Terapijski problemi u hospitaliziranih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Radonić, Josipa

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:880482

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

Josipa Radonić

Zagreb, 2016.

Josipa Radonić

Terapijski problemi u hospitaliziranih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.

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

Zahvaljujem se prije svega svojoj mentorici, doc.dr.sc. Ivi Mucalo, što mi je iskazala povjerenje i omogućila provođenje istraživanja, izdvojila svoje vrijeme te pokazala razumijevanje i strpljenje za sva moja pitanja. Najveće hvala za vrijednosti i ideale koje mi je usadila tijekom rada svojim nesebičnim pristupom i odnosom prema ljudima i studentima, a koji će mi biti temeljna motivacija u budućem profesionalnom i privatnom životu.

Također se zahvaljujem Ivani Marinović, mag. pharm., specijalizantici kliničke farmacije, na savjetima i pomoći tijekom provođenja istraživanja.

Veliko hvala svim dragim prijateljima koji su ostali sa mnom tijekom mog školovanja. Hvala na bezuvjetnoj podršci u trenutcima u kojima samo vi znate da sam bila nepodnošljiva.

I na kraju, najveću zaslugu za ono što sam postigla dugujem svojoj obitelji, najviše roditeljima, zbog kojih sam tu gdje jesam, i koji su bezuvjetno podržavali svaki moj korak.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Terapijski problemi: definicija i terminologija 2

1.1.1. Struktura i funkcija terapijskih problema 2

1.1.1.1. Kategorije i uzroci terapijskih problema 5

1.1.2. Učestalost terapijskih problema u populaciji Sjedinjenih Američkih Država 7

1.1.3. Utvrđivanje i rješavanje terapijskih problema 8

1.1.4. Uloga ljekarnika 10

1.2. Terapijski problemi u akutnom koronarnom sindromu 11

1.2.1. Akutni koronarni sindrom 11

1.2.1.1. Epidemiologija 12

1.2.1.2. Patogeneza 12

1.2.1.3. Klinička slika 12

1.2.1.4. Dijagnoza 13

1.2.1.5. Terapija akutnog koronarnog sindroma 14

1.2.2. Terapijski problemi u akutnom koronarnom sindromu 17

2. OBRAZLOŽENJE TEME 19

3. MATERIJALI I METODE 20

3.1. Ispitanici 20

3.2 Obrada podataka i statistička analiza 20

4.REZULTATI 22

4.1 Demografski i klinički podaci 22

4.2. Terapijski problemi 29

4.2.1. Interakcije lijekova 33

5. RASPRAVA 37

5.1. Demografski i klinički podaci 37

5.2. Terapijski problemi 38

5.2.1. Interakcije lijekova 42

6. ZAKLJUČAK 44

7. LITERATURA 45

8. SAŽETAK/SUMMARY 52

Popis tablica

Tablica 1.1. Opis kategorija terapijskih problema

Tablica 1.2. Terapijski problemi uzrokovani nezadovoljenim farmakoterapijskim potrebama

Tablica 1.3. Vrste terapijskih problema

Tablica 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Tablica 4.2. Broj propisanih lijekova tijekom hospitalizacije prema glavnim anatomskim skupinama ATK klasifikacije

Tablica 4.3. Broj bolesnika koji su tijekom hospitalizacije uzimali lijekove iz glavnih anatomskih skupina ATK klasifikacije

Tablica 4.4. Broj propisanih lijekova pojedinih terapijskih podskupina tijekom hospitalizacije unutar glavne anatomske skupine C

Tablica 4.5. Komorbiditeti razvrstani u skupine bolesti prema MKB, verzija 10.

Tablica 4.6. Zastupljenost najčešćih pojedinačnih dijagnoza unutar dijagnoze AKS

Tablica 4.7. Vrste terapijskih problema razrađene po mogućim uzrocima u 70 hospitaliziranih bolesnika

Tablica 4.8. Najčešći lijekovi uključeni u nastanak najčešćih terapijskih problema

Tablica 4.9. Terapijski problemi uzrokovani interakcijama lijek – lijek

Tablica 4.10. Broj potencijalnih interakcija među lijekovima

Tablica 4.11. Ukupan broj potencijalnih interakcija u hospitaliziranih bolesnika

Popis slika

Slika 1.1. Dijagnostički algoritam za bolesnike sa sumnjom na AKS

Slika 4.1. Broj lijekova po ispitaniku tijekom hospitalizacije

Slika 4.2. Raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta

Slika 4.3. Broj terapijskih problema po ispitaniku tijekom hospitalizacije

1. UVOD

Posljednjih godina diljem svijeta bilježimo trend porasta troškova u zdravstvu, koji je proizašao iz potrebe za boljom zdravstvenom skrbi kao i iz povećane svijesti pojedinaca o očuvanju zdravlja. U takvim okolnostima uloga ljekarnika bitno se mijenja. Središte interesa pomiče se s klasičnih farmaceutskih znanja i vještina o kemizmu, sintezi i izradi lijekova na pacijenta i ishod njegovog liječenja, čime ljekarnik preuzima ulogu pružatelja skrbi. Takav pristup, poznat pod pojmom *ljekarnička skrb*, Strand i Hepler su 1990. godine definirali kao odgovornu opskrbu bolesnika lijekovima s ciljem postizanja željenih terapijskih ishoda i povećanja sigurnosti i kvalitete života bolesnika (Strand i sur., 2004). Razvojem ovakvog pristupa, ljekarnik postaje aktivni, odgovorni član multidisciplinarnog zdravstvenog tima koji svojim kompetencijama promiče i osigurava racionalnu i sigurnu primjenu lijekova, ali se i emocionalno angažira za dobrobit bolesnika. Evolucija ljekarničke skrbi kroz proteklih 20 godina dovela je do odmaka od klasične paradigme o lijeku u središtu interesa te je u središte ljekarnikovog profesionalnog interesa stavila bolesnika, što se pokazalo ne samo nužnim, nego i nadasve korisnim iskorakom (Portolan, 2011).

Jedan od ključnih koraka u procesu pružanja ljekarničke skrbi je identifikacija, rješavanje i prevencija terapijskih problema. Identificirajući i rješavajući terapijske probleme, ljekarnici ne samo da pomažu bolesnicima u postizanju željenih terapijskih ciljeva, već i smanjuju broj posjeta liječnicima te potrebu za pružanjem hitne medicinske pomoći, čime smanjuju bolničke i vanbolničke troškove.

1.1. Terapijski problemi: definicija i terminologija

Terapijski problemi su klinička domena svakog ljekarnika koji u svojoj praksi provodi načela dobre ljekarničke skrbi. Predstavljaju bilo koji neželjeni događaj ili iskustvo bolesnika koje uključuje, ili se sumnja da uključuje, terapiju lijekovima i koje stvarno ili potencijalno ometa postizanje željenih terapijskih ciljeva (Cipolle i sur., 2012). Terapijski problemi uvijek uključuju pacijenta, medicinsko stanje i terapiju koja ih povezuje. Nastaju kao posljedica neprepoznavanja pacijentovih farmakoterapijskih potreba i centar su ljekarničke skrbi. Svrha identifikacije terapijskih problema jest pomoći pacijentima u postizanju željenih terapijskih ciljeva i realizaciji najboljih mogućih terapijskih ishoda. Kao što je postavljanje medicinske dijagnoze fokus liječničke prakse, tako je identifikacija terapijskih problema temelj profesionalne djelatnosti ljekarnika i jedan je od ključnih koraka u procesu ljekarničke skrbi. Ljekarnici koji provode ljekarničku skrb upotrebljavaju termin *problem* kako bi naznačili događaj povezan sa ili uzrokovan upotrebom lijekova, a koji je nužno identificirati, riješiti ili prevenirati, jer u protivnom može imati ozbiljne kliničke posljedice za pacijenta. Kao takav, prilikom rješavanja zahtijeva profesionalnu, kliničku procjenu, čime je *al pari* s ostalim kliničkim problemima u medicini, stomatologiji i sestrinstvu.

1.1.1. Struktura i funkcija terapijskih problema

Terapijski problemi uvijek se sastoje od tri osnovne komponente:

1. Neželjeni događaj ili rizik od takvog događaja.
   Problem se može ispoljiti u obliku medicinske pritužbe, simptoma, sindroma, dijagnoze, bolesti, pogoršanja postojećeg stanja, nemogućnosti, abnormalnih laboratorijskih vrijednosti. Neželjeni događaj može biti rezultat psihološkog, fiziološkog, sociokulturološkog ili ekonomskog stanja.
2. Farmakoterapija (preparat i/ili režim doziranja) povezana s problemom.
3. Povezanost koja postoji (ili se sumnja da postoji) između neželjenog događaja i terapije lijekovima. Povezanost može biti
   a) posljedica terapije lijekovima (direktna povezanost)

b) potreba da se nadopuni ili modificira terapija lijekovima kako bi se problem prevenirao ili riješio.

Utvrđivanje problema i identifikacija njegovog uzroka zahtijeva poznavanje sve tri komponente.

Na primjer:
„Gospodin M.Z. treba suplementaciju preparatima kalcija kako bi se izbjegnuo razvoj osteoporoze.“
1. Neželjeni događaj ili rizik od takvog događaja: osteoporoza
2. Farmakoterapija: preparati kalcija
3. Povezanost: potreba za uvođenjem terapije u svrhu prevencije

Svi problemi koje pacijent ima, a vezani su uz upotrebu lijekova, mogu se kategorizirati u jedan od sedam tipova terapijskih problema (Tablica 1.1.). Na ovaj način obuhvaćene su sve nuspojave, toksične reakcije, neuspjela farmakoterapija ili potreba za dodatnom, sinergističkom ili preventivnom terapijom, kao i problemi vezani uz adherenciju ili (ne)suradljivost. Ovakva kategorizacija prvotno je definirana, opisana i razvijena od strane Strand i suradnika 1990. godine (Strand i sur., 1990). Činjenica da postoji samo sedam osnovnih kategorija terapijskih problema vrlo je bitna kako studentima, tako i samim zdravstvenim djelatnicima. Ove kategorije definiraju skup problema koji mogu biti uzrokovani lijekovima i/ili mogu biti riješeni upotrebom lijekova te prema tome opisuju kompetencije svakog farmaceuta kao pružatelja ljekarničke skrbi.

Tablica 1.1. Opis kategorija terapijskih problema

1.	Terapija je nepotrebna jer pacijent trenutno nema medicinsku indikaciju.
2.	Postoji potreba za uvođenjem dodatne terapije zbog neliječenog stanja ili prevencije.
3.	Lijek je neučinkovit i ne izaziva željeni terapijski odgovor kod pacijenta.
4.	Doza lijeka je preniska (neučinkovita) za postizanje željenog terapijskog odgovora.
5.	Lijek izaziva neželjeni učinak (nuspojavu) kod pacijenta.

6.	Doza lijeka je previsoka, iz čega proizlaze neželjeni učinci (nuspojave).
7.	Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek ili svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan.

Nekoliko je različitih klasifikacija terapijskih problema predloženo i opisano u literaturi. Gotovo sve se oslanjaju na prosudbu indikacije, učinkovitosti, sigurnosti i suradljivost, prvotno opisanu od strane Strand i suradnika (Strand i sur., 1990), što je prikazano u tablici 1.2.

Tablica 1.2. Terapijski problemi uzrokovani nezadovoljenim farmakoterapijskim potrebama

Terapijske potrebe	**Kategorije terapijskih problema**
INDIKACIJA	1. Nepotrebna terapija (nema medicinske indikacije) 2. Potreba za uvođenjem dodatne terapije
UČINKOVITOST	3. Neučinkovit lijek 4. Preniska doza
SIGURNOST	5. Nuspojava 6. Previsoka doza
SURADLJIVOST	7. Nesuradljivost

Ono što je specifično i značajno jest primjenjivost ove kategorizacije na sve pacijente, zdravstvene djelatnike i institucije.

Na ovaj način ne samo da se jasno definiraju i razgraničavaju kompetencije ljekarnika u pružanju ljekarničke skrbi, već se postiže i sustavni pristup rješavanju terapijskih problema te olakšava primjena farmacije temeljene na dokazima. Praćenje ovakve kategorizacije omogućava pružanje racionalne, dosljedne i sveobuhvatne skrbi te izradu učinkovitog plana skrbi čak i za najsloženije pacijente.

1.1.1.1. Kategorije i uzroci terapijskih problema

Kao i većina kliničkih problema, terapijski problemi ne mogu biti prevenirani ili riješeni ukoliko njihovi najvjerojatniji uzroci nisu jasno definirani i poznati. Identifikacija uzroka omogućava zdravstvenim djelatnicima da u suradnji s pacijentom sastave racionalan plan skrbi s ciljem rješavanja terapijskih problema i postizanja željenih terapijskih ciljeva. U tablici 1.3. prikazane su vrste terapijskih problema razrađene prema mogućim uzrocima koji su mogli dovesti do njihove pojave.

Tablica 1.3. Vrste terapijskih problema

Vrsta terapijskog problema	**Mogući uzroci terapijskog problema**
Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)	Nema medicinske indikacije Ovisnost Nefarmakološke mjere prikladnije Duplikacija terapije Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći
Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)	Neliječeno stanje Potreba za sinergističkim djelovanjem Potreba za prevencijom
Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)	Neprikladan oblik lijeka Prisutna kontraindikacija Pacijentovo stanje ne reagira na lijek Lijek nije indiciran za to stanje Dostupan je učinkovitiji lijek
Preniska doza (UČINKOVITOST)	Neučinkovita doza (preniska) Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na prenisku dozu) Prerijetka učestalost primjene lijeka Prekratko trajanje primjene lijeka

	Neispravno čuvanje lijeka Neodgovarajući put primjene Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
Nuspojava lijeka (SIGURNOST)	Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike Interakcija koja nije ovisna o dozi Neodgovarajući put primjene lijeka Alergijska reakcija Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza *iv* primjena lijeka)
Previsoka doza (SIGURNOST)	Previsoka doza Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na previsoku dozu) Prečesta primjena lijeka Predugo trajanje primjene lijeka Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
Suradljivost	Lijek nije dostupan Pacijent si ne može priuštiti lijek Pacijent zaboravlja Pacijent ne može progutati /primijeniti lijek Pacijent ne razumije upute Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan

Interakcije lijekova

Interakcijom nazivamo promjenu učinka određenog lijeka uzrokovanu uzajamnim djelovanjem dvaju ili više terapijskih agensa (Francetić i sur., 2015). Prema mehanizmu nastanka interakcije se dijele na farmakokinetičke, koje nastaju u fazi apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije lijeka, i farmakodinamičke, koje se odvijaju na receptorima i za posljedicu imaju sinergizam ili antagonizam dvaju ili više lijekova (Francetić i sur., 2015). Povećanjem broja lijekova u terapiji te neracionalnim i nesvrsishodnim davanjem većeg broja lijekova (polipragmazija) raste rizik od nastanka interakcija (Gallagher i sur., 2007). U bolesnika koji istodobno primjenjuju dva lijeka incidencija interakcija iznosi 13%, u onih bolesnika koji uzimaju 4 lijeka incidencija je 38%, dok u slučaju korištenja 7 i više lijekova incidencija raste i do 82% (Goldberg i sur., 1996).

Interakcije lijekova mogu uzrokovati nekoliko različitih kategorija terapijskih problema. Mogu dovesti do smanjenja učinkovitosti i povećanja toksičnosti lijeka te do pojave nuspojava. Brojna su istraživanja koja govore u prilog činjenici da je velik broj terapijskih problema uzrokovan upravo klinički značajnim interakcijama lijek – lijek (Ayalew i sur., 2015, Huri i sur., 2013). Prema navodima Cipolle i suradnika 10 je lijekova koji najčešće stupaju u lijek – lijek interakcije i na koje treba obratiti pažnju: klopidogrel, omeprazol, acetilsalicilna kiselina, preparati kalcija, levotiroksin, varfarin, ibuprofen, pantoprazol, simvastatin i tramadol (Cipolle i sur., 2012).

1.1.2. Učestalost terapijskih problema u populaciji Sjedinjenih Američkih Država

Cipolle i suradnici su 2012. godine analizirali 22 694 pacijenata uvrštenih u bazu podataka zdravstvenog osiguranja (Assurance Database), koji su u razdoblju od 2006. do 2010. primali usluge ljekarničke skrbi (Cipolle i sur., 2012). Kroz 4 godine ljekarnici su, prateći svih 22 694 pacijenta, identificirali i riješili čak 88 556 terapijskih problema. Prosječan broj terapijskih problema po pacijentu iznosio je četiri. Osamdesetpet posto svih pacijenata imalo je 1 ili više terapijskih problema tijekom pružanja ove usluge. U njih 27% identificirano je i riješeno 5 ili više terapijskih problema, dok je čak 10% pacijenata (n= 2257) tijekom skrbi

imalo 10 ili više terapijskih problema. Ove brojke svjedoče o vitalnoj ulozi koju ljekarnici imaju u skrbi bolesnika.

Najčešći terapijski problem (34%) identificiran kod ovih pacijenta bila je potreba za uvođenjem nove terapije u svrhu prevencije ili liječenja određenog medicinskog stanja. Drugi po učestalosti terapijski problem (23%) bila je preniska, neučinkovita doza lijeka. Problem poddoziranja, kako navode Cipolle i suradnici, postao je toliko raširen da se sada očekuje u gotovo svakog pacijenta koji prima uslugu ljekarničke skrbi. Taj problem ne samo da narušava postizanje pozitivnih terapijskih ciljeva, već i povećava troškove u cjelokupnom zdravstvenom sustavu. Četrnaest posto svih terapijskih problema veže se uz nesuradljivost pacijenata, točnije nepridržavanje režimu doziranja.

Identificirajući i rješavajući terapijske probleme, ljekarnici postižu uštede na svim razinama te time ostvaruju pozitivan ekonomski utjecaj na zdravstveni sustav u cjelini. Sljedeće istraživanje Cipolle i suradnika bilo je temeljeno na prosječnim troškovima američkog zdravstvenog sustava iz 2008. godine i potvrdilo je da pružanje ljekarničke skrbi pridonosi uštedama u zdravstvenom sustavu (Cipolle i sur., 2012). Prema rezultatima ovog istraživanja, usluga pružanja ljekarničke srbi rezultirala je ukupnim uštedama od 9 867 062 američkih dolara (u daljnjem tekstu $). Eliminacijom nepotrebnih i neučinkovitih lijekova iz terapije troškovi su smanjeni za 1 356 618 $, ali su ukupni troškovi lijekova nakon intervencije ljekarnika ipak porasli za 2 928 679 $ zbog lijekova dodanih u terapiju, povećane suradljivosti te povećane doze određenih lijekova u svrhu postizanja terapijskih ciljeva. Krajnje uštede od 9 867 062 $ su rezultat izbjegavanja lijekovima uzrokovane hospitalizacije i bržih postizanja terapijskih ciljeva.

1.1.3. Utvrđivanje i rješavanje terapijskih problema

Kada ljekarnik identificira i opisuje terapijski problem, on dodaje nove i jedinstvene informacije o određenom slučaju, stoga je bitno da to učini jezgrovito i precizno. Terminologija koja se pritom upotrebljava može bitno utjecati na percepciju i rješavanje terapijskog problema. Tvrdnja koja opisuje pacijentov terapijski problem sastoji se od tri komponente (Cipolle i sur., 2012):

1. Opis pacijentovog medicinskog stanja.
2. Terapija koja se primjenjuje (koja uzrokuje ili rješava problem).
3. Specifična veza između pacijentovog medicinskog stanja i terapije.

Na primjer:
„32-godišnja pacijentica ima kontinuirane epileptičke napadaje uzrokovane subterapijskim koncentracijama fenitoina.“

ili

„32-godišnja pacijentica ne pridržava se propisane terapije, jer često zaboravlja uzeti fenitoin, pa posljedično ima učestale epileptičke napadaje.

Iz ovog primjera jasno je vidljivo da način na koji ljekarnik opisuje terapijski problem direktno utječe na percepciju terapijskog problema i promjene u farmakoterapiji te određuje druge komponente plana skrbi, poput laboratorijskih i kliničkih parametara koje je potrebno pratiti.

Nakon što je terapijski problem na ispravan način naveden i opisan, pristupa se njegovu rješavanju. Prilikom toga vrlo je bitno odrediti kojem će se terapijskom problemu dati prioritet u rješavanju. Davanje prednosti temelji se na opsegu potencijalne štete po zdravlje pacijenta, pacijentovoj percepciji štete i vjerojatnosti da će se takva šteta uopće dogoditi. Budući da otprilike 21% pacijenata ima višestruke terapijske probleme, izuzetno je važno primijeniti ovakav pristup kako bi se postigle racionalne kliničke odluke za dobrobit pacijenta. Uvijek je potrebno u proces uključiti i samog pacijenta jer on može doprinijeti identifikaciji i određivanju važnosti terapijskog problema.
Nakon što je sastavljena lista terapijskih problema prema prioritetu, postavlja se nekoliko pitanja:

1. Koji se problemi moraju odmah riješiti (prevenirati) odmah, a koji mogu pričekati?
2. Koji se problemi mogu riješiti direktnom suradnjom ljekarnika i pacijenta?
3. Koji problemi zahtijevaju intervenciju neke druge osobe?

U praksi se prvo pristupa rješavanju terapijskih problema koji se odnose na indikaciju, zatim se donose odluke vezane uz učinkovitost, a potom slijedi razmatranje sigurnosti terapije. Naposljetku, ljekarnik se bavi problemima vezanim za (ne)suradljivost pacijenata, koji se smatraju problemima nižeg prioriteta (Cipolle i sur., 2012).

Ljekarnik nudi pronađena rješenja u obliku plana skrbi. Na taj se način najučinkovitije dokumentiraju terapijski problemi. Plan skrbi prikazuje intervencije potrebne za rješavanje identificiranih problema, postizanje željenih terapijskih ciljeva i sprječavanje novih terapijskih problema, a izrađuje se u cilju optimizacije liječenja. U izradi, provođenju i praćenju plana skrbi ljekarnik surađuje s pacijentom, a ako je potrebno i s ostalim zdravstvenim djelatnicima.

1.1.4. Uloga ljekarnika

Razvojem ljekarničke skrbi i pristupa koji pacijenta smješta u središte skrbi, ljekarnikov profesionalni interes, ali i odgovornost, postaju terapijski problemi. Identifikacijom, rješavanjem i prevencijom terapijskih problema ljekarnici ostvaruju jedinstven doprinos u ukupnoj skrbi za pacijenta. Novim znanjima i vještinama osiguravaju cjelovitost zdravstvene skrbi od bolnice do zajednice i *vice versa*. Ni jedan drugi zdravstveni djelatnik ne može identificirati i riješiti terapijski problem tako precizno, sveobuhvatno i rutinski kao što to može ljekarnik. Mora se naglasiti da je ipak najvažnija uloga i usluga koju ljekarnik može pružiti pacijentu, pravovremena prevencija terapijskog problema. Pritom je potrebno koristiti specijalna znanja stečena tijekom studija, kao i kliničko iskustvo u polju farmakologije, farmakoterapije, patofiziologije i toksikologije. Cipolle i suradnici naglašavaju kako je postavljanje medicinske dijagnoze, što rade liječnici, jednako važno kao i identifikacija terapijskih problema, koju provode ljekarnici (Cipolle i sur., 2012). Upravo ta vještina čini ih neizostavnim dijelom zdravstvenog tima.

U nedavno provedenoj studiji je na uzorku od 13 pacijenata s AKS identificirano prosječno 4,64 terapijska problema. Najčešće intervencije bile su vezane uz doziranje, interakcije i izbor lijekova, od čega je prihvaćeno njih 59,7%, što je u konačnici dovelo do poboljšanja terapijskih ishoda. Rezultati ovog istraživanja govore u prilog doprinosu ljekarničkih intervencija u poboljšanju zdravstvene skrbi pacijenata (Abraham, 2013.).

U praksi, ljekarnik kroz pregled propisane terapije i pregled kliničkih podataka te razgovorom s pacijentom i ostalim članovima zdravstvenog tima procjenjuje farmakoterapijski status pacijenta te utvrđuje njegove farmakoterapijske potrebe. Glavna odgovornost ljekarnika je ocijeniti je li propisani lijek prikladan, učinkovit i siguran. Nadalje, ljekarnik treba sakupiti što više informacija o bolesnikovom načinu života, razumijevanju bolesti te pridržavanju terapiji, odnosno suradljivosti. Problem nesuradljivosti treći je po učestalosti, a stav bolesnika i njegova uvjerenja mogu bitno utjecati na ishod liječenja. Tu se otvara dodatan prostor za djelovanje ljekarnika. Kroz komunikaciju s pacijentom ljekarnik može pomoći u oblikovanju pozitivnog stava o terapiji. Nekoliko jednostavnih intervencija, poput edukacije bolesnika o bolesti i načinu na koji lijek djeluje, upoznavanja s ciljem liječenja, upozoravanja na moguće nuspojave i utvrđivanja pokazatelja praćenja uspjeha liječenja dostupnih bolesniku, pridonose stvaranju temeljnih preduvjeta za uspješno liječenje.

1.2. Terapijski problemi u akutnom koronarnom sindromu

1.2.1. Akutni koronarni sindrom

Akutni koronarni sindrom termin je za spektar stanja povezanih s akutnom ishemijom miokarda, a koja su najčešće posljedica nagle redukcije koronarnog protoka krvi. Može se prezentirati kao nestabilna angina pektoris ili infarkt miokarda. Unutar dijagnoze infarkta miokarda, ovisno o ranim promjenama na elektrokardiogramu (EKG-u) razlikujemo:

1. AKS bez elevacije ST-segmenta, tj. nestabilnu anginu pektoris ili infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI, prema engl. *Non ST-Elevation Myocardial Infarction*)
2. Infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI, prema engl. *ST-Elevation Myocardial Infarction*).

Za razliku od nestabilne angine pektoris i NSTEMI, kod STEMI se uglavnom radi o potpunoj okluziji koronarne arterije (Miličić, 2003).

1.2.1.1. Epidemiologija

Koronarna bolest srca, odnosno AKS, glavni je uzročnik mortaliteta u suvremenom svijetu (12,8% svih smrti) (Babić, 2015). Na osnovi podataka iz registra zapadnoeuropskih zemalja svaki šesti Europljanin i svaka sedma Europljanka umiru od infarkta miokarda. Incidencija akutnoga koronarnog sindroma u Europi iznosi od jedan na 80 do jedan na 170 stanovnika na godinu, od čega bolesnici sa STEMI čine oko polovice tih bolesnika. Posljednjih godina među stanovništvom gospodarski razvijenih zemalja uočava se pad broja hospitalizacija zbog akutnog infarkta miokarda, osobito pad broja hospitalizacija zbog STEMI, no prati se povećana incidencija NSTEMI i nestabilne angine pektoris. Najčešće obolijevaju osobe između 56 i 79 godina, s većom učestalošću u muškaraca (Babić, 2015).

1.2.1.2. Patogeneza

Osnova patogeneze akutnoga koronarnog sindroma jest iznenadna neravnoteža između potrebe i opskrbe miokarda kisikom, koja obično nastaje zbog nagle ozljede ili rupture ateroma (plaka) uz pojavu ugruška (tromba), što pak dovodi do ishemije, a u kasnijem tijeku, ako se ne uspostavi prekinuti protok krvi, do nekroze miokarda u opskrbnome području kritično sužene koronarne arterije (Crea i sur., 2013).

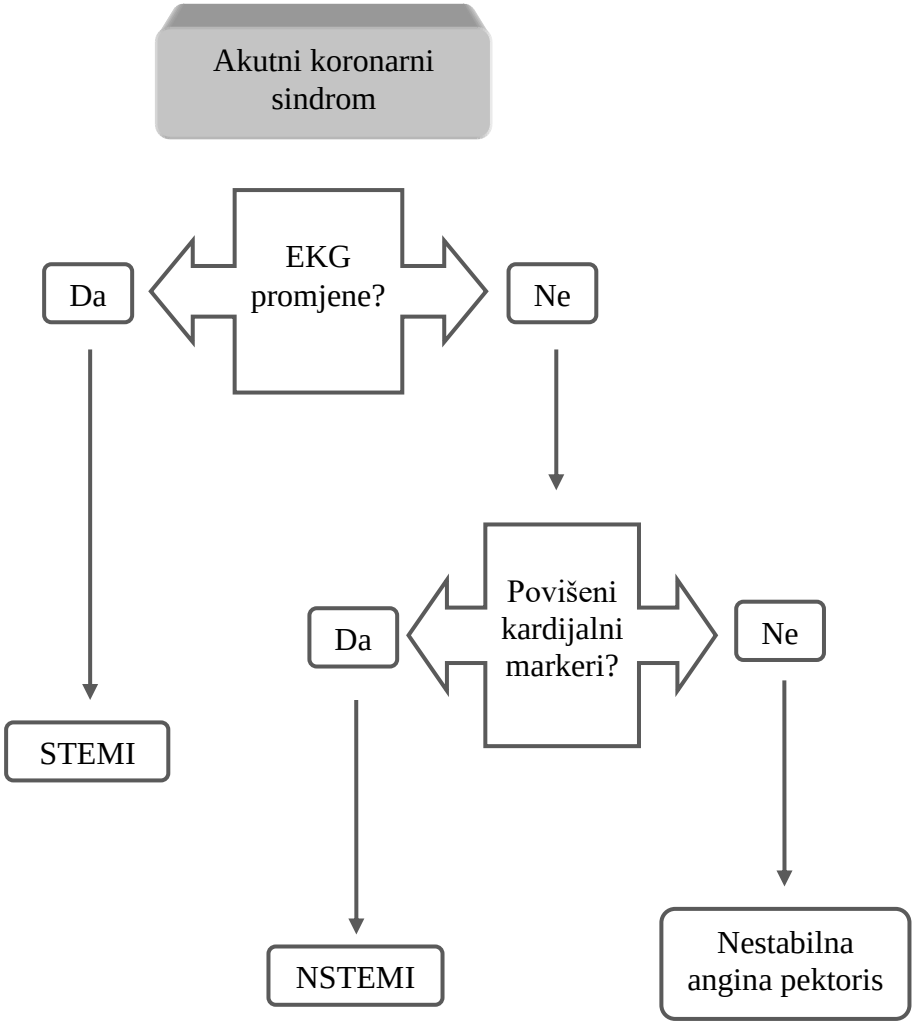
1.2.1.3. Klinička slika

Najčešći simptom u akutnom koronarnom sindromu je stenokardija – kardiogena bol u prsištu. Riječ je o karakterističnom simptomu koji se javlja u predjelu iza prsne kosti, u obliku žarenja, nelagode, pritiska ili mukle boli, u trajanju duljem od 20 minuta. Bol se ponekad može proširiti u vrat, ruke (najčešće lijevo rame i lijeva ruka), može se manifestirati i kao mukla bol u području donje čeljusti ili bol u području epigastrija, sa ili bez širenja u retrosternalno područje. Uz to se mogu javiti simptomi poput jakog znojenja, mučnine, boli u abdomenu, zaduhe i sinkope. Nastup ovakvih poteškoća može biti neposredno potaknut nekim jačim tjelesnim naporom, emocionalnim stresom, ali se često javlja i bez vidljiva povoda. U

manjega broja bolesnika klinička je slika AKS manje tipična i može se manifestirati kao neodređena nelagoda u prsištu, gastroezofagealni refluks ili zaduha koja se pogoršava. Katkad se opisuju opća slabost, mučnina i nevoljkost, što je, bez stenokardijskih tegoba, sasvim netipično i rijetko (Miličić, 2003).

1.2.1.4. Dijagnoza

Uz kliničku sliku (simptome) koja se utvrđuje pri fizikalnom pregledu, ključni dijagnostički postupak u pacijenata sa suspektnim akutnim koronarnim sindromom je snimanje EKG-a u mirovanju. Karakteristične EKG promjene koje se mogu uočiti su promjene ST-segmenta (elevacija ili depresija) i T-vala (negativizacija ili povišenje). Budući da je riječ o stanju najvišeg stupnja hitnosti, nakon analize EKG-a potrebno je postaviti radnu dijagnozu, bez čekanja na laboratorijske pokazatelje nekroze miokarda. Od biokemijskih markera nekroze miokarda najvažniji su kardijalni troponin T, troponin I te manje specifična i osjetljiva kreatin kinaza (CK) i njezin izoenzim MB (CK-MB). Slika 1.1. prikazuje pojednostavljeni dijagnostički algoritam za bolesnike koji se primaju u bolnicu sa suspektnim AKS. Često se uočava i povišena razina nespecifičnog upalnog pokazatelja, C - reaktivnog proteina (CRP), kao odraz upalne aktivnosti u nestabilnim plakovima. Od ostalih dijagnostičkih postupaka, uz ultrazvuk srca, koriste se i radiografske metode, poput koronarografije, kada je potrebno (Achar i sur., 2005).



Slika 1.1. Dijagnostički algoritam za bolesnike sa sumnjom na AKS

1.2.1.5. Terapija akutnog koronarnog sindroma

U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom razlikujemo ranu, akutnu fazu liječenja i kasnu, kroničnu fazu liječenja. Cilj liječenja u kroničnoj fazi AKS je stabilizacija i kontroliranje koronarne bolesti srca, ublažavanje simptoma, sprječavanje iznenadnog srčanog aresta, produljenje života i dugotrajna sekundarna prevencija. Mjere farmakološkog i nefarmakološkog liječenja predstavljaju temelj uspješne sekundarne prevencije.

Optimalno bi bilo već od prvog liječničkog kontakta započeti sa kardioprotektivnom terapijom, i to najprije antiagregacijskim lijekovima – acetilsalicilnom kiselinom (ASK) i ADP (P2Y12) blokatorima. Početna doza zasićenja ASK, koju treba sažvakati radi što brže apsorpcije, iznosi 150 do 300 mg. Nakon toga nastavlja se s dozom održavanja od 75-100 mg dnevno (www.halmed.hr). U studiji ISIS-2, primjenom ASK postignuta je relativna redukcija smrtnosti za 22% u bolesnika sa STEMI u odnosu na placebo (Baigent i sur., 1998). ASK se daje u sklopu dvojne antiagregacijske terapije zajedno s ADP (P2Y12) blokatorima. Od ADP blokatora u praksi se najčešće upotrebljavaju klopidogrel i tikagrelor. Liječenje klopidogrelom treba započeti s jednokratnom udarnom dozom od 300 mg, a nastaviti s dozom održavanja od 75 mg dnevno, dok liječenje tikagrelorom treba započeti s jednokratnom udarnom dozom od 180 mg te zatim nastaviti s 90 mg dvaput na dan (www.halmed.hr). U studiji PLATO, provedenoj na uzorku od 18 624 pacijenata s AKS, tikagrelor od 90 mg dvaput na dan pokazao je superiornost u sprječavanju mogućih neželjenih kardiovasklularnih ishoda (smrt, infarkt miokarda, moždani udar) u odnosu na klopidogrel od 75 mg dnevno (Wallentin i sur., 2009).
Klopidogrel, kao i tikagrelor, u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom doveli su do 20%-tnog smanjenja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara, u usporedbi s primjenom ASK u visoko- i niskorizičnih bolesnika sa STEMI, nestabilnom anginom pektoris i NSTEMI (Bonaca i sur., 2015; Yusuf i sur., 2001). Navedena se kombinacija preporuča svim bolesnicima s akutnim koronarnim sindromom koji nemaju izražen rizik od krvarenja. Na temelju rezultata studije CURE i PEGASUS-TIMI 54, navedene ADP blokatore trebalo bi davati barem 9-12 mjeseci nakon intervencijskog zahvata, dok se sa ASK nastavlja doživotno (Mehta i sur., 2001, Bonaca i sur., 2015). Raniji prekid dvojne antiagregacijske terapije u bolesnika liječenih perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) povećava rizik od tromboze potpornice, a produljenje na više od godine dana moguće je uz procjenu ishemijskog rizika i rizika od krvarenja. Prednost dvojne terapije nad monoterapijom ASK proizlazi iz znatno nižih stopa mortaliteta i morbiditeta.

Nakon antiagregacijske slijedi primjena antiishemijskih lijekova. Antiishemijski lijekovi za liječenje AKS uključuju nitrate, beta-blokatore, ACE inhibitore te nedihidropiridinske kalcijske i AT-1 antagoniste (Miličić, 2003).

Beta-blokatori nisu samo lijekovi za simptomatsko poboljšanje i smanjivanje zone infarkta, već postoje uvjerljivi dokazi da se njihovom primjenom u bolesnika nakon

preboljenog akutnog infarkta miokrada (AIM) može postići znatno smanjenje mortaliteta i ponovnog infarkta te dugoročno poboljšati preživljavanje i funkcionalna sposobnost (Freemantle i sur., 1999). Studije pokazuju da je dugoročno uzimanje beta-blokatora nakon preboljelog infarkata miokarda (IM) povezano s relativnim smanjenjem smrtnosti od 23%. Prema europskim i američkim smjernicama, u svih pacijenata s AKS terapiju bi trebalo započeti unutar prvih 12 sati (https://www.nice.org.uk/guidance, http://circ.ahajournals.org/).

Prema postojeći smjernicama, svi bolesnici s akutnim infarktom miokarda, trebali bi, ako ne postoje kontraindikacije, primati ACE inhibitor (https://www.nice.org.uk/guidance). Kod hemodinamski stabilnih pacijenta, ACE inhibitor trebalo bi uključiti u terapiju unutar prva 24 sata. Doza se treba postepeno titrirati, kao i za beta-blokatore, do postizanja preporučene ciljne doze za pojedini ACE inhibitor. Rezultati najnovije studije HOPE, odnosno studije EUROPA, ukazuju na činjenicu da dugotrajno uzimanje ovih lijekova vodi u dugoročno povoljne rezultate, u vidu smanjenja sveukupne smrtnosti i ponovnog infarkta (, The EUROPA investigators, 2003; The HOPE investigators, 2000).

Pored navedenih lijekova, u pacijenata s AKS indicirano je, što je prije moguće, započeti sa tzv. intenzivnom statinskom terapijom, odnosno primjenom visokopotentnih statina u visokim dozama.

Kada je riječ o snižavanju aterogenog LDL kolesterola, među hipolipemicima statini su lijekovi prvog izbora. Brojne su kliničke studije pokazale da je snižavanje LDL kolesterola razmjerno smanjenju broja kardiovaskularnih incidenata i poboljšanju kliničkih ishoda (Wiviott i sur., 2006). No, nizom je studija pokazano da, unatoč jednakom učinku na serumske lipide, primjenu statina prati značajno brže smanjenje kardiovaskularnog rizika u odnosu na nestatinske hipolipemike (niacin, fibrati, ezetimib) (Liao, 2005). Pretpostavlja se da statini postižu dodatan učinak na smanjenje broja kardiovaskularnih incidenata nizom specifičnih, nelipidnih, pleiotropnih učinaka, koji su posebno važni u patogenezi AKS. Pleiotropni učinci odnose se na smanjenje endotelne disfunkcije, stabilizaciju plaka, smanjivanje trombogeneze i inhibiciju upalnog odgovora. Jedan od najboljih kliničkih pokazatelja protuupalnog djelovanja statina su promjene serumskih razina hs-CRP-a (od engl. *high sensitivity*). Statinske studije (MIRACL i PROVE-IT) provedene u bolesnika s AKS-om pokazuju da visokodoziran atorvastatin (80 mg/dan) primijenjen tijekom prvih 96 sati od nastanka AKS-a postiže značajnije sniženje hs-CRP-a u odnosu prema primjeni standardne doze statina (pravastatin 40 mg/dan) ili placeba, uz istodobno značajno veće smanjenje

neželjenih kliničkih ishoda (Kinlay i sur., 2004; Cannon i sur., 2004). Studija REVERSAL pokazuje regresiju aterosklerotskih plakova u bolesnika liječenih 80 mg dozom atorvastatina te njihovu istodobnu progresiju u bolesnika liječenih pravastatinom u dozi od 40 mg (Nissen i sur., 2004). Na temelju ovih podataka dolazimo do zaključka da su pleiotropni učinci povezani s dozom statina (viša doza - jači pleiotropni učinak), da su naglašeniji u početnim fazama liječenja (akutni učinak statina) i da nisu u isključivom odnosu sa sniženjem LDL-kolesterola (mogu biti izraženi i u bolesnika s normalnim vrijednostima lipida). Ova opažanja opravdavaju primjenu visokodoziranih statina u bolesnika s AKS-om (Fabijanić, 2010).

Prema AHA/ACC, NICE i smjernicama Europskog kardiološkog društva, navedena terapija trebala bi biti standardni pristup u liječenju pacijenata s akutnim koronarnim sindromom (https://www.nice.org.uk/guidance, http://circ.ahajournals.org/, http://escardio.org/).

1.2.2. Terapijski problemi u akutnom koronarnom sindromu

Pacijenti s bolestima cirkulacijskog (kardiovaskularnog) sustava, koje u najvećem broju slučajeva karakterizira kroničan tijek i velik broj komorbiditeta, imaju u terapiji velik broj istovremeno propisanih lijekova (politerapija ili polifarmacija). Ne postoji konsenzus o broju lijekova koji definiraju politerapiju, ali brojne studije navode da je politerapija istovremeno korištenje najmanje 4 lijeka (Oliveira i sur., 2015). Iako farmakoterapija kardiovaskularnih bolesti učinkovito sprječava pojavu MACE-a (prema engl. *Major Adverse Cardiac Events*), pacijenti koji uzimaju velik broj lijekova imaju povećan rizik od pojave terapijskih problema, čime se mogu narušiti pozitivni ishodi liječenja. Kako bi se reducirao mortalitet i morbiditet i postigla optimalna zdravstvena skrb u ove visokorizične skupine bolesnika, vrlo je bitno da se ljekarnici, kao ravnopravni članovi multidisciplinarnog zdravstvenog tima, aktivno uključe u identifikaciju i rješavanje terapijskih problema.

U nedavno provedenoj studiji o incidenciji i prevalenciji terapijskih problema u pacijentima s kardiovaskularnim bolestima, najčešće dijagnoze bile su arterijska hipertenzija, akutni koronarni sindrom, srčano zatajenje i cerebrovaskularni incident (Abraham, 2013). Studija je uključivala 80 pacijenata prosječne životne dobi 59,3 godina, kojima je u razdoblju

od 8 mjeseci propisano u prosjeku 9,595 lijekova. Pronađen je velik broj terapijskih problema koji se vežu uz primjenu antihipertenziva, antikoagulansa, antiagregacijskih lijekova, hipolipemika i antiulkusika. Ustanovljeno je da su interakcije lijek - lijek (46,19%), duplikacija terapije (11,17%) i preniska doza lijeka (10,41%) najčešći terapijski problemi. U skupini pacijenta sa AKS, najčešće identificirani terapijski problemi bili su interakcije lijekova (57,75%), previsoka doza (11,27%) i duplikacija terapije (8,45%).

U istraživanju provedenom na 44 hospitalizirana pacijenta koji boluju od kardiovaskularnih bolesti pronađena su sveukupno 53 terapijska problema. Najčešći identificirani terapijski problem bila je interakcija lijek – lijek (49,05%) (Shareef i sur., 2014). Drugi po učestalosti terapijski problem je bila nuspojava na lijek (18,86%), zatim slijedi preniska doza lijeka (13,20%) i potreba za uvođenjem dodatne terapije zbog neliječenog stanja (9,43%). Incidencija terapijskih problema među pacijentima životne dobi 41 – 60 godina bila je visoka (55,35%), a pacijenti koji su konkomitantno primali 6 – 10 lijekova imali su više terapijskih problema (52,30%) od onih sa manje lijekova u terapiji.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Prema izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2013. godine, kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti s 48,7% udjela u ukupnom mortalitetu. Kao najčešća dijagnostička podskupina u ukupnom mortalitetu navodi se ishemijska bolest srca s udjelom od 43,7%. S obzirom na visoku prevalenciju ishemijske bolesti srca u Republici Hrvatskoj te posljedičnu primjenu velikog broja lijekova, povećan je rizik od pojave terapijskih problema u ovoj skupini bolesnika. Terapijski problemi mogu imati ozbiljne kliničke posljedice za pacijenta te narušiti željene terapijske ishode. Dodatno, terapijski problemi predstavljaju veliki financijski trošak za cjelokupan zdravstveni sustav. Kako bi to spriječili, ljekarnici se trebaju aktivno uključiti u identifikaciju, rješavanje i prevenciju terapijskih problema.

Stoga je cilj ovog istraživanja bio identificirati terapijske probleme i odrediti njihovu učestalost u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tijekom hospitalizacije.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Provedeno istraživanje bilo je dizajnirano kao presječno i opservacijsko, a provodilo se u razdoblju od 1. rujna 2015. do 1. prosinca 2015. godine na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. Ukupno je bilo uključeno 70 bolesnika primljenih putem hitnog i elektivnog prijema na sljedeće odjele Klinike za unutarnje bolesti: odjel kardiologije, gastroenterologije, endokrinologije, pulmologije i nefrologije.

Kriteriji koje su ispitanici trebali ispuniti bili su prisustvo akutnog koronarnog sindroma u osnovnoj dijagnozi ili komorbiditetima, jedan ili više receptnih lijekova namijenjenih liječenju kroničnih bolesti prilikom otpusta iz bolnice te potpisan Informirani pristanak (Prilog 1) za sudjelovanje u istraživanju. Podaci su prikupljani razgovorom s ispitanicima, iz medicinske dokumentacije, temperaturne liste te prema potrebi od nadležnog liječnika obiteljske medicine ili člana rodbine/skrbnika. Obrazac prikupljanja podataka nalazi se u prilogu 2. Za procjenu suradljivosti bolesnika korištena Morisky skala za mjerenje suradljivosti (Prilog 3). Terapijski problemi otkriveni su uz pomoć alata za identifikaciju i opis terapijskih problema, definiranog od strane Cipolle i suradnika (Prilog 4).

Odobrenje za provedbu ovog istraživanja dobiveno je od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava.

3.2 Obrada podataka i statistička analiza

Obrada podataka izvršena je korištenjem programa Microsoft Office Excel 2010. Demografski i klinički podaci o ispitanicima opisani su metodom deskriptivne statistike. Učestalost TP u istraživanju izražena je brojčanom i postotnom vrijednošću obzirom na ukupan broj propisanih lijekova za cijelu skupinu ispitanika, te brojčanom i postotnom vrijednošću ispitanika s najmanje jednim TP u odnosu na ukupan broj ispitanika.

Učestalost TP (%) = broj TP*100 / ukupan broj lijekova

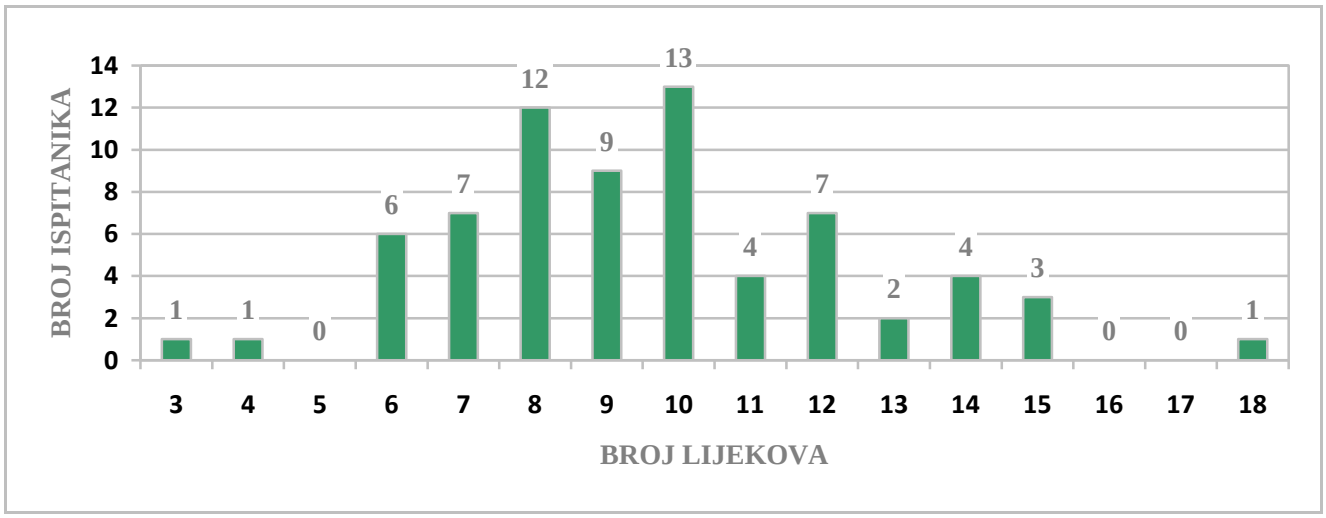
Učestalost TP u ispitanika (%) = broj ispitanika s TP*100 / ukupan broj ispitanika

4. REZULTATI

4.1 Demografski i klinički podaci

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 70 ispitanika (47 muškaraca i 23 žene) s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma i najmanje jednim lijekom prilikom otpusta iz bolnice. Prosječna životna dob bolesnika iznosila je 64,2 ± 11,6 godine (raspon 31 – 91), a u prosjeku su imali 6,8 ± 3,0 dijagnoza (raspon 1 – 18). Demografski i klinički podaci o ispitanicima prikazani su u tablici 4.1.

Na ispitivanom uzorku bila su propisana ukupno 672 lijeka. Ispitanici su u prosjeku koristili 9,6 ± 2,8 lijekova (raspon 3 – 18). Slika 4.1. prikazuje raspodjelu ispitanika prema broju lijekova koje su uzimali tijekom hospitalizacije. Kao što je vidljivo iz slike, najveći broj ispitanika (n = 13) koristio je 10 lijekova, dok je kod 69 ispitanika zabilježena politerapija, odnosno istovremeno korištenje četiri ili više lijekova.



Slika 4.1. Broj lijekova po ispitaniku tijekom hospitalizacije

Tablica 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

		Žene	Muškarci	Ukupno
Broj pacijenata		23	47	70
Raspon godina	31-40	0	2	2
	41-50	3	2	5
	51-60	6	16	22
	61-70	4	17	21
	71-80	6	7	13
	81+	4	3	7
Odjel	Kardiologija	17	32	49
	Gastroenterologija	3	3	6
	Endokrinologija	1	5	6
	Pulmologija	1	4	5
	Nefrologija	2	2	4
Najčešći komorbiditeti	AKS	23	47	70
	Hipertenzija	22	44	66
	Hiperlipoproteinemija	17	32	49
	ŠBT2	5	20	25
	Srčano popuštanje	11	14	25
	Fibrilacija atrija	3	8	11
Broj komorbiditeta	0-5	13	26	39
	6-11	10	19	29
	12-18	1	1	2

Tablica 4.2. prikazuje broj propisanih lijekova prema glavnim skupinama ATK klasifikacije lijekova, izrađene od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (www.who.int). Tri najpropisivanije skupine obuhvaćaju lijekove s učinkom na kardiovaskularni sustav (n=328),

lijekove s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (n=126) i lijekove s učinkom na krv i krvotvorne organe (n=117).

Tablica 4.2. Broj propisanih lijekova tijekom hospitalizacije prema glavnim anatomskim skupinama ATK klasifikacije

GLAVNA ANATOMSKA SKUPINA PREMA ATK KLASIFIKACIJI		**LIJEKOVI TIJEKOM HOSPITALIZACIJE (N=672) % (N)**
A	Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari	126 (18,75%)
B	Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe	117 (17,41%)
C	Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav	328 (48,81%)
G	Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni	7 (1,04%)
H	Sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona	3 (0,45%)
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	16 (2,38%)
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	3 (0,45%)
M	Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav	10 (1,49%)
N	Lijekovi koji djeluju na živčani sustav	49 (7,29%)
R	Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav	12 (1,78%)
S	Lijekovi koji djeluju na osjetila	1 (0,15%)

U tablici 4.3. prikazan je broj bolesnika koji su tijekom hospitalizacije uzimali najmanje jedan lijek iz glavnih anatomskih skupina ATK klasifikacije.

Tablica 4.3. Broj bolesnika koji su tijekom hospitalizacije uzimali lijekove iz glavnih anatomskih skupina ATK klasifikacije

GLAVNA ANATOMSKA SKUPINA PREMA ATK KLASIFIKACIJI		**BROJ BOLESNIKA TIJEKOM HOSPITALIZACIJE (N = 70) % (N)**
A	Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari	51 (72,86%)
B	Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe	64 (91,43%)
C	Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav	69 (98,57%)
G	Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni	9 (12,86%)
H	Sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona	3 (4,29%)
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	14 (20,00%)
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	2 (2,86%)
M	Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav	9 (12,86%)
N	Lijekovi koji djeluju na živčani sustav	30 (42,86%)
R	Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav	6 (8,57%)
S	Lijekovi koji djeluju na osjetila	1 (1,43%)

Budući da je prema ATK klasifikaciji skupina C najpropisivanija skupina lijekova, u tablici 4.4. prikazana je primjena pojedinih terapijskih podskupina unutar ove glavne anatomske skupine. Najzastupljenija podskupina bila je C10 koja obuhvaća lijekove koji modificiraju lipide (hipolipemike), iz koje je najpropisivaniji lijek bio atorvastatin (n = 48). Od lijekova iz ostalih podskupina najkorišteniji su bili kardioselektivni beta blokator bisoprolol (n = 45), inhibitor angiotenzin-konvertaze ramipril (n = 41) te diuretik Henleove petlje furosemid (n = 25).

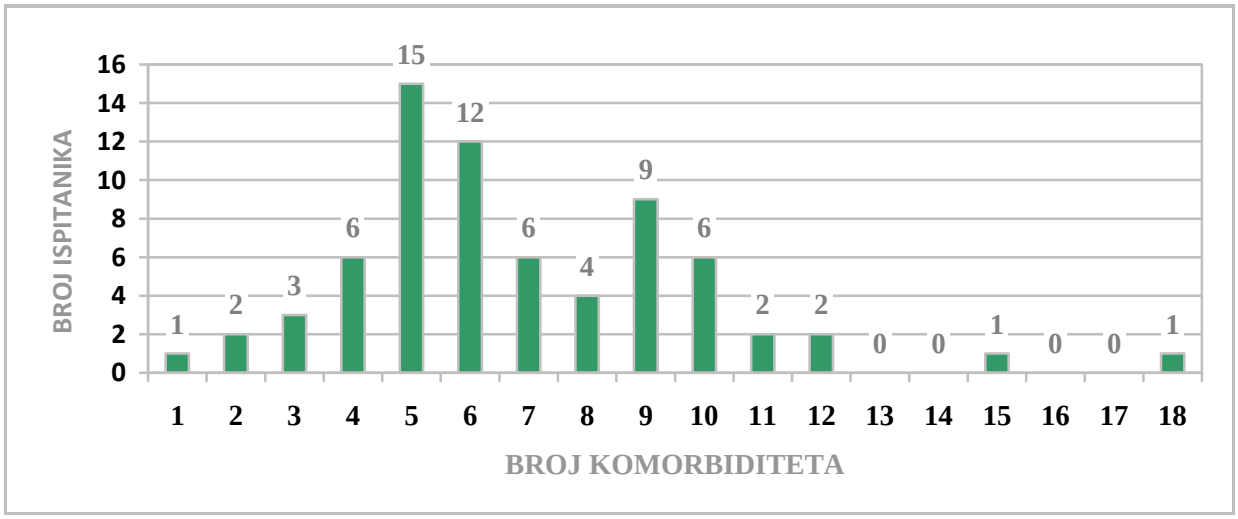
Tablica 4.4. Broj propisanih lijekova pojedinih terapijskih podskupina tijekom hospitalizacije unutar glavne anatomske skupine C

PODSKUPINE TERAPIJSKE SKUPINE „C“		LIJEKOVI TIJEKOM HOSPITALIZACIJE (N = 328) % (N)
C01	Lijekovi koji djeluju na srce	68 (20,73%)
C02	Antihipertenzivi	8 (2,44%)
C03	Diuretici	39 (11,89%)
C07	Blokatori beta adrenergičkih receptora	59 (17,99%)
C08	Blokatori kalcijevih kanala	19 (5,79%)
C09	Lijekovi koji djeluju renin-angiotenzinski sustav	63 (19,21%)
C10	Lijekovi koji modificiraju lipide (hipolipemici)	72 (21,95%)

Komorbiditeti

Na ispitivanom uzorku dijagnosticirano je ukupno 479 komorbiditeta, a određeni su prema 10. Reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) koju izdaje SZO (www.who.int).

Na slici 4.2. vidljiva je raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta, gdje je najveći broj ispitanika (n = 15) imao 5 komorbiditeta.



Slika 4.2. Raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta

U tablici 4.5. prikazani su komorbiditeti u hospitaliziranih bolesnika razvrstani u skupine prema MKB-10.

Tablica 4.5. Komorbiditeti razvrstani u skupine bolesti prema MKB, verzija 10.

MKB-10	**SKUPINA BOLESTI**	**UKUPAN BROJ KOMORBIDITETA (N = 479) % (N)**
A00-B99	Određene infekcijske i parazitske bolesti	1 (0,21%)
C00-D48	Neoplazme	2 (0,42%)
D50-D89	Bolesti krvi i krvotvornih organa te određeni poremećaji imunološkog sustava	4 (0,84%)
E00-E90	Endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti	83 (17,33%)
F00-F99	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	5 (1,04%)
G00-G99	Bolesti živčanog sustava	6 (1,25%)
H00-H59	Bolesti oka i adneksa	2 (0,42%)
I00-I99	Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	208 (43,43%)
J00-J99	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	13 (2,71%)
K00-K93	Bolesti probavnog sustava	38 (7,93%)

L00-L99	Bolesti kože i potkožnog tkiva	2 (0,42%)
M00-M99	Bolesti mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	7 (1,46%)
N00-N99	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	18 (3,76%)
R00-R99	Simptomi, znakovi i abnormalni kliniči i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	5 (1,04%)
S00-T98	Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	5 (1,04%)
Z00-Z99	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni sustav i kontakt s zdravstvenim ustanovama	80 (16,70%)

Najveći broj komorbiditeta pripada skupini bolesti cirkulacijskog sustava, a najčešće su to bili AKS (n = 70), arterijska hipertenzija (n = 66), srčano popuštanje (n = 25) i atrijska fibrilacija (n = 11). U tablici 4.6. prikazana je zastupljenost najčešćih pojedinačnih dijagnoza unutar dijagnoze AKS. Iz skupine endokrinih, nutricijskih i metaboličkih bolesti zabilježeno je 83 komorbiditeta, najčešće hiperlipoproteinemija (n = 49) i ŠBT2 (n = 25). Velik broj komorbiditeta pripada skupini čimbenika s utjecajem na zdravstveni sustav i kontakt s zdravstvenim ustanovama, a najčešće se radilo o provođenju PCI (n = 53) ili operaciji aortnokoronarnog premoštenja (bypass ili CABG) (n = 17).

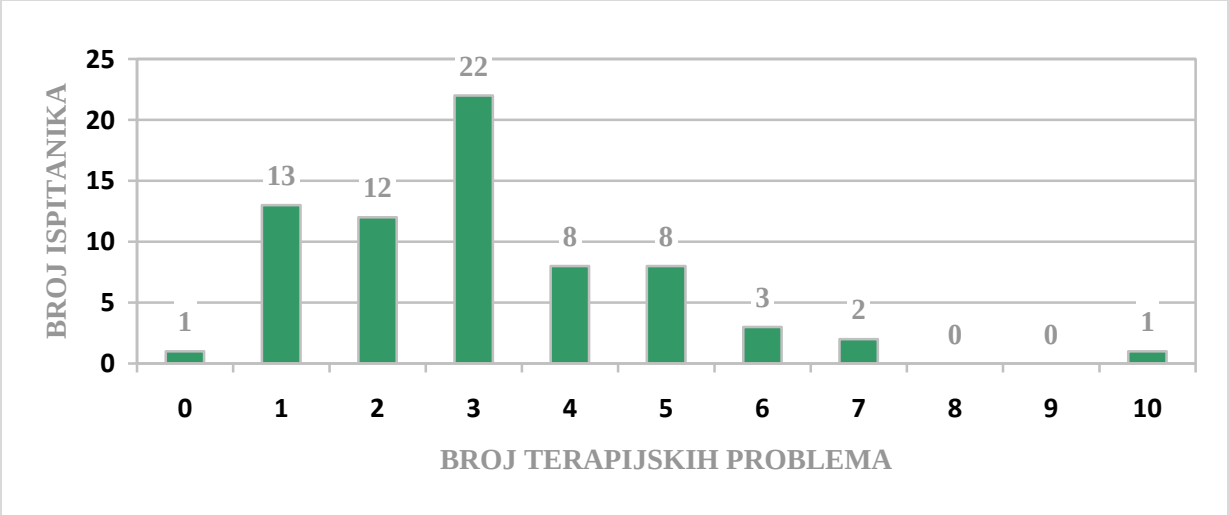
Tablica 4.6. Zastupljenost najčešćih pojedinačnih dijagnoza unutar dijagnoze AKS

POJEDINAČNE DIJAGNOZE UNUTAR AKS	**UKUPAN BROJ DIJAGNOZA AKS (N = 70) N (%)**
Infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI)	32 (45,71%)
Infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI)	18 (25,71%)
Nestabilna angina pektoris	20 (28,57%)

4.2. Terapijski problemi

Ukupan broj terapijskih problema, određen pomoću alata za identifikaciju i opis terapijskih problema, iznosio je 217 (32,3% od svih propisanih lijekova), što predstavlja 3,1 terapijska problema po bolesniku.

Na slici 4.3. prikazana je raspodjela ispitanika prema broju terapijskih problema. Od 70 ispitanika uključenih u istraživanje, njih 69 (98,57%) imalo je barem 1 TP tijekom hospitalizacije. Kao što je vidljivo iz slike, najveći broj ispitanika (n = 22) imao je 3 terapijska problema, dok je 31,43% ispitanika imalo 4 ili više TP. U jednog ispitanika identificirano je čak 10 TP.



Slika 4.3. Broj terapijskih problema po ispitaniku tijekom hospitalizacije

U tablici 4.7. prikazani su TP u hospitaliziranih bolesnika, razrađeni po mogućim uzrocima i razvrstani u sedam osnovnih kategorija.

Tablica 4.7. Vrste terapijskih problema razrađene po mogućim uzrocima u 70 hospitaliziranih bolesnika

Vrsta terapijskog problema	**Mogući uzroci terapijskog problema**	**Broj terapijskih problema**	**Postotak terapijskih problema**
Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)	Nema medicinske indikacije	4	1,8%
	Ovisnost Nefarmakološke mjere prikladnije Duplikacija terapije Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći	5	2,3%
Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)	Neliječeno stanje	3	1,4%
	Potreba za sinergističkim djelovanjem Potreba za prevencijom	29	13,4%
Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)	Neprikladan oblik lijeka Prisutna kontraindikacija Pacijentovo stanje ne reagira na lijek	2	0,9%
	Lijek nije indiciran za to stanje Dostupan je učinkovitiji lijek	9	4,1%

Preniska doza (UČINKOVITOST)	Neučinkovita doza (preniska)	58	26,7%
	Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na prenisku dozu)	1	0,5%
	Prerijetka učestalost primjene lijeka	1	0,5%
	Prekratko trajanje primjene lijeka		
	Neispravno čuvanje lijeka		
	Neodgovarajući put primjene		
	Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)	4	1,8%
Nuspojava lijeka (SIGURNOST)	Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu		
	Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike	4	1,8%
	Interakcija koja nije ovisna o dozi	34	15,7%
	Neodgovarajući put primjene lijeka		
	Alergijska reakcija		
	Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza *i.v.* primjena lijeka)		
Previsoka doza (SIGURNOST)	Previsoka doza	3	1,4%
	Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na previsoku dozu)	5	2,3%
	Prečesta primjena lijeka	3	1,4%
	Predugo trajanje primjene lijeka		
	Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)	28	12,9%

Suradljivost	Lijek nije dostupan Pacijent si ne može priuštiti lijek Pacijent zaboravlja Pacijent ne može progutati /primijeniti lijek Pacijent ne razumije upute Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan	1 12 8 3	0,5% 5,5% 3,7% 1,4%
	Ukupan broj terapijskih problema =	217	

Utvrđeno je najviše TP iz kategorije UČINKOVITOST – preniska doza (n = 64), zatim iz kategorije SIGURNOST – previsoka doza (n = 39) i nuspojava lijeka (n = 38) te iz kategorije INDIKACIJA – potreba za uvođenjem dodatne terapije (n = 32). Ustanovljeno je da su preniska, neučinkovita doza lijeka (26,7%), interakcije neovisne o dozi (15,7%) i potreba za prevencijom (13,4%) najčešći terapijski problemi.

Tablica 4.8. prikazuje najčešće lijekove koji su bili uključeni u nastanak jedne od sedam kategorija terapijskih problema, izuzev lijekova uključenih u nastanak interakcija. Od 70 ispitanika, njih 38 bilo je subdozirano propisanim β-blokatorom, a najčešće se radilo o bisoprololu (n = 34), dok ih je 20 bilo subdozirano ACE inhibitorom ramiprilom. U kategoriji potreba za prevencijom, najčešće je zabilježena potreba za uvođenjem β-blokatora (n = 8), ASK (n = 7) i hipolipemika (n = 6). Furosemid (n = 3), ranitidin (n =3) i blokatori kalcijevih kanala (n =3) identificirani su kao lijekovi koji se mogu zamijeniti učinkovitijim lijekom za istovrsnu indikaciju.

Tablica 4.8. Najčešći lijekovi uključeni u nastanak najčešćih terapijskih problema

Vrsta terapijskog problema	**N (%)**	**Lijek**	**N (%)**
Neučinkovita doza (preniska)	58 (26,2%)	Bisoprolol Nebivolol	34 (58,62%) 3 (5,17%)

		Karvedilol Ramipril	1 (1,72%) 20 (34,48%)
Potreba za prevencijom	29 (13,1%)	β-blokator Acetilsalicilna kiselina Hipolipemik (statin) Antihipertenziv (ACEI) Gastroprotekcija Prevencija bubrežne osteodistrofije	8 (27,59%) 7 (24,14%) 6 (20,69%) 3 (10,34%) 3 (10,34%) 2 (6, 90%)
Dostupan je učinkovitiji lijek	9 (4,1%)	Furosemid Ranitidin Amlodipin Lacidipin	3 (33,33%) 3 (33,33%) 2 (22,22%) 1 (11,11%)

4.2.1. Interakcije lijekova

Ukupno 43 bolesnika tijekom hospitalizacije uzimalo je lijekove koji potencijalno mogu stupiti u klinički značajne interakcije, a ukupan broj svih mogućih interakcija bio je 66, što je uzrokovalo ekvivalentan broj terapijskih problema (tablica 4.9.). U tablici 4.10. prikazano je koliko je ispitanika imalo jednu, dvije, tri ili četiri interakcije, dok je u tablici 4.11. prikazan popis svih interakcija u hospitaliziranih bolesnika. Interakcije su bile identificirane pomoću sustava za pružanje kliničke podrške Lexicomp (http://online.lexi.com/action/home).

Tablica 4.9. Terapijski problemi uzrokovani interakcijama lijek – lijek

Vrsta terapijskog problema	**Mogući uzroci terapijskog problema**	**Broj terapijskih problema**	**Postotak terapijskih problema**
Nuspojava lijeka (SIGURNOST)	Interakcija koja nije ovisna o dozi	34	15,7%
Previsoka doza	Interakcija lijek – lijek	28	12,9%

(SIGURNOST)			
Preniska doza (UČINKOVITOST)	Interakcija lijek – lijek	4	1,8%
	Ukupan broj TP uzrokovan interakcijama lijek – lijek =	66	30,4%

Iz tablice 4.9. vidljivo je da interakcije lijek – lijek, neovisno o kategoriji TP u koju spadaju, zajednički uzrokuju 30,4% svih TP, što ih stavlja na prvo mjesto liste najčešćih TP.

Tablica 4.10. Broj potencijalnih interakcija među lijekovima

BROJ POTENCIJALNIH INTERAKCIJA	**BROJ ISPITANIKA (N = 70) % (N)**
Jedna	27 (38,57%)
Dvije	10 (14,29%)
Tri	5 (7,14%)
Četiri	1 (1,43%)
Ukupno	43 (61,43%)

Prema stupnju kliničke značajnosti zabilježene su interakcije koje nose oznaku X (n = 2), D (n = 5) i C (n = 10). Interakcija ciklosporina s atorvastatinom te ciprofloksacina s duloksetinom nosi oznaku X, što upućuje da je primjena ove kombinacije lijekova kontraindicirana. Interakcije amiodarona s varfarinom, atorvastatinom i ranolazinom, amlodipina sa simvastatinom te varfarina s ASK nose oznaku D, što znači da je nužna intervencija u propisanu terapiju. Sve ostale interakcije imaju C stupanj kliničke značajnosti, koji upozorava na pojačan nadzor bolesnika i intervenciju prema potrebi (http://online.lexi.com/action/home).

Pronađeno je ukupno 14 farmakokinetičkih interakcija, a najveći broj (n = 4) zabilježen je pri kombinaciji varfarina s amiodaronom. Po tri bolesnika uzimala su kombinaciju amlodipina sa simvastatinom i atorvastatina s ranolazinom.

Po jedan bolesnik imao je propisanu kombinaciju amiodarona s atorvastatinom te ASK s takrolimusom.

Od ukupno 50 farmakodinamičkih interakcija, najveći broj (n = 20) zabilježen je pri kombinaciji ACEI/ARB i nadomjestka kalija (kalij citrat). Osam bolesnika primalo je kombinaciju varfarina i ASK. Šest bolesnika uzimalo je nadomjestak kalija u kombinaciji s kalij štedećim diuretikom. U pet bolesnika zabilježena je kombinacija diazepama/klonazepama s tramadolom/fluvoksaminom i kombinacija ACEI ili ARB sa kalij štedećim diuretikom. Po četiri bolesnika u terapiji su imala kombinaciju kombinaciju nekog od antihipertenziva s NSAR. Kombinaciju amiodarona s ranolazinom i metoklopramida s tramadolom uzimao je po jedan bolesnik.

Tablica 4.11. Ukupan broj potencijalnih interakcija u hospitaliziranih bolesnika

VRSTA INTERAKCIJE	BROJ INTERAKCIJA	MOGUĆE POSLJEDICE INTERAKCIJE	STUPANJ KLINIČKE ZNAČAJNOSTI
Klinički značajne farmakokinetičke interakcije lijek – lijek			
Varfarin - amiodaron	4	Povećanje koncentracije varfarina.	D
Amlodipin - simvastatin	3	Povećanje koncentracije simvastatina.	D
Atorvastatin - ranolazin	3	Povećanje koncentracije atorvastatina.	C
Ramipril - digoksin	1	Povećanje koncentracije digoksina.	C
Fenofibrat - fluvastatin	1	Povećanje koncentracije fluvastatina.	C
Ciprofloksacin - duloksetin	1	Povećanje koncentracije duloksetina.	X
Ciklosporin - atorvastatin	1	Povećanje koncentracije atorvastatina.	X
Ostale klinički značajne interakcije lijek – lijek (farmakokinetičke i farmakodinamičke)			
Amiodaron - atorvastatin	1	Povećanje koncentracije atorvastatina.	D
ASK - takrolimus	1	Povećana nefrotoksičnost.	C

Klinički značajne farmakodinamičke interakcije lijek – lijek			
ACEI/ARB – nadomjestak kalija	20	Hiperkalijemija.	C
Varfarin - ASK	8	Povećan rizik krvaranja u GIT.	D
Kalij štedeći diuretik – nadomjestak kalija	6	Hiperkalijemija.	C
Diazepam/klonazepam – tramadol/fluvoksamin	5	Depresija središnjeg živčanog sustava.	C
ACEI/ARB – kalij štedeći diuretk	5	Hiperkalijemija.	C
Antihipertenzivi - NSAR	4	Reduciran učinak antihipertenziva.	C
Metoklopramid - tramadol	1	Povećan rizik epileptičkih napadaja i depresija središnjeg živčanog sustava.	C
Amiodaron - ranolazin	1	Prolongacija QT intervala i rizik od supraventrikularnih tahiaritmija.	D
Ukupno	66		

ACEI – inhibitor angiotenzin-konvertaze; ARB – antagonist AT1 receptora;NSAR – nesteroidni antireumatik

5. RASPRAVA

5.1. Demografski i klinički podaci

Od ukupno 70 bolesnika obuhvaćenih istraživanjem 67% su bile osobe muškog spola, dok je osoba ženskog spola bilo 33%. Takvi podaci nisi u skladu s podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2011. godine, prema kojima u Republici Hrvatskoj od kardiovaskularnih bolesti boluje 42,4% muškaraca i 57,6% žena (www.hzjz.hr).

Najveći broj ispitanika (98,57%) dobivao je lijek s djelovanjem na kardiovaskularni sustav, a od ukupnog broja svih propisanih lijekova, ovi su lijekovi činili 48,81%. Prema Izvješću o ukupnoj potrošnji lijekova u 2014. godini prvo mjesto uvjerljivo drži skupina C s 375,08 DDD/1000/dan (www.halmed.hr). Gledajući izvješće HALMED-a o potrošnji lijekova po terapijskim skupinama ATK klasifikacije, na prvom mjestu su lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (C09), dok su u provedenom istraživanju oni zauzimali treće mjesto. Rezultati provedene studije pokazali su da je najpropisivanija skupina bila C10 – lijekovi koji modificiraju lipide (hipolipemici), iz koje je najpropisivaniji lijek bio atorvastatin (n = 48), koji se nalazio na 5. mjestu među prvih 30 lijekova u izvanbolničkoj potrošnji 2014. godine, izraženo u DDD/1000/dan, (www.halmed.hr). Nakon atorvastatina su po učestalosti propisivanja uslijedili bisoprolol (n = 45), ramipril (n = 41) te furosemid (n = 25). Rezultati dobiveni našim istraživanjem nisu u skladu s podacima HALMED-ovog izvješća gdje je najpropisivaniji lijek bila acetilsalicilna kiselina, nakon koje se smjestio ramipril na drugom mjestu, furosemid na šestom, a bisoprolol na petnaestom mjestu (www.halmed.hr). Ovakva nepodudarnost rezultata našeg istraživanja i HALMED-ovog izvješća odraz je manjeg uzorka na kojem je naše istraživanje provedeno i koji svakako nije bio dostatan za uočavanje trendova potrošnje lijekova u hrvatskoj populaciji.

Komorbiditeti

Najviše ispitanih bolesnika imalo je komorbiditet iz skupine bolesti cirkulacijskog sustava; najčešće je to bio AKS s ukupno 33,49% svih bolesti ove skupine. Navedeni rezultati su u skladu s izvješćem Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, prema kojem su vodeće dijagnostičke podskupine kardiovaskularnih bolesti u bolničkom zbrinjavanju ishemijske bolesti srca s udjelom od 26,5% i ostali oblici srčane bolesti s udjelom od 26,3%.
Druga najzastupljenija skupina MKB-10, s ukupno 17,33% svih komorbiditeta, bila je skupina E, koja obuhvaća endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti, među kojima su najčešće dijagnoze bile hiperlipoproteinemija i ŠBT2. Prema podacima iz Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću, u Republici Hrvatskoj u 2014. godini registrirano je 254 296 punoljetnih osoba s dijagnozom šećerne bolesti, među kojima je njih 76,58% imalo dijagnozu šećerne bolesti tipa 2 (www.hzjz.hr). Rezultat naše studije nije u skladu s podacima o sveukupnoj prevalenciji ŠBT2 u Hrvatskoj, koja se u punoljetnih osoba procjenjuje na 6,97% (Ivanković i Poljičanin, 2016). Ovakva nepodudarnost odraz je manjeg uzorka na kojem je naše istraživanje provedeno kao i činjenice da smo u istraživanje uključili pacijente sa dijagnozom AKS, a iz literaturnih podataka i kliničke prakse poznato je da su kardiovaskularne bolesti najčešće makrovaskularne komplikacije ŠBT2, i da vrlo često dolaze zajedno (Fowler, 2008). Treću skupinu po zastupljenosti činili su čimbenici s utjecajem na zdravstveni sustav i kontakt s zdravstvenim ustanovama, a najčešće se radilo o reperfuzijskom liječenju primjenom PCI, što je u suglasju s podacima iz američkog nacionalnog registra AMI koji ukazuju na trend porasta učestalosti perkutanih koronarnih intervencija u bolesnika sa STEMI i nestabilnom anginom pektoris (Ivanuša, 2008).

5.2. Terapijski problemi

Cilj provedenog istraživanja bio je usmjeren na identifikaciju i određivanje učestalosti terapijskih problema u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tijekom hospitalizacije, korištenjem sedam osnovnih kategorija terapijskih problema definiranih od strane Cipolle i suradnika. Korištenjem ovog alata za identifikaciju i opis terapijskih problema, otkriveno je sveukupno 217 terapijskih problema, odnosno 32,3% svih propisanih lijekova bilo je uključeno u nastanak TP. U studiji provedenoj na uzorku od 142 pacijenta starije životne dobi

koji su kao primarnu dijagnozu najčešće imali bolest iz skupine kardiovaskularnih bolesti, otkriveno je ukupno 287 potencijalnih TP, odnosno 20,11% svih propisanih lijekova bilo je uključeno u nastanak TP (Bain i sur., 2006). Ova bi se razlika mogla objasniti različitim proučavanim uzorkom; naime, u našu su studiju bilo je uključeno 70 bolesnika s prosječno 6,8 ± 3,0 komorbiditeta i ukupno 672 propisana lijeka, dok su Bain i suradnici u navedenu studiju uključili 142 bolesnika s prosječno 2.4 ± 1.4 komorbiditeta i ukupno 1427 propisanih lijekova.

Prema rezultatima dobivenim u našoj studiji, broj terapijskih problema po bolesniku bio je 3,1, dok je 98,57% bolesnika imalo je barem 1 TP tijekom hospitalizacije, stoga se može zaključiti da je učestalost TP vrlo visoka. Dobiveni postotak znatno je veći od onog kojeg su Movva i suradnici dobili svojim istraživanjem u kojem je nakon šestomjesečnog razdoblja identificirano 416 TP u 189 hospitaliziranih bolesnika sa dijagnozom kardiovaskularne bolesti (Movva i sur., 2015). Prosječan broj terapijskih problema po bolesniku iznosio je 2,2, dok je 130 bolesnika, tj. njih 68,78% imalo barem 1 TP tijekom hospitalizacije.

Rezultati našeg istraživanja velikim se dijelom podudaraju s rezultatima studije koja je u razdoblju od 4 godine pratila ukupno 22 694 pacijenata uvrštenih u bazu podataka zdravstvenog osiguranja, i u kojih su ljekarnici identificirali i riješili 88 556 terapijskih problema (Cipolle i sur., 2012). Prosječan broj terapijskih problema po pacijentu iznosio je četiri, a 85% svih pacijenata imalo je 1 ili više terapijskih problema tijekom skrbi, dok je u našem istraživanju broj terapijskih problema po pacijentu iznosio 3,1, a 98,57% pacijenata imalo je barem 1 TP tijekom hospitalizacije. Dodatno, u spomenutom je istraživanju 27% pacijenata imalo 5 ili više TP, a njih 10% čak 10 ili više TP. Rezultati našeg istraživanju ukazuju na nešto manji postotak pacijenata u kojih je identificirano 5 ili više TP (20%), dok je samo jedan pacijent imao 10 TP. Slično kao i u našem istraživanju, najčešće identificirani terapijski problemi bili su potreba za uvođenjem nove terapije u svrhu prevencije ili liječenja određenog medicinskog stanja (34%) te preniska, neučinkovita doza lijeka (23%). S obzirom na višestruko veći uzorak na kojem je provedeno spomenuto istraživanje te dulje razdoblje istraživanja i činjenicu da je riječ o pacijentima Sjedinjenih Američkih Država, s tržištem lijekova različitim od europskog, bilo je i za očekivati da ćemo uočiti neke manje razlike u rezultatima.

Abraham je u svom prospektivnom istraživanju provedenom na odjelu opće medicine i kardiologije u privatnoj bolnici u Coimbatoreu također pratio incidenciju terapijskih problema u bolesnika koji su primali lijekove s učinkom na kardiovaskularni sustav (Abraham, 2013). Na ukupno 80 uključenih hospitaliziranih bolesnika, kojima je bio propisan ukupno 1051 lijek, identificirana su 394 TP (37, 49% od svih propisanih lijekova). Najviše zabilježenih TP, njih 182, činile su interakcije lijek – lijek. Iz kategorije SIGURNOST – previsoka doza zabilježeno je 68 TP, a 44 TP identificirana su iz kategorije INDIKACIJA – nepotrebna terapija – duplikacija terapije. Ovakva opažanja razlikuju se od naših. U našem istraživanju ustanovljeno je 58 TP preniske, neučinkovite doza lijeka (26,7%), 34 interakcije neovisne o dozi (15,7%) te 29 TP koji se kategoriziraju kao potreba za prevencijom (13,4%). Nadalje, rezultati studije provedene na 112 hospitaliziranih indijskih bolesnika smještenih na odjelu kardiologije pronašli su 53 TP na 44 bolesnika (Shareef i sur., 2014). Sukladno rezultatima našeg istraživanja najčešće identificirani TP bili su interakcije lijek – lijek (49,05%). TP iz kategorije SIGURNOST – nuspojava lijeka činili su 18,86% svih TP, a oni iz kategorije INDIKACIJA – potreba za uvođenjem dodatne terapije 9,43%.

Izuzevši lijekove uključene u nastanak interakcija lijek – lijek, o kojima ćemo nešto više reći u sljedećem poglavlju, u istraživanju je uočeno nekoliko lijekova koji su najčešće uzrokovali različite terapijske probleme. Velik broj TP uključivao je β-blokatore, antihipertenzive, antiagregacijske lijekove, hipolipemike, a nešto manje gastroprotektivne lijekove te diuretike. Dobiveno je u skladu s rezultatima prethodno provedene studije u kojoj je pronađeno najviše TP među lijekovima iz skupine antihipertenziva, antikoagulansa, antiagregacijskih lijekova, hipolipemika i antiulkusika (Abraham, 2013).
Nadalje, utvrđeno je da je 38 bolesnika bilo subdozirano propisanim β-blokatorima (bisoprolol, nebivolol, karvedilol). Najčešće je bio propisan bisoprolol u dozi 1,25 mg ili 2,5 mg, što je doza koja se koristi za terapiju stabilnog kroničnog zatajenja srca, i to u fazi titracije doze (www.halmed.hr). Bolesnici koji su dobivali ove doze lijekova nisu imali kronično srčano zatajenje, nego preboljeli infarkt miokarda. Literaturni podaci o optimalnoj dozi β-blokatora u postinfarktom periodu definirani su za propranolol (40 mg 4 x dnevno prvih 2-3 dana, zatim 80 mg 2x dnevno; s liječenjem započeti 5.-21. dan nakon infarkta miokarda), atenolol (100 mg dnevno, nakon rane intervencije s kojom se započinje u prvih 12 sati poslije infarkta miokarda) i metoprolol (200 mg dnevno u podijeljenim dozama, nakon rane intervencije s kojom se započinje u prvih 12 sati poslije infarkta miokarda), koji su ujedno i lijekovi izbora u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda. Usprkos dostupnim

dokazima, pacijentima je bio propisan bisoprolol u suboptimalnoj dozi što je moglo rezultirati nepovoljnim ishodima liječenja. Dvadeset bolesnika bilo je subdozirano propisanim ACE inhibitorom ramiprilom. Korištene su doze od 1,25 mg, dok je preporučena doza za sekundarnu prevenciju akutnog infarkta miokarda 2,5 mg dvaput dnevno, što se postepeno povećava do maksimalnih 5 mg dva puta dnevno (www.halmed.hr). Rezultati AIRE studije u postinfarktnih bolesnika, gdje je u terapiju u razdoblju od 3 do 10 dana nakon početka akutnoga infarkta miokarda uveden ramipril, u dozi od 2,5 mg ili 5 mg dva puta dnevno te nastavljen tijekom više godina, pokazali su znatno smanjenje (17%) sveukupne smrtnosti tijekom 15 mjeseci praćenja (Hall i sur., 1991).

U našoj je studiji kod 29 bolesnika zabilježena potreba za sekundarnom prevencijom AKS, što predstavlja 13,4% svih TP. Lijekovi najčešće izostavljeni iz terapije bili su β-blokatori (n = 8), acetilsalicilna kiselina (n = 7) i hipolipemici (n = 6). Prema istraživanju Ashokbhai i suradnika, provedenom u 100 kardiovaskularnih bolesnika u razdoblju od 3 mjeseca, 23% svih TP bilo je iz kategorije INDIKACIJA – potreba za uvođenjem dodatne terapije (Ashokbhai i sur., 2015). Iako su rezultati navedenog istraživanja usporedivi s rezultatima dobivenim našim istraživanjem, bilo je i za očekivati da ćemo uočiti povećan broj TP iz navedene kategorije u njihovom istraživanju, s obzirom na veći uzorak na kojem je istraživanje provedeno te znatno veći prosječan broj propisanih lijekova (15,3) u odnosu na naše istraživanje (9,6).

Furosemid, blokatori kalcijevih kanala i ranitidin identificirani su kao lijekovi koji se mogu zamijeniti učinkovitijim lijekom za istovrsnu indikaciju. Kod tri bolesnika otkrili smo da je kao prva linija u terapiji hipertenzije bio propisan diuretik Henleove petlje furosemid. Prema NICE smjernicama, prva linija farmakoterapije arterijske hipertenzije uključuje upotrebu ACEI ili ARB, dok je upotreba diuretika indicirana jedino ukoliko upotrebom ACEI, ARB ili blokatora Ca^{2+}- kanala nije postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti te uslijed edematoznih stanja kod bolesti srca, bubrega i jetre (www.nice.org.uk). Utvrđeno je da je kod tri bolesnika u postinfarktnom periodu bio propisan blokator Ca^{2+}- kanala kao lijek izbora za terapiju hipertenzije. S obzirom na rezultate studija SAVE, TRACE i AIRE, koji govore u prilog dugotrajnom uzimanju ACEI i njihovom pozitivnom učinku na smanjenje sveukupne smrtnosti i ponovnog infarkta, zaključili smo kako bi oni trebali biti lijek izbora kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda (Kober i sur., 1995; Pfeffer i sur., 1992; Hall i sur., 1991). Nadalje, utvrđena su tri slučaja propisivanja antagonista H2 receptora ranitidina kao dugotrajne gastroprotekcije u bolesnika na doživotnoj terapiji AKS. Temeljem rezultata istraživanja Mo i suradnika, koji su pokazali superiornost inhibitora protonske pumpe u

prevenciji ulceracija i krvarenja iz gastrointestinalnog trakta u odnosu na H2 antagoniste, zaključili smo da je za dugotrajno liječenje i prevenciju gastroduodenalnih ulceracija prikladnija upotreba inhibitora protonske pumpe (Mo i sur., 2015).

5.2.1. Interakcije lijekova

U našem je istraživanju otkriveno da je tijekom hospitalizacije 61,43% bolesnika uzimalo kombinacije lijekova koje mogu uzrokovati klinički značajne interakcije, što je nešto manja vrijednost od vrijednosti definiranih u literaturnim podacima. U nedavno provedenoj studiji pronađena je pojavnost klinički značajnih interakcija u 292 od 350 bolesnika uključenih u studiju (83,42%) (Patel i sur., 2014). Nadalje, u istraživanju provedenom u tri javne ljekarne u Hrvatskoj, pojavnost interakcija na 265 bolesnika starije životne dobi iznosila je 90,6% (Bačić-Vrca i sur., 2010). Nekoliko je drugih studija koje govore u prilog našem istraživanju, a prema kojima pacijenti koji boluju od kardiovaskularnih bolesti imaju veći rizik za nastanak potencijalno klinički značajnih interakcija lijek – lijek, što je najčešće posljedica velikog broja komorbititeta i složenosti farmakoterapije (Murtaza i sur., 2015; Ismail i sur., 2012). Primjerice, u nedavno provedenom istraživanju na uzorku od 3043 bolesnika smještenih na odjelu kardiologije, proučavane su potencijalno klinički značajne interakcije lijek – lijek (Murtaza i sur., 2015). Rezultati navedenog istraživanja ukazuju na povezanost incidencije potencijalnih lijek – lijek interakcija s polifarmacijom i starijom životnom dobi. Dodatno, u studiji Ismail i sur., koja je obuhvatila 400 hospitaliziranih bolesnika koji boluju od kardiovaskularnih bolesti, također je utvrđeno da starija životna dob te velik broj komorbiditeta, praćen velikim brojem lijekova u terapiji, doprinose pojavnosti potencijalnih lijek – lijek interakcija (Ismail i sur., 2012).

Naša studija pokazala je da interakcije lijek – lijek, neovisno o kategoriji TP u koju su uvrštene, ukupno uzrokuju 30,4% svih TP, što ih čini najčešćim TP među hospitaliziranim bolesnicima. Dobiveni rezultati slični su rezultatima studije provedene na 108 bolesnika hospitaliziranih uslijed moždanog udara, u kojoj je pojavnost interakcija iznosila 25,0% (Celin i sur., 2012). Najpropisivanije skupine lijekova bile su antiagregacijski lijekovi, statini, antihipertenzivi, oralni hipoglikemici i niskomolekularni heparini. Nadalje, istraživanjem provedenim na kardiovaskularnim pacijentima u Justice “KS Hegde“ bolnici u Indiji

otkriveno je da interakcije lijek – lijek uzrokuju 49,05% TP, što ih čini najčešće identificiranim TP (Shareef i sur., 2014).

Pojavnost lijek-lijek interakcija identificirana našim istraživanjem prividno je veća od pojavnosti stvarnih interakcija koje bi mogle rezultirati smanjenjem koncentracije lijeka i samim time njegovim manjkom učinkovitosti, povećanjem koncentracije lijeka i posljedičnom toksičnošću ili nuspojavom. Sukladno rezultatima našeg istraživanja, gore navedene studije koje su proučavale pojavnost interakcija definirale su potencijalne interakcije te je samim time i pronađena prevalencija bila visoka.

U našem istraživanju najčešće zabilježena interakcija bila je kombinacija ACEI/ARB ili kalij štedećih diuretika s nadomjeskom kalija (39,39%), koja za posljedicu može imati značajno povišenje serumske razine kalija. Dobiveno je u skladu s rezultatima istraživanja provedenog u KBC Osijek (Matanović Mimica, 2011), u kojem se najveći broj interakcija odnosio na kombinacije lijekova koje mogu izazvati hiperkalijemiju (28,28%).
Otkriven je velik broj interakcija između varfarina i acetilsalicilne kiseline (12,12%) koje mogu rezultirati povećanim rizikom od krvarenja, posebice u gastrointestinalnom traktu, te varfarina s amiodaronom (6,06%). Inhibicijom CYP2C9, amiodaron reducira metabolizam S-(-)-enantiomera varfarina u jetri, čime povećava njegovu serumsku koncentraciju te rizik od krvarenja i hipoprotrombinemije.
Po jedan ispitanik uzimao je kombinaciju amiodarona s ranolazinom (1,52%) ili atorvastatinom (1,52%). S obzirom da je iz literaturnih podataka i kliničke prakse poznato da amiodaron ima visok potencijal stupanja u brojne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije (Viorel i sur., 2011), dobiveni rezultati su u skladu s očekivanim.
Od ostalih značajnijih interakcija u jednog bolesnika utvrđena je interakcija ciklosporina s atorvastatinom. Ciklosporin inhibicijom CYP3A4 enzima dovodi do povećanja serumske koncentracije atorvastatina, a samim time i do povećanog rizika od rabdomiolize i akutnog zatajenja bubrega. Također, otkrivena je interakcija ciprofloksacina s duloksetinom. Ciprofloksacin kao snažan inhibitor CYP1A2 enzima može dovesti do povećanja serumske koncentracije duloksetina, što može povećati rizik od neželjenih učinaka duloksetina. Ove interakcije prema stupnju kliničke značajnosti nose oznaku X, što ukazuje da je istovremena primjena ovih lijekova kontraindicirana.

6. ZAKLJUČAK

U okviru ovog diplomskog rada identificirani su terapijski problemi te je utvrđena njihova učestalost u hospitaliziranih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom pomoću alata za identifikaciju i opis terapijskih problema. Na temelju provedenog istraživanja, dobivenih rezultata i rasprave može se zaključiti sljedeće:

- Budući da je u 98,57% svih bolesnika zabilježen barem jedan TP, provedeno istraživanje ukazuje na visoku prevalenciju terapijskih problema među hospitaliziranim bolesnicima s AKS.
- Najčešće identificirani TP bili su preniska, neučinkovita doza lijeka, interakcije neovisne o dozi i potreba za prevencijom.
- Interakcije lijek – lijek, neovisno o kategoriji TP u koju su uvrštene, ukupno uzrokuju 30,4% svih TP, što ih čini najčešćim TP među hospitaliziranim bolesnicima.
- Korištenjem alata za opis i identifikaciju terapijskih problema postiže se individualiziran pristup bolesniku.
- Otkrivena je potreba da se ljekarnici kao ravnopravni članovi multidisciplinarnog zdravstvenog tima aktivno uključe u identifikaciju i rješavanje TP kako bi se olakšalo postizanje željenih terapijskih ishoda, poboljšala kvaliteta zdravstvene skrbi bolesnika i smanjili ukupni troškovi liječenja.

7. LITERATURA

Abraham RR. Drug Related Problems and Reactive Pharmacist Interventions for Inpatients Receiving Cardiovascular Drugs. *IJBMSP*, 2013, 3, 2049-4963.

Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndrome. *Am Fam Physician*, 2005, 72, 119-126.

Ashokbhai PA, Shrikalp D. Drug Therapy Management of Cardiovascular Disease patients admitted to intensive Care units of Tertiary care Hospitals. *IJOPP*, 2015, 8, 13 – 18.

Babić Z. Acetilsalicilna kiselina u akutnome koronarnom sindromu. *Medicus*, 2015, 25, 121 – 126.

Ayalew MB, Megersa TN, Mengistu YT. Drug-related problems in medical wards of Tikur Anbessa specialized hospital, Ethiopia. *J Res Pharm Pract*, 2015, 4, 216-21.

Bačić-Vrca V, Marušić S, Erdeljić V, Falamić S, Gojo-Tomić N, Rahelić D. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci*, 2010, 32, 815 – 21.

Bain KT, Weschules DJ, Tillotson P. Prevalence and Predictors of Medication-related Problems. *MPM*, 2006,

Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P,Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ*, 1998, 316, 1337 – 1343.

Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg G, Storey RF, Held P, Jensen EC et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015, 372, 1791-800.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350, 1495-1504.

Celin AT, Seuma J, Ramesh A. Assessment of Drug Related Problems in Stroke Patients Admitted to a South Indian Tertiary Care Teaching Hospital. *IJOPP*, 2012, 5, 28 – 33.

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

Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61, 1-11.

Ezra A et al. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64, 139 – 228.

Fabijanić D. Pleiotropni učinci statina. *Medicus*, 2010, 19, 163 – 169.

Fabijanić D. Statini općenito. *Medicus*, 2010, 19, 147 – 161.

Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 2008, 26 77-82.

Francetić I i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 832.

Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 1999, 318, 1730-7.

Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*, 2007, 32(2), 113-21.

Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug–drug and drug–disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*, 1996, 14, 447-50.

Hall AS, Winter C, Bogle SM, Mackintosh AF, Murray GD, Ball SG. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study: rationale, design, organization, and outcome definitions. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, 18, 105-9.

Huri HZ, Ling LC. Drug-related problems in type 2 diabetes mellitus patients with dyslipidemia. *BMC Public Health*, 2013, 13, 1192 .

Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Khan TM. Potential drug-drug interactions in cardiology ward of a teaching hospital. *Healthmed*, 2012, 6, 1618 – 24.

Ivanković D, Poljičanin T. Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj – epidemiologija i trendovi. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 2016, 12, 4-9.

Ivanuša M. Statini u sekundarnoj prevenciji nakon akutnog koronarnog sindroma. *Medix* 2010, 16, 101-4.

Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation*, 2004, 110, 386-91.

Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333, 1670-6.

Lexi-Comp Online, https://online.lexi.com, pristupljeno 10.svibnja 2016.

Liao JK. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16, 624-9.

Matanović Mimica S. Neodgovarajući lijekovi kao uzrok akutne hospitalizacije osoba starije životne dobi, 2011, https://bib.irb.hr/prikazi-rad?&rad=550284, pristupljeno 4. svibnja 2016.

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by longterm therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001, 107, 966-72.

Miličić D. Pristup bolesniku s akutnim koronarnim sindromom. *Medicus*, 2003, 12, 51 – 63.

Mo C, Sun G, Wang YZ, Lu ML, Yang YS. PPI versus Histamine H2 Receptor Antagonists for Prevention of Upper Gastrointestinal Injury Associated with Low-Dose Aspirin: Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS ONE* , 2015, 10, 1-13.

Movva R, Jampani A, Nathani J, Pinnamaneni SH, Challa SR. A prospective study of incidence of medication-related problems in general medicine ward of a tertiary care hospital. *J Adv Pharm Technol Res*, 2015, 6, 190 – 194.

Murtaza G, Khan MYG, Azhar S, Khan SA, Khan TM. Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *SPJ*, 2015, 24, 220 – 225.

National Instituite for Health and Clinical Excellence. NICE guidelines. Acute coronary syndromes overview, 2016, http://pathways.nice.org.uk/pathways/acute-coronary-syndromes, pristupljeno 15. travnja 2016.

National Instituite for Health and Clinical Excellence. NICE guidelines. Myocardial infarction: cardiac rehabilitation and prevention of further MI, 2013, https://www.nice.org.uk/guidance/cg172/chapter/1-recommendations, pristupljeno 15. travnja 2016.

National Instituite for Health and Clinical Excellence. NICE guidelines. Unstable angina and NSTEMI: early management, 2013, https://www.nice.org.uk/guidance/cg94/chapter/1-Guidance, pristupljeno 15. travnja 2016.

National Instituite for Health and Clinical Excellence. NICE guidelines. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults, 2011, http://www.nice.org.uk/guidance/CG127/chapter/1-Guidance#choosing-antihypertensive-drug-treatment-2, pristupljeno 15. travnja 2016.

Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291, 1071 – 80.

Oliveira MG, Amorim WW, Rego de Jesus S, Heine JM, Lima Coqueiro H, Santana Passos LC. A comparison of the Beers and STOPP criteria for identifying the use of potentially inappropriate medications among elderly patients in primary care. *J Eval Clin Pract*, 2015, 21, 320-5.

Patel PS, Rana DA, Suthar JV, Malhotra SD, Patel VJ. A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm*, 2014, 5, 44-8.

Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*, 1992, 327, 669-77.

Portolan Mate. Razvoj ljekarničke prakse, nastupno predavanje u sklopu izbora u naslovno zvanje predavača. Sveučilište u Splitu, 2011, Kemijsko-tehnološki fakultet.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Lijekovi - Baza lijekova, http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=lijekovi#trazilica_lijekovi, pristupljeno 16. travnja 2016.

Republika Hrvatska – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o prometu lijekova u Republici Hrvatskoj u 2014. godini, http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/, pristupljeno 16. travnja 2016.

Republika Hrvatska – Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu, Zagreb, 2016, http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/05/Ljetopis_2015.pdf, pristupljeno 4. srpnja 2016.

Republika Hrvatska – Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Kardiovaskularne bolesti u republici hrvatskoj, Zagreb, 2013, http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/KVBbilten_2011-10-5-2013-3.pdf, pristupljeno 6. lipnja 2016.

Republika Hrvatska – Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće za 2014. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab, Zagreb, 2015, http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/DM-WEBIZVJE%C5%A0%C4%86E-ZA-2014.pdf, pristupljeno 9. kolovoza 2016.

Shareef J, Sandeep B, Shastry CS. Assessment of Drug Related Problems in Patients with Cardiovascular Diseases in a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Pharm Care*, 2014, 2, 70 – 76.

Steg PG et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012, 33, 2569–2619.

Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC, Frakes MJ. The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty-five years of experience. *Curr Pharm Des*, 2004, 10, 3987-4001.

Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug related problems: their structure and function. *DICP*, 1990, 24, 1093-1097.

The EUROPA investigators. Efficacy or perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised double-blind placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362, 782-8.

The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000, 355, 253-9.

Viorel CN, Popescu F. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of Class III Antiarrhythmic Drugs. *Curr Health Sci J*, 2011, 37, 38 – 43.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361, 1045-1057.

Wiviott SD, Cannon CP. The safety and efficacy of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with high dose statin therapy. *Curr Opin Lipidol*, 2006, 17, 626-30.

Yusuf S, Fox KAA, Tognoni G, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345, 494-502.

8. SAŽETAK/SUMMARY

Terapijski problem definiran je kao bilo kakav nepoželjan događaj ili iskustvo bolesnika (nesuradljivost), koji uključuje, ili se sumnja da uključuje, terapiju lijekovima te koji stvarno ili moguće ometa postizanje željenih terapijskih ishoda. Akutni koronarni sindrom (AKS) termin je za spektar stanja povezanih s akutnom ishemijom miokarda, a koja su najčešće posljedica nagle redukcije koronarnog protoka krvi. Može se prezentirati kao nestabilna angina pektoris ili infarkt miokarda s ili bez elevacije ST-segmenta.

Cilj istraživanja bio je identificirati terapijske probleme i odrediti njihovu učestalost u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tijekom hospitalizacije.

Provedeno istraživanje bilo je dizajnirano kao presječno i opservacijsko, a provodilo se u razdoblju od 1. rujna 2015. do 1. prosinca 2015. godine na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. Kriteriji koje su ispitanici trebali ispuniti bili su stanje akutnog koronarnog sindroma, jedan ili više receptnih lijekova namijenjenih liječenju kroničnih bolesti prilikom otpusta iz bolnice te potpisan Informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Za svakog hospitaliziranog bolesnika, primljenog putem hitnog ili elektivnog prijema, prikupljena je medikacijska povijest, podaci o adherenciji, nuspojavama, komorbiditetima te osnovni laboratorijski nalazi. Izvori podataka prikupljani su iz medicinske dokumentacije, temperaturne liste te razgovorom s ispitanicima, a prema potrebi i od nadležnog liječnika obiteljske medicine ili člana rodbine. Odobrenje za provedbu ovog istraživanja dobiveno je od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava.

U istraživanje je bilo uključeno 70 ispitanika prosječne životne dobi 64,2 ± 11,6 godine (raspon 31 – 91) koji su u prosjeku trošili 9,6 ± 2,8 lijekova (raspon 3 – 18) te imali 6,8 ± 3,0 dijagnoza (raspon 1 – 18). Ukupan broj propisanih lijekova iznosio je 672, a komorbiditeta 479. Najčešće korišteni lijekovi bili su antihipertenzivi, antiagregacijski lijekovi, vazodilatatori, hipolipemici, inzulin i oralni hipoglikemici te antiulkusici. Pomoću alata za identifikaciju i opis TP, definiranog od strane Cipolle i sur., identificirano je 217 TP, što iznosi 32,3% od svih propisanih lijekova. Broj terapijskih problema po bolesniku iznosio je 3,1. Utvrđeno je najviše TP iz kategorije UČINKOVITOST – preniska doza (n = 64), zatim iz kategorije SIGURNOST – previsoka doza (n = 39) i nuspojava lijeka (n = 38) te iz kategorije INDIKACIJA – potreba za uvođenjem dodatne terapije (n = 32). Ustanovljeno je da su preniska, neučinkovita doza lijeka (26,7%), interakcije neovisne o dozi (15,7%) i potreba za prevencijom (13,4%) najčešći terapijski problemi.

Koristeći sedam kategorija TP Cipolle i suradnika, otkriven je visok postotak TP među bolesnicima s AKS te potreba da se ljekarnici kao ravnopravni članovi multidisciplinarnog zdravstvenog tima aktivno uključe u njihovu identifikaciju i rješavanje kako bi se olakšalo postizanje željenih terapijskih ishoda i poboljšala kvaliteta zdravstvene skrbi bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: *terapijski problemi, akutni koronarni sindrom, uloga ljekarnika*

A drug therapy problem is any undesirable event experienced by a patient that involves, or is suspected to involve, drug therapy, and that interferes with achieving the desired goals of therapy. Acute coronary syndrome is a term used to describe a spectrum of clinical presentations associated with acute myocardial ischemia due to a sudden, reduced blood flow to the heart. It includes unstable angina, ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), and non - ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).

The aim of this study was to identify and determine the incidence of drug therapy problems in hospitalized patients with acute coronary syndrome.

A cross-sectional observational study was conducted in the period from September 1st to December 1st 2015 in the wards of the Department of Internal Medicine, University Hospital Dubrava. All patients with acute coronary sydrome, one or more prescribed medications for chronic treatment after discharge, and signed Informed consent have been included in the study. For each patient, submitted by emergency or elective admission, we collected data on drugs used during hospitalization, data on adherence, side-effects, comorbidities, and basic laboratory results. Datas were collected from medical records, temperature charts, and interviews with patients, and if neccesary by the competent family physicians or members of relatives. Ethical approval for the conduct of the study was granted from Hospital Ethics Committee.

There were included 70 patients in this study average age 64,2 ± 11,6 years (range 31-91) that had average 9,6 ± 2,8 medications (range 3-18) and 6,8 ± 3,0 comorbidities (range 1-18). Total number of prescribed medications was 672 and 479 comorbidities. The most common prescribed categories of medications were antihypertensives, antiplatelet drugs, vasodilators, hipolipemics, insulin and oral hypoglycemic agents, and antiulcers. Using the tool for identification and descripton of drug therapy problems, defined by Cipolle et al., a total of 217 drug therapy problems were identified, which is 32,3% of all prescribed medications. The frequency of drug therapy problems was 3,1 per patient. The incidence of drug therapy problems was high in categories EFFECTIVNESS – dosage too low (n = 64), SAFETY – dosage too high (n = 39) and adverse drug reaction (n = 38), and INDICATION – needs additional drug therapy (n = 32). Ineffective dose, too low to produce the desired response, was the most common drug related problem observed in our study (26,7%) followed by Drug interaction which causes undesirable reaction that is not dose-related (15,7%), and Preventive drug therapy is required (13,4%).

Using seven categories of drug therapy problems we revealed a high percentage od drug therapy problems among hospitalized patients with acute coronary syndrome and a need

to involve a pharmacists as a peer members in a multidisciplinary health team. This way they will not only be actively involved in identification and resolution of drug therapy problems, but will help patients achive their desired goals of therapy and ensure that rational, comprehensive and quality patient care is provided.

KEYWORDS: *drug therapy problems, acute coronary syndrome, role of pharmacist*

Prilozi

Prilog 1. Obrazac za Informirani pristanak

Prilog 2. Obrazac za prikupljanje najbolje moguće medikacijske povijesti

Prilog 3. Morisky skala za mjerenje suradljivosti

Prilog 4. Alat za identifikaciju i opis terapijskih problema

Prilog 1. Obrazac za Informirani pristanak

NASLOV ISTRAŽIVANJA

Utjecaj potencijalno neprikladnih lijekova na učestalost štetnih i neželjenih reakcija na lijek u bolesnika starije životne dobi hospitaliziranih na Klinici za unutarnje bolesti KB Dubrava

POZIV

Pozvani ste sudjelovati u istraživanju čija je svrha utvrditi moguće prednosti uzimanja najbolje moguće medikacijske povijesti kod prijema i otpusta bolesnika. Molimo pažljivo pročitajte ovaj Informirani pristanak. Ovaj obrazac objašnjava zašto se provodi istraživanje i što uključuje. Ukoliko neke riječi nećete razumijeti, slobodno pitajte ispitivača. Vaše sudjelovanje u ovom ispitivanju je u potpunosti dobrovoljno.

SVRHA ISTRAŽIVANJA

Starija populacija osjetljivija je na djelovanje različitih lijekova zbog fizioloških promjena vezanih uz proces starenja. Potencijalno neprikladni lijekovi (PNL) u bolesnika starije životne dobi često su povezani s povećanim rizikom od nastanka štetnih i neželjenih djelovanja lijekova, povećanim pobolom, smrtnošću, većim obimom korištenja zdravstvene zaštite te interakcijama između lijekova.
Hipoteza ovog istraživanja je da PNL utječu na učestalost štetnih i neželjenih reakcija na lijek u bolesnika starije životne dobi. Ispitivanjem povezanosti PNL-a i štetnih i neželjenih reakcija na lijek testirat ćemo našu hipotezu.

OPIS ISPITIVANJA

Ovo prospektivno opservacijsko istraživanje provest će se u Kliničkoj bolnici Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti i Centralnoj bolničkoj ljekarni.
Farmaceut će Vam izraditi najbolju moguću medikacijsku povijest (BPMH, engl. *Best Possible Medication History*) koja će sadržavati sve propisane i nepropisane lijekove koje uzimate na temelju detaljnog razgovora i korištenjem različitih izvora informacija.
Razumijevanje terapije te razvoj neželjenih reakcija na lijek s obzirom na stupanj ozbiljnosti pratit će se 2 mjeseca nakon otpusta iz bolnice na kontrolnoj viziti, ili ukoliko neće biti
moguće ostvariti neposredan kontakt s ispitanicima, putem telefonskog razgovora. U razgovoru s ispitanicima koristit će se standardizirani upitnik.

MOGUĆE KORISTI I RIZICI OD ISTRAŽIVANJA.

Bolesnici će dobiti dodatne informacije i upute farmaceuta o svrsi i načinu korištenja propisane terapije i time utjecati na veću suradljivost i uspješnost liječenja.
Ovo ispitivanje neće uzrokovati nikakve rizike za bolesnika.

ODOBRENJE ISPITIVANJA

Ispitivanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu.

INFORMIRANI PRISTANAK

Naslov istraživanja: Utjecaj potencijalno neprikladnih lijekova na učestalost štetnih i neželjenih reakcija na lijek u bolesnika starije životne dobi hospitaliziranih na Klinici za unutarnje bolesti KB Dubrava

Ja, niže potpisani/a, _____ , potvrđujem da sam_____
(ime i prezime) (datum i mjesto)
pročitao/pročitala ovu obavijest o gore navedenom istraživanju te sam imao/imala priliku postaviti pitanja i dobiti zadovoljavajuće odgovore.

Razumijem da mojoj dokumentaciji imaju pristup odgovorni pojedinci, voditelji projekta i njihovi suradnici prema odobrenju Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava.

Dobrovoljno pristajem sudjelovati u ovom istraživanju.

Potpis bolesnika: Mjesto i datum:

_____ _____

Izjava ispitivača:

Predstavio/predstavila sam ovaj Informirani pristanak bolesniku, razgovarao/razgovarala o njemu s bolesnikom te odgovorio/odgovorila na sva pitanja bolesnika.

Bolesniku ću dati kopiju ovog potpisanog i datiranog Informiranog pristanka.

Potpis ispitivača: Mjesto i datum:

_____ _____

Prilog 2. Obrazac za prikupljanje najbolje moguće medikacijske povijesti

NAJBOLJA MOGUĆA MEDIKACIJSKA POVIJEST

PACIJENT **broj:** _____	**INFORMIRANI PRISTANAK**
Ime _____ Prezime _____ Spol: M/Ž Matični broj: _____ Dob: _____ Br.telefona: _____ Br. telefona liječnika primarne zdravstvene zaštite: _____	Pisana potvrda za primanje usluge od pacijenta □ **POZNATE ALERGIJE I REAKCIJE** _____
DODATNI PODACI	**NAVIKE**
Datum primitka: _____ Odjel: _____ Razlog dolaska u bolnicu (hitni/elektivni prijem)_____ Prisutnost drugih bolesti: _____ Nedavna hospitalizacija: _____ Povijest nuspojava: _____ Tjelesna masa: _____ Visina: _____ Kreatinin u serumu: _____ Stupanj obrazovanja: _____ Živi: sam/ s obitelji ili skrbnikom/ dom za starije	Alkohol (broj pića dnevno): _____ Pušenje (broj cigareta dnevno/godine): _____ Droge (povremeno uživanje droga): _____

IZVOR PODATAKA:

_____Pacijent _____Obitelj _____Skrbnik

_____Prethodna bolnička dokumentacija_____Pregled spremnika _____Pacijentova vlastita lista lijekova

_____ Liječnik primarne prakse _____ Javni ljekarnik

Receptni lijekovi (Rx) – prije prijema u bolnicu														
Lijek (zaštićeni naziv/generički naziv)	**Doza**	**Put primjene**	**Interval doziranja**	**Postoji li odstupanje u propisanoj terapiji kod prijema**		**Vrsta odstupanja**						**Konzultacija s doktorom**		**Komentar**
				Da	Ne	Izost. lijek	Dod. lijek	Zam. lijek	Doz.	Put	Int.	Nenamjerna odstupanja	Namjerna odstupanja	

Korištenje drugih lijekova, OTC lijekova, dodataka prehrani, biljnih pripravka – prije prijema u bolnicu						
OTC lijekovi, dodaci prehrani, biljni pripravci, drugi lijekovi	**Doza**	**Put primjene**	**Interval doziranja**	**Za što koristite lijek/ pripravak**	**Tko je preporučio primjenu** (liječnik, farmaceut, pacijent, ostali)	**Komentari**

Propisana terapija u bolnici				
Lijek (zaštićeni naziv/generički naziv)	**Doza**	**Put primjene**	**Interval doziranja**	**Komentari**

Korištenje drugih lijekova, OTC lijekova, dodataka prehrani, biljnih pripravka tijekom boravka u bolnici						
OTC lijekovi, dodaci prehrani, biljni pripravci, drugi lijekovi	**Doza**	**Put primjene**	**Interval doziranja**	**Za što koristite**	**Tko je preporučio primjenu**	**Komentari**

STUPANJ PACIJENTOVOG RAZUMIJEVANJA LIJEKOVA KOJE KORISTI PRIJE PRIJEMA U BOLNICU:

- Visoko
- Srednje
- Nisko

Adherencija:

- Adherentan
- Djelomično adherentan
- Neadherentan

Razlozi neadherencije:

- Zaboravljivost
- Odsutnost od doma
- Nedostatak lijekova
- Uzimanje više lijekova nekoliko puta dnevno
- Kompliciran način uzimanja lijeka
- Strah od nuspojava
- Ostalo _____

Duljina terapija:

- Novouvedena terapija
- Korištenje terapije dulje od 1 godine
- Korištenje terapije dulje od 5 godina

Komentari: _____

Prilog 3. Morisky skala za mjerenje suradljivosti (MMAS-8)

Pitanje	Da	Ne
1. Da li nekada zaboravite uzeti lijek za [bolest]?	1	0
2. Ljudi nekad ne uzmu svoje lijekove iz nekog drugog razloga, a ne zato što su zaboravili. Možete li se sjetiti da li ste propustili uzeti neki lijek za [bolest] tijekom zadnja dva tjedna?	1	0
3. Da li ste ikada smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova i to niste rekli svome liječniku, zbog toga što ste se osjećali lošije kada ste lijek redovito uzimali?	1	0
4. Kada putujete ili odlazite od kuće, da li ponekad zaboravite ponijeti lijekove za [bolest]?	1	0
5. Da li ste uzeli Vaš lijek za [bolest] jučer?	1	0
6. Kada osjećate da je [bolest] pod kontrolom, da li nekada prestanete uzimati lijekove?	1	0
7. Svakodnevno uzimanje lijekova za neke je ljudi zaista nepogodno. Da li ste se ikada osjećali kao da patite kada je Vaša terapija za [bolest] u pitanju?	1	0
8. Koliko često imate problema da se sjetite uzeti sve svoje lijekove? a) nikada/rijetko b) s vremena na vrijeme c) ponekad d) često f) stalno	0 1 1 1 1	

Suradljivost	**MMAS-8 rezultat**
Adherentan	0
Djelomično adherentan	1-2
Niska adherencija	3-8

Prilog 4. Alat za identifikaciju i opis terapijskih problema

Vrsta terapijskog problema	Mogući uzroci terapijskog problema (označite jednu ili više od ponuđenih mogućnosti)	Daljnje objašnjenje problema i njegovog uzroka
Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)	Neliječeno stanje Potreba za sinergističkim djelovanjem Potreba za prevencijom	
Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)	Nema medicinske indikacije Ovisnost Nefarmakološke mjere prikladnije Duplikacija terapije Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći	
Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)	Neprikladan oblik lijeka Prisutna kontraindikacija Pacijentovo stanje ne reagira na lijek Lijek nije indiciran za to stanje Dostupan je učinkovitiji lijek	
Preniska doza (UČINKOVITOST)	Neučinkovita doza (preniska) Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na prenisku dozu) Prerijetka učestalost primjene lijeka Prekratko trajanje primjene lijeka Neispravno čuvanje lijeka Neodgovarajući put primjene Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)	

Nuspojava lijeka (SIGURNOST)	Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike Interakcija koja nije ovisna o dozi Neodgovarajući put primjene lijeka Alergijska reakcija Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza *iv* primjena lijeka)
Previsoka doza (SIGURNOST)	Previsoka doza Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na previsoku dozu) Prečesta primjena lijeka Predugo trajanje primjene lijeka Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
Suradljivost	**Lijek nije dostupan** **Pacijent si ne može priuštiti lijek** **Pacijent zaboravlja** **Pacijent ne može progutati /primijeniti lijek** **Pacijent ne razumije upute** **Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan**

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Centar za primijenjenu farmaciju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Terapijski problemi u hospitaliziranih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Josipa Radonić

SAŽETAK

Cilj istraživanja bio je identificirati terapijske probleme i odrediti njihovu učestalost u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tijekom hospitalizacije. Provedeno istraživanje bilo je dizajnirano kao presječno i opservacijsko, a provodilo se u razdoblju od 1. rujna 2015. do 1. prosinca 2015. godine na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. Kriteriji koje su ispitanici trebali ispuniti bili su stanje akutnog koronarnog sindroma, jedan ili više receptnih lijekova namijenjenih liječenju kroničnih bolesti prilikom otpusta iz bolnice te potpisan Informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Za svakog hospitaliziranog bolesnika, primljenog putem hitnog ili elektivnog prijema, prikupljena je medikacijska povijest, podaci o adherenciji, nuspojavama, komorbiditetima te osnovni laboratorijski nalazi. Izvori podataka prikupljani su iz medicinske dokumentacije, temperaturne liste te razgovorom s ispitanicima, a prema potrebi i od nadležnog liječnika obiteljske medicine ili člana rodbine. Odobrenje za provedbu ovog istraživanja dobiveno je od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava. U istraživanje je bilo uključeno 70 ispitanika prosječne životne dobi 64,2 ± 11,6 godine (raspon 31 – 91) koji su u prosjeku trošili 9,6 ± 2,8 lijekova (raspon 3 – 18) te imali 6,8 ± 3,0 dijagnoza (raspon 1 – 18). Ukupan broj propisanih lijekova iznosio je 672, a komorbiditeta 479. Pomoću alata za identifikaciju i opis TP, definiranog od strane Cipolle i sur., identificirano je 217 TP, što iznosi 32,3% od svih propisanih lijekova. Broj terapijskih problema po bolesniku iznosio je 3,1. Utvrđeno je najviše TP iz kategorije UČINKOVITOST – preniska doza (n = 64), zatim iz kategorije SIGURNOST – previsoka doza (n = 39) i nuspojava lijeka (n = 38) te iz kategorije INDIKACIJA – potreba za uvođenjem dodatne terapije (n = 32). Ustanovljeno je da su preniska, neučinkovita doza lijeka (26,7%), interakcije neovisne o dozi (15,7%) i potreba za prevencijom (13,4%) najčešći terapijski problemi. Koristeći sedam kategorija TP Cipolle i suradnika, otkriven je visok postotak TP među bolesnicima s AKS te potreba da se ljekarnici kao ravnopravni članovi multidisciplinarnog zdravstvenog tima aktivno uključe u njihovu identifikaciju i rješavanje kako bi se olakšalo postizanje željenih terapijskih ishoda i poboljšala kvaliteta zdravstvene skrbi bolesnika.

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

Rad sadrži: 55 stranica, 4 grafička prikaza, 14 tablica i 60 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: terapijski problemi, akutni koronarni sindrom, uloga ljekarnika

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, *viša asistentica-postdoktorand Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Jasmina Lovrić, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2016.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Centre for Applied Pharmacy
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Drug therapy problems in hospitalized patients with acute coronary syndrome

Josipa Radonić

SUMMARY

The aim of this study was to identify and determine the incidence of drug therapy problems in hospitalized patients with acute coronary syndrome. A cross-sectional observational study was conducted in the period from September 1st to December 1st 2015 in the wards of the Department of Internal Medicine, University Hospital Dubrava. All patients with acute coronary sydrome, one or more prescribed medications for chronic treatment after discharge, and signed Informed consent have been included in the study. For each patient, submitted by emergency or elective admission, we collected data on drugs used during hospitalization, data on adherence, side-effects, comorbidities, and basic laboratory results. Datas were collected from medical records, temperature charts, and interviews with patients, and if neccesary by the competent family physicians or members of relatives. Ethical approval for the conduct of the study was granted from Hospital Ethics Committee. There were included 70 patients in this study average age 64,2 ± 11,6 years (range 31-91) that had average 9,6 ± 2,8 medications (range 3-18) and 6,8 ± 3,0 comorbidities (range 1-18). Total number of prescribed medications was 672 and 479 comorbidities. Using the tool for identification and descripton of drug therapy problems, defined by Cipolle et al., a total of 217 drug therapy problems were identified, which is 32,3% of all prescribed medications. The frequency of drug therapy problems was 3,1 per patient. The incidence of drug therapy problems was high in categories EFFECTIVNESS – dosage too low (n = 64), SAFETY – dosage too high (n = 39) and adverse drug reaction (n = 38), and INDICATION – needs additional drug therapy (n = 32). Ineffective dose, too low to produce the desired response, was the most common drug related problem observed in our study (26,7%) followed by Drug interaction which causes undesirable reaction that is not dose-related (15,7%), and Preventive drug therapy is required (13,4%). Using seven categories of drug therapy problems we revealed a high percentage od drug therapy problems among hospitalized patients with acute coronary syndrome and a need to involve a pharmacists as a peer members in a multidisciplinary health team. This way they will not only be actively involved in identification and resolution of drug therapy problems, but will help patients achive their desired goals of therapy and ensure that rational, comprehensive and quality patient care is provided.

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

Thesis includes: 55 pages, 4 figures, 14 tables and 60 references. Original is in Croatian language.

Keywords: drug therapy problems, acute coronary syndrome, role of pharmacist

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

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. *Senior Assistant,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Jasmina Lovrić, Ph.D. *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

The thesis was accepted: September 2016.