</sup> *Ljekarna Irena Grahovac, Javna ljekarna, Pula, Hrvatska*

<sup>5</sup> *ZU Ljekarne Salus, Javna ljekarna, Poreč, Hrvatska*

<sup>6</sup> *Karlovo Sveučilište, Prvi medicinski fakultet, Prag, Czech Republic*

PS-5

### **Uvod rada**

Osobe starije životne dobi često boluju od više kroničnih bolesti što vodi ka propisivanju većeg broja lijekova. Lijekove nerijetko propisuju liječnici različitih specijalnosti koji skrbe za istog bolesnika, a pritom nemaju uvid u cjelokupnu terapiju. Stoga su ti pacijenti izloženi povećanom riziku od nastanka interakcija lijek-lijek što može biti povezano s nepovoljnim ishodima liječenja.

### **Svrha rada**

Svrha rada bila je utvrditi učestalost i kliničku značajnost interakcija lijekova u propisanoj terapiji osoba starijih od 65 godina te utvrditi povezanost klinički značajnih interakcija sa sociodemografskim i kliničkim karakteristikama ispitanika.

### **Metode**

Opservacijsko presječno istraživanje provedeno je od srpnja do listopada 2019. godine u ljekarnama na području Istarske županije. Ispitanici su bile osobe starije od 65 godina koje u javnim ljekarnama podižu najmanje dva lijeka propisana na recept. U istraživanju je korišten upitnik razvijen za potrebe projekta *EuroAgeism* H2020 ESR 7. Interakcije su analizirane pomoću Lexi-Comp® online baze podataka te su svrstane u kategorije prema stupnjevima kliničke značajnosti; C (interakcije kod kojih je potreban pojačani nadzor te moguća intervencija), D (interakcije lijekova koje zahtijevaju intervenciju u propisanu terapiju) i X (kontraindicirana primjena kombinacije lijekova).



## Rezultati

U istraživanju je sudjelovalo 96 ispitanika (67,7% žena) prosječne dobi  $74,9 \pm 6,4$  godina. Ispitanici su u prosjeku koristili  $6,8 \pm 3,6$  lijekova propisanih na recept te je uočeno prosječno  $4,4 \pm 5,4$  interakcija po ispitaniku. Barem jedna interakcija lijek-lijek u propisanoj terapiji uočena je u 82,3% ispitanika; kod njih 78,3% interakcije C stupnja, kod 30,2% interakcije D stupnja te kod 11,5% ispitanika interakcije X stupnja kliničke značajnosti. U X kategoriju interakcija najviše su stupali lijekovi s učinkom na koštano-mišićni sustav (najčešće nesteroidni protuupalni lijekovi) i lijekovi s učinkom na srce i krvožilje (najčešće antiaritmici), dok su od interakcija D kategorije najviše uočene one između lijekova s djelovanjem na živčani sustav (najčešće opioidni analgetici) i lijekova s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (najčešće antidijabetici). Visoka povezanost ( $p < 0,001$ ) utvrđena je između interakcija lijekova i broja propisanih lijekova na recept, dok je umjerena povezanost uočena između interakcija lijekova i padova u proteklih 12 mjeseci ( $p = 0,008$ ). Za ostale varijable od interesa utvrđena je slaba korelacija s interakcijama lijekova: brojem prisutnih simptoma koje su ispitanici naveli ( $p = 0,005$ ), sindromom krhkosti ( $p = 0,035$ ), brojem hospitalizacija i korištenjem usluga hitne medicinske pomoći ( $p = 0,029$ ) te brojem posjeta liječniku obiteljske medicine i liječnicima specijalistima u posljednjih 12 mjeseci ( $p < 0,001$ ). Istovremeno nije uočena povezanost interakcija lijekova sa spolom i dobnim skupinama ispitanika ( $p > 0,05$ ).

## Zaključak

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da osobe starije životne dobi kojima je propisana politerapija predstavljaju rizičnu skupinu za pojavu interakcija lijek-lijek te mogućih posljedica povezanih s istima. Klinički farmaceut mogao bi imati važnu ulogu u prepoznavanju i sprečavanju interakcija lijekova, a time i poboljšanju ishoda liječenja u ovoj vulnerabilnoj dobnj skupini.

*Projekt EuroAgeism je financiran od strane Europske unije u okviru Horizon 2020 istraživačkog i inovacijskog programa u sklopu Marie Skłodovska-Curie sporazuma o dodjeli bespovratnih sredstava broj:764632.*

## UZROCI NAJČEŠĆE PRIJAVLJENIH MEDIKACIJSKIH POGREŠAKA U DJECE

OMRČEN LANA <sup>1</sup>, Barić Josipa <sup>1</sup>, De Lai Eleonora <sup>1</sup>, Šnajcer Nikolina <sup>1</sup>, Mucalo Iva <sup>1</sup>, Mirošević Skvrce Nikica <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED, Odjel za sigurnu primjenu  
lijekova i medicinskih proizvoda Zagreb, Hrvatska



### Uvod

Medikacijske pogreške su nenamjerne greške u propisivanju, čuvanju, izdavanju, pripremi i primjeni lijekova u kliničkoj praksi koje su uzrokovale ili su mogle uzrokovati nuspojave. Primjena lijekova u djece identificirana je kao rizični faktor za nastanak medikacijskih pogrešaka te se objašnjava složenim doziranjem u djece pri čemu je predoziranje najčešće prijavljena medikacijska pogreška u djece (procijenjeno je da predoziranje uzrokuje 21% svih medikacijskih pogrešaka u djece) [1-4]. Povremeno postoji potreba za složenim otapanjem od strane zdravstvenih radnika te su medikacijske pogreške povezane s infuzijama otopina i elektrolita česte. Tekuće formulacije koje se često koriste u djece mogu biti rizični faktor ako se koristi neprimjereno pomagalo za doziranje. Pokazano je kako su odmjerne šprice najprikladnije za točno doziranje tekućih formulacija u djece [5].

### Cilj

Analizirati uzroke medikacijskih pogrešaka spontano prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) kako bi se upozorili zdravstveni radnici te smanjio nastanak nuspojava uzrovan medikacijskim pogreškama.

### Metode

Baza nuspojava HALMED-a pretražena je koristeći standardnu pretragu Standardised MedDRA Query (SMQ) u regulatornom medicinskom rječniku Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) te su identificirani slučajevi u kojima je prijavljena medikacijska pogreška u osoba mlađih od 18 godina, pristigli zaključno s 31.12.2021. Prijavljeni slučajevi medikacijskih pogrešaka analizirani su prema spolu i dobi pacijenta. Detaljno su analizirani slučajevi medikacijskih pogrešaka djelatnih tvari

za koje je prijavljeno više od 10 slučajeva kako bi se utvrdili uzroci nastanka medikacijske pogreške. Najčešće medikacijske pogreške dodatno su analizirane prema vrsti medikacijske pogreške te ATK skupini djelatne tvari.

### **Rezultati**

Baza nuspojava HALMED-a je na dan 31.12.2021. sadržavala 8 375 prijava za pacijente mlađe od 18 godina od kojih se 1 610 prijava odnosilo na slučajeve medikacijskih pogrešaka u djece. Medikacijske pogreške za najčešće djelatne tvari najviše su prijavljene u dobnoj skupini od 2 do 11 godina (67%) te za dječake (53%). Ukupno 912 (57%) slučajeva se odnosilo na djelatne za koje je prijavljeno više od 10 slučajeva medikacijskih pogrešaka u djece te su ti slučajevi detaljno analizirani kako bi se utvrdili uzroci medikacijskih pogrešaka. Najčešće prijavljene medikacijske pogreške bile su slučajna izloženost i predoziranje. Djelatne tvari koje su najčešće uzrokovale medikacijske pogreške pripadale su sljedećim ATK skupinama: lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (ATK skupina A), lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe (ATK skupina B), lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav (ATK skupina C), lijekovi koji djeluju na kožu – dermatici (ATK skupina D), lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni (ATK skupina G), sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona (ATK skupina H), lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (ATK skupina J), lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav (ATK skupina M), lijekovi koji djeluju na živčani sustav (ATK skupina N), lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav (ATK skupina R). Prvih pet najčešće prijavljenih djelatnih tvari bile su: kolekalciferol, ibuprofen, salbutamol, paracetamol i diazepam.

- + Najčešći uzroci koji su doveli do medikacijske pogreške bili ostavljanje lijeka izvan nadzora roditelja (diazepam, ketoprofen, acetilsalicilna kiselina, bisoprolol, alprazolam, etinilestradiol i gestoden, varfarin, klonazepam, zolpidem), privlačno pakiranje i primamljiv okus lijeka (Hedera helix sirup, ibuprofen, acetilsalicilna kiselina, paracetamol sirup), primjena krive doze lijeka od strane roditelje zbog nerazumijevanja uputa (salbutamol, dimetiden, trovalentno željezo, amoksicilin i klavulanska kiselina, amoksicilin, azitromicin, paracetamol), lijek iz uvoza (valproat), zamjena jačina lijekova za lijekove iste formulacije (ibuprofen sirup, zamjena čepića paracetamola), zamjena lijekova zbog sličnosti u izgledu i načinu doziranja (vitamin D i naftifin, vitamin D i simetikon, vitamin D i salbutamol, dimetiden i bromheksidin kapi), složeno razrjeđivanje - pogreške u doziranju uzrokovane zabunom između miligrama (mg) i mililitra (ml) (paracetamol primijenjen intravenozno), primjena neprikladne formulacije za djecu (valproat, pantoprazol) i korištenje krivog dozatora (oralna otopina trovalentnog željeza).

## **Zaključak**

Ukupno 19% svih spontano prijavljenih slučajeva HALMED-u u pacijenata mlađih od 18 godina odnosilo se na medikacijske pogreške što upućuje na važnost poznavanja uzroka medikacijskih pogrešaka kako bi se iste mogle spriječiti. Potreban je poseban oprez u slučajevima kada postoje različite jačine lijeka iste formulacije, kada se istodobno primjenjuju slični lijekovi (slična formulacija i sličan način doziranja), kada se primjenjuje lijek iz uvoza koji nije opremljen na hrvatskom jeziku, kod primjena jako male količine lijeka i primjene lijekova koje zahtijevaju složeno razrjeđivanje. Jako je važno čuvati lijekove izvan dohvata djece jer je ovo najčešći uzrok medikacijskih pogrešaka u djece

## **Literatura**

1. von Laue NC, Schwappach DL, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115:407–415.
2. Ghaleb A, Barber N, Franklin B, Yeung V, Khazi Z, Wong I (2006) Systematic review of medication errors in paediatric patients. *The Annals of Pharmacotherapy* 40: 1766-1776.
3. Medication errors in hospitalised children. Elizabeth Manias, Sharon Kinney, Noel Cranswick, Allison Williams. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 01/2014; 50(1):71-7
4. Mirosevic Skvrce N, Galic I, Pacadi C, Kandzija N, Mucalo I. Adverse drug reactions that arise from the use of medicinal products outside the terms of the marketing authorisation. *Res Social Adm Pharm*. 2020 Jul;16(7):928-934.
5. Padden Elliott J et al, Influence of Viscosity and Consumer Use on Accuracy of Oral Medication Dosing Devices *Journal of Pharmacy Technology*, August 2014; vol. 30, 4: pp. 111-117

## STAVOVI I NAVIKE RODITELJA S PODRUČJA GRADA ZAGREBA VEZANI UZ PRIMJENU BILJNIH LIJEKOVA I BILJNIH PRIPRAVAKA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

FRIŠČIĆ MAJA <sup>1</sup>, Hlupić Patricija <sup>1</sup>, Ortner Hadžiabdić Maja <sup>2</sup>, Regan Metka <sup>3</sup>, Maleš Željko <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zavod za farmaceutsku botaniku, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Specijalistička pedijatrijska ordinacija Metka Regan, Zagreb, Hrvatska

PS-7

### Uvod rada

Podaci o sigurnosti i učinkovitosti lijekova kod djece, temeljeni na pretkliničkim i kliničkim istraživanjima su oskudni, zbog čega postoji i manji broj lijekova dostupnih na tržištu čija je primjena odobrena u dječjoj dobi. Jedna od mogućih alternativa kojoj roditelji pribjegavaju kod raznih smetnji i stanja djece jest primjena biljaka i biljnih pripravaka. Na temelju podataka prikupljenih u 20 europskih zemalja, procijenjeno je da bi u prosjeku i do 52% djece u Europi moglo koristiti neki oblik komplementarne i alternativne medicine, pri čemu je najzastupljenija primjena homeopatskih i biljnih lijekova/pripravaka. Sustavno prikupljeni podaci o učestalosti primjene biljnih lijekova i biljnih pripravaka odnosno o biljnim vrstama koje se nalaze u njihovom sastavu općenito nedostaju pa tako ne postoje ni službeni podaci koji se biljni lijekovi/pripravci i u kojim okolnostima najčešće primjenjuju kod djece s područja Republike Hrvatske.

### Svrha rada

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi sklonosti i navike roditelja korištenju biljnih lijekova i pripravaka kod djece u dobi od mjesec dana do šest godina, njihove stavove o sigurnosti, učinkovitosti i dostupnosti biljnih pripravaka, kao i način informiranja i procijenjenu razinu informiranosti o istima te učestalost njihovog korištenja. Također, cilj je bio utvrditi koji su biljni pripravci najčešće korišteni i za koje smetnje odnosno u koju svrhu, a kako bi se na temelju prikupljenih podataka omogućilo pružanje što bolje zdravstvene skrbi djeci dojenačke, rane i predškolske dobi na području Republike Hrvatske, a njihovim roditeljima osigurala veća informiranost vezano uz biljne pripravke koji se smiju koristiti kod djece.

## Metode

Provedeno je presječno, opažajno istraživanje metodom anketiranja u prostoru Specijalističke pedijatrijske ordinacije Metka Regan, dr. med. u Zagrebu. Roditelji su prilikom dolaska s djecom na redoviti sistematski pregled ispunjavali anketni upitnik uz pomoć ispitivača ili samostalno, a nakon što su putem Informiranog pristanka bili upoznati sa svrhom istraživanja. U istraživanju je sudjelovalo 106 ispitanika, a provedba anketnog upitnika trajala je mjesec dana.

## Rezultati

Prikupljena su i obrađena 102 pravilno ispunjena anketna upitnika. Čak 52% roditelja potvrdilo je da koristi biljne lijekove/pripravke kod svoje djece, a 81% među njima odgovorilo je da radije koristi biljne lijekove/pripravke nego konvencionalne lijekove kod djece. Čak 47% svih ispitanika u potpunosti se složilo s tvrdnjom da su biljni pripravci sigurni za korištenje kod djece, dok se 85% roditelja koji koriste biljne pripravke kod svoje djece s ovom tvrdnjom u potpunosti (55%) ili djelomično složilo (30%). Samo 12% roditelja u potpunosti se složilo s tvrdnjom da su dovoljno informirani o biljnim pripravcima koji se smiju koristiti kod djece, a smatrali su da najpouzdanije informacije o biljnim pripravcima mogu pružiti liječnik (71%) i/ili ljekarnik (51%), dok bi se njima prvima obratilo za informaciju 62% odnosno 32% ispitanika. Roditelji su navodili da najčešće koriste biljne pripravke kod djece prema preporuci liječnika (49%) i/ili ljekarnika (42%), a njih 81% izjavilo je da je djetetov liječnik s time upoznat. Prema rezultatima provedenog anketnog upitnika najveći broj roditelja biljne pripravke kupuje u ljekarnama (66%) te biljnim ljekarnama, specijaliziranim prodavaonicama i drogerijama (45%), dok ih manji broj kupuje putem Interneta (17%) ili sam priprema (9%).

Učestalost korištenja biljnih pripravaka kod djece rasla je s njihovom dobi ( $r = 0,84$ ;  $P = 0,019$ ), pri čemu je 28% djece mlađe od godine dana koristilo biljne pripravke, dok ih je u dobi od 4 do 6 godina koristilo između 80 i 100%. Najčešći razlozi primjene biljnih pripravaka u djece do godine dana bili su grčevi i nadutost, začepljen nos, suhi i nadražajni kašalj, produktivni kašalj, bolno izbijanje zubića te suha i atopična koža. Kod djece starije od godine dana biljni pripravci bili su najčešće primjenjivani kod suhog i nadražajnog kašlja, produktivnog kašlja, začepljenog nosa i grlobolje, u cilju zaštite od insekata, kod grčeva i nadutosti, te ogrebotina, manjih rana i uboda insekata. Utvrđeno je da su za pojedine indikacije kod djece najčešće bile korištene sljedeće biljne vrste i/ili pripravci koji ih sadrže: lavanda (zaštita od insekata), bijeli sljez (suhi i nadražajni kašalj, začepljen nos), islandski lišaj (suhi i nadražajni kašalj), bor ili bršljan (produktivni kašalj), kadulja ili timijan (grlobolja), čuvarkuća (uhobolja), kamilica (grčevi i nadutost, začepljen nos), zob (suha i atopična koža), neven (ogrebotine, manje rane i ubodi insekata), šipak

(proljev), smokva (zatvor) i eukaliptus (začepljen nos). Primjena pojedinih biljnih vrsta mogla bi predstavljati povećan rizik kod djece. Primjerice, zabilježena je primjena kadulje kod grlobolje u djeteta starog 2 godine i čaja od kadulje kod suhog i nadražajnog kašlja u djeteta starog 3 godine. Zbog nedostatka kliničkih dokaza o sigurnosti pripravaka koji sadrže tujon u djece, preporuka je minimalizirati njihovu primjenu u djece.

### **Zaključak**

Važno je osvijestiti da preko 50% roditelja svojoj djeci u dobi do 6 godina daje biljne lijekove i/ili biljne pripravke u cilju ublažavanja različitih smetnji i unaprjeđenja zdravlja. Ovim istraživanjem utvrđene su biljne vrste koje primjenjuju roditelji s područja grada Zagreba, kao i stav velikog broja roditelja da oni sami nisu dovoljno upoznati s informacijama vezanim uz primjenu biljnih pripravaka kod djece, a što ukazuje na potrebu za većom edukacijom roditelja. U tom pogledu važna je i prepoznata uloga ljekarnika kao osobe koja, prema mišljenju roditelja, uz liječnika, može dati najpouzdanije informacije o biljnim pripravcima, iako bi se manje od trećine ispitanika njima prvima obratilo za savjet. Navedeno ukazuje na potrebu za edukacijom roditelja od strane ljekarnika, vezano uz primjenu biljnih pripravaka u djece, a kako bi se izbjegli mogući rizici te osigurala sigurna i učinkovita primjena biljnih pripravaka kod djece u dobi do 6 godina kao posebno osjetljive skupine pacijenata.

### **Literatura**

1. Lehman B. Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use & clinical research in vulnerable populations. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008; 2:37, doi: 10.1186/1753-2000-2-37.
2. Zuzak TJ, Boňková J, Careddu D, Garami M, Hadjipanayis A, Jazbec J i sur. Use of complementary and alternative medicine by children in Europe: Published data and expert perspectives. *Complement Ther Med*. 2013; 21(1):S34–S47, doi: 10.1016/j.ctim.2012.01.001.
3. European Medicines Agency (EMA) Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone, 22 May 2012, <http://www.ema.europa.eu>.

## **STAVOVI I NAVIKE TRUDNICA S PODRUČJA KRAPINSKO-ZAGORSKE ŽUPANIJE VEZANI UZ PRIMJENU BILJNIH LIJEKOVA I BILJNIH PRIPRAVAKA**

**FRIŠČIĆ MAJA**<sup>1</sup>, **Haramina Ana**<sup>1</sup>, **Ortner Hadžiabdić Maja**<sup>2</sup>, **Friščić Alen**<sup>3</sup>, **Šanjug Jadranka**<sup>4</sup>, **Fureš Rajko**<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmaceutsku botaniku, Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska*

<sup>3</sup> *Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana, Bolnička ljekarna, Zabok, Hrvatska*

<sup>4</sup> *Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana, Odjel za ginekologiju i porodništvo,  
Zabok, Hrvatska*

PS-8

### **Uvod rada**

Prema rezultatima multinacionalnog istraživanja koje je uključivalo 9.459 žena iz 23 zemlje s četiri kontinenta (Europa, Sjeverna Amerika, Južna Amerika i Australija), prevalencija korištenja biljnih lijekova/biljnih pripravaka tijekom trudnoće u prosjeku je iznosila 28,9 %, dok je na području Hrvatske bila utvrđena prevalencija od 24,8 %. Prema istom istraživanju, najčešće korištene biljne vrste u trudnoći bile su đumbir, brusnica, valerijana, malina, kamilica i paprena metvica, pri čemu nije poznato koji su biljni lijekovi/pripravci tijekom trudnoće najčešće korišteni na području Republike Hrvatske.

### **Svrha rada**

Svrha rada bila je utvrditi sklonost trudnica korištenju biljnih pripravaka i prikupiti njihove stavove i uvjerenja o biljnim pripravcima te podatak o načinu informiranja o biljnim pripravcima. Kod trudnica koje su tijekom trudnoće koristile biljne pripravke, cilj je bio prikupiti podatke o tome u kojem su ih tromjesečju i koliko često u prosjeku koristile, prema čijoj preporuci, jesu li s time upoznale svog ginekologa te gdje su bili kupljeni i za koje smetnje i/ili namjene su bili korišteni koji biljni pripravci.

### **Metode**

Provedeno je presječno, opažajno ispitivanje putem anketnog upitnika kojeg su ispunjavale trudnice prilikom dolaska na pregled u trudničku ambulantu Odjela za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice Zabok i bolnice hrvatskih veterana, Bračak 8,



Zabok. Anketni upitnik se sastojao od 27 pitanja, podijeljenih u četiri cjeline. U prvom dijelu upitnika prikupljeni su demografski podaci o trudnicama. Drugi dio upitnika bio je namijenjen prikupljanju njihovih stavova i uvjerenja o sigurnosti korištenja biljnih lijekova/pripravaka u trudnoći, kao i o njihovoj učinkovitosti i dostupnosti. Također, trudnice su trebale procijeniti vlastiti stupanj informiranosti o biljnim pripravcima koji se smiju koristiti u trudnoći te navesti kome bi se prvome obratile za informacije o biljnim pripravcima, kao i koga smatraju najpouzdanijim izvorom navedenih informacija. Treći dio upitnika bio je namijenjen prikupljanju podataka o navikama vezanim uz korištenje biljnih lijekova/pripravaka, periodu i učestalosti njihovog korištenja, osobi koja ih je preporučila, upoznatosti ginekologa s navedenim korištenjem, te mjestu nabave. Četvrti dio upitnika bio je namijenjen isključivo trudnicama koje su tijekom postojeće trudnoće koristile biljne lijekove/pripravke, pri čemu su prikupljeni podaci o smetnjama u trudnoći i/ili drugim namjenama za koje su oni bili korišteni, kao i o tome koji su biljni pripravci bili korišteni za svaku od njih. Anketni upitnik su tijekom mjesec dana ispunile 102 trudnice. Trudnice su upitnik ispunjavale uz pomoć ispitivača ili samostalno, a nakon što su putem Informiranog pristanka bile upoznate sa svrhom istraživanja.

### **Rezultati**

Udio pravilno ispunjenih anketnih upitnika bio je 98 %, a od čega su 92 % ispunile trudnice koje stanuju na području Krapinsko-zagorske županije. Njih 56 % koristilo je biljne lijekove i/ili biljne pripravke u postojećoj trudnoći, od čega 57 % u sva tri tromjesečja, a 27 % svakodnevno. Čak 32 do 33 % svih trudnica izjavilo je da se djelomično slaže s tvrdnjom da su biljni pripravci sigurni za korištenje u trudnoći odnosno da su sigurniji za korištenje od konvencionalnih lijekova, dok se njih 28 % i 27 % u potpunosti složilo s ovim tvrdnjama. Najveći udio trudnica koje su koristile biljne pripravke u potpunosti se složilo s tvrdnjom da su oni dostupniji od konvencionalnih lijekova (36 %), dok se podjednaki udio trudnica koje ih nisu koristile s ovom tvrdnjom nije niti slagao, niti ne slagao. Samo 12 % trudnica u potpunosti se složilo s tvrdnjom da su dovoljno informirane o biljnim pripravcima koji se smiju koristiti u trudnoći. Čak 55 % smatralo je da najpouzdanije informacije o biljnim pripravcima može dati liječnik, dok je nešto manji % trudnica naveo ljekarnika (47 %), a podjednaki udio trudnica izjavio je da bi informacije o biljnim pripravcima prvo zatražile od liječnika (40 %) i ljekarnika (39 %). Nešto više od polovice trudnica (52 %) izjavilo je da biljne pripravke kupuje u ljekarnama, dok ih veći broj nabavlja i u ostalim trgovinama (29 %) te biljnim ljekarnama, specijaliziranim prodavaonicama ili drogerijama (18 %).

Od trudnica koje su koristile biljne pripravke, njih čak 55 % je koristilo biljne pripravke bez preporuke, a gotovo polovica korištenje biljnih pripravaka nije prijavila svome

ginekologu (48 %). Primjena pojedinih biljnih vrsta mogla bi predstavljati povećan rizik kod trudnica. Primjerice, dvije trudnice navele su kako su zbog infekcije mokraćnog sustava koristile čaj koji u svom sastavu sadrži listove medvjette, a čije bi korištenje u trudnoći trebalo izbjegavati. Kao najčešće smetnje tijekom trudnoće, trudnice su navodile umor i iscrpljenost (68 %), mučninu i povraćanje (63 %), suhu kožu (59 %), žgaravicu (55 %) te suhi i nadražajni kašalj (50 %). Za umor i iscrpljenost nisu koristile biljne pripravke, dok su za mučninu, povraćanje i žgaravicu najčešće koristile đumbir, za suhu kožu pripravke na bazi badema, a za kašalj one na bazi bijelog sljeza. Kao najčešće korištene biljne vrste u trudnoći zabilježeni su badem, đumbir, kamilica, brusnica i bijeli sljez.

### **Zaključak**

Provedeno istraživanje ukazalo je na to da u prosjeku svaka druga trudnica s područja Krapinsko-zagorske županije koristi biljne lijekove i/ili biljne pripravke tijekom svoje trudnoće, najčešće bez preporuke, a često i bez znanja svog ginekologa. Iako većina trudnica ne smatra da je dovoljno informirana o biljnim pripravcima koji se smiju koristiti u trudnoći, njih 60 % vjeruje da su biljni pripravci sigurni za korištenje u trudnoći te sigurniji od konvencionalnih lijekova. Kao najpouzdaniji izvor informacija o biljnim pripravcima trudnice su navele liječnike i ljekarnike, zato je na njima odgovornost pripadnicama ove posebno osjetljive populacije pružiti pravovremene i potpune informacije o biljnim lijekovima i biljnim pripravcima, a kako bi se izbjegli mogući rizici te osigurala njihova sigurna i učinkovita primjena.

### **Literatura**

1. Kennedy DA, Lupattelli A, Koren G, Nordeng H. Herbal medicine use in pregnancy results of a multinational study. *BMC Complement Altern Med.* 2013; 13:355, doi: 10.1186/1472-6882-13-355.
2. European Medicines Agency (EMA) Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium, 28 March 2017, <http://www.ema.europa.eu>.
3. Fleming T. *PDR for Herbal Medicines*. 2nd ed. New Jersey (USA): Medical Economics Company; 2000.

## STAVOVI STUDENATA SESTRINSTVA O NAČINIMA PREVENCIJE I MOGUĆNOSTIMA LIJEČENJA PRETILOSTI

KOČIĆ ZORA <sup>1</sup>, Jovanović Željko <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ljekarna Pablo, Javna Ljekarna, Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija, Katedra za temeljne medicinske znanosti, Rijeka, Hrvatska

PS-9

### Uvod

Pretilost je danas jedan od vodećih javnozdravstvenih problema hrvatskog društva koji zahtijeva multidisciplinarni pristup u prevenciji i liječenju.

### Svrha rada

Svrha rada je ispitati stavove studenata sestristva o uzrocima, načinima prevencije i mogućnostima liječenja pretilosti te uloji ljekarnika i ostalih zdravstvenih radnika u suzbijanju epidemijskih razmjera ovog javnozdravstvenog problema.

### Ispitanici i metode

Ispitanici su bili studenti sestristva Medicinskog fakulteta u Puli. Anonimnim upitnikom analizirani su znanje i stavovi studenata o uzrocima i posljedicama pretilosti, načinima prevencije i mogućnostima liječenja. Dobiveni podaci obrađeni su metodama deskriptivne statistike i rezultati prikazani grafički.

### Rezultati

Anketiran je 101 student, 80 ženskog i 21 muškog spola. Pretilost smatra javno zdravstvenim problemom 95% anketiranih, a da je pretilost bolest i smanjuje kvalitetu života njih 99%. Prosvjetni radnici i roditelji nisu dovoljno educirani na temu pretilosti misli 81%, te da im je potrebna dodatna edukacija u cilju prevencije čak 97% ispitanih. Također, 78% ispitanih studenata smatra da je dodatna edukacija neophodna i za zdravstvene radnike. 95% studenta odgovorilo je da je zdravstveni odgoj i obrazovanje neophodan u svim vrtićima i školama. Ljekarnike je kao ključne dionike u prevenciji i liječenju pretilosti naveo zanemariv broj studenata sestristva.

### ***Zaključak***

Studenti su dobro upoznati s javnozdravstvenim značajem pretilosti u društvu, imaju dostatno znanje o pretilosti, ali prehrambene i životne navike studenata nisu na zadovoljavajućoj razini. Odgoj i obrazovanje za zdravlje i podizanje zdravstvene pismenosti od vrtićke dobi na dalje preduvjet je uspješne prevencije bolesti i promocije zdravlja pri čemu zanemarivi broj studenata vidi ulogu ljekarnika u tom procesu, pa je potrebno uložiti dodatne napore u cilju povećanja povjerenja javnosti u kompetencije ljekarnika za prevenciju i liječenje pretilosti. Kompleksnost pretilosti zahtijeva multidisciplinarni pristup i u prevenciji i liječenju, a dostupnost i kompetencije ljekarnika predstavljaju značajan preduvjet koji ljekarnike čini važnim dionikom u sveobuhvatnim programima prevencije i liječenja pretilosti.

## STUDIJA UTJECAJA NA PRORAČUN USLUGE UPRAVLJANJA FARMAKOTERAPIJOM U PACIJENATA S KARDIOVASKULARNIM BOLESTIMA I ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIP 2

STRGAČIĆ MARIJA <sup>1</sup>, Brajković Andrea <sup>1</sup>, Mucalo Iva <sup>1</sup>, Bobinac Ana <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Rijeci, Ekonomski fakultet, Centar za ekonomiku zdravstva i farmakoekonomiku, Rijeka, Hrvatska

PS-10

### Uvod rada

Kontinuirani trend porasta incidencije i prevalencije kroničnih bolesti te posljedične povećane potrošnje lijekova dovodi do velikih opterećenja na ograničene zdravstvene financijske resurse. Istraživanja su pokazala kako usluga upravljanja farmakoterapijom (engl. Comprehensive Medication Management (CMM) services), koju pružaju ljekarnici u suradnji s liječnicima obiteljske medicine i ostalim zdravstvenim radnicima, može odgovoriti na spomenuti problem promicanjem racionalne primjene lijekova (poboljšanjem propisivanja lijekova te smanjenjem često nepotrebne i štetne primjene lijekova) te posljedičnim poboljšanjem kliničkih ishoda, smanjenjem komplikacija i poboljšanjem kvalitete života pacijenata.

### Svrha rada

Veći broj istraživanja provedenih u SAD-u i u ostatku svijeta gdje je CMM usluga zaživjela nedvojbeno potvrđuje kako je CMM usluga učinkovit pristup u rješavanju terapijskih problema, poboljšanju kliničkih ishoda, smanjenju troškova te poboljšanju iskustava pacijenata i zdravstvenih radnika. U siječnju 2018., počela se provoditi i u Hrvatskoj, kao pilot projekt u sklopu Farmakoterapijskog savjetovišta u Domu zdravlja Zagreb – Centar. Kako bi pilot projekt postao stvarnost te usluga dostigla svoj pun potencijal proširivši se i u druga klinička okruženja, kao jedan od važnih preduvjeta provedena je studija utjecaja na proračun iz perspektive potencijalnog platitelja Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO).

### Metode

Identificirani su i izračunati ukupni troškovi i uštede povezani s uvođenjem CMM usluge u Hrvatskoj tijekom trogodišnjeg razdoblja kod pacijenata s hipertenzijom te barem jednom kardiovaskularnom i/ili šećernom bolesti tipa 2 koji koriste pet ili više lijekova

dnevno. Ukupni direktni troškovi uključivali su trošak obuke i naknade za rad ljekarnika te povišenja doze i/ili uvođenja dodatnih lijekova u terapiju, što je prema rezultatima pilot studije najčešća provedena intervencija. Ukupne uštede koje se očekuju kao posljedica uvođenja CMM usluge temeljile su se na relevantnim literaturnim podacima o smanjenju stope korištenja zdravstvenih usluga i učestalosti neželjenih kliničkih događaja te posljedičnom smanjenju njihovog troška. Utjecaj na proračun HZZO-a određen je kao razlika između ukupnih direktnih troškova i ukupnih očekivanih ušteda.

### **Rezultati**

Procjenjuje se kako bi ukupni direktni troškovi u razdoblju od tri godine iznosili €7.849.962, dok bi godišnji trošak po pacijentu iznosio €57. S druge strane, ukupna trogodišnja ušteda iznosila bi €7.787.766. Konačno, uvođenje CMM usluge u Hrvatskoj dovelo bi do ukupnog utjecaja na proračun HZZO-a od €92.869 u razdoblju od tri godine, dok bi inkrementalni trošak iznosio €0,67 po pacijentu.

### **Zaključak**

S obzirom na minimalni financijski utjecaj CMM usluge na proračun HZZO-a i s druge strane, njenu veliku kliničku vrijednost u rješavanju neodgovarajućeg upravljanja farmakoterapijom i neracionalne primjene lijekova, uvođenje ove usluge u hrvatski zdravstveni sustav bila bi nesumnjivo učinkovita i isplativa investicija. S vremenom, dugoročne uštede povezane s poboljšanjem kliničkih ishoda premašile bi početno povećanje troškova uslijed povećanja doze i/ili uvođenja dodatnih lijekova u terapiju.

### **Literatura**

1. Cipolle R, Strand L, Morley P. Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services. Third Edition. New York: McGraw Hill; 2012.
2. Australian Medical Association. Analysis of non-dispensing pharmacists in general practice clinics [Internet]. Canberra: Deloitte Access Economics; 2015 [cited 2021 Sep 23]. Available from: [https://ama.com.au/sites/default/files/documents/DAE\\_Report.pdf](https://ama.com.au/sites/default/files/documents/DAE_Report.pdf)
3. Ramalho de Oliveira D, Brummel A, Miller D. Medication Therapy Management: 10 Years of Experience in a Large Integrated Health Care System. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2010;16(3):185-95.
4. Brajković A, Mučalo I, Vidović T, Nascimento M, Balenović A, Protrka I, et al. Implementation of medication management services at the primary healthcare level – a pilot study. *Acta Pharmaceutica*. 2019;69(4):585-606.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104.

## UTJECAJ USLUGE UPRAVLJANJA FARMAKOTERAPIJOM NA KVALITETU ŽIVOTA POVEZANU SA ZDRAVLJEM U STARIJIM PACIJENATA S KARDIOVASKULARNIM BOLESTIMA

Bićanić Lucija Ana <sup>1</sup>, BEGONJA ANĐELA <sup>1</sup>, Brajković Andrea <sup>1</sup>, Mucalo Iva <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

PS-11

### Uvod rada

Usluga upravljanja farmakoterapijom (engl. Comprehensive Medication Management services) pripada najnovijem smjeru razvoja ljekarničke struke. Prilikom pružanja spomenute usluge ljekarnici u suradnji s liječnicima obiteljske medicine i pacijentima sudjeluju u optimizaciji terapije s ciljem poboljšanja kliničkih ishoda i kvalitete života samog pacijenta.

### Svrha rada

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utjecaj usluge upravljanja farmakoterapijom na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pacijenata starije životne dobi s postojećim kardiovaskularnim bolestima.

### Metode

+

Ovo istraživanje dizajnirano je kao prospektivno intervencijsko s jednogodišnjim praćenjem pacijenata, a provedeno je u sklopu Farmakoterapijskog savjetovališta u Domu zdravlja Zagreb-Centar. U ispitivanje je bilo uključeno 65 osoba starosti od 65 do 80 godina s dijagnozom hipertenzije i još jednom ili više kardiovaskularnih bolesti. Kvaliteta života vezana uz zdravlje pacijenata procijenjena je EQ-5D-5L upitnikom u dvije vremenske točke, po prvom dolasku u Farmakoterapijsko savjetovalište te nakon godine dana, a analiza rezultata upitnika izvršena je pomoću Wilcoxon signed rank testa. EQ-5D-5L upitnik je deskriptivni instrument koji obuhvaća pet dimenzija (pokretljivost, skrb o sebi, uobičajene aktivnosti, bol, tjeskoba) te vizualnu analognu skalu (VAS) za ocjenu zdravlja pacijenata.

### **Rezultati**

Nakon pružanja usluge upravljanja farmakoterapijom došlo je do statistički značajnog poboljšanja u dvije dimenzije, "skrb o sebi" ( $p=0,011$ ) i "uobičajene aktivnosti" ( $p=0,003$ ), dok u ostalim dimenzijama (pokretljivost, bol, tjeskoba), kao ni u VAS skali nije došlo do značajnih promjena.

### **Zaključak**

Analizom EQ-5D-5L upitnika pokazano je da je usluga upravljanja farmakoterapijom pozitivno utjecala na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pacijenata starije životne dobi s postojećim kardiovaskularnim bolestima budući da je u dvije kategorije došlo do statistički značajnog poboljšanja, dok u ostale tri nije pokazana značajna promjena. Isto se djelomično može objasniti činjenicom da se istraživanje provodilo tijekom COVID-19 pandemije koja je značajno utjecala na psihičko zdravlje osoba starije životne dobi koji su pak zbog očuvanja svog tjelesnoga zdravlja izbjegavali susrete s obitelji i prijateljima. Društvena izolacija sa svrhom izbjegavanja zaraze utjecala je najviše na tjeskobu i potištenost, što je sastavni dio EQ-5D-5L upitnika. Činjenica da se kvaliteta života u preostale tri kategorije za vrijeme pandemije nije pogoršala smatra se pozitivnim ishodom, no studiju je potrebno ponoviti na većem broju ispitanika kroz duže vremensko razdoblje što će rezultirati pouzdanijim rezultatima i preciznijom procjenom utjecaja ove usluge na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u osoba starije životne dobi.

### **Literatura**

1. Batóg P, Rencz F, Péntek M, Gulácsi L, Filipiak K, Prevolnik Rupel V et al. EQ-5D studies in cardiovascular diseases in eight Central and Eastern European countries: a systematic review of the literature. *Kardiologia Polska*. 2018;76(5):860-870.
2. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides>
3. Siette J, Dodds L, Seaman K, Wuthrich V, Johnco C, Earl J, Dawes, Westbrook J, The impact of COVID-19 on the quality of life of older adults receiving community-based aged care. *Australas J Ageing*, 2021, 40(1), 84-89.



## STAVOVI LJEKARNIKA O CIJEPLJENJU U JAVNIM LJEKARNAMA KAO TEMELJ IMPLEMENTACIJE LJEKARNIČKE USLUGE

BELEC DORA <sup>1,2</sup>, Ortner Hadžiabdić Maja <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> ZU Ljekarna Marušić, Javna Ljekarna, Zagreb, Hrvatska

PS-12

### Uvod rada

Cijepljenje je jedno od velikih postignuća medicine, farmacije i zdravstva prošlog stoljeća. Zahvaljujući cijepljenju mnoge bolesti su eradicirane, a drugima je pak smanjena prevalencija ili težina oblika zaraze uz povećanje kvalitete života.

Virus gripe jedan je od problema s kojim se nosi zdravstveni sustav u svim zemljama, a posebno u onima sa smanjenom procijepljenošću. Procjenjuje se da godišnje od 3 do 5 milijuna ljudi oboli od težeg oblika bolesti, a od 290 do 650 tisuća osoba ne preživi ovu bolest. U posebnom riziku od obolijevanja su osobe starije od 65 godina te kronični bolesnici. Ovaj problem su prepoznali ljekarnici u Europi i svijetu te su počeli provoditi cijepljenje u javnim ljekarnama što se odrazilo pozitivnim rezultatima. Portugal je od početka cijepljenja 2007. godine potrošio oko 40 % godišnjih zaliha cjepiva upravo u ljekarnama. U Kanadi je cijepljenjem u ljekarnama procijepljenost dramatično narasla. U Irskoj se od prve godine cijepljenja u ljekarnama protiv gripe do danas utrošilo više od četvrtine milijuna doza. Svaka šesta osoba koja se cijepila u ljekarni nikada ranije nije primila sezonsko cjepivo protiv gripe čime je povećana procijepljenost, a 99 % tih pacijenata izrazilo je želju za ponovnim cijepljenjem dogodine na istom mjestu. U Hrvatskoj je uloga ljekarnika ograničena na savjetovanje i edukaciju pacijenata o cijepljenju. Unazad tri godine projektom Hrvatske ljekarničke komore (HLJK) „Cijepljenje u ljekarnama“ pacijente se upoznao s mogućnosti provođenju ove usluge u javnoj ljekarni. Da bi uslugu mogli provoditi ljekarnici potrebna je sveobuhvatna pravna i administrativna priprema.

### Svrha rada

Cilj ovog istraživačkog rada je utvrditi stavove ljekarnika na području Republike Hrvatske o potencijalnoj implementaciji cijepljenja u ljekarne kao proširenju zdravstvene usluge u javnim ljekarnama te moguće izazove koje ova promjena može donijeti. Ispitana je i procjena vrijednosti ove ljekarničke usluge od strane ljekarnika. Rezultati ovog istraživanja mogu utjecati na kvalitetu implementacije cijepljenja u javne ljekarne.

## **Metode**

Istraživanje je dizajnirano kao presječna studija u koju su bili uključeni ljekarnici zaposleni u javnim ljekarnama. Istraživanje i prikupljanje podataka trajalo je od 14. svibnja do 23. srpnja 2021. godine. U istraživanje je bilo uključeno 358 ljekarnika što čini oko 12,8 % od ukupnog broja ljekarnika zaposlenih u javnim ljekarnama prema podacima Hrvatskog Farmaceutskog društva (HFD-a). Istraživanje je odobreno odlukom Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta. Upitnik za ljekarnike je izrađen u svrhu ovog istraživanja prema stručnoj literaturi i smjernicama za izradu upitnika.

Ispitanici su svoje stavove anonimno izrazili Likertovom skalom pridruženoj svakoj izjavi (1-5; pri čemu 1 znači potpuno neslaganje, a 5 potpuno slaganje).

Za statističku obradu podataka korišten je program IBM SPSS Statistics, verzija 26.0. Vrijednost  $p < 0,05$  smatrana je statistički značajnom.

## **Rezultati**

U istraživanju je sudjelovalo 362 magistara farmacije, od čega 86,7 % žena i 13,3 % muškaraca. Medijan dob ispitanika iznosio je 36,0 [16,0] godina. Ispitanici imaju medijalno 10,0 [16,0] godina radnog staža u ljekarni. Većina (89 %) ima završeni diplomski studij farmacije, a preostali udio neki oblik poslijediplomskog usavršavanja.

Općeniti stavovi ljekarnika o cijepljenju su generalno pozitivni temeljem većinske medijalne vrijednosti 5,0 odgovora što je u skladu s očekivanim.

U drugom dijelu upitnika ispitani su stavovi ljekarnika o cijepljenju sezonskim cjepivima u ljekarni kada bi ta usluga bila dostupna. Oko polovine (55 %) ispitanika smatra da je cijepljenje zdravstvena usluga koja bi trebala biti dostupna pacijentima u javnoj ljekarni te se tamo i provoditi. Također smatraju da bi ljekarnici završenom edukacijom trebali ostvariti pravo na licencu za cijepljenje pacijenata (82,6 %) koju bi bilo potrebno periodički obnavljati (94,7 %). Smatraju i natpolovičnom većinom (55,3 %) da bi za provođenje ove usluge trebali biti dodatno plaćeni. Četvrtina ispitanika (24,6 %) stava su da ne bi cijepili ni uz edukaciju, a 15,2 % je neodlučnih. Čak gotovo polovina ispitanika (47,5 %) smatra da u ljekarničke kompetencije spada savjetovanje o cijepljenju, ali ne i provedba cijepljenja. Više od 90 % ispitanika smatra da bi trebali biti dodatno plaćeni za provođenje cijepljenja. Ljekarnici smatraju da bi cijepljenje imalo benefita za njih, ali i za ljekarnu i to u vidu povećanja prihoda ljekarne (56,7 %), broja pacijenata u ljekarni (64,4 %), ugleda i statusa struke u društvu (56,3 %) te da bi imalo koristi za zdravstveni sustav (74,9 %).

Statističkom analizom nisu utvrđene korelacije u odgovorima sa sociodemografskim podacima.

Potom su ispitani stavovi ljekarnika o procesu provedbe cijepljenja u ljekarni. Dvotrećinski su se složili o potrebnom vremenu za cijepljenje po pacijentu i ono iznosi od 5 do 15 minuta. Značajnih 85,0 % ispitanika smatra da je potrebno naplatiti uslugu cijepljenja u ljekarnama te većina smatra da bi to trebao platiti HZZO. Na pitanje o procjeni cijene usluge dobivena je medijalna vrijednost od 50 kuna. 95 % ispitanika procijenila je vrijednost ove usluge od 20 do 70 kuna.

### **Zaključak**

Rezultati daju uvid u nehomogenost stavova kod ispitanika. S jedne strane ljekarnici pozitivnijim odgovorima pozdravljaju ovu ideju, ali ima i onih koji nisu otvoreni prema uvođenju nove ljekarničke usluge u javne ljekarne. Stoga, ne smijemo zanemariti četvrtinu ispitanika koji ne bi pristali na cijepljenje ni uz prethodnu edukaciju te gotovo polovinu koja smatra da cijepljenje ne spada u ljekarničke kompetencije. Onima koji su spremni provoditi cijepljenje potrebno je prije implementacije osigurati sveobuhvatnu pripremu i edukaciju uz pripadajućui licencu koja bi se periodički obnavljala. Usluga cijepljenja u ljekarnama treba biti ispravno vrednovana i naplaćena kako bi bila održiva. Svima je potrebno pristupiti na transparentan način te dijalogom unutar struke donijeti ispravne odluke s ciljem dobrobiti i sigurnosti za pacijenta.

### **Literatura**

1. Iuliano AD. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: A modelling study. *The Lancet*. 2018;391(10127):1285–300.
2. Barbosa CM. Serviços farmacêuticos nas farmácia comunitárias Portuguesas - Vacinação e administração de medicamentos injectáveis. III Jornada Nacional sobre Servicios Profesionales servicio de vacunación en farmacia comunitaria, Valencia, 2015
3. Pharmacy Services Report 1 - Canadian Pharmacists Association [Internet]. [citirano 14. srpnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/cpha-on-the-issues/Pharmacy%20Services%20Report%201.pdf>
4. PGEU Best Practice Paper: Communicable Diseases and Vaccination [Internet]. [citirano 07. rujna 2021.]. Dostupno na: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/04/PGEU-Best-Practice-Paper-on-Communicable-Diseases-and-Vaccination.pdf>

## **ADHERENCIJA PRI ADJUVANTNOM ENDOKRINOM LIJEČENJU ŽENA S RANIM RAKOM DOJKE U HRVATSKOJ: PRESJEČNO ISPITIVANJE**

**PAVLIČIĆ PETRIK<sup>1</sup>, Damičević Matea<sup>1</sup>, Mucalo Iva<sup>1</sup>, Dugonjić Okroša Ana<sup>2</sup>, Tajana Silovski<sup>3</sup>, Natalija Dedić Plavetić<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED, Odjel za odobravanje lijekova, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Klinika za onkologiju Kliničkog bolničko centra Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, Hrvatska

PS-13

### **Uvod rada**

Rak dojke je najčešće dijagnosticirana zloćudna bolest i vodeći maligni uzrok smrti u žena. Oko 70% karcinoma dojke je hormonski ovisno uz karakterističnu ekspresiju estrogenskih (ER) i/ili progesteronskih (PR) receptora u tkivu tumora. Stoga je većini pacijentica s tumorom dojke nakon akutnog liječenja indicirano adjuvantno endokrino liječenje (AEL), koje čine tamoksifen i aromatazni inhibitori (AI) anastrozol, letrozol i eksemestan. Adherencija je od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) definirana kao stupanj ili mjera u kojoj se ponašanje bolesnika, uključujući uzimanja propisanih lijekova, prehrane i životnih navika, podudara s preporukama propisivača lijekova. Suboptimalnom ili niskom adherencijom smatra se primjena propisane terapije u manje od 80% slučajeva. Suboptimalna adherencija povećava vjerojatnost recidiva tumora i rizik od smrtnosti za 49% uz dodatne troškove liječenja. Rizik od smrtnosti je povećan za 26% uslijed preranog prekida terapije.

### **Svrha rada**

Cilj ovog istraživanja je istražiti adherenciju pri AEL validiranim instrumentima u obliku anonimnih upitnika. S obzirom na dostupne podatke o suboptimalnoj adherenciji pri AEL u Europi, jasno je da postoji potreba za istraživanjem razine adherencije i u Republici Hrvatskoj (RH), što do sad nije bilo istraženo.

## Metode

U presječno istraživanje uključene su punoljetne žene koje su bolovale od hormonski ovisnog raka dojke stadija 0-III prema klasifikaciji Američke udruge za rak. Iz istraživanja su isključene žene s uznapredovalim (metastatskim) rakom dojke stadija IV, pacijentice koje su bolovale od psihotičnih poremećaja ili nisu bile u stanju samostalno odlučivati.

Istraživanje je provedeno u razdoblju od srpnja do prosinca 2021. u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb gdje su ispitanice uz informirani pristanak ispunile anonimne upitnike uz pomoć istraživača. Istraživanje su odobrila etička povjerenstva KBC-a Zagreb i Farmaceutsko- biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Prvi dio upitnika činila su pitanja vezana uz sociodemografske podatke ispitanica. U drugom dijelu upitnika je za procjenu adherencije pacijentica pri AEL korištena modificirana verzija skale MARS-5 (*engl. Medication adherence Reporting Scale*) koja uključuje pet tvrdnji Likertovog tipa o uzimanju lijekova koje su bodovane prema ljestvici od pet stupnjeva (odgovor 'uvijek' nosi 1 bod, a odgovor 'nikada' nosi 5 bodova). Prema rezultatima MARS-5 upitnika ispitanice su podijeljene u 4 skupine; skupinu adherentnih pacijentica i tri skupine neadherentnih (nenamjerno neadherentne, namjerno neadherentne te one koje su istovremeno namjerno i nenamjerno neadherentne). Adherencijom se smatra uzimanje svih indiciranih doza lijeka.

Prikupljeni podaci su obrađeni i prikazani deskriptivnom statistikom i postotnom vrijednošću u programu Microsoft Office Excel 2016.

## Rezultati

U istraživanju su sudjelovale 353 ispitanice, a 343 (97,0%) ih je u potpunosti odgovorilo na upitnik. Većina ispitanica je udana ili u izvanbračnoj zajednici (69,9%) te zaposlena na puno radno vrijeme (44,9%) sa završenom srednjom stručnom spremom (45,1%). Tamoksifen je najčešće korišten lijek (40,7%) u odnosu na ostale (letrozol 27,4%, anastrozol 24,8%, eksemestan 5,0%).

Od 334 ispitanice, nešto više od polovice ispitanica (55,2%) je bilo visoko adherentno (uzimanje svih indiciranih doza lijeka). 26,5% ispitanica je bilo nenamjerno neadherentno, dok je namjerno neadherentnih ispitanica bilo tek 5,0%. Skupini namjerno i nenamjerno neadherentnih ispitanica pripadalo je 13,3%. Od 138 ispitanica na terapiji tamoksifenom adherentno je bilo 37,7%, nenamjerno neadherentno 36,9%, a namjerno neadherentnih ispitanica tek 5,8%, dok je skupini namjerno i nenamjerno neadherentnih pripadalo 19,6% ispitanica. Od 194 ispitanica na aromataznim inhibitorima adherentnih je bilo 69,0% ispitanica, nenamjerno neadherentnih 19,1%, a namjerno neadherentnih 2,6%. Skupini namjerno i nenamjerno neadherentnih pripadalo je 9,3% ispitanica.

## **Zaključak**

Rezultati istraživanja ukazuju na suboptimalnu adherenciju pri AEL pacijentica s ranim rakom dojke u RH. Dobiveni podaci jasno ukazuju na potrebu za provođenjem ciljanih intervencija koje bi rezultirale poboljšanjem ponajprije nenamjerne adherencije.

## **Literatura**

1. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. Preuzeto s: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> (pristupljeno 24. travnja 2022.)
2. European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020. Preuzeto s: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> (pristupljeno: 24. travnja 2022.)
3. Hagen K, Aas T, Kvaløy J, Sjøland H, Lindb R. Corrigendum to “Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: A 5-year prospective study” [The Breast, 44, April 2019, 52–58]. The Breast. 2019;45:118.
4. Burstein H, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz T, Davidson N, Gelmon K et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:423-38.
5. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol 2019;30:1194-220.
6. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Heal 2008;11:44-7
7. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershnerbaum A, Tsai WY, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8769 early-stage breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2010;28:4120-8
8. McCowan C, Wang S, Thompson AM, Makubate B, Petrie DJ. The value of high adherence to tamoxifen with breast cancer: a community-based cohort study. Br J Cancer 2013;109:1172-80

## UTJECAJ USLUGE UPRAVLJANJA FARMAKOTERAPIJOM NA UTILIZACIJU ZDRAVSTVENE SKRBI U PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI S KARDIOVASKULARNIM OBOLJENJIMA

BEGONJA ANĐELA <sup>1</sup>, Bičanić Lucija Ana <sup>1</sup>, Brajković Andrea <sup>1</sup>, Mucalo Iva <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

PS-14

### Uvod rada

Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju veliko financijsko opterećenje zdravstvenim sustavima današnjice te su, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, uzrok čak 17,9 milijuna smrtnih slučajeva godišnje. Većina pacijenata koja boluje od KVB ima više medicinskih indikacija koje liječi mnogobrojnom terapijom, a njihov složen terapijski režim povećava rizik pojavnosti terapijskih problema i posljedično nepovoljnih kliničkih ishoda i neuspjeha u liječenju. Gore navedeno objašnjava uzrok tolike potrošnje sredstava na zbrinjavanje kardiovaskularnih pacijenata, ali i ukazuje na činjenicu kako bi takvi pacijenti, a i zdravstveni sustavi, mogli imati višestruke koristi od interveniranja od strane kliničkog farmaceuta kroz implementaciju usluge upravljanja farmakoterapijom. Navedena je usluga izuzetno važna budući da smanjenjem korištenja liječnika obiteljske medicine (LOM) i specijalista, kao i smanjenjem hospitalizacija i posjeta hitnoj službi, dovodi do ušteda u zdravstvenom sustavu.

### Svrha rada

Nekoliko je studija do sada proučavalo utjecaj usluge upravljanja farmakoterapijom na utilizaciju zdravstvene skrbi pacijenata koji boluju od kardiovaskularnih bolesti, u vidu hospitalizacija, posjeta hitnoj službi i nenadanih posjeta LOM-u te su iste pokazale trend pozitivnog učinka na učestalost hospitalizacija i posjeta hitnoj službi. Osim nedostatka dokaza o utjecaju usluge UFT na posjete LOM-u ili specijalistima, navedene studije nisu proučavale osobe starije životne dobi. Stoga je cilj ovog istraživanja bio utvrditi utjecaj usluge upravljanja farmakoterapijom na učestalost hospitalizacija, posjeta hitnoj službi te nenadanih posjeta LOM-u, odnosno utilizaciju zdravstvene skrbi na razini primarne zdravstvene zaštite, u pacijenata starije životne dobi koji boluju od kardiovaskularnih bolesti.

## **Metode**

Studija je dizajnirana kao prospektivno, prije i poslije-intervencijsko istraživanje s jednogodišnjim kontroliranim praćenjem pacijenata, a provodila se u sklopu Doma zdravlja Zagreb – Centar (DZZC). U ispitivanju je sudjelovalo 65 pacijenata kojima je bila pružena usluga upravljanja farmakoterapijom (intervencijska skupina) te 68 pacijenata koji su primili standardnu zdravstvenu skrb (kontrolna skupina). Pacijenti koji su pristali sudjelovati u istraživanju potpisali su informirani pristanik što je bio preduvjet za sudjelovanje u studiji. Uključujući kriteriji su bili: a) pacijenti u dobi od 65 do 80 godina, b) pacijenti s hipertenzijom i jednom ili više kardiovaskularnih bolesti koja uključuje: ishemijsku bolest srca, perifernu arterijsku bolest, značajno suženje koronarnih arterija ili karotida, preboljeli infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom, koronarnu revaskularizaciju, moždani udar, tranzitorni ishemični atak, zatajenje srca ili atrijsku fibrilaciju. Za sve bolesnike prikupljeni su opsežni sociodemografski podatci te podatci o povijesti bolesti, medikacijskoj povijesti, životnim navikama, a tijekom jednogodišnjeg razdoblja praćenja prikupljeni su podatci o broju i razlozima hospitalizacija, posjeta hitnoj službi te nenadanih posjeta liječniku obiteljske medicine.

## **Rezultati**

Vjerojatnost hospitalizacija bila je 3,35 puta veća u kontrolnoj nego u intervencijskoj skupini, a vjerojatnost nenadanih posjeta LOM-u 2,34 [IM1] puta veća u kontrolnoj u odnosu na intervencijsku skupinu. Iako je učestalost posjeta hitnoj službi u intervencijskoj skupini bila 1,43 puta manja nego u kontrolnoj skupini, statistički značajna razlika nije pronađena. Razlozi korištenja usluga zdravstvene skrbi bili su raznoliki, a važno je naglasiti razliku u broju i udjelu hospitalizacija uzrokovanih akutnim pogoršanjima kardiovaskularnih bolesti i pretragama/zahvatima kardiovaskularnog sustava. Navedenih je hospitalizacija u kontrolnoj skupini bilo 68,4%, dok ih je u intervencijskoj skupini bilo svega 16,67%.

## **Zaključak**

Usluga upravljanja farmakoterapijom povoljno utječe na utilizaciju zdravstvene skrbi u populaciji kardiovaskularnih pacijenata starije životne dobi na razini primarne zdravstvene zaštite. Iz navedenog proizlazi da je potrebno provoditi daljnja istraživanja s ciljem ispitivanja utjecaja ove usluge na utilizaciju, a posljedično i na troškove zdravstvenih sustava.



### Literatura

1. Bunting BA, Smith BH, Sutherland SE. The Asheville project: clinical and economic outcomes of a community-based long-term medication therapy management program for hypertension and dyslipidemia. *J Am Pharm Assoc*, 2008, 48(1), 23-31.
2. Obreli-Neto P, Marusic S, Guidoni C, Baldoni A, Renovato R, Pilger D, Cuman R, Pereira L. Economic evaluation of a pharmaceutical care program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health care: a 36-month randomized controlled clinical trial. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(1), 66-75.
3. Ofori-Asenso R, Agyeman A. Irrational use of medicines—a summary of key concepts. *Pharm*, 2016, 4(4), 35.
4. Roughead EE, Barratt JD, Ramsay E, et al. The effectiveness of collaborative medicine reviews in delaying time to next hospitalization for patients with heart failure in the practice setting. Results of a cohort study. *Circ Heart Fail*, 2009, 2, 424-8.
5. Wittayanukorn S, Westrick S, Hansen R, Billor N, Braxton-Lloyd K, Fox B, Garza K. Evaluation of medication therapy management services for patients with cardiovascular disease in a self-insured employer health plan. *J Manag Care Spec Pharm*, 2013, 19(5), 385-395.
6. World Health Organization. Noncommunicable diseases key facts, 2018, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>, pristupljeno 1. 3. 2021.

## **DOŽIVLJAJ VLASTITOG ZDRAVLJA KOD PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI: REZULTATI PROJEKTA EUROAGEISM PROVEDENOG U JAVNIM LJEKARNAMA**

**KUMMER INGRID <sup>1</sup>, Držaić Margita <sup>2,11</sup>, Ortner Hadžiabdić Maja <sup>2</sup>, Bužančić Iva <sup>2,11</sup>, Marušić Maja <sup>3</sup>, Butković Daniela <sup>4</sup>, Kolarić Marko <sup>5</sup>, Jurinić Hrvoje <sup>6</sup>, Matković Marina <sup>7</sup>, Brečević Lea <sup>2</sup>, Buršić Tea <sup>2</sup>, Falamić Slaven <sup>8</sup>, Bošković Andrea <sup>2</sup>, Kranželić Matea <sup>9</sup>, Brkić Jovana <sup>1</sup>, Fialová Daniela <sup>1,10</sup>**

<sup>1</sup> *Karlovo Sveučilište, Farmaceutski fakultet u Hradec Králové-u, Zavod za socijalnu i kliničku farmaciju, Hradec Králové, Češka, Czech Republic*

<sup>2</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska*

<sup>3</sup> *Ljekarna Sonja Grbac Stublić, Javna Ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

<sup>4</sup> *Ljekarne Lijek Đakovo, Javna Ljekarna, Đakovo, Hrvatska*

<sup>5</sup> *Ljekarne Poljak- Radnić, Javna Ljekarna, Sibirj, Hrvatska*

<sup>6</sup> *Ljekarne Šibalić, Javna Ljekarna, Vinkovci, Hrvatska*

<sup>7</sup> *ZU Ljekarna Pablo, Javna Ljekarna, Rijeka, Hrvatska*

<sup>8</sup> *Ljekarna Branka Marušić, Javna Ljekarna, Donji Miholjac, Hrvatska*

<sup>9</sup> *ZU Ljekarne Švaljek, Javna Ljekarna, Bedekovčina, Hrvatska*

<sup>10</sup> *Karlovo sveučilište, Prvi medicinski fakultet, Prag, Czech Republic*

<sup>11</sup> *Gradska Ljekarna Zagreb, Javna Ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

**PS-15**

### **Uvod rada**

Demografsko starenje stanovništva spada među najznačajnije trendove posljednjih nekoliko desetljeća i čini veliki javnozdravstveni izazov. U svrhu poboljšanja kvalitete života starijih osoba, važno je istražiti njihove poglede na zdravlje i doživljaj vlastitog zdravlja uključujući i čimbenike koji mogu utjecati na njega, posebice one povezane s terapijom lijekovima.

### **Svrha rada**

Svrha rada bila je utvrditi čimbenike rizika (sociodemografske čimbenike, čimbenike povezane s bolestima i korištenjem lijekova) koji utječu na doživljaj vlastitog zdravlja kod funkcionalno nezavisnih starijih pacijenata.

## Metode

Istraživanje je provedeno u javnim ljekarnama na području Grada Zagreba, Slavonije i Istre u sklopu projekta Horizon 2020 *EuroAgeism*. U istraživanje su uključeni ispitanici koju su zadovoljili uključne kriterije (dob  $\geq 65$  godina te propisan barem jedan lijek na recept). Ispitanici su dobrovoljno potpisali informirani pristanak prije početka istraživanja. Podaci su prikupljeni korištenjem strukturiranog, standardiziranog upitnika koji je razvijen za potrebe projekta *EuroAgeism*. U analizi dobivenih rezultata korištene su deskriptivne i interferencijalne statističke metode,  $p < 0.05$  smatran je statistički značajnim.

## Rezultati

U istraživanje je uključen 391 ispitanik. Prosječna dob ispitanika bila je  $74,3 \pm 6.6$  godina, a 64,4% je bilo ženskog spola. Ispitanici su najčešće bolovali od hipertenzije (75,5%), displipidemije (47,9%), oštećenog vida (41,4%), problema sa spavanjem (33,5%) i šećerne bolesti tip 2 (25,3%). Simptome žgaravice imalo je 30,3%, dok su simptomi noćnog mokrenja bili prisutni kod 29,9% ispitanika. Također ispitanici su iskusili simptome vrtoglavice (28,3%), nestabilnog hoda (26,7%) i kratkoće daha (20,1%). Od ukupnog broja ispitanika 50,5% svoje zdravlje je doživjelo kao dobro ili vrlo dobro, 38,7% kao umjereno dobro, dok je 10,8% ispitanika vlastito zdravlje okarakteriziralo kao loše ili vrlo loše. Lošiji doživljaj vlastitog zdravlja imali su pacijenti stariji od 85 godina ( $r = -0,183$ ,  $p < 0,005$ ), oni kojima je propisana politerapija ( $\geq 5$  istodobno korištenih lijekova, 63,9%) ( $r = -0,244$ ,  $p < 0,005$ ) te pacijenti koji nisu adherentni prema propisanoj terapiji ( $r = 0,200$ ,  $p < 0,005$ ). Ispitanici koji su patili od simptoma vrtoglavice ( $r = -0,270$ ,  $p < 0,005$ ), edema zglobova ( $r = -0,238$ ,  $p < 0,005$ ), kratkoće daha ( $r = -0,228$ ,  $p < 0,005$ ) i nestabilnog hoda ( $r = -0,313$ ,  $p < 0,005$ ) također su svoje zdravlje doživljavali lošijim.

## Zaključak

Među čimbenicima koji su povezani s bolesnikovim doživljajem vlastitog zdravlja utvrđeni su i oni koji se odnose na terapiju lijekovima - neadherencija i politerapija.

Potrebno je ustanoviti uzročno-posljedične veze u ovim odnosima te pronaći načine/ modele kojima bi se poboljšao doživljaj vlastitog zdravlja u starijih bolesnika.

Ovo istraživanje dobilo je potporu projekta *EuroAgeism H2020 ESR 7*

## **RACIONALNOST UPORABE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE U BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI - PROCJENA POTREBE ZA DEPRESKRICIJOM**

**MUHASILOVIĆ DELALIĆ LAMIA**<sup>1</sup>, **Kummer Ingrid**<sup>2</sup>, **Držaić Margita**<sup>3,4</sup>, **Ortner Hadžiabdić Maja**<sup>3</sup>, **Bužančić Iva**<sup>3,4</sup>, **Brkić Jovana**<sup>2</sup>, **Fialová Daniela**<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> *Pliva Hrvatska d.o.o., Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Karlovo Sveučilište, Farmaceutski fakultet u Hradec Králové-u, Zavod za socijalnu i kliničku farmaciju, Hradec Kralove, Czech Republic*

<sup>3</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska*

<sup>4</sup> *Gradska ljekarna Zagreb, Javna ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

<sup>5</sup> *Karlovo Sveučilište, Prvi medicinski fakultet, Prag, Czech Republic*

**PS-16**

### **Uvod rada**

Inhibitori protonske pumpe (IPP) indicirani su za liječenje ulkusne bolesti želuca i dvanaesnika, u eradikacijskoj terapiji infekcije bakterijom *Helicobacter pylori*, za liječenje i prevenciju refluksnog ezofagitisa i kod Zollinger-Ellisonovog sindroma. Također, koriste se u liječenju lezija sluznice uzrokovanih primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAR) kao i za prevenciju lezija kod rizičnih skupina bolesnika. Iako se IPP smatraju sigurnim lijekovima, koje bolesnici dobro podnose, dostupni su podaci o mogućim nuspojavama (kronična bolest bubrega, demencija, lomovi, infekcija bakterijom *Clostridium difficile*, nedostatak mikronutrijenata, i dr.) koje bolesnici mogu iskusiti prilikom dugotrajnog uzimanja IPP-a. Rezultati istraživanja o nuspojavama IPP-a ukazuju da IPP treba uzimati samo kada su indicirani, u najmanjoj učinkovitoj dozi, kroz najkraće moguće trajanje. Depreskripcija je planirani i kontrolirani proces smanjivanja doze ili ukidanja lijeka u terapiji koji bi potencijalno mogao biti štetan po pacijentovo zdravlje ili ako upotreba određenog lijeka bolesniku više ne koristi. Cilj depreskripcije je smanjiti financijsko opterećenje (pacijenta, zdravstvenog sustava) i štetnosti, uz održavanje ili poboljšanje kvalitete života. Pacijenti starije životne dobi često boluju od više kroničnih bolesti te im je propisano više lijekova. Stariji pacijenti su pod većim rizikom od razvoja nuspojava lijekova, pri čemu korištenje velikog broja lijekova može povećati taj rizik, stoga je za tu skupinu bolesnika od velike važnosti prekinuti korištenje lijekova od kojih bolesnici nemaju više koristi.

## Svrha rada

Cilj ovog istraživanja je procijeniti racionalnost korištenja IPP-a kod bolesnika starije životne dobi te pomoću kriterija sastavljenih prema smjernicama Depreskripcija inhibitora protonske pumpe (Canadian family physician) odrediti udio bolesnika kojima bi depreskripcija IPP-a koristila.

## Metode

Istraživanje je provedeno kao neintervencijsko, opservacijsko istraživanje, a dio je većeg istraživanja koje se provodi u više europskih zemlja u sklopu projekta Horizon 2020 *EuroAgeism*. Istraživanje je provedeno na uzorku od 391 bolesnika starije životne dobi ( $\geq 65$  godina), na području grada Zagreba, Istre i Slavonije. Podaci su prikupljeni u javnim ljekarnama, od ožujka 2019. do ožujka 2020. pomoću upitnika razvijenog za potrebe projekta *EuroAgeism*. Na temelju smjernica za depreskripciju IPP-a (Depreskripcija inhibitora protonske pumpe, Canadian family physician) korišteno je pet kriterija prema kojima se odlučivalo o potrebi za depreskripcijom IPP-a kod bolesnika koji u terapiji imaju propisan IPP.

A) ne postoji indikacija za korištenje IPP-a

B) indikacija je prisutna u bolesnikovoj anamnezi, ali ne uključuje dugotrajno korištenje IPP-a te je trenutno trajanje terapije predugo

C) navedena indikacija za IPP je gastroprotekcija, ali ne postoji jasna potreba za njom

D) smanjenje doze u slučaju korištenja više doze IPP-a nego što je preporučeno za gastroprotekciju zbog korištenja nestereoidnih antireumatika (NSAR-a)

+ E) prekid konstantnog korištenja IPP-a i korištenje po potrebi uz NSA

## Rezultati

U ispitivanju je sudjelovao ukupno 391 ispitanik (143 muškarca i 248 žena). Prosječna dob ispitanika je 74,33 (SD=10,65) godine, a u terapiji imaju prosječno 5,85 (SD 3,15) lijekova. IPP koriste 122 (31,2%) ispitanika, dok je pantoprazol najčešće je korišten lijek. Ispitanici su u prosjeku IPP koristili 5 (SD 4,84) godina. Rezultati ovog istraživanja ukazuju da kod 20,5% ispitanika koji koriste IPP postoji potreba za depreskripcijom. Najviše ispitanika koristili su IPP, iako prema korištenom kriteriju „navedena indikacija za IPP je gastroprotekcija, ali ne postoji jasna potreba za njom“, te „indikacija je prisutna u bolesnikovoj anamnezi, ali ne uključuje dugotrajno korištenje IPP-a, te je trenutno trajanje terapije predugo“.

### **Zaključak**

Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu za racionalnijim korištenjem IPP-a kod pacijenata starije životne dobi te pokazuju kojim bi bolesnicima depreskripcija koristila. Korištene smjernice i kriteriji koji definiraju potrebu za depreskripcijom mogu pridonijeti racionalizaciji uporabe IPP-a.

### **Literatura**

1. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017;153(1):35-48.
2. Farrell B, Pottie K, Thompson W i sur. Deprescribing proton pump inhibitors. *Can Fam Physician* 2017;63(5):354-364.
3. Liacos M, Page AT, Etherton-Ber C. Deprescribing in older people. *Aust Prescr* 2020;43(4):114-120.

## UČESTALOST PADOVA I ČIMBENICI POVEZANI S PADOVIMA U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

DE LAI ELEONORA <sup>1</sup>, Paar Elizabeta <sup>1</sup>, Ortner Hadžiabdić Maja <sup>1</sup>, Držaić Margita <sup>1</sup>,  
<sup>2</sup>, Bužančić Iva <sup>1,2</sup>, Kummer Ingrid <sup>3</sup>, Brkić Jovana <sup>3</sup>, Fialová Daniela <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Gradska ljekarna Zagreb, Grad Zagreb, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Karlovo sveučilište, Farmaceutski fakultet u Hradec Králové-u, Zavod za socijalnu i kliničku farmaciju, Czech Republic

<sup>4</sup> Karlovo sveučilište, Prvi medicinski fakultet, Prag, Czech Republic

PS-17

### Uvod rada

Padovi i prijelomi značajni su uzroci morbiditeta i mortaliteta u osoba starije životne dobi. Otprilike svaka četvrta starija osoba padne svake godine, pri čemu 20 – 30% pretrpi umjerene do teške ozljede. Pad je definiran kao neočekivan događaj u kojemu osoba ostane nepokretno ležati na tlu ili nekoj drugoj čvrstoj podlozi. Značajan razlog bolničkog prijema svih dobnih skupina predstavljaju padovi i ozljede uzrokovane padovima i snažni su prediktivni čimbenik smještaja u starački dom bolesnika starije životne dobi. Mogućnosti za potpuni oporavak nakon teške ozljede uzrokovane padom su niske. Uočeno je preko 400 rizičnih čimbenika koji mogu dovesti do pada, pri čemu su najvažniji problemi mobilnosti i korištenje lijekova koji povećavaju rizik od pada (engl. *fall-risk increasing drugs*, FRIDs). Identifikacija čimbenika rizika za padove mogla bi dovesti do razvoja preventivnih strategija s ciljem poboljšanja kvalitete života, smanjenja prijevremene smrtnosti i zdravstvenih troškova.

### Svrha rada

Svrha rada bila je utvrditi učestalost padova u osoba starije životne dobi, te istražiti čimbenike koji su povezani s padovima u ispitivanoj populaciji.

### Metode

Opservacijsko istraživanje obuhvatilo je 164 starije osobe u dobi od 65 godina i više, koje imaju u kroničnoj terapiji propisan barem jedan lijek. Ispitivanje je provedeno u javnim ljekarnama na području grada Zagreba, Zagrebačke i Varaždinske županije, u

razdoblju od lipnja 2019. do svibnja 2021. godine. Provedbu istraživanja odobrilo je Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada (PEER) Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Podatci o ispitanicima prikupljeni su ispunjavanjem upitnika, razvijenog za potrebe istraživanja *EuroAgeism*. Upitnik je preveden na hrvatski jezik metodom dvostrukog prijevoda te prilagođen nakon pilotiranja na manjem uzorku ispitanika. Dijelovi upitnika korišteni u ovom istraživanju su: sociodemografske karakteristike (dob i spol), procjena sindroma krhkosti (eng. *frailty*), klinički podaci (simptomi, dijagnoze i terapija) i padovi (jesu li bili prisutni i kada). Analiza FRID-ova učinjena je upotrebom STOPPFall (*Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk*) alata. Skupine lijekova uključene u ovo istraživanje su: antikolinergici, diuretici, alfa-blokatori (korišteni kao antihipertenzivi), opiodi, antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, benzodiazepini i benzodiazepinima-slični lijekovi. Za svakog ispitanika određen je ukupan broj FRID-ova koji čini zbroj svih propisanih lijekova iz gore navedenih skupina. Za prikaz rezultata i statističku obradu podataka korišteni su računalni programi Microsoft Excel, Microsoft office (Microsoft, SAD), Canva (Canva Pty Ltd, Australija) i IBM SPSS verzija 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp., 2011). Statističko testiranje provedeno je na razini značajnosti od 95% odnosno razlika se smatrala statistički značajnom ukoliko je p-vrijednost bila manja od 0,05 ( $\alpha = 0,05$ ).

### **Rezultati**

Od ukupno 164 ispitanika, veći udio čini ženski spol (63%). Prosječna dob ispitanika iznosila je  $74,8 \pm 7,0$  godine, raspon dobi 65-92 godine. U svrhu analiza ispitanici su bili podijeljeni u tri dobne skupine: rana starost (65 –74), srednja starost (75 – 84) i duboka starost (85 i više godina). Ispitanici su najčešće bolovali od hipertenzije (71,7%), oštećenog vida (51,2%) i dislipidemije (48,2%), a najčešće su imali simptome nikturije (34,3%), žgaravice (31,9%) i nestabilnog hoda (30,1%). Pri procjeni krhkosti, 109 (66,5%) ispitanika procijenjeno je da nije krhko, 54 (32,9%) kao krhko te jedan ispitanik (0,6%) kao ozbiljno krhak. Padovi su bili zabilježeni kod 102 (62,2%) ispitanika, a 48 (29,3%) ispitanika prošle godine palo je jedan ili više puta. Padovi su uočeni kod 71 (68,3%) žene i 31 (51,7%) muškarca, a pad u posljednjih 12 mjeseci navelo je 34 (32,7%) žena i 14 (23,3%) muškaraca. Kao uzroke padova ispitanici su naveli poskliznuće (22 ispitanika), spotaknuće (11 ispitanika), nesmotrenost (10 ispitanika) i gubitak ravnoteže (8 ispitanika), dok 18 ispitanika nije znalo navesti uzrok pada. Primjena FRID-ova bila je zabilježena kod 115 (70,1%) ispitanika pri čemu je jedan FRID u terapiji imalo 58 (35,4%) ispitanika. Istražena je povezanost između padova u posljednjih 12 mjeseci i pojedinih karakteristika ispitanika (spol, dob, prisutnost FRID-ova u terapiji i prisutnosti sindroma krhkosti). Nađena je statistički značajna povezanost između padova i FRID-ova u terapiji ( $p=0,047$ ) te sindroma krhkosti ( $p=0,004$ ), dok povezanost s dobi ( $p=0,289$ )



i spolom ( $p=0,205$ ) nije uočena. Ispitanici koji su imali FRID-ove u terapiji i kod kojih je bio prisutan sindrom krhkosti češće su iskusili pad u posljednjih 12 mjeseci.

### **Zaključak**

Dobiveni rezultati ukazuju da su osobe koje su u posljednjih 12 mjeseci iskusile pad imale veći broj FRID-ova u terapiji, kao i da je broj padova bio veći u krhkih bolesnika. Istraživanje ukazuje na potrebu praćenja i utjecaja na čimbenike koji mogu dovesti do padova osoba starije životne dobi. Uočena je potreba za racionalnijom primjenom FRID-ova u starijih osoba te provođenje daljnjih istraživanja usmjerenih na praćenje čimbenika rizika koji mogu dovesti do padova u osoba starije životne dobi. U buduća istraživanja trebalo bi uključiti različite alate i veći broj ispitanika u različitim okruženjima.

### **Literatura**

1. Lozano-Ortega, G. i ostali (2021) „Fall/Fracture-Related Healthcare Costs and Their Association with Cumulative Anticholinergic Burden in People with Overactive Bladder“, *Pharmacoeconomics - Open*, 5(1), str. 45–55.
2. Sternberg, S. A., Rochon, P. A. i Gurwitz, J. H. (2021) „Focusing on medications that increase the risk of falls in older adults“, *European Geriatric Medicine*, (0123456789), str. 2–3.
3. Schiek, S. i ostali (2019) „Fall-risk-increasing adverse reactions—is there value in easily accessible drug information? A case-control study“, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(6), str. 849–857.
4. Neutel, C. I., Perry, S. i Maxwell, C. (2002) „Medication use and risk of falls“, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 11(2), str. 97–104.
5. Bolding, D. J. i Corman, E. (2019) „Falls in the Geriatric Patient“, *Clinics in Geriatric Medicine*, 35(1), str. 115–126.
6. van Poelgeest, E. P. i ostali (2021) „Depression, antidepressants and fall risk: therapeutic dilemmas—a clinical review“, *European Geriatric Medicine*, 12(3), str. 585–596.
7. Seppala, L. J. i ostali (2020) „STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs“, *Age and Ageing*, str. 1–11.

## **USKLAĐENOST PAKIRANJA ANTIBIOTIKA I SMJERNICA ZA LIJEČENJE PROSTATITISA**

Ivan Jerković<sup>1</sup>, Ana Šešelja Perišin<sup>2</sup>, Josipa Bukić<sup>2</sup>, Dario Leskur<sup>2</sup>, Joško Božić<sup>3</sup>, Marko Kumrić<sup>3</sup>, Darko Modun<sup>2</sup>, Doris Rušić<sup>2</sup>

*<sup>1</sup> Klinički bolnički centar Split, Katedra za unutarnje bolesti, Split, Hrvatska*

*<sup>2</sup> Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra za farmaciju, Split, Hrvatska*

*<sup>3</sup> Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra za patofiziologiju, Split, Hrvatska*

**PS-18**

### **Uvod rada**

Mikrobna rezistencija prepoznata je kao jedan od vodećih javnozdravstvenih problema od strane Svjetske zdravstvene organizacije. Neracionalno korištenje mikrobnih lijekova jedan je od čimbenika koji utječe na pojavnost rezistencije.

### **Svrha rada**

Cilj ovog istraživanja je analizirati jesu li registrirana pakiranja antibiotika u skladu s nacionalnim smjernicama za liječenje prostatitisa s obzirom na količinu jedinica lijekova.

### **Metode**

hrvatske, britanske (NICE), australske, španjolske i slovenske nacionalne smjernice analizirane su u ovome istraživanju.

### **Rezultati**

Usporedba smjernica za liječenje s registriranim pakiranjima lijekova rezultirala je uočenom usklađenosti samo za pakiranja lijekova registriranih u Velikoj Britaniji sa smjernicama NICE gdje je moguća čak i podjela jediničnih doza pakiranja. Zanimljivo je da su se pri usporedbi pakiranja lijekova registriranih u Velikoj Britaniji s liječenjem predloženim u nacionalnim smjernicama Hrvatske, Italije, Španjolske, Australije, SAD-a i Slovenije gotovo savršeno podudarali. U drugim istraživanim zemljama registrirana pakiranja lijekova – analiza nacionalnih smjernica pokazala je neusklađenost u 25 – 100 % preporuka (Italija, odnosno Slovenija).

### **Zaključak**

Neusklađenost između registriranog pakiranja lijekova koje se izdaje pacijentu i smjernica za liječenje može rezultirati viškom jedinica antimikrobnih sredstava koje pacijent može zloupotrijebiti u budućnosti ili može postati samo nepotreban otpad, koji dodatno promiče antimikrobnu rezistenciju. Veća usklađenost registriranih pakiranja lijekova antimikrobnih sredstava sa smjericama za liječenje može smanjiti stope zlouporabe antimikrobnih sredstava.

## **POJAVNOST I KLINIČKI ZNAČAJ POTENCIJALNIH INTERAKCIJA PSIHOLEPTIKA I ANTIDEPRESIVA**

**VLAK I. <sup>1</sup>, Samardžić I. <sup>1</sup>, Marinović I. <sup>1</sup>, Bačić Vrca V. <sup>1,2</sup>**

*<sup>1</sup> Klinička bolnica Dubrava, Centralna bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

*<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska*

**PS-19**

### **Uvod**

Mentalno zdravlje važan je segment očuvanja ukupnog zdravlja pojedinca i društva. Primjena farmakoterapije koja se koristi u svrhu liječenja duševnih bolesti i poremećaja je u porastu. Psihopleptici i antidepresivi jedni su od češće propisanih lijekova općenito. Raširena primjena ovih lijekova i kronicitet njihova uzimanja, sklonosti njihova ulaska u interakcije te porast drugih kroničnih bolesti koje zahtijevaju farmakoterapiju izlaže pacijente značajnom riziku od nastanka interakcija lijekova. Nema puno podataka o riziku od interakcija lijekova kod pacijenata na terapiji psihoplepticima i antidepresivima u Republici Hrvatskoj.

### **Svrha rada**

Ovim istraživanjem dobio se uvid u pojavnost i klinički značaj potencijalnih interakcija psihopleptika i antidepresiva. Prikazana je učestalost interakcija promatranih psihofarmaka prema kliničkoj značajnosti. Također, identificirane su razlike u izloženosti interakcijama psihopleptika i antidepresiva s obzirom na dob pacijenta te najčešći interaktanti. Identificirana je i učestalost propisivanja pojedinih lijekova iz ovih skupina te najčešće indikacije za primjenu. Dobiveni rezultati ukazuju na mogućnosti optimizacije farmakoterapije s krajnjim ciljem povećanja sigurnosti pacijenta.

### **Metode**

U retrospektivnu studiju bila su uključena 492 izvanbolnička pacijenta koji u terapiji imaju propisano minimalno dva systemska lijeka od kojih je barem jedan iz promatranih skupina (antipsihotika - N05A, anksiolitika - N05B, hipnotika i sedativa - N05C i antidepresiva - N06A) iz deset javnih ljekarni na području Republike Hrvatske. Analiza se vršila temeljem farmakoterapijskih kartica pacijenata, a za obradu interakcija koristio se program Lexicomp UptoDate koji interakcije kategorizira u 5 skupina prema kliničkoj značajnosti (A, B, C, D i X). Interakcije C, D i X smatraju se klinički značajnim te

su samo one uzete u analizu. Osjetljivost Lexicompa je 97 %, a specifičnost 90 %. U obradi podataka koristili su se programi Python 3.7 i paketi Pandas, NumPy i SciPy. Kao mjere središnje tendencije koristio se prosjek. Kategorijski podatci prikazani su kao apsolutni i relativni broj (postotak). Razlika između broja propisanih lijekova kod osoba starijih od 65 i osoba mlađih od 65, razlika između broja propisanih psihofarmaka kod osoba starijih od 65 i osoba mlađih od 65 te razlika između broja interakcija kod osoba starijih od 65 i osoba mlađih od 65 godina ispitivala se nezavisnim t-testom. Provedeni testovi smatrali su se statistički značajnim ukoliko je  $p < 0,05$ .

### **Rezultati**

U istraživanje su bila uključena 492 pacijenta, a prosječna dob iznosila je 67,73 godina. Prosječan broj promatranih psihofarmaka iznosio je 1,64 po pacijentu, a broj lijekova ostalih ATK skupina 4,65. Ukupno je zabilježeno 97 lijekova iz ATK skupine N05A, 383 iz skupine N05B te 121 lijek iz skupine N05C. Iz skupine N06A bilo je prisutno 146 lijekova. Nije bilo značajne razlike u prosječnom broju promatranih psihofarmaka po pacijentu u mlađih i starijih od 65 godina (1,76 vs. 1,57) dok je značajna razlika postojala između paralelno propisanih drugih lijekova (3,49 vs. 5,38). Sveukupno je utvrđeno 2285 potencijalnih klinički značajnih interakcija od čega je 1088 utvrđeno s promatranim psihofarmacima. U interakcijama s promatranim psihofarmacima najviše interakcija je bilo stupnja značajnosti C - 64,9 %, zatim 32,2 % interakcija stupnja značajnosti D te 2,9 % interakcija stupnja značajnosti X. Prosječan broj interakcija psihofarmaka po pacijentu iznosio je 2,21.

Najučestalija interakcija kliničke značajnosti C bila je diazepam - promazin (N=14) dok je interakcija diazepam - tramadol (N=40) bila najučestalija među D interakcijama. Promazin - furosemid bila je najučestalija X interakcija (N=9). Najčešća moguća posljedica utvrđenih interakcija bila je povećan rizik od depresije središnjeg živčanog sustava.

Utvrđena je značajna razlika u prosječnom broju klinički značajnih interakcija između pacijenata mlađe i starije životne dobi (3,85 vs 5,14). Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosječnom broju interakcija psihofarmaka između pacijenata mlađih od 65 i pacijenata starijih od 65 (2,37 vs 2,11). Utvrđena je statistički značajna razlika u prosječnom broju klinički značajnih interakcija ostalih lijekova između pacijenata mlađe i starije životne dobi (1,48 vs 3,03).

Najčešći psihofarmak u C interakcijama bio je diazepam (N=126), u D interakcijama zolpidem (N=120) te u X interakcijama promazin (N=15).

Najčešće propisivani lijek iz skupine antipsihotika bio je promazin (N=30), iz skupine anksiolitika diazepam (N=150), iz skupine hipnotika i sedativa zolpidem (N=87), a iz

skupine antidepresiva escitalopram (N=37). Pet najčešćih indikacija za propisivanje ovih skupina lijekova su drugi anksiozni poremećaji, F41 (N=82), neorganski poremećaji spavanja, F51 (N=74), mješovit anksiozni i depresijski poremećaj, F41.2 (N=64), depresija, F32 (N=58) i drugi mentalni poremećaji uzrokovani oštećenjem i disfunkcijom mozga te tjelesnom bolešću, F06 (N=44).

### **Zaključak**

Nije utvrđena statistički značajna razlika između broja propisanih psihofarmaka kao ni u broju interakcija psihofarmaka kod mlađih i starijih pacijenata. Od promatranih psihofarmaka benzodiazepini su najčešće utvrđeni u potencijalnim klinički značajnim interakcijama. Iako su pacijenti stariji od 65 godina više izloženi riziku od interakcija lijekova zbog brojnih komorbiditeta i fizioloških promjena, utvrđena visoka pojavnost i klinički značaj interakcija u ovom istraživanju ukazuje na važnost problematike i kod pacijenata mlađe životne dobi. Racionalnijom primjenom benzodiazepina značajno se može umanjiti rizik od nastanka interakcija lijekova s psiholepticima i antidepresivima.

## INTERAKCIJE LIJEKOVA KOD PACIJENATA OBOLJELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

BIŠKIĆ MAJA <sup>1</sup>, Samardžić Ivana <sup>1</sup>, Marinović Ivana <sup>1</sup>, Bačić Vrca Vesna <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Dubrava, Centralna bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Centar za primijenjenu farmaciju, Zagreb, Hrvatska

PS-20

### Uvod

Šećerna bolest jedan je od najznačajnijih javnozdravstvenih problema suvremenog društva s vrlo visokom prevalencijom i uzlaznim trendom u broju oboljelih posebice u razvijenim zemljama. U CroDiab registru sveukupno je u 2020. bilo registrirano 310.212 osoba sa šećernom bolešću, a procjenjuje se da je taj broj i veći. Ranija istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj tek 60 % oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu tako da se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih blizu 500.000. Za regulaciju šećerne bolesti često se koristi više od jednog antidijabetika. Uz šećernu bolest često su pridružene dijagnoze hipertenzije, dislipidemije i depresije koje također nerijetko zahtijevaju primjenu više od jednog lijeka.

### Svrha rada

Utvrditi potencijalne klinički značajne interakcije lijekova kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 na uzorku farmakoterapija iz javnih ljekarni.

### Metode

Retrospektivno analizirana je farmakoterapija za 273 pacijenta oboljela od šećerne bolesti tipa 2 (MKB E11), na uzorku iz javnih ljekarni. Sveukupno je u istraživanje uključeno 16 javnih ljekarni iz Republike Hrvatske. Uključeni su pacijenti stariji od 18 godina. Pacijenti starije životne dobi smatrani su oni pacijenti koji imaju 65 i više godina. Za analizu interakcija korišten je program *Lexicomp UptoDate*. Interakcije su kategorizirane u pet grupa prema kliničkoj značajnosti: A (interakcija nema kliničke značajnosti), B (intervencija nije potrebna, nema dovoljno podataka), C (potreban je pojačan nadzor, intervencija prema potrebi), D (nužna je intervencija u terapiju) i X (kontraindicirana primjena). U analizu su uključene interakcije kategorije C, D i X kliničke značajnosti. Dobiveni podaci su kategorizirani prema navedenim skupinama antidijabetika i prema dobi (stariji ili mlađi od 65 godina). Istraživanje je obuhvatilo

sljedeće skupine antidijabetika: bigvanide, tiazoliddindione, inhibitore alfa-glukozidaze, derivate sulfonilureje i glinide, inhibitore enzima dipeptil-peptidaze 4, analoge glukagonu sličnog peptida 1, inhibitore suprijenosnika natrija i glukoze 2, inzuline i analoge, te ostale antidijabetike.

### **Rezultati**

U istraživanje je bilo uključeno 273 pacijenta oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Prosječna dob pacijenata je 69,7 godina, od kojih je 68,1 % bilo starije od 65 godina. Uključeni pacijenti su u prosjeku imali 6,6 propisanih lijekova, te 1,7 antidijabetika.

Utvrđeno je sveukupno interakcija 1487, od toga je 785 potencijalnih klinički značajnih interakcija uključivalo antidijabetike. Najviše interakcija antidijabetika, 503, utvrđene su kod pacijenata starije životne dobi. Utvrđene interakcije antidijabetika su bile stupnja značajnosti C i D. Najzastupljenije interakcije antidijabetika su bile stupnja značajnosti C (91,2%). Najčešća interakcija kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 je bila između gliklazida i metformina (C), dok je najčešća D interakcija utvrđena između vildagliptina i gliklazida. Najčešća C interakcija koja nije uključivala antidijabetik bila je indapamid-perindopril, dok je najčešća D bila amlodipin-simvastatin. Utvrđeno je 10 različitih parova X interakcija koje nisu uključivale antidijabetike. Najčešći lijek u X interakcijama bio je promazin (4 od 10 X interakcija).

### **Zaključak**

Pacijenti oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 najčešće su izloženi interakcijama između samih antidijabetika koje za posljedicu imaju povećan rizik od nastanka hipoglikemije, što je od osobitog značaja za pacijente starije životne dobi. Interakcije koje nisu uključivale antidijabetike su lijekovi iz C ATK skupine (lijekovi s s djelovanjem na srce i krvožilje). Interakcije stupnja značajnosti X nisu utvrđene s antidijabeticima. Optimizirana farmakoterapija šećerne bolesti treba razmotriti rizik od interakcija lijekova kako bi se odgodile potencijalne komplikacije farmakoterapije i razvoj drugih komorbiditeta.



## ANALIZA POTROŠNJE BENZODIAZEPINA U LJEKARNI KRAPINSKO-ZAGORSKE ŽUPANIJE U RAZDOBLJU 2016. - 2019.

ŠPOLJAR J.<sup>1</sup>, Bach Rojecky L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ljekarna Krapinsko-zagorske županije, Javna Ljekarna, Zabok, Hrvatska

<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmakologiju, Zagreb, Hrvatska

PS-21

### Uvod

Benzodiazepini su najpopularniji i najčešće propisivani anksiolitici te su ujedno i jedna od najpropisivanijih skupina lijekova uopće. Ubrajaju se u lijekove s najširim indikacijskim područjem i masovnom potrošnjom mimo liječničkih preporuka. Ako se primjenjuju racionalno korisni su i učinkoviti. Budući da se primjenjuju u gotovo svim granama medicine, nužno je poznavanje načela njihove racionalne primjene.

### Cilj istraživanja

Cilj ovog rada je analizirati potrošnju benzodiazepina u Ljekarni Krapinsko-zagorske županije kroz razoblje od 2016. do 2019. godine u svrhu podizanja svijesti o racionalnoj primjeni ovih lijekova.

### Ispitanici i metode

Retrospektivno istraživanje o potrošnji benzodiazepina provedeno je u Ljekarni Krapinsko-zagorske županije. Za potrebe istraživanja korišteni su podaci iz računalnog sustava Ljekarne. Analiza potrošnje temeljila se na broju pojedinačnih pakiranja svakog ispitivanog lijeka izdanog u ustanovi i njihovom broju izdanih na privatni recept, dok su za analizu indikacija za propisivanje benzodiazepina korištene MKB-10 šifre navedene na receptima. MKB-10 šifre su uspoređene s indikacijama koje su navedene u Uputi o lijeku svakog pojedinog benzodiazepina.

### Rezultati

Ovim istraživanjem utvrđeno je da se u promatranom razdoblju broj kutija benzodiazepina izdanih u Ljekarni Krapinsko-zagorske županije prosječno godišnje smanjivao za 548,8 kutija ili 1,37%. Udio izdanih benzodiazepina u ukupnom broju izdanih lijekova smanjio se s početnih 8,93% 2016. godine do 8,66% 2019. godine

uz prosječni godišnji pad od 0,78%. Poredak benzodiazepina po zastupljenosti u istraživanom razdoblju slijedi onaj na nacionalnoj razini, kako slijedi: diazepam (32,61%), alprazolam (28,95%), oksazepam (7,72%), lorazepam (7,12%), nitrazepam (3,45%), bromazepam (3,36%), klonazepam (2,99%), flurazepam (0,59%), midazolam (0,19%) te zolpidem (13,02%). Udio benzodiazepina izdan na privatni recept padao je od 7,16% 2016. do 5,80% 2019. godine. U promatranom razdoblju navedeni udio se prosječno svake godine smanjivao za 0,37%. Udio neodobrenih indikacija za svaki lijek prema sažetku opisa svojstava lijeka: bromazepam 10,37%, alprazolom 21,48%, zolpidem 37,16%, nitrazepam 42,39%, oksazepam 47,79%, diazepam 49,19%, lorazepam 61,22% te klonazepam 96,81%.

### **Zaključak**

Dok prema izvještajima Agencije za lijekove i medicinske proizvode potrošnja benzodiazepina na nacionalnoj razini bilježi stabilan godišnji rast, rezultati provedenog istraživanja pokazuju kako se u promatranom razdoblju u Ljekarni Krapinsko-zagorske županije broj izdanih pojedinačnih pakiranja benzodiazepina, njihov udio u ukupnom broju izdanih lijekova kao i udio benzodiazepina izdan na privatni recept smanjivao. Omjeri između odobrenih i neodobrenih indikacija nisu zadovoljavajući. Rezultati ovog istraživanja mogli bi doprinijeti podizanju svijesti o racionalnoj primjeni benzodiazepina. Iako se radi o malom uzorku od četiri ljekarne iz iste županije, slična istraživanja mogu se provesti na nacionalnoj razini kako bi se pokrenulo pitanje racionaliziranja propisivanja benzodiazepina, kao i rješavanje problema povezanih s izdavanjem lijekova na privatni recept. U racionalnoj upotrebi benzodiazepina iznimno je važna uloga farmaceuta.

## POTROŠNJA VISOKIH DOZA STATINA KOD PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U REPUBLICI HRVATSKOJ U RAZDOBLJU 2005. - 2015. GODINE

Grgurević J.<sup>3</sup>, GRGUREVIĆ D.<sup>1</sup>, Marinović I.<sup>2,1</sup>, Samardžić I.<sup>1,2</sup>, Marušić S.<sup>4,2</sup>, Turčić P.<sup>2</sup>, Bačić Vrca V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Dubrava, Centralna bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Stomatološka poliklinika Zagreb, Odjel za oralnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska

<sup>4</sup> Klinička bolnica Dubrava, Zavod za endokrinologiju, Zagreb, Hrvatska

PS-22

### Uvod

Rizik od nastanka nuspojava statina povećava se s dobi pacijenta. U osoba starije životne dobi, prisutan je niz strukturnih i fizioloških promjena, poput smanjenja udjela mišićne mase, slabljenja funkcije bubrega i jetre, zbog kojih dolazi do specifičnih promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova. Dodatni rizični faktori za osobe starije životne dobi uključuju brojne komorbiditete i politerapiju. Stoga, pacijenti starije životne dobi na terapiji visokim dozama statina predstavljaju najosjetljiviju populaciju za nastanak i razvoj nuspojava statina.

### Cilj istraživanja

Utvrditi broj pacijenata starije životne dobi na terapiji visokim dozama statina u razdoblju od 01.01.2005 do 31.12. 2015. godine u Republici Hrvatskoj.

### Metode

Provedeno je retrospektivna istraživanje o potrošnji statina kod pacijenata starije životne dobi u razdoblju 01.01.2005 - 31.12.2015. U istraživanju su korišteni podaci HZZO-a (Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje) koje pokriva više od 96% ukupne populacije Republike Hrvatske. U istraživanje su analizirani svi statini registrirani u Republici Hrvatskoj u razdoblju 2005. - 2015. godine. Za razdoblje 2005.-2015. od Odjela za informatiku HZZO-a dobiveni su podaci o: ukupnom broju osiguranika, ukupnom broju osiguranika na terapiji statinima, ukupnom broju osiguranika na višim dozama statina. Podaci su podijeljeni po dobnim skupinama (0-65 god i ≥ 65 godina) i spolu. Analizirane su sljedeći statini u visokim dozama: simvastatin 40mg, rosuvastatin

40mg, atorvastatin 40mg, 60mg i 80mg, fluvastatin 80mg. Izračunata je godišnja potrošnja za svaku vrstu statina te je prikazana brojem definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan.

### **Rezultati**

Potrošnja svih statina porasla je za 194%, dok je potrošnja visokih doza statina u bolesnika starije životne dobi porasla za 658,4% u razdoblju od 2005. do 2015. Broj pacijenata na terapiji statinima raste: broj svih pacijenata na terapiji statinima porastao je za 58%, broj pacijenata starijih od 65 godina na terapiji statinima za 87%, a broj pacijenata starijih od 65 na visokim dozama statina za 326%. Ukupno 60% svih bolesnika starije životne dobi koji su primali visoke doze statina bile su žene. Najčešće korišteni statini u visokim dozama kod bolesnika starije životne dobi bili su atorvastatin i simvastatin.

### **Zaključak**

U Hrvatskoj potrošnja statina raste. U razdoblju od 2005. do 2015. godine potrošnja svih statina u Hrvatskoj je utrostručena. Najveći porast potrošnje utvrđen je kod pacijenata starije životne dobi koji su bili na terapiji visokim dozama statina zbog čega postoji visoki rizik od razvoja nuspojava statina. Žene dominiraju u svim skupinama pacijenata na terapiji statinima, koje bi mogle biti pod povećanim rizikom od nuspojava.

## INTERAKCIJE STATINA U VISOKIM DOZAMA SA OSTALIM LIJEKOVIMA U RAZDOBLJU 2005. – 2015.

GRGUREVIĆ D.<sup>1</sup>, Grgurević J.<sup>4</sup>, Marinović I.<sup>1,2</sup>, Samardžić I.<sup>1,2</sup>, Marušić S.<sup>2,3</sup>, Bačić Vrca V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Dubrava, Centralna bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Klinička bolnica Dubrava, Zavod za endokrinologiju, dijabetes, bolesti metabolizma i kliničku farmakologiju, Zagreb, Hrvatska

<sup>4</sup> Stomatološka poliklinika Zagreb, Odjel za oralnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska

PS-23

### Uvod

Pacijenti koji koriste visoke doze statina pod povećanim su rizikom od nastanka interakcija statina. Interakcije statina najčešće za posljedicu imaju povećan rizik od nastanka nuspojava statina. Porast pacijenata na visokim dozama statina je u porastu zbog smjernica koje za postizanje ciljnih LDL-vrijednosti preporučuju primjenu statina u najvećoj mogućoj podnošljivoj dozi u primarnoj i/ili sekundarna prevenciji. Primjena statina u visokim dozama povećava rizik od interakcija i nuspojava.

### Cilj istraživanja

Utvrđiti učestalost potencijalnih klinički značajnih interakcija statina u visokim dozama, u razdoblju od 11 godina, u Republici Hrvatskoj. Utvrđene interakcije kategorizirat će se prema određenim rizičnim čimbenicima za nastanak interakcija: vrsti statina, spolu i dobi pacijenata. Cilj ovog rada je i utvrditi najčešće skupine lijekova koje sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije.

### Metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje na podacima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u vremenskom razdoblju od 01.01.2002. do 31.12.2015. Uključeni su svi osiguranici HZZO-a koji su na istovremenoj terapiji visokim dozama statina i barem jednim lijekom koji sa statinima stupa u klinički značajne interakcije. Istraživanje je uključilo sljedeće statine i doze registrirane u Republici Hrvatskoj 2005. - 2015. godine: simvastatin 40mg, rosuvastatin 40mg, atorvastatin 40mg, 60mg i 80mg, fluvastatin 80mg. Pomoću programa Lexicomp analizirane su klinički značajne interakcije statina. Interakcije su prikazane za stupnjeve C, D i X kliničke značajnosti.

### **Rezultati**

U promatranom razdoblju prosječan broj pacijenata na visokim dozama statina iznosio je 48 784 pacijenata odnosno 13,71% od ukupnog broja pacijenata na svim statinima. Od toga je 57,44% starijih pacijenata i 60,57% žena. Prosječan udio pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije statina u visokim dozama od ukupnog broja pacijenata kod kojih su zabilježene X, D, C interakcije svih statina bile su: 13,98%, 12,97% i 8,06%. Najzastupljenija X interakcija bila je između simvastatina i klaritromicina. Klaritromicin kao snažan inhibitor izoenzima CYP3A4 inhibira i funkciju P-glikoproteina-a, te stoga ima značajan utjecaj na povećanje koncentracije statina. Najzastupljenija D interakcija statina u visokim dozama bila je ona između simvastatina i amlodipina. Prema Lexicomp monografiji interakcije potrebno je dozu simvastatina ograničiti na 20mg, Najzastupljenija interakcija C stupnja bila je ona između fluvastatina u visokim dozama i varfarina. Fluvastatin kao supstrat CYP2C9 enzima može kompetitivno inhibirati metabolizam i izlučivanje varfarina čime se povećava rizik od krvarenja. Svako uvođenje ili promjena doze interaktanta zahtjeva povećano praćenje pacijenta (zbog mogućeg krvarenja) te može zahtijevati prilagodbu doze. Najčešća skupina lijekova koja sa statinima u visokim dozama ulazi u klinički značajne interakcije D stupnja bili su blokatori kalcijeva kanala. Najčešća skupina lijekova koja sa statinima u visokim dozama ulazi u klinički značajne interakcije C stupnja bili su lijekovi s djelovanjem na mehanizam zgrušavanja krvi.

### **Zaključak**

Značajan broj pacijenata na visokim dozama statina izložen je povećanom riziku od nastanka interakcija lijekova. U promatranom razdoblju prisutan je trend porasta broja pacijenata kojima je uz terapiju visokim dozama statinima propisan i izdan lijek koji sa statinima ulazi u klinički značajne interakcije. Najveći porast je bio u skupini pacijenata kod kojih su zabilježene klinički značajne interakcije statina C stupnja.

## OŠTEĆENJE BUBREŽNE FUNKCIJE I TERAPIJSKI PROBLEMI U STARIJIH OSOBA U TRANSFERU ZDRAVSTVENE SKRBI

MARINOVIĆ I.<sup>1</sup>, Samardžić I.<sup>1</sup>, Bačić Vrca V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Dubrava, Centralna bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska

PS-24

### Uvod rada

U porastu je prevalencija oštećenja bubrežne funkcije, posebice u osoba starije životne dobi s brojnim komorbiditetima. Prijelazi između različitih razina zdravstvene zaštite kritične su točke za nastanak medikacijskih pogrešaka. Najbolja moguća medikacijska povijest (BPMH) koristan je alat za sprječavanja medikacijskih pogrešaka. Važno je uzeti BPMH unutar 24 sata od prijema u bolnicu. BPMH sveobuhvatan je popis svih lijekova koje je pacijent uzimao prije prijema u bolnicu.

### Svrha rada

Utvrditi farmakoterapijske probleme s obzirom na oštećenje bubrežne funkcije pacijenata kod prijema u bolnicu.

### Metode

Na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava provedeno je opservacijsko prospektivno istraživanje u razdoblju od 15 mjeseci na 383 pacijenta starije životne dobi. Klinički farmaceut je uzimao BPMH kako bi identificirao terapijske probleme povezane s oštećenom funkcijom bubrega. Za prilagodbu doze i utvrđivanje kontraindicirane primjene lijeka s obzirom na oštećenje bubrega korišteni su podaci iz Sažetka opisa svojstava lijeka i KDIGO klasifikacije. Za procjenu brzine glomerularne filtracije GFR korištena je „CKD-epidemiology collaboration“ (CKD-EPI) jednadžba. Bolesnici u stadijima 3a, 3b, 4 i 5 prema KDIGO klasifikaciji uzeti su u analizu.

### Rezultati

Ukupno je identificirano 279 rizičnih lijekova u BPMH u bolesnika s oštećenjem bubrega; 183 lijeka koji su zahtijevali prilagodbu doze i 96 lijekova s utvrđenom kontraindiciranom primjenom s obzirom na funkciju bubrega. Od svih lijekova koji su zahtijevali prilagodbu doze s obzirom na bubrežnu funkciju bolesnika njih 47% (n=86) je imalo prilagođenu dozu, dok više od polovice lijekova (53%, n=97)

nije imalo prilagođenu dozu. Od svih bolesnika s oštećenjem bubrega, 64.7% imalo je jedan ili više neprikladno propisanih rizičnih lijekova (kontraindicirana primjena i neprilagođena doza); 32.3% bolesnika imalo je jedan ili više kontraindiciranih lijekova s obzirom na funkciju bubrega; 47.9% bolesnika imalo je neprilagođenu dozu lijeka, a 41.3% pacijenata je imalo prilagođenu dozu lijeka. Najzastupljeniji rizični lijekovi bili su: perindopril, moksonidin, metformin, rampiril.

### **Zaključak**

Primjena rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju je važan javnozdravstveni problem. Prijem je kritična točka za sigurnost pacijenata, a neidentificirani terapijski problemi mogu ugroziti tijek i ishode liječenja. BPMH je vrijedan instrument kliničkom farmaceutu u identificiranju i otklanjanju terapijskih problema povezanih s oštećenjem bubrežne funkcije te sprječava njihov daljnji transfer i cirkulaciju u zdravstvenom sustavu.

### **Literatura:**

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395, 709–733 (2020).
2. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3:1–150.
3. Radišić-Biljak V, Honović L, Matica J, Krešić B, Šimić Vojak S. Uloga laboratorijske dijagnostike u otkrivanju i klasifikaciji kronične bubrežne bolesti: nacionalne preporuke. Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM). 2017.



## ANALIZA POLITERAPIJE I POTENCIJALNO NEPRIKLADNIH LIJEKOVA U NAJBOLJOJ MOGUĆOJ MEDIKACIJSKOJ POVIJESTI U STARIJIH OSOBA ZAPRIMLJENIH U BOLNICU

MARINOVIĆ I.<sup>1</sup>, Samardžić I.<sup>1</sup>, Bačić Vrca V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Dubrava, Centralna bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska

PS-25

### Uvod rada

Zbog starenja stanovništva, veće učestalosti kroničnih bolesti, primjene više smjernica prisutan je sve veći trend u propisivanju lijekova. Transfer skrbi rizična je točka za sigurnost pacijenata, posebno za starije osobe, tijekom kojih se često javljaju problemi povezani s primjenom lijekova. Usklađivanjem farmakoterapije u transferu skrbi povećava se sigurnost pacijenta. Politerapija i potencijalno neprikladni lijekovi su istaknuti problemi u osoba starije životne dobi i važno je napraviti njihovu procjenu kroz Najbolju moguću medikacijsku povijest (BPMH).

### Svrha rada

Utvrđiti politerapiju i potencijalno neprikladne lijekove u Najboljoj mogućoj medikacijskoj povijesti u starijih osoba zaprimljenih u bolnicu

### Metode

Provedeno je opservacijsko prospektivno istraživanje u populaciji starije životne dobi u Kliničkoj bolnici Dubrava na Klinici za unutarnje bolesti. Bolnički klinički farmaceut uzeo je BPMH za svakog pacijenta unutar 24 sata od prijema. Utvrđivana je politerapija (5-9 lijekova) i prekomjerna politerapija (>10 lijekova). Za analizu PNL-ova primijenjeni su EU(7)-PIM kriteriji.

### Rezultati

Istraživanje je uključilo 383 pacijenta starije životne dobi, od kojih su 52% bile žene, prosječne dobi od 79 godina (70-80). Medijan broja receptnih lijekova u BPMH iznosio je 8 (5-11). Ukupno 50% pacijenata koristilo je 5-9 receptnih lijekova, a 31.8% pacijenata koristilo je 10 ili više lijekova. PNL-ovi temeljeni na EU(7)-PIM kriterijima pojavili su se u 80.7% (n=309) ispitanika. Prosječan broj PNL-ova po pacijentu iznosio je 1.8. Utvrđeno je 56 različitih PNL-ova. Najčešći PNL-ovi bili su pantoprazol, diazepam, tramadol i moksonidin.

### ***Zaključak***

Istraživanje je pokazalo visoku prevalenciju politerapije i potencijalno neprikladnih lijekova u BPMH na prijemu. Odrednice racionalne farmakoterapije važno je primjenjivati na svim razinama zdravstvene zaštite. Prijem u bolnicu zahtijeva detaljnu evaluaciju terapiju s kojom pacijent prelazi iz jedne u drugu razinu zdravstvene zaštite. BPMH je koristan alat za procjenu politerapije i depreskripcije PNL-ova.

### ***Literatura***

1. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71:861-875.

## IZLOŽENOST POTENCIJALNIM KLINIČKI ZNAČAJNIM INTERAKCIJAMA LIJEKOVA STARIJIH I MLAĐIH IZVANBOLNIČKIH PACIJENATA U PROPISANOJ FARMAKOTERAPIJI U REPUBLICI HRVATSKOJ

SAMARDŽIĆ I.<sup>1</sup>, Marinović I.<sup>1</sup>, Bačić Vrca V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Klinička bolnica Dubrava, Centralna bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska*

PS-26

### Uvod rada

Interakcije lijekova jedan su od najčešćih problema povezanih s primjenom lijeka. Čest su uzrok medikacijskih pogrešaka i predstavljaju važan aspekt u sigurnosti pacijenta. Interakcije lijekova mogu komplicirati tijek liječenja, uzrokovati i produljiti hospitalizaciju te utjecati na povećanje troškova u zdravstvu.

### Svrha rada

Prikazati pojavnost i razlike u klinički značajnim interakcijama lijekova u propisanoj farmakoterapiji izvanbolničkih pacijenata u Republici Hrvatskoj (RH) prema dobi.

### Metode

Istraživanje je provedeno retrospektivnom, konsekutivnom analizom propisanih farmakoterapija izvanbolničkim pacijentima u 40 randomiziranih javnih ljekarni RH prema registru ljekarni kojeg vodi Hrvatska ljekarnička komora. U analizu je uzet podjednak broj uzoraka farmakoterapija iz ruralnih i urbanih sredina Hrvatske te hrvatskih regija prema službenoj Eurostat klasifikaciji. U analizu su uzete farmakoterapije pacijenata starijih od 18 godina u kojima su se nalazila propisana minimalno dva lijeka na recept. Kategorizacija interakcija lijekova je provedena pomoću programa *Lexicomp* – analizirane su klinički značajne interakcije lijekova (stupanj C, D i X). Starijim pacijentima smatrani su pacijenti koji imaju 65 i više godina.

### Rezultati

Ukupno je uključeno 4107 pacijenata. Značajno je veći bio udio pacijenata  $\geq 65$  godina (62,8%). U starijoj populaciji je bilo statistički značajno više žena (58,1%:53,9%). Pacijenti stariji od 65 godina imali su više dijagnoza (prosječno  $3,64 \pm 1,67$  :  $2,03 \pm 1,54$ ;  $p < 0,001$ ),

više propisanih lijekova ( $5,87 \pm 2,59$  :  $4,93 \pm 2,45$ ;  $p < 0,001$ ), značajno veći ukupan broj interakcija lijekova (prosječni rang 2129,5 : 1926,5;  $p < 0,001$ ) te interakcija C kategorije (prosječni rang 2141,1 : 1906,9;  $p < 0,001$ ). Mlađi od 65 godina su imali više X interakcija lijekova (prosječni rang 2079,7 : 2038,8;  $p = 0,002$ ), dok nije utvrđena značajna razlika u pojavnosti D interakcija.

### ***Zaključak***

Pacijenti starije životne dobi su izloženi većem ukupnom broju klinički značajnih interakcija lijekova što se dominantno odnosi na interakcije nižeg stupnja značajnosti - C. Navedeno je posljedica značajno većeg broja MKB dijagnoza i izdanih lijekova u odnosu na bolesnike mlađe od 65 godina koji su statistički ipak više izloženi najozbiljnijim potencijalnim interakcijama lijekova –kategorije X.

## PRIMJENA ANALGETIKA I INTERAKCIJE LIJEKOVA

KUČA N.<sup>1</sup>, Samardžić I.<sup>2</sup>, Marinović I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mandis-pharm, Javna Ljekarna, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinička bolnica Dubrava, Centralna bolnička Ljekarna, Zagreb, Hrvatska

PS-27

### Uvod

Analgetici su jedni od najčešće propisivanih skupina lijekova. Optimalno upravljanje analgetskom terapijom maksimalizira njezinu korist, a smanjuje rizik od negativnih ishoda liječenja. Interakcije lijekova važan su aspekt optimalne primjene analgetika.

### Svrha rada

Svrha ovog rada bila je utvrditi značajke analgetske farmakoterapije i utvrditi potencijalne klinički značajne interakcije lijekova kod pacijenata kojima je u terapiji propisan analgetik.

### Metode

U analizu su uzete farmakoterapije propisane na recept pacijenata koji su u terapiji imali propisan barem jedan analgetik te minimalno još jedan lijek na recept. Analizirane su farmakoterapije pacijenata koji su imali 18 i više godina. Farmakoterapija je uzorkovana iz tri javne ljekarne iz tri različita grada Hrvatske: Zagreba, Osijeka i Rijeke. Ukupno je uzorkovano 296 farmakoterapijskih kartica od kojih je za daljnju analizu izuzeto 88 kartica onih pacijenata koji su u terapiji imali propisan barem jedan analgetik na recept. Bezreceptni analgetici nisu uzeti u analizu budući da službeni registri bezreceptnih lijekova nisu dostupni u javnim ljekarnama. Za analizu podataka korišten je program *Lexicomp* koji kategorizira interakcije u 5 stupnjeva prema kliničkoj značajnosti (A; B; C; D i X). Analizirane su samo klinički značajne interakcije C, D i X stupnja. Kod primjene lijekova koji su kategorizirani kao interakcija C stupnja potreban je pojačan nadzor pacijenta, dok je kod interakcija D stupnja nužna procjena koristi i rizika primjene te je važno razmotriti modifikaciju terapije. Primjena lijekova koji su klasificirani kao interakcija X stupnja smatra se kontraindiciranom. U analizu su uzeti opioidni i neopiodni analgetici koji su prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji (ATK) označeni kao N02A skupina za opioidne analgetike, te N02B i M01A skupine za neopiodne. Dijagnoze bolesti klasificirane su prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB).

## **Rezultati**

Najveći broj pacijenata kojima je propisan analgetik na recept pripada dobnoj skupini od 65 do 80 godina, tj. skupini osoba starije životne dobi. Prosječno je u terapiji pacijentima bilo propisano 7 lijekova, dok je pacijent prosječno imao prisutna 4 komorbiditeta prema MKB klasifikaciji bolesti. Najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija (MKB I10), a potom slijede bolesti koje se odnose na psihijatrijske poremećaje (MKB F00-F99), bolesti probavnog sustava (MKB K00-K93) i dislipidemije (MKB E78).

Kod 81,8% pacijenata uključenih u istraživanje ustanovljena je minimalno jedna potencijalna klinički značajna interakcija analgetika s drugim lijekom. Primjena kombinacije različitih analgetika zabilježena je kod 30,7% pacijenata s time da su najčešće propisane bile kombinacije neopioidnih i opioidnih analgetika. Najčešće propisan analgetik bio je tramadol (kod 34,1% pacijenata). Tramadol je propisivan u monoterapiji, u kombinaciji sa neopioidnim analgeticima ili s drugim opioidima. Od neopioidnih analgetika najčešće je korišten ibuprofen (kod 27,2% pacijenata).

Ukupno je utvrđeno 429 potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova kod uključenih pacijenata, od čega su 45,9% bile interakcije s analgetskom terapijom. Najčešći opioidni analgetik u utvrđenim interakcijama bio je tramadol, a najčešći neopioidni ibuprofen.

Opioidni analgetici većinom su utvrđeni u interakcijama s drugim lijekovima koji djeluju na živčani sustav od kojih su najčešće bili zastupljeni benzodiazepini, antipsihotici, Z-lijekovi i antihistaminici. S obzirom da navedeni lijekovi djeluju kao depresori središnjeg živčanog sustava, najčešća moguća posljedica bila je depresija središnjeg živčanog sustava. Najčešće interakcije neopioidnih analgetika utvrđene su s antihipertenzivima čije su potencijalne posljedice smanjenje antihipertenzivnog učinka antihipertenziva i povećan rizik od nefrotoksičnosti.

## **Zaključak**

Analgetici na recept najčešće se propisuju starijim pacijentima s politerapijom i komorbiditetima. Utvrđena je visoka izloženost potencijalnim interakcijama analgetika u farmakoterapiji propisanoj na recept. Važno je naglasiti da je primjena analgetika te pojavnost interakcija analgetika sigurno i veća s obzirom da su određeni neopioidni analgetici dostupni i u bezreceptnom obliku izdavanja. Važnu ulogu u sigurnoj primjeni analgetika ima javni ljekarnik budući da tijekom izdavanja farmakoterapije često ima uvid u cjelokupnu farmakoterapiju.

## TERAPIJSKI PROBLEMI VEZANI UZ PROPISIVANJE KOLISTINA U OPĆOJ BOLNICI VARAŽDIN

MEĐEŠI V.<sup>1</sup>, Palić S.<sup>1</sup>, Šincek D.<sup>1</sup>, Ptičar Canjuga M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Opća bolnica Varaždin, Bolnička ljekarna, Varaždin, Hrvatska

PS-28

### Uvod

Infekcije prouzročene multirezistentnim gram-negativnim bakterijama *A. baumannii*, *P. aeruginosa* i *K. pneumoniae* jedan su od vodećih problema moderne medicine. Liječenje infekcija multirezistentnim uzročnicima postalo je sve veći terapijski problem, iscrpljene su gotovo sve opcije liječenja. Kolistin spada u skupinu polimiksina koji se na veliko vratio u primjenu od sredine prošlog desetljeća i smatra se jednom od posljednjih terapijskih opcija za infekcije multirezistentnim uzročnicima. Zbog toga je važno sačuvati njegovu pravilnu primjenu i učinkovitost. Obzirom na nefrotoksičnost i ovisnost o koncentraciji, potrebno je korigirati dozu i interval doziranja kolistina prema bubrežnoj funkciji. Dozom zasićenja odmah se postiže terapijska koncentracija kolistina i smanjuje se rizik od neuspjeha liječenja. Kod sistemskih infekcija potrebno je primijeniti kombiniranu antimikrobnu terapiju uz kolistin. Terapijski problemi u propisivanju mogu otežavati liječenje i negativno utjecati na ishod liječenja.

### Svrha rada

Analiza terapijskih problema kod bolesnika na ciljanoj terapiji kolistinom.

### Metode

Klinički farmaceut proveo je retrospektivno opservacijsko istraživanje u Općoj bolnici Varaždin u trajanju od 2 mjeseca. Uključeni su svi pacijenti kod kojih je propisano liječenje kolistinom (KMN) prema antibiogramu. Propisana terapija pratila se tijekom cijelog liječenja. Analizirana je prilagodba doze sukladno bubrežnoj funkciji, propisivanje doze zasićenja i primjena kombinirane antimikrobne terapije kod bolesnika sa sistemskom infekcijom. Podatci za ovo istraživanje dobiveni su putem bolničkog informacijskog sustava, zahtjeva za izdavanje rezervnih antibiotika i uvidom u temperaturnu listu.

### Rezultati

U istraživanju je analizirano 18 pacijenata kod kojih je propisano liječenje kolistinom prema antibiogramu. Prema klirensu kreatinina koji je određen Cockcroft-Gaultovom formulom provjeravala se prikladnost propisane doze. Kod 9 pacijenata (50%) doza nije

bila prilagođena bubrežnoj funkciji, od kojih je 3 pacijenata (33,3%) primilo preveliku dozu, dok je ostalih 6 pacijenata (66,6%) bilo subdozirano. Udarnu dozu nije primilo 10 pacijenata (55,5%). Sistemska infekcija zabilježena je kod 12 pacijenata koji su trebali primiti kombiniranu antimikrobnu terapiju. Kombiniranu antimikrobnu terapiju primila su 2 pacijenta (18,2%), dok je kod 10 pacijenata (83,3%) ona izostala.

### **Zaključak**

Rezultati istraživanja ističu nužnost sudjelovanja kliničkog farmaceuta tijekom cijelog liječenja. Evaluacija propisivanja antibiotika važna je kako bi se smanjila neprikladna primjena lijeka i povećala učinkovitost liječenja, a posljedično tome smanjio razvoj rezistencije i vjerojatnost nuspojava.

### **Literaura**

1. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):10-39.
2. Bergen PJ, Bulman ZP, Saju S, et al. Polymyxin combinations: pharmacokinetics and pharmacodynamics for rationale use. *Pharmacotherapy*. 2015;35(1):34-42
3. Kassamali Z, Jain R, Danziger LH. An update on the arsenal for multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: polymyxin antibiotics. *Int J Infect Dis*. 2015;30:125-132
4. Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Colixin-1-milijun-IU-prasak-za-otopinu-za-injekciju-infuziju. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Colixin-1-milijun-IU-prasak-za-otopinu-za-injekciju-infuziju/11266>



## POTROŠNJA PSIHOTROPNIH LIJEKOVA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI U HERCEGOVAČKO-NERETVANSKOJ ŽUPANIJU; USPOREDBA PODATAKA IZ 2020. I 2021. GODINE

VUKOJA M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Inel-med d.o.o., Mostar*

PS-29

### Uvod

Potrošnja lijekova predstavlja rastući javnozdravstveni problem, a ispravno i redovito praćenje potrošnje lijekova jedan je od temeljnih pokazatelja zdravstvenog stanja države. Dosadašnja su istraživanja pokazala kontinuirani porast potrošnje lijekova u svijetu, a predviđanja su da će takav trend biti nastavljen i u budućnosti (1). Globalna potrošnja lijekova iznosila je 1,2 trilijuna američkih dolara, a predviđanja navode kako će troškovi globalnog farmaceutskog tržišta do 2023. godine premašiti 1,5 bilijuna američkih dolara (2). Veliki psihijatrijski poremećaji zahtijevaju dugotrajnu primjenu psihotropnih lijekova i predstavljaju značajan ekonomski teret. Globalni ukupni troškovi mentalnih bolesti u 2010. godini iznosili su 2,5 bilijuna dolara (veći od troškova raka, dijabetesa i respiratornih bolesti zajedno) i očekuje se da će taj teret porasti na 6,0 bilijuna dolara do 2030. godine. Samo u SAD-u, za više od 10 milijuna odraslih koji imaju dijagnozu ozbiljne mentalne bolesti (SMI), ukupni izravni i neizravni ekonomski teret iznosi čak 500 milijardi dolara godišnje (3,4). Vodeći se za potrebom osiguranja kvalitete zdravstvene zaštite, ali i njezine ekonomske učinkovitosti, nužna je težnja racionalnoj primjeni lijekova jer vodeći problem u zdravstvenoj politici većine država svijeta svakako je usklađivanje neprestanog porasta potrošnje lijekova s financijskim mogućnostima same države. Stoga je cilj racionalnije potrošnje lijekova sastavnica zdravstvene politike svake zemlje, a trebale bi se temeljiti na znanstvenim i stručnim medicinskim pokazateljima, kao i ekonomskim.

### Cilj

Glavni cilj ovog istraživanja je prikazati potrošnju psihotropnih lijekova na razini primarne zdravstvene zaštite Hercegovačko-neretvanske županije tijekom 2020. i 2021. godine, te ocijeniti racionalnost propisivanja na temelju podataka o financijskim pokazateljima i broju pakovanja propisanih lijekova.

### ***Materijali i metode***

Podaci o propisivanju lijekova koji djeluju na živčani sustav su dobiveni i analizirani od Zavoda zdravstvenog osiguranja Hercegovačko-neretvanske županije, koji je digitalno umrežen sa svim ordinacijama izabranih liječnika obiteljske medicine koji samostalno i/ili na temelju preporuke liječnika specijalista psihijatrije propisuju psihotropne lijekove. Retrospektivnim istraživanjem obuhvaćeni su samo elektronski recepti s podacima o lijekovima prema ATK klasifikaciji N, dijagnozi prema MKB-10 klasifikaciji, obliku, jačini, pakovanju lijeka, financijskom izvještaju i količini propisanih generika u 2020. i 2021. godini. Izračunat je broj definiranih dnevnih doza i broj DDD na 1000 stanovnika na dan za svaki pojedini lijek.

### ***Rezultati***

Lijekovi prema ATK klasifikaciji N su prema podacima Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH u 2020. godini bili na četvrtom mjestu od ukupne potrošnje lijekova s iznosom od 87.145.176,94 KM (11,74%). Ukupan broj propisanih recepata u 2020. godini bio je 199.217, a 202.933 u 2021. godini; ovo predstavlja povećanje od 3.716 recepata (1,9%). Broj pacijenata koji su koristili psihotropne lijekove se povećao sa 10.600 (15,6%) u 2020. godini na 12.696 (18,7%) u 2021. godini. Najpropisivaniji lijek u 2020. i 2021. godini bio je N05BA01 diazepam 8,76 DDD/1000/dan, odnosno 8,82 DDD/1000/dan najviše indiciran za primarnu (esencijalnu) hipertenziju I10, a slijede ga N06AB05 paroksetin i N06AB10 escitalopram. Financijski udio lijekova iz skupine N u 2020. iznosio je 14,7% od ukupne potrošnje lijekova, dok je u 2021. bio 15,17%. N03AX09 Antiepileptik lamotrigin kao lijek  $\approx$  9% i psiholeptici kao skupina lijekova  $\approx$  38% su zabilježili najveću financijsku potrošnju lijekova prema ATK klasifikaciji N u obje godine.

### ***Zaključak***

Porast potrošnje i povećanje troškova lijekova prema ATK klasifikaciji N u zdravstvu zahtijeva detaljnu analizu, primjenom farmakoeкономskih metoda koje bi trebale pomoći pri donošenju odluka o raspodjeli raspoloživih sredstava i razvoju zdravstvene zaštite. Potrebne su mjere za racionalizaciju propisivanja, kontrolu nepotrebnih izdataka u državi i poboljšanje dobrobiti pacijenata.

*Literatura*

1. Schumock GT, Stubbings J, Hoffman JM, Wiest MD, Suda KJ, Rim MH, et al. National trends in prescription drug expenditures and projections for 2019. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(15): 1105-21.
2. IQVIA. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023. Forecasts and Areas to Watch [Internet]. 2019. [pristupljeno 23.05.2022.]. Dostupno na : <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>
3. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry.* 2015; 76 (2): 155 - 162.
4. Cloutier M, Greene M, Guerin A, et al. The economic burden of bipolar disorder in the United States in 2015. *J Affect Disord.* 2018; 226: 45-51.

## **PROJEKTI UDRUGE STUDENATA FARMACIJE I MEDICINSKE BIOKEMIJE HRVATSKE**

**KOPRIVICA SARA <sup>1</sup>, Babić Ivana <sup>1</sup>, Krajinović Magdalena <sup>1</sup>, Strgačić Marija <sup>1</sup>,  
De Lai Eleonora <sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Udruga studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske, Zagreb, Hrvatska*

**PS-30**

### **Uvod rada**

Udruga studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske/engl. Hrvatskan Pharmacy and Medical Biochemistry Students' Association (USFMBH/engl. CPSA) nezavisna je i neprofitna udruga, jedina koja u Republici Hrvatskoj zastupa interese studenata farmacije i medicinske biokemije. Osnovana je 1994. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, od kada se bavi promicanjem edukacije studenata na nacionalnoj i međunarodnoj razini s naglaskom na biomedicinske teme i javno zdravstvo.

### **Svrha rada**

Sa željom za pružanjem dodatnog edukativnog sadržaja, članovi Udruge redovito informiraju kolege o novostima u područjima biomedicinskih znanosti, industrije i ljekarništva putem društvenih mreža, internetske stranice te časopisa Recipe. S istim ciljem, svake godine organiziraju virtualni kongres VirCo, simpozij "Diet & Health", CPSA Professional days, natjecanja u konzultacijskim, marketinškim i kliničkim vještinama te natjecanje Dijetetičko-farmakološki pristup. Također, provode radionice čiji je cilj razvoj vještina naracije, vještina medicinskog predstavnništva te mekih i tvrdih vještina.

Inicijativom članova održavaju se i razne javnozdravstvene i humanitarne akcije kojima je cilj jačati osjećaj zajedništva te uključiti javnost u rad Udruge. CPSA Healthy lifestyle potiče studente i širu javnost na fizičku aktivnost, #SrušimoStigmu educira o psihičkim poremećajima, CPSA punčić uči najmlađe o pravilnoj higijeni, a edukativni video sadržaji šire informacije o aktualnim temama. Novom javnozdravstvenom kampanjom Antibiotici - kako i kada? članovi Udruge uče osnovnoškolce o pravilnoj primjeni antibiotika. Organiziraju se i akcije dobrovoljnog darivanja krvi, a u tijeku je nova kampanja "Disability month" koja za cilj ima edukaciju studenata i šire javnosti o pružanju pomoći i podrške osobama s različitim vrstama invaliditeta. Svrha ovoga rada je izdvojiti projekte Udruge koji značajno doprinose razvoju kliničkih vještina studenata.

## Metode

Razvijanje kliničkih vještina CPSA potiče od najranijih godina studija kroz sudjelovanje na natjecanjima i provođenje javnozdravstvenih kampanja. Prvi doticaj s kliničkom farmacijom studenti imaju nekoliko godina prije nego što se upoznaju sa značenjem pojma "klinička farmacija" kroz istoimeni kolegij na fakultetu. Već na drugoj godini studija studenti imaju prilike sudjelovati na Natjecanju u konzultacijskim vještinama (eng. Patient Consulting Event, PCE). U pripremnj fazi Natjecanja sudionici slušaju farmakološko predavanje o odabranoj temi te sudjeluju u radionici mekih vještina s naglaskom na konzultacijske vještine. Radionice pozivaju studente na interakciju, komunikaciju te spretnost u davanju savjeta pacijentu. Zatim sudionici pristupaju pismenom ispitu na temelju čijih se rezultata biraju finalisti koji će sudjelovati na završnom dijelu Natjecanja koje uključuje simulaciju situacije u ljekarni. Kolege s iskustvom rada u ljekarni ili studenti završnih godina studija glume pacijente, dok ih natjecatelji savjetuju o primjeni terapije. Primjenjujući znanje stečeno na radionicama, natjecatelji predstavljaju svoje farmaceutsko znanje, ali i konzultacijske vještine, susretljivost i empatiju te stručnost i profesionalnost. Svaki član stručnog žirija ocjenjuje finaliste pojedinačno te se u konačnici, zajedničkom odlukom, proglašava pobjednike Natjecanja.

Natjecanje u kliničkim vještinama (eng. Clinical Skills Event, CSE) jedino je interdisciplinarno natjecanje koje CPSA provodi u suradnji sa studentima članovima Europske udruge studenata medicine Zagreb (eng. European Medical Students' Association, EMSA) te studentima članovima Udruge studenata Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta smjera nutricionizam (PROBION). Na natjecanju sudjeluju studenti farmacije, medicinske biokemije, medicine i nutricionizma, a sastoji se od edukativnog i natjecateljskog dijela. Prvog dana provodi se edukativni dio projekta koji se sastoji od niza predavanja na odabranu temu te radionice o rješavanju kliničkog slučaja na kojoj sudionici dobiju uvid u natjecateljski dio drugog dana i pregled interdisciplinarnog rada koji se od njih očekuje. Početkom drugog dana Natjecanja studenti se nasumično dijele u interdisciplinarne skupine čiji je zadatak savladati zadani klinički slučaj te prezentirati rješenje. Ocjenjivačku komisiju čine stručnjaci iz odabranog područja koji na temelju rješenja i prezentacije biraju skupine koje su najbolje ispunile zadatak. Projektom Antibiotici - kako i kada? članovi Udruge nastoje upoznati osnovnoškolce s racionalnom primjenom antibiotika. Studenti su napisali i izradili slikovnicu prilagođenu njihovom uzrastu i navedenoj tematici pod nazivom U borbi protiv bakterija. Radnja slikovnice prati djevojčicu koja primjenjuje antibiotik bez konzultacije sa zdravstvenim djelatnikom, a zatim na svoju ruku odlučuje prestati piti antibiotik te tako bakterije u njenom tijelu postaju snažnije; odnosno rezistentne na primijenjeni antibiotik. Nakon čitanja, učenici se potiču na objašnjavanje pouka slikovnice.

### **Rezultati**

Sudionici natjecanja u konzultacijskim i kliničkim vještinama imali su priliku usavršavati svoje komunikacijske i kliničke vještine koja se očekuje od magistara farmacije te se upoznati s interdisciplinarnim pristupom u skrbi za pacijenta. Studenti su stekli nova znanja iz područja kliničke farmacije koja su ih dodatno pripremila za buduće zanimanje. Osim dodatne edukacije studenata u području kliničke farmacije, velika je važnost posvećena educiranju šire javnosti o nefarmakološkim mjerama i racionalnoj upotrebi antibiotika.

Tijekom pandemije, na CPSA projektima sudjelovalo je više od 800 studenata, 600 učenika i djece te 300 građana šire javnosti.

### **Zaključak**

Sudjelovanjem na natjecanjima u kliničkim i konzultacijskim vještinama te radom na organizaciji brojnih javnozdravstvenih projekata Udruge studenti usavršavaju svoje kliničke vještine stečene tijekom studija, čime postaju kompetentniji budući zdravstveni djelatnici.

Hvalevrijedne projekte Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske prepoznao je i Rektorat Sveučilišta u Zagrebu koje je za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici dodijelio nekoliko Rektorovih nagrada, uključujući i nagradu za projekt Studenti farmacije i medicinske biokemije u izazovima pandemije u akademskoj godini 2020./2021.







## FORXIGA – JEDAN LIJEK, TRI INDIKACIJE

MARUŠIĆ S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

SGLT2 inhibitori su visoko učinkoviti u liječenju šećerne bolesti tipa 2, a taj učinak prvenstveno ostvaruju povećavajući izlučivanje glukoze putem urina. Osim toga, SGLT2 inhibitori imaju niz pleiotropnih učinaka zbog čega su učinkoviti ne samo u prevenciji već i u liječenju kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti. Dapagliflozin, lijek iz skupine SGLT2 inhibitora registriran je za tri indikacije; u liječenju šećerne bolesti tipa 2, zatajenju srca i kroničnoj bubrežnoj bolesti. Stoga je dapagliflozin lijek koji djeluje na sve sastavnice kardio-reno-metaboličkog sindroma i djelujući na svim tim razinama visoko je učinkovit u redukciji kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

## **ULOGA KLINIČKOG FARMACEUTA U RACIONALIZACIJI TROŠKOVA LIJEČENJA - PHARMASCIENCE**

**SKELIN M.** <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Opća bolnica Šibenik, Šibenik, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Zavod za temeljnu i kliničku farmakologiju s toksikologijom, Rijeka, Hrvatska*

---

Originalni lijekovi su posljednjih godina značajno unaprijedili liječenje različitih bolesti. Zbog visokih ulaganja u istraživanje te dovođenje lijeka na tržište, originalni lijekovi imaju visoku cijenu te im je zbog toga limitirana njihova dostupnost. Međutim, s vremenom određenom dijelom originalnih lijekova prestaje patentna zaštita te dolazi do pojave biosličnih lijekova (biosimilara) za biološke lijekove te generičkih lijekova za lijekove koji imaju jednostavniju strukturu u odnosu na biološke lijekove. Posljedično bioslični i generički lijekovi svojom nižom cijenom omogućuju dostupnost većem broju bolesnika te pomažu racionalizaciji troškova u zdravstvu koji u posljednje vrijeme ubrzano rastu. Za razliku od generičkih lijekova koji se smatraju gotovo istim kao i originalni lijek biosimilar je po svojoj definiciji biološki sličan lijek originalnom biološkom lijeku. Bitno je za naglasiti kako je i razvojni put između generičkog i biosličnog lijeka nešto drugačiji. Kliničke studije biosimilara imaju dizajn bioekvivalencije dok generički lijekovi prolaze kroz studije farmakokinetičke ekvivalencije. Bioslični i generički lijekovi u konačnici dovodi do pada cijene liječenja terapijom koja je do tada bila osjetno skuplja i na taj način se omogućava dostupnost navedene terapije većem broju bolesnika. Cilj predavanja je slušateljima približiti problematiku biosličnih i generičkih lijekova.

## PAXLOVID-NOVA MOGUĆNOST LIJEČENJA COVID-19

BANDIĆ PAVLOVIĆ D.<sup>1</sup>, Šimić A.<sup>2</sup>

*<sup>1</sup> Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli  
KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

*<sup>2</sup> Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska*

Paxlovid je prvi antivirusni lijek koji se primjenjuje peroralno (kroz usta) za koji je dana preporuka za liječenje bolesti COVID-19 u Europskoj uniji. Dvije djelatne tvari predmetnog lijeka, PF-07321332 i ritonavir, dostupne su u obliku zasebnih tableta. Djelatna tvar PF-07321332 smanjuje sposobnost virusa SARS-CoV-2 (virus koji uzrokuje bolest COVID-19) da se umnožava u stanicama organizma, dok ritonavir usporava razgradnju PF-07321332, omogućujući mu da se u tijelu duže zadrži na razinama koje utječu na virus.

EMA je preporuku donijela na temelju ocjene rezultata kliničkog ispitivanja koje je uključivalo bolesnike koji su razvili simptome bolesti COVID-19. Lijek Paxlovid značajno je smanjilo rizik od hospitalizacije i smrti od bolesti COVID-19 u bolesnika s najmanje jednim podležećim stanjem koje povećava rizik od teškog oblika bolesti COVID-19. Ispitivanje je provedeno u bolesnika koji su primili lijek Paxlovid ili placebo unutar pet dana od početka pojave simptoma bolesti, a kod kojih nije primijenjeno te nije bilo očekivano da se primijeni liječenje monoklonskim antitijelima. Ukupno 0,8% pacijenata (8 od 1039) liječenih lijekom Paxlovid, u usporedbi s 6,3% pacijenata (66 od 1046) koji su primili placebo, hospitalizirano je ili preminulo unutar mjesec dana nakon liječenja. U skupini pacijenata koji su primili lijek Paxlovid nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj, u usporedbi s 12 smrtnih slučajeva zabilježenih u pacijenata koji su primili placebo.

Većina bolesnika u predmetnom ispitivanju bila je zaražena varijantom delta koronavirusa. Temeljem studija iz laboratorijskih ispitivanja, očekuje se da će lijek Paxlovid biti djelotvoran protiv varijante omikron te drugih varijanti virusa.

Sigurnosni profil predmetnog lijeka pokazao se zadovoljavajućim, a nuspojave su bile uglavnom blagog karaktera. Međutim, poznato je da djelatna tvar ritonavir utječe na djelovanje mnogih drugih lijekova, u skladu s čime su upozorenja i savjeti o primjeni predmetnog lijeka uvršteni u odobrene informacije o lijeku. Proizvođač je putem svoje internetske stranice dodatno osigurao alat za interakcije lijekova kojem se može pristupiti putem QR koda, dostupnog u uputi o lijeku te na vanjskom pakiranju lijeka. Organizacijama zdravstvenih radnika bit će upućena i obavijest kojom se na to dodatno ukazuje.

CHMP je zaključio da koristi primjene ovog lijeka nadmašuju njegove rizike u odobrenoj indikaciji. CHMP će svoje preporuke za lijek Paxlovid proslijediti Europskoj Komisiji, koja će u ubrzanom postupku donijeti konačnu, pravno obvezujuću odluku koja se primjenjuje u svim državama članicama EU-a.

#### *Literatura*

1. Internet, pristupljeno 21. svibnja 2022., dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2022/EMA-preporucila-davanje-uvjetnog-odobrenja-za-lijek-Paxlovid-za-lijecenje-bolesti-COVID-19/2819>

## Eli Lilly simpozij: Trulicity u liječenju šećerne bolesti tipa 2

### UČINKOVITOST I SIGURNOST LIJEKA TRULICITY

Srećko Marušić

*Klinička bolnica Dubrava*

Lijek Trulicity (dulaglutid) je agonist GLP-1 receptora dostupan u dozama: 0.75 mg, 1.5 mg, 3 mg i 4.5 mg. Niz izravnih usporednih kliničkih ispitivanja AWARD dokazao je da Trulicity omogućuje bolesnicima postizanje ciljeva liječenja. Uz dokazanu održanu učinkovitost na smanjenje HbA1c, smanjenje glikemije natašte i postprandijalno, Trulicity omogućuje održivo smanjenje tjelesne mase kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Osim učinkovitosti, načina te jednostavnosti primjene, u predavanju je prikazan sigurnosti profil lijeka Trulicity.

## Eli Lilly simpozij: Trulicity u liječenju šećerne bolesti tipa 2

### VAŽNOST RANE PREVENCIJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI U LIJEČENJU ŠBT

**Tomislav Božek**

*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; KB Merkur, Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac*

Liječenje šećerne bolesti tipa 2 uz liječenje hiperglikemije podrazumijeva i pravodobnu prevenciju kardiovaskularnih, mikrovaskularnih, bubrežnih i neuroloških komplikacija. Liječenje glikemije, kontrola krvnog tlaka, lipidnog profila te uvođenje terapije sa dokazanim povoljnim učinkom na kardiovaskularne i bubrežne ishode, temelj je globalnog smanjenja rizika od šećerne bolesti. Smjernice u liječenju osoba sa Šećernom bolešću tipa 2 (Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Buse JB et al. Diabetes Care. 2020 Feb; 43(2): 487-493) ažurirane su nakon objave rezultata kardiovaskularnog kliničkog ispitivanja lijeka dulaglutida (REWIND) te navode da najsnažniju razinu dokaza među agonistima GLP-1 receptora za primarnu prevenciju KV događaja kod osoba sa ŠBT2 s visokim KV rizikom ima lijek dulaglutid.



## **ZAHVALA – IZLAGAČI – SPONZORI – DONATORI**

Organizacijski odbor Kongresa najljepše zahvaljuje sponsorima, donatorima i izlagačima na pruženoj potpori.

### **Sponzori, izlagači i druge promotivne aktivnosti:**

ABBVIE d.o.o.

ALTAMEDICS d.o.o.

ASTRA ZENECA d.o.o.

B. BRAUN ADRIA d.o.o.

BAXTER HEALTHCARE d.o.o.

EBORpharma j.d.o.o.

ELI LILLY (Suisse) S.A.

HRVATSKI ZAVOD ZA TRANSFUZIJSKU MEDICINU

MYLAN HRVATSKA d.o.o.

NOVO NORDISK HRVATSKA d.o.o.

OKTAL PHARMA d.o.o.

PFIZER CROATIA d.o.o.

PHOENIX FARMACIJA d.o.o.

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

ZENTIVA d.o.o.



**Izlagači:**

ABBVIE d.o.o.

ASTRA ZENECA d.o.o.

EBORpharma j.d.o.o.

HRVATSKI ZAVOD ZA TRANSFUZIJSKU MEDICINU

MYLAN HRVATSKA d.o.o.

NOVO NORDISK HRVATSKA d.o.o.

PFIZER CROATIA d.o.o.

PHOENIX FARMACIJA d.o.o.

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

ZENTIVA d.o.o.

**Donatori:**

AGMAR d.o.o.

ALPHA MEDICAL d.o.o.

COMMODATIO d.o.o.

LIGULA PHARMA d.o.o.

NOVATIN d.o.o.



## PRVI I JEDINI ORALNI AGONIST GLP-1 RECEPTORA

# OTKRIJTE VAŠIM BOLESNICIMA SVIJET NOVIH MOGUĆNOSTI

Za odrasle osobe sa šećernom bolešću tipa 2



značajno veće smanjenje vrijednosti  $HbA_{1c}$  i nenadmašan gubitak tjelesne mase u odnosu na sitagliptin, empagliflozin i lijek Victoza<sup>®1-4</sup>



do 7 od 10 bolesnika postiglo je ciljnu vrijednost  $HbA_{1c} < 7\%$ <sup>1</sup>

**RYBELSUS**<sup>®</sup>  
semaglutid tablete

### Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

**Naziv lijeka:** Rybelsus<sup>®</sup> 3 mg tablete; Rybelsus<sup>®</sup> 7 mg tablete; Rybelsus<sup>®</sup> 14 mg tablete **Međunarodni naziv djelatne tvari:** semaglutid. **Odobrene indikacije:** liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 radi poboljšanja regulacije glikemije, kao dodatak dijeti i tjelovježbi

- kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
- zajedno s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti.

Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Semaglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Prijavljena je dijabetička ketoacidoza u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina kada se započelo liječenje agonistom GLP-1 receptora. Nema terapijskog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA klasifikaciji pa se stoga primjena semaglutida ne preporučuje u tih bolesnika. Nema terapijskog iskustva s primjenom semaglutida u bolesnika s barijatrijskim kirurškim zahvatima. Primjena agonista receptora GLP-1 može se povezati s gastrointestinalnim nuspojavama koje mogu prouzročiti dehidraciju, što u rijetkim slučajevima može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Bolesnike liječene semaglutidom treba obavijestiti o potencijalnom riziku od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava te da poduzmu odgovarajuće mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine. Kod primjene agonista GLP-1 receptora primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu semaglutida, a ako se pankreatitis potvrdi, liječenje semaglutidom ne smije se ponovno započeti. Oprez je nužan u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis. U bolesnika liječenih semaglutidom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina na početku liječenja semaglutidom. U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom i s.c. semaglutidom zabilježen je povećani rizik od komplikacija dijabetičke retinopatije, rizik koji se ne može isključiti kod semaglutida primijenjenog kroz usta. Potreban je oprez pri primjeni semaglutida u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom. Te je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama. Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, ali drugi mehanizmi se ne mogu isključiti. Dugoročna regulacija glikemije smanjuje rizik od dijabetičke retinopatije. Kako bi

se postigao optimalan učinak semaglutida preporuča se pridržavanje režima doziranja. Ukoliko je odgovor na liječenje semaglutidom niži od očekivanog, liječnik koji provodi liječenje mora biti svjestan kako je apsorpcija semaglutida vrlo varijabilna i može biti minimalna (2-4% bolesnika neće imati nikakvu izloženost), te da je apsolutna bioraspoloživost semaglutida niska. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** Ženama reproduktivne dobi preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja semaglutidom. Semaglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti dojenja. Učinak semaglutida na plodnost u ljudi nije poznat.

**Nuspojave:** *Vrlo često:* hipoglikemija kod primjene s inzulinom ili sulfonilurejom; mučnina, proljev; *Često:* hipoglikemija kod primjene s drugim oralnim antidijabeticima, smanjen apetit; komplikacije dijabetičke retinopatije; povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, konstipacija, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, flatulencija; umor; povišena lipaza, povišena amilaza; *Manje često:* povećana srčana frekvencija; eruktacija; kolelitijaza; smanjenje težine; *Rijetko:* anafilaktička reakcija; akutni pankreatitis. **Doziranje:** Početna doza semaglutida je 3 mg jednom dnevno tijekom jednog mjeseca. Nakon jednog mjeseca dozu treba povećati na dozu održavanja od 7 mg jednom dnevno. Nakon najmanje jednog mjeseca uz dozu od 7 mg jednom dnevno, doza se može povećati na dozu održavanja od 14 mg jednom dnevno kako bi se dodatno poboljšala regulacija glikemije. Maksimalna preporučena jednokratna dnevna doza semaglutida je 14 mg. Uzimanje dvije tablete od 7 mg radi postizanja učinka doze od 14 mg nije ispitano te se stoga ne preporučuje. Za informacije o prelasku sa semaglutida koji se primjenjuje kroz usta na supkutani (s.c.), vidjeti dio 5.2. sažetka opisa svojstava lijeka. Kada se semaglutid uzima zajedno s metforminom i/ili inhibitorom suprijenosnika natrija i glukoze 2 ili tiazolidindionom, postojeća doza metformina i/ili inhibitora SGLT2 ili tiazolidindiona može se nastaviti primjenjivati. Kada se semaglutid uzima zajedno sa sulfonilurejom ili inzulinom, može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nije potrebno samopraćenje glukoze u krvi radi prilagođavanja doze semaglutida. Samopraćenje razine glukoze u krvi nužno je radi prilagođavanja doze sulfonilureje i inzulina, posebice ako je započeta terapija semaglutidom, a inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje doze inzulina korak po korak.

Ako se doza propusti, propuštenu dozu treba preskočiti, a sljedeću dozu treba uzeti sljedeći dan. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Semaglutid se ne preporučuje u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno, stoga je potreban oprez kod liječenja tih bolesnika semaglutidom. Sigurnost i djelotvornost lijeka Rybelsus® u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. **Način primjene:** Rybelsus® je tableta koja se uzima jednom dnevno kroz usta, na prazan želudac u bilo koje doba dana. Tabletu treba progutati cijelu s gutljajem vode (najviše pola čaše vode što odgovara količini od 120 ml). Tablete se ne smiju lomiti, drobiti niti žvakati jer nije poznato utječe li to na apsorpciju semaglutida. Bolesnici moraju pričekati najmanje 30 minuta prije obroka ili napitka ili uzimanja drugih lijekova kroz usta. Ako ne pričekaju 30 minuta, smanjuje se apsorpcija semaglutida. **Broj odobrenja:** EU/1/20/1430/002, EU/1/20/1430/005, EU/1/20/1430/008. **Način izdavanja:** na recept. **Nositelj odobrenja:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Datum revizije sažetka:** 12/2021.

*Prije propisivanja lijeka Rybelsus® obvezno proučite posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka te posljednju odobrenu uputu o lijeku.*

▼ *Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje nuspojava dostupne su na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).*

*Rybelsus® i Victoza® su zaštićeni žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S.*

**Reference:** 1. Sažetak opisa svojstava lijeka Rybelsus®, Bagsværd, Danska: Novo Nordisk A/S; 12/2021. 2. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. 3. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272-2281. 4. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.

30  
PH  
GODINA

OKTAL PHARMA

*Vaš najbolji izbor*



DIJELJENJEM STRUČNOSTI UZ MOĆ TEHNOLOGIJE  
POKREĆEMO NAPREDAK U ZDRAVSTVU

## ŠTITIMO I UNAPREĐUJEMO ZDRAVLJE LJUDI DILJEM CIJELOG SVIJETA

B. Braun je jedan od vodećih svjetskih proizvođača zdravstvenih rješenja. Svaka usluga koju pružamo osigurava cjelovitost naših znanja i vještina, dubinsko razumijevanje potreba korisnika i opsežnu stručnost od 1839. godine.

Sa stalno rastućim portfeljem učinkovitih rješenja za medicinsku njegu, B. Braun daje značajan doprinos zaštiti i unapređenju zdravlja ljudi. Trenutno asortiman B. Braun proizvoda obuhvaća više od 5.000 različitih proizvoda, od čega 95% proizvodi tvrtka.

Zajedničkom suradnjom i dijeljenjem stručnosti s našim klijentima, razvijamo nova rješenja i usluge u cilju pružanja bolje skrbi za naše pacijente.

**B. Braun Adria d.o.o.**  
Hondlova 2/9  
HR-10000 Zagreb  
Tel. +385 1 7789 444  
Fax +385 1 7789 400  
bbraun.adria@bbraun.com

[www.bbbraun.hr](http://www.bbbraun.hr)





**Baxter**

**THIS IS WHERE**

**WE SAVE AND SUSTAIN LIVES**

**Where your purpose accelerates our mission**

Baxter je zaštićeni znak tvrtke Baxter International Inc.

HR-00-210003

Datum sastavljanja 09/2021



# Olfen®

**GEL**



## Specijalist za **BOL** u zglobovima i mišićima



Sadrži diklofenak. Za primjenu na kožu  
Datum sastavljanja: kolovoz 2021.  
OLF-HR-00050

Prije upotrebe pažljivo pročitajte uputu  
o lijeku, a o rizicima i nuspojavama  
upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

 PLIVA







HRVATSKO FARMACEUTSKO DRUŠTVO  
CROATIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY

***Farmaceutska izvrsnost u službi zdravlja!***