STAVOVI, ISKUSTVO I ZNANJE LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE O STALNOJ PROVEDBI KONTROLE FARMAKOTERAPIJE

Raguž - Lučić, Nikola

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:634147

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Nikola Raguž Lučić

STAVOVI, ISKUSTVO I ZNANJE LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE O STALNOJ PROVEDBI KONTROLE FARMAKOTERAPIJE

Doktorska disertacija

Osijek, 2018.
SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Nikola Raguž Lučić

STAVOVI, ISKUSTVO I ZNANJE LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE O STALNOJ PROVEDBI KONTROLE FARMAKOTERAPIJE

Doktorska disertacija

Osijek, 2018.

Mentor rada: doc. dr. sc. Robert Smolić, dr. med.

Komentor rada: prof. dr. sc. Maja Miškulin, dr. med.

Rad ima 70 listova.

Posveta

Ovu doktorsku disertaciju posvećujem Predragocjenoj Krvi Kristovoj i Blaženoj Djevici Mariji.

„A ja, Bože sačuvaj da bih se ičim ponosio osim križem Gospodina našega Isusa Krista“

Gal 6,14a

PREDGOVOR

Zahvaljujem svome mentoru, doc. dr. sc. Robertu Smoliću, i komentorici, prof. dr. sc. Maji Miškulin, na strpljivosti i nesebičnoj pomoći i savjetima pri provođenju ovoga istraživanja te pri izradi doktorske disertacije bez kojih to ne bi bilo moguće.

Zahvaljujem svojoj šefici, izv. prof. dr. sc. Martini Smolić, na razumijevanju, strpljivosti i svakoj podršci koju mi je pružila pri provođenju istraživanja i izradi ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Aleksandru Včevu i prof.dr.sc. Juri Miratu na podršci i susretljivosti.

Zahvaljujem prof. Kristini Kralik; Jeleni Jakab, dr. med; Tei Omanović-Kolarić, dr. med; Vjeri Ninčević, dr. med; Ana-Mariji Milas, dr. med; Domagoju Roguljiću, mag. psych; dr. sc. Mariji Raguž; Berislavu Bulatu,dr. med; Dominiku Čaušiću, mag. ing. comp na svesrdnoj pomoći pri provođenju istraživanja.

Zahvaljujem DZ-u Đakovo i DZ-u Osijek na mogućnosti provođenja dijela istraživanja.

Od srca zahvaljujem svim kolegama liječnicima koji su sudjelovali u ovome istraživanju.

Zahvaljujem svim dragim prijateljima na podršci i razumijevanju.

Zahvaljujem svojim dragim roditeljima i sestri na svakoj podršci, strpljenju i razumijevanju kroz sve ove godine rada.

Zahvaljujem dragom Bogu što me je blagoslovio svim ovim divnim ljudima koji su mi pomogli.

Sadržaj

1. Uvod 1
1.1. Nuspojave 1
1.2. Interakcije lijekova 4
1.3. Biljni pripravci, hrana, bezreceptni lijekovi 6
1.4. Farmakoepidemiologija i farmakoekonomika 6
1.5. Organizacija primarne zdravstvene zaštite i djelokrug rada liječnika obiteljske medicine u Hrvatskoj 7
1.6. Potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj 9
1.7. Farmakovigilancija u Republici Hrvatskoj 9
1.8. Racionalno propisivanje terapije 10
1.9. Znanje o farmakovigilanciji 11
1.10. Komorbiditeti i polifarmacija 13
1.11. Uporaba lijekova u trudnoći 15
1.12. Uporaba lijekova u laktaciji 16
1.13. Uporaba lijekova u dječjoj dobi 16
2. Hipoteza 17
3. Ciljevi istraživanja 18
4. Ispitanici i metode 19
1.1. Ustroj studije 19
1.2. Ispitanici 19
1.3. Upitnik 19
1.4. Valjanost i pouzdanost upitnika 20
1.5. Statistički podaci 20
5. Rezultati 22
5.1. Osnovna obilježja ispitanika 22
5.2. Znanje liječnika obiteljske medicine o nuspojavama i interakcijama lijekova 24
5.3. Stavovi o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova 38
5.4. Uloga pojedinih prediktora u predviđanju lošijega znanja o nuspojavama i interakcijama lijekova 44
6. Rasprava 46
7. Zaključak 53
8. Sažetak 54
9. Abstract 56
10. Literatura 58
11. Životopis 62
12. Prilog 65

Popis kratica korištenih u tekstu:

ADR (od eng. *adverse drug reaction*) - štetni ili neželjeni učinak lijeka
FDA (od eng. *Food and Drug Administration*) - Agencija za hranu i lijekove
LOM - liječnik obiteljske medicine
NSAR – nesteroidni antireumatski lijekovi
IPP – inhibitor protonske pumpe
RH – Republika Hrvatska
SSRI – (od eng. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
TOM – tim obiteljske medicine
WHO (od eng. World Health Organization) – Svjetska zdravstvena organizacija

1. Uvod

1.1. Nuspojave

Svi lijekovi uz svoja pozitivna svojstva mogu imati i štetne učinke. Štetni i neželjeni učinci lijeka koji je primijenjen u pravoj dozi uz odgovarajuće indikacije nazivaju se **nuspojavama** (ADR, od eng. *adverse drug reaction*) (1). Nuspojavama se smatraju i štetni učinci lijeka koji nastaju kao posljedica medikacijskih pogrešaka, pogrešne uporabe ili zlouporabe lijeka (2). One mogu biti ozbiljne i uzrokovati invalidnost, prijem u bolnicu, produljenje bolničkoga liječenja ili smrt (1). Nuspojave koje ne ubrajamo u ozbiljne također mogu narušiti kvalitetu života pacijenta i ometati ga usvakodnevnim aktivnostima (2). **Neočekivana nuspojava** (eng. *unexpected adverse drug reaction*) neželjena je reakcija na lijek koja nije prethodno zabilježena ili se pojavljuje češće nego što je zabilježeno ili u jačemu intenzitetu (1). **Štetan događaj** (eng. *adverse event*) svaka je nepovoljna reakcija prijavljena tijekom kliničkoga ispitivanju, ali ne mora nužno biti posljedica uporabe lijeka (1, 3). Ukoliko se više puta prijavi do tada nezabilježena informacija o uzročno-posljedičnoj vezi lijeka i štetne reakcije, to se naziva **signalom** (1). Za procjenu uzročno-posljedične veze lijeka i nuspojave najčešće se koriste kategorije povezanosti Svjetske zdravstvene organizacije - Centra za promatranje u Uppsali, (WHO-UMC, od eng. *World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre*) (3). O **sigurnome** (eng. *certain*) stupnju povezanosti radi se ako su klinički događaj ili abnormalnost laboratorijskoga nalaza u vjerojatnoj vremenskoj povezanosti s propisivanjem lijeka i povlače se nakon prekida uzimanja lijeka, a događaj odgovara onome što je do tada poznato o lijeku (1). Kako bi se zaključilo da se radi o sigurnoj povezanosti, treba postojati tzv. *rechallenge*, odnosno javljanje nuspojave nakon ponovnoga uvođenja lijeka (1). U **vjerojatnoj** (eng. *probably/likely*) povezanosti događaj se javlja u razumnome vremenskom slijedu nakon primjene lijeka, ali nije potreban *rechallenge*. U **mogućemu** (eng. *possible*) stupnju povezanosti stanje je u skladu s vremenskim slijedom nakon primjene lijeka, iako može nastupiti i kao posljedica dosada primijenjenih lijekova ili patološkoga procesa, dok podatak o prekidu terapije može nedostajati (1, 3). Stupanj povezanosti **nije vjerojatan** (eng. *unlikely*) ako vremenski slijed događaja nije logičan, a istovremena bolest ili drugi lijek pružaju zadovoljavajuće objašnjenje događaja (3). Uz to, događaj ne odgovara do tada poznatim informacijama o lijeku i ne pojavljuje se pri ponovnoj primjeni lijeka (3). **Uvjetna** (eng. *conditional/unclassified*) povezanost uključuje događaj koji je prijavljen kao nuspojava,

ali za pravilnu procjenu potrebno je više podataka (1, 3). Uzročno-posljedična veza koju **nije moguće procijeniti ili klasificirati** (eng. *unassessable/unclassifiable*) ona je gdje prijava ukazuje na nuspojavu, ali se to ne može potvrditi jer su informacije proturječne ili ih nema dovoljno (3).

Nuspojave se dijele na dvije glavne skupine, one tipa A i tipa B (4, 5). Nuspojave tipa A posljedica su uobičajenoga farmakološkog djelovanja lijeka (4). Njih je dalje moguće podijeliti s obzirom na primarni, odnosno sekundarni farmakološki učinak (4). Nuspojave primarnoga farmakološkog učinka nastaju kao posljedica pojačanoga primarnog učinka lijeka, kao što su bradikardija kod beta blokatora, hipoglikemija kod antidijabetika, krvarenje kod antikoagulantne terapije ili zastoj disanja pri primjeni opioida (4). Nuspojave sekundarnoga učinka nastaju kao posljedica mehanizma djelovanja lijeka, ali nisu povezane s osnovnim učinkom lijeka (4). Primjeri su takvih nuspojava suhoća usta kod tricikličkih antidepresiva, sedacija kod antihistaminika prve generacije ili konstipacija kod opijatnih analgetika (4). Takve je nuspojave moguće predvidjeti, ovisne su o dozi i moguće ih je liječiti prilagodbom doze ili prekidom terapije (4). Dobro poznavanje osnovnih farmakoloških učinaka lijeka omogućuje predviđanje i prevenciju nuspojava tipa A (4).

Nuspojave tipa B ne nastaju kao posljedica osnovnoga farmakološkog djelovanja lijeka, nisu ovisne o dozi i neočekivane su (4). Mogu biti posljedica imunoalergijskih, pseudoalergijskih i idiosinkratskih reakcija ili intolerancije na lijek (4). Liječe se prekidom primjene lijeka i antialergijskom terapijom (4). Nuspojave tipa B ne mogu se prevenirati, osim u slučajevima kada postoji anamnestički podatak o postojanju preosjetljivosti na primijenjeni lijek ili ako postoji mogućnost nastanka križne preosjetljivosti (4). Kako bi se takve nuspojave izbjeglo, potrebno je pacijenta u anamnezi pitati o reakcijama preosjetljivosti na lijek i poznavati lijekove koji s tim lijekom imaju križne reakcije (4). Kod osoba alergičnih na penicilin može se javiti križna reakcija sa cefalosporinima u 7 do 18% slučajeva (6). Kožni alergološki test negativan je u 80 do 90% pacijenata koji su smatrani alergičnima na penicilin, a zbog spontane desenzitizacije samo je u 20% pacijenata alergičnih na penicilin dokazana alergija nakon deset godina (6). S druge strane, kriva procjena hipersenzitivnih reakcija na lijekove može završiti nepotrebnim izbjegavanjem lijeka ili skupine lijekova, što može štetno djelovati na pacijenta. Krivo procijenjeni pacijenti mogu zbog izbjegavanja beta laktamskih antibiotika biti izloženi većemu riziku od nastanka rezistentnih infekcija, dužim hospitalizacijama, većemu morbiditetu i mortalitetu (7). Primjer nuspojave tipa B alergijske etiologije anafilaktička je reakcija na penicilin, a primjer idiosinkratske reakcije maligna hipertermija pri primjeni općih anestetika (4, 5).

Postoje još četiri skupine nuspojava tipa A, označene slovima C, D, E i F (4). Nuspojave tipa C nisu povezane samo s dozom lijeka, nego se javljaju pri njegovoj dužoj uporabi (4). Takve nuspojave često nisu otkrivene prije registracije lijeka jer klinička ispitivanja ne traju dovoljno dugo za njihovo uočavanje (4). Primjer je nuspojave tipa C osteonekroza čeljusti pri primjeni bifosfonata (5). Neželjene reakcije koje se javljaju kasno nakon upotrebe lijeka nazivamo tipom D nuspojava (1, 4). Najčešće se radi o teratogenosti ili kancerogenosti (1, 4). Primjeri su takvih nuspojava rascjep nepca u djece čije su majke uzimale benzodiazepine ili selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), pojava adenokarcinoma vagine u žena čije su majke uzimale dietil-silbestrol ili razvoj sekundarnih neoplazmi pri primjeni kemoterapeutika (4). Nuspojave tipa E one su koje se jave kratko nakon prekida terapije nekim lijekovima (4). Nuspojave tipa E su, npr. *rebound*-hipertenzija nakon prestanka primjene klonidina ili apstinencijski sindrom uslijed nagloga prekida terapije benzodiazepinima (4) ili opioidima (5), a može se javiti i u vidu srčanog udara nakon nagle obustave dugotrajne terapije blokatorima beta adrenergičkih receptora (4).

Neučinkovitost određenoga lijeka smatra se nuspojavom tipa F (4). Rezistencija na antibiotike i neprimjerena doza oralnih kontraceptiva pri primjeni induktora mikrosomalnih enzima primjeri su nuspojava tipa F (5). Taj je tip nuspojava posebno potrebno pratiti kod antivirusnih lijekova, oralne kontracepcije i cjepiva (4). Slaba imunogenost cjepiva čini ga neučinkovitim, a pacijent može oboljeti od infekcije uzrokovane divljim sojem bakterije ili virusa, što je također potrebno prijaviti (4). Nuspojavama mogu biti zahvaćeni svi organski sustavi, ali najčešće se pojavljuju u kardiovaskularnome, probavnome, središnjem živčanom sustavu, na bubrezima i na koži (4). Najčešće akutne nuspojave koje mogu zahvatiti kardiovaskularni sustav su aritmije uzrokovane glikozidima digitalisa, antiaritmicima i lijekovima koji produljuju QTc (4). Produljenje QTc intervala iznad 500 ms značajno povećava rizik od aritmije *torsades de pointes* (TdP) (8). QT interval najčešće produljuju fluorokinoloni, antipsihotici, antihistaminici i triciklički antidepresivi (4, 9). Važno je naglasiti da se lijekovi koji produljuju QT interval propisuju često - gotovo 25% od 5 milijuna izvanbolničkih pacijenata dobilo je na recept jedan od tih lijekova u periodu od godinu dana (8). Akutni infarkt miokarda mogu uzrokovati nifedipin, sumatriptan ili COX 2 inhibitori (1). Krvarenje iz gornjega dijela probavnoga trakta najčešća je gastrointestinalna nuspojava (1) i najčešća nuspojava koja za posljedicu ima hitnu hospitalizaciju (10). Od nesteroidnih antireumatika (NSAR), ibuprofen i selektivni COX 2 inhibitori imaju najmanji relativni rizik od nastanka teških gastrointestinalnih nuspojava (1, 9). Iako naproksen ima malu učestalost gastrointestinalnoga krvarenja uslijed ulkusa, ona je ipak dvostruko veća od učestalosti takve

nuspojave pri primjeni ibuprofena (9). Rizik od nastanka ozbiljnih nuspojava pri primjeni piroksikama 9,5 puta je veći u odnosu na ostale NSAR-e (9). Ozbiljna nuspojava u centralnome živčanom sustavu su konvulzije (11). Studije su pokazale da je 6% novootkrivenih napadaja i 9% slučajeva epileptičnoga statusa uzrokovano toksičnošću lijekova (11). Većinu konvulzija izazivaju antidepresivi, difenhidramin i tramadol (11). Mogu biti izazvane izravnim učinkom lijekova u vidu smanjenja inhibicijske ili pojačanja ekscitacijske neurotransmisije ili neizravno, lijekovima koji uzrokuju smanjenje perfuzije, hipoksiju, hipoglikemiju, hiponatrijemiju ili hipomagnezijemiju (1, 11). Ekstrapiramidne nuspojave mogu se javiti pri primjeni antipsihotika i metoklopramida (12, 13). Najčešće uočavane štetne reakcije na lijekove na koži su urtike, osipi i svrbež (4). Najteže kožne reakcije sa smrtnošću od 10 do 50% očituju se u obliku Stevens-Johnsonovoga sindroma i toksične epidermalne nekrolize (14). Toksična epidermalna nekroliza najčešće je uzrokovana lijekovima i takva reakcija na lijek može biti nasljedna, pa je kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom potreban dodatan oprez (1, 15). Lijekovi najčešće povezani s teškim kožnim reakcijama su karbamazepin, lamotrigin, sulfametoksazol, alopurinol i NSAR-i oksikamskoga tipa (16). Nefrotoksičnost lijekova moguće je primijetiti u vidu smanjenja bubrežne perfuzije te glomerularnoga ili tubulointersticijskog oštećenja (17). Bubrežnu perfuziju mogu smanjiti inhibitori angiotenzin konvertirajućega enzima (ACE), dijuretici i NSAR-i, dok aminoglikozidi i tetraciklini mogu oštetiti tubule (1, 17). Akutni intersticijski nefritis najčešće je uzrokovan penicilinima, cefalosporinima, rifampicinom i NSAR-ima (17). Lijekovima uzrokovano glomerularno oštećenje može biti imunološki posredovano ili izravno citotoksično (17). Interferon, litij i bisfosfonati djeluju izravno citotoksično na glomerule, a hidralazin, prokainamid i sulfadiazin uzrokuju imunološki posredovano oštećenje (17). Penicilamin, zlato i ACE inhibitori mogu izazvati oštećenje bazalne membrane glomerula (1, 17).

1.2. Interakcije lijekova

Svaka promjena učinka određenoga lijeka u prisutnosti drugoga lijeka, hrane ili biljnoga proizvoda naziva se interakcijom (1). One mogu imati željene i neželjene učinke (1, 18). Neke se interakcije koriste kako bi se postigao bolji učinak pri liječenju hipertenzije, boli, bronhalne astme ili nekih infekcija (1, 18). Međutim, interakcije vrlo često mogu izazvati štetne učinke i smanjiti djelovanje određenih lijekova (18, 19).

Štetne interakcije podijeljene su u tri glavne skupine: farmakodinamičke, farmakokinetičke i kombinirane (1, 9). Dva ili više lijekova mogu stupiti u farmakodinamičke interakcije putem

istih ili različitih receptora i ostvariti sinergistički, aditivni ili antagonistički učinak (1, 9, 19). Dva se lijeka mogu natjecati za isto vezno mjesto i tako ostvariti antagonizam (1, 9). Kompetitivno-antagonistički djeluju propranolol na salbutamol, nalokson na opioide, atropin na parasimpatomimetike (1, 9). Ibuprofen može smanjiti antitrombotske učinke profilaktičkih doza acetilsalicilne kiseline (ASK) jer se natječe za vezno mjesto ASK-a (18). Funkcionalni antagonizam ostvaruje se preko različitih receptora (1). Primjer takve vrste antagonizma je smanjenje antihipertenzivnoga učinka ACE inhibitora uz primjenu NSAR-a koji u bubrezima potiču retenciju natrija (1, 9, 18). Primjena verapamila uz bisoprolol može izazvati srčani arest, a primjena dijuretika kojima se gubi kalij može povećati toksičnost glikozida digitalisa (1, 9, 18). NSAR i citalopram mogu djelovati sinergistički i u kombinaciji povećavati rizik od krvarenja, dok ACE inhibitori i dijuretici koji štede kalij kombinirano mogu uzrokovati hiperkalijemiju (18).

Lijekovi mogu ulaziti u interakcije na razini farmakokinetskih parametara kao što su apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija (1, 18). Interakcije na razini apsorpcije često imaju tri različita mehanizma nastanka (18). Prvi je mehanizam keliranje određenoga lijeka (18). Tako primjerice ferosulfat veže ciprofloksacin i smanjuje njegovu koncentraciju i učinak (20). Antacidi također mogu keliranjem smanjiti apsorpciju tetraciklina, kinolona i levotiroksina (9, 18). Drugo, apsorpcija lijeka može biti smanjena ako je njegova disocijacija jako ovisna o želučanome pH-u (18). Na takav način omeprazol može smanjiti apsorpciju atazanavira (18, 21). Na apsorpciju nekih lijekova mogu utjecati induktori ili inhibitori CYP 450 enzima ili P-glikoproteina koji se nalaze u epitelu crijeva (22). Rifampicin je induktor P-glikoproteina i može povećati refluks ciklosporina u lumen crijeva i smanjiti njegovu koncentraciju do subterapijskih vrijednosti (18). Neki se lijekovi u velikome postotku vežu za proteine plazme, ali jedino je slobodna koncentracija lijeka dostupna za djelovanje na receptorima (1, 9). Važne su interakcije na razini distribucije u kojima jedan lijek koji se dobro veže na proteine plazme istiskuje drugi lijek s tih veznih mjesta i povećava njegovu slobodnu koncentraciju u krvi (1, 9). U takvu interakciju mogu stupiti NSAR i peroralni antikoagulansi (1). Značajne interakcije na razini metabolizma lijekova ostvaruju se indukcijom ili inhibicijom enzima citokrom P 450 (CYP P 450) u jetri što može povećati ili smanjiti koncentraciju lijeka u krvi i dovesti do toksičnosti odnosno nedjelotvornosti lijekova (1, 9, 18). Izoenzim CYP 3A4 posebno je važan jer ima širok spektar supstrata i preko njega se metabolizira gotovo polovica lijekova dostupnih na tržištu (9, 18). Induktori CYP 3A4 izoenzima su primjerice barbiturati, karbamazepin, glukokortikoidi, fenitoin i pioglitazon, a inhibitori su eritromicin, klaritromicin, ketokonazol i itrakonazol (9).

1.3. Biljni pripravci, hrana, bezreceptni lijekovi

Bezreceptni lijekovi mogu pogoršati bolesnikovo stanje ili stupiti u interakciju s lijekovima propisanima receptom. Bezreceptni lijekovi primijenjeni pri liječenju prehlade mogu sadržavati simpatomimetike koji su kontraindicirani kod osoba s povišenim krvnim tlakom, anginom pektoris, hipertireozom ili dijabetesom melitusom tipa I. FDA je zbog izvještaja da fenil-propanolamin povećava rizik od razvoja moždanog udara povukla taj lijek s američkoga tržišta. Manjak znanja i uvjerenost liječnika da su bezreceptni lijekovi neučinkoviti i bezopasni može ometati ispravnu procjenu dijagnoze i provođenje terapije (9).

Biljni pripravci koji sadrže ginko bilobu u kombinaciji s varfarinom mogu povećati antikoagulantni učinak i uzrokovati krvarenje (9). Gospina trava zbog indukcije citokromnih enzima može smanjiti razinu ciklosporina i uzrokovati odbacivanje transplantata (9, 23).

Određene vrste hrane mogu izazvati značajne interakcije s lijekovima (9). Tako tiramin iz nekih namirnica može ući u interakciju s inhibitorima mono-aminooksidaze i uzrokovati malignu hipertenziju, a hrana bogata vitaminom K može smanjiti učinak varfarina (9). Kalcij iz mineralne vode ili mlijeka može smanjiti biodostupnost alendronata (18). Flavonoid naringin koji se nalazi u citrusnome voću, osobito u grejpu, inhibira CYP 3A4 i može povećati dostupnost brojnih lijekova (24). U studiji u kojoj su sudjelovali zdravi dobrovoljci dostupnost oralno primijenjenoga midazolama nije se vraćala u normalu do tri dana nakon što su ispitanici popili čašu soka od grejpa (24).

1.4. Farmakoepidemiologija i farmakoekonomika

Nuspojave su četvrti uzrok smrti u SAD-u (25). Učestalost nuspojava kreće se u rasponu od 10 do 20%, a učestalost klinički značajnih interakcija iznosi od 3 do 5%, postotak koji raste usporedno s povećanjem broja istodobno korištenih lijekova (1). Najčešće se javljaju nuspojave tipa A, u 70 do 80% slučajeva (7). Nuspojave tipa B javljaju se u oko 25% slučajeva, a najčešće pogađaju žene (u 80% slučajeva) (4). Prema metaanalizi iz 2002. godine procijenjeno je da su nuspojave bile uzrok 4,9% prijema u bolnicu i da se taj postotak u pojedinačnim studijama kreće od 0,2 - 41,3%. Važan je podatak i da je od 28,9% (26) do čak 50% tih nuspojava bilo moguće spriječiti (3). Oko 2% pacijenata koji su imali preventabilnu nuspojavu lijeka posjetilo je hitnu službu ili bilo hospitalizirano (26). Broj izvanbolničkih pacijenata koji su imali nuspojave, a nisu zbog toga primljeni u bolnicu ili hitnu službu ostaje nepoznat (26). Nuspojava koja je najčešće uzrokovala prijem u bolnicu je krvarenje, a

kumulativno nuspojavama najviše doprinose kardiovaskularni lijekovi (10). Lijekovi koji su najčešće povezani uz preventabilne nuspojave su ACE inhibitori i beta blokatori (27).

Nuspojave u SAD-u uzrokuju 200 milijardi dolara godišnjih troškova zdravstvenome sustavu (25). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO), u nekim zemljama troškovi uzrokovani nuspojavama, uključujući hospitalizacije, operacije i gubitak produktivnosti, premašuju troškove lijekova (26). Procijenjeno je da troškovi od započinjanja bolničkoga prijema zbog posljedica neželjenoga događaja lijeka iznose 422 – 7062 USD (26). Troškovi hospitalizacije zbog nuspojava u Nizozemskoj mogu se kretati od 2128 do 4915 eura (28).

1.5. Organizacija primarne zdravstvene zaštite i djelokrug rada liječnika obiteljske medicine u Hrvatskoj

Primarna zdravstvena zaštita u Hrvatskoj definirana je člankom 24. Zakona o zdravstvenoj zaštiti i obuhvaća sljedeće djelatnosti: opću/obiteljsku medicinu, zdravstvenu zaštitu predškolske djece, zdravstvenu zaštitu žena, patronažnu zdravstvenu zaštitu, zdravstvenu njegu u kući bolesnika, stomatološku zdravstvenu zaštitu (polivalentnu), higijensko-epidemiološku zdravstvenu zaštitu, preventivno-odgojne mjere za zdravstvenu zaštitu školske djece i studenata, laboratorijsku dijagnostiku, ljekarništvo, hitnu medicinsku pomoć i telemedicinu (29).

Obiteljska medicina pri tome ima zadaće ostvarivanja prvoga kontakta s bolesnikom i koordiniranja zdravstvene skrbi s drugim stručnjacima u okviru primarne zdravstvene zaštite (29). Liječnici obiteljske medicine vode skrb o različitim dobnim grupama, uključujući i skupine s povećanom potrebom za zdravstvenom skrbi zbog većega broja kroničnih bolesti, djecu, trudnice i žene za vrijeme laktacije i osobe starije životne dobi (29).

U Republici Hrvatskoj 2016. godine u djelatnosti opće/obiteljske medicine ukupno je radilo 2.300 liječnika, od čega 1.258 specijalista svih specijalnosti (među njima 1.115 specijalista opće/obiteljske medicine, 60 subspecijalista medicine rada, 52 specijalista školske medicine i 31 specijalist ostalih specijalnosti) (30). U 2016. godini zabilježeno je 4.540.362 osiguranika u skrbi timova primarne zdravstvene zaštite, od čega je oko 78% osiguranika koristilo zdravstvenu zaštitu u općoj/obiteljskoj medicini. Jedan tim opće/obiteljske medicine brine za prosječno 1.802 osiguranika (30).

Obiteljska je medicina, prema europskoj definiciji iz 2012. godine, znanstvena disciplina i klinička specijalizacija usmjerena na primarnu zdravstvenu zaštitu (29, 31). Tim obiteljske medicine (TOM) funkcionalna je jedinica sastavljena od liječnika obiteljske medicine (LOM)

i medicinske sestre koji primjerenim znanjem i vještinama koordinirano pružaju zdravstvenu skrb bolesniku (31). LOM osigurava trajnu zdravstvenu skrb svim vrstama bolesnika različitih dobnih skupina i uobičajeno ostvaruje prvi kontakt s pacijentom na ulazu u zdravstveni sustav (29). Obiteljska medicina koordinira resursima zdravstvenoga sustava i osigurava pacijentu usmjeravanje prema sekundarnoj razini zdravstvene zaštite, ali ga i nadzire i štiti od štetnih i nepotrebnih učinaka određenih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u okviru kvarterne prevencije (29). Jedan je od temeljnih zadataka LOM-a primjereno kliničko postupanje s pacijentom pri prvome kontaktu i vođenje zdravstvene skrbi u suradnji s drugim stručnjacima unutar zdravstvenoga sustava (29). Komunikacija LOM-a s bolesnikom treba biti razumljiva i usmjerena na uspostavu odnosa suradnje s njime, njegovom obitelji i drugim zdravstvenim djelatnicima s ciljem što bolje zdravstvene skrbi za pacijenta (29). LOM treba imati znanja i vještine kojima će na odgovarajući način riješiti pacijentov zdravstveni problem (29). To uključuje poznavanje učestalosti i prirodnoga tijeka bolesti te procjenu u kojim stanjima može pričekati s odlukom, a u kojima treba odmah reagirati (29). Vrlo je važno procijeniti u kojim je stanjima pacijenta potrebno uputiti na dodatnu obradu i konzultirati se s kliničkim specijalistom (29). LOM treba imati cjelovit pristup pacijentu, odnosno znati koje bolesti i stanja mogu najjače ugroziti život pacijenta te poduzeti odgovarajuće preventivne mjere kojima ih može spriječiti (29). Obiteljski liječnik usmjerava pacijenta na određene oblike pomoći od strane društvene zajednice i osigurava ih u skladu s pravima pacijenta (29).

U mnogim zemljama prioritet politike zdravstvenoga sustava jest preventivno djelovanje zdravstvenih radnika (32). LOM ima ključnu ulogu u prevenciji jer se nalazi u središtu zdravstvenoga sustava i ostvaruje kontinuirani kontakt s pacijentom (32). Tako je preventivno djelovanje uobičajeni dio svakodnevnoga rada LOM-a (32). LOM ima značajnu ulogu u primjerenome liječenju i prevenciji komplikacija, invalidnosti i prerane smrti bolesnika s kroničnim bolestima (32). Usprkos položaju i važnosti LOM-a u zdravstvenome sustavu, očekivani stupanj integracije preventivnih aktivnosti nije uvijek dostignut (32). Neke od najčešćih prepreka za provođenje preventivnih mjera su nedostatak vremena, težak rad i nedostatak smjernica te nedostatno znanje (32). Ipak, bez obzira na kompleksnost konzultacija, LOM-i provode kurativne i preventivne mjere (32). Većina zdravstvenih sustava u svijetu naglašava preopterećenost administrativnim poslovima, što zajedno s neograničenom dostupnošću LOM-a rezultira defenzivnim upućivanjem u specijalističko konzilijarnu zdravstvenu zaštitu (31). LOM je pred izazovom sve većega napretka medicine koji širi postojeće granice bolesti i potiče širenje tržišta lijekova i njihove potrošnje (29). Provođenje kvarterne prevencije od strane LOM-a štiti pacijenta od štetnih učinaka pretjeranoga liječenja

ili izlaganja nepotrebnim zahvatima i pretragama (29). Takvi su primjeri izloženost pacijenta polipragmaziji ili neopravdanome propisivanju antibiotika za virusne infekcije gornjega dišnog sustava (29). Skrb za bolesnika treba biti utemeljena na znanstvenim dokazima, etički prihvatljiva i prilagođena njegovima osobnim potrebama (29). LOM treba biti oprezan pri izboru terapijskih i preventivnih metoda kako ne bi uzrokovao štetu i nepotrebne troškove (29). Pacijentu je potrebno pružiti kvalitetnu skrb uz minimalan broj intervencija (29).
LOM-i su naznačili da imaju problema sa savjetovanjem pacijenata o lijekovima zbog nedostatka vremena, radnoga opterećenja i nedostatka znanja o ispravnoj uporabi lijekova. Nepravilno korištenje lijeka jedan je od glavnih čimbenika koji doprinose slaboj kontroli bolesti i pojavi neželjenih reakcija na lijekove (33). Iz tog je razloga važno ostvariti dobru komunikaciju s pacijentom i educirati ga, osobito kada se radi o uvođenju novoga lijeka (34) .

1.6. Potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj

Od 2000. do 2012. godine zabilježen je rast propisivanja lijekova za 65% (35). U RH u izvanbolničkome liječenju prosječan broj propisivanja u jednoj godini iznosi 12,4, a prosječna potrošnja po pacijentu iznosi 1.023,9 kuna, odnosno 135,2 eura (35). Po poretku glavnih skupina lijekova anatomsko-terapijsko-kemijske (ATK) klasifikacije u ukupnoj potrošnji prema definiranoj dnevnoj dozi na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/danu), 2016. godine na prvome su mjestu bili lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav, a na drugome lijekovi koji djeluju na živčani sustav te oni koji djeluju na probavni sustav. U RH je 2016. godine izvanbolnička potrošnja lijekova činila 62,5 % ukupne potrošnje lijekova (36). Najveći dio izvanbolničke potrošnje po DDD/1000/dan činili su na prvome mjestu ramipril, zatim acetilsalicilna kiselina, amlodipin, diazepam, atorvastatin, furosemid, pantoprazol, alprazolam, ibuprofen i metformin (36).

1.7. Farmakovigilancija u Republici Hrvatskoj

Farmakovigilancija je aktivno motrenje koje uključuje razumijevanje, prevenciju, procjenu, otkrivanje i postupanje u slučaju nuspojava (2, 4). Prijava sumnje na nuspojavu zakonska je obaveza svakoga zdravstvenog radnika u RH (4). Posebno se mora pismeno izvjestiti Hrvatsku agenciju za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ukoliko se radi o ozbiljnim i neočekivanim nuspojavama (37). Ozbiljna se nuspojava mora prijaviti unutar 30 dana od

dana spoznaje, a nuspojava koja je za posljedicu imala smrtni ishod mora se prijaviti unutar 24 sata od trenutka spoznaje (4). HALMED prati prijave nuspojava i interakcija lijekova u Hrvatskoj, a u 2016. godini zaprimljeno je 3.486 prijava sumnji na nuspojave lijekova (2). Liječnici čine 47,7% prijavitelja sumnji na nuspojave, a 74% prijavljenih nuspojava bilo je tipa A (2). Udio prijava koje zadovoljavaju kriterije po kojima bi nuspojava bila ozbiljna bio je 32% (2). U odnosu na ostale specijalizacije, najveći broj zaprimljenih prijava bio je od strane LOM-a (2). U 2016. godini najviše je prijava nuspojava bilo zaprimljeno u Zagrebu, a na drugome je mjestu bila Osječko-baranjska županija (2).

1.8. Racionalno propisivanje terapije

LOM je ovlašten propisivati lijekove na teret zdravstvenoga osiguranja (29), što predstavlja jednu od najčešćih aktivnosti u njegovome svakodnevnom radu (29, 38). On je glavni sudionik zdravstvenoga sustava koji u izvršnome smislu regulira provođenje farmakoterapije (39) i snosi moralnu, zakonsku, društvenu, stručnu i ekonomsku odgovornost (29). O važnosti racionalnoga propisivanja lijekova u obiteljskoj medicini govori činjenica da izvanbolnička potrošnja čini čak 62,5% ukupne potrošnje lijekova u RH (36). Oko 60% konzultacija u SAD-u i Zapadnoj Europi završi propisivanjem lijeka, a u nekim zemljama Južne Europe taj postotak iznosi čak 90% (35). Neprikladno propisivanje lijekova za posljedicu ima pretjeranu uporabu lijekova, manjak uporabe učinkovitih lijekova, pojavu nuspojava koju je bilo moguće spriječiti i medikacijske greške (40). Postojanje tih problema naglašava potrebu racionalne primjene lijekova (40).

Neprimjereno propisivanje korištenje je lijeka sa značajnim rizikom od neželjenoga događaja uz istodobnu dostupnost alternativnoga, manje rizičnoga i učinkovitijeg lijeka za liječenje iste bolesti (27). To uključuje dužu i učestaliju uporabu lijeka nego što je klinički indicirano te uporabu više lijekova koji ulaze u interakciju međusobno ili s bolesti. To također može biti i neupotreba korisnoga lijeka iz neracionalnih razloga (27). Tim se problemom bavilo nekoliko studija. Jedna je studija pokazala da je 94% pacijenata imalo propisana 2,7 lijekova od strane LOM-a koji prema važećim smjernicama nisu indicirani za postavljenu dijagnozu. Prevalencija kontraindicirano propisanih lijekova bila je 10% (27). U jednome je istraživanju postotak pacijenata s premalom i/ili prevelikom dozom lijeka je bio 44% (27). Postoji nekoliko rizičnih čimbenika vezanih uz zdravstvene stručnjake koji doprinose nastanku medikacijskih grešaka, a to su veći broj liječnika koji brine o pacijentu, LOM-i muškoga roda i stariji od 51 godine, te ne uzimanje u obzir lijekova propisanih od strane drugih liječnika

(27). Također, jedna je studija pokazala da kardiolozi češće propisuju lijekove u potencijalno štetnim interakcijama nego liječnici drugih specijalizacija (41).

Primjena načela racionalne farmakoterapije ključna je u kvarternoj prevenciji koju provodi LOM (29). Definicija racionalne farmakoterapije prema WHO-u je odabir prikladnoga lijeka kroz odgovarajući vremenski period u dozi koja zadovoljava kliničke potrebe pacijenta s najnižim troškom za njega i zajednicu (40). Odabir lijekova treba biti vođen poštivanjem pravila medicinske struke i znanosti te načelima racionalne farmakoterapije (29). Uz to, pristup bolesniku treba biti cjelovit, uz poštivanje i uvažavanje duševnih, bioloških, socijalnih, ekonomskih i kulturoloških prilika koje utječu na njega (29). Temeljno je pravilo racionalnoga propisivanja lijeka odabrati najdjelotvorniji lijek s najmanjim rizikom od štetnih učinaka (29). Pri propisivanju lijekova potrebno je poštivati bolesnikov izbor i odabrati lijek s najmanjim troškom (29).

Farmakogenetsko testiranje jedna je od mjera kojom se može izbjeći nastanak nuspojava. Primjer je doziranje varfarina prema rezultatima farmakogenetskoga testiranja, što značajno smanjuje rizik od krvarenja u odnosu na konvencionalno doziranje (10).

1.9. Znanje o farmakovigilanciji

Propisivanje lijekova teška je zadaća koja zahtijeva poznavanje kliničke medicine, dijagnostike, kliničke farmakologije, komunikacijskih vještina i vještinu kritičkoga prosuđivanja (25). S obzirom da su nuspojave i interakcije lijekova vrlo često predvidive, poboljšanje znanja iz područja racionalne farmakoterapije može biti ključno za smanjenje broja lijekova koji stupaju u potencijalno štetne interakcije (4, 41). Liječnika ponekad mogu dovesti u dilemu same smjernice za određena stanja i bolesti koje se mogu mijenjati otkrićem novih spoznaja (29). Sve se češće promiče koncept nužnosti što ranijega dijagnosticiranja i liječenja svih poremećaja, a vrlo se često radi o poremećajima koji po svojoj naravi nisu bolest i zdrave pojedince čine bolesnima (29). Tako je primjerice prije dvadesetak godina postojala preporuka da se gotovo svim ženama u menopauzi propiše hormonsko nadomjesno liječenje, a kasnijim je spoznajama takvo liječenje preporučeno samo usko odabranoj skupini žena (29). Slično se dogodilo s bifosfonatima koji su bili preporučeni ne samo za osteoporozu nego i za liječenje osteopenije (29). Medikacijske greške su greške koje se javljaju u bilo kojoj fazi liječenja (27). Medikacijske greške predstavljaju značajan izvor štetnosti za pacijenta i na trećemu su mjestu vodećih uzroka smrtnosti u SAD-u (42).

Da bi LOM mogao primijeniti racionalnu farmakoterapiju u svrhu kvarterne prevencije mora kroz sustav trajne izobrazbe stjecati nova znanja o primjeni lijekova, nuspojavama i štetnim interakcijama (29). Studija provedena u jednoj londonskoj bolnici pokazala je da se u njoj tjedno dogodi 135 grešaka povezanih s lijekovima, od čega je 25% bilo ozbiljnih grešaka, a u 89% slučajeva počinili su ih liječnici koji su nedavno diplomirali (43). Druga je pak studija pokazala da je 10% lijekova propisanih od liječnika koji su nedavno diplomirali bilo pogrešno, što je izložilo pacijenta riziku od nuspojava (25). Mladi liječnici ističu nedovoljan naglasak na praktičnome aspektu propisivanja lijekova u sklopu dodiplomske nastave i povećanu potrebu poboljšanja nastave iz kliničke farmakologije (25). Mladi se liječnici među svim dužnostima najmanje spremno osjećaju za propisivanje lijekova i to smatraju najtežim djelom svojega rada (25). Studija u kojoj su studenti medicine pohađali praktičnu nastavu izbornoga predmeta iz područja kliničke farmakologije pokazala je da su prepoznali 75% više problema koji se odnose na lijekove u odnosu na studente koji nisu pohađali taj predmet (25). U jednoj je studiji preporučeno poboljšati kurikulum što bi pomoglo mladim liječnicima u prijelazu od osnovnih znanja o farmakovigilanciji do provedbe toga znanja u kliničku praksu (25).

Neprimjerene informacije i neodgovarajuća obuka zdravstvenih radnika glavni su čimbenici neracionalne primjene lijekova (38, 40). LOM-i se bave širokim medicinskim područjem i stoga imaju kompleksne načine traženja medicinskih informacija među kojima je najčešće internetsko pretraživanje, za razliku od drugih specijalista koji kao izvore informacija često koriste časopise, drugu literaturu ili kontakt s drugim kolegama (38). Jedna je studija pokazala da, unatoč najširemu temeljnome kliničkom znanju, LOM-i i dalje ne nalaze odgovor na gotovo dvije trećine kliničkih pitanja s kojima se susreću u praksi (38, 44). LOM-i također baziraju svoje odluke na „mentalnim linijama“, kolektivno usvojenim prešutnim smjernicama nastalim na temelju vlastitog iskustvu ili u kontaktu s kolegama, pacijentima ili farmaceutskim predstavnicima (38). Objektivni izvori informacija i znanja o racionalnoj farmakoterapiji su udžbenici, farmakoterapijski priručnik, nacionalne liste osnovnih lijekova, bilteni, medicinski časopisi, internetske baze podataka, u RH je to osobito mrežna stranica Agencije za lijekove i medicinske proizvode, HALMED-a, dodiplomska i poslijediplomska nastava te informacije iz farmaceutske industrije (1, 35, 39). U RH se provode redovite edukacije u vidu seminara, radionica i kongresa iz područja farmakoterapije (36), no neka promocijska predavanja pojedinih proizvođača i neki kongresi koji put imaju obrnut učinak na racionalno propisivanje lijekova (39). Dobra suradnja među liječnicima može pomoći boljoj razmjeni znanja i smanjenju broja medikacijskih grešaka (33). Jedan je od najkorisnijih

načina suradnje za LOM-a konkretno savjetovanje s kliničkim farmakologom (39). Tipični primjeri suradnje kliničkoga farmakologa i LOM-a su planiranje prikladne terapije, individualizacija terapije kod pacijenata u kojih se javila preosjetljivost ili u slučajevima u kojima su se uz uobičajene doze pojavile nuspojave te kod pacijenata kojima je potrebno odabrati nužne lijekove (39). Jedna je studija pokazala da je edukacijski program vezan uz propisivanje antibiotika kojega su provodili klinički farmakolozi s LOM-ima bio uspješan i da je nakon edukacije došlo do promjene navike propisivanja lijekova, smanjenja broja recepata i troškova (41, 45).

1.10. Komorbiditeti i polifarmacija

Hrvatsko stanovništvo pokazuje trend progresivnoga starenja na što ukazuje popis iz 2011. godine prema kojemu udio osoba starijih od 65 godina iznosi 17,7% (30). Prema tome se postotku hrvatsko stanovništvo ubraja među najstarije u Europi (46). Sa starenjem se povećava broj kroničnih bolesti, pa su tako u osoba starijih od 65 godina u prosjeku istodobno prisutne četiri bolesti, što pacijentu narušava kvalitetu života (47), a liječenje zahtijeva veći broj lijekova (35). Dvije ili više istodobno prisutnih bolesti u jednoga pacijenta nazivamo multimorbiditetom. Prevalencija multimorbiditeta raste usporedno s dobi pacijenta i iznosi 37 do 90% (35). Prema jednome istraživanju provedenom u jedanaest nastavnih praksi obiteljske medicine, učestalost kroničnih bolesti u osoba starijih od 65 godina iznosila je 79,8% (35). Propisivanje lijekova osobama s kroničnim bolestima rastući je izazov (33). S porastom broja pacijenata s multimorbiditetima njihovi režimi liječenja postaju sve složeniji. Kliničke smjernice ponekad daju upute samo za liječenje specifične bolesti, ali ne upućuju kako propisivati lijekove osobama s multimorbiditetima (33). Sve veći izbor lijekova na tržištu stavlja pred liječnika izazov odabira prikladnoga lijeka, uz istodobno usmjeravanje pozornosti na učinkovitost, nuspojave i troškove (33). Svi ti izazovi mogu voditi neprikladnome propisivanju lijekova osobama s kroničnim bolestima, što za posljedicu ima lošu kontrolu bolesti i pojavu neželjenih reakcija na lijekove (33). Većina pacijenata s multimorbiditetima osobe su starije životne dobi, što je dodatni čimbenik rizika za razvoj štetnih reakcija na lijekove (33). Neprimjereno propisivanje lijekova osobama s kroničnim bolestima uzrokuje povećanje broja hospitalizacija što značajno utječe na ekonomiju (33, 48).

LOM ima važnu ulogu u koordinaciji u slučajevima pacijenata s kroničnim bolestima, s obzirom da se o njima često brinu brojni stručnjaci i institucije (33). Uloga je LOM-a integrirati brigu o takvim pacijentima u cijelosti, bez da je usredotočen samo na specifičnu

bolest ili organski sustav. Takva uloga LOM-a čini odgovornim u upravljanju kompleksnim režimima liječenja propisanih od različitih specijalista osobama s kroničnim bolestima (33). Uz suradnju s drugim specijalnostima, LOM u osoba s multimorbiditetima treba redovito revidirati terapiju, zabilježiti lijekove i biljne pripravke koje bolesnik uzima (35). Novonastale simptome, kao što su kratkoća daha ili slabost, treba prvenstveno razmotriti kao posljedicu interakcija ili nuspojava lijekova zbog polifarmacije (35). U jednoj studiji provedenoj među LOM-ima, većina je ispitanika kao glavni problem naglasila nedostatak učinkovite komunikacije među zdravstvenim djelatnicima (33). I ostale su studije pokazale postojanje problema jaza u komunikaciji između primarne i sekundarne zdravstvene zaštite (33). Najveća prepreka LOM-ima u brizi o bolesnicima s kroničnim bolestima nedostatak je vremena (49). LOM-i su također naglasili nedostatak znanja kao prepreku za propisivanje lijekova bolesnicima s kroničnim bolestima, stoga postoji potreba za dodatnom primjerenom obukom koja bi osposobila LOM-e za liječenje te specifične skupine bolesnika (33).

Propisivanje većega broja lijekova u mnogim slučajevima može biti korisno, ali je nužno detektirati pacijente s većim brojem lijekova koji im štete. Polifarmacija ili polipragmazija je uzimanje pet ili više lijekova na dan, od kojih neki mogu biti potencijalno štetni ili nepotrebni (50). Jedna je studija pokazala da 35% ambulantno liječenih bolesnika koji u terapiji imaju pet ili više lijekova imaju barem jednu neželjenu reakciju, a njih 29% potražilo je pomoć pružatelja medicinske usluge (41). Povećanjem broja lijekova povećava se rizik od nastanka nuspojava i interakcija (50), a može se pojaviti i fenomen kaskadne preskripcije - gdje liječnik novim lijekom pokušava liječiti neprepoznatu nuspojavu ranije propisanoga lijeka (35). Polifarmacija je povezana s povećanjem mortaliteta, nuspojavama, produljenjem hospitalizacije ili ponovnom hospitalizacijom nedugo nakon otpuštanja iz bolnice (50). Oko 20% ljudi na Zapadu starijih od 70 godina uzima pet ili više lijekova (51). Prema jednome istraživanju, čak 60% propisanih lijekova prima 20% osoba starijih od 65 godina u skrbi LOM-a (47). Prosječan broj lijekova u zdravstvenim ustanovama koje brinu o starijim osobama je između četiri do sedam lijekova dnevno po osobi, a u nekima taj prosjek iznosi deset lijekova na dan (4). Stariji bolesnici uz čestu izloženost polifarmaciji imaju i smanjenu jetrenu i bubrežnu funkciju, slabiji sluh, vid i kognitivne sposobnosti, što povećava rizik od nastanka nuspojava (4, 35, 52). Za razliku od specijalista koji vrlo često pacijenta promatraju samo kroz prizmu svoje specijalizacije, LOM-i imaju holistički pristup (51). Često pacijentima lijekove propisuje veći broj liječnika, što uz nedostatak komunikacije među kolegama doprinosi neprikladnome propisivanju većega broja lijekova. LOM-i su svjesni

svoje odgovornosti glede kontrole vrste i broja lijekova koje pacijenti uzimaju jer imaju dugogodišnji odnos s pacijentom i najbolji opći uvid u lijekove (51).

Dio prepreka koji otežavaju rješavanje problema polifarmacije dolazi od strane pacijenata, LOM-i smatraju kako je teško imati točan uvid u lijekove koje uzimaju stariji bolesnici (51). Smatraju također da se povećanjem broja lijekova uz smanjenje adherencije povećava rizik od samoliječenja - promjene režima liječenja, povećanja ili smanjenja doze, dokidanja terapije bez konzultacije s liječnikom (51-53). Rješavanje problema polifarmacije kod starijih osoba može otežavati i činjenica da pacijenti nisu uvijek skloni prestati uzimati lijek kojega su uzimali duži niz godina (51, 54). Na stopu propisivanja utječe veći broj čimbenika, kao što su osobine liječnika, pacijenta i konzultacije. Zapažena je veća stopa propisivanja kod specijalista obiteljske medicine i liječnika starijih od 44 godine muškoga spola (35). Veći broj pacijenata i dulje trajanje konzultacija također doprinose većoj stopi propisivanja lijekova (35). Iako su svjesni da trebaju preuzeti inicijativu u rješavanju problema polifarmacije, LOM-i ne pridaju dovoljno pažnje tome problemu jer je to sporastući problem (51). Smatraju također da nisu dovoljno kritični te da bi takav rutinski pristup mogao biti jedan od čimbenika koji čine polifarmaciju tako čestom (51). LOM-i su svjesni da trebaju gledati cjelokupno zdravstveno stanje pacijenta, a ne nužno liječiti svaki pojedini simptom koji se javi (51). Naglasili su i potrebu opreza pri svakoj konzultaciji, u smislu prosuđivanja nužnosti pojedinih lijekova (51).

1.11. Uporaba lijekova u trudnoći

Trudnice mogu biti izložene brojnim lijekovima uz različite indikacije. Brojne su studije pokazale visoku stopu izloženosti trudnica lijekovima, među kojima su i lijekovi za koje se zna da su teratogeni. Jedna studija provedena u Norveškoj između 2004. i 2006. godine pokazala je da je 57% trudnica primilo lijek na recept, a studije provedene u Francuskoj i Njemačkoj pokazale su da taj postotak iznosi čak 85% (55). Žene tijekom trudnoće prosječno uzimaju od 3-15 lijekova (1). Pri odabiru lijeka koji će biti propisani trudnici, treba dobro razmotriti omjer koristi i rizika, pri čemu pomaže FDA klasifikacija tog omjera. Prema FDA klasifikaciji lijekovi su podijeljeni u pet skupina: A, B, C, D i X, gdje se A skupina smatra sigurnom u trudnoći, a X apsolutno kontraindiciranom (1).

1.12. Uporaba lijekova u laktaciji

Uporaba nekih lijekova za vrijeme laktacije može dovesti do prekida laktacije, smanjenja refleksa sisanja i do pojave nuspojava u dojenčeta. Nuspojave su ipak rijetke jer ukupna dnevna doza za većinu lijekova u dojenčeta iznosi manje od 1% majčine. Međutim, niske koncentracije lijeka koje dospiju u majčino mlijeko mogu uzrokovati hipersenzitivne reakcije u dojenčeta. Za vrijeme laktacije uz pojedine se iznimke mogu koristiti lijekovi koji su dopušteni u trudnoći. Lijekove za koje se ne zna pouzdano škodljivost i novije lijekove treba izbjegavati (1).

1.13. Uporaba lijekova u dječjoj dobi

U djelatnosti opće/obiteljske medicine, u sveobuhvatnoj skrbi zabilježeno je 36.034 djece u dobi do sedam godina, od njih 12,3% dojenčadi i male djece. Oko 500.000 školske djece i mladeži je u kurativnoj skrbi opće/obiteljske medicine (30). Jedna je francuska studija pokazala da lijekovi propisani djeci čine 20% od ukupno propisanih lijekova. Pri propisivanju lijekova djeci treba poštivati farmakokinetske i farmakodinamske osobitosti dječjega organizma. Studija iz Velike Britanije pokazuje da se djeci u općoj praksi propisuje oko 11% lijekova koji nisu odobreni ili registrirani za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji. Brojni lijekovi koji se koriste u odrasloj dobi nisu odobreni za primjenu kod djece (1). Primjerice, primjena tetraciklina tijekom dužega razdoblja u djece mlađe od 8 godina može izazvati promjene na kostima i zubima (1, 9). Nuspojave kao uzrok hospitalizacije djece čine 2,09%, a najčešća skupina lijekova koja uzrokuje nuspojave kod djece su antiinfektivni lijekovi i čine 3,5 - 66,6% svih nuspojava povezanih s primitkom djece na bolničko liječenje. Najčešća nuspojava povezana uz antibiotike bio je proljev (56).

2. Hipoteza

Liječnici obiteljske medicine ključni su dionici zdravstvenoga sustava kada se radi o sprječavanju nastanka nuspojava i interakcija među lijekovima kod pacijenata, što postižu tijekom rutinskoga rada u ambulantama kontinuiranom kontrolom terapije svojih pacijenata, propisanom od liječnika specijalista.

3. Ciljevi istraživanja

Istraživanje ima pet glavnih ciljeva:

1. Utvrditi udio liječnika obiteljske medicine koji tijekom svojega rutinskog rada u ambulantama kontinuirano provode kontrolu terapije svojih pacijenata, propisanu od liječnika specijalista, s ciljem sprječavanja nastanka nuspojava i interakcija među lijekovima.
2. Utvrditi znanje liječnika obiteljske medicine o mogućim nuspojavama i interakcijama među lijekovima.
3. Utvrditi stavove liječnika obiteljske medicine o potrebi provođenja kontinuirane kontrole terapije vlastitih pacijenata, propisane od liječnika specijalista, s ciljem sprječavanja nastanka nuspojava i interakcija među lijekovima, kao i o dodatnoj edukaciji samih pacijenata na tu temu.
4. Otkriti i definirati čimbenike, vezane uz osobine samih ispitanika, koji utječu na učestalost provođenja kontrole terapije vlastitih pacijenata propisane od liječnika specijalista, s ciljem sprječavanja nastanka nuspojava i interakcija među lijekovima, kao i na znanje te stavove liječnika obiteljske medicine o predmetnoj problematici.
5. Otkriti i definirati ostale moguće čimbenike koji utječu na učestalost provođenja kontrole terapije vlastitih pacijenata propisane od liječnika specijalista s ciljem sprječavanja nastanka nuspojava i interakcija među lijekovima, kao i na znanje i stavove liječnika obiteljske medicine o predmetnoj problematici.

4. Ispitanici i metode

1.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao presječna anketna studija. Uključni kriterij za odabir ispitanika bio je da rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Republici Hrvatskoj. Za istraživanje znanja, stavova i prakse (KAP, od eng. *knowledge, attitudes and practice*) upotrijebljen je upitnik s 46 stavaka koji su ispitanici samostalno rješavali.

1.2. Ispitanici

Za uočavanje srednjega efekta u razlici numeričkih varijabli, uz razinu značajnosti od 0.05 i snagu 0.8, minimalna potrebna veličina uzorka je 180 ispitanika (izračun napravljen pomoću programa G*Power inačica 3.1.2, Franz Faul, Sveučilište u Kielu, Njemačka).
Ispitanici su odabrani slučajnim odabirom među liječnicima iz svih županija Republike Hrvatske koji rade u ambulantama obiteljske medicine i stoga su registrirani u registru liječnika obiteljske medicine koji se vodi u Hrvatskome zavodu za javno zdravstvo.
Upitnik im je podijeljen kao internetska anketa. LOM-i su elektronskom poštom pozvani na sudjelovanje nakon što su im objašnjeni ciljevi studije. Prikupljanje podataka odvijalo se tijekom tri mjeseca (od veljače do travnja 2017.).
Na anketu je odgovorilo 195 LOM-a. Navedenim odabirom ispitanika te veličinom samoga uzorka osigurana je reprezentativnost uzorka i objektivni rezultati istraživanja za ispitivanu populaciju liječnika obiteljske medicine.

1.3. Upitnik

Prvotna verzija upitnika imala je 39 pitanja podijeljenih u tri glavna dijela. Anketni upitnik sastavljen je na temelju rezultata znanstvenih radova koji su prilikom istraživanja koristili slične upitnike. Prvi dio bavio se demografskim osobinama ispitanika. Drugi se dio sastojao se od deset pitanja čiji je cilj bio utvrditi razinu znanja LOM-a o interakcijama i nuspojavama, a treći su dio činila pitanja vezana za stavove i prepoznate prakse savjetovanja o nuspojavama i interakcijama lijekova.

Također je postavljeno pitanje o potrebi dodatne edukacije iz područja racionalne primjene lijekova te aktivnosti liječnika obiteljske medicine pri njihovu pohađanju, o praksi provođenja savjetovanja o nuspojavama i interakcijama lijekova u svakodnevnome radu s pacijentima, kao i o čimbenicima koji liječnike sprječavaju u njihovoj namjeri da u svome svakodnevnom radu s pacijentima provode savjetovanje o nuspojavama i interakcijama lijekova.

1.4. Valjanost i pouzdanost upitnika

Prvotni oblik upitnika procijenjen je od strane stručnjaka – troje profesora farmakologije s iskustvom u interakcijama lijekova i jednoga profesora epidemiologije s iskustvom u istraživanju uz pomoć upitnika. Izmjene su poduzete s obzirom na dodatke, izuzimanja i dvoznačnosti. Pilot-test modificirane verzije izvornoga upitnika izvršen je na trideset LOM-a u Domu zdravlja u Đakovu prije njegove daljnje raspodjele, kako bi se procijenio sadržaj i valjanost sredstva. Faktorska analiza pokazala je da treći dio upitnika ima nisku pouzdanost (Chronbach's alpha = 0.61) i predložene su neznatne izmjene kako bi se pojasnilo neka pitanja bez da se mijenja njihova srž. U skladu s analizom vjerodostojnosti, konačna verzija upitnika ima 46 pitanja.

1.5. Statistički podaci

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U-testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli u slučaju tri i više skupina testirane su analizom varijance (ANOVA), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Kruskal-Wallisovim testom. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije r, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Regresijskom je analizom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost boljega znanja liječnika obiteljske

medicine o nuspojavama i interakcijama lijekova. Sve P-vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2014).

5. Rezultati

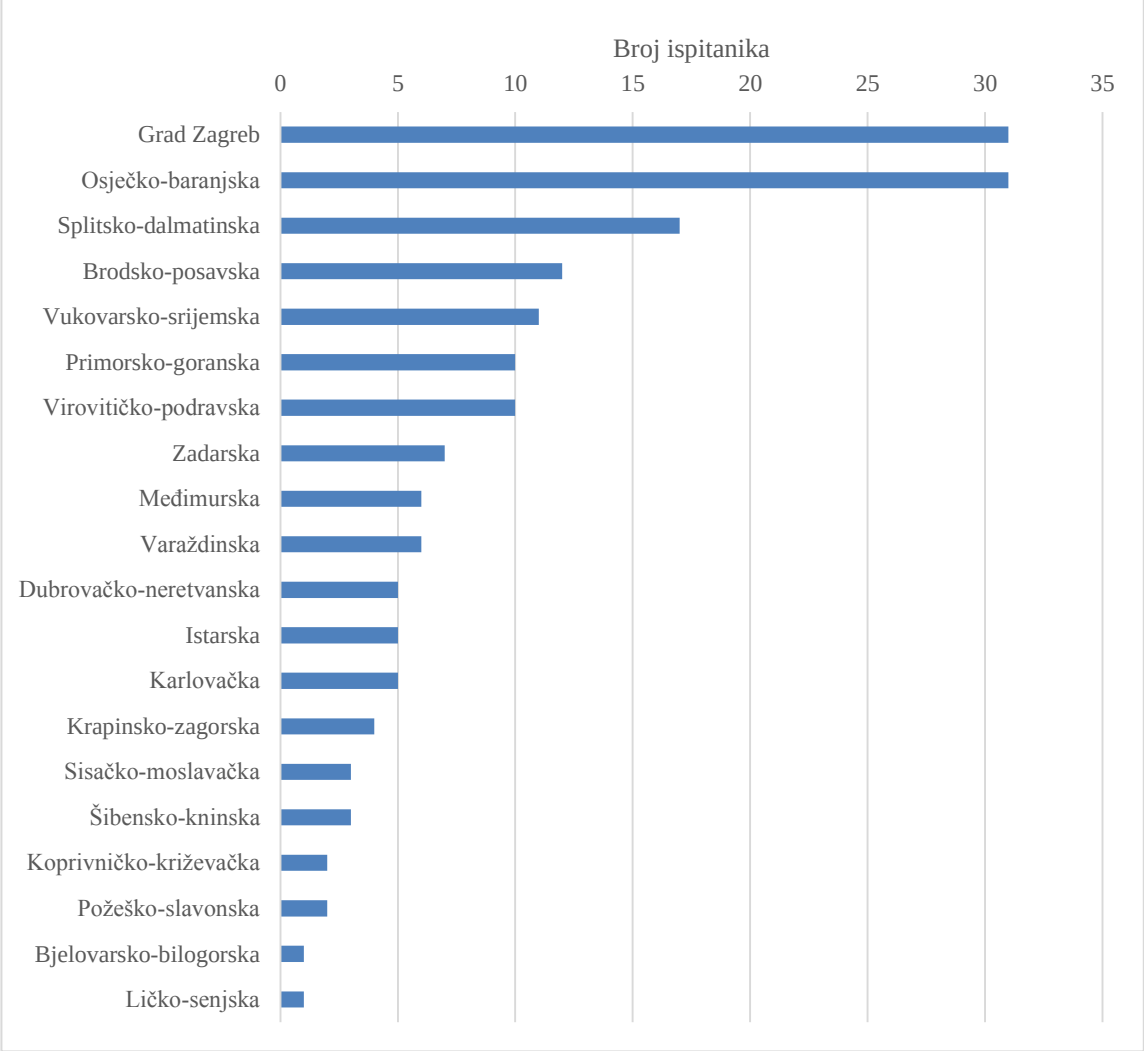
5.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 195 liječnika obiteljske medicine od kojih je 38 (19,5 %) muškaraca i 157 (80,5 %) žena. Prema razini obrazovanja, 97 (49,7%) je doktora medicine s položenim državnim ispitom. U gradu je zaposleno 95 (48,7%) ispitanika, a na selu njih 60 (30,8%). Do 4 godine radnog staža ima 57 (29,2 %) ispitanika, a 15 i više godina njih 106 (54,4 %) (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muškarci	38 (19,5)
Žene	157 (80,5)
Razina obrazovanja	
Doktor medicine s položenim državnim ispitom	97 (49,7)
Specijalist obiteljske medicine	90 (46,2)
Liječnik druge specijalizacije koji radi kao liječnik obiteljske medicine	8 (4,1)
Mjesto rada liječnika obiteljske medicine	
Grad	95 (48,7)
Regionalni centar (Zagreb, Split, Rijeka, Osijek)	40 (20,5)
Selo	60 (30,8)
Duljina radnog staža	
do 4 godine	57 (29,2)
5 – 9	13 (6,7)
10 – 14	19 (9,7)
15 i više godina	106 (54,4)
Ukupno	195 (100)

Iz Osječko-baranjske županije i Grada Zagreba je po 31 (15,9%) ispitanik, iz Zagrebačke županije 23 (11,8%) ispitanika, dok su druge županije zastupljene s manjim brojem ispitanika (Slika 1).



Slika 1. *Raspodjela ispitanika u odnosu na županije*

Medijan dobi ispitanika je 51 godinu (interkvartilnog raspona od 31 do 56 godina) u rasponu od 25 do 65 godina, a broja osiguranika 1.700 (interkvartilnog raspona od 1.500 do 2.000 osiguranika) u rasponu od 110 do 2.350 (Tablica 2).

Tablica 2. *Srednje vrijednosti dobi ispitanika i broj osiguranika po jednome liječniku*

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Dob ispitanika (godine)	51 (31 – 56)	25 do 65
Broj osiguranika	1.700 (1.500 – 2.000)	110 do 2.350

5.2. Znanje liječnika obiteljske medicine o nuspojavama i interakcijama lijekova

Utvrdili smo znanje liječnika obiteljske medicine na području Republike Hrvatske o nuspojavama i interakcijama lijekova kroz deset pitanja. Najviše ispitanika, njih 183 (93,8 %), točno je odgovorilo da nije opravdana kombinacija antihipertenziva valsartan + ramipril, a 164 (84,1 %) zna da Izotretinoin ubrajamo u kategoriju X po FDA (od eng. *Food and drug administration*) klasifikaciji. Točno je odgovorilo 123 (63,1 %) ispitanika, da bi Klaritromicin bio lijek izbora za atipičnu pneumoniju uzrokovanu *Mycoplasmom pneumoniae*-om kod sedmogodišnjega djeteta. Zatim, da Mirtazapin kao odabrani antidepresiv u odnosu na druge vrlo rijetko kao nuspojavu izaziva seksualnu disfunkciju navodi 64 (32,8 %) ispitanika, a da antipsihotici mogu izazvati produljenje QT intervala u EKG-u točno je odgovorilo 98 (50,3 %) ispitanika. Kako pantoprazol uslijed dugotrajne uporabe može povećati rizik za nastanak fraktura točno je odgovorilo 88 (45 %) ispitanika. Najmanje ispitanika, njih 60 (30,8 %), znalo je da metformin, kao lijek za liječenje šećerne bolesti može uzrokovati nedostatak vitamina B12 (Tablica 3, Tablica 4).

Tablica 3. *Znanje o interakcijama i nuspojavama lijekova (1/2)*

	Broj ispitanika (%)
Koji od navedenih lijekova ubrajamo u kategoriju X po FDA (*Food and Drug Administration*) klasifikaciji?	
***Izotretinoin**	**164 (84,1)**
Paroksetin	7 (3,6)
Lamotrigin	19 (9,7)
Bisoprolol	5 (2,6)
Kod sedmogodišnjega djeteta dijagnosticirali ste atipičnu pneumoniju uzrokovanu *Mycoplasmom pneumoniae*-om. Lijek izbora je:	
Doksiciklin	31 (15,9)
Klindamicin	21 (10,8)
***Klaritromicin**	**123 (63,1)**
Ciprofloksacin	20 (10,3)
Koji od navedenih antidepresiva u odnosu na druge vrlo rijetko izaziva seksualnu disfunkciju kao nuspojavu?	
Venlafaksin	81 (41,5)
Fluvoksamin	19 (9,7)
***Mirtazapin**	**64 (32,8)**
Fluoksetin	31 (15,9)

*točni odgovori

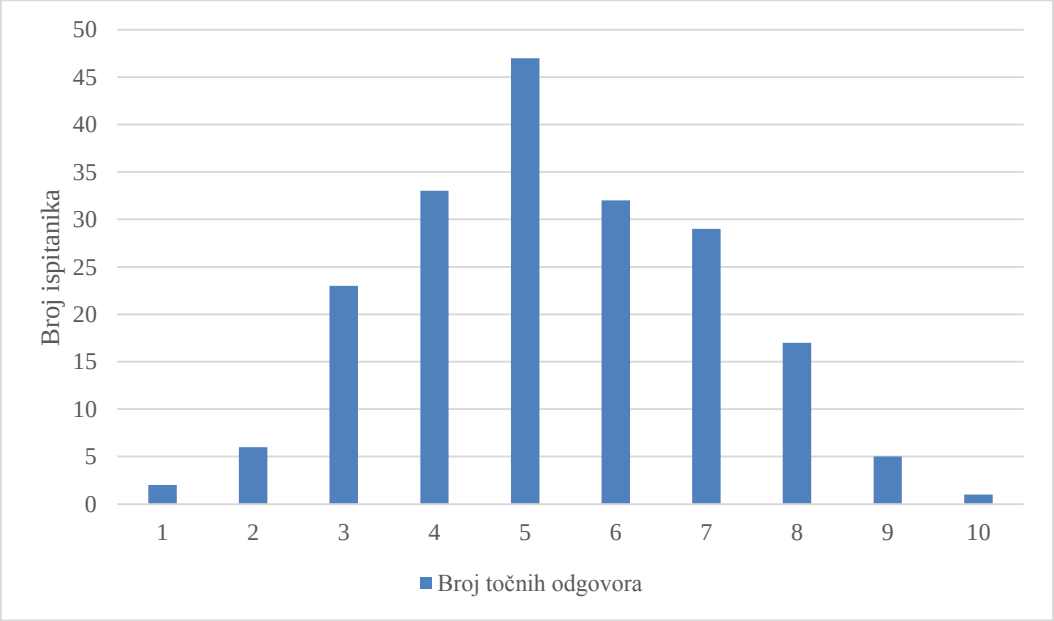
Tablica 4. *Znanje o interakcijama i nuspojavama lijekova (2/2)*

	Broj ispitanika (%)
Lijekovi iz koje od navedenih skupina najčešće mogu izazvati produljenje QT intervala u EKG-u ?	
Beta blokatori	89 (45,6)
***Antipsihotici**	**98 (50,3)**
Oralna hormonska kontracepcija	4 (2,1)
ACE inhibitori	4 (2,1)
Koja kombinacija antihipertenziva nije opravdana:	
lizinopril + hidroklorotiazid	3 (1,5)
valsartan + amlodipin	7 (3,6)
***valsartan + ramipril**	**183 (93,8)**
amlodipin + ramipril	2 (1)
Koji od navedenih lijekova uslijed dugotrajne uporabe može povećati rizik od nastanka fraktura?	
***pantoprazol**	**88 (45,1)**
sulfasalazin	82 (42,1)
metoklopramid	17 (8,7)
ranitidin	8 (4,1)
Koji je od navedenih lijekova induktor mikrosomalnih enzima i može smanjiti koncentraciju varfarina u krvi?	
Amiodaron	24 (12,3)
Omeprazol	28 (14,4)
Diklofenak	64 (32,8)
***Karbamazepin**	**79 (40,5)**
Koji od navedenih biljnih pripravaka ili bezreceptnih lijekova može povećati učinak varfarina:	
Ginseng	15 (7,7)
Gospina trava	70 (35,9)
***Ginko biloba**	**107 (54,9)**
Koenzim Q 10	3 (1,5)
Koji od navedenih neopioidnih analgetika ima najmanji rizik od pojave gastrointestinalnih nuspojava?	

Indometacin	9 (4,6)
***Ibuprofen**	**70 (35,9)**
Piroksikam	40 (20,5)
Naproksen	76 (39)
Koji od navedenih lijekova za liječenje šećerne bolesti može uzrokovati nedostatak vitamina B12?	
glimepirid	39 (20)
repaglinid	42 (21,5)
pioglitazon	54 (27,7)
***metformin**	**60 (30,8)**

*točni odgovori

Dobro znanje procijenili bismo postotkom točnih odgovora od 60 % i više. U odnosu na to, 84 (43,1 %) ispitanika ima dobro znanje o interakcijama i nuspojavama lijekova. Medijan točnih odgovora je 5 (interkvartilnoga raspona od 4 do 7) u rasponu od 1 do 10 točnih odgovora (Slika 2).



Slika 2. *Raspodjela ispitanika u odnosu na broj točnih odgovora*

Doktori medicine s položenim državnim ispitom ili specijalisti obiteljske medicine dali su značajno više točnih odgovora na pitanje koja kombinacija antihipertenziva nije opravdana (valsartan + ramipril) (Fisherov egzaktni test, P = 0,02), te koji od navedenih lijekova uslijed dugotrajne uporabe može povećati rizik od nastanka fraktura (pantoprazol) (Fisherov egzaktni

test, P = 0,04), dok u odnosu na razinu obrazovanja nema značajnih razlika u odgovorima na ostala pitanja (Tablica 5).

Tablica 5. *Znanje liječnika o nuspojava i interakcijama lijekova u odnosu na razinu obrazovanja*

Raspodjela točnih odgovora	Broj (%) ispitanika u odnosu na razinu obrazovanja				P*
	Dr.med. s državnim ispitom (n=97)	Spec. obiteljske medicine (n=90)	Liječnik druge spec., ali radi kao obiteljski (n=8)	Ukupno	
Koji od navedenih lijekova ubrajamo u kategoriju X po FDA (*Food and Drug Administration*) klasifikaciji?	86 (89)	73 (81)	5 (63)	164 (84)	0,07
Kod sedmogodišnjega djeteta dijagnosticirali ste atipičnu pneumoniju uzrokovanu *Mycoplasmom pneumoniae*-om. Lijek izbora je:	57 (59)	62 (69)	4 (50)	123 (63)	0,23
Koji od navedenih antidepresiva u odnosu na druge vrlo rijetko izaziva seksualnu disfunkciju kao nuspojavu?	36 (37)	25 (28)	3 (38)	64 (33)	0,34
Lijekovi iz koje od navedenih skupina najčešće mogu izazvati produljenje QT intervala u EKG-u ?	49 (51)	48 (53)	1 (13)	98 (50)	0,09
Koja kombinacija antihipertenziva nije opravdana?	92 (95)	86 (96)	5 (63)	183 (94)	**0,02**
Koji od navedenih lijekova uslijed dugotrajne uporabe može povećati rizik od nastanka fraktura?	35 (36)	49 (54)	4 (50)	88 (45)	**0,04**
Koji je od navedenih lijekova induktor mikrosomalnih enzima i može smanjiti koncentraciju varfarina u krvi?	37 (38)	40 (44)	2 (25)	79 (41)	0,50
Koji od navedenih biljnih pripravaka ili bezreceptnih lijekova može povećati učinak varfarina:	47 (48)	57 (63)	3 (38)	107 (55)	0,07
Koji od navedenih neopioidnih analgetika ima najmanji rizik od pojave gastrointestinalnih nuspojava?	28 (29)	38 (42)	4 (50)	70 (36)	0,11
Koji od navedenih lijekova za liječenje šećerne bolesti može uzrokovati nedostatak vitamina B12?	27 (28)	32 (36)	1 (13)	60 (31)	0,31

*Fisherov egzaktni test

Prema broju točnih odgovora nema značajnih razlika prema spolu, mjestu rada ili duljini radnog staža, ali značajno su veći broj točnih odgovora, medijana 6 (interkvartilnoga raspona od 4 do 7) dali specijalisti obiteljske medicine (Kruskal Wallis test, P=0,01) (Tablica 6).

47 (48)	57 (63)	3 (38)	107 (55)	0,07

Tablica 6. *Srednje vrijednosti točnih odgovora prema obilježjima ispitanika*

	Medijan (interkvartilni raspon) točnih odgovora	*P**
Spol		
Muškarci	5 (4 – 6)	0,22*
Žene	5 (4 – 7)	
Razina obrazovanja		
Doktor medicine s položenim državnim ispitom	5 (4 – 6)	
Specijalist obiteljske medicine	6 (4 – 7)	**0,01***
Liječnik druge specijalizacije koji radi kao liječnik obiteljske medicine	4 (3 – 6)	
Mjesto rada liječnika obiteljske medicine		
Grad	5 (4 – 7)	
Regionalni centar (Zagreb, Split, Rijeka, Osijek)	5 (4 – 6)	0,22†
Selo	6 (4 – 7)	
Duljina radnog staža		
do 4 godine	5 (4 – 6)	
5 – 9	5 (4 – 6)	0,21†
10 - 14	6 (5 – 7)	
15 i više godina	5 (4 – 7)	

*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallis test

Slaba je i bez statističke značajnosti negativna povezanost broja točnih odgovora s brojem osiguranika (Spearmanov koeficijent korelacije ρ = -0,050, P = 0,48).

U potpunosti se slaže s tvrdnjom da mogu samostalno propisivati lijekove samo na osnovu svoga znanja osobama s većim brojem kroničnih bolesti (komorbiditeta) 52 (26,7 %) ispitanika, osobama starije životne dobi njih 63 (32,3 %), djeci 36 (18,5 %) ispitanika, a trudnicama i ženama za vrijeme laktacije 31 (15,9 %) ispitanika. Najviše sumnje u samostalno

propisivanje lijekova ima 45 (23,1 %) ispitanika u slučaju propisivanja lijekova trudnicama i ženama za vrijeme laktacije (Tablica 7).

Većina ispitanika se niti slaže niti ne slaže s tvrdnjama da pacijente treba uputiti kliničkome farmakologu pri propisivanju lijekova (Tablica 8).

Tablica 7. *Samoprocjena sposobnosti propisivanja lijekova liječnika obiteljske medicine samo na osnovu vlastitoga znanja, bez ikakve pomoći*

Samostalno propisivanje lijekova	Broj (%) ispitanika					
	Uopće se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem niti se ne slažem	Slažem se	U potpunosti se slažem	Ukupno
osobama s većim brojem kroničnih bolesti (komorbiditeta)	1 (0,5)	12 (6,2)	52 (26,7)	78 (40)	52 (26,7)	195 (100)
osobama starije životne dobi	0	7 (3,6)	36 (18,5)	89 (45,6)	63 (32,3)	195 (100)
djeci	4 (2,1)	27 (13,8)	66 (33,8)	62 (31,8)	36 (18,5)	195 (100)
trudnicama i ženama za vrijeme laktacije	8 (4,1)	37 (19)	64 (32,8)	55 (28,2)	31 (15,9)	195 (100)

Tablica 8. *Samoprocjena tvrdnji da je pacijenta potrebno uputiti kliničkom farmakologu pri propisivanju lijekova*

Upućivanje pacijenata kliničkom farmakologu	Broj (%) ispitanika					
	Uopće se ne slažem	Ne slažem se	Niti se slažem niti se ne slažem	Slažem se	U potpunosti se slažem	Ukupno
osobama s većim brojem kroničnih bolesti (komorbiditeta)	29 (14,9)	35 (17,9)	51 (26,2)	51 (26,2)	29 (14,9)	195 (100)
osobama starije životne dobi	45 (23,1)	52 (26,7)	53 (27,2)	33 (16,9)	12 (6,2)	195 (100)
djeci	45 (23,1)	50 (25,6)	64 (32,8)	22 (11,3)	14 (7,2)	195 (100)
trudnicama i ženama za vrijeme laktacije	32 (16,4)	48 (24,6)	59 (30,3)	35 (17,9)	21 (10,8)	195 (100)

Medijan ocjene samostalnoga propisivanja lijekova samo na osnovu vlastitoga znanja bez ikakve pomoći je 3,75 (interkvartilnog raspona od 3 do 4,25) u rasponu od 1,75 do 5. Značajno se više ne slažu s tvrdnjama da mogu propisivati lijekove samo na osnovu svoga znanja liječnici druge specijalizacije koji rade kao liječnici obiteljske medicine (Kruskal Wallis test, $P = 0,006$), kao i ispitanici s do 4 godine radnoga staža (Kruskal Wallis test, $P = 0,02$) (Tablica 9).

Tablica 9. *Srednje vrijednosti ocjene samostalnoga propisivanja lijekova bez ikakve pomoći, samo na osnovu vlastitoga znanja*

	Medijan (interkvartilni raspon)	*P**
Spol		
Muškarci	3,5 (3,0 – 4,0)	0,23*
Žene	3,8 (3,3 – 4,3)	
Razina obrazovanja		
Doktor medicine s položenim državnim ispitom	3,5 (3,0 – 4,0)	**0,006***
Specijalist obiteljske medicine	4,0 (3,3 – 4,5)	
Liječnik druge specijalizacije koji radi kao liječnik obiteljske medicine	3,3 (3,0 – 3,7)	
Mjesto rada liječnika obiteljske medicine		
Grad	3,8 (3,3 – 4,3)	0,94†
Regionalni centar (Zagreb, Split, Rijeka, Osijek)	3,5 (3,3 – 4,5)	
Selo	3,8 (3,0 – 4,4)	
Duljina radnog staža		
do 4 godine	3,5 (3,0 – 3,8)	**0,02**†
5 – 9	3,8 (3,1 – 4,4)	
10 - 14	3,8 (3,0 – 4,5)	
15 i više godina	3,8 (3,3 – 4,5)	

*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallis test

Medijan ocjene upućivanja pacijenta kliničkome farmakologu pri propisivanju lijekova je 2,75 (interkvartilnoga raspona od 2 do 3,5) u rasponu od 1 do 5, što ukazuje da ispitanici nisu skloni uputiti pacijente kliničkome farmakologu, bez značajne razlike u odnosu na spol, razinu obrazovanja, mjesto rada ili duljinu radnoga staža (Tablica 10).

Tablica 10. *Srednje vrijednosti procjene upućivanja pacijenata kliničkome farmakologu pri propisivanju lijekova*

	Medijan (interkvartilni raspon)	*P**
Spol		
Muškarci	2,8 (1,9 – 3,1)	0,35*
Žene	2,8 (2,0 – 3,5)	
Razina obrazovanja		
Doktor medicine s položenim državnim ispitom	2,8 (2,1 – 3,5)	
Specijalist obiteljske medicine	2,8 (1,9 – 3,3)	0,46*
Liječnik druge specijalizacije koji radi kao liječnik obiteljske medicine	3,0 (2,6 3,6)	
Mjesto rada liječnika obiteljske medicine		
Grad	2,8 (2,0 – 3,5)	
Regionalni centar (Zagreb, Split, Rijeka, Osijek)	2,5 (1,8 – 3,0)	0,09†
Selo	3,0 (2,3 – 3,5)	
Duljina radnog staža		
do 4 godine	3,0 (2,3 – 3,5)	
5 – 9	2,5 (1,8 – 3,3)	0,65†
10 - 14	2,3 (1,5 – 3,5)	
15 i više godina	2,8 (2,0 – 3,5)	

*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallis test

Potrebu za edukacijom je više od 80 % ispitanika ocijenilo vrlo potrebnom i nužnom u svakome području (nuspojave lijeka, interakcije među lijekovima, propisivanje lijekova trudnicama i djeci, starijim pacijentima s komorbiditetom), dok je samo jedan ispitanik ocijenio edukaciju o propisivanju lijekova osobama s komorbiditetom nepotrebnom (Tablica 11).

Medijan ocjene edukacije je 4,6 (interkvartilnoga raspona od 4,0 do 5,0) što ukazuje na potrebu za edukacijom. Značajno su veću potrebu za edukacijom navele žene, medijana 4,6 (interkvartilnoga raspona od 4,0 do 5,0) (Mann Whitney U test, P = 0,02), kao i ispitanici s duljinom radnoga staža do 4 godine, medijana 4,8 (interkvartilnoga raspona od 4,3 do 5,0) (Kruskal Wallis test, P = 0,03) (Tablica 12).

Tablica 11. *Ocjena potrebe za poboljšanjem edukacije iz navedenih područja*

Potreba za edukacijom	Broj (%) ispitanika					
	Nepotrebno	Manje potrebno	Potrebno	Vrlo potrebno	Nužno	Ukupno
o nuspojavama lijekova	0	0	29 (14,9)	61 (31,3)	105 (53,8)	195 (100)
o interakcijama lijek – lijek	0	1 (0,5)	20 (10,3)	45 (23,1)	129 (66,2)	195 (100)
o propisivanju lijekova trudnicama	0	3 (1,5)	28 (14,4)	59 (30,3)	105 (53,8)	195 (100)
o propisivanju lijekova djeci	0	3 (1,5)	45 (23,1)	54 (27,7)	93 (47,7)	195 (100)
o propisivanju lijekova osobama s komorbiditetom	1 (0,5)	3 (1,5)	28 (14,4)	56 (28,7)	107 (54,9)	195 (100)

Tablica 12. *Ocjena potrebe za edukacijom*

	Medijan (interkvartilni raspon)	*P**
Spol		
Muškarci	4,0 (3,6 – 5,0)	**0,02***
Žene	4,6 (4,0 – 5,0)	
Razina obrazovanja		
Doktor medicine s položenim državnim ispitom	4,6 (4,0 – 5,0)	
Specijalist obiteljske medicine	4,3 (3,8 – 5,0)	0,07*
Liječnik druge specijalizacije koji radi kao liječnik obiteljske medicine	4,5 (4,0 – 4,9)	
Mjesto rada liječnika obiteljske medicine		
Grad	4,4 (4,0 – 5,0)	
Regionalni centar (Zagreb, Split, Rijeka, Osijek)	4,6 (4,0 – 5,0)	0,89†
Selo	4,6 (3,8 – 5,0)	
Duljina radnog staža		
do 4 godine	4,8 (4,3 – 5,0)	
5 – 9	4,6 (3,9 – 5,0)	**0,03**†
10 - 14	4,4 (4,0 – 5,0)	
15 i više godina	4,3 (3,8 – 5,0)	

*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallis test

Tečajeve ili edukacije o racionalnoj primjeni lijekova ne pohađa 70 (35,9 %) ispitanika, dok ih 26 (13,3 %) pohađa više puta godišnje.

Kao najčešći razlog nepohađanja navodi se nedostupnost obavijesti o održavanju takvih tečajeva ili edukacija, a jedan je ispitanik naveo da nije zainteresiran. U svakodnevnome radu, uvijek sve pacijente savjetuje o nuspojavama i interakcijama lijekova 75 (38,5 %) ispitanika, dok kod propisivanja lijekova samo posebnim skupinama (trudnice, djeca, osobe starije životne dobi) 181 (92,8 %) ispitanik usmeno savjetuje bolesnika ili osobu u pratnji bolesnika. Kao najznačajniju prepreku provođenju savjetovanja o interakcijama i nuspojavama lijekova u svome svakodnevnom radu s pacijentima najviše ispitanika, njih 84 (43,1 %), navodi nedostatak vremena, a nedostatak edukacije iz područja farmakovigilancije (o nuspojavama i interakcijama lijekova) navodi 60 (30,8%) ispitanika, dok 19 (9,7 %) navodi nedovoljno znanje iz područja racionalne primjene lijekova (Tablica 13).

Značajno najmanje točnih odgovora, medijana 4 (interkvartilnoga raspona od 3 do 5) imali su oni ispitanici koji su odgovorili da zbog nesuradljivosti pacijenta ne mogu provoditi savjetovanje o interakcijama i nuspojavama lijekova u svome svakodnevnom radu s pacijentima (Kruskal Wallis test, P = 0,001) (Tablica 14).

Tablica 13. *Ispitanici prema edukaciji te načinu informiranja pacijenata o nuspojavama ili interakcijama lijekova*

	Broj (%) ispitanika
Koliko često pohađate tečajeve ili edukacije o racionalnoj primjeni lijekova?	
Ne pohađam	70 (35,9)
Jednom godišnje	81 (41,5)
Dva puta godišnje	18 (9,2)
Više puta godišnje	26 (13,3)
Ukoliko ne pohađate tečajeve ili edukacije o racionalnoj primjeni lijekova, molimo Vas da navedete razlog	
Nisam zainteresiran	1 (0,5)
Nedostatak vremena	28 (14,4)
Nemam informacije o održavanju takvih tečajeva ili edukacija	103 (52,8)
Ukupno	132 (67,7)
U svakodnevnom radu s pacijentima UVIJEK SVE pacijente savjetujem o nuspojavama i interakcijama lijekovima	
Ne	120 (61,5)
Da	75 (38,5)
U svakodnevnome radu s pacijentima SAMO pri propisivanju lijekova posebnim skupinama bolesnika (trudnice, djeca ,osobe starije životne dobi) provodim savjetovanje o nuspojavama i interakcijama na sljedeći način	
Usmeno savjetujem bolesnika ili osobu u pratnji bolesnika	181 (92,8)
Uputim pacijenta da sam pročita sažetak opisa svojstava lijeka ili druge edukacijske materijale	7 (3,6)
Ne provodim savjetovanje o nuspojavama i interakcijama lijekova	7 (3,6)
Kao NAJZNAČAJNIJU prepreku provođenju savjetovanja o interakcijama i nuspojavama lijekova u svome svakodnevnom radu s pacijentima izdvojio/la bih	
Nedostatak vremena	84 (43,1)
Nesuradljivost pacijenta	12 (6,2)
Nedostatak edukacije iz područja farmakovigilancije (o nuspojavama i interakcijama lijekova)	60 (30,8)
Nedovoljno znanje iz područja racionalne primjene lijekova	19 (9,7)
Niti jedno od prethodno spomenutog jer u svome svakodnevnom radu s pacijentima provodim savjetovanje o mogućim interakcijama i nuspojavama lijekova bez ikakvih prepreka	20 (10,3)

Tablica 14. *Broj točnih odgovora u odnosu na edukaciju i načinu informiranja pacijenata o nuspojavama ili interakcijama lijekova*

	Medijan (interkvartilni raspon) točnih odgovora	*P*
Koliko često pohađate tečajeve ili edukacije o racionalnoj primjeni lijekova?		
Ne pohađam	5 (4 – 7)	0,77†
Jednom godišnje	5 (4 – 6)	
Dva puta godišnje	4 (3 – 7)	
Više puta godišnje	5 (3 – 7)	
Ukoliko ne pohađate tečajeve ili edukacije o racionalnoj primjeni lijekova, molimo Vas da navedete razlog		
Nisam zainteresiran (n=1)	3	0,31*
Nedostatak vremena	5 (4 – 6)	
Nemam informacije o održavanju takvih tečajeva ili edukacija	5 (4 – 7)	
U svakodnevnome radu s pacijentima UVIJEK SVE pacijente savjetujem o nuspojavama i interakcijama lijekovima		
Ne	5 (4 – 7)	0,22*
Da	5 (3 – 6)	
U svakodnevnome radu s pacijentima SAMO pri propisivanju lijekova posebnim skupinama bolesnika (trudnice, djeca, osobe starije životne dobi) provodim savjetovanje o nuspojavama i interakcijama na sljedeći način		
Usmeno savjetujem bolesnika ili osobu u pratnji bolesnika	5 (4 – 7)	0,87†
Uputim pacijenta da sam pročita sažetak opisa svojstava lijeka ili druge edukacijske materijale	5 (4 – 6)	
Ne provodim savjetovanje o nuspojavama i interakcijama lijekova	6 (4 – 6)	
Kao NAJZNAČAJNIJU prepreku za provođenje savjetovanja o interakcijama i nuspojavama lijekova u svom svakodnevnom radu s pacijentima izdvojio/la bih		
Nedostatak vremena	6 (5 – 7)	**0,001**†
Nesuradljivost pacijenta	4 (3 – 5)	
Nedostatak edukacije iz područja farmakovigilancije (o nuspojavama i interakcijama lijekova)	5 (4 – 6)	
Nedovoljno znanje iz područja racionalne primjene lijekova	5 (4 – 6)	
Niti jedno od prethodno spomenutog jer u svome svakodnevnom radu s pacijentima provodim savjetovanje o mogućim interakcijama i nuspojavama lijekova bez ikakvih prepreka	6 (4 – 7)	

*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallis test

5.3. Stavovi o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova

Procjena stavova o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova ocijenjena je kroz 21 tvrdnju.

Najmanje je slaganje s tvrdnjom da se stariju osobu koja uzima više od osam vrsta lijekova šalje kliničkom farmakologu, te s tvrdnjom da misle da ne treba govoriti o interakcijama lijekova jer to straši pacijenta ili s tvrdnjom da pacijentu govore o interakcijama lijekova samo ako ih oni pitaju.

Najviše se ispitanika u potpunosti slaže s tvrdnjama da znanje o nuspojavama lijekova olakšava njihov rad u obiteljskoj medicini, njih 110 (56 %), da bi kvalitetno znanje o nuspojavama lijekova moglo značajno spriječiti smrtnost pacijenata navodi 91 (46,7 %) ispitanik, da bi višestruka upotreba lijekova mogla biti štetna za pacijenta njih 92 (47,2 %) te se 78 (40 %) ispitanika u potpunosti slaže da, ukoliko se jave nuspojave lijekova, pokušavaju doznati koristi li pacijent bezreceptne lijekove.

Neodlučnih je najviše vezano uz tvrdnje: savjetujem pacijenta o nuspojavama kada mu propišem lijek - njih 76 (39 %), medicinski fakultet pružio mi je dovoljno znanja o nuspojavama lijekova - njih 68 (35 %) te 64 (33 %) ispitanika s tvrdnjom da misle da ne treba govoriti o nuspojavama jer to straši pacijenta. Po 66 (33,8 %) ispitanika neodlučno je u vezi tvrdnji da u starijih bolesnika svakih šest mjeseci revidiraju listu lijekova koje pacijent koristi, te da čitaju članke o prevenciji nuspojava koju lijek izaziva (Tablica 15 i Tablica 16).

Tablica 15. *Samoprocjena stavova o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova (1/2)*

	Broj (%) ispitanika				
	U potpunosti se ne slažem	Ne slažem se	Neodlučan	Slažem se	U potpunosti se slažem
Medicinski fakultet mi je pružio dovoljno znanja o nuspojavama lijekova.	52 (27)	61 (31)	68 (35)	12 (6)	2 (1)
Liječnik specijalist pri propisivanju lijekova pazi i preispituje mogućnost nastanka nuspojava lijekova.	40 (21)	53 (27)	51 (26)	38 (19)	13 (7)
Pacijentu govorim o nuspojavama samo ako me pita.	53 (27)	61 (31)	58 (30)	18 (9)	5 (3)
Mislim da ne treba govoriti o nuspojavama jer to straši pacijenta.	63 (32)	43 (22)	64 (33)	22 (11)	3 (2)
Znanje o nuspojavama lijekova olakšava moj rad u obiteljskoj medicini.	0	1 (1)	16 (8)	68 (35)	110 (56)
Kvalitetno znanje o nuspojavama lijekova moglo bi značajno spriječiti smrtnost pacijenata.	1 (0,5)	5 (2,6)	48 (24,6)	50 (25,6)	91 (46,7)
Sprječavanje polipragmazije (neopravdana istodobna uporaba više lijekova) odgovornost je liječnika obiteljske medicine.	29 (14,9)	30 (15,4)	48 (24,6)	41 (21)	47 (24,1)
Medicinski fakultet mi je pružio dovoljno znanja o interakcijama lijekova	56 (28,7)	68 (34,9)	57 (29,2)	11 (5,6)	3 (1,5)
Liječnik specijalist pri propisivanju lijekova pazi i preispituje mogućnost nastanka štetnih interakcija lijekova.	34 (17,4)	60 (30,8)	54 (27,7)	33 (16,9)	14 (7,2)
Pacijentu govorim o interakcijama lijekova samo ako me pita.	59 (30,3)	49 (25,1)	59 (30,3)	19 (9,7)	9 (4,6)
Mislim da ne treba govoriti o interakcijama lijekova jer to straši pacijenta.	64 (32,8)	52 (26,7)	57 (29,2)	18 (9,2)	4 (2,1)
Višestruka upotreba lijekova može biti štetna za pacijenta.	2 (1)	10 (5,1)	39 (20)	52 (26,7)	92 (47,2)

Tablica 16. *Samoprocjena stavova o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova (1/2)*

	Broj (%) ispitanika				
	U potpunosti se ne slažem	Ne slažem se	Neodlučan	Slažem se	U potpunosti se slažem
Nakon što bolnički specijalist preporuči lijek, promislim o mogućim nuspojavama toga lijeka.	1 (0,5)	7 (3,6)	47 (24,1)	79 (40,5)	61 (31,3)
Nakon što bolnički specijalist preporuči lijek, promislim o mogućim interakcijama toga lijeka.	0	10 (5,1)	47 (24,1)	81 (41,5)	57 (29,2)
U starijih osoba pokušavam lijekovima suzbiti svaki simptom bolesti.	38 (19,5)	71 (36,4)	61 (31,3)	21 (10,8)	4 (2,1)
Stariju osobu koja primjenjuje više od osam vrsta lijekova pošaljem kliničkom farmakologu.	93 (47,7)	50 (25,6)	33 (16,9)	17 (8,7)	2 (1)
U starijih bolesnika svakih šest mjeseci revidiram listu lijekova koje pacijent koristi.	18 (9,2)	37 (19)	66 (33,8)	54 (27,7)	20 (10,3)
Čitam članke o prevenciji nuspojava koje lijek izaziva.	16 (8,2)	33 (16,9)	66 (33,8)	68 (34,9)	12 (6,2)
Savjetujem pacijenta o nuspojavama kada mu propišem lijek.	1 (0,5)	15 (7,7)	76 (39)	77 (39,5)	26 (13,3)
Ukoliko se jave nuspojave lijekova, pokušavam doznati koristi li pacijent bezreceptne lijekove.	5 (2,6)	8 (4,1)	29 (14,9)	75 (38,5)	78 (40)
Kod osoba koje u terapiji imaju varfarin prije uvođenja drugoga lijeka pogledam sažetak opisa svojstava lijeka za varfarin.	9 (4,6)	22 (11,3)	42 (21,5)	81 (41,5)	41 (21)

Medijan samoprocjene cijele skale stavova o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova je 3,04 (interkvartilnoga raspona od 2,86 do 3,29) odnosno ispitanici su većinom neodlučni. Najveće je slaganje s tvrdnjom da znanje o nuspojavama lijekova olakšava njihov rad u obiteljskoj medicini, medijana 5 (interkvartilnoga raspona od 4 do 5) (Tablica 17).

Tablica 17. *Ocjena slaganja sa stavovima o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova*

	Medijan (interkvartilni raspon)
Medicinski fakultet pružio mi je dovoljno znanja o nuspojavama lijekova.	2 (1 - 3)
Liječnik specijalist pri propisivanju lijekova pazi i preispituje mogućnost nastanka nuspojava lijekova.	3 (2 - 4)
Pacijentu govorim o nuspojavama samo ako me pita.	2 (1 - 3)
Mislim da ne treba govoriti o nuspojavama jer to straši pacijenta.	2 (1 - 3)
Znanje o nuspojavama lijekova olakšava moj rad u obiteljskoj medicini.	5 (4 - 5)
Kvalitetno znanje o nuspojavama lijekova moglo bi značajno spriječiti smrtnost pacijenata.	4 (3 - 5)
Sprječavanje polipragmazije (neopravdana istodobna uporaba više lijekova) odgovornost je liječnika obiteljske medicine.	3 (2 - 4)
Medicinski fakultet pružio mi je dovoljno znanja o interakcijama lijekova.	2 (1 - 3)
Liječnik specijalist pri propisivanju lijekova pazi i preispituje mogućnost nastanka štetnih interakcija lijekova.	3 (2 - 3)
Pacijentu govorim o interakcijama lijekova samo ako me pita.	2 (1 - 3)
Mislim da ne treba govoriti o interakcijama lijekova jer to straši pacijenta.	2 (1 - 3)
Višestruka upotreba lijekova može biti štetna za pacijenta.	4 (3 - 5)
Nakon što bolnički specijalist preporuči lijek, promislim o mogućim nuspojavama toga lijeka.	4 (3 - 5)
Nakon što bolnički specijalist preporuči lijek, promislim o mogućim interakcijama toga lijeka.	4 (3 - 5)
U starijih osoba pokušavam lijekovima suzbiti svaki simptom bolesti.	2 (2 - 3)
Stariju osobu koja primjenjuje više od osam vrsta lijekova pošaljem kliničkom farmakologu.	2 (1 - 3)
U starijih bolesnika svakih šest mjeseci revidiram listu lijekova koje pacijent koristi.	3 (2 - 4)
Čitam članke o prevenciji nuspojava koju lijek izaziva.	3 (2 - 4)
Savjetujem pacijenta o nuspojavama kada mu propišem lijek.	4 (3 - 4)
Ukoliko se jave nuspojave lijekova, pokušavam doznati koristi li pacijent bezreceptne lijekove.	4 (4 - 5)
Kod osoba koje u terapiji imaju varfarin prije uvođenja drugoga lijeka pogledam sažetak opisa svojstava lijeka za varfarin.	4 (3 - 4)
Ukupno	3,04 (2,86 – 3,29)

Nema značajne razlike u stavovima o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova prema spolu, razini obrazovanja, mjestu rada liječnika i duljini radnoga staža (Tablica 18).

Tablica 18. *Ocjena slaganja sa stavovima o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova*

	Medijan (interkvartilni raspon) slaganja s tvrdnjama	*P**
Spol		
Muškarci	3,17 (2,89 – 3,38)	0,25*
Žene	3,05 (2,86 – 3,29)	
Razina obrazovanja		
Doktor medicine s položenim državnim ispitom	3,05 (2,81 – 3,31)	
Specijalist obiteljske medicine	3,14 (2,86 – 3,29)	0,24*
Liječnik druge specijalizacije koji radi kao liječnik obiteljske medicine	3,12 (3,01 – 3,36)	
Mjesto rada liječnika obiteljske medicine		
Grad	3,05 (2,81 – 3,29)	
Regionalni centar (Zagreb, Split, Rijeka, Osijek)	3,17 (2,82 – 3,29)	0,59†
Selo	3,07 (2,90 – 3,33)	
Duljina radnoga staža		
do 4 godine	3,05 (2,81 – 3,29)	
5 – 9	3,0 (2,88 – 3,31)	0,46†
10 - 14	3,14 (3,0 – 3,33)	
15 i više godina	3,10 (2,86 – 3,29)	

*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallis test

Značajno je najmanje slaganje sa stavovima o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova kod ispitanika koji ne pohađaju tečajeve ili edukacije o racionalnoj primjeni lijekova (Kruskal Wallis test, P = 0,02). Ispitanici koji uvijek sve pacijente savjetuju o nuspojavama i interakcijama lijekova imaju značajno veću ocjenu stavova o savjetovanju u odnosu na one koji to ne rade (Mann Whitney U test, p = 0,006) (Tablica 19).

Tablica 19. *Razlike u ocjeni stavova o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova u odnosu na edukaciju i način informiranja svojih pacijenata*

	Medijan (interkvartilni raspon) slaganja s tvrdnjama	*P* vrijednost
Koliko često pohađate tečajeve ili edukacije o racionalnoj primjeni lijekova?		
Ne pohađam	2,95 (2,8 - 3,19)	**0,02**†
Jednom godišnje	3,1 (2,86 - 3,29)	
Dva puta godišnje	3,17 (2,86 - 3,35)	
Više puta godišnje	3,24 (2,94 - 3,43)	
Ukoliko ne pohađate tečajeve ili edukacije o racionalnoj primjeni lijekova, molimo Vas da navedete razlog		
Nisam zainteresiran (n=1)	3,38	0,69*
Nedostatak vremena	2,98 (2,81 - 3,29)	
Nemam informacije o održavanju takvih tečajeva ili edukacija	3 (2,81 - 3,19)	
U svakodnevnome radu s pacijentima UVIJEK SVE pacijente savjetujem o nuspojavama i interakcijama lijekovima		
Ne	3,05 (2,81 - 3,24)	**0,006***
Da	3,14 (2,95 - 3,43)	
U svakodnevnome radu s pacijentima SAMO pri propisivanju lijekova posebnim skupinama bolesnika (trudnice, djeca ,osobe starije životne dobi) provodim savjetovanje o nuspojavama i interakcijama na sljedeći način		
Usmeno savjetujem bolesnika ili osobu u pratnji bolesnika	3,1 (2,86 - 3,31)	0,08†
Uputim pacijenta da sam pročita sažetak opisa svojstava lijeka ili druge edukacijske materijale	3,1 (2,9 - 3,29)	
Ne provodim savjetovanje o nuspojavama i interakcijama lijekova	2,86 (2,62 - 3,05)	
Kao NAJZNAČAJNIJU prepreku za provođenje savjetovanja o interakcijama i nuspojavama lijekova u svome svakodnevnom radu s pacijentima izdvojio/la bih		
Nedostatak vremena	3,12 (2,9 - 3,33)	0,17†
Nesuradljivost pacijenta	3,1 (2,79 - 3,19)	
Nedostatak edukacije iz područja farmakovigilancije (o nuspojavama i interakcijama lijekova)	3 (2,81 - 3,27)	
Nedovoljno znanje iz područja racionalne primjene lijekova	2,95 (2,62 - 3,29)	
Niti jedno od prethodno spomenutoga jer u svome svakodnevnom radu s pacijentima provodim savjetovanje o mogućim interakcijama i nuspojavama lijekova bez ikakvih prepreka	3,14 (2,96 - 3,32)	

*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallis test

5.4. Uloga pojedinih prediktora u predviđanju lošijega znanja o nuspojavama i interakcijama lijekova

Logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će ispitanici imati lošije znanje (manje od 60 % točnih odgovora) o nuspojavama i interakcijama lijekova. Model sadrži pet nezavisnih varijabli (spol, dob ispitanika, mjesto rada, duljina radnoga staža i broj ispitanika).

Značenje pojedinih prediktora u predviđanju lošijega znanja prikazano je Tablicom 20.

Tablica 20. *Predviđanje vjerojatnosti da će ispitanici imati lošije znanje (manje od 60 % točnih odgovora) o nuspojavama i interakcijama lijekova (univarijatna regresijska analiza)*

Parametar	β	Standardna pogreška	Wald	P	Omjer vjerojatnosti (Expβ)	95% CI za Expβ
Spol	-0,363	0,389	0,91	0,34	0,69	0,321 – 1,479
Dob ispitanika	0,077	0,033	5,42	0,02	1,08	1,012 – 1,153
Mjesto rada – selo	0,169	0,395	0,18	0,67	1,18	0,544 – 2,573
Mjesto rada – regionalni centar	-0,427	0,354	1,46	0,23	0,65	0,326 – 1,304
Duljina radnoga staža	-0,892	0,325	7,52	0,006	0,41	0,217 – 0,775
Broj osiguranika	-0,0009	0,0004	4,21	0,04	1,009	1,0000 – 1,0018

Primijenjena je stupnjevana regresijska analiza (eng. *Backward*) tako da su u model uneseni svi prediktori (dob ispitanika, duljina radnoga staža i broj osiguranika), a potom su redom uklanjani oni koji su neznačajni. Model je u cjelini koji je u cjelini značajan (P = 0,006), i koji objašnjava između 6,1 % (po Cox &Snell R^2) i 8,2 % (po Negelkerke R^2) varijance ispitanika s lošim znanjem, i točno klasificira 62,37 % slučajeva.

Sva su tri prediktora dala jedinstven statistički značajan doprinos modelu, najjači je prediktor dob ispitanika s omjerom vjerojatnosti 1,09 (Tablica 21).

Tablica 21. *Predviđanje vjerojatnosti da će ispitanici imati nedostatno znanje o nuspojavama i interakcijama lijekova*

Parametar	β	Standardna pogreška	Wald	P	Omjer vjerojatnosti (Exp β)	95% CI za Exp β
Dob ispitanika	0,082	0,033	6,16	**0,01**	1,09	1,02 – 1,16
Duljina radnoga staža	-0,944	0,323	8,54	**0,003**	0,39	0,206 – 0,733
Broj osiguranika	0,0009	0,0004	5,01	**0,03**	1,001	1,001 – 1,002
Konstanta	-2,459	1,02	5,83	**0,02**		

6. Rasprava

Prema različitim istraživanjima u Europi, prevalencija hospitalizacija koje su posljedica nuspojava lijekova varira od 2,3% - 21,3%, pa čak i do 41,3% (42, 57). Same nuspojave na četvrtome su mjestu kao uzrok smrti u SAD-u i uzrokuju 200 milijardi dolara godišnjih troškova zdravstvenome sustavu (42).Navodi se i kako u Nizozemskoj više ljudi umire od nuspojava nego od posljedica prometnih nezgoda (57). Imajući u vidu sve navedene podatke, može se zaključiti kako je pitanje neodgovarajuće farmakoterapije i njezinih posljedica postalo velik javnozdravstveni problem (42, 57). LOM je ključni sudionik zdravstvenoga sustava koji u izvršnome smislu regulira provođenje farmakoterapije. Otprilike 80% troškova lijekova stvoreno je u izvanbolničkoj zdravstvenoj zaštiti u kojoj je jedan od glavnih sudionika LOM (39). Prema našim saznanjima, u Hrvatskoj dosada nije napravljeno istraživanje slično ovomu, koje je kroz niz pitanja analiziralo znanje, stavove i svijest o problemu i troškovima neracionalne primjene lijekova od strane LOM-a (10, 25, 39). Prema izvješću iz 2016. godine, u Hrvatskoj je u prosjeku jedan tim obiteljske medicine (TOM) skrbio za 1802 osiguranika, a rezultati u slučaju naših ispitanika pokazuju nešto niži broj osiguranika, u prosjeku 1700 po timu. Svijest o prijavi nuspojava HALMED-u najraširenija je kod LOM-a u odnosu na vrstu specijalizacije, te je prema izvješću o prijavama nuspojavama HALMED-a iz 2016. godine najviše zaprimljenih prijava bilo u Gradu Zagreba, a nakon toga u Osječko-baranjskoj županiji (2). To odgovara rezultatima našega istraživanja, s obzirom da je najbolji odaziv na našu anketu bio u Gradu Zagrebu i Osječko-baranjskoj županiji, što bi moglo upućivati na veću osviještenost LOM-a s tih područja o tome problemu (2). Rezultati našega istraživanja pokazali su da gotovo polovina svih ispitanika smatra kako bi kvalitetno znanje o nuspojavama lijekova moglo značajno smanjiti smrtnost pacijenata, kao i problem polifarmacije koji zdravstvenome sustavu stvara dodatne troškove, što je u skladu s rezultatima drugih istraživanja. S obzirom da je medijan točnih odgovora bio 5 (interkvartilnoga raspona 4 do 7) od 10, postoji velik prostor za napredovanje u području znanja o nuspojava i interakcijama lijekova, te se naglašava potreba za dodatnom edukacijom. Slični rezultati dobiveni su i u drugim istraživanjima koja se bave tom tematikom (7,14), prema kojima je uspjeh na testovima znanja o interakcijama i nupojavama bio također 50%. Prema standardima različitih sveučilišta diljem svijeta, 60% točnih odgovora na testu smatra se dobrim znanjem. Prema tome, 43,1% naših ispitanika na testu znanja pokazalo je dobro znanje, a najznačajniji je prediktor lošijega znanja dob ispitanika, te broj osiguranika po TOM-u, dok duljina radnoga staža predstavlja najslabiji prediktor u predviđanju lošijega

znanja, tj. za liječnike s duljim radnim stažom postoji najmanja mogućnost da će imati lošije znanje.

Upravo zbog važnosti educiranosti LOM-a o nuspojavama i interakcijama lijekova, kroz deset je pitanja utvrđena razina njihovoga znanja o najčešće propisivanim lijekovima. Rezultati našega istraživanja pokazali su da je najviše ispitanika, njih 93,8%, točno odgovorilo da nije opravdana kombinacija antihipertenziva valsartan + ramipril. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom najviše se preporučuju lijekovi iz skupine ARB-a ili ACE-inhibitora (1). Ne preporučuje se istodobna kombinacija ACE inhibitorima i ARB-a zbog rizika od nuspojava, naročito hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega, koje se mogu povećati kada se valsartan koristi u kombinaciji s ACE inhibitorom. Upotreba tih kombinacija treba biti pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje elektrolita, krvnog tlaka i bubrežne funkcije (2). Retinoidi, skupina kojoj pripada i izotretinoin, u trudnoći su visoko rizični, pa rizik ne opravdava bilo koju moguću korist lijeka, tj. kontraindicirani su (kategorija X), imaju visoku teratogenost - oko 30%. Prema našim rezultatima, 84,1 % ispitanika zna da izotretinoin ubrajamo u kategoriju X po FDA klasifikaciji. U jednoj studiji navedeno je da je bilo 186 trudnoća tijekom liječenja izotretinoinom (3.1/1000 izotretinoin trudnica). Studija u Quebecu, koja je obuhvatila razdoblje od 1988. do 2002. godine, izvijestila je o stopi od 10,5 na 1000 trudnica na terapiji izotretinom te je predložena bolja kontrola trudnoće, oralnim kontraceptivima, te usmjeravanje na manje invazivnu terapiju akni (58, 59). *Mycoplasma pneumoniae* važanje uzrok infekcija dišnih putova kod djece, kao i kod odraslih u kojih se klinička slika može razlikovati od blage pa do opasne po život. Azitromicin i klaritromicin korišteni su diljem svijeta u liječenju bakterijskih respiratornih infekcija (60). U našoj studiji 63,1% ispitanika tvrdi da bi Klaritromicin bio lijek izbora za atipičnu pneumoniju uzrokovanu *Mycoplasmom pneumoniae* kod sedmogodišnjega djeteta, što odgovara studijama u kojima se navodi da se makrolidi preporučuju za liječenje infekcija *M. pneumoniae* kod mladih pacijenata (61). Treba obratiti pozornost na to da je 15.9% ispitanika u našoj studiji odgovorilo da je doksiciklin lijek izbora za atipičnu pneumoniju uzrokovanu *Mycoplasmom pneumoniae* kod sedmogodišnjega djeteta, a prema HALMED-u on je indiciran za liječenje različitih infekcija izazvanih osjetljivim uzročnicima u odraslih i djece starije od 12 godina i teže od 50 kg. Za ciprofloksacin 10.3% i klindamicin 10.8% ispitanika je odgovorilo da je lijek izbora. Ciprofloksacin se preporučuje kod djece i adolescenata u dobi od 5 do 17 godine samo kod akutne plućne egzacerbacije kod cistične fibrozeuzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*. U toj se dobnoj skupini lijek ne preporučuju za druge indikacije (2). Prema studiji Fass i Sasslaw, klindamicin je nedjelotvoran u liječenju pneumonije

uzrokovane *Mycoplasmom pneumoniae* (62). Seksualna disfunkcija uobičajena je nuspojava antidepresivnoga liječenja i glavni razlog neodržavanja terapije antidepresivima. Poznato je da mirtazapin ima manju učestalost seksualnih nuspojava od SSRI-a i venlafaksina (63). Mirtazapin je također u više navrata pratio poboljšanje simptoma seksualne disfunkcije uzrokovane SSRI-om (64, 65). Prema našim rezultatima, mirtazapin kao odabrani antidepresiv koji vrlo rijetko izaziva seksualnu disfunkciju kao nuspojavu, navodi 32,8 % ispitanika. Lijekovi koji najčešće produljuju QT interval su fluorokinoloni, antipsihotici, antihistaminici, triciklički antidepresivi. Gotovo 25% od 5 milijuna izvanbolničkih pacijenata dobilo je na recept jedan od tih lijekova u periodu od godinu dana, što ukazuje da su to često propisivani lijekovi. Neki antipsihotici, kao što je haloperidol, mogu povećati rizik od *torsades de pointes* (TdP), gdje je produljenje QTc intervala iznad 500 ms (8, 66). U našoj je studiji 50,3 % ispitanika točno odgovorilo da antipsihotici mogu izazvati produljenje QT intervala u EKG-u. Liječnici trebaju poznavati lijekove koji mogu dovesti do TdP-a. Važna je pažljiva procjena omjera rizika i koristi prije propisivanja takvih lijekova (67). Epidemiološke studije pokazuju da dugotrajna primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) može smanjiti mineralnu gustoću kosti i povećati rizik osteoporotičnih prijeloma, povećati rizik od pneumonije, proljeva, nedostatka željeza i vitamina B12 (68, 69). Pantoprazol je inhibitor protonske pumpe (IPP) koji u visokim dozama dovodi do smanjenja apsorpcije kalcija, što dovodi do hipokalcijemije i posljedično osteoporoze (70). U našoj je studiji 45% ispitanika točno odgovorilo da pantoprazol zbog dugotrajne uporabe može povećati rizik za nastanak fraktura. IPP su među najčešće propisivanim lijekovima širom svijeta indicirani kod raznih gastrointestinalnih poremećaja, uključujući simptomatsku peptičnu bolest, bolest gastroezofagealnoga refluksa i dispepsiju bez simptoma, kao i za prevenciju gastrointestinalnoga krvarenja kod bolesnika koji primaju antiagregacijsku terapiju. Upravo zbog raširenosti korištenja pantoprazola te rizika različitih nuspojava, kada je to klinički indicirano, može se propisati na najnižu učinkovitu dozu za kontrolu simptoma (71, 72). Metformin je prva linija farmakološkoga liječenja šećerne bolesti tipa 2 s procjenom da se rutinski propisuje 120 milijuna bolesnika s dijabetesom širom svijeta. Dokazana je povezanost između dugotrajne uporabe metformina i niske razine vitamina B12 u do 30% liječenih dijabetičara (73, 74). Prema rezultatima naše studije, 30,8 % ispitanika znalo je da metformin, kao lijek za liječenje šećerne bolesti, može uzrokovati nedostatak vitamina B12. S obzirom na raširenost njegova propisivanja, preporučuje se optimizacija i redovito praćenje radi prevencije nedostatka vitamina B12 u bolesnika s šećernom bolesti tipa 2 na metforminu (75). Rizik od gastrointestinalnih (GI) komplikacija povezanih s primjenom NSAID-a, ozbiljan je

javnozdravstveni problem (76). Od NSAR-a, ibuprofen i selektivni COX 2 inhibitori imaju najmanji relativni rizik od nastanka teških gastrointestinalnih nuspojava. U našemu istraživanju, 35,9 % ispitanika odgovorilo je da ibuprofen od navedenih neopioidnih analgetika ima najmanji rizik od pojave gastrointestinalnih nuspojava, a veći postotak ispitanika, 39%, dalo je odgovor naproksen. Iako naproksen ima malu učestalost gastrointestinalnoga krvarenja uslijed ulkusa, ona je ipak dvostruko veća od učestalosti takve nuspojave pri primjeni ibuprofena (9). Ginkgo biloba širokoje korišten biljni pripravak koji u interakciji s varfarinom može povećati antikoagulantni učinak i uzrokovati krvarenje. Varfarin je jedan od najčešće propisivanih antikoagulanata, široko se koristi za liječenje i sprečavanje tromboembolijskih incidenata povezanih s atrijskom fibrilacijom, zamjenom srčanoga zaliska, infarktom miokarda i postojećom tromboembolijskom bolesti (9, 77). Ginkgo će produljiti protrombinsko vrijeme u interakciji s varfarinom, a ginseng može smanjiti učinak varfarina (78). U našoj je studiji 54,9% ispitanika odgovorilo da će, od navedenih biljnih pripravaka ili bezreceptnih lijekova, ginkgo biloba povećati učinak varfarina. Bitno je pacijente na varfarinu upozoravati da budu oprezni pri uzimanju biljnih pripravaka i drugih dodataka, kao što su ginkgo, đumbir ili vitamin E, koji mogu potencijalno povećati rizik od krvarenja (79). Kao lijek koji može smanjiti koncentraciju varfarina u krvi, 40,5% naših ispitanika navelo je karbamazepin. Karbamazepin je antiepileptik koji povećava metabolizam varfarina, čime se povećava doza varfarina potrebna za održavanje INR-a unutar terapijskoga raspona. Da bi se izbjegla tromboza i ishemični moždani udar, pri uvođenju karbamazepina trebalo bi provoditi INR monitoring da bi se bolje zadovoljio očekivani porast potražnje doze varfarina (80).

Samo 35% ispitanika složilo se s tvrdnjom da im je fakultet medicine pružio dovoljno znanja o nuspojavama lijekova, a sličan problem prikazan je i u prijašnjim istraživanjima u ostatku svijeta, prema kojima mladi liječnici ističu potrebu za intezivnijim praktičnim podučavanjem iz područja kliničke farmakologije (25, 40). Donedavno je sustav podučavanja na fakultetima bio gotovo isključivo usmjeren na nastojanje da studenti nauče postavljati dijagnoze, te se o racionalnoj farmakoterapiji malo govorilo, no taj se trend polako mijenja (39). Također, s obzirom da su statistički značajno više točnih odgovora dali iskusni LOM-i, u odnosu na mlađe kolege koji su u skorije vrijeme diplomirali, potkrepljuje se tvrdnja da bi znanje koje se stječe na fakultetu moglo biti dostatnije, ali ne smije se zanemariti ni uloga iskustva u struci. Gotovo svi ispitanici prepoznaju važnost poznavanja nuspojava lijekova, a gotovo 50% njih smatra da je sprječavanje polipragmazije odgovornost LOM-a, što je u skladu s osnovnim zadacima u radu LOM-a (29, 35). Ispitanici su u našem istraživanju, poput ispitanika u drugim studijama, npr. Bokhof, također svjesni da bi unapređenjem svoga znanja o

farmakovigilanciji mogli značajno utjecati na smanjenje nuspojavama uzrokovanoga morbiditeta i mortaliteta pacijenata, a gotovo 80% njih se slaže s tvrdnjom da višestruka upotreba lijekova može biti štetna za pacijenta (18). Više od 90% naših ispitanika složilo se s tvrdnjom da znanje o nuspojavama lijekova olakšava njihov rad u obiteljskoj medicini. Prema drugim studijama, kao najčešće prepreke u savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova, liječnici su naveli prvenstveno nedostatak vremena, odgovarajućih smjernica te primjerenoga znanja (31, 81). 43,1% naših ispitanika ističe nedostatak vremena kao najveću prepreku, dok su nedostatak edukacije i nedostatno znanje drugi najčešći razlozi. Upravo je edukacija o primjeni, interakcijama i nuspojavama lijekova u obliku trajne izobrazbe ključ za LOM-a kako bi mogao primijeniti racionalnu faramkoterapiju, te je i više od 80% naših ispitanika ocijenilo edukaciju vrlo potrebnom i nužnom (29). Statistički su značajno veću potrebu za edukacijom pokazale žene i ispitanici s manje radnoga iskustva, što odgovara prethodno navedenim rezultatima i saznanjima. S obzirom da je nedostatak edukacije jedan od osnovnih razloga neprovođenja savjetovanja u radu s pacijentima prema našim rezultatima, a prema engleskoj studiji, od svih grešaka u provedenoj farmakoterapiji, u 89% slučajeva su mlađi liječnici s nedostatnom edukacijom bili odgovorni za propust, dodatna edukacija smatra se neophodnom (43). U skladu s time, i u našem se istraživanju značajno najmanje slažu sa stavovima o savjetovanju o interakcijama i nuspojavama lijekova ispitanici koji ne pohađaju tečajeve ili edukacije o racionalnoj farmakoterapiji. Unatoč mišljenju ispitanika da je edukacija nužna, čak 35,9% njih godišnje ne pohađa nijedan tečaj o racionalnoj primjeni lijekova, 41,5% ih sudjeluje na samo jednom godišnje, a tek 13,3% izjavilo je da više puta godišnje odlazi na takve edukacije. Preko 50% ispitanika izjavilo je da je osnovni razlog neodlaska na tečajeve nedovoljna dostupnost obavijesti o njihovu održavanju, iako se u RH, prema Udružbi obiteljske medicine, provode redovite edukacije iz područja farmakoterapije (82), stoga bi svakako jedna od mjera trebala biti poboljšanje širenja obavijesti o takvim događajima, pogotovo s obzirom da je to u današnje vrijeme izrazito olakšano zbog dostupnosti interneta i društvenih mreža, te se takva prednost svakako treba bolje iskoristiti. Kao drugi najčešći razlog naveden je nedostatak vremena, stoga bi povećanje broja zaposlenih, te smanjenje broja pacijenata po TOM-u (s obzirom da dosadašnja stručna saznanja ukazuju na to da broj osiguranika ne bi smio biti veći od 1.500 po timu, ukoliko se želi osigurati kvalitetan rad u struci, a kako je već navedeno, u našoj studiji rezultati pokazuju prosječno 1700 pacijenata po timu), omogućilo liječnicima da se više educiraju, kao i da u samome radu s pacijentima mogu više vremena posvetiti pojedinome pacijentu, te obaviti detaljnije savjetovanje vezano za primjenu farmakoterapije (83). Upravo davanje usmenih ili

pisanih uputa o mogućim nuspojavama i interakcijama povećava suradljivost i upornost pacijenata u uzimanju propisane terapije (84).

Kao poseban problem u području farmakoterapije pojavljuje se propisivanje lijekova posebnim skupinama pacijenata, kao što su stariji, osobe s većim brojem komorbiditeta, trudnice i žene za vrijeme laktacije te djeca. Unatoč tomu da su kod starijih od 65 godina u prosjeku prisutne istovremeno četiri bolesti, te je prema istraživanju Tabaka učestalost kroničnih bolesti u osoba starijih od 65 godina iznosila čak 79,8%, režimi farmakoterapije postaju složeniji, a odgovarajućih smjernica nema jer su one ograničene na pojedine bolesti, naši su rezultati pokazali da se 66,7% LOM-a osjeća sposobno samostalno propisivati lijekove starijima, a čak 77,9% ispitanika osobama s multimorbiditetima. Bitno je naglasiti kako se značajno manje slažu s tvrdnjama da mogu samostalno bez ikakve pomoći propisivati lijekove liječnici s manje od četiri godine rada u struci te specijalisti drugih područja u odnosu na LOM-e, što bi se moglo objasniti činjenicom da su specijalisti drugih područja medicine upućeniji u uži spektar lijekova iz svoga djelokruga, a mladi liječnici nemaju još dovoljno znanja i iskustva kako bi se osjećali sigurno (33, 35). Različiti podaci pokazuju da je do 41,3% hospitalizacija posljedica nuspojava i interakcija lijekova, a polovina ih se mogla spriječiti. Stoga, rezultati prema kojima većina ispitnika ne potvrđuje, a ni ne negira činjenicu da bi se pacijente starije dobi i s komorbiditetima trebalo uputiti kliničkom farmakologu te da općenito nisu skloni uputiti pacijente farmakologu, bez obzira na obrazovanje ili duljinu radnoga staža, čak ni u slučaju kada se radi o starijoj osobi koja primjenjuje više od osam vrsta lijekova, ukazuju na to da postoji dodatni prostor za rješavanje problema s neracionalnom farmakoterapijom i dodatnim troškovima. Jedan od načina na koji bi se moglo pristupiti rješavanju toga problema poticanje je bolje suradnje među liječnicima, kako između LOM-a međusobno, tako i s drugim specijalistima, s naglaskom na kliničke farmakologe (39, 42). Stručnjaci koji se bave komorbiditetima predlažu da jedan od principa po kojima bi se trebalo postupati podrazumijeva postavljanje realističnih ciljeva, suradnju s drugim profesionalcima (kao što je već naglašeno, iako ispitanici nisu skloni tomu), s naglaskom na potrebu redovite revizije svih lijekova koje pacijenti imaju u kroničnoj terapiji, kao i onih koje kupuje u slobodnoj prodaji (35). Unatoč tomu, čak 33,8% ispitanika neodlučno je po pitanju redovite revizije, a manje 40% taj princip provodi u praksi. Također, treba naglasiti kako se više od 50% ispitanika ne slaže s tvrdnjom da kod starijih bolesnika treba lijekovima suzbiti svaki simptom bolesti, pogotovo jer se pri pojavi određenih simptoma najprije treba odstraniti sumnja da se simptom pojavio u kontekstu nuspojave lijeka, a potom ići u daljnju obradu i dijagnostiku, a takav je stav utemeljen na najnovijim dokazima (35). Ispitanici su

najviše sumnje u samostalno propisivanje lijekova pokazali u propisivanju lijekova trudnicama i ženama za vrijeme laktacije, ali unatoč tomu, samo 28,7% njih smatra da bi se takve pacijentice trebale uputiti kliničkom farmakologu. Nekoliko je istraživanja vezanih za primjenu lijekova u trudnoći u Americi i Europi pokazalo visoke stope propisivanja lijekova na recept trudnicama, uključujući i lijekove s poznatim teratogenim učinkom (55, 85, 86). Wettach i suradnici pokazali su da je najveća povezanost između nuspojave lijeka i poremećaja fetusa prisutna kod primjene lijekova koji djeluju na živčani sustav (antidepresivi, antiepileptici i anksiolitici), a najčešći poremećaj je malformacija (55). Stoga, s obzirom na težinu nuspojava i posljedica, kao i mišljenje ispitanika da nisu dovoljno educirani o toj problematici, dodatna edukacija, kao i već navedeno poticanje suradnje s kliničkim farmakolozima, mogli bi utjecati na smanjenje stope fetalnih poremećaja uzrokovanih primjenom lijekova u trudnoći (1).

Razvoj elektroničkih medija i internet doprinose razvoju i boljem praćenju novih medicinskih spoznaja, kao i pristupačnosti različitih vrsta farmakoepidemioloških podataka o nuspojavama i interakcijama. Pristup različitim bazama zdravstvenih informacija, od kojih je najpoznatija GPRD (eng. *General Practice Research Database*) u koju liječnici unose podatke o liječenju, s naglaskom na propisani lijek, indikaciju, nuspojave, prestanak primjene, omogućuje obradu velike količine podataka i objavu značajnih farmakoepidemioloških studija (3). Upravo su takve baze i studije temelj za rad u skladu s medicinom zasnovanom na dokazima, koja omogućuje liječniku da iz velikoga broja raznih znanstvenih istraživanja i podataka odabere ono najbolje za pacijenta (87). Liječnicima koji rade u ambulantama obiteljske medicine pristup ovakvim vrstama baza podataka otvara veliki spektar mogućnosti za još bolji i kvalitetniji rad u skladu s najsuvremenijim spoznajama.

Ograničenja ove studije mogu se pripisati njezinu dizajnu, s obzirom na činjenicu da je teško uspostaviti uzročnost s presječnom studijom. Studijski upitnik analizira podatke koje su ispitanici, često pod utjecajem trenutnoga raspoloženja i dnevnoga opterećenja, sami dali, što predstavlja drugi ograničavajući faktor. Isto tako, ispitanici su skloni davati društveno prihvatljive odgovore, no nalaz ovakvih studija i dalje se smatra valjanim, kao i nalazi opsežnijih i skupljih testiranja (88).

7. Zaključak

Iako je gotovo polovica LOM-a pokazala dobro znanje iz područja o nuspojavama i interakcijama, naglašavaju potrebu za dodatnom edukacijom. Kao najznačajniji prediktor lošijeg znanja, pokazala se dob ispitanika.

80% LOM-a smatra da je višestruka uporaba lijekova štetna, a gotovo polovica ispitanika smatra da je sprječavanje polipragmazije odgovornost LOM-a.

43,1% ispitanika ističe da je nedostatak vremena najveća prepreka u savjetovanju pacijenata o nuspojavama i interakcijama, a drugi najčešći razlozi su nedostatak edukacije i znanja.

Ispitanici koji ne pohađaju tečajeve i edukacije o racionalnoj farmakoterapiji, njih više od jedne trećine, značajno se najmanje slažu sa stavovima o savjetovanju pacijenata o interakcijama i nuspojavama.

Ispitanici kao osnovne razloge nepohađanja tečajeva i edukacija o racionalnoj farmakoterapiji navode nedostatak obavijesti o provođenju takvih tečajeva i nedostatak vremena

Većina LOM-a smatra se sposobnima propisivati lijekove starijim osobama i osobama s multimorbiditetima.

Liječnici s manje od četiri godine radnoga staža i liječnici drugih specijalizacija koji rade u obiteljskoj medicine znatno se manje slažu s tvrdnjom da su sposobni samostalno propisivati lijekove.

Manje od 40 % LOM-a redovito provodi reviziju terapije kod starijih bolesnika

LOM-i se osjećaju najmanje sposobnim propisivati lijekove trudnicama i ženama za vrijeme laktacije, a samo jedna trećina smatra da bi te pacijentice trebalo poslati kliničkom farmakologu.

8. Sažetak

Cilj istraživanja:

Lijekovi, iako korisni, ponekad mogu imati štetne i neželjene učinke koje nazivamo nuspojavama. One se dijele na nuspojave tipa A - predvidljive, o dozi ovisne i preventabilne i tipa B - o dozi neovisne i nepredvidive. Najčešće se javljaju nuspojave tipa A. Interakcije su promjene učinka lijeka u prisutnosti drugog lijeka, biljnog pripravka ili hrane i vrlo često su štetne. Nuspojave su uzrok hitne hospitalizacije u 0,2 - 41,3%, a oko 50% tih nuspojava moguće je spriječiti. Klinički važne interakcije javljaju se u 3-5% slučajeva. Većina je nuspojava i interakcija predvidiva i moguće ih je spriječiti dobrim poznavanjem racionalne farmakoterapije. LOM se nalazi u središtu zdravstvenoga sustava, a propisivanje lijekova i nadzor nad terapijom svakodnevne su aktivnosti u radu LOM-a. Osobit izazov predstavljaju propisivanje i nadzor lijekova posebnih skupina bolesnika kao što su osobe starije životne dobi, osobe s multimorbiditetima, trudnice, djeca i žene za vrijeme laktacije. Cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi znanje, stavove i praksu provođenja kontrole terapije od strane LOM-a te čimbenike koji na to utječu.

Materijali i metode:

Presječna je studija provedena internetskim anonimnim anketnim ispitivanjem 195 LOM-a u Republici Hrvatskoj. Za istraživanje znanja, stavova i prakse upotrijebljen je upitnik s 46 pitanja sastavljenih po uzoru na slična istraživanja. Validacijom prvotne verzije upitnika na trideset LOM-a utvrđena je niska pouzdanost (Chronbach's alpha = 0.61) jedne skupine pitanja te su u skladu s time učinjene odgovarajuće izmjene. Podaci su analizirani prikladnim statističkim metodama uz razinu značajnosti $P<0.05$.

Rezultati:

U skupini od 195 ispitanika najviše ih je bilo iz Osječko-baranjske županije i Grada Zagreba. Medijan dobi ispitanika je 51 godina, a broja osiguranika 1700. Prema broju točnih odgovora nema značajnih razlika prema spolu, mjestu rada ili duljini radnoga staža, ali značajno su veći broj točnih odgovora dali specijalisti obiteljske medicine. U potpunosti se slaže s tvrdnjom da mogu samostalno propisivati lijekove samo na osnovu svoga znanja osobama s većim brojem kroničnih bolesti (komorbiditeta) 26,7 % ispitanika, osobama starije životne dobi njih 32,3 %, djeci 18,5 % ispitanika, a trudnicama i ženama za vrijeme laktacije 15,9 % ispitanika. Većina ispitanika se niti slaže niti ne slaže s tvrdnjama da pacijente treba uputiti kliničkome farmakologu pri propisivanju lijekova. Više od 80 % ispitanika potrebu za edukacijom o racionalnoj farmakoterapiji ocijenilo je nužnom. Upravo zbog važnosti educiranosti LOM-a o

nuspojavama i interakcijama lijekova kroz deset pitanja utvrđivano je njihovo znanje o najčešće propisivanim lijekovima. Najviše ispitanika, njih 93,8%, točno je odgovorilo da nije opravdana kombinacija antihipertenziva valsartan + ramipril. 84,1 % ispitanika zna da Izotretinoin ubrajamo u kategoriju X po FDA klasifikaciji, 63,1 % ispitanika tvrdi da bi Klaritromicin bio lijek izbora za atipičnu pneumoniju uzrokovanu *Mycoplasmom pneumoniae*-om kod sedmogodišnjega djeteta. Znanje LOM-a o mirtazapinu, kao odabranom antidepresivu koji vrlo rijetko izaziva seksualnu disfunkciju kao nuspojavu, navodi 32,8 % ispitanika. Samo 35% ispitanika složilo se s tvrdnjom da im je fakultet medicine pružio dovoljno znanja o nuspojavama lijekova.

Zaključak:

Gotovo polovina LOM-a pokazala je dobro znanje iz područja nuspojava i interakcija, a većina je svjesna potrebe za dodatnom edukacijom iz toga područja. Nedostatak informacija o održavanju edukacija smatraju najvećom zaprekom za njihovo pohađanje, a na drugome mjestu je nedostatak vremena. Kao prediktor lošijega znanja pokazala se dob ispitanika, te se mlađi ispitanici osjećaju manje sposobno samostalno propisivati lijekove.

Ključne riječi: LOM, nuspojave, interakcije, upitnik

9. Abstract

Objective: Although drugs are useful, sometimes harmful and unwanted effects can be induced, what is described as side effects. Side effects are divided into type A which are predictable, dose dependent and can be prevented, and type B which are dose independent and unpredictable. Type A side effects are the most common. Interactions are changes in the drug effect in the presence of another drug, herbal preparation or food and are very often harmful. Drug side effects participate in 0.2 - 41.3% of allemergency hospitalization, and about 50% of these side effects can be prevented. Clinically important interactions occur in 3-5% of cases. Most side effects and interactions are predictable and can be prevented by good knowledge of rational pharmacotherapy. Primary care providers (PCPs) is at the center of the healthcare system, and carefully prescribing medications and controlling the therapy are everyday activities in PCP's work. A rising challenge is prescribing and monitoring of medicines to particular groups of patients such as elderly people, people with multimorbidities, pregnant women, children and women during lactation. The aim of this study was to examine the knowledge, establish attitudes and practice of controlling the therapy by PCPs and the factors that influence it.

Materials and Methods: An intermediate study conducted through anonymous survey of 195 PCPs in the Republic of Croatia. For the study of knowledge, attitudes and practices, a questionnaire was used with 46 questions based upon similar research. Validation of the initial version of the questionnaire on thirty PCPs revealed low reliability (Chronbach's alpha = 0.61) in one group of questions and corresponding changes were made accordingly. The data were analyzed and $p < 0.05$ was considered as statistical significance difference.

Results: In the group of 195 respondents, most are from the Osijek-Baranja County and the City of Zagreb. The median age of the respondentsis 51 and the number of insured persons per team of PCPs is 1700. According to the number of correct answers, there are no significant differences in gender, place of work or length of service, but a significant number of exact answers have been given by PCPs specialists. 26.7% of respondents fully agree with the claim that they can independently prescribe drugs only on the basis of their knowledge to people with a higher number of chronic diseases (comorbidity), 32.3% to the elderly, 18.5% tothe children and 15,9% of respondents to pregnant women and women during lactation. Mostrespondents nor agree nor disagree with the claims that patients should be referred to a clinical pharmacologist when prescribing medicines. More than 80% of respondents considered the need for rational pharmacotherapy education necessary. Just because of the

importance of PCPs education on side effects and drug interactions, ten quick questions test reveal their knowledge of the most commonly prescribed drugs.93.8% questioners responded correctly that a combination of antihypertensive drug Valsartan and Ramipril is not justified, 84.1% of questioners know that Izotretinoin is included in category X by FDA (Food and Drug Administration) classification. 63.1% of questioners claim that Clarithromycin should be a medicine of choice for atypical pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in a seven-year-old child. PCP'sdata of the mirtazapine, as the selected antidepressant, which very rarely causes sexual dysfunction as a side effect, suggests 32.8% of questioners. Only 35% of questioners agree with the statement that their faculty of medicine has provided enough knowledge about drug side effects.

Conclusion: Almost half of PCPs has shown good knowledge of side effects and interactions, but most are aware that additional education is needed. Lack of information about education is considered the greatest barrier to not attending, and lack of time is a second greatest barrier. From the aspect of experience and age, beside inferior knowledge, younger questioners felt less able to independently prescribe drugs.

Keywords: PCP, interactions, side effects, questionnaire

10. Literatura

1. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. 2 ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. Izvješće Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj za 2016. godinu. Zagreb: HALMED; 2017.
3. Erceg D. Važnost praćenja nuspojava lijekova. Medicus. 2002;11(1):19-26.
4. Francetić I, editor. Farmakoterapijski priručnik. 7 ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
5. Schatz SN, Weber RJ. Adverse drug reactions. 2015. In: PSAP [Internet]. ACCP; [5-26]. Available from: https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B2.SampleChapter.pdf.
6. Stanić Benić M, Vlahović-Palčevski V. Dijagnostičko-terapijski pristup pacijentu sa sumnjom na alergiju na penicilin. Medicina Fluminensis: Medicina Fluminensis. 2016;52(1):28-36.
7. Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. Clin Transl Allergy. 2018;8:16.
8. Tomaselli Muensterman E, Tisdale JE. Predictive Analytics for Identification of Patients at Risk for QT Interval Prolongation - A Systematic Review. Pharmacotherapy. 2018.
9. Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. 11 ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 1212 p.
10. Chan SL, Ang X, Sani LL, Ng HY, Winther MD, Liu JJ, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(6):1636-46.
11. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(3):412-9.
12. Sykes DA, Moore H, Stott L, Holliday N, Javitch JA, Lane JR, et al. Extrapyramidal side effects of antipsychotics are linked to their association kinetics at dopamine D. Nat Commun. 2017;8(1):763.
13. Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Díez-Fernández A, Notario-Pacheco B. Risk of extrapyramidal side effects comparing continuous vs. bolus intravenous metoclopramide administration: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. J Clin Nurs. 2015;24(23-24):3638-46.
14. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsih MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature. 2004;428(6982):486.
15. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics. 2008;18(2):99-107.
16. Fakoya AOJ, Omenyi P, Anthony P, Anthony F, Etti P, Otohinoyi DA, et al. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(4):730-8.
17. Paueksakon P, Fogo AB. Drug-induced nephropathies. Histopathology. 2017;70(1):94-108.
18. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(33-34):546-55; quiz 56.
19. Tannenbaum C, Sheehan NL. Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014;7(4):533-44.
20. Lehto P, Kivistö KT, Neuvonen PJ. The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. Br J Clin Pharmacol. 1994;37(1):82-5.
21. Zhu L, Persson A, Mahnke L, Eley T, Li T, Xu X, et al. Effect of low-dose omeprazole (20 mg daily) on the pharmacokinetics of multiple-dose atazanavir with ritonavir in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2011;51(3):368-77.
22. Kolars JC, Lown KS, Schmiedlin-Ren P, Ghosh M, Fang C, Wrighton SA, et al. CYP3A gene expression in human gut epithelium. Pharmacogenetics. 1994;4(5):247-59.
23. Liu YT, Hao HP, Liu CX, Wang GJ, Xie HG. Drugs as CYP3A probes, inducers, and inhibitors. Drug Metab Rev. 2007;39(4):699-721.

24. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Chen G, Weemhoff JL, Jen C, et al. Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(2):121-9.
25. Karpa KD, Hom LL, Huffman P, Lehman EB, Chinchilli VM, Haidet P, et al. Medication safety curriculum: enhancing skills and changing behaviors. BMC Med Educ. 2015;15:234.
26. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions--a meta-analysis. PLoS One. 2012;7(3):e33236.
27. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, Aloudah N, Grant E, Aljadhey H, et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. BMJ Open. 2018;8(5):e019101.
28. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci. 2002;24(2):46-54.
29. Katić M, Švab I. Obiteljska medicina. Zagreb: Alfa d. d.; 2013.
30. HZJZ. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu. Zagreb2017. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/05/Ljetopis_2016_IX.pdf.
31. Vrdoljak D, Bergman Marković B, Cikač S. Administrativni i medicinski opseg rada tima obiteljske medicine. Medica Jadertina. 2012(42):5-12.
32. Katić M, Jureša V, Bergman-Marković B, Jurković D, Predavec S, Hrastinski M, et al. Proaktivni pristup preventivnom radu u obiteljskoj medicini. Acta medica Croatica. 2014;64(5):443-52.
33. Sellappans R, Lai PS, Ng CJ. Challenges faced by primary care physicians when prescribing for patients with chronic diseases in a teaching hospital in Malaysia: a qualitative study. BMJ Open. 2015;5(8):e007817.
34. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, Hays RD, Kravitz RL, Wenger NS. Physician communication when prescribing new medications. Arch Intern Med. 2006;166(17):1855-62.
35. Tabak D, Tabak V, Bukmir L, Zavidić T, Cerovečki V. Propisivanje lijekova - svakodnevica u radu obiteljskog liječnika. Medicina familiaris Croatica: journal of the Croatian Association of Family Medicine. 2017;25(1-2):45-55.
36. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2016. godini [Internet]. [cited 28. 6. 2018.]. Available from: http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2016/.
37. Zakon o lijekovima, (2013).
38. Milos V, Westerlund T, Midlöv P, Strandberg EL. Swedish general practitioners' attitudes towards treatment guidelines - a qualitative study. BMC Fam Pract. 2014;15:199.
39. Vrhovac B. Važnost kliničke farmakologije za obiteljskog liječnika u nas. Medicus. 2002;10(1):7-11.
40. Gelal A, Gumustekin M, Arici MA, Gidener S. Rational pharmacotherapy training for fourth-year medical students. Indian J Pharmacol. 2013;45(1):4-8.
41. Malone DC, Liberman JN, Sun D. Effect of an educational outreach program on prescribing potential drug-drug interactions. J Manag Care Pharm. 2013;19(7):549-57.
42. Hutton B, Kanji S, McDonald E, Yazdi F, Wolfe D, Thavorn K, et al. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug events: protocol for an overview of reviews. Syst Rev. 2016;5(1):209.
43. Maxwell SRJ, Cascorbi I, Orme M, Webb DJ. Educating European (Junior) Doctors for Safe Prescribing. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. 2007(101):395-400.
44. Bennett NL, Casebeer LL, Kristofco R, Collins BC. Family physicians' information seeking behaviors: a survey comparison with other specialties. BMC Med Inform Decis Mak. 2005;5:9.
45. Ilett KF, Johnson S, Greenhill G, Mullen L, Brockis J, Golledge CL, et al. Modification of general practitioner prescribing of antibiotics by use of a therapeutics adviser (academic detailer). Br J Clin Pharmacol. 2000;49(2):168-73.
46. Data and statistics for the Republic of Croatia [Internet]. [cited 20. 9. 2017.]. Available from: http://www.euro.who.int/en/countries/croatia/data-and-statistics.

47. Köberlein J, Gottschall M, Czarnecki K, Thomas A, Bergmann A, Voigt K. General practitioners' views on polypharmacy and its consequences for patient health care. BMC Fam Pract. 2013;14:119.
48. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. Arch Intern Med. 2005;165(1):68-74.
49. Østbye T, Yarnall KS, Krause KM, Pollak KI, Gradison M, Michener JL. Is there time for management of patients with chronic diseases in primary care? Ann Fam Med. 2005;3(3):209-14.
50. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017;17(1):230.
51. Anthierens S, Tansens A, Petrovic M, Christiaens T. Qualitative insights into general practitioners views on polypharmacy. BMC Fam Pract. 2010;11:65.
52. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. Arch Intern Med. 2001;161(13):1629-34.
53. Goulding MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. Arch Intern Med. 2004;164(3):305-12.
54. Gurwitz JH, Rochon P, (U.S.) FaDA. Improving the quality of medication use in elderly patients: a not-so-simple prescription. Arch Intern Med. 2002;162(15):1670-2.
55. Wettach C, Thomann J, Lambrigger-Steiner C, Buclin T, Desmeules J, von Mandach U. Pharmacovigilance in pregnancy: adverse drug reactions associated with fetal disorders. J Perinat Med. 2013;41(3):301-7.
56. Gholami K, Babaie F, Shalviri G, Javadi MR, Faghihi T. Pediatric hospital admission due to adverse drug reactions: Report from a tertiary center. J Res Pharm Pract. 2015;4(4):212-5.
57. Stević E, Jatić Z, Salihefendić E, Kadić A. Dobra praksa propisivanja i izdavanja lijekova. Terapijski vodič. Sarajevo: Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo; 2011. Available from: https://mz.ks.gov.ba/sites/mz.ks.gov.ba/files/Dobra%20praksa%20propisivanja%20i%20izdavanja%20lijekova.pdf.
58. Henry D, Dormuth C, Winquist B, Carney G, Bugden S, Teare G, et al. Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. CMAJ. 2016;188(10):723-30.
59. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. Br J Clin Pharmacol. 2007;63(2):196-205.
60. Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. Mycoplasma pneumoniae from the Respiratory Tract and Beyond. Clin Microbiol Rev. 2017;30(3):747-809.
61. Spuesens EB, Meyer Sauteur PM, Vink C, van Rossum AM. Mycoplasma pneumoniae infections--does treatment help? J Infect. 2014;69 Suppl 1:S42-6.
62. Fass RJ, Saslaw S. Clindamycin: clinical and laboratory evaluation of parenteral therapy. Am J Med Sci. 1972;263(5):368-82.
63. Bergh SJ, Giraldi A. [Sexual dysfunction associated with antidepressant agents]. Ugeskr Laeger. 2014;176(22).
64. Ozmenler NK, Karlidere T, Bozkurt A, Yetkin S, Doruk A, Sutcigil L, et al. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. Hum Psychopharmacol. 2008;23(4):321-6.
65. Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, Moreno F, Zentner L, et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. J Clin Psychiatry. 2000;61(5):356-60.
66. Tisdale JE, Rasty S, Padhi ID, Sharma ND, Rosman H. The effect of intravenous haloperidol on QT interval dispersion in critically ill patients: comparison with QT interval prolongation for assessment of risk of Torsades de Pointes. J Clin Pharmacol. 2001;41(12):1310-8.
67. Tong KL, Lau YS, Teo WS. A case series of drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes. Singapore Med J. 2001;42(12):566-70.
68. Matuszewska A, Nowak B, Rzeszutko M, Zduniak K, Szandruk M, Jędrzejuk D, et al. Effects of long-term administration of pantoprazole on bone mineral density in young male rats. Pharmacol Rep. 2016;68(5):1060-4.
69. Binnetoğlu E, Akbal E, Şen H, Güneş F, Erbağ G, Aşık M, et al. Pantoprazole-induced thrombocytopenia in patients with upper gastrointestinal bleeding. Platelets. 2015;26(1):10-2.

70. Shirazi M, Alimoradi H, Kheirandish Y, Etemad-Moghadam S, Alaeddini M, Meysamie A, et al. Pantoprazole, a proton pump inhibitor, increases orthodontic tooth movement in rats. Iran J Basic Med Sci. 2014;17(6):448-53.
71. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. Mayo Clin Proc. 2018;93(2):240-6.
72. Shamliyan TA, Middleton M, Borst C. Patient-centered Outcomes with Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Other Drugs. Clin Ther. 2017;39(2):404-27.e36.
73. Tavares Bello C, Capitão RM, Sequeira Duarte J, Azinheira J, Vasconcelos C. [Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus]. Acta Med Port. 2017;30(10):719-26.
74. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin Sci (Lond). 2012;122(6):253-70.
75. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. BMC Pharmacol Toxicol. 2016;17(1):44.
76. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf. 2012;35(12):1127-46.
77. Stoddard GJ, Archer M, Shane-McWhorter L, Bray BE, Redd DF, Proulx J, et al. Ginkgo and Warfarin Interaction in a Large Veterans Administration Population. AMIA Annu Symp Proc. 2015;2015:1174-83.
78. Ulbricht C, Chao W, Costa D, Rusie-Seamon E, Weissner W, Woods J. Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration. Curr Drug Metab. 2008;9(10):1063-120.
79. Fan Y, Adam TJ, McEwan R, Pakhomov SV, Melton GB, Zhang R. Detecting Signals of Interactions Between Warfarin and Dietary Supplements in Electronic Health Records. Stud Health Technol Inform. 2017;245:370-4.
80. Mannheimer B, Andersson ML, Järnbert-Pettersson H, Lindh JD. The effect of carbamazepine on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population. J Thromb Haemost. 2016;14(4):765-71.
81. Yang S, Kim D, Choi HJ, Chang MJ. A comparison of patients' and pharmacists' satisfaction with medication counseling provided by community pharmacies: a cross-sectional survey. BMC Health Serv Res. 2016;16:131.
82. Hrvatska udružba obiteljske medicine [20. 6. 2018.]. Available from: https://huom.hr/.
83. Mazzi B. Važnost planiranja i organiziranja rada u obiteljskoj medicini. XII kongres HDOD - HLZ; Rovinj - Otok sv. Andrije2012. p. 15.
84. Albrecht S. The pharmacist's role in medication adherence. US Pharmacist. 2011;36:45-8.
85. Andrade SE, Raebel MA, Morse AN, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, et al. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15(8):546-54.
86. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HE, De Jong-Van Den Berg LT. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. BJOG. 2006;113(5):559-68.
87. Merćep I. Medicina zasnovana na dokazima. Medicus. 2002;11(1):113-4.
88. Dumic A, Miskulin I, Pavlovic N, Cacic Kenjeric D, Orkic Z, Miskulin M. Attitudes toward Nutrition Care among General Practitioners in Croatia. J Clin Med. 2018;7(4).

11. Životopis

OSOBNI PODACI:

Ime: Nikola Raguž Lučić

Adresa: Medicinski fakultet Osijek

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

Tel: +385/917542372

e-mail: nikola.rlucic@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 8. veljače 1988., Đakovo, Republika Hrvatska

Obrazovanje:

2006. – 2012. Medicinski fakultet Osijek

2013. – danas Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek

Zaposlenje:

2012. – 2013. Liječnik – pripravnik, Dom zdravlja Đakovo

2014. – danas Medicinski fakultet Osijek, asistent

ZNANSTVENA I STRUČNA DJELATNOST:

Sudjelovanja na skupovima:

7th Croatian Congress of Obesity, April 26-29, 2018, Opatija, RH

Omanovic Kolaric T, Nincevic V, Jakab J, Kuna L, Kizivat T, Raguz Lucic N, Abicic I, Smolic R, Vcev A, Bilic-Curcic I, Smolic M. In vitro assessment of molecular mechanisms of free fatty acids-induced and drug-induced fatty liver disease“. Abstract book, p. 11-12.

Pharmacology, December 11-13, 2017, London, UK

Raguz Lucic N, Milas AM, Jakab J, Kralik K, Omanovic T, Nincevic V, Smolic M. Knowledge, attitudes and counseling about drug-drug interactions among primary care physicians (PCPs) in Croatia.

The 1st International Conference on Fatty Liver, June 1-3, 2017, Seville, Spain

Omanovic T, Kizivat T, Raguz-Lucic N, Nincevic V, Jakab J, Kuna L, Smolic R, Bilic-Curcic I, Vcev A, Smolic M. Evaluation of molecular mechanism differences in in vitro models of drug induced fatty acids induced NAFLD.

ORPHEUS conference, May 4-6, 2017, Klaipeda, Lithuania
Omanovic T, Raguz Lucic N, Volaric N, Smolic M, Vcev A. Evaluation of Mentoring Workshop organized within the Faculty of Medicine Osijek.

7th International Scientific and Professional Conference Water for All, March 9-10, 2017, Osijek, Croatia
Kuna L, Jakab J, Omanovic T, Raguz Lucic N, Smolic M, Vcev A. Pharmaceutical residues in the aquatic environment.

(IUAES) Inter-Congress- World anthropologies and privatization of knowledge: engaging anthropology in public, May 4-9, 2016, Dubrovnik, Croatia
Gradiser M, Bilic-Curcic I, Smolic M, Smolic R, Raguz-Lucic N, Vcev A. Assessment of Environmental and Hereditary Influence on Development of Pituitary Tumors Using Dermatoglyphic Traits and Their Potential as Screening Markers.

Primarna i sekundarna prevencija bolesti suvremenog čovjeka, 21.-22. listopada 2016, Osijek, Hrvatska
Smolić M, Omanović T, Raguz-Lucic N, Kuna L, Jakab J, Smolić R, Včev A. Utjecaj uspješne antivirusne terapije na kvalitetu života bolesnika oboljelih od kroničnog virusnog hepatitisa C.

9th ISABS Conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine, June 22-26, 2015, Bol, Island of Brač, Croatia
Bojanić K, Kizivat T, Kuna L, Wagner J, Smolic R, Bozic I, Mrso M, Raguz-Lucic N, Vcev A, Smolic M. Pharmacogenomics of anastrazole could predict interpatient variability in the intensity of adverse effects.

Poglavlje u knjizi:

Steiner S, Raguz-Lucic N, Erceg D. Direct-Acting Antivirals (DAAs): Drug-Drug Interactions (DDIs) in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV). Update on Hepatitis C. Smolic, Martina; Vcev, Aleksandar; Y. Wu, George (ed). Rijeka: InTech; 2017. p. 75-91.

Roguljic H, Sarcevic S, Smolic R, Raguz Lucic N, Vcev A, Smolic M. Current Management and Novel Therapeutic Strategies to Combat Chronic Delta Hepatitis. Drug Discovery and Development – From Molecules to Medicine. Vallisuta, Omboon; Olimat, Suleiman (ed). Rijeka: InTech; 2015. p. 183-200.

Znanstvene manifestacije:
18.-23. travnja 2016. –Festival znanosti, radionica „Lijekovi umjetnici: Kako lijekovi bojaju?"

Projekti:

VIF-MEFOS- 2016 projekt: Molekularni mehanizmi djelovanja liraglutida u staničnimmodelima gastrointestinalnih i kardiovaskularnih bolesti, voditeljica projekta doc.dr.sc.Martina Smolić

VIF-MEFOS-2017 projekt: Osteoblastični biljezi u procjeni nuspojava inhibitora aromataze,voditeljica projekta doc.dr.sc. Martina Smolić

OBJAVLJENI ZNANSTVENI RADOVI:

Radovi koji se indeksiraju u Current Contents

1. Raguz Lucic N, Jakab J, Smolic M, Milas AM, Omanovic Kolaric T, Nincevic V, Bojanic K, Kralik K, Miskulin M, Wu GY, Smolic R. Primary Care Provider Counseling Practices about Adverse Drug Reactions and Interactions in Croatia; J Clin Med. 2018 Aug 22;7(9)

2. Association of Wnt inhibitors, bone mineral density and lifestyle parameters in women with breast cancer treated with anastrozole therapy Authors: Kristina Bojanić, Ines Bilić Ćurčić, Lucija Kuna, Tomislav Kizivat, Robert Smolić, Nikola Raguž Lučić, Kristina Kralik, Vatroslav Šerić, Gordana Ivanac, Sandra Tucak-Zorić, Aleksandar Včev, Martina Smolić

12. Prilog

ANONIMNI UPITNIK OPOZNAVANJU INTERAKCIJA I NUSPOJAVA LIJEKOVA TE STAVOVA O VAŽNOSTI ULOGE LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE U FARMAKOVIGILANCIJI

Anketu provodi Medicinski fakultet Osijek.
Molimo Vas za sudjelovanje u anketnom istraživanju o poznavanju interakcija i nuspojava te stavova o važnosti uloge liječnika obiteljske medicine u farmakovigilanciji.
Anketa se sastoji od tri dijela. U prvome su dijelu opća pitanja o mjestu rada i radnom stažu liječnika obiteljske medicine. U drugom dijelu pitanja su procjene znanja iz područja farmakovigilancije. Treći dio ankete ispituje stavove o važnosti uloge liječnika, te potrebu za edukacijom liječnika obiteljske medicine o farmakovigilanciji.

Ova je anketa anonimna i traje otprilike 10 minuta.

MOLIMO ZAOKRUŽITE SVOJ ODGOVOR (SAMO JEDAN TOČAN ODGOVOR) ILI GA UPIŠITE NA CRTU.

1. Označite spol: M Ž

2. Napišite godinu rođenja: _____

3. Označite mjesto rada liječnika obiteljske medicine:

   a) grad b) selo c) regionalni centar (Zg, St, Ri, Os)

4. Označite županiju u kojoj radite:

a. Zagrebačka b. Krapinsko-zagorska županija c. Sisačko-moslavačka županija d. Karlovačka županija e. Varaždinska županija f. Koprivničko-križevačka županija g. Bjelovarsko-bilogorska županija	h. Primorsko-goranska županija i. Ličko-senjska županija j. Virovitičko-podravska županija k. Požeško-slavonska županija l. Brodsko-posavska županija m. Zadarska županija n. Osječko-baranjska županija	o. Šibensko-kninska županija p. Vukovarsko-srijemska županija q. Splitsko-dalmatinska županija r. Istarska županija s. Dubrovačko-neretvanska županija t. Međimurska županija u. Grad Zagreb

5. Vaše obrazovanje:
   a. Doktor medicine s položenim državnim ispitom
   b. Specijalist obiteljske medicine
   c. Liječnik druge specijalizacije koji radi kao liječnik obiteljske medicine

6. Dužina radnog staža u ordinaciji obiteljske medicine:
   a. 0-4 godine
   b. 5-9 godina
   c. 10-14 godina
   d. 15 i više godina

7. Upišite broj osiguranika u Vašoj ordinaciji: _____

MOLIMO VAS DA RADI OBJEKTIVNOSTI POKUŠATE SAMOSTALNO I BEZ IKAKVE POMOĆI ODGOVORITI NA SLJEDEĆA PITANJA.

MOLIMO ZAOKRUŽITE SVOJ ODGOVOR (SAMO JEDAN TOČAN ODGOVOR)	
8. Koji od navedenih lijekova ubrajamo u kategoriju X po FDA (*Food and Drug Administration*) klasifikaciji? a. Izotretinoin b. Paroksetin c. Lamotrigin d. Bisoprolol	9. Kod sedmogodišnjeg djeteta dijagnosticirali ste atipičnu pneumoniju uzrokovanu *Mycoplasmompneumoniae*-om. Lijek izbora je: a. Doksiciklin b. Klindamicin c. Klaritromicin d. Ciprofloksacin
10. Koji od navedenih antidepresiva u odnosu na druge vrlo rijetko izaziva seksualnu disfunkciju kao nuspojavu? a. Venlafaksin b. Fluvoksamin c. Mirtazapin d. Fluoksetin	11. Lijekovi iz koje od navedenih skupina najčešće mogu izazvati produljenje QT intervala u EKG-u ? a. Beta blokatori b. Antipsihotici c. Oralna hormonska kontracepcija d. ACE inhibitori
12. Koja kombinacija antihipertenziva nije opravdana: a. lizinopril + hidroklorotiazid b. valsartan + amlodipin c. valsartan + ramipril d. amlodipin + ramipril	13. Koji od navedenih lijekova zbog dugotrajne uporabe može povećati rizik za nastanak fraktura? a. pantoprazol b. sulfasalazin c. metoklopramid d. ranitidin
14. Koji je od navedenih lijekova induktor mikrosomalnih enzima i može smanjiti koncentraciju varfarina u krvi? a. Amiodaron b. Omeprazol c. Diklofenak d. Karbamazepin	15. Koji od navedenih biljnih pripravaka ili bezreceptnih lijekova može povećati učinak varfarina: a. Ginseng b. Gospina trava c. Ginko biloba d. Koenzim Q 10

16. Koji od navedenih neopioidnih analgetika ima najmanji rizik za pojavu gastrointestinalnih nuspojava? a. Indometacin b. Ibuprofen c. Piroksikam d. Naproksen	17. Koji od navedenih lijekova za liječenje šećerne bolesti može uzrokovati nedostatak vitamina B12? a. glimepirid b. repaglinid c. pioglitazon d. metformin

ZAOKRUŽIVANJEM JEDNOG BROJA (OD 1 DO 5) OCIJENITE VAŠ STAV U ODNOSU NA POSTAVLJENE TVRDNJE (**1** - UOPĆE SE NE SLAŽEM, **2** - NE SLAŽEM SE, **3** - NITI SE SLAŽEM NITI SE NE SLAŽEM, **4** – SLAŽEM SE, **5** - U POTPUNOSTI SE SLAŽEM)					
18. Liječnik obiteljske medicine na osnovu svojega znanja i bez ikakve pomoći sposoban je propisivati lijekove:					
a) osobama s većim brojem kroničnih bolesti (komorbiditeta)	1	2	3	4	5
b) osobama starije životne dobi	1	2	3	4	5
c) djeci	1	2	3	4	5
d) trudnicama i ženama za vrijeme laktacije	1	2	3	4	5
19. Pacijenta je potrebno uputiti kliničkom farmakologu pri propisivanju lijekova:					
a) osobama s većim brojem kroničnih bolesti (komorbiditeta)	1	2	3	4	5
b) osobama starije životne dobi	1	2	3	4	5
c) djeci	1	2	3	4	5
d) trudnicama i ženama za vrijeme laktacije	1	2	3	4	5

20. OCIJENITE POTREBU ZA POBOLJŠANJEM EDUKACIJE IZ NAVEDENIH PODRUČJA TAKO DA ZAOKRUŽITE JEDAN BROJ OD 1 DO 5 (1-NEPOTREBNO, 2-MANJE POTREBNO, 3-POTREBNO, 4-VRLO POTREBNO, 5-NUŽNO)					
a) o nuspojavama lijekova	1	2	3	4	5
b) o interakcijama lijek – lijek	1	2	3	4	5
c) o propisivanju lijekova trudnicama	1	2	3	4	5
d) o propisivanju lijekova djeci	1	2	3	4	5
e) o propisivanju lijekova osobama s više komorbiditeta	1	2	3	4	5

21. Koliko često pohađate tečajeve ili edukacije o racionalnoj primjeni lijekova?
    a. Ne pohađam
    b. Jednom godišnje
    c. Dva puta godišnje
    d. Više puta godišnje

22. Ukoliko ne pohađate tečajeve ili edukacije o racionalnoj primjeni lijekova, molimo Vas da navedete razlog:
    a. Nisam zainteresiran/a
    b. Nedostatak vremena
    c. Nemam informacije o održavanju takvih tečajeva ili edukacija

23. U svakodnevnom radu s pacijentima UVIJEK SVE pacijente savjetujem o nuspojavama i interakcijama lijekova.

    DA NE

24. U svakodnevnom radu s pacijentima SAMO pri propisivanju lijekova posebnim skupinama bolesnika (trudnice,djeca,osobe starije životne dobi) provodim savjetovanje o nuspojavama i interakcijama na sljedeći način:

a. Usmeno savjetujem bolesnika ili osobu u pratnji bolesnika
b. Uputim pacijenta da sam pročita sažetak opisa svojstava lijeka ili druge edukacijske materijale
c. Ne provodim savjetovanje o nuspojavama i interakcijama lijekova

25. Kao NAJZNAČAJNIJU prepreku za provođenje savjetovanja o interakcijama i nuspojavama lijekova u svom svakodnevnom radu s pacijentima izdvojio/la bih (ODABRATI SAMO 1 ODGOVOR):

a. Nedostatak vremena
b. Nesuradljivost pacijenta
c. Nedostatak edukacije iz područja farmakovigilancije (o nuspojavama i interakcijama lijekova)
d. Nedovoljno znanje iz područja racionalne primjene lijekova
e. Niti jedno od prethodno spomenutog jer u svom svakodnevnom radu s pacijentima provodim savjetovanje o mogućim interakcijama i nuspojavama lijekova bez ikakvih prepreka

ZAOKRUŽIVANJEM JEDNOG BROJA (OD 1 DO 5) OCIJENITE VAŠ STAV U ODNOSU NA POSTAVLJENE TVRDNJE O NUSPOJAVAMA LIJEKOVA (**1** - UOPĆE SE NE SLAŽEM, **2** - NE SLAŽEM SE, **3** - NITI SE SLAŽEM NITI SE NE SLAŽEM, **4** – SLAŽEM SE, **5** - U POTPUNOSTI SE SLAŽEM)					
26. Medicinski fakultet mi je pružio dovoljno znanja o nuspojavama lijekova.	1	2	3	4	5
27. Liječnik specijalist pri propisivanju lijekova pazi i preispituje mogućnost nastanka nuspojava lijekova.	1	2	3	4	5
28. Pacijentu govorim o nuspojavama samo ako me pita.	1	2	3	4	5
29. Mislim da ne treba govoriti o nuspojavama jer to straši pacijenta.	1	2	3	4	5
30. Znanje o nuspojavama lijekova olakšava moj rad u obiteljskoj medicini.	1	2	3	4	5
31. Kvalitetno znanje o nuspojavama lijekova moglo bi značajno spriječiti smrtnost pacijenata.	1	2	3	4	5

ZAOKRUŽIVANJEM JEDNOG BROJA (OD 1 DO 5) OCIJENITE VAŠ STAV U ODNOSU NA POSTAVLJENE TVRDNJE O INTERAKCIJAMA LIJEKOVA (**1** - UOPĆE SE NE SLAŽEM, **2** - NE SLAŽEM SE, **3** - NITI SE SLAŽEM NITI SE NE SLAŽEM, **4** – SLAŽEM SE, **5** - U POTPUNOSTI SE SLAŽEM)					
32. Sprječavanje polipragmazije (neopravdana istodobna uporaba više lijekova) odgovornost je liječnika obiteljske medicine.	1	2	3	4	5
33. Medicinski fakultet mi je pružio dovoljno znanja o interakcijama lijekova	1	2	3	4	5
34. Liječnik specijalist pri propisivanju lijekova pazi i preispituje mogućnost nastanka štetnih interakcija lijekova.	1	2	3	4	5
35. Pacijentu govorim o interakcijama lijekova samo ako me pita.	1	2	3	4	5
36. Mislim da ne treba govoriti o interakcijama lijekova jer to straši pacijenta.	1	2	3	4	5
37. Višestruka upotreba lijekova može biti štetna za pacijenta.	1	2	3	4	5

ZAOKRUŽIVANJEM JEDNOG BROJA (OD 1 DO 5) PROCIJENITE VAŠU UČESTALOST OBAVLJANJA LIJEČNIČKE PRAKSE U ODNOSU NA NAVEDENE TVRDNJE (**1** - NIKADA, **2** - RIJETKO, **3** - POVREMENO, **4** – ČESTO, **5** – UVIJEK)					
38. Nakon što bolnički specijalist preporuči lijek, promislim o mogućim nuspojavama toga lijeka.	1	2	3	4	5
39. Nakon što specijalist preporuči lijek, promislim o mogućim interakcijama toga lijeka.	1	2	3	4	5
40. U starijih osoba pokušavam lijekovima suzbiti svaki simptom bolesti	1	2	3	4	5
41. Stariju osobu koja primjenjuje više od osam vrsta lijekova pošaljem kliničkom farmakologu.	1	2	3	4	5
42. U starijih bolesnika svakih šest mjeseci revidiram listu lijekova koje pacijent koristi.	1	2	3	4	5
43. Čitam članke o prevenciji nuspojava koju lijek izaziva.	1	2	3	4	5
44. Savjetujem pacijenta o nuspojavama kada mu propišem lijek.	1	2	3	4	5
45. Ukoliko se jave nuspojave lijekova pokušavam doznati koristi li pacijent bezreceptne lijekove.	1	2	3	4	5
46. Kod osoba koje u terapiji imaju varfarin, prije uvođenja drugoga lijeka pogledam sažetak opisa svojstava lijeka za varfarin.	1	2	3	4	5

Ljubazno molimo, provjerite jeste li odgovorili na sva pitanja.

ZAHVALJUJEMO NA SURADNJI!