

# ZNANJE, STAVOVI I SVJESNOST O MEĐUDJELOVANJIMA HRANE I LIJEKOVA MEĐU LJEKARNICIMA REPUBLIKE HRVATSKE

---

**Mašković, Silvija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:790543>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**

*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SMJER KLINIČKI NUTRICIONIZAM

Silvija Mašković

ZNANJE, STAVOVI I SVJESNOST O MEĐUDJELOVANJIMA HRANE I LIJEKOVA  
MEĐU LJEKARNICIMA REPUBLIKE HRVATSKE

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
GRADUATE UNIVERSITY STUDY  
OF CLINICAL NUTRICION

Silvija Mašković

KNOWLEDGE, ATTITUDES AND AWARENESS AND DRUG INTERACTIONS  
AMONG PHARMACISTS OF THE REPUBLIC OF CROATIA

Final thesis

Rijeka, 2021

Mentor rada Sandra Pavičić – Žeželj, izv.prof.dr.sc.

Istraživački rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. Sandra Pavičić – Žeželj, izv.prof.dr.sc.
2. Greta Krešić, dr. sc.
3. Dražen Lušić, doc.dr.sc.

# Izviješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada



## Izviješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

### Opći podatci o studentu:

Sastavnica	FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
Studij	SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ KLINIČKI NUTRICIONIZAM
Vrsta studentskog rada	DIPLOMSKI RAD
Ime i prezime studenta	SILVIJA MAŠKOVIĆ
JMBAG	

### Podatci o radu studenta:

Naslov rada	ZNANJE, STAVOVI I SVJESNOST O MEĐUDJELOVANJIMA HRANE I LJEKOVA MEĐU LJEKARNICIMA REPUBLIKE HRVATSKE
Ime i prezime mentora	Sandra Pavičić Zeželj
Datum zadavanja rada	1.03.2021.
Datum predaje rada	18.09.2021.
Identifikacijski br. podneska	1653793416
Datum provjere rada	21.09.2021.
Ime datoteke	Diplomski rad
Veličina datoteke	1,84M
Broj znakova	63110
Broj riječi	10423
Broj stranica	57

### Podudarnost studentskog rada:

PODUDARNOST	
Ukupno	13%
Izvori s interneta	12%
Publikacije	8%
Studentski radovi	8%

### Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

MIŠLJENJE MENTORA	
Datum izdavanja mišljenja	
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum  
21.09.2021.

Potpis mentora

## Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Sandri Pavičić – Žeželj na motivaciji, podršci, pomoći te korisnim savjetima i sugestijama tijekom pisanja ovog diplomskog rada kao i komentorici dr.sc. Gordani Kenđel Jovanović.

Zahvaljujem svojoj obitelji – suprugu Jurici i djeci Sari, Roku i Gabrieli na strpljenju i podršci tijekom studiranja, te bratu, sestri i roditeljima što su trpjeli moj studentski entuzijazam prethodne dvije godine.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. VRSTE MEĐUDJELOVANJA HRANE I LIJEKOVA .....	3
2.1. Međudjelovanja lijekova.....	4
2.2. Farmakokinetička međudjelovanja .....	4
2.2.1. Pre-sistemska međudjelovanja.....	5
2.2.2. Post-sistemska međudjelovanja.....	6
2.3. Farmakodinamička međudjelovanja .....	8
2.4. Znanje i stavovi o međudjelovanju hrane i lijekova među zdravstvenim radnicima .....	9
3. CILJ.....	10
4. METODE .....	11
4.1. Ispitanici .....	11
4.2. Upitnik o znanju, stavovima i svjesnosti o međudjelovanjima hrane i lijekova .....	11
4.3. Statistička obrada podataka .....	12
5. REZULTATI .....	13
5.1. Demografski podaci ispitanika/ljekarnika.....	13
5.2. Znanje, mišljenja i stavovi ljekarnika o međudjelovanju hrane i lijekova.....	15
5.3. Znanje ljekarnika o međudjelovanju hrane i lijekova .....	24
6. RASPRAVA.....	31
7. ZAKLJUČCI.....	35
8. LITERATURA .....	36
9. PRIVITCI.....	1

## SAŽETAK

Međudjelovanja hrane i lijekova mogu dovesti do neželjenih ishoda tijekom procesa terapije. Cilj ovog diplomskog rada je istražiti znanje, stavove i svjesnost o međudjelovanjima hrane i lijekova među ljekarnicima Republike Hrvatske. U istraživanju je sudjelovalo 114 ispitanika s područja Republike Hrvatske u kojem je obuhvaćeno devetnaest županija. Anonimni upitnik se, pored socio-demografskih pitanja i pitanja o stavovima i svjesnosti o međudjelovanju hrane i lijekova sastojao od 17 pitanja o poznavanju međudjelovanja hrane i lijekova, 13 pitanja o poznavanju vremena uzimanja lijeka u odnosu na obrok i 5 pitanja o poznavanju međudjelovanja hrane i alkohola. Ispitanici su najmanje točnih odgovora imali u grupi pitanja o vremenu uzimanja lijekova i hrane (obje grupe po 7 od mogućih 13 bodova). Bolje su poznavali područje međudjelovanja hrane i lijekova (13,68 odnosno 9,22 od mogućih 17 bodova), a najbolje rezultate su ostvarili u grupi pitanja o povezanosti konzumiranja alkohola i lijekova (obje grupe po 3,7 od mogućih 5 bodova). Skoro svi ispitanici (98%) su izjavili da bi voljeli znati više o međudjelovanju hrane i lijekova. Potrebno je poboljšati znanje i posvetiti više pažnje da se podigne razina svijesti ljekarnika iz zajednice o potencijalnim međudjelovanjima hrane i lijekova kako bi se spriječile neželjene reakcije.

Ključne riječi: međudjelovanje, hrana, lijek, znanje, stavovi, svijest, ljekarnici

## ABSTRACT

Food-drug interactions can lead to adverse outcomes during the therapy process. The aim of this thesis is to explore the knowledge, attitudes and awareness of the interactions of food and drugs among pharmacists in the Republic of Croatia. 114 respondents from the territory of the Republic of Croatia, which included nineteen counties, participated in the research. The anonymous questionnaire, in addition to socio-demographic questions and questions about attitudes and awareness of food-drug interactions, consisted of 17 questions about knowledge of food-drug interactions, 13 questions about knowing when to take medication in relation to a meal and 5 questions about knowing food-alcohol interactions. Respondents had the least correct answers in the group of questions about the time of taking medication and food (both groups 7 out of a possible 13 points). They knew the area of food-drug interaction better (13.68 and 9.22 out of a possible 17 points, respectively), and achieved the best results in the group of questions on the relationship between alcohol and drug



consumption (both groups 3.7 out of a possible 5 points). Almost all respondents (98%) stated that they would like to know more about the interaction of food and medication. Knowledge needs to be improved and more attention needs to be paid to raise the level of awareness of community pharmacists about potential food-drug interactions to prevent side effects.

Key words: interaction, food, drug, knowledge, attitudes, awareness, pharmacists

# 1. UVOD

Hrana se, uz redovito vježbanje i kvalitetan san, smatra bitnom odrednicom koja je povezana sa ljudskim zdravljem (1). Već je i sam Hipokrat, grčki liječnik koji je živio prije više od 2000 godina, postavio temelje tezi da hrana može u protektivnom i terapijskom smislu djelovati kao lijek svojom izuzetno popularnom rečenicom: „Neka vaša hrana bude vaš lijek, a vaš lijek neka bude vaša hrana.“ Jako puno knjiga je napisano na tu temu. Sugestije da hrana sadrži zdrave sastojke ili da može imati blagotvorne učinke na ljudski organizam regulirane su u Europskoj uniji od 2006. godine (2). Prema dokumentima Europske unije, ako se može dokazati da prehrambeni proizvod pozitivno utječe na jednu ili više ciljanih funkcija u tijelu, taj se prehrambeni proizvod smatra funkcionalnom hranom (3). Hrana se može smatrati funkcionalnom ako ima značajan učinak na zdravlje koji nadilazi učinke osnovne tradicionalne prehrane. Veliki broj studija potvrđuje pozitivne učinke povezane sa zdravljem koje nudi ova vrsta hrane, uključujući potencijal za jačanje imunološkog sustava, za smanjenje rizika od nastanka kardiovaskularnih problema, osteoporoze, pretilosti i raka, kao i za poboljšanje pamćenja i fizičkog stanja. Konzumacija uravnotežene prehrane uključujući voće i povrće minimizira rizike povezane s nekim bolestima poput dijabetesa (1). Funkcionalna hrana i nutraceutici imaju važnu ulogu kod ublažavanja bolesti i prevencije poremećaja povezanih sa stilovima života. Sadrže nutritivne sastojke koji pomažu u održavanju zdravog načina života, a mogu čak i izliječiti neke bolesti. Pojam nutraceutici uveo je doktor Stephen DeFelice 1989. godine. Nutraceutici predstavljaju hranu ili sastavne dijelove hrane koji imaju pozitivne zdravstvene učinke, uključujući sprečavanje i liječenje bolesti uz osnovnu prehrambenu funkciju (4).

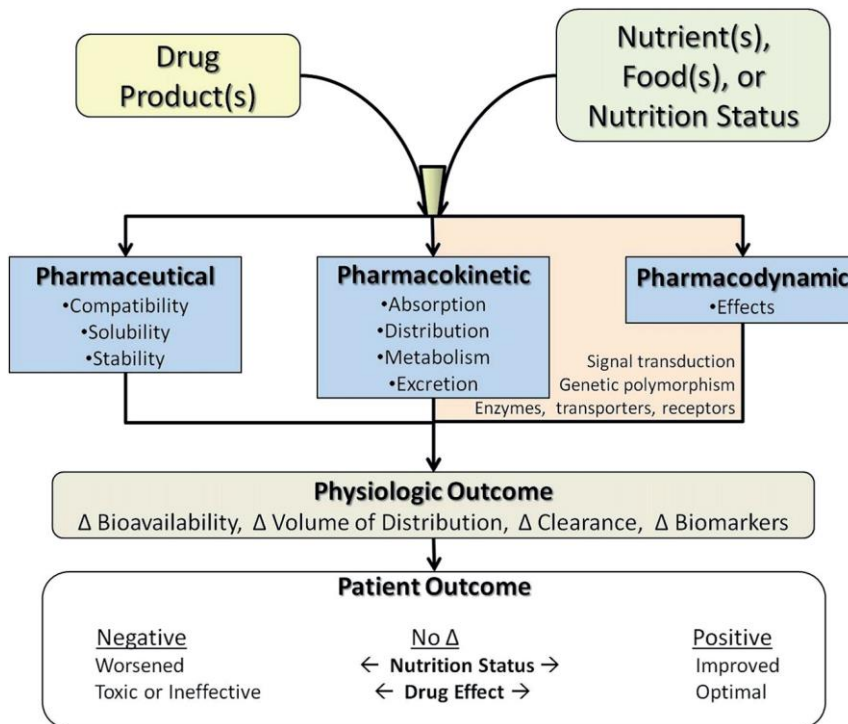
Lijekovi se koriste za liječenje akutnih i kroničnih bolesti. Oralno primjenjeni lijekovi podrazumijevaju četiri faze djelovanja: (i) otapanje lijeka u želudcu, (ii) apsorpcija u krv i transportiranje do mjesta djelovanja, (iii) reakcija tijela na lijek i (iv) izlučivanje lijeka putem bubrega i/ili jetre (5).

Međudjelovanje hrane i lijekova je situacija u kojoj aktivna molekula u lijeku reagira sa nutrijentom u hrani i uzrokuje manju ili veću učinkovitost lijeka od očekivanog te može prouzrokovati da zajednički produkt naštetiti tijelu ili osobi (6). Međudjelovanja hrane i lijekova mogu dovesti do neželjenih ishoda tijekom procesa terapije. Ljekarnik je odgovoran za pružanje savjeta pacijentima o uobičajenim međudjelovanjima hrane i lijekova (7). Znanje o takvim međudjelovanjima je važno kako bi se izbjegla njihova pojava. Svrha ovog diplomskog rada je

istražiti znanje, stavove i svjesnost ljekarnika o međudjelovanjima hrane i lijekova u Republici Hrvatskoj.

## 2. VRSTE MEĐUDJELOVANJA HRANE I LIJEKOVA

Međudjelovanja hrane i lijekova (MHL) mogu se klasificirati na nekoliko načina. Jedna od klasifikacija podrazumijeva podjelu na: (i) međudjelovanja lijekova (kompatibilnost, topljivost, stabilnost), (ii) farmakokinetička (apsorpcija, raspodjela, metabolizam, izlučivanje) i farmakodinamička (klinički učinak) (8). MHL je rezultat fizičke ili kemijske razmjene između molekula hrane i lijeka (slika 1.) (5).



Slika 1. Radni model međudjelovanja hrane i lijekova (5)

Druga klasifikacija je definirala četiri vrste MHL-a prema razlici između pre-sistemske i post-sistemske faze (8):

- Međudjelovanja tipa I (među lijekovima), koja se odnose na bioinaktivacije *ex vivo*, a obično se događaju u uređaju za primjenu lijeka, podrazumijevaju reakcije hidrolize, oksidacije, neutralizacije, taloženja ili stvaranje kompleksa.
- Međudjelovanja tipa II, koja utječu na funkciju enzima (međudjelovanja podtipa A, farmakokinetička) ili transportni mehanizam (međudjelovanja podtipa B) prije sistemske cirkulacije i dovode do promjene apsorpcije i bioraspoloživosti oralne ili entralne primjene. Stvaranje kompleksa, vezanja i druga deaktiviranja mogu se dogoditi u gastrointestinalnom traktu (međudjelovanja tipa C, između lijekova).

- Međudjelovanja tipa III (farmakokinetička) se javljaju nakon ulaska u sustavnu cirkulaciju i uključuju promjene u distribuciji tkiva, prodiranju ili metabolizmu.
- Međudjelovanja tipa IV (farmakokinetička) koja se odražavaju na klirens lijeka ili komponentu hrane radi utjecaja na izlučivanje putem bubrega ili jetre (8).

Zadnja klasifikacija izostavlja farmakodinamička međudjelovanja što bi se moglo smatrati rezultatom prethodnih međudjelovanja lijekova i farmakokinetičkih međudjelovanja.

### *2.1. Međudjelovanja lijekova*

U novijoj medicinskoj literaturi se mogu pronaći opisana međudjelovanja lijekova, koja su donedavno bila nepoznata, jer se svake godine na svjetskom tržištu lijekova nalazi sve veći broj novih lijekova. Kod politerapije, koja je sve prisutnija, rizik za međudjelovanja je veći. Nije moguće pamtiti brojna moguća međudjelovanja sve većeg broja lijekova u svakodnevnoj praksi, nego se nastoji istaknuti važnost njihova predviđanja i pravodobnog prepoznavanja (9).

### *2.2. Farmakokinetička međudjelovanja*

Farmakokinetika pruža kvantitativni odnos između date doze i promatranih koncentracija lijeka u funkciji vremena, kako bi se osigurala optimizacija režima doziranja (10).

Posljednjih godina uloženi su opsežni naponi u rasvjetljavanje mehanizama koji pokreću farmakokinetička međudjelovanja hrane i lijekova. Njihova pojava ovisi uglavnom o svojstvima ljeikovite tvari, formulaciji i mnoštvu fizioloških čimbenika. Svaki unos hrane ili pića mijenja fiziološke uvjete u probavnom traktu čovjeka. Stoga je važno razumijevanje načina na koji različita hrana i piće utječu na procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i/ili eliminacije lijeka, kao i na učinkovitost formulacije, kako bi se takve interakcije mogle predvidjeti i izbjeći. Nadalje, mora se uzeti u obzir da pića poput mlijeka, soka od grejpa i alkohola također mogu dovesti do specifičnih međudjelovanja hrane i lijekova (11).

Farmakokinetička međudjelovanja podrazumijevaju tipove IIA, IIB, III i IV. Mehanizmi apsorpcije i izlučivanja kao i metabolizam tkiva ovise o transporterima i enzimima koji sudjeluju u metabolizmu. Transporteri koji sudjeluju u transepitelnim i transendotelnim tokovima sudjeluju u metabolizmu preko kapilara crijeva, jetre, bubrega i mozga. Oni koji imaju glavnu ulogu u metabolizmu ksenobiotika podrazumijevaju dvije glavne super obitelji. Super obitelj nosača otopine (engl. SLC - the solute carrier) obuhvaća četrdeset osam podrazreda i super obitelj ATP vezujuća kasete (engl. ATP binding cassette – ABC) koja uključuje sedam podrazreda. Super obitelj SLC obuhvaća razne transportere poput organskih

anionskih transportera (engl. OAT - organic anion transporters) i organskih kation transportera (engl. OCT organic cation transporters) u sklopu 22 obitelji. Organski anionski transportni polipeptidi (engl. OATP - organic anion transporting polypeptides) su nekad bili poznati kao SLC obitelj 21, odnosno obitelj SLCO. ABC proteini su primarno ovisni o ATP-u i sastoje se od sedam podrazreda (ABCA do ABCG). Uključeni su u izlučivanju različitih molekula, smanjujući tako bioraspoloživost određenih spojeva (8).

Kod ljudi su tri obitelji enzima citokroma (CYP) uglavnom uključeni u metabolizam ksenobiotika i to su CYP1, CYP2 i CYP3. CYP3A4 je reprezentativan među tim enzimima jer metabolizira širok spektar lijekova u jetri, poput benzodiazepina, antidepresiva, kemoterapeutskih sredstava i blokatora kalcijevih kanala.

Radi boljeg razumijevanja, farmakokinetička međudjelovanja se mogu podijeliti na pre-sistemska i post-sistemska međudjelovanja hrane i lijekova. Pre-sistemska međudjelovanja uključuju metabolizam prvog prolaska ksenobiotika, koji se odvija prvo u crijevima, a zatim u jetri nakon tranzita u krvotok. Želudac ima manju ulogu. Post-sistemska međudjelovanja hrane i lijekova se javljaju nakon ulaska u sistemska cirkulaciju, uključujući prodiranje u tkivo i metabolizam (8).

### *2.2.1. Pre-sistemska međudjelovanja*

Dostupnost luminalnih tekućina u gastrointestinalnom traktu preduvjet je za oslobađanje i apsorpciju lijekova koji se primjenjuju oralno. Osim toga, volumen tekućine dostupan za otapanje lijeka može odrediti luminalnu koncentraciju, a u slučaju lijekova sa slabom topljivošću u vodi može odrediti količinu lijeka koja se može otopiti u određenim dijelovima ljudskog gastrointestinalnog trakta. Stoga je važno znati količine tekućine prisutne u želucu i tankom crijevu. Prisutnost gradijenta koncentracije između crijevnog lumena i krvi pokretačka je snaga pasivnog uzimanja lijeka. Različiti transporteri i enzimi koji metaboliziraju lijekove u enterocitima mogu biti zasićeni, pa stoga male promjene u luminalnoj koncentraciji mogu imati dramatične učinke zbog nelinearne farmakokinetike u slučaju lijekova sa slabom topljivošću u vodi. Osim različitih učinaka na luminalne koncentracije lijeka, volumen želučanog sadržaja ima važne učinke na tranzit formulacije, osobito na vrijeme zadržavanja u želucu (11).

Mehanizmi apsorpcije u crijevnim epitelnim stanicama vektorske su prirode, jer su stanice polarizirane i organizirane u jednoslojne slojeve. Uzimanje jetrenog lijeka, praćenog metabolizmom i izlučivanjem, glavna je odrednica pre-sistemske klirensa jetrene aktivnosti

koja u konačnici određuje sistemsku razinu krvi. Inhibicija tog priljeva i izlučivanja transportera bioaktivnim prehrambenim spojevima može promijeniti sinkronizaciju enteričkog/jetrenog transportno metaboličkog sustava, što dovodi do značajne promjene oralne bioraspoloživosti lijeka i relevantnog međudjelovanja hrane i lijeka. Zabilježeno je netipično MHL s crnim paprom, crvenom paprikom i đumbirom kako povećavaju duljinu i opseg mikrovila u životinja pa tako potencijalno olakšavaju ukupnu apsorpcijsku sposobnost tankog crijeva (8).

Sok od grejpa je jedna je od najiscrpnije proučavanih prehrambenih tvari za koje se pokazalo da inhibiraju enterički metabolizam brojnih supstrata CYP3A. On može povećati sistemsku izloženost lijekovima inhibiranjem CYP3A posredovanog pre-sistemskog (prvog prolaska) metabolizma u crijevima (12).

### *2.2.2. Post-sistemska međudjelovanja*

MHL koja se događaju nakon ulaska u sistemsku cirkulaciju dio su post-sistemskih međudjelovanja. Uključuju interakcije proteina plazme i slična su interferencijama proteina i metabolizirajućih enzima tijekom metabolizma. Pre-sistemske i post-sistemske metabolizam neizravno utječu isporukom krvi putem hepatične portalne vene koja je sa prisutnošću hrane povećana splahnhičkim protokom krvi (8).

Lijekovi mogu slobodno cirkulirati u krvi ili se mogu vezati za serumske proteine te su moguće MHL tijekom transporta krvi. Ove vrste interakcija su proučavane za antikonvulzive koji se iz veze s albuminom mogu istisnuti pomoću emulzija masti, koje se daju istodobno s formulom za parenteralnu prehranu (13).

Serumski albumin veže veliki broj lijekova. Pokazalo se da polifenoli ometaju farmakokinetiku lijekova djelujući na vezivanje albumina što u konačnici može rezultirati povećanim unosom i/ili eliminacijom lijeka. In vitro je izmješteno albuminsko mjesto II (u poddomenu IIIA naproksena) za resveratrol i kasticin, ali nije prikazana nikakva interferencija s mjestom I (u poddomeni IIA varfarin-azapoprazona). U literaturi je navedeno da se salvianolna kiselina B i rozmarinska kiselina (*Salvia miltiorrhiza* B.) vežu za goveđi serum albumin interakcijom s poddomenom IIA (14), uz salvianoličnu kiselinu B koja može duboko ometati poddomenu varfarina u ljudskom tijelu. Međutim, čak i da su polifenoli pokazali da tvore stabilne komplekse sa serumskim albuminom, vrlo male strukturne konformacijske promjene se mogu dogoditi, što neće značajno istisnuti lijek. Štoviše, različita mjesta vezivanja albumina i afiniteti za sastojke hrane mogu povećati nesigurnost za relevantna MHL.

Objavljeno je da se djelomični albumin razvija nakon vezivanja s kurkuminom ili genisteinom, ali nema značajne perturbacije nakon vezivanja s kvercetinom (8) .

OCT – ovi doprinose propusnosti krvno-moždane barijere, dok su članovi organskih anionskih transportnih polipeptida (OATP1A4 i OATP1A5) i obitelji 3 organskih anionskih transportera (OAT3) uključeni u izljev organskih aniona iz CNS-a. OAT-ovi su uglavnom odgovorni za bubrežnu tubularnu sekreciju iz krvi u mokraću, poput OAT1 i OAT3 na bazolateralnoj strani membrane, ali i bubrežnu reapsorpciju iz mokraće u krv, poput OAT4 na apikalnoj strani membrane. ABC transporteri jako su izraženi na površini endotelne stanice krvno moždane barijere (blood brain barrier-BBB), epitelnim stanicama horoidnog pleksusa i proksimalnom bubrežnom tubulu. Bioraspoloživost za promjene utječu na neke kisele ili bazične lijekove koji se oslanjaju na tubularni pasivni mehanizam prožimanja luminalnog pH. Dijetalni proteini / proteinska hrana čine mokraću kiselijom, te na taj način manje kiseli lijekovi bivaju bolje reapsorbirani. Suprotno tome, ako je mokraća alkalna, tada se manje alkalni lijekovi lakše reapsorbiraju. Pokazalo se da su sastojci sladića supstrati OAT1. Inhibicija mehanizama istjecanja MDR1, MRP4 ili BCRP u BBB uzrokovali bi povećanje koncentracije supstrata u CNS-u, kao što je uočeno za MDR1 i antipsihotike. Indukcija ekspresije ABC transportera smanjuje središnju bioraspoloživost supstrata MDR1 i feksofenadina kod štakora koji su dugoročno hranjeni ginsengom. ABC sekretorni transporteri u bubrežima uglavnom sadrže MDR1 za organske katione i MRP2 ili MRP4 za organske anione. Izotiocijanati su inhibirali BCRP i uzrokovali povećanje AUC supstrata u bubrežnom proksimalnom tubulu štakora. Pokazano je da likopen inhibira in vitro post-sistemijski bioaktivacijski CYP1A1 i CYP1B1, uz istodobno povećanu mikrosomsku detoksikacijsku aktivnost UGT-a. Disfunkcija P-glikoproteina i BCRP-a pokazuje sinergiju u povećanju omjera koncentracije uobičajenih podloga mozak-plazma. Dokazi o postsistemskim farmakokinetičkim međudjelovanjima koji dolaze iz bioinformatičkih studija: apigenin, kvercetin, naringenin, resveratrol i nikotinska kiselina utvrđeno je da imaju najjače afinitete vezanja s ADME proteinima lijeka (8).



### 2.3. Farmakodinamička međudjelovanja

Farmakodinamika je poddisciplina farmakologije, koja proučava odnos između koncentracije lijeka (na mjestu djelovanja, tj. receptora) i učinaka lijeka (odgovora); tj. što lijek čini tijelu (10).

Farmakodinamička međudjelovanja između hrane lijeka nastaju zbog specifičnih farmakoloških interakcija između lijeka i određenog pića ili hrane (11).

Razna farmakodinamička međudjelovanja uočena su u pretkliničkim, kliničkim, ali i bioinformatičkim studijama, koje predviđaju profil bioaktivnosti, kao što je kemijski prostor povezoao sastojke hrane s ciljanim prostorom lijeka. Hrana koja je sadržavala najviše ometajućih komponenti sa ciljanim lijekom, poput receptora, su đumbir, čaj od kamelije, mak, grah, jagoda, rajčica, koraba, komorač, celer, sladić, guava, šećer, grašak, mango, kukuruz, repa, riža i avokado. Očito su sastojci hrane pokazali glavnu bioaktivnost prema proteinima uključenim u transdukciju signala. Karta interaktoma hrana-lijek naglasila je nekoliko farmakodinamičkih MHL. Naringenin može ciljati aromatazu, a kempferol ima visok afinitet za receptor epidermalnog faktora rasta. Fitoserotonin (pasji trn – *Hippophae rhamnoides* L., banane, radič, kineski kupus, prah kave, zeleno zrno kave, zeleni luk, lješnjak, kivi, zelena salata, kopriava, paprika, marakuja, indijanska banana, papar, ananas, trputac, šljiva, šipak, krumpir, špinat, jagoda, rajčica, baršunasti grah, divlja riža, suncokret, krumpir, i rajčica), snažno je u interakciji s 5-hidroksitriptaminskim receptorima. P-hidroksibenzojeva kiselina (kokos, ribiz, prokljajala leća, koraba) snažno se veže za karboanhidrazu. Utvrđeno je da resveratrol ometa receptor estrogena i prostaglandina G / H sintaze 2, ali i kofeinska kiselina, daidzein, genistein, kaempferol, naringenin, kvercetin, rutozid mogu djelovati protiv estrogenskih receptora. Acetilkinesteraza i holinesteraza ciljevi su kvercetina, apigenina, galangina, kempferola, luteolina, miricetina, rutozida, harmina, hesperetina, kempferola, luteolina, miricetina, naringenina, rutozida, eriodictyola (meksički origano, limun, mažuran, matičnjak - *Melissa officinalis* L.). Zabilježena su potencijalna međudjelovanja s receptorima glutamata onako kako je opisano da je glutamat / glutaminska kiselina prisutan u kavijaru, siru, čvarku, čipsu, sušenom bakalaru, fermentiranom grahu, umacima od ribe, sosevima, instant kavi, mesu, misu, gljivama, jelima s rezancima, umaku od kamenica, siru parmezanu, gotovim jelima, salamama, slanim zalogajima, plodovima mora, algama, juhama, umacima od soje, špinatu, varivima, rajčici i umaku od rajčice. Higenamin (krema od jabuke) djeluje na D (2) dopaminski receptor, a D (1A) dopaminski receptor su ciljani taksifolinom, alfa-aminoadipinskom kiselinom (raž, pšenica, brokula, kopar, blitva), dihidrokapsaicinom, miricetinom, kvercetinom i fitodopaminom

(blitva, zob, crvena cikla, patlidžan, avokado, banana, grah, jabuka, naranča, grašak, trputac, špinat, rajčica i baršunasti grah) (8).

#### *2.4. Znanje i stavovi o međudjelovanju hrane i lijekova među zdravstvenim radnicima*

Hrana i lijekovi bitne su sastavnice pacijentovog terapijskog plana. Poput lijekova, hrana je sve više postala ključni element u prevenciji i liječenju bolesti (15).

Međudjelovanje između njih jedan je od glavnih izazova, posebno za oralno primjenjene lijekove (16). MHL je definirano kao promjena farmakokinetike ili farmakodinamike uzrokovana hranom ili promjenom hranjivih sastojaka uzrokovanom lijekovima (17).

U tom smislu MHL mogu pojačati ili spriječiti apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje lijekova ili mijenjaju njihove kliničke ili fiziološke učinke na tijelo. MHL može dovesti do neuspjeha liječenja ili sklonosti pacijenta mnogim nuspojavama koje mogu biti opasne po život. Na primjer, međudjelovanje između tiramina, koji je supstrat i pronalazi se u odstajaloj i fermentiranoj hrani poput sira, i inhibitora monoaminooksidaze (MAOI) mogu dovesti do hipertenzivne krize i infarkta miokarda (16).

Neke skupine pacijenata imaju veći rizik za MHL i skloniji su ozbiljnim nuspojavama poput starijih pacijenata i bolesnika s kroničnim bolestima (7).

Stoga je znanje zdravstvenog radnika o potencijalnim HLM bitno kao i sposobnost identifikacije pojedinaca sa visokim rizikom za sigurnu i učinkovitu primjenu lijekova. Ljekarnici bi trebali od pacijenta dobiti podatke o svim lijekovima koje pacijent koristi te biti svjesni relevantnih međudjelovanja lijekova i MHL te pružiti istima odgovarajuće savjetovanje o potencijalnim MHL. Ljekarnici uvelike doprinose sigurnoj i učinkovitoj primjeni lijekova i oni su obično prvi zdravstveni radnici kojima se pacijenti obraćaju za savjet po pitanju korištenja lijekova i zdravlja. Ljekarnici nisu odgovorni samo za izdavanje lijekova nego i za savjetovanje pacijenata. Ljekarničko poznavanje MHL su bitna za pravilno obrazovanje pacijenata, izbjegavanje ozbiljnih nuspojava i poboljšanje učinkovitosti liječenja (18).

### 3. CILJ

Cilj ovog diplomskog rada je istražiti znanje, stavove i svjesnost o međudjelovanjima hrane i lijekova među ljekarnicima Republike Hrvatske.

## 4. METODE

### *4.1. Ispitanici*

U istraživanju je sudjelovalo 114 ispitanika s područja Republike Hrvatske u kojem je obuhvaćeno devetnaest županija: 32 ispitanika iz Grada Zagreba, 11 ispitanika iz Zagrebačke županije, 10 ispitanika iz Primorsko - goranske županije, 9 ispitanika iz Istarske županije, po 8 ispitanika iz Osječko - baranjske i Splitsko - dalmatinske županije, 7 iz Varaždinske županije, 6 iz Međimurske županije, po 4 sudionika iz Dubrovačko - neretvanske i Brodsko - posavske županije, 3 sudionika iz Zadarske županije, po 2 sudionika iz Bjelovarsko - bilogorske, Koprivničko križevačke, Sisačko - moslavačke i Šibensko - kninske županije te po 1 ispitanik iz Karlovačke, Krapinsko - zagorske, Ličko - senjske i Vukovarske županije. Istraživanje je provedeno pomoću anonimnog upitnika koji je poslan u Hrvatsku ljekarničku komoru gdje su informirali svoje članove putem lokalnog biltena i pozivali na sudjelovanje. S obzirom da nije bio veliki odaziv ljekarnicima je upitnik poslan i osobno elektroničkom poštom. Istraživanje je provedeno između travnja i kolovoza 2021. godine. Najveći broj ispitanika, njih 106 je bilo magistara farmacije, zatim 5 farmaceutskih tehničara i 3 doktora znanosti. Od ukupnog broja ispitanika 102 ih radi u ljekarni.

### *4.2. Upitnik o znanju, stavovima i svjesnosti o međudjelovanjima hrane i lijekova*

Ispitanicima je na početku upitnika ponuđeno da potvrde suglasnost sa sudjelovanjem u istraživanju. Upitnik se, pored socio-demografskih pitanja i pitanja o stavovima i svjesnosti o MHL sastojao od 17 pitanja o poznavanju MHL, 13 pitanja o poznavanju vremena uzimanja lijeka u odnosu na obrok i 5 pitanja o poznavanju međudjelovanja hrane i alkohola. Pitanja u vezi sa socio – demografskim podacima obuhvaćala su spol, dob, mjesto prebivališta (županija), stupanj obrazovanja, duljina radnog staža. Pitanja vezana za stavove i svjesnost o MHL su podrazumijevala pitanja poput smatraju li ispitanici da imaju dovoljno znanja o MHL, bi li voljeli znati više o MHL, koji su im izvori informacija o MHL, upozoravaju li pacijente o MHL. U dijelu pitanja o poznavanju MHL bile su tvrdnje poput: sok od grejpa može se slobodno uzimati sa svim antibioticima; konzumacija cvjetače neće utjecati na učinkovitost levotiroksina; kofein može utjecati na učinkovitost diazepama i slično. Na 16 od 17 pitanja ponuđeni odgovori su bili: točno, netočno i nisam siguran/na. Svaki točan odgovor je nosio 1 bod tako da je

maksimalan broj bodova u ovom dijelu bio 17. Ispitanici su po postignuću bodova podijeljeni u 2 grupe i to one koji su postigli rezultat 12 bodova i manje u grupu ispitanika sa nedovoljnim znanjem dok su ispitanici sa 13 i više bodova bili u grupi sa odgovarajućim znanjem o MHL. Tako je u grupi ispitanika s nedovoljnim znanjem bilo 58 ispitanika, dok je u grupi ispitanika s odgovarajućim znanjem bilo 56 ispitanika. U dijelu upitnika o poznavanju vremena unosa lijeka u odnosu na obrok trebalo je označiti najbolje vrijeme za uzimanje lijeka s obzirom na obrok, a lijekovi su: omeprazol/ranitidin, antihistaminik; glipizid, izoniazid, antacidi; akarboza, vogliboza; nesteroidni protuupalni lijekovi, steroidi itd. Mogući odgovori su bili: prije obroka, nakon obroka, za vrijeme obroka i ne ovisi o obroku/hrani. Svakim točanim odgovorom osvojen je 1 bod pa je tako maksimalan broj bodova za ovu grupu pitanja iznosio 13 bodova. Poznavanje međudjelovanja alkohola i lijekova ispitanici su trebali pokazati u grupi pitanja koja su sadržavala 5 tvrdnji poput: pacijenti na lijekovima kao što su metronidazol i cefaperazon trebaju izbjegavati alkohol. Svaki točan odgovor je iznosio jedan bod tako da je maksimalan broj bodova bio 5.

#### *4.3. Statistička obrada podataka*

Karakteristike ispitanika prikazane su numerički i u postotcima. Dob, indeks tjelesne mase, radni staž i prosječan dnevni kontakt s pacijentima/kupcima prikazani su srednjom vrijednošću i standardnom devijacijom. Zastupljenost ispitanika po županijama prikazana je numerički i postotcima. Nominalne varijable izražene su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Statistički značajna razlika ispitana je  $\chi^2$ -testom i t-testom. Statistička analiza je provedena kako bi se utvrdila razlika u znanju o MHL između grupe s nedovoljnim znanjem i grupe s odgovarajućim znanjem na način da je rezultat manji od 0,05 ( $p < 0,05$ ) smatra statistički značajnim.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografski podaci ispitanika/ljekarnika

Podaci o karakteristikama ispitanika su prikazani u tablici 1. Na upitnik se odazvalo 114 ljekarnika, od kojih je bilo 14 (12,28%) muškaraca i 100 (87,72) žena. Prosječna dob ispitanika je bila 38 godina, a najviše je ispitanika bilo zastupljeno iz dobne skupine 31 – 50 godina čak 74 (64,91%) ispitanika, dok je u dobnoj skupini manje od 30 godina bilo 25 (21,93%) ispitanika, a u dobnoj skupini više od 51 godina 15 (13,16) ispitanika. Budući da je najveći broj ispitanika imao indeks tjelesne mase između 18,5 i 25,0 kg/m<sup>2</sup> (71,05%) i srednja vrijednost indeksa tjelesne mase je unutar vrijednosti normalne uhranjenosti. Bilo je gotovo tri puta više ispitanika s preuhranjenosti (16,67%) od ispitanika sa pretilosti (6,14%). Promatrajući razinu obrazovanja, 106 (92,98%) ispitanika su bili magistri farmacije, 5 (4,39%) je farmaceutskih tehničara i 3 (2,63%) doktora znanosti. Ispitanici su imali prosječno 13,82 godina radnog staža. Sto i jedan ispitanik (88,60%) je izjavio da svakodnevno radi sa pacijentima, dok je njih 102 (89,47%) izjavilo da radi u ljekarni. Ispitanici su izjavili da dnevno kontaktiraju sa prosječno 127 ispitanika.

Tablica 1. Karakteristike ispitanika

Varijable	Ispitanici (N=114) N (%)
Spol	
muškarci	14 (12,28)
žene	100 (87,72)
Dob (godine)	38,51 ± 9,63 *
< 30 godina	25 (21,93)
31-50 godina	74 (64,91)
> 51 godina	15 (13,16)
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	23,24 ± 3,86 *
Pothranjeni (<18,5)	7 (6,14)
Normalno uhranjeni (18,5-25,0)	81 (71,05)
Preuhranjeni (25,0-30,0)	19 (16,67)
Pretili (>30,0)	7 (6,14)
Trenutna razina obrazovanja	
Farmaceutski tehničar	5 (4,39)
Magistar farmacije	106 (92,98)
Doktor znanosti	3 (2,63)

Radni staž (godine)	13,82 ± 9,81 *
Rad sa pacijentima (DA)	101 (88,60)
Rad u ljekarni (DA)	102 (89,47)
Prosječan dnevni broj kontakata s pacijentima/kupcima	126,83 ± 96,91 *

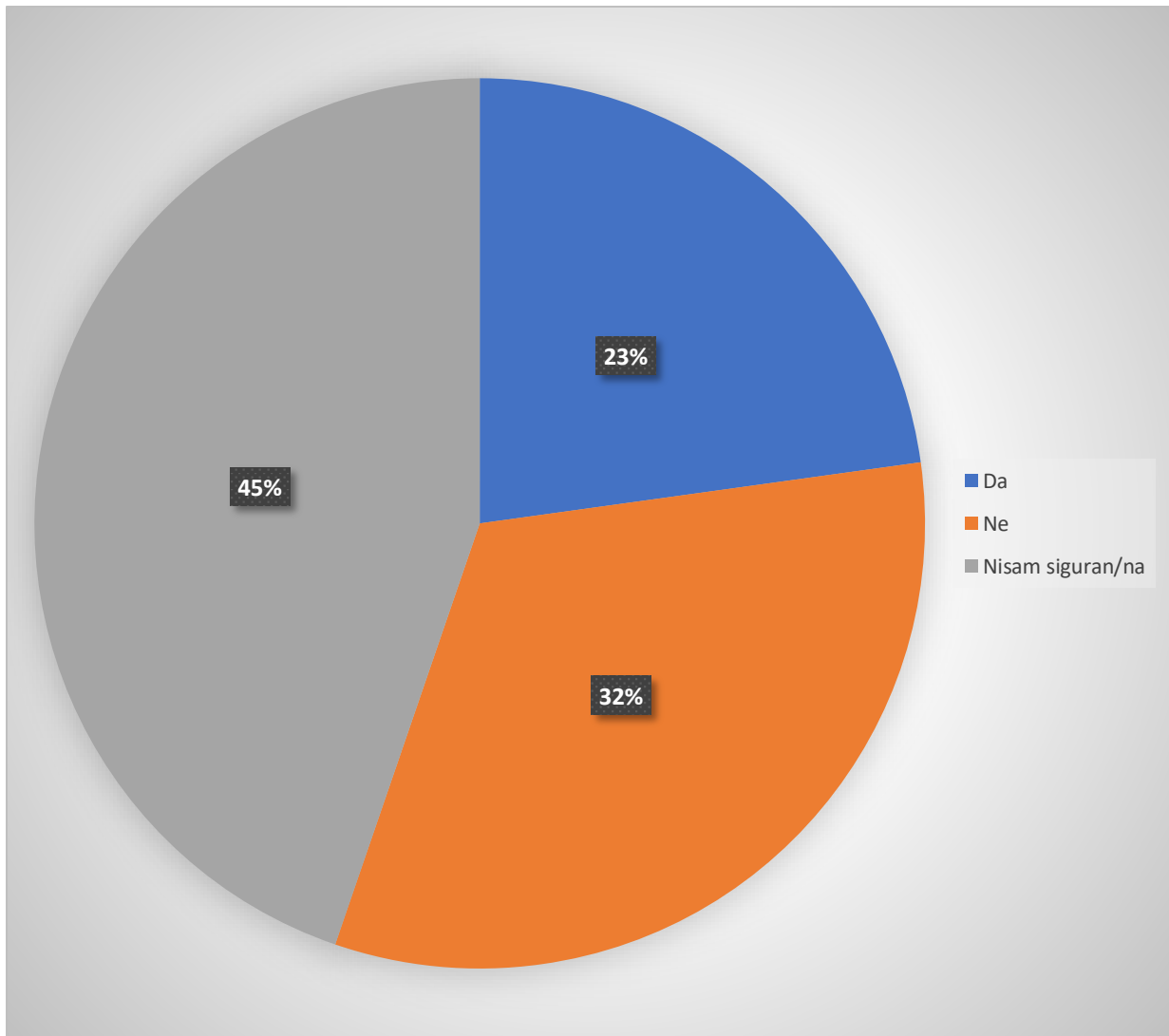
\* Prikazane vrijednosti su srednja vrijednost ± standardna devijacija

U ispunjavanju upitnika su sudjelovali ispitanici iz 19 županija i to 32 (28,07%) ispitanika iz Grada Zagreba, 11 (9,65%) ispitanika iz Zagrebačke županije, 10 (8,77%) ispitanika iz Primorsko - goranske županije, 9 (7,89) ispitanika iz Istarske županije, po 8 (7,02%) ispitanika iz Osječko - baranjske i Splitsko - dalmatinske županije, 7 (6,14%) iz Varaždinske županije, 6 (5,26%) iz Međimurske županije, po 4 (3,51%) sudionika iz Dubrovačko - neretvanske i Brodsko - posavske županije, 3 (2,63%) sudionika iz Zadarske županije, po 2 (1,75%) sudionika iz Bjelovarsko - bilogorske, Koprivničko križevačke, Sisačko - moslavačke i Šibensko - kninske županije te po 1 (0,88%) ispitanik iz Karlovačke, Krapinsko - zagorske, Ličko - senjske i Vukovarske županije.

## 5.2. Znanje, mišljenja i stavovi ljekarnika o međudjelovanju hrane i lijekova

Odgovori na pitanje smatraju li ispitanici da imaju dovoljno znanja o međudjelovanjima hrane i lijekova prikazani su na slici 2.

Slika 2. Smatrate li da imate dovoljno znanja o međudjelovanjima hrane i lijekova?



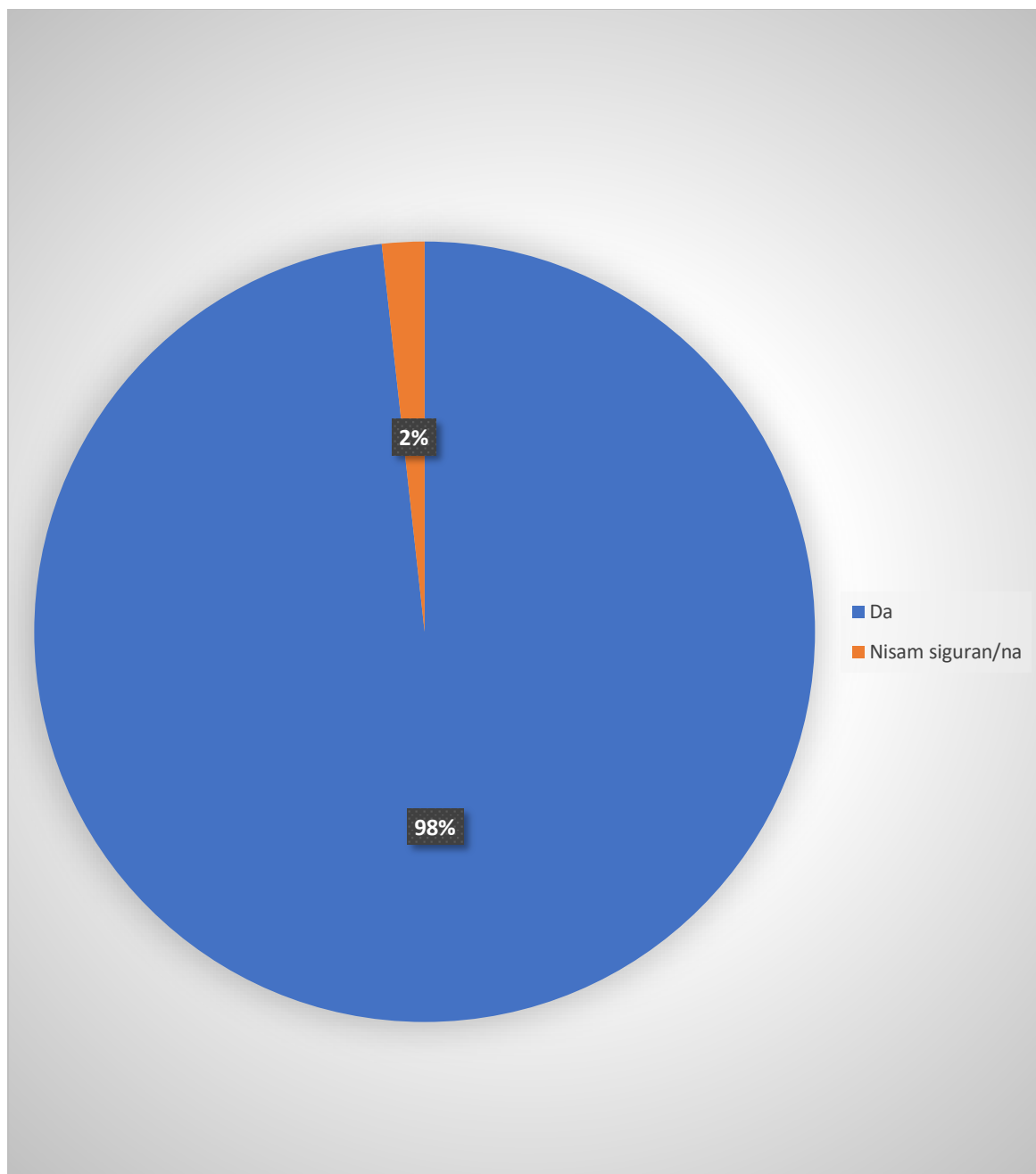
$p = 0,125$

Na pitanje smatraju li da li imaju dovoljno znanja o MHL 45% ispitanika je odgovorilo da nisu sigurni, 32% ispitanika je odgovorilo da nemaju dovoljno znanja, a 23% da imaju dovoljno znanja o MHL.



Odgovori na pitanja da li bi ispitanici voljeli znati više o međudjelovanjima hrane i lijekova su prikazani na slici 3.

Slika 3. Biste li voljeli znati više o međudjelovanjima hrane i lijekova?

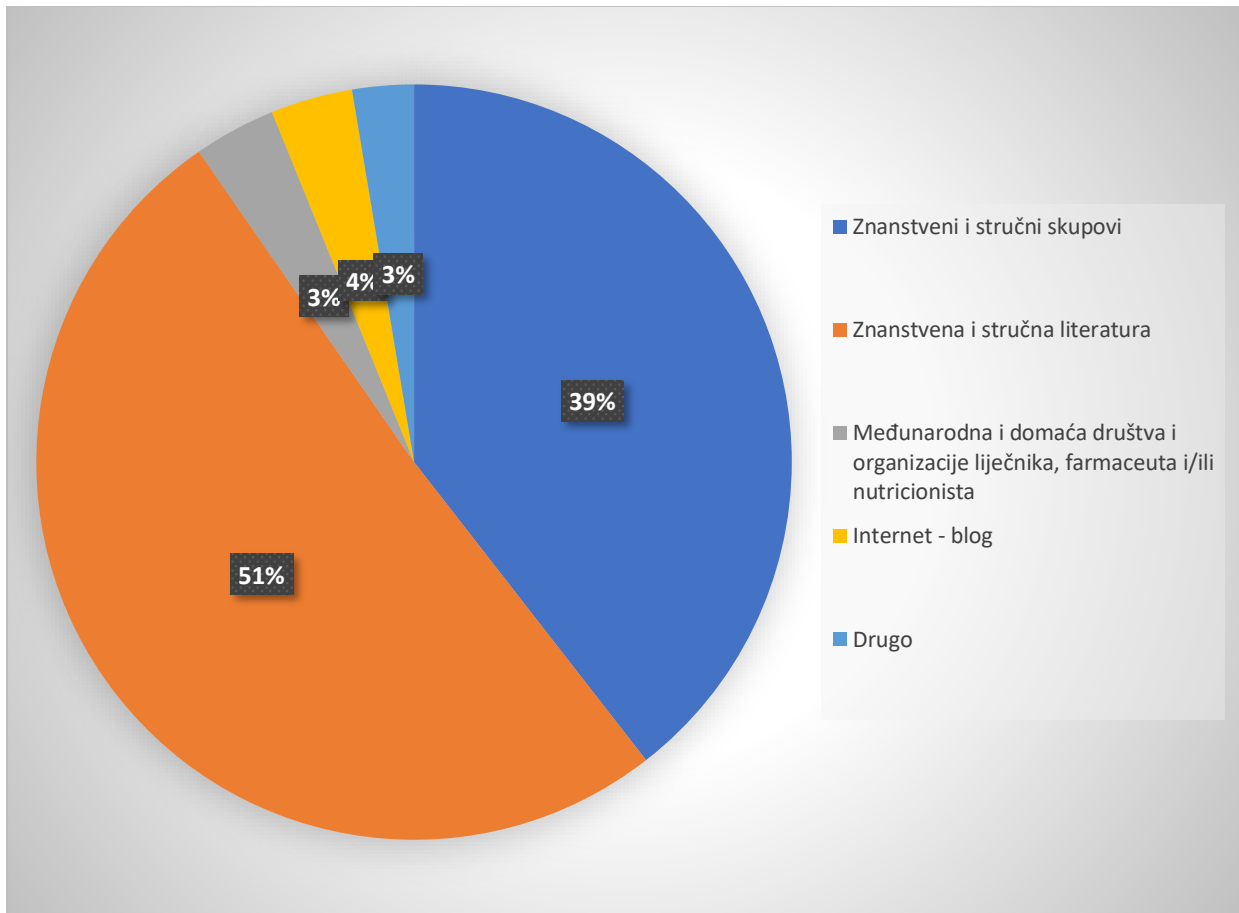


$p < 0,001$

Na pitanje da li bi voljeli znati više o MHL 98% ispitanika je odgovorilo da bi voljeli više znati o MHL, dok je 2% izjavio da ne bi voljeli više znati o MHL.

Odgovori na pitanje koji su im izvori informacija o međudjelovanjima hrane i lijekova prikazani su na slici 4.

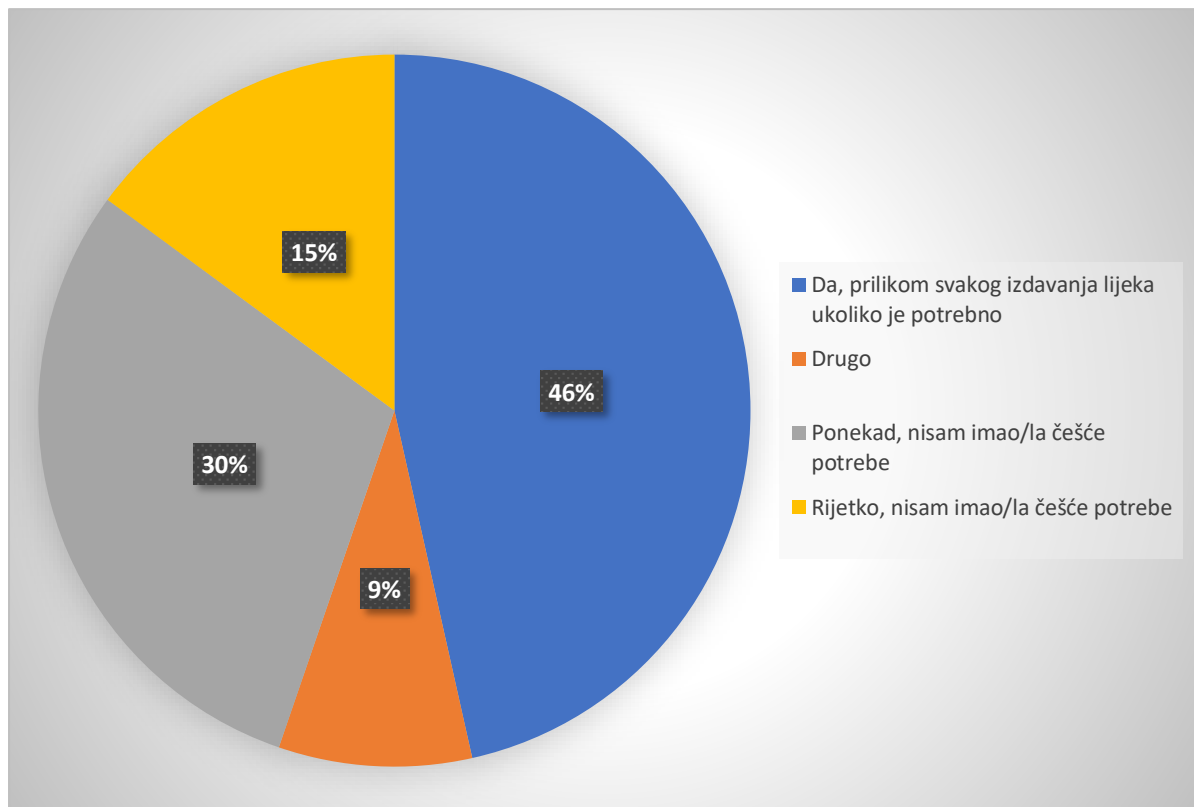
Slika 4. Izvori informacija o međudjelovanjima hrane i lijekova.



Na pitanje gdje nalaze najviše informacija o MHL, najveći broj ispitanika (51%) je izjavio da informacije nalazi u znanstvenoj i stručnoj literaturi te znanstvenim i stručnim skupovima (39%). Međunarodna i domaća društva te organizacije liječnika, farmaceuta i/ili nutricionista te internet kao izvor informacija označilo je ukupno 8% ispitanika, dok je 3% ispitanika označilo da im izvor informacija nije ništa od navedenog već nešto drugo.

Odgovori na pitanje upozoravaju li pacijente o mogućim međudjelovanjima hrane i lijekova su prikazani na slici 5.

Slika 5. Upozoravate li pacijente o mogućim međudjelovanjima hrane i lijekova prilikom izdavanja lijeka?

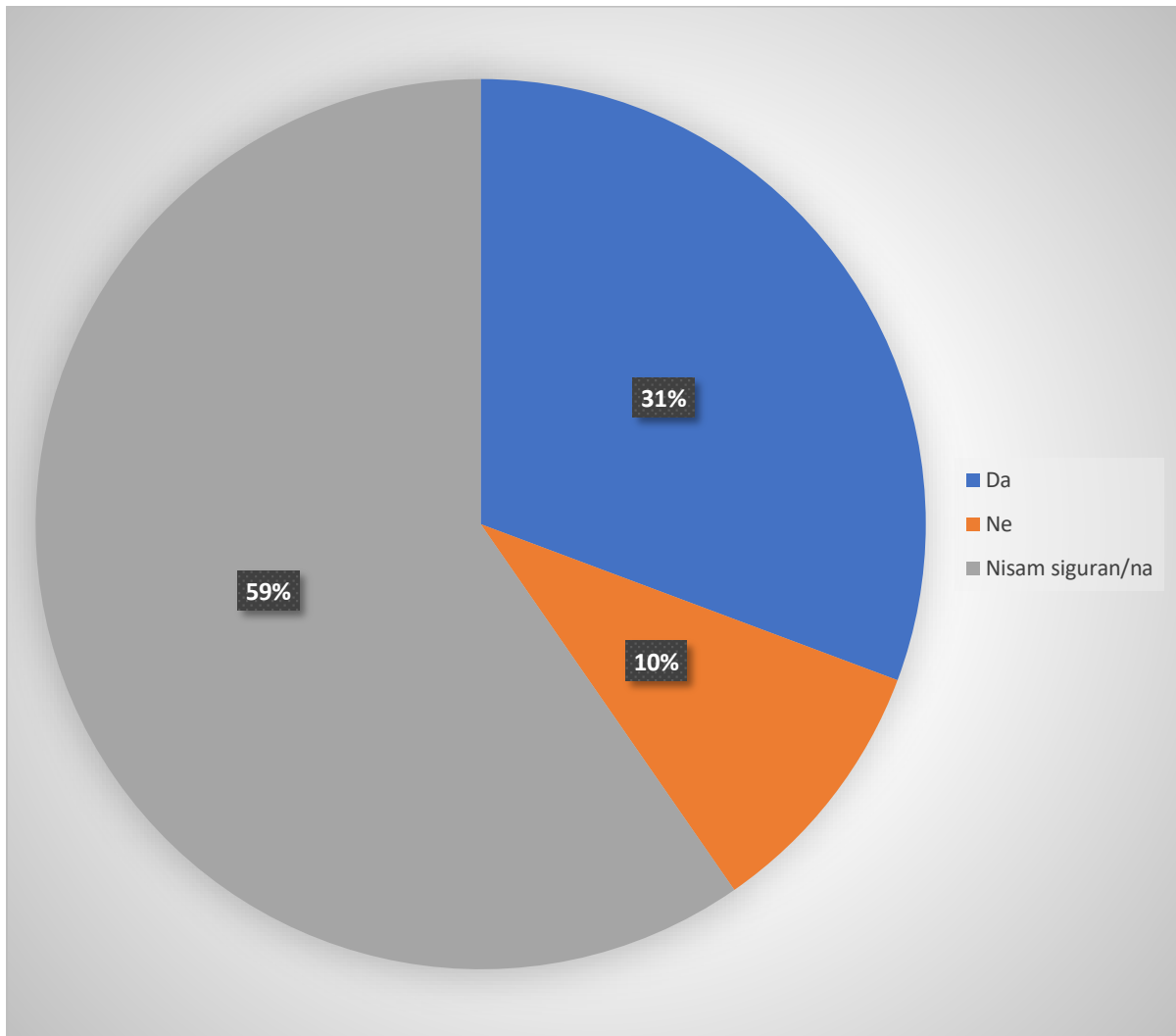


$p < 0,001$

Na pitanje upozoravaju li pacijente o mogućim MHL prilikom izdavanja lijeka, njih je statistički značajno najviše potvrdilo (46%,  $p < 0,001$ ) da pacijente upozoravaju prilikom svakog izdavanja lijeka ukoliko je to potrebno. Dvostruko više ispitanika 34 (30%) ponekad upozorava pacijente, dok njih (15%) ispitanika rijetko upozorava pacijente o mogućim MHL.

Odgovori na pitanje pridržavaju li se pacijenti njihovih upozorenja su prikazani na slici 6.

Slika 6. Smatrate li da se pacijenti pridržavaju Vašeg upozorenja o mogućim međudjelovanjima hrane i lijekova?



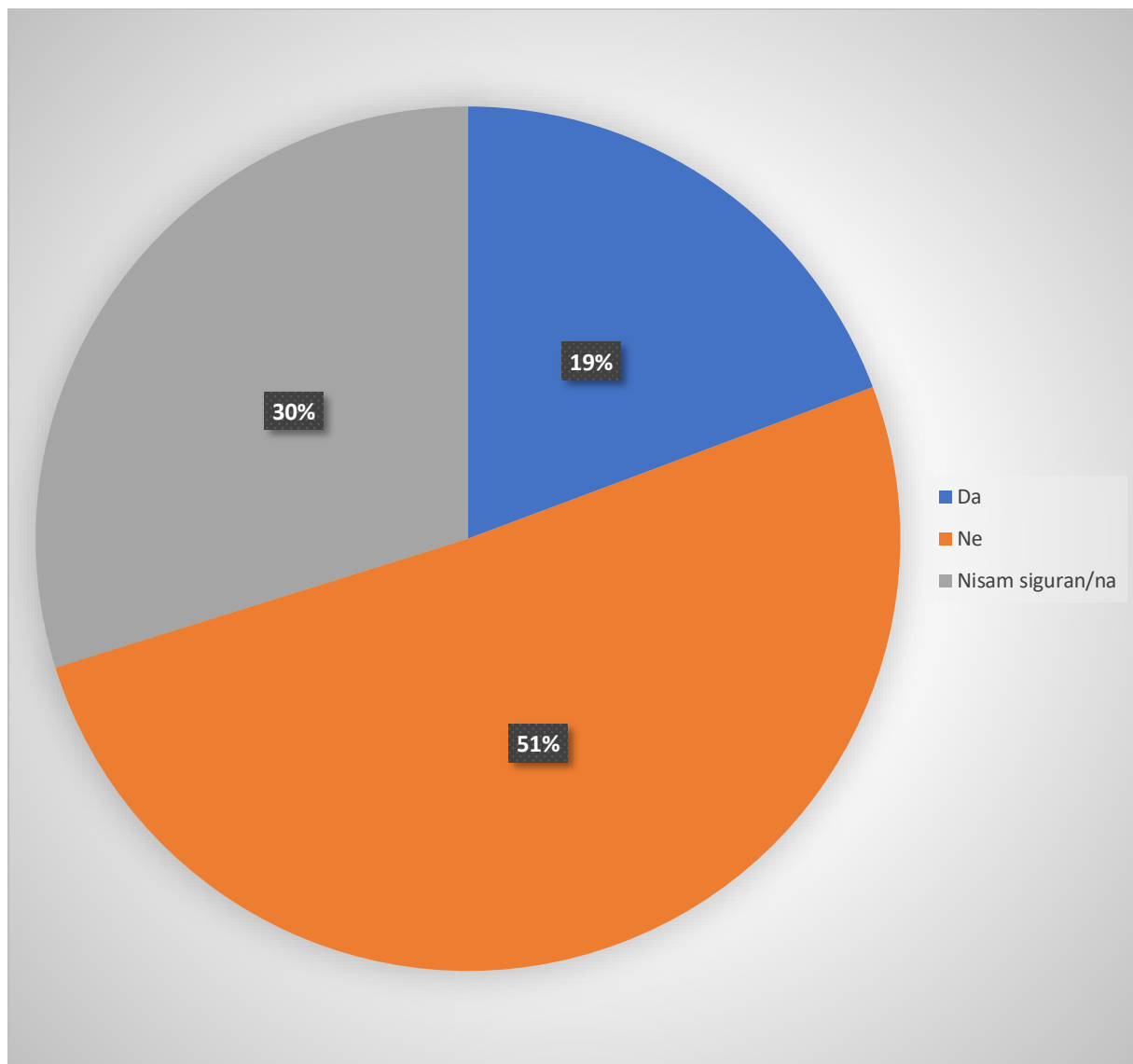
$p < 0,001$

Statistički značajno najveći broj ispitanika (68, 59%,  $p < 0,001$ ) izjavilo je da nije sigurno pridržavaju li se njihovi pacijenti njihovih upozorenja o MHL, dok je trostruko veći broj ispitanika izjavilo da smatraju da se pridržavaju danih upozorenja, dok njih samo 10% smatra da se njihovi pacijenti ne pridržavaju danih upozorenja o mogućim MHL.

Odgovori na pitanje jesu li se susreli s posljedicama međudjelovanja hrane i lijekova su prikazani na slici 7.

Slika 7. Jeste li se susreli s posljedicama međudjelovanja hrane i lijekova?

$p < 0,001$

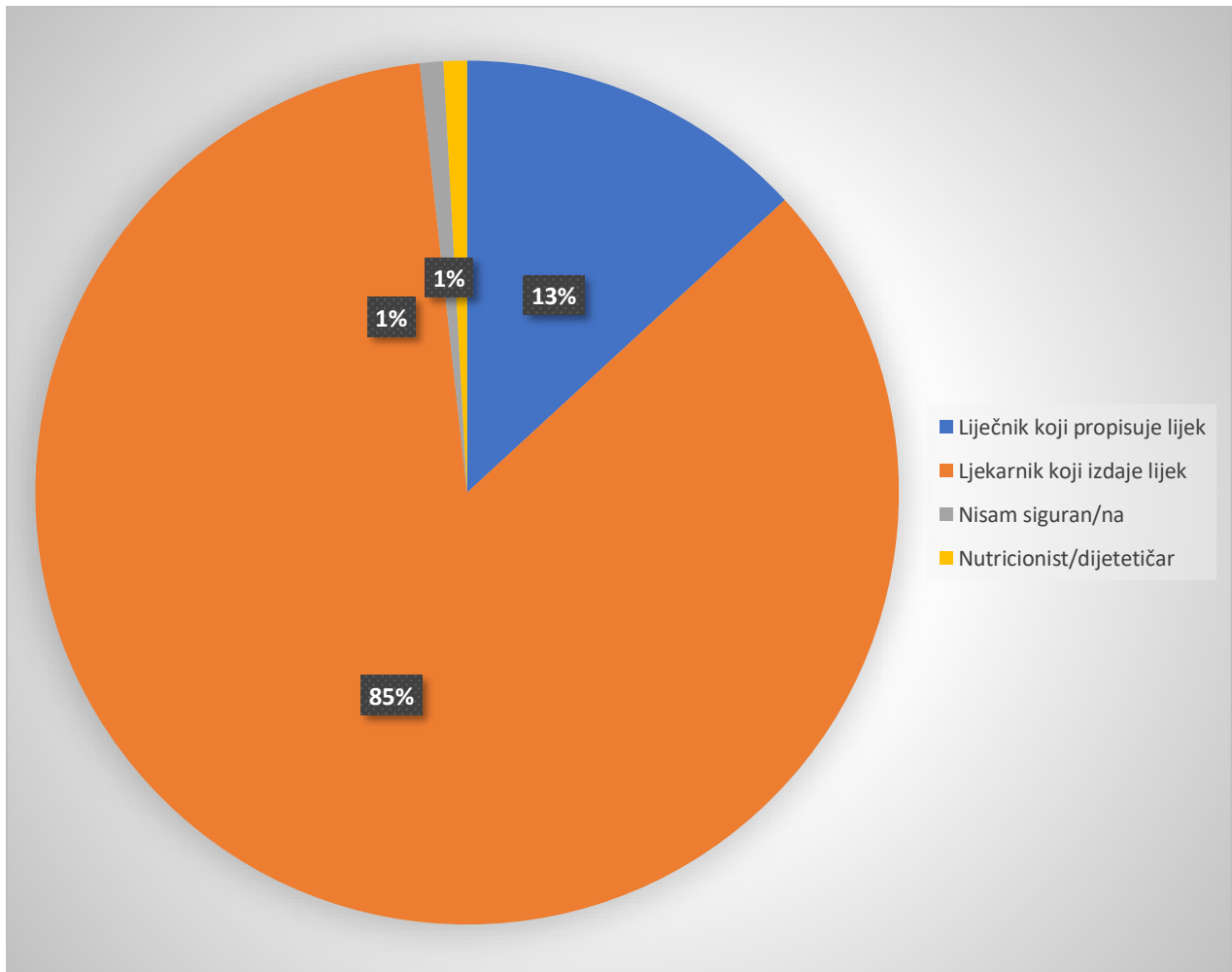


$p < 0,001$

S posljedicama MHL nije se susrelo statički značajno najveći broj ljekarnika (58, 51%,  $p < 0,001$ ), dok ih se 22 (19%) s posljedicama MHL nije susrelo, a 34 (30%) ljekarnika nisu sigurni jesu li se susreli s istima.

Odgovori na pitanje tko je po mišljenju ljekarnika najviše odgovoran obavijestiti pacijenta o mogućim međudjelovanjima hrane i lijekova prikazani su na slici 8.

Slika 8. Tko je po Vašem mišljenju najviše odgovoran obavijestiti pacijenta o mogućim međudjelovanjima hrane i lijekova?



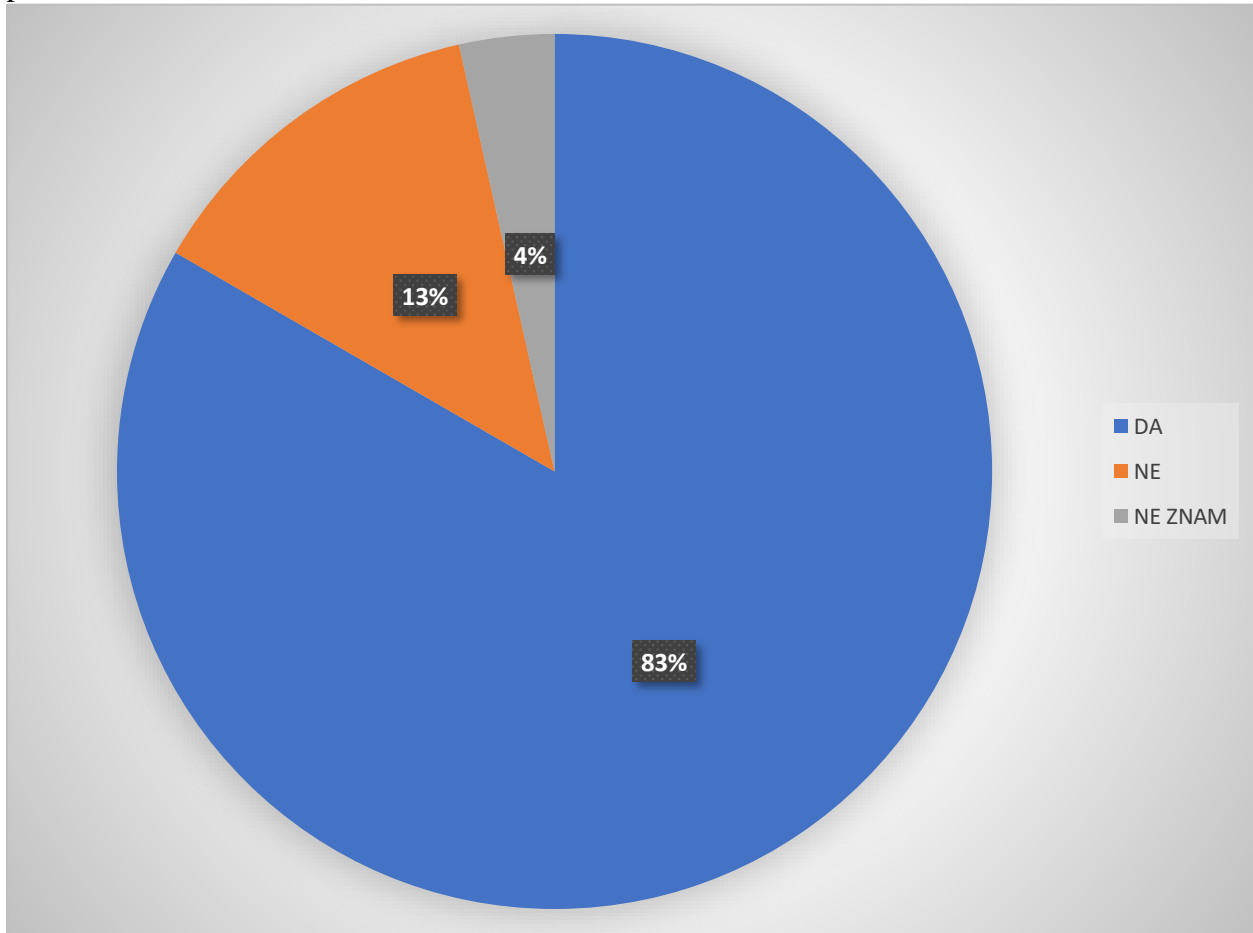
$p < 0,001$

Statistički značajno najveći udio ljekarnika (85%,  $p < 0,001$ ) smatra da je ljekarnik koji izdaje lijek najviše odgovoran obavijestiti pacijenta o mogućim MHL dok njih (13%) misli da bi to trebao biti liječnik koji propisuje lijek. Jednak broj ljekarnika smatra da bi to trebao biti nutricionist (1%), odnosno da nisu sigurni u odgovornost (1%).

Odgovori na tvrdnju da svaki pacijent treba savjetovanje u vezi međudjelovanja lijeka s hranom i pićima prikazani su na slici 9.

Slika 9. Svaki pacijent treba savjetovanje u vezi međudjelovanja lijeka s hranom i pićima.

$p < 0,001$



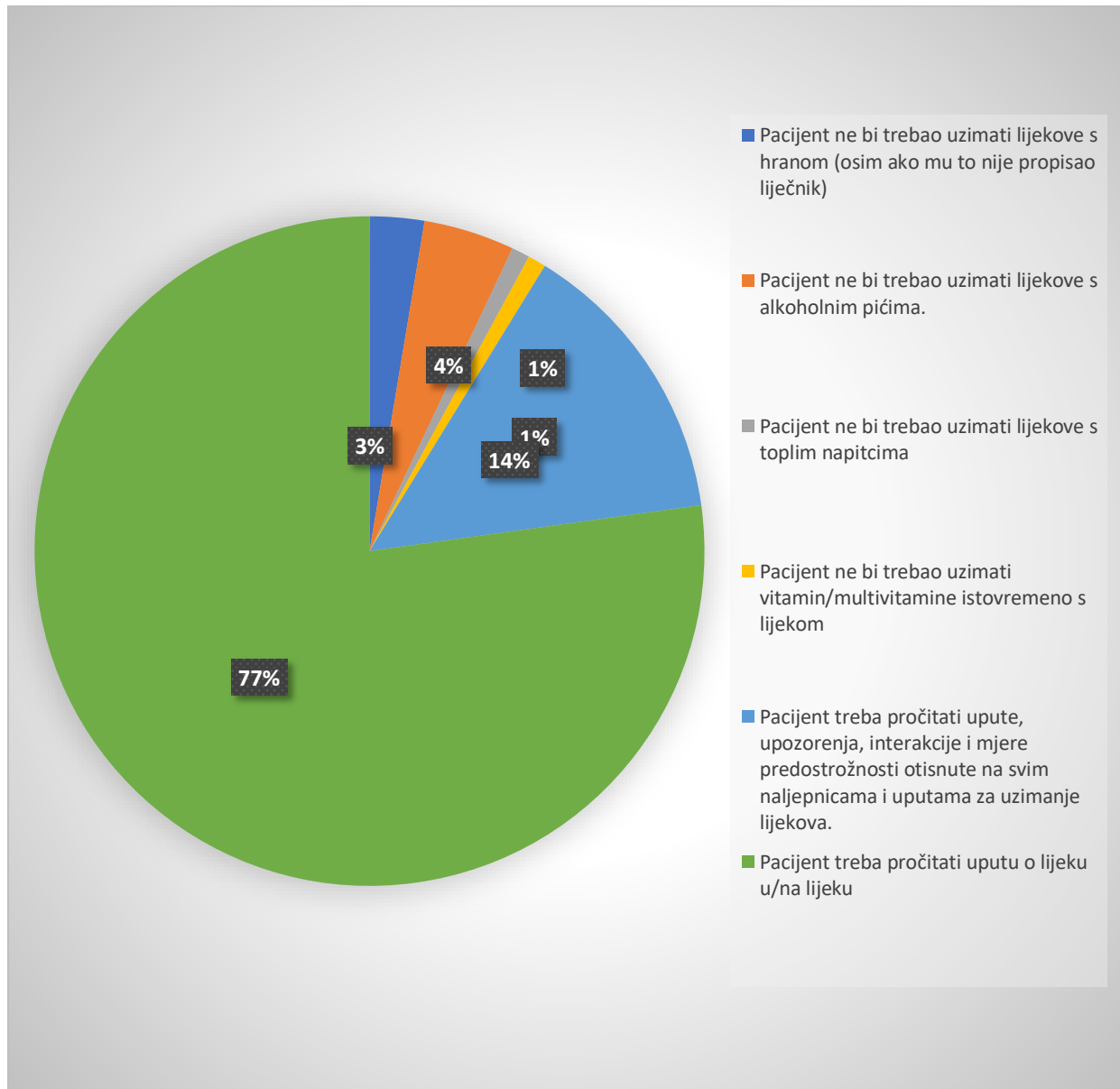
$p < 0,001$

Statističko značajno najviše ljekarnika (83%) smatra da svaki pacijent treba savjetovanje u vezi s MHL, (13%) se ne slaže s time, a njih 4% nije sigurno.

Svi ljekarnici (100%) smatraju da je potrebno unaprijediti znanje ljekarnika o MHL kako bi odgovarajuće savjetovali pacijente.

Odgovori na pitanje koje od ponuđenih informacija ljekarnici smatraju važnim za pacijente s obzirom na međudjelovanje hrane i lijekova prikazani su na slici 10.

Slika 10. Koje od sljedećih informacija smatrate važnim za pacijente s obzirom na međudjelovanja hrane i lijekova?



$p < 0,001$

Statistički značajno najviše ljekarnika smatraju da je najvažnija informacija za pacijenta da pacijent treba pročitati uputu o lijeku u/na lijeku (77%,  $p < 0,001$ ) dok je njih 14% mišljenja da pacijent treba pročitati upute, upozorenja, interakcije i mjere predostrožnosti otisnute na svim naljepnicama i uputama za uzimanje lijekova. 4% ispitanika smatra kako ne bi trebalo



uzimati lijekove s alkoholnim pićima, dok 3% misli da pacijent ne bi trebao uzimati lijekove s hranom (osim ako mu to nije propisao liječnik). Isti broj ispitanika (1%) ima mišljenje da pacijent ne bi trebao uzimati lijekove s toplim napitcima i da pacijent ne bi trebao uzimati vitamin/multivitamine istovremeno s lijekom.

Ovim istraživanjem nije utvrđena statistički značajna razlika između ispitanika koji su imali odgovarajuće znanje o međudjelovanju hrane i lijekova i onih koji nisu imali dovoljno znanje s obzirom na spol, dob, indeks tjelesne mase, trenutnu razinu obrazovanja, radni staž, rad s pacijentima i prosječni dnevni broj kontakata s pacijentima/kupcima.

### 5.3. Znanje ljekarnika o međudjelovanju hrane i lijekova

Ispitanici koji su imali dobro znanje o međudjelovanju hrane i lijekova statistički su značajno imali bolje ukupno znanje (13,68 bodova,  $p < 0,001$ ), o vremenu uzimanja lijeka i hrane (7,17 bodova,  $p = 0,017$ ) te o povezanosti konzumiranja alkohola i lijekova ( $3,78 \pm 1,02$  i  $p = 0,008$ ) u odnosu na ispitanike koji su nedovoljno znali o MHL. Nema statistički značajne razlike u odgovorima ispitanika o samoprocjeni znanja o MHL, s obzirom na razinu znanja o MHL, o učestalosti upozoravanja pacijenata o MHL, o susretanju s MHL, mišljenju o odgovornosti obavještavanja pacijenata o MHL te o potrebi savjetovanja pacijenata o MHL. Svi ispitanici (100%) u obje grupe izjavili su da je važno unaprijediti znanje ljekarnika o MHL. Podaci su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Karakteristike ispitanika podijeljenih s obzirom na njihovo ukupno znanje o međudjelovanjima hrani i lijekova.

Varijable	Nedovoljno znanje (N=58)	Odgovarajuće znanje (N=56)	p-vrijednost
	N (%)	N (%)	
Spol			
muškarci	8 (13,79)	6 (10,71)	0,616 <sup>a</sup>
žene	50 (86,21)	50 (89,29)	
Dob (godine)	$38,69 \pm 9,80$ *	$38,51 \pm 9,63$ *	0,082 <sup>b</sup>
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	$23,31 \pm 3,89$ *	$23,24 \pm 3,86$ *	0,185 <sup>b</sup>
Trenutna razina obrazovanja			
Farmaceutski tehničar	4 (6,90)	1 (1,79)	0,344 <sup>a</sup>
Magistar farmacije	52 (89,66)	54 (96,43)	
Doktor znanosti	2 (3,45)	1 (1,79)	
Radni staž (godine)	$14,18 \pm 9,92$ *	$13,82 \pm 9,81$ *	0,067 <sup>b</sup>

Rad sa pacijentima (DA)	51 (87,93)	50 (89,29)	0,414 <sup>a</sup>
Prosječan dnevni broj kontakata s pacijentima/kupcima	126,33 ± 98,16 *	126,83 ± 96,91 *	0,984 <sup>b</sup>
Ukupno znanje o međudjelovanju hrane i lijeka	9,22 ± 2,05 *	13,68 ± 1,28 *	<0,001 <sup>b</sup>
Znanje o vremenu uzimanja lijeka i hrane	7,13 ± 2,03 *	7,17 ± 2,04 *	0,017 <sup>b</sup>
Znanje o povezanosti konzumiranja alkohola i lijekova	3,72 ± 1,02 *	3,78 ± 1,02 *	0,008 <sup>b</sup>
Smatrate li da imate dovoljno znanja o međudjelovanjima hrane i lijekova? N (%)			
Da	12 (20,69)	14 (25)	0,304 <sup>a</sup>
Ne	16 (27,59)	21 (37,5)	
nisam siguran	30 (51,73)	21 (37,5)	
Upozoravate li pacijente o mogućim međudjelovanjima hrane i lijekova prilikom izdavanja lijeka? N (%)			
Da	22 (37,93)	31 (55,36)	0,084 <sup>a</sup>
Ponekad	17 (29,31)	17 (30,36)	
rijetko	13 (22,41)	4 (7,14)	
drugo	6 (10,34)	4 (7,14)	
Jeste li se susreli s posljedicama međudjelovanja hrane i lijekova? N (%)			
Da	12 (20,69)	10 (17,86)	0,847 <sup>a</sup>
ne	30 (51,72)	28 (50)	
Nisam siguran	16 (27,59)	18 (32,14)	
Tko je po Vašem mišljenju najviše odgovoran obavijestiti pacijenta o mogućim međudjelovanjima hrane i lijekova? N (%)			
Liječnik	4 (6,90)	11 (19,64)	0,125 <sup>a</sup>
Ljekarnik	52 (89,66)	45 (80,36)	
Nutricionist/dijetetičar	1 (1,72)	0	
Ne znam/nisam siguran	1 (1,72)	0	
Svaki pacijent treba savjetovanje u vezi međudjelovanja lijeka s hranom i pićima.			
Da	47 (81,03)	48 (85,71)	0,594 <sup>a</sup>
Ne	8 (13,79)	7 (12,5)	
Ne znam	3 (5,17)	1 (1,79)	
Važno je unaprijediti znanje ljekarnika o međudjelovanjima hrane i lijekova kako bi odgovarajuće savjetovali pacijente. (DA)	58 (100,00)	56 (100,00)	1,000 <sup>a</sup>

\* Prikazane vrijednosti su srednja vrijednost ± standardna devijacija

<sup>a</sup> statistički značajna razlika ispitana  $\chi^2$ -testom

<sup>b</sup> statistički značajna razlika ispitana t-testom

Ispitanici sa nedovoljnim znanjem najmanje su znali da prehrana koja sadrži pšenične mekinje može utjecati na djelotvornost digoksina (17,24%,  $p < 0,001$ ), da se umak od rajčice, čaja, kave i sokova od citrusa ne mogu uzimati zajedno s antibioticima (17,24%,  $p < 0,001$ ), a najbolje su znali da pacijent treba izbjegavati uzimanje mlijeka i mliječnih proizvoda, hrane i dodataka bogatih željezom s tetraciklinima i fluorokinolonima (96,55%,  $p = 0,579$ ), tko je od ponuđenih skupina najviše osjetljiv na međudjelovanja hrane i lijekova (87,93%,  $p = 0,007$ ) i da pacijenti ne mogu jesti više lisnatog zelenog povrća s heparinom/varfarinom ((87,93%,  $p = 0,007$ ).

Ispitanici sa odgovarajućim znanjem najmanje su znali da lijekove poput grizeofulvina, ketokonazola i albendazola ne treba uzimati s masnom prehranom (25,00%,  $p = 0,436$ ) i da konzumacija cvjetače neće utjecati na učinkovitost levotiroksina (37,50%,  $p = 0,048$ ), a najbolje su znali tko je od ponuđenih skupina najviše osjetljiv na međudjelovanja hrane i lijekova (100,00%,  $p = 0,007$ ), da pacijenti mogu jesti više lisnatog zelenog povrća s heparinom/varfarinom (100,00%,  $p = 0,007$ ), da se sok od grejpa ne može slobodno uzimati sa svim antibioticima (98,21%,  $p < 0,001$ ), da pacijent treba izbjegavati uzimanje mlijeka i mliječnih proizvoda, hrane i dodataka bogatih željezom s tetraciklinima i fluorokinolonima (98,21%,  $p = 0,579$ ) i da bi pacijenti trebali izbjegavati uzimanje spironolaktone s hranom bogatom kalijem (98,21%,  $p < 0,001$ ).

U odnosu na ispitanike koji su pokazali nedovoljno znanje o MHL, ispitanici koji su imali dobro znanje o MHL statistički su značajno bolje znali (100%,  $p = 0,007$ ) tko je od ponuđenih populacijskih skupina najviše osjetljiv na MHL, da se amidaron ne može uzimati s grejpom ili sokom od grejpa (96,43%,  $p = 0,005$ ), da se sok od grejpa ne može slobodno uzimati sa svim antibioticima (98,21%,  $p < 0,0001$ ), da se atorvastatin ne može uzimati s grejpom ili sokom grejpa (75%,  $p = 0,001$ ), da konzumacija cvjetače ne utječe na učinkovitost levotiroksina (37,50%,  $p = 0,048$ ), da kofein može utjecati na učinkovitost diazepama (51%,  $p = 0,029$ ), da pacijenti ne mogu jesti više lisnatog zelenog povrća prilikom terapije heparinom/varfarinom (100%,  $p = 0,007$ ), da bi pacijent koji uzima teofilin (nesteroidne protuupalne lijekove) trebao izbjegavati konzumiranje velike količine čaja, kave i čokolade (94,64%,  $p = 0,002$ ), da pacijenti koji uzimaju inhibitor monoamin oksidaze trebaju izbjegavati sir, prerađeno meso, mahunarke, vino i pivo, grah i fermentirane proizvode (91,07%,  $p = 0,001$ ), da prehrana koja sadrži pšenične mekinje može utjecati na djelotvornost digoksina (55,36%,  $p < 0,001$ ), da će prehrana bogata proteinima utjecati na djelotvornost levodopa (64,29%,  $p < 0,001$ ), da bi pacijenti trebali izbjegavati uzimanje spironolaktone zajedno s hranom bogatom kalijem (98,21%,  $p < 0,001$ ),

da pacijent treba izbjegavati dugotrajnu konzumaciju češnjaka/đumbira uz kumarin (85,71%,  $p < 0,001$ ), da se umak od rajčice, čaj, kava i sokovi od citrusa mogu uzimati zajedno s antibioticima (73,21%,  $p < 0,001$ ) i da se uzimanje spironolaktona mora izbjegavati s hranom bogatom kalijem (83,93%,  $p = 0,002$ ). Nije bilo statistički značajne razlike među promatranim grupama ispitanika s obzirom na ukupno znanje o MHL u pitanjima treba li pacijent izbjegavati uzimanje mlijeka i mliječnih proizvoda, hrane i dodataka bogatih željezom s tetraciklinima i fluorokinolonima te kod toga da lijekove poput grizeofulvina, ketokonazola i albendazola ne treba uzimati s masnom prehranom. Podaci su prikazani u tablici 3.

Tablica 3. Znanje ispitanika o međudjelovanjima hrane i lijekova

Pitanje	Nedovoljno znanje (N=58) N (%)	Odgovarajuće znanje (N=56) N (%)	p-vrijednost
Tko je od slijedećih skupina najviše osjetljiv na međudjelovanja hrane i lijekova?	51 (87,93)	56 (100,00)	0,007
Amiodaron se može uzimati s grejpom ili sokom grejpa.	46 (79,31)	54 (96,43)	0,005
Sok od grejpa može se slobodno uzimati sa svim antibioticima.	37 (63,79)	55 (98,21)	<0,001
Atorvastatin se ne može uzimati s grejpom ili sokom grejpa.	26 (44,83)	42 (75,00)	0,001
Konzumacija cvjetače neće utjecati na učinkovitost levotiroksina.	12 (20,69)	21 (37,50)	0,048
Kofein može utjecati na učinkovitost diazepama.	44 (75,86)	51 (91,07)	0,029
Pacijenti mogu jesti više lisnatog zelenog povrća s heparinom/varfarinom.	51 (87,93)	56 (100,00)	0,007
Pacijent koji uzima teofilin (nesteroidne protuupalne lijekove) trebao bi izbjegavati konzumiranje velike	42 (72,41)	53 (94,64)	0,002

količine čaja, kave i čokolade.			
Pacijent treba izbjegavati uzimanje mlijeka i mliječnih proizvoda, hrane i dodataka bogatih željezom s tetraciklinima i fluorokinolonima.	56 (96,55)	55 (98,21)	0,579
Pacijenti koji uzimaju inhibitor monoamin oksidaze trebaju izbjegavati sir, prerađeno meso, mahunarke, vino i pivo, grah i fermentirane proizvode.	38 (65,52)	51 (91,07)	0,001
Prehrana koja sadrži pšenične mekinje može utjecati na djelotvornost digoksina.	10 (17,24)	31 (55,36)	<0,001
Prehrana bogata proteinima neće utjecati na djelotvornost levodopa	13 (22,41)	36 (64,29)	<0,001
Pacijenti bi trebali izbjegavati uzimanje spironolaktone s hranom bogatom kalijem.	35 (60,34)	55 (98,21)	<0,001
Pacijent treba izbjegavati dugotrajnu konzumaciju češnjaka/đumbira uz kumarin.	20 (34,48)	48 (85,71)	<0,001
Umak od rajčice, čaja, kave i sokova od citrusa mogu se uzimati zajedno s antibioticima.	10 (17,24)	41 (73,21)	<0,001
Lijekove poput grizeofulvina, ketokonazola i albendazola treba uzimati s masnom prehranom.	11 (18,97)	14 (25,00)	0,436

Uzimanje spironolaktona se mora izbjegavati s hranom bogatom kalijem.	33 (56,90)	47 (83,93)	0,002
---	------------	------------	-------

\* statistički značajna razlika ispitana  $\chi^2$ -testom

Objektive promatrane skupine ispitanika najbolje su znali o vremenu uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova (96,55% odnosno 94,64%) i o uzimanju omeprazola/ranitidina te antihistaminika (86,21% odnosno 86,21%) u odnosu na vrijeme obroka. Ispitanici sa nedovoljnim znanjem o MHL najmanje su znali o vremenu uzimanja akarboze, vogliboze (20,69%) te glipizida, izoniazida, antacida (22,41%) u odnosu na vrijeme uzimanja obroka. Objektive promatrane skupine ispitanika najmanje su znali o vremenu uzimanja propranolola (22,41% odnosno 21,43%) u odnosu na vrijeme uzimanja obroka. Ispitanici sa odgovarajućim znanjem najmanje su znali o vremenu uzimanja griseofulvina (21,43%) u odnosu na vrijeme uzimanja obroka. U odnosu na ispitanike s nedovoljnim znanjem o MHL, ispitanici koji su imali odgovarajuće znanje o MHL statistički su značajno bolje znali kad treba uzimati akarbozu, voglibozu (39%,  $p = 0,030$ ) te Furosemid (Lasix) (50%,  $p = 0,014$ ) u odnosu na vrijeme uzimanja obroka. Podaci su prikazani u tablici 4.

Tablica 4. Znanje ispitanika o vremenu uzimanja lijekova i hrane

Pitanje	Nedovoljno znanje (N=58)	Odgovarajuće znanje (N=56)	p-vrijednost
	N (%)	N (%)	
Omeprazol/ranitidin, antihistaminik	50 (86,21)	50 (89,29)	0,616
Glipizid, izoniazid, antacidi	13 (22,41)	16 (28,57)	0,450
Akarboza, vogliboza	12 (20,69)	22 (39,29)	0,030
Nesteroidni protuupalni lijekovi, steroidi	56 (96,55)	53 (94,64)	0,618
Tireoidni hormoni	52 (89,66)	53 (94,64)	0,323
Eritromicin stearat	19 (32,76)	26 (46,43)	0,136
Propranolol	13 (22,41)	12 (21,43)	0,899
Metformin	48 (82,76)	48 (85,71)	0,665
Karbamazepin	16 (27,59)	27 (48,21)	0,023
Izotretinoin	35 (60,34)	40 (71,43)	0,212
Griseofulvin	18 (31,03)	12 (21,43)	0,244

Dodatak kalcijevog karbonata	41 (70,69)	41 (73,21)	0,764
Furosemid (Lasix)	16 (27,59)	28 (50,00)	0,014

\* statistički značajna razlika ispitana  $\chi^2$ -testom

Tablica 5. Znanje ispitanika o povezanosti konzumiranja alkohola i lijekova.

Pitanje	Nedovoljno znanje (N=58)	Odgovarajuće znanje (N=56)	p-vrijednost
Pacijenti na lijekovima kao što su metronidazol i cefaperazon trebaju izbjegavati alkohol.	56 (96,55)	56 (100)	0,161
Hrana i mlijeko smanjuju apsorpciju alkohola, a hrana povećava metabolizam alkohola.	31 (53,45)	35 (62,50)	0,328
Potrebno je izbjegavati pijeње alkoholnih pića s antihistaminicima.	47 (81,03)	51 (91,07)	0,123
Djelovanje paracetamola biti će pojačano s alkoholom.	31 (53,45)	38 (67,86)	0,116
Postoji međudjelovanje metotreksata i alkohola.	40 (68,97)	46 (82,14)	0,102

\* statistički značajna razlika ispitana  $\chi^2$ -testom

Ovim istraživanjem nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na razinu znanja o MHL o povezanosti konzumiranja alkohola i lijekova. Podaci su prikazani u tablici 5.

## 6. RASPRAVA

Lijekovi koji se uobičajeno propisuju, a mogu negativno utjecati na nutritivni status, su u porastu (19). Mnogi problemi u farmakoterapiji nastaju zbog međudjelovanja lijekova. MHL mogu otkriti više poteškoća nego međudjelovanja lijek - lijek (20).

Promjene bioraspoloživosti lijekova uzrokovane hranom određuju većinu izravnih MHL i povezuju kliničke posljedice većine lijekova (6).

Određena hrana uvelike utječe na terapiju lijekovima, što rezultira ozbiljnim nuspojavama ili smanjenom apsorpcijom lijeka, tj. terapijskim neuspjehom ili povećanjem bioraspoloživosti (20).

Svrha ovog istraživanja je bila procijeniti znanje, stavove i svjesnost o MHL među ljekarnicima Republike Hrvatske. Rezultati istraživanja bi se mogli koristiti u osmišljavanju odgovarajućih obrazovnih intervencija za promicanje kliničkog znanja o značajnim MHL među ljekarnicima i ostalim zdravstvenim djelatnicima. U studiji provedenoj u Indiji uočeno je da je poboljšanjem znanja medicinskih sestara o različitim vrstama međudjelovanja s lijekovima povećana svijest medicinskih sestara o uobičajenim štetnim međudjelovanjima i da se mogu smanjiti šanse prilikom primjene lijekova (21). U našem istraživanju najveći broj ljekarnika nije sigurno (45%) da ima dovoljno znanja o MHL, 32% ih smatra da nema dovoljno znanja o MHL dok samo 23% ljekarnika misli da ima dovoljno znanja o MHL. Velika većina ispitanika (98%) se izjasnila kako bi htjeli znati više o MHL, dok njih 2% nije sigurno. Ispitanici su većinom (51%) informacije o MHL saznali iz stručne i znanstvene literature, nešto manji broj (39%) ih je saznanja o MHL dobilo na znanstvenim i stručnim skupovima. Istraživanje je pokazalo da 46% ljekarnika upozorava pacijente o mogućim MHL prilikom svakog izdavanja lijeka, ukoliko je potrebno, manji broj ljekarnika (30%) ponekad upozorava pacijente o mogućim MHL jer nisu imali češće potrebe, 15% ljekarnika rijetko upozorava pacijente o mogućim MHL jer nisu imali češće potrebe (15%), dok se 9% ljekarnika odlučilo za drugo.

Ukupno znanje o međudjelovanju hrane i lijeka je bilo 13,68 odnosno 9,22 od ukupnih 17 bodova.

Za uobičajena MHL ljekarnici su pokazali odgovarajuće znanje za neka međudjelovanja poput heparina/varfarina sa zelenim povrćem (100% odnosno 87,93%) i tetraciklin i fluorokinoloni s mlijekom i mliječnim proizvodima i dodataka bogatih željezom (98,21% odnosno 96,55%). Nedavno provedena studija u Palestini u kojoj je sudjelovalo 300 ljekarnika



pokazala je slično znanje ljekarnika u vezi pitanja o međudjelovanju tetraciklina s mlijekom i mliječnim proizvodima (87,3%) te varfarina sa zelenim povrćem (79,7%) (16). Odgovarajuće znanje za navedena međudjelovanja vjerovatno su posljedica njihovog ranog otkrivanja, uporabe i opsežnog istraživanja. Informacije o MHL postoje u obliku knjiga, članaka u časopisima, literatura farmaceutskih tvrtki i računalnog softvera (22).

Mlijeko i mliječni proizvodi sadrže veliku količinu kalcija i magnezija koji se vežu za tetraciklin formirajući netopljive komplekse i sprečavajući njegovu apsorpciju i na kraju rezultiraju niskom bioraspoloživostu (6). Velika potrošnja namirnica bogatih vitaminom K poput brokule, špinata, kelja, salate povećava proizvodnju čimbenika zgrušavanja i time se umanjuje terapijski učinak varfarina (23,24).

Neke studije svjedoče o nedostatku znanja među zdravstvenim djelatnicima o MHL (20–22,25,26).

Znanje o međudjelovanju grejpa i lijekova procijenjeno je s tri uobičajeno korištena lijeka: amiodaron, antibiotici i atorvastatin. Postoji više od osamdeset pet lijekova sa poznatim ili predviđenim međudjelovanjima s grejpom, od kojih neki mogu uvelike utjecati na učinkovitost i sigurnost ((27,28). Rezultati znanja ljekarnika kretali su se od 96,43% odnosno 79,31% za amiodaron do 98,21% odnosno 63,79% za antibiotike i na kraju 75,00% odnosno 44,83% za atorvastatin. Većina ljekarnika u obje grupe upoznata je s činjenicom da pacijentu koji je na terapiji amiodaronom prijeti opasnost od „tosade de pointes“ ukoliko istovremeno u prehrani koristi grejp (17). Otprilike jedna trećina ljekarnika iz grupe s neodgovarajućim znanjem o MHL misle da se sok od grejpa smije konzumirati sa svim antibioticima ili nisu sigurni. Istovremena primjena eritromicina sa sokom grejpa predstavlja rizik od torsade de pointes, aritmije opasne po život (29). Istodobna primjena statina pa tako i atorvastatina sa sokom grejpa može promijeniti farmakokinetiku ili farmakodinamiku statina, povećavajući rizik od nuspojava kao što su miopatija, rabdomioliza ili smanjenje farmakološke aktivnosti statina (6,10).

Samo mali postotak ispitanika je znao (37,50% odnosno 20,69) da se ne preporučuje istodobna primjena levotiroksina i veće količine cvjetače jer može doći do ometanja unosa joda i na kraju do gušavosti (16).

Ispitanicima je u visokom postotku (91,07% odnosno 75,86%) poznato međudjelovanje diazepama i kofeina. Njihovom istodobnom primjenom može doći do smanjenja sedativnih i anksiolitičkih učinaka diazepama odnosno smanjenja razine diazepama u plazmi (7).

Ljekarnici su prepoznali (94,64% odnosno 72,41%) da je potrebno izbjegavati velike količine hrane i pića koje sadrže kofein (čaj, kava i čokolada) tijekom primjene teofilina jer te tvari mogu povećati stimulativni učinak teofilina na središnji živčani sustav (6) kao što su skoro jednako bili svjesni (91,07% odnosno 65,52%) da pacijenti koji uzimaju inhibitor monoamin oksidaze trebaju izbjegavati sir, prerađeno meso, mahunarke, vino i pivo, grah i fermentirane proizvode. Inhibitori monoamin oksidaze (engl. monoamine oxidase inhibitors – MAOIs) se koriste u liječenju depresivnih poremećaja. Konzumiranje hrane koja sadrži tiramin tijekom provođenja terapije MAOIs može dovesti do hipertenzivne krize i infarkta miokarda (30).

Ljekarnici su u manjem broju prepoznali da prehrana koja sadrži pšenične mekinje može utjecati na djelotvornost digoksina (55,36% odnosno 17,24%) i da će prehrana bogata proteinima utjecati na djelotvornost levodopa (64,29 % odnosno 22,41%). Međudjelovanje digoksina s obrocima bogatim vlaknima može smanjiti apsorpciju digoksina za 16 – 32% što može rezultirati terapijskim neuspjehom (7). Istodobni unos Levodope s visokoproteinskom dijetom može uzrokovati smanjenje njegove apsorpcije zbog natjecanja za transportere u tankom crijevu i krvno- moždanoj barijeri i time može doći do smanjenog terapijskog učinka kod Parkinsonove bolesti (31,32).

Pacijenti bi trebali izbjegavati uzimanje spironolaktona s hranom bogatom kalijem. Navedenu činjenicu je prepoznalo odgovarajući broj ljekarnika (98,21% odnosno 60,34%). Spironolakton je poznati diuretik koji štedi kalij. Konzumiranje prehrane bogate kalijem sa spironolaktonom može povisiti razinu kalija u organizmu što dovodi do teških slučajeva hiperkalijemije i u najgorem slučaju može završiti smrtnim ishodom (33).

Da pacijent treba izbjegavati dugotrajnu konzumaciju češnjaka/đumbira uz kumarin znalo je 85,71% odnosno 34,48% ispitanika. Varfarin je kumarinski antikoagulans, a češnjak i đumbir imaju antikoagulantno djelovanje pa njihovo međudjelovanje može dovesti do krvarenja (5,34).

Ljekarnici su najmanje znali da lijekove poput grizeofulvina, ketokonazola i albendazola ne treba uzimati s masnom hranom (25,00% odnosno 18,97%).

Vrijeme primjene obroka s obzirom na unos lijeka važan je parametar koji kontrolira međudjelovanje hrane i lijekova. Ukupno znanje o vremenu uzimanja lijeka i hrane je bilo otprilike 7,1 od mogućih 13.

Što se tiče vremenskog intervala unosa lijeka u odnosu na hranu najbolje znanje su ispitanici pokazali za primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova i steroida (94,64% odnosno 96,55%) te primjenu tireoidnih hormona (94,64% odnosno 89,66%). Za nesteroidne protuupalne lijekove preporučuje se primjena uz obrok radi sprečavanja želučanih tegoba (7). Levotiroksin (tireoidni hormon) se treba primjeniti natašte 30 – 60 minuta prije obroka kako bi se izbjegla nepravilna apsorpcija lijeka (35).

Najlošije znanje ispitanici su pokazali kod vremenske primjene propranolola (21,43% odnosno 22,41%) i griseofulvina (21,43% odnosno 31,03%) u odnosu na obrok. Zanimljivo je da su u oba ova slučaja bolje znanje pokazali u grupi sa nedovoljnim znanjem u odnosu na grupu s odgovarajućim znanjem. Ako se propranolol primjenjuje s hranom bogatom bjelančevinama može porasti njegova razina u serumu stoga se preporučuje primjena propranolola za vrijeme ili nakon obroka (7,36,37).

Najbolje znanje su ljekarnici pokazali na grupu pitanja vezana za međudjelovanja alkohola i lijekova (3,7 od mogućih 5). Unos alkohola s antihistaminicima pojačava njihov sedativni učinak što može dovesti do nesreća, padova i ozljeda te povećati rizik od somnolencije, ataksije i depresije dišnog sustava (7,38). Korištenje paracetamola i metotreksata zajedno sa alkoholom dovodi do hepatotoksičnog učinka ovih lijekova (16).

Dobro znanje ljekarnika je preduvjet za dobru praksu (39). Ljekarnici trebaju biti svjesni uobičajenih MHL kako bi pacijente na odgovarajući način savjetovali (16).

Ljekarnik je odgovoran za savjetovanje pacijenata o vrstama hrane koje treba izbjegavati prilikom uzimanja određenih lijekova. Neodgovarajuće poznavanje MHL može dovesti do neprikladnog savjetovanja za pacijente i rezultirati nepovoljnim medicinskim ishodima. Stoga se trebaju pronaći rješenja kako poboljšati znanje ljekarnika u zajednici o potencijalnim MHL i identificirati razloge lošijeg znanja kao i strategiju za prevladavanje istog. Da bi se navedeni ciljevi postigli, ljekarnicima je potrebno osigurati programe kontinuiranog obrazovanja. Stalno obrazovanje i usavršavanje medicinskih radnika o potencijalnim MHL mogu pomoći u smanjenju njihove učestalosti. Ljekarne u zajednici trebaju imati pristup referencama zasnovanim na dokazima o najčešćim MHL (7,16).

## 7. ZAKLJUČCI

Znanje ljekarnika iz zajednice po pitanju međudjelovanja hrane i lijekova nije bilo adekvatno. Ispitanici su najmanje točnih odgovora imali u grupi pitanja o vremenu uzimanja lijekova i hrane (obje grupe po 7 od mogućih 13 bodova). Bolje su poznavali područje MHL (13,68 odnosno 9,22 od mogućih 17 bodova), a najbolje rezultate su ostvarili u grupi pitanja o povezanosti konzumiranja alkohola i lijekova (obje grupe po 3,7 od mogućih 5 bodova). Nedostatno poznavanje međudjelovanja hrane i lijekova može dovesti do neadekvatnog savjetovanja pacijenata te pojave nepoželjnih učinaka. Skoro svi ispitanici (98%) su izjavili da bi voljeli znati više o MHL. Potrebno je poboljšati znanje i posvetiti više pažnje da se podigne razina svijesti ljekarnika iz zajednice o potencijalnim MHL kako bi se spriječile neželjene reakcije. Velika većina ispitanika smatrala je da je ljekarnik najviše odgovoran obavijestiti pacijenta o mogućim MHL (85%). Ljekarnicima je potrebno više obrazovanja o MHL kako bi bili kvalificiraniji za pružanje bolje ljekarničke skrbi i za poboljšanje terapijskog ishoda svojih pacijenata. Manji broj ispitanika (13%) mislilo je da je liječnik najviše odgovoran obavijestiti pacijenta o mogućim MHL. Bilo bi poželjno istražiti znanje, stavove i svjesnost o MHL među liječnicima Republike Hrvatske. Podizanjem svijesti i znanja medicinskih radnika o MHL te kontinuiranim savjetovanjem i educiranjem pacijenata o istim smanjit će se nepoželjni učinci vezani uz MHL.

## 8. LITERATURA

1. Amadi CN, Mgbahurike AA. Selected Food/Herb-Drug Interactions: Mechanisms and Clinical Relevance. *Am J Ther.* 2018;25(4):E423–33.
2. de Boer A. Fifteen years of regulating nutrition and health claims in europe: The past, the present and the future. *Nutrients.* 2021;13(5).
3. Topolska K, Florkiewicz A, Filipiak-Florkiewicz A. Functional food—consumer motivations and expectations. Vol. 18, *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021.
4. Khalaf AT, Wei Y, Alneamah SJA, Al-Shawi SG, Kadir SYA, Zainol J, et al. What Is New in the Preventive and Therapeutic Role of Dairy Products as Nutraceuticals and Functional Foods? Vol. 2021, *BioMed Research International.* 2021.
5. Ötles S, Senturk A. Food and drug interactions: A general review. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2014;13(1):89–102.
6. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Med J.* 2011;26(2):77–83.
7. Radwan A, Sweileh A, Shraim W, Hroub A, Elaraj J, Shraim N. Evaluation of community pharmacists' knowledge and awareness of food–drug interactions in Palestine. *Int J Clin Pharm [Internet].* 2018;40(3):668–75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0640-x>
8. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, Serpe L, Canaparo R, Dell'osso B, et al. Food bioactive compounds and their interference in drug pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles. *Pharmaceutics.* 2018;10(4):1–22.
9. Vitezić D, Božina N, Mršić-Pelčić J, Turk VE, Francetić I. Personalized Medicine in Clinical Pharmacology. In 2016.
10. Petric Z, Žuntar I, Putnik P, Kovačević DB. Food–drug interactions with fruit juices. Vol. 10, *Foods.* 2021.
11. Koziolk M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci.* 2019;134.

12. Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms underlying food-drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. Vol. 136, *Pharmacology and Therapeutics*. 2012.
13. Heldt T, Loss SH. Drug-nutrient interactions in the intensive care unit: Literature review and current recommendations. Vol. 25, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2013.
14. Peng X, Qi W, Huang R, Su R, He Z. Elucidating the influence of gold nanoparticles on the binding of salvianolic acid B and rosmarinic acid to bovine serum albumin. *PLoS One*. 2015;10(4).
15. Teodoro AJ. Bioactive compounds of food: Their role in the prevention and treatment of diseases. Vol. 2019, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019.
16. Zawiah M, Yousef AM, Khan AH, AL-Ashwal FY, Matar A, ALKhawaldeh B, et al. Food-drug interactions: Knowledge among pharmacists in Jordan. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(6):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234779>
17. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Ares I, Martínez MA. Interactions between Nutraceuticals/Nutrients and Therapeutic Drugs [Internet]. *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*. Elsevier Inc.; 2016. 855–874 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00060-7>
18. Yaheya M, Ismail M. Drug-food interactions and role of pharmacist. Vol. 2, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2009.
19. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Sep 15];176(4):473. Available from: [/pmc/articles/PMC5024734/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26411111/)
20. Benni JM, Tubaki BR. Knowledge and awareness of food and drug interactions (FDI): a survey among health care professionals. *Int J Pharmacol Clin Sci* December [Internet]. 2012;1(4):97–105. Available from: [www.ijpcs.net](http://www.ijpcs.net)
21. Anil C, Majeed MA, Mukkisa S, Reddy KG. Assessment of Awareness and Knowledge about Various Types of Drug-Related Interactions among Nurses in a Tertiary Care Hospital. 2021;8(March):161–7.

22. Lasswell AB, Deforge BR, Sobal J, Muncie HL, Michocki R. Family Medicine Residents' Knowledge And Attitudes About Drug-Nutrient Interactions. *J Am Coll Nutr.* 1995;14(2):137–43.
23. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Vol. 165, *Archives of Internal Medicine.* 2005.
24. Soyata A, Nur Hasanah A, Rusdiana T. Interaction of Warfarin with Herbs Based on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters. *Indones J Pharm.* 2020;2(2).
25. Lafi SY, Kamali ASMA, Sharif BO. Nurses' Knowledge Regarding Food-Drug Interaction in the Intensive Care and Emergency Hospitals. *Kurdistan J Appl Res.* 2019;4(2):61–8.
26. Enwerem NM, Okunji P. Knowledge, Attitudes and Awareness of Food and Drug Interactions among Nurses with Different Levels of Experience. *Int J Nurs.* 2015;2(1).
27. Chen M, Zhou S yi, Fabriaga E, Zhang P hong, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. Vol. 26, *Journal of Food and Drug Analysis.* 2018.
28. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? Vol. 185, *CMAJ.* 2013.
29. Bauman JL. The role of pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetics in the acquired long QT syndrome. In: *European Heart Journal, Supplement.* 2001.
30. Ansari J. Drug Interaction and Pharmacist. *J Young Pharm.* 2010 Jul 1;2(3):326–31.
31. Virmani T, Tazan S, Mazzoni P, Ford B, Greene PE. Motor fluctuations due to interaction between dietary protein and levodopa in Parkinson's disease. *J Clin Mov Disord.* 2016;3(1).
32. Camargo SMR, Vuille-Dit-Bille RN, Mariotta L, Ramadan T, Huggel K, Singer D, et al. The molecular mechanism of intestinal levodopa absorption and its possible implications for the treatment of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351(1).
33. Dixit A, Majumdar G, Tewari P. Hyperkalemia in ambulant postcardiac surgery

- patients during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor, spironolactone, and diet rich in potassium: A report of two cases and review of literature. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(2).
34. Choi S, Oh DS, Jerng UM. A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin. *PLoS One.* 2017;12(8).
  35. Roberts GW. Taking care of thyroxine. Vol. 27, *Australian Prescriber.* 2004.
  36. Ogiso T, Iwaki M, Tanino T, Kawafuchi R, Hata S. Effect of Food on Propranolol Oral Clearance and a Possible Mechanism of This Food Effect. *Biol Pharm Bull.* 1994;17(1).
  37. Liedholm H, W»hlin-Boll E, Melander A. Mechanisms and variations in the food effect on propranolol bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(5).
  38. Moore AA, Whiteman EJ, Ward KT. Risks of combined alcohol/medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5(1).
  39. Vigneshwaran E, Harichandana V, Sadiq MMJ, Alavudeen SS, Khan NA, Ahmed T. Knowledge, Attitude and Practice of Community Pharmacists towards Adverse Drug Reactions Reporting. *J Young Pharm.* 2020;12(1).



## 9. PRIVITCI

Privitak A

### **Upitnik o znanju, stavovima i svjesnosti o međudjelovanjima hrane i lijekova među ljekanicima Republike Hrvatske**

Samo istraživači uključeni u projekt imat će pristup podacima iz ovog upitnika. Povjerljivost podataka podliježe zakonskim ograničenjima. Jeste li suglasni sa sudjelovanjem u ovom istraživanju? Suglasnošću potvrđujete svrhu i prirodu istraživanja i dobrovoljno sudjelovanje.

- Suglasan/na sam
- Nisam suglasan/na

Vaš spol?

- Žensko
- Muško

Vaša trenutna dob (godine)?

\_\_\_\_\_

Koja je vaša trenutna tjelesna masa (kg)?

\_\_\_\_\_

Koliko iznosi Vaša tjelesna visina (m)?

\_\_\_\_\_

Označite Vaše trenutno mjesto prebivališta.

- 
- Grad Zagreb
  - Zagrebačka županija

- Varaždinska županija
  - Koprivničko – križevačka županija
  - Međimurska županija
  - Bjelovarsko – bilogorska županija
  - Virovitičko – podravska županija
  - Požeško – slavonska županija
  - Brodsko – posavska županija
  - Osječko – baranjska županija
  - Vukovarsko – srijemska županija
  - Karlovačka županija
  - Sisačko – moslavačka županija
  - Primorsko – goranska županija
  - Ličko – senjska županija
  - Zadarska županija
  - Šibensko – kninska županija
  - Splitsko – dalmatinska županija
  - Istarska županija
  - Dubrovačko – neretvanska županija
- 

Koja je trenutna razina Vašeg obrazovanja?

---

- Farmaceutski tehničar
  - Prvostupnik farmacije
  - Magistar farmacije
  - Doktor znanosti
- 

Molim Vas, navedite sveučilište gdje ste stekli trenutno zvanje.

---

Koliko godina radite kao farmaceut?

---

Radite li s pacijentima?

- 
- Da
  - Ne
- 

Radite li u ljekarni?

- 
- Da, kao zaposlenik
  - Da, kao vlasnik ljekarne
  - Ne
- 

Ukoliko radite u ljekarni, odgovorite koliko prosječno dnevno imate pacijenata/kupaca?

---

Smatrate li da imate dovoljno znanja o međudjelovanjima hrane i lijekova?

- 
- Da
  - Ne
  - Nisam siguran/na
- 

Biste li voljeli znati više o međudjelovanjima hrane i lijekova?

- 
- Da
  - Ne
  - Ne zanima me
  - Nisam siguran/na
-

Označite gdje nalazite najviše informacija o međudjelovanjima hrane i lijekova.

---

- Znanstveni i stručni skupovi
  - Znanstvena i stručna literatura
  - Internet – blog
  - Međunarodna i domaća društva i organizacije liječnika, farmaceuta i/ili nutricionista
  - Savjetujem se sa liječnicima
  - Savjetujem se sa kolegama farmaceutima
  - Drugo
- 

Smatrate li da se pacijenti pridržavaju Vašeg upozorenja o mogućim međudjelovanjima hrane i lijekova?

---

- Da
  - Ne
  - Nisam siguran/na
- 

Jeste li se susreli s posljedicama međudjelovanja hrane i lijekova?

---

- Da
  - Ne
  - Nisam siguran/na
- 

Tko je po Vašem mišljenju najviše odgovoran obavijestiti pacijenta o mogućim međudjelovanjima hrane i lijekova?

---

- Liječnik koji propisuje lijek
  - Medicinska sestra
  - Ljekarnik koji izdaje lijek
  - Nutricionist/dijetetičar
  - Nisam siguran/na
-

Koje od sljedećih informacija smatrate važnim za pacijente s obzirom na međudjelovanja hrane i lijekova?

---

- Pacijent treba pročitati uputu o lijeku u/na lijeku.
  - Pacijent treba pročitati upute, upozorenja, interakcije i mjere predostrožnosti otisnute na svim naljepnicama i uputama za uzimanje lijekova.
  - Pacijent ne bi trebao uzimati lijekove s hranom (osim ako mu to nije propisao liječnik).
  - Pacijent ne bi trebao uzimati vitamin/multivitamine istovremeno s lijekom.
  - Pacijent ne bi trebao uzimati lijekove s toplim napicima.
  - Pacijent ne bi trebao uzimati lijekove s alkoholnim pićima.
- 

### Znanje o međudjelovanju hrane i lijekova

Tko je od sljedećih skupina najviše osjetljiv na međudjelovanja hrane i lijekova?

Djeca

Odrasli

Starija populacija

Amiodaron se može uzimati s grejpom ili sokom grejpa.

Točno

Netočno

Nisam siguran/na

Sok od grejpa može se slobodno uzimati sa svim antibioticima.

Točno

Netočno

Nisam siguran/na

Atorvastatin se ne može uzimati s grejpom ili sokom grejpa.

Točno

Netočno

Nisam siguran/na





## Znanje ispitanika o vremenu uzimanja hrane i lijeka

Označite najbolje vrijeme za uzimanje svakog lijeka s obzirom na obrok.

	Prije obroka	Za vrijeme obroka	Nakon obroka	Ne ovisi o obroku/hrani
Omeprazol/ranitidin, antihistaminik				
Glipizid, izoniazid, antacidi				
Akarboza, vogliboza				
Nesteroidni protuupalni lijekovi, steroidi				
Tireoidni hormoni				
Eritromicin stearat				
Propranolol				
Metformin				
Karbamazepin				
Izotretinoin				
Griseofulvin				
Dodatak kalcijevog karbonata				
Furosemid (Lasix)				

## Znanje ispitanika o povezanosti konzumiranja alkohola i lijekova.

Označite što smatrate ispravnim u vezi konzumiranja alkohola i lijekova.

	Da	Ne	Ne znam
Pacijenti na lijekovima kao što su metronidazol i cefaperazon trebaju izbjegavati alkohol.			
Hrana i mlijeko smanjuju apsorpciju alkohola, a hrana povećava metabolizam alkohola.			
Potrebno je izbjegavati pijenje alkoholnih pića s antihistaminicima.			
Djelovanje paracetamola biti će			



pojačano s alkoholom.			
Postoji međudjelovanje metotreksata i alkohola.			

---

Privitak B

## ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Silvija Mašković  
Datum i mjesto rođenja: 19.11.1975., Bosanski Šamac (BiH)  
Adresa: Donjopoljska 7, Cerje; 10361 Sesvete – Kraljevec  
Telefon: 01 2047 683, 099 30 11 948  
E – mail: silvija.maskovic@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

1994. – 1997. Viša medicinska škola Zagreb  
(danas: Zdravstveno veleučilište Zagreb)  
viši fizikalni terapeut – smjer radna terapija  
prvostupnica (baccalaurea) radne terapije  
(bacc.therap.occup.)  
1990. – 1994. Škola za medicinske sestre, Zagreb

### RADNO ISKUSTVO:

1998. – 2007. Zdravstvena ustanova „Ćorluka“  
Fizikalni i radni terapeut  
2007. – 2008. Lola Ribar d.d.  
Stručni suradnik  
2008. – 2019. Angelini Pharma Oesterreich GmbH, Podružnica za  
promidžbu  
Medicinska predstavnica  
2019. - Ebor pharma j.d.o.o.  
Medicinska predstavnica

**VJEŠTINE:**

Strani jezici:

Engleski jezik: A2

Njemački jezik: A1

Rad na računalu:

MS Office (Microsoft Word, Excel, Outlook,  
PowerPoint)