# Terapijski problemi u hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 zbrinutih na odjelima endokrinologije i gastroenterologije KB Dubrava

**Kolarić, Marko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*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:163:756157

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

# DIPLOMSKI RAD

Marko Kolarić

Zagreb, 2017.

**Marko Kolarić**

# Terapijski problemi u hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 zbrinutih na odjelima endokrinologije i gastroenterologije KB Dubrava

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen 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 svojoj obitelji na bezgraničnoj podršci i strpljenju koje su pokazali za mene posljednjih godina. Posebno hvala mojim roditeljima... Na svom trudu, svim žuljevima, ranim ustajanjima, riječima ohrabrenja i poslanim kolačima. Hvala im na ukazanom povjerenju i prilici da iz sretnog djeteta izrastem u sretnu osobu.*

*Velika hvala i mojim prijateljima, dobrim ljudima bez kojih ja ne bih bio ja i bez kojih bi mi dani bili sivi i bez osmijeha. Hvala mojim Činkama na svim lijepim trenucima koje smo proživjeli i koje ćemo još proživjeti. Hvala im na svim savjetima i kritikama koji su mi pomogli da što sretnije provedem studentske dane.*

*Hvala mojoj Maji koja je posljednjih mjeseci odlučno trpila moje panične izljeve i nepokolebljivo brisla pravopisne pogreške prisutne u ovom diplomskom radu. Hvala joj na svoj dobroj volji, radostima koje mi je udjelila i svemu što je sa mnom podjelila.*

*Na poslijetku hvala i mojoj mentorici, doc.dr.sc. Ivi Mucalo, osobi koja je omogućila provođenje istraživanja za ovaj diplomski rad. Osobi koja mi je vratila vjeru u farmaciju u trenutku kada sam mislio da farmacija nije moj poziv. Hvala joj na utrošenom vremenu i neizmjernom entuzijazmu kojim zrači kad je farmacija u pitanju.*

*Za kraj još samo jedan mali haiku:*

*Et' diplomirah,*

*nova iskustva zovu.*

*Hvala što ste tu*

# Sadržaj:

**1. Uvod** ... 1
1.1. Šećerna bolest ... 1
1.1.1. Učestalost šećerne bolesti tipa 2 ... 1
1.1.2. Etiologija ... 2
1.1.2.1. Primarna (genetski uvjetovana) šećerna bolest ... 2
1.1.2.2. Sekundarna šećerna bolest ... 3
1.1.3. Faze razvoja šećerne bolesti ... 3
1.1.3.1. Metabolička faza šećerne bolesti tipa 2 ... 4
1.1.3.2. Dijabetična ketoacidoza i koma ... 4
1.1.3.3. Vaskularna faza dijabetesa ... 5
1.1.3.3.1. Mikroangiopatija ... 5
1.1.3.3.2. Makroangiopatija ... 6
1.1.4. Farmakoterapija šećerne bolesti tipa 2 ... 7
1.2. Terapijski problemi ... 10
1.2.1. Terminologija ... 10
1.2.2. Komponente terapijskih problema ... 11
1.2.3. Kategorije terapijskih problema te njihovi najčešći uzroci ... 11
1.2.3.1. Terapijski problem 1: Nepotrebna farmakoterapija ... 14
1.2.3.2. Terapijski problem 2: Potreba za uvođenjem dodatne terapije ... 15
1.2.3.3. Terapijski problem 3: Neučinkovit lijek ... 15
1.2.3.4. Terapijski problem 4: Preniska doza ... 16
1.2.3.5. Terapijski problem 5: Nuspojave lijekova ... 16
1.2.3.6. Terapijski problem 6: Previsoka doza ... 16
1.2.3.7. Terapijski problem 7: Adherencija i ne pridržavanje terapije ... 17
1.2.4. Predstavljanje terapijskih problema bolesnicima i medicinskom osoblju te biranje prioriteta u njihovom rješavanju ... 17
1.3. Interakcije kao terapijski problemi ... 18
1.4. Istraživanja koja povezuju šećernu bolest tipa 2 i terapijske probleme u hospitaliziranih bolesnika ... 20
**2. Obrazloženje teme** ... 23
**3. Materijali i metode** ... 24
3.1. Ispitanici ... 24

3.2. Proces prikupljanja podataka ..... 24
3.3. Analiza i obrada podataka ..... 25

**4. Rezultati i rasprava** ..... 26
4.1. Opći demografski i klinički podaci ..... 26
4.2. Propisivani lijekovi ..... 28
4.3. Najčešći komorbiditeti ..... 34
4.4. Terapijski problemi ..... 37
4.4.1 Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Nepotrebna terapija“ ..... 42
4.4.2. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Potrebna dodatna terapija“ ..... 44
4.4.3. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Neučinkovit lijek“ ..... 45
4.4.4. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Preniska doza“ ..... 45
4.4.5. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Nuspojava na lijek“ ..... 47
4.4.6. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Previsoka doza“ ..... 47
4.4.7. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Suradljivost“ ..... 48
4.5. Interakcije ..... 49
**5. Zaključak** ..... 50
**6. Literatura** ..... 51
**7. Sažetak/ Summary** ..... 54
**8. Prilozi**
**Temeljna dokumentacijska kartica**

Popis tablica:

Tablica 1.1. Kategorije terapijskih problema

Tablica 1.2. Najčešći uzroci terapijskih problema

Tablica 1.3. Stupnjevi interakcija lijek-lijek

Tablica 4.1. Opći demografski i klinički podaci

Tablica 4.2. Raspodjela propisanih lijekova po glavnim skupinama ATK klasifikacije

Tablica 4.3. Najpropisivaniji lijekovi unutar ATK podskupine C

Tablica 4.4. Najpropisivaniji lijekovi unutar ATK podskupine A

Tablica 4.5. Najpropisivaniji antidijabetici

Tablica 4.6. Najčešće zabilježeni komorbiditeti

Tablica 4.7. Najčešće zabilježeni komorbiditeti vezani uz šećernu bolest tipa 2

Tablica 4.8. Razdioba terapijskih problema prema mogućim uzrocima

Popis slika:

Slika 4.1. Međusobni odnos broja propisivanja inzulina i oralnih antidijabetika

Slika 4.2. Odnosi terapijskih rješenja u liječenju šećerne bolesti tipa 2

Slika 4.3. Broj zabilježenih terapijskih problema po ispitaniku

# 1. Uvod

## 1.1.Šećerna bolest

Šećerna bolest ili dijabetes melitus sindrom je za koji je karakterističan poremećaj metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina, a može biti posljedica nedovoljnog lučenja inzulina u stanicama Langerhansovih otočića gušterače ili općenito smanjene osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin. S obzirom na etiologiju, razlikujemo mnogo oblika šećerne bolesti. Dvije najpoznatije vrste šećerne bolesti su šećerna bolest tipa 1 i šećerna bolest tipa 2, no osim njih razlikujemo još širok spektar šećernih bolesti koje se nerijetko svojim simptomima poklapaju s ove dvije osnovne vrste, no po kliničkoj slici gotovo su potpuno različite. Tako na primjer razlikujemo razne oblike šećerne bolesti uzrokovane genetičkim defektima funkcije β-stanica gušterače, genetičkim defektima u djelovanju inzulina, kemijski inducirane oblike šećerne bolesti (uzrokovane npr. nikotinskom kiselinom, glukokortikoidima, tiazidima u visokim dozama, interferonom α ili pentamidinom), oblike uzrokovane infekcijama, gestacijski dijabetes koji se javlja u trudnoći te dijabetes insipidus koji se javlja kao poremećaj u balansu elektrolita.

### 1.1.1. Učestalost šećerne bolesti tipa 2

Bolest je raširena po čitavom svijetu, a smatra se da od nje boluje više od 420 milijuna ljudi (www.who.int). Javlja se u svakoj životnoj dobi, no najčešća je u dobi od 40 do 70 godina, pogotovo u žena starijih dobnih skupina (www.who.int). Broj bolesnika koji boluju od šećerne bolesti postaje sve veći zbog sve točnije dijagnostike dijabetesa, produženog života dijabetičnih bolesnika i uznapredovalih terapijskih mogućnosti koje se nude ovim bolesnicima (www.who.int).

### 1.1.2. Etiologija

S obzirom na uzroke, razlikujemo dvije velike skupine dijabetesa: *primarni* ili *izvorni,* nasljedno uvjetovani oblik te *sekundarni* dijabetes uzrokovan poznatim uzročnicima.

#### 1.1.2.1. Primarna (genetski uvjetovana) šećerna bolest

Primarnu šećernu bolest nazivamo još i „idiopatskom" jer joj je točan uzrok teško odrediti. Dokazano je da se nasljeđuje, ali način nasljeđivanja nedovoljno je jasan stručnjacima (Živković, 2001). Danas razlikujemo najmanje dvije inačice ovog oblika i to šećernu bolest tipa 1 (DMT1) i šećernu bolest tipa 2 (DMT2).

Šećerna bolest tipa 1 ovisna je o inzulinu. Predstavlja 5-10% svih dijabetičnih bolesnika (www.who.int). Bolesnici s ovim oblikom dijabetesa skloni su ketoacidozi te često zbog nepravovremene dijagnoze bolesti padaju u dijabetičnu komu. Iako se najčešće javlja u osoba mlađih od dvadeset pet godina, može se javiti i u odraslih osoba (Živković, 2001).

Tip 2 šećerne bolesti ili o inzulinu neovisna šećerna bolest redovito se javlja u odraslih osoba. Vrlo je česta i čini 90-95% svih slučajeva šećerne bolesti (www.who.int).

Uzroci primarne šećerne bolesti vrlo su složeni. Manifestacija bolesti ovisi o nasljednim (genetskim) faktorima i faktorima okoline. Nasljednost dijabetesa nesumnjivo je utvrđena, međutim načini nasljeđivanja nisu još u potpunosti razjašnjeni. Smatra se da gotovo 25% svjetskog stanovništva posjeduje nekakav oblik predispozicije za dijabetes (www.who.int). Vanjski faktori također imaju važnu ulogu u manifestaciji primarne šećerne bolesti, a u njih najčešće ubrajamo: stupanj ishranjenosti, trudnoću, infekcije, hormonske disbalanse te farmakološke agense (Živković, 2001). I mršavost i debljina mogu djelovati dijabetogeno u osoba koje su dijabetesu genetski sklone, no debljina u etiologiji igra puno važniju ulogu. Ako kao mjerilo debljine uzmemo tjelesnu masu veću za 25% od idealne (idealan BMI prema WHO-u iznosi 18,50-24,99), dobijemo da je više od četiri petine dijabetičara pretilo (www.who.int). Debljina može izazvati lakšu nepodnošljivost ugljikohidrata i u sasvim zdravih, a pretilih osoba. U tih se osoba povećava razina inzulina u serumu, a zajedno s njom i periferna rezistencija na inzulin-periferno tkivo; mišići i masno tkivo počinju u manjoj mjeri reagirati na inzulin.

Debljina igra najvažniju ulogu u nastanku dijabetesa tipa 2 (Živković, 2001). Još jedan bitan faktor u nastanku dijabetesa je trudnoća. Naime, trudnoća izrazito opterećuje majčinu gušteraču i na taj način predstavlja važan rizik u nastanku periferne rezistencije na inzulin. Ovakav tip dijabetesa nazivamo gestacijski dijabetes, a rizik za njegov nastanak raste svakom uzastopnom trudnoćom. Važno je napomenuti da bolest nakon svog pojavljivanja i iznošenja trudnoće ne nestaje, već se nastavlja razvijati te ju je potrebno doživotno liječiti (Živković, 2001). Infekcije su jedan od težih oblika stresa za organizam. One, povećavajući metaboličko opterećenje u nasljedno predisponiranih osoba, također mogu izazvati manifestaciju dijabetesa. Isti mehanizam može se pojaviti i kod niza endokrinih bolesti ili djelovanjem nekih lijekova kao što su kortikosteroidi, oralni kontraceptivi, nikotinska kiselina itd. (Živković, 2001). Svi spomenuti okolišni faktori imaju važnu ulogu u manifestaciji dijabetesa. Oni „demaskiraju" genetsku predispoziciju, a kod već postojećeg dijabetesa izrazito pogoršavaju bolesnikovu kliničku sliku. Složena međuigra genetskih i vanjskih faktora koji uvjetuju pojavu ove bolesti do danas nije u potpunosti razjašnjena, a zasigurno će još dugo ostati zanimljiva.

#### 1.1.2.2. Sekundarna šećerna bolest

Sekundarna šećerna bolest nastaje kao posljedica teških promjena gušterače. Patološki procesi koji razaraju Langerhansove otočiće dovode do apsolutnog manjka inzulina u organizmu. Sekundarni dijabetes se može javiti nakon akutnog pankreatitisa, kroničnog pankreatitisa, raznih oblika trauma gušterače, kirurškog zahvata na gušterači, tumora gušterače ili hemokromatoze gušterače.

### 1.1.3. Faze razvoja šećerne bolesti

Klinička simptomatologija šećerne bolest može se podijeliti u dvije sasvim različite faze: metabolička ili rana faza i vaskularna ili kasna faza (Živković, 2001).

#### 1.1.3.1. Metabolička faza šećerne bolesti tipa 2

Metabolička faza je rana faza kojoj glavne karakteristike ovise o metaboličkim poremećajima. Javlja se obično u tipu 1 šećerne bolesti, najčešće naglo, no nipošto nije strana ni šećernoj bolesti tipa 2. Što je početak nagliji, to je progresija metaboličkih poremećaja brža (Živković, 2001). Manifesni se dijabetes klinički očituje trijasom simptoma: polifagijom, poliurijom i polidipsijom. Laboratorijski je obilježen kroničnom hiperglikemijom i glikozurijom. Osim osnovnih poremećaja metabolizma, u njegov okvir pripadaju i malaksalost, mršavljenje, piodermije, upale živaca, gingivitisi te česte infekcije urinarnog trakta (Živković, 2001). Osim navedenih, sporo cijeljenje rana i povećana sklonost infekcijama također se značajno ističu, a njihove komplikacije ponekad za bolesnike mogu imati kobne posljedice.

#### 1.1.3.2. Dijabetična ketoacidoza i koma

Ketoacidoza je u dijabetičnih bolesnika posljedica gomilanja ketotijela u organizmu. Bolesnici su često dehidrirani, ali pri svijesti. Proces nastanka ketoacidoze sam po sebi nije kratkotrajan, no često može proći nezapažen. Uz spomenute osnovne znakove, poliuriju i polidipsiju, karakterističan je izostanak polifagije. U bolesnika se može zapaziti gubitak tjelesne mase te pojačan osjećaj malaksalosti, umora i pospanosti. Mučnina i povraćanje dodatno otežavaju prehranu i time još jače pridonose dehidraciji organizma. Disanje bolesnika postupno postaje dublje, a u dahu se osjeća miris na aceton. Zbog gubitka golemih količina tekućine bolesnik je dehidriran što za posljedicu ima suhoću kože i sluznica (posebice usne i usna šupljina te oči). Zbog suhoće povisuje se i temperatura. Zbog svih navedenih promjena, u organizmu se smanjuje količina tekućine, a time i količina tekućeg dijela krvi pa shodno tome pada i krvni tlak. Uslijed pada krvnog tlaka smanjuje se i rad bubrega pa raspadni produkti, umjesto da se izlučuju mokraćom, zaostaju u organizmu uzrokujući oštećenja zdravog tkiva.

Osim promatrajući kliničku sliku, dijabetičku ketoacidozu možemo dijagnosticirati i određivanjem glukoze u krvi. Povišenje glukoze može biti značajno, 27,8 mmol/L do 44,4 mmol/L pa preko 55 mmol/L. Često se javlja i anurija pa katkada bolesnik nema dovoljno

mokraće za dokaz glikozurije i acetonurije, koje obavezno prate ketoacidozu i dijabetičnu komu.

Liječenje ketoacidoze uspješno se provodi inzulinom te korekcijom poremećaja vode i elektrolita, a prognoza direktno ovisi o težini ketoacidoze, trajanju kome i bolesnikovoj dobi (Živković, 2001).

#### 1.1.3.3.Vaskularna faza dijabetesa

Danas rijetki dijabetični bolesnici zapadaju u komu i umiru od nje. Zato bolesnikovim općim kliničkim stanjem upravljaju promjene na krvnim žilama koje se vrlo sporo, godinama razvijaju na krvnim žilama čitavog organizma. Kada govorimo o promjenama na krvnim žilama razlikujemo mikroangiopatiju i makroangiopatiju.

##### 1.1.3.3.1. Mikroangiopatija

Mikroangiopatija je specifičan fenomen u dijabetičnih bolesnika za koji su karakteristične promjene na bazalnoj membrani kapilara. Te su promjene posljedica teških metaboličkih poremećaja koji se polako razvijaju u dugom toku šećerne bolesti. Zahvaćaju cijeli organizam, ali se klinički očituju najčešće kao retinopatija, nefropatija, neuropatija i dijabetička gangrena. Što bolest duže traje, mikroangiopatija je izraženija, osobito u bolesnika koji svoju bolest ne drže pod kontrolom tj. koji se ne drže uputa liječnika i farmaceuta i ne liječe dobro svoj dijabetes.

a) Retinopatija- je mikroangiopatija kapilara mrežnice, a svojom postupnom i nekontroliranom progradacijom može dovesti do potpune sljepoće kod bolesnika.
b) Nefropatija- je mikroangiopatija na bubrezima. U početku je asimptomatska, ali s vremenom uzrokuje mikro i makroalbuminuriju te glikozuriju.
c) Dijabetička gangrena- uzrokovana mikroangiopatijom može se od, u dijabetesu česte, makroangiopatske aterosklerotske gangrene razlikovati običnim palpiranjem pulsa arterija stopala. Kod ateroskleroze puls se može teško napipati, a kod čiste mikroangiopatije dobro je opipljiv. Ovaj se oblik gangrene javlja češće u bolesnika kod kojih je dijabetes dugotrajan i nekontroliran. Neposredni uzrok pojave gangrene može

biti loša higijena stopala, traume stopala, loša obuća ili loša njega noktiju. Gangrena se često pojavljuje na palcu, ali isto tako javlja se i na peti. Ako se ostavi neliječena, najoptimističnija prognoza je amputacija palca ili cijelog stopala, a može dovesti i do smrti.

d) Dijabetična neuropatija- najčešće zahvaća periferni živčani sustav, autonomni i središnji živčani sustav. U nekih se bolesnika javlja prije prepoznavanja samog dijabetesa koji se tada otkrije tragajući za uzrokom neuropatije. Razlikujemo akutni i kronični oblik. (Živković, 2001)

1.1.3.3.2. Makroangiopatija

Najčešći uzrok smrti bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 su bolesti kardiovaskularnog sustava za koji se procjenjuje da iznose gotovo 80% za ovu skupinu bolesnika. Rizik od infarkta miokarda kod osobe sa šećernom bolesti tipa 2 je gotovo isti kao kod osobe koja je već preboljela infarkt miokarda. Taj rizik je još veći ako je istovremeno prisutna i nefropatija. (Walker i Whittlesea, 2012)

U usporedbi s ostatkom populacije, hipertenzija se kod dijabetičara pojavljuje dvostruko češće. 80% bolesnika koji pate od šećerne bolesti tipa 2 istovremeno imaju dijagnosticiranu i hipertenziju što je vrlo zabrinjavajući podatak. Ciljani raspon krvnog tlaka za bolesnike koji primaju nekakav oblik farmakoterapije za hipertenziju je nešto niži nego kod „uobičajenih" bolesnika s hipertenzijom jer se smatra da ona čini jedan od glavnih faktora za razvoj mikro- i makrovaskularnih komplikacija. Za osobe sa šećernom bolesti tipa 2, hipertenzija je fenomen za koji se smatra da predstavlja glavnu poveznicu s metaboličkim sindromom i perifernom inzulinskom rezistencijom. (Walker i Whittlesea, 2012)

Dijabetički su bolesnici vrlo skloni aterosklerozi, a više od dvije trećine njih umire od komplikacija te degenerativne bolesti. Javlja se od početka manifestacije dijabetesa i ne ovisi o trajanju bolesti. Za razliku od tijeka ateroskleroze u ostalih osoba, ateroskleroza u dijabetičara ima mnogo teži tijek i brže se razvija. Može zahvatiti bilo koju arteriju, ali najčešće zahvaća periferne arterije udova, koronarne, moždane i zdjelične arterije i to u oba spola podjednako. (Živković, 2001) Nadalje, razvoju ateroskleroze pogoduju i brojni rizični faktori koji se često

vežu uz dijabetes kao što su debljina, hipertenzija, hiperlipidemija (jednom riječju metabolički sindrom) te pušenje. (Živković, 2001)

### 1.1.4. Farmakoterapija šećerne bolesti tipa 2

U farmakoterapiju šećerne bolesti ubrajaju se neinzulinski i inzulinski lijekovi. U skupinu oralnih neinzulinskih antidijabetika ubrajaju se bigvanidi s njihovim najvažnijim predstavnikom metforminom. Ukoliko se dobro podnosi, metformin je lijek prvog izbora u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Metformin potiče unos glukoze u tkiva, posebice u mišiće, a smatra se da smanjuje i gastrointestinalnu apsorpciju ugljikohidrata. Mehanizam djelovanja metformina ne uključuje stimulaciju lučenja inzulina stoga je posebno koristan kad je sekretorna funkcija β-stanica snižena. Još jedna prednost metformina naspram drugih oralnih antidijabetika (posebice inzulinskih sekretagoga kao što su sulfonilureje) jest činjenica da ne uzrokuje hipoglikemiju i ne izaziva debljanje. Metformin ima kratkotrajno djelovanje, s poluživotom između 1,3 i 4,5 h i ne veže se na proteine seruma. Ne metabolizira se u jetri i potpuno se eliminira bubrezima. Ono što je bitno napomenuti za metformin i bigvanide općenito jest činjenica da su kontraindicirani u stanjima bubrežne insuficijencije (metformin je konkretno kontraindiciran kod eGFR <45). Maksimalna dnevna doza metformina iznosi 3g, podijeljeno u dvije do tri doze. U pravilu se izvrsno podnosi, a najčešće eventualne nuspojave uključuju mučninu, povraćanje i proljeve.

U derivate sulfonilureje ubrajaju se glibenklamid, gliklazid, glimepirid i glikvidon. Ovi lijekovi najčešće se koriste kao dodatna terapija ukoliko se samo metforminom ne postiže željeni učinak. U β-stanicama Langerhansovih otočića sulfonilureje zatvaraju ATP-ovisne kalijeve kanale čime stimuliraju ulazak kalcija u stanice te otpuštanje inzulina. Djelovanje ove skupine lijekova ovisi o sekretornoj sposobnosti gušterače te su im stoga potrebne funkcionalne β-stanice kako bi se iskazao terapijski učinak. Terapija sulfonilurejama također izaziva povećanu osjetljivost tkiva na inzulin što u konačnici rezultira pojačanim djelovanjem inzulina. Sve sulfonilureje se do neke mjere metaboliziraju u jetri s tim da se smatra da se glibenklamid metabolizira u najmanjem udjelu. Najčešće nuspojave ove vrste lijekova su povećanje tjelesne mase i hipoglikemija koja često prolazi nezapaženo, posebice kod starijih bolesnika.

Repaglinid i nateglinid, kao predstavnici meglitinida, djeluju na sličan način, ali imaju brže i kraće djelovanje. Koriste se za smanjenje postprandijalne hiperglikemije. Poput sulfonilureja, meglitinidi stimuliraju izlučivanje inzulina u prvoj fazi inhibirajući ATP osjetljive

kalijeve kanale u membrani β-stanica gušterače. Posljedica toga je depolarizacija i otvaranje napon-osjetljivih kalcijevih kanala čime se povećava intracelularna koncentracija kalcija i potiče lučenje inzulina. Oslobađanje inzulina javlja se samo u prisutnosti glukoze. Ako je razina glukoze u serumu niža, manje je izražena i sekrecija inzulina i obratno. Meglitinidi se trebaju primjenjivati neposredno prije glavnih obroka, iako to vrijeme može varirati i do 30 minuta prije obroka. Farmakokinetički profil meglitinida nudi neke prednosti kod primjene u bolesnika s lošom funkcijom bubrega ili nepravilnim prehrambenim navikama.

U skupinu tiazolidindiona ubraja se pioglitazon (aktivator nuklearnog PPAR-γ receptora). Koristi se kao alternativna terapija u slučaju nepodnošenja ili kontraindikacije metformina ili kao dodatna (dvojna ili čak trojna) terapija. Tiazolidindioni snižavaju glukozu u serumu za vrijeme gladovanja i nakon obroka, no uz to djeluju i na sniženje koncentracije slobodnih masnih kiselina. Oni poboljšavaju osjetljivost na inzulin i potiču ulazak glukoze u periferna tkiva. Također smanjuju opseg glukoneogeneze u jetri i povećavaju osjetljivost masnih tkiva na inzulin, remodelirajući tako masno tkivo iz bijelog u smeđe. Primjena pioglitazona povezuje se s povećanjem tjelesne mase i nastancima edema, osobito u bolesnika s hipertenzijom i kongestivnim zatajenjem srca. Budući da tiazolidindioni mogu dovesti do pogoršanja zatajenja srca koje može završiti kobno, pioglitazon se ne smije koristiti u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi.

Inhibitori dipeptidilpeptidaze-4 (linagliptin, vildagliptin, sitagliptin, saksagliptin) inhibiraju enzim DPP-4 koji razgrađuje glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1) i o glukozi ovisan inzulinotropni polipeptid (GIP). Najčešće se koristi u kombinaciji s drugim antidijabeticima. Sva četiri DPP-4 inhibitora su povezana s gastrointestinalnim nuspojavama i povećanom učestalošću infekcija gornjih dišnih puteva. DPP-4 inhibitori sami po sebi ne uzrokuju hipoglikemiju, ali potencijal za uzrokovanje hipoglikemije se povećava kada se koriste usporedno s drugim tvarima koje imaju tu mogućnost.

Inhibitori alfa-glukozidaze i njihov predstavnik akarboza usporavaju apsorpciju ugljikohidrata iz crijeva na način da se vežu na enzim alfa-glukozidazu i time sprječavaju razgradnju egzogenih ugljikohidrata. Zbog svog profila nuspojava često su marginalizirani oblik terapije. Nuspojave najčešće uključuju mučninu, proljev, nadutost, flatulenciju i povraćanje.

Inkretinomimetici kao što im ime sugerira, oponašaju učinak inkretina. Vežu se na receptore za GLP-1 i djeluju na sekreciju inzulina i glukagona te usporavaju pražnjenje želuca

i povećavaju osjećaj sitosti. U Hrvatskoj su trenutno odobrena četiri lijeka iz ove skupine: eksenatid, liraglutid, albiglutid i liksisenatid. Istraživanja su pokazala da inkretinomimetici uzrokuju gubitak tjelesne mase pa su indicirani u bolesnika koji imaju BMI >35. Dostupni su samo kao oblici koji se primjenjuju subkutano pa su unatoč svojim pozitivnim svojstvima prilično loše prihvaćeni kod bolesnika. (Walker i Whittlesea, 2012)

Najnovija skupina antidijabetika su inhibitori natrij-glukoza transportera-2 (SGLT2), dapagliflozin, kanagliflozin i empagliflozin. Njihovim djelovanjem inhibira se enzim potreban za reapsorpciju glukoze u bubregu. Osim svog primarnog učinka, regulacije glikemije, inhibitori SGLT2 imaju i neke dodatne osobine poput povećanja tkivne osjetljivosti na inzulin, smanjenje intraglomerularnog tlaka i smanjenje krvnog tlaka. Glikozurija je također vjerojatno odgovorna i za gubitak mase, poboljšanje osjetljivosti na inzulin, te smanjenje razine mokraćne kiseline u mokraći. Predloženi mehanizmi antihipertenzivnog učinka su osmotska diureza, blaga natriureza i gubitak tjelesne težine, a mogući neizravni učinci uključuju i oslobađanje dušikovog oksida u krvnim žilama. Zbog svog mehanizma koji je neovisan o inzulinu, SGLT2 inhibitori imaju nizak potencijal izazivanja hipoglikemije, no ako se koriste u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagozima taj potencijal višestruko raste. Nedostaci SGLT2 inhibitora uključuju poliuriju, neravnotežu elektrolita te povećanu učestalost infekcija uro-genitalnog trakta. (Rahelić i sur. 2016)

Inzulini se, kao skupina lijekova koja se koristi liječenju ŠBT2, dijele na humane inzuline i njegove analoge. Djeluju na način da snižavaju glikemiju povećanim ulaskom u tkiva osjetljiva na inzulin, smanjuju glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri, inhibiraju lipolizu i proteolizu. Dobivaju se rekombinantnom DNA tehnologijom, a dodatno se dijele na pripravke kratkog, srednjeg i dugog djelovanja. Sve vrste inzulina i analoga primjenjuju se supkutano.

Kratkodjelujući humani i ultrakratkodjelujući inzulini (aspartat, lispro, glulizin) koriste se za postprandijalnu regulaciju glikemije. Srednjedugodjelujući humani inzulini pomiješani su s protaminom, a dugodjelujući (detemir, glargin, degludec) su analozi inzulina koji se koriste za regulaciju bazalne potrebe za inzulinom. Predmiješani tipovi su kombinacije topivog i inzulina produljenog djelovanja (Francetić i sur., ured., 2015).

U 2014. godini antidijabetici su bili na petom mjestu po potrošnji lijekova prema DDD/1000/dan i na trećem mjestu po potrošnji izraženi financijski, u kunama. Metformin, kao lijek prvog izbora u liječenju ŠBT2 je 2014. godine bio na 11. mjestu najkorištenijih lijekova izraženog prema DDD/1000/dan. Iza njega je slijedio glimepirid koji se nalazio na 16. mjestu.

Inzulinski analog inzulin-aspartat bio je na 36. mjestu, ali prema potrošnji izraženoj u kunama nalazio se na trećem mjestu (www.halmed.hr).

## 1.2.Terapijski problemi

Terapijski problemi su ogromno područje interesa svakog kliničara koji se bavi pružanjem farmaceutske skrbi. Svrha adekvatnog prepoznavanja i adresiranja terapijskih problema jest optimizacija farmakoterapije u bolesnika sa specifičnim dijagnozama, tj. što bolje postizanje terapijskih ishoda s terapijskim rješenjima koja su trenutno sustavu dostupna.

### 1.2.1. Terminologija

Identifikacija terapijskih problema jedan je od ključnih koraka u skrbi za svakog bolesnika te kao takva predstavlja jedinstven doprinos kliničkog farmaceuta u sveukupnoj procjeni stanja bolesnika. Terapijski problem je posljedica bolesnikovih terapijskih potreba koje iz nekog razloga nisu zadovoljene.

Terapijski problem je bilo kakav nepoželjan događaj doživljen od strane bolenika koji uključuje, ili se sumnja da uključuje, terapiju lijekovima i koji ometa postizanje željenih ciljeva terapije te zahtijeva profesionalnu prosudbu kako bi bio riješen. Ako se ostave neriješeni, terapijski problemi imaju direktne kliničke posljedice na bolesnika. Terapijski problemi bolesnika zahtijevaju strogu i profesionalnu pažnju medicinskog osoblja odnosno kliničkog farmaceuta (pružatelja farmaceutske skrbi) pa upravo zbog toga mogu i moraju stajati rame uz rame svim ostalim kliničkim problemima s kojima se kliničari susreću u procesu skrbi za bolesnika. Dakle, identifikacija terapijskih problema za farmaceutsku je skrb isto što i postavljanje pravilne dijagnoze za medicinsku skrb. To je najveći i najbolji doprinos skrbi za bolesnika koji pružatelj farmaceutske skrbi (klinički farmaceut) može dati, a sukladno tome i najveća moguća odgovornost za samog pružatelja. Mora se pritom naglasiti da je najveća uloga pružatelja farmaceutske skrbi sprječavanje nastanka terapijskih problema prije nego se oni pojave iako se, naravno, ne smije zanemariti i rješavanje već prisutnih problema i komplikacija. Također je bitno naglasiti na lijekovi sami po sebi nemaju terapijske probleme, već samo bolesnici koji te lijekove uzimaju na neadekvatan način.

### 1.2.2. Komponente terapijskih problema

Kako bi kvalitetno prepoznao, uklonio ili spriječio terapijske probleme, pružatelj farmaceutske skrbi mora razumjeti kako se terapijski problemi manifestiraju na bolesnika u kliničkom okružju. Bolesnikov se terapijski problem uvijek sastoji od tri glavne komponente:

1. Neželjenog događaja ili potencijalno neželjenog događaja kod bolesnika. Problem se može manifestirati kao bolesnikova žalba na trenutno stanje, znak, simptom, dijagnoza, bolest, oštećenje, nesposobnost, abnormalna vrijednost laboratorijskog parametra ili čak sindrom. Događaj se može dogoditi kao rezultat fizioloških, psiholoških, sociokulturalnih ili ekonomskih uvjeta koji su karakteristični za specifičnog bolesnika.

2. Farmakoterapije propisane za specifičnu bolesnikovu dijagnozu

3. Veze između propisane farmakoterapije i neželjenog događaja u bolesnika. Veza može biti:
   a) Posljedica farmakoterapije, sugerirajući direktnu povezanost između toga dvoje
   b) Potreba za dodavanjem ili modificiranjem postojeće farmakoterapije

Iznošenje problema i identifikacija uzroka zahtijevaju poznavanje sve tri navedene komponente!

### 1.2.3. Kategorije terapijskih problema te njihovi najčešći uzroci

Svi bolesnikovi problemi, uključujući i one medikacijske mogu se svrstati u jedan od sedam tipova terapijskih problema. Oni uključuju situacije s malim i velikim brojem nuspojava, toksične reakcije, pogreške u liječenju ili potrebu za lijekovima koji s postojećom farmakoterapijom djeluju aditivno ili sinergistički. Također, u njih su ubrojeni i problemi s adherencijom i ne pridržavanjem terapije. Sedam kategorija terapijskih problem opisani su u tablici 1.1.

*Tablica 1.1. Kategorije terapijskih problema*

| | |
|---|---|
| **1.** | Farmakoterapija je nepotrebna jer bolesnik u trenutku propisivanja nema odgovarajuću kliničku indikaciju. |
| **2.** | Dodatna farmakoterapija je potrebna za liječenje ili prevenciju specifičnog medicinskog stanja u bolesnika. |
| **3.** | Propisani lijek nije dovoljno učinkovit i ne daje željene rezultate u liječenju bolesnika. |
| **4.** | Doza je preniska da bi stvorila željeni učinak kod bolesnika. |
| **5.** | Lijek uzrokuje nuspojave kod bolesnika. |
| **6.** | Doza je previsoka što uzrokuje neželjene učinke koji bolesnik doživljava. |
| **7.** | Bolesnik nije u mogućnosti ili ne želi uzimati farmakoterapiju prema propisanom planu. |

Iako postoje tisuće lijekova i medicinskih proizvoda dostupnih zdravstvenim sustavima diljem svijeta, milijarde recepata koji se izdaju svake godine i bezbrojne akutne i kronične bolesti koje se tretiraju upravo tim proizvodima, razlikujemo samo 7 tipova terapijskih problema.

Lijekovi ne mogu liječiti i/ili prevenirati bolesti ako od strane bolesnika nisu uzeti na pravilan način, u pravilno vrijeme i u pravilnoj dozi. Dakle, terapijski problemi uvijek uključuju bolesnika, njegovo medicinsko stanje i farmakoterapiju koja to dvoje veže.

Kao i sa svim ostalim kliničkim problemima, terapijski problemi ne mogu se adekvatno riješiti ili prevenirati ako razlog njihova nastanka nije jasan i razumljiv. Nužno je dakle identificirati i kategorizirati ne samo terapijski problem, već i najčešće razloge njegova nastanka. Samo tada pružatelj farmaceutske skrbi može u potpunosti riješiti terapijski problem s kojim je suočen.

Česti uzroci terapijskih problema navedeni su po svojoj učestalosti u tablici 1.2.

*Tablica 1.2. Najčešći uzroci terapijskih problema*

| **Vrsta terapijskog problema** | **Mogući uzroci terapijskog problema (označite jednu ili više od ponuđenih mogućnosti)** |
|---|---|
| Nepotrebna terapija (INDIKACIJA) | Nema medicinske indikacije<br>Ovisnost<br>Nefarmakološke mjere prikladnije<br>Duplikacija terapije<br>Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći |
| Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA) | Neliječeno stanje<br>Potreba za sinergističkim djelovanjem<br>Potreba za prevencijom |
| Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST) | Neprikladan oblik lijeka<br>Prisutna kontraindikacija<br>Bolesnikovo stanje ne reagira na lijek<br>Lijek nije indiciran za to stanje<br>Dostupan je učinkovitiji lijek |
| Preniska doza (UČINKOVITOST) | Neučinkovita doza (preniska)<br>Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na prenisku dozu)<br>Prerijetka učestalost primjene lijeka<br>Prekratko trajanje primjene lijeka<br>Neispravno čuvanje lijeka<br>Neodgovarajući put primjene<br>Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana) |
| Nuspojava lijeka (SIGURNOST) | Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu<br>Lijek nije siguran za bolesnika s obzirom na njegove rizične čimbenike |

| | |
|---|---|
| | Interakcija koja nije ovisna o dozi<br>Neodgovarajući put primjene lijeka<br>Alergijska reakcija<br>Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza *iv* primjena lijeka) |
| Previsoka doza<br>(SIGURNOST) | Previsoka doza<br>Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na previsoku dozu)<br>Prečesta primjena lijeka<br>Predugo trajanje primjene lijeka<br>Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana) |
| Suradljivost | Lijek nije dostupan<br>Bolesnik si ne može priuštiti lijek<br>Bolesnik zaboravlja<br>Bolesnik ne može progutati /primijeniti lijek<br>Bolesnik ne razumije upute<br>Bolesnik svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan |

#### 1.2.3.1.Terapijski problem 1: Nepotrebna farmakoterapija

Liječenje farmakološkim metodama nije potrebno jer bolesnik trenutno za njih nema medicinsku indikaciju.

U nastavku je napisan popis čestih mogućih uzroka terapijskih problema u bolesnika koji uzimaju farmakoterapiju za liječenje nepostojećih ili krivih kliničkih dijagnoza. Uzroci su poredani po učestalosti pojavljivanja u kliničkoj praksi.

- Korištenje više vrsta lijekova za stanja za čije liječenje je potrebna samo jedna vrsta lijeka.
- Korištenje lijekova u situacijama kada ne postoji valjana indikacija za njihovu upotrebu.
- Korištenje lijekova u situacijama kada za liječenje stanja lijekovi nisu potrebni, tj. bolje i učinkovitije se liječe nefarmakološkim metodama.

- Korištenje lijekova usporedno s konzumacijom opojnih droga, alkohola ili pušenjem.
- Korištenje farmakoterapije za liječenje nuspojave drugog lijeka koja se mogla izbjeći.

#### 1.2.3.2.Terapijski problem 2: Potreba za uvođenjem dodatne terapije

Dodatna farmakoterapija je potrebna za liječenje ili prevenciju medicinskog stanja ili bolesti u nastajanju. Česti uzroci uključuju:

- Preventivnu farmakoterapiju kako bi se smanjio rizik od razvoja ili nastanka novog stanja.
- Medicinsko stanje za koje je potrebna dodatna farmakoterapija kako bi se postigao sinergistički ili aditivni učinak.

Vrlo je važno naglasiti da i bolesnici koji ne primaju nikakvu farmakoterapiju mogu imati terapijski problem. Prevencija kroničnih medicinskih stanja je važan cilj pružanja farmaceutske skrbi.

#### 1.2.3.3.Terapijski problem 3: Neučinkovit lijek

Farmakoterapija nije dovoljno učinkovita i ne ispoljava željene reakcije i rezultate kod bolesnika. Česti uzroci nastanka ove vrste problema su:

- Nedovoljna učinkovitost propisnog lijeka za indikaciju za koju se koristi, tj. postojanje učinkovitijeg lijeka.
- Stvaranje tolerancije na lijek.
- Korištenje učinkovitog lijeka u neučinkovitim dozama.
- Postojanje kontraindikacije za korištenje specifičnog lijeka.

Učinkovitost lijeka se može postići samo ako se za liječenje stanja koristi pravi lijek u pravilnoj dozi. Biranje lijeka koji je potencijalno učinkovit za bolesnika iziskuje detaljno poznavanje patofiziologije bolesnikova stanja i poznavanje farmakologije lijeka koji se razmatra.

#### 1.2.3.4.Terapijski problem 4: Preniska doza

Doza lijeka koji se koristi je preniska da bi proizvela željeni učinak u bolesnika. Razlozi zbog kojih u praksi može doći do subdoziranja bolesnika su:

- Kontroliranje i određivanje terapijske doze koje se ne obavlja na odgovarajući način.
- Postojanje preširokog intervala doziranja u kojem koncentracija lijeka u serumu bolesnika redovito pada ispod one terapijske.
- Neispravna primjena lijeka
- Postojanje interakcije koja smanjuje količinu aktivnog lijeka ( lijek-lijek, lijek-bolest, lijek-hrana).
- Neispravan način pohrane lijeka.
- Nedovoljno dugo trajanje terapije zbog kojeg se nije uspio postići željeni učinak.

#### 1.2.3.5.Terapijski problem 5: Nuspojave lijekova

Lijekovi uzrokuju neželjenu reakciju u bolesnika, a te reakcije mogu i ne moraju biti povezane s dozom. Razlozi nastajanja ove vrste terapijskih problema su sljedeći:

- Interakcije među lijekovima iz kojih proizlazi nuspojava koja nije vezana uz dozu.
- Nepravilna primjena lijeka.
- Alergijske reakcije na lijekove.
- Režim doziranja lijeka koji diktira prečesto korištenje lijeka.
- Postojanje kontraindikacija za upotrebu specifičnog lijeka zbog postojećih rizika za bolesnikovo zdravlje.

#### 1.2.3.6.Terapijski problem 6: Previsoka doza

Doza korištenih lijekova je previsoka što rezultira javljanjem toksičnih učinaka kod bolesnika. U nastavku se nalazi popis čestih uzroka terapijskih problema čiji su uzrok previsoke doze u režimu.

- Kontroliranje i određivanje terapijske doze koje se ne obavlja na odgovarajući način.
- Vremenski razmak između dva uzastopna korištenja lijeka je prekratak.

- Sveukupno trajanje farmakoterapije traje predugo pa dolazi do akumulacije lijeka i njegovih metabolita u organizmu bolesnika.

#### 1.2.3.7.Terapijski problem 7: Adherencija i ne pridržavanje terapije

Bolesnik nije u mogućnosti ili se ne želi pridržavati propisanog farmakoterapijskog režima. U nastavku se nalazi popis čestih uzroka nastajanja ove vrste terapijskih problema.

- Bolesnik kvalitetno ne razumije upute dane mu za upotrebu propisanih lijekova.
- Bolesnik si ne može priuštiti lijek.
- Bolesnik preferira ne uzimati lijekove.
- Bolesnik stalno ili povremeno zaboravlja uzimati propisane lijekove.
- Bolesniku potreban lijek nije dostupan.

Neadherencija se definira kao bolesnikova nemogućnost ili nevoljkost da se pridržava propisane terapije, a koja u istog stoga može izazvati neželjene reakcije odnosno javljanje terapijskih problema. Za svaku neadherenciju postoji razlog, a upravo je odgovornost davatelja farmaceutske skrbi da taj razlog otkrije. Pritom se mora uzeti u obzir činjenica da su bolesnici često vrlo svjesni stanja u kojem se nalaze te da i oni, uz kliničare, donose manje ili više razumne odluke o svome zdravlju dovodeći tako u pitanje učinkovitost svoje terapije.

### 1.2.4. Predstavljanje terapijskih problema bolesnicima i medicinskom osoblju te biranje prioriteta u njihovom rješavanju

Nakon što se terapijski problem uspješno prepozna i opiše, on predstavlja novu i jedinstvenu informaciju o bolesniku i njegovom slučaju. Način na koji davatelj farmaceutske skrbi objašnjava i predstavlja problem bolesniku i ostalom medicinskom osoblju je od iznimne važnosti. Naime, uspješna prezentacija problema ostalim članovima medicinskog tima itekako utječe na promijene u farmakoterapiji bolesnika, a tako i na tijek njegova liječenja.

Nakon identifikacije, svakom terapijskom problemu se mora odrediti stupanj „hitnosti“ s kojim mu se mora pristupiti. Proces postavljanja prioriteta ovisi o opsegu potencijalne štete koju terapijski problem može nanijeti bolesnikovoj percepciji te štete i o brzini kojom ta šteta nastaje.

Kod bolesnika s višestrukim terapijskim problemima, neki se terapijski problemi mogu identificirati i svrstati u one nižeg prioriteta kako bi se potpunija pažnja mogla posvetiti onim problemima koje se smatra hitnijima. Međutim, nužno je pravilno dokumentirati sve vrste terapijskih problema kako naposljetku i oni nižeg prioriteta ne bi ostali zaboravljeni.

Sposobnost određivanja prioriteta u svakodnevnom suočavanju s terapijskim problemima od iznimne je važnosti zbog velike učestalosti pojavljivanja bolesnika s višestrukim istovremenim terapijskim problemima. U pristupu višestrukom terapijskom problemu, svaki se pružatelj farmaceutske skrbi mora zapitati tri ključna pitanja:

1. Koji terapijski problem se mora riješiti (ili prevenirati) odmah, a koji može čekati?
2. Može li se problem riješiti direktnom interakcijom davatelja farmaceutske skrbi i bolesnika?
3. Je li potrebno u rješavanje terapijskog problema uvesti neke druge članove medicinskog tima ili članove bolesnikove obitelji?

Tek kad se na sva tri pitanja da odgovor, proces prioretizacije terapijskih problema je završen. (Cipolle i sur., 2012)

## 1.3. Interakcije kao terapijski problemi

Sve interakcije identificirane u okviru ovog istraživanja, identificirane su pomoću online servisa Lexicomp (www.online.lexi.com) za prepoznavanje lijek-lijek interakcija. Lexicomp razlikuje 5 kategorija interakcije lijek-lijek od kojih svaka ima svoj takozvani „risk rating“ odnosno stupanj kliničke značajnosti interakcije, u skladu s nomenklaturom Svjetske zdravstvene orgnizacije (SZO). Stupnjevi se označavaju velikim slovima abecede (A, B, C, D, X) i to tako da rastući niz slova odgovara rastu kliničke značajnosti odnosno težini interakcije (A – najmanje klinički značajna interakcija; X – klinički značajna interakcija). Stupnjevi interakcija lijek- lijek navedeni su u tablici 1.3.

Tablica 1.3. Stupnjevi interakcija lijek-lijek

| Stupanj kliničke značajnosti | Postupanje | Obrazloženje |
|---|---|---|
| **A** | Interakcija nije poznata | Podaci ne pokazuju niti farmakodinamičku niti farmakokinetičku interakciju između odabranih lijekova |
| **B** | Nije potrebna intervencija pri liječenju | Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u interakciju. No, ima malo ili uopće nema dokaza o postojanju klinički značajne interakcije kao posljedice njihove istovremene uporabe |
| **C** | Potrebno je pratiti bolesnika tijekom liječenja | Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Korist istovremene primjene ovih lijekova najčešće je veća od rizika. Bolesnika je potrebno pratiti, kako bi se na vrijeme uočili mogući negativni učinci. Prilagodba doza jednog ili oba lijeka može biti potrebna kod manjeg broja bolesnika. |
| **D** | Razmisliti o prilagodbi terapije | Podaci pokazuju da dva lijeka mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Kod svakog bolesnika potrebno je procijeniti je li korist istovremene uporabe veća od rizika. Potrebno je provesti određene postupke kako bi se procijenila korist i minimizirala toksičnost koja nastaje kao rezultat istovremene uporabe ovih lijekova. Spomenuti postupci uključuju pozorno praćenje bolesnika, prilagodbe doza, odabir alternativnih lijekova. |
| **X** | Izbjegavati kombinaciju | Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Rizik povezan s istovremenom uporabom ovih lijekova u većini slučajeva je veći od koristi. Ovi lijekovi se uglavnom smatraju kontraindiciranima. |

## 1.4. Istraživanja koja povezuju šećernu bolest tipa 2 i terapijske probleme u hospitaliziranih bolesnika

Spoznaja o postojanju terapijskih problema sveprisutna je u kliničkoj praksi već nekoliko desetljeća, no tek se u posljednjih petnaestak godina počela doživljavati na način koji zaista zaslužuje (Cipolle i sur., 2012). Farmaceutska se skrb u relativno kratkom vremenskom roku našla u središtu pozornosti farmacije kao struke, a u središtu farmaceutske skrbi našao se bolesnik. S razvojem svijesti o farmakoterapijskim problemima, u literaturi se počeo pojavljivati i sve veći broj načina i mogućnosti klasifikacije istih. Kliničari su iz središta svog fokusa pomaknuli bolest, a na njeno mjesto stavili bolesnika. Shvatilo se da na taj način ne samo da pomažu dobrobiti bolesnika, već čine i sustav učinkovitijim. Brojna istraživanja provedena su na tu temu u raznim dijelovima svijeta, a činjenica koja povezuje svako od tih istraživanja jest da su terapijski problemi sveprisutni i da zahtijevaju apsolutnu pozornost čitavog medicinskog tima, a posebice pružatelja farmaceutske skrbi- kliničkog farmaceuta. Terapijski problemi u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 nisu iznimka. Istraživanja na tu temu već se nekoliko godina provode na području cijelog svijeta, a zemlje koje prednjače u broju tih istraživanja svakako su one zapadne. Razlog tomu najvjerojatnije leži kako u većoj incidenciji šećerne bolesti tipa 2 u općoj populaciji tih zemalja tako i u većoj osviještenosti o postojanju terapijskih problema u kliničkoj praksi. Uzorci bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 različitih su veličina i variraju od onih s brojem bolesnika manjim od sto pa sve do onih u kojima broj bolesnika doseže gotovo tisuću. Naravno, uz uključujući kriterij, šećernu bolest tipa 2, bolesnici u ovim istraživanjima selektirani su i po nekim drugim komorbiditetima kao što je prisutnost hiperlipidemije i/ili hipertenzije u anamnezi ili čak neka druga dijagnoza koja ne mora nužno biti povezana s dijabetesom kao što je npr. presađeni organ. Velik broj istraživanja kao glavni alat za prepoznavanje terapijskih problema koriste klasifikaciju Cipollea i suradnika, no postoje mnoga koja za tu funkciju koriste i neke druge alate kao što klasifikacija koju je osmislio Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). Postoje studije koje su za svoje potrebe izradile posebne alate za prepoznavanje. Ti alati nisu standardiziani te su stoga rezultati koji proizlaze iz njih teško usporedivi, no u svakom slučaju stvaraju širu sliku o prisutnosti terapijskih problema u kliničkoj praksi. U ovom odjeljku, posebna će se pažnja pridati istraživanjima koja nisu koristila Cipolleovu klasifikaciju dok će u raspravi biti naglasak na onima koja se baziraju upravo na njoj.

Jedno takvo istraživanje provedeno u Švicarskoj (Eichenberger i sur. 2011) navodi kako se na uzorku od 76 bolesnika (od kojih su neki bili dijabetičari, a neki bolesnici s transplantacijom organa u anamnezi pronađena u prosijeku 7,4 ± 2,4 terapijska problema od kojih su oni najbrojniji spadali u kategoriju adherencije odnosno neadherencije te gomilanja OTC preparata u domu. Ovo istraživanje je provedeno kroz niz kućnih posjeta koje su obavljali studenti farmacije završnih godina studija i njihovi mentori što znači da bolesnici nisu bili hospitalizirani.

Drugo istraživanje provedeno u bolničkim uvjetima provedeno je u Australiji (van Roozendaal i Krass, 2009) na uzorku od 148 bolesnika dijabetičara koji su loše kontrolirali glukozu u krvi u dužem vremenskom razdoblju. Za potrebe ovog istraživanja stvoren je jedinstven popis terapijskih problema koji su redom bili klasificirani po uzoru na PCNE klasifikaciju terapijskih problema. U sklopu istraživanja ustanovljena su sveukupno 682 terapijska problema ili u prosijeku 4,6 ± 1,7 po bolesniku. Dominantna kategorija problema i u ovom istraživanju bila je loša suradljivost bolesnika, međutim značajno su se pojavljivali i terapijski problemi koji bi se svrstali u kategoriju neučinkovitosti propisane farmakoterapije.

Još jedno slično istraživanje (Zaman Huri i Chai Ling, 2013) provedeno je u Kuala Lumpuru, Malezija 2013. godine na uzorku od 208 bolesnika koji su uz šećernu bolest tipa 2 imali još dijagnosticiranu dislipidemiju. Alati koji su se ovdje koristili također su izrađeni po uzoru na PCNE-DRP klasifikaciju, ali se osim toga koristila i nešto izmijenjena verzija Beersovih kriterija (www.americangeriatrics.org). Istraživanje je otkrilo ukupno 406 terapijskih problema, prosječno 1,94 ± 1,10 po bolesniku. Dominantna kategorija terapijskih problema u ovom istraživanju bila je prisutnost lijek-lijek interakcije čineći gotovo 20% sveukupnih problema. Odmah iza njih u nešto manjem postotku ponovno se pojavljuju terapijski problemi vezani uz adherenciju.

Daleko najveće istraživanje ovakve vrste provedeno je u Pakistanu (Ali i sur., 2010) na uzorku od 856 bolesnika. Ovo istraživanje posebnu je pozornost posvetilo bolesnicima koji su u terapiji osim oralnog antidijabetika imali i inzulin. Zbog supkutane primjene inzulina, suradljivost bolesnika u ovom istraživanju bila je poražavajuće niska. Osim suradljivosti, i ovdje su potencijalne lijek-lijek interakcije i nuspojave lijekova zauzele velike udjele u sveukupnom broju terapijskih problema.

Ono što je jako bitno naglasiti i ono što potencijalno objašnjava ovako veliku diskrepanciju u apsolutnim brojevima terapijskih problema koji su ustanovljeni kod bolesnika u svim ovim

istraživanjima jest nepostojanje jedinstvenog standardiziranog alata po kojemu bi klinički farmaceuti diljem svijeta mogli obavljati operacije prepoznavanja i smanjivanja broja terapijskih problema. Upravo iz tog razloga vrlo je teško uspoređivati i ravnati se po rezultatima stranih istraživanja iako je kvaliteta njihove izvedbe često neupitna.

# 2. Obrazloženje teme

Identifikacija terapijskih problema igra važnu ulogu u optimizaciji terapije bolesnika. Budući da je šećerna bolest tipa 2 u hospitaliziranih bolesnika česta, vrlo je važno ozbiljno i pravovaljano pristupiti krojenju odgovarajuće farmakoterapije. Sukladno kompleksnosti i raznolikosti komorbiditeta s kojima su bolesnici suočeni javlja se i ogroman izbor farmakoterapijskih rješenja što može dovesti do medikacijskih pogrešaka koje za svoju posljedicu imaju raznolike terapijske probleme. Uloga kliničkog farmaceuta je u ovih bolesnika vrlo značajna budući da isti provjeravaju valjanost propisane terapije te kao najveći stručnjaci za farmakoterapiju u zdravstvenom timu,aktivno sudjeluju u krojenju, za bolesnika najboljih, terapijskih ciljeva

Stoga je cilj ovog diplomskog rada bio odrediti učestalost i vrstu terapijskih problema u hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.

# 3. Materijali i metode

Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava dalo je odobrenje za provedbu ovog istraživanja.

## 3.1. Ispitanici

Ovo istraživanje je presječno opservacijsko-deskriptivnog oblika i provedeno je u razdoblju od 1. rujna do 15. listopada 2015. godine na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. U prikupljanje podataka bili su uključeni bolesnici primljeni hitnim ili elektivnim prijemom na zavode Klinike. Obuhvaćeni zavodi uključuju: Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Zavod za gastroenterologiju, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Zavod za nefrologiju i dijalizu i Zavod za pulmologiju, no samo su bolesnici sa Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma te oni sa Zavoda za gastroenterologiju uzeti u obzir pri analizi podataka potrebnoj za izradu ovog diplomskog rada.

Uključujući kriteriji za sve bolesnike koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem je prisutnost šećerne bolesti tipa 2 u osnovnoj dijagnozi ili u komorbiditetima te potpisan Informirani pristanak (Prilog 1) kojim su dali svoju punu suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

## 3.2. Proces prikupljanja podataka

Proces prikupljanja podataka provodio se prvenstveno intervjuiranjem bolesnika koji su boravili na odjelima Klinike za unutarnje bolesti KBD uz pomoć standardiziranog upitnika (Prilog 2) koji je dizajniran specifično za potrebe istraživanja, a koji uključuje nekoliko kategorija pitanja koja daju detaljan uvid u bolesnikovo zdravstveno stanje, medikacijsku povijest i trenutnu farmakoterapiju. Podaci su također prikupljani i uvidom u temperaturne liste, medicinsku dokumentaciju dostupnu na odjelima i u Bolničkom informacijskom sustavu (BIS-u), konzultacijama s nadležnim liječnikom internistom i ostalim medicinskim osobljem na odjelu.te razgovorima s rodbinom i/ili skrbnicima bolesnika. Po potrebi se kontaktirao i liječnik obiteljske medicine. Važno je napomenuti da se u intervjuima s bolesnicima nisu postavljala

samo pitanja vezana uz istraživanje, već i davali odgovori na eventualna pitanja koja su bolesnici imali u vezi svoje farmakoterapije. U tome su posebnu ulogu imali studenti diplomanti koji su obavljali kratke edukacije u bolesničkim sobama na brojne teme kao što su npr. pravilna prehrana, primjena inhalera ili mjere opreza vezane uz specifične lijekove.

## 3.3. Analiza i obrada podataka

Prikupljeni podaci vezani uz farmakoterapiju bolesnika analizirani su kako bi se došlo do saznanja o prisutnosti terapijskih problema. Za to je korišten alat za identificiranje terapijskih problema stvoren od strane Cipolle i suradnika koji se nalazi u Prilogu 5 i koji je detaljno opisan u uvodnom dijelu. Kako bi uvid u bolesnikovo medicinsko stanje bio potpun, u analizi su se koristili svi relevantni klinički nalazi vezani za bolesnike dostupni u BIS-u KB Dubrava. Svakom bolesniku se pomno proučavala njegova anamneza, tijek liječenja tijekom hospitalizacije, relevantni biokemijski parametri, krvni tlak te temperaturna lista.

Statistička obrada demografskih i kliničkih podataka obavljena je u programu Microsoft Excel 2013.

Otkriveni terapijski problemi opisani su apsolutnom brojčanom vrijednošću te postotnim udjelom s obzirom na skupinu kojoj pripadaju kako kod svakog bolesnika zasebno tako i za cjelokupni ispitani uzorak bolesnika.

U sklopu analize demografskih podataka, detaljno su raspisani podaci vezani uz komorbiditete i korištene lijekove ispitanih bolesnika. Komorbiditeti su svrstani po 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) a lijekovi po Anatomsko terapijsko kemijskoj klasifikaciji (ATK). Pomoću tih analiza došli smo do saznanja o najčešće prisutnim komorbiditetima odnosno najčešće propisivanim lijekovima. Valja istaknuti da se u tom procesu posebna pozornost posvetila antidijabetičkim lijekovima te se za njih obavila posebna, još informativnija i detaljnija analiza.

# 4. Rezultati i rasprava

## 4.1. Opći demografski i klinički podaci

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 76 ispitanika (39 muškaraca i 37 žena) s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 i najmanje jednim lijekom prilikom otpusta iz bolnice. Prosječna životna dob bolesnika iznosila je 66,7 ± 10,6 godina (u rasponu od 43 do 87), a u prosjeku su imali 7,63 ± 3,14 dijagnoza (u rasponu od 1 do 17). Na ispitivanom uzorku bolesnika propisana su ukupno 653 lijeka s prosjekom po bolesniku od 8,59 ± 3,24 (raspon 3 – 17).

Osnovni demografski i klinički podaci o ispitanicima prikazani su u tablici 4.1.

*Tablica 4.1. Opći demografski i klinički podaci*

| | | **Žene** | | **Muškarci** | | **Ukupno** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Endokrin.** | **Gastroent.** | **Endokrin.** | **Gastroent.** | |
| **Broj bolesnika** | | 25 | 12 | 21 | 18 | 76 |
| **Raspon godina** | 41-50 | 1 | 0 | 2 | 1 | 4 |
| | 51-60 | 8 | 4 | 10 | 4 | 26 |
| | 61-70 | 10 | 4 | 5 | 6 | 25 |
| | 71-80 | 3 | 4 | 3 | 6 | 16 |
| | 81+ | 3 | 0 | 1 | 1 | 5 |
| **Raspodjela bolesnika po BMI rasponima** | 18,50- 24,99 | 5 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| | 25,00- 29,99 | 9 | 5 | 9 | 6 | 29 |
| | 30,00- 34,99 | 8 | 4 | 6 | 9 | 27 |
| | 35,00- 39,99 | 1 | 2 | 4 | 1 | 8 |
| | 40+ | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| **Broj bolesnika koji puše** | <10 cigareta/dan | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 |
| | >10 cigareta/dan | 1 | 0 | 4 | 3 | 8 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Broj bolesnika koji konzumiraju alkohol** | Više od dvije čaše dnevno | 0 | 2 | 2 | 4 | 8 |
| **Broj lijekova** | 1-5<br>6-10<br>11-15<br>16-20 | 5<br>11<br>8<br>1 | 1<br>5<br>5<br>1 | 3<br>9<br>7<br>2 | 0<br>14<br>3<br>1 | 9<br>39<br>23<br>5 |
| **Broj komorbiditeta** | 0-5<br>6-10<br>11-15 | 9<br>13<br>3 | 3<br>8<br>1 | 8<br>8<br>5 | 5<br>10<br>3 | 25<br>39<br>12 |

Promatrajući tablicu i uzorak bolesnika koji su sudjelovali u istraživanju, možemo uočiti da je najveći dio ispitanika starijih od 50 godina (N=72; 94%) što odgovara podacima koje nudi SZO i koji govore da se incidencija šećerne bolesti tipa 2 višestruko povećava s godinama (www.who.int). Uspoređujući razdiobu bolesnika po indeksima tjelesne mase (BMI) s relevantnim podacima koje objavljuje Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) također možemo uočiti podudarnosti. Naime, prema podacima koje nude HZJZ i Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću „CroDiab“ prosječni BMI koji bolesnici s dijagnosticiranom šećernom bolesti tipa 2 imaju iznosi $29,36 \pm 5,12$ kg/m$^2$ što odgovara gornjoj granici kategorije „prekomjerne tjelesne mase“. Promatrajući gore zabilježenu razdiobu bolesnika po BMI-ovima vidimo da su dvije skupine koje broje najviše bolesnika upravo skupina prekomjerne tjelesne mase (25,00 - 29,99; N=29) i skupina pretilosti klase I (30,00 - 34,99; N=27). Budući da povećana tjelesna masa neupitno korelira s povišenim rizikom od šećerne bolesti tipa 2, sa sigurnošću možemo reći da struktura našeg uzorka po BMI-u ne odudara od stvarnih brojki u općoj populaciji.

Prema podacima CroDiab registra, 15,21% svih registriranih bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 u Hrvatskoj navelo je da puši. Uspoređujući te podatke s onima koji se nalaze u gore prikazanoj tablici uočavamo podudarnost. Ukupno 13 bolesnika na uzorku se izjašnjavaju kao aktivni pušači što korelira brojci od 17,12%.

## 4.2. Propisivani lijekovi

Na uzorku bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem zabilježena su ukupno 653 propisana lijeka.

Tablica 4.2. prikazuje broj propisanih lijekova prema glavnim skupinama ATK klasifikacije lijekova, izrađene od strane SZO (www.whocc.no). Pet najpropisivanijih skupina obuhvaćaju lijekove s učinkom na kardiovaskularni sustav (n=266), lijekove s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (n=208), lijekove koji djeluju na živčani sustav (N=56), lijekove s učinkom na krv i krvotvorne organe (n=46) te lijekove za liječenje sustavnih infekcija (N=32).

*Tablica 4.2. Raspodjela propisanih lijekova po glavnim skupinama ATK klasifikacije*

| GLAVNE ANATOMSKE SKUPINE PREMA ATK KLASIFIKACIJI | | LIJEKOVI TIJEKOM HOSPITALIZACIJE (N=653), % (N) |
|---|---|---|
| A | Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari | 208 (31,85%) |
| B | Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe | 46 (7,04%) |
| C | Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav | 266 (39,20%) |
| D | Lijekovi s učinkom na kožu | 1 (0,15%) |
| G | Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni | 11 (1,68%) |
| H | Sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona | 5 (0,77%) |
| J | Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija | 32 (4,56%) |
| L | Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori | 3 (0,46%) |
| M | Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav | 15 (2,30%) |
| N | Lijekovi koji djeluju na živčani sustav | 56 (8,88%) |
| R | Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav | 18 (2,76%) |
| S | Lijekovi koji djeluju na osjetila | 1 (0,15%) |
| V | Razno | 1 (0,15%) |

Usporedimo li dobivene podatke s podacima koje objavljuje Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), tj. s ukupnom potrošnjom lijekova u 2015. godini, vidjet ćemo da se u oba slučaja na prvom mjestu nalaze upravo lijekovi iz skupine C- lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav. Prema HALMED-u, na drugom mjestu po potrošnji se nalazi skupina N- lijekovi s učinkom na živčani sustav. Ta se skupina u našem slučaju nalazi na trećem mjestu. Skupina A-lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari, u našem se istraživanju nalaze na drugom mjestu po ukupnom broju propisivanja, a prema HALMED-ovim podacima ova se skupina nalazi na trećem mjestu. Razlog zbog kojeg se može reći da je došlo do nepodudarnosti u ovim rezultatima jest činjenica što je glavni i uključni kriterij za ovo istraživanje bio šećerna bolest tipa 2 u anamnezi bolesnika, a lijekovi za šećernu bolest prema ATK klasifikaciji spadaju upravo u skupinu A. Četvrto mjesto zauzela je ATK skupina B- lijekovi s učinkom na krv i krvotvorne organe što je u skladu s HALMED-ovim podacima o ukupnoj potrošnji (www.halmed.hr).

Budući da je prema ATK klasifikaciji skupina C najpropisivanija skupina lijekova, u tablici 4.3. prikazana je učestalost propisivanja pojedinih terapijskih podskupina unutar ove glavne anatomske skupine. Najzastupljenija podskupina bila je C03 koja obuhvaća diuretike (N=61). Najpropisivaniji lijekovi u toj podskupini bili su furosemid (N=26) i hidroklorotiazid (N=16). Važno je napomenuti kako se hidroklorotiazid javljao isključivo u fiksnim kombinacijama s nekim drugim antihipertenzivima kao što su ramipril ili amlodipin. Druga najpropisivanija podskupina s gotovo identičnom brojkom bila je podskupina C09 odnosno lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (N=58). Najpropisivaniji lijek iz ove podskupine bio je ramipril (N=34). Treća najpropisivanija podskupina lijekova bila je podskupina C10, tj. lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi (N=52). Najpropisivaniji lijek iz ove podskupine bio je atorvastatin (N=24). Promatrajući brojke koje prikazuju ukupan broj propisanih lijekova, valja još spomenuti i bisoprolol koji je na ovom uzorku bolesnika bio propisan 23 puta, a koji spada u podskupinu C07- blokatori betaadrenergičkih receptora.

*Tablica 4.3. Najpropisivaniji lijekovi unutar ATK podskupine C*

| **PODSKUPINE UNUTAR TERAPIJSKE SKUPINE „C“** | | **PROPISANI LIJEKOVI (N = 266) , % (N)** |
|---|---|---|
| **C01** | Lijekovi koji djeluju na srce | 11 (4,1%) |

| | | |
|---|---|---|
| **C02** | Antihipertenzivi | 8 (3.0%) |
| **C03** | Diuretici | 62 (23,1%) |
| **C07** | Blokatori beta adrenergičkih receptora | 42 (15,9%) |
| **C08** | Blokatori kalcijevih kanala | 33 (12,5%) |
| **C09** | Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav | 58 (21,7%) |
| **C10** | Lijekovi koji modificiraju lipide (hipolipemici) | 52 (19,6%) |

Druga najpropisivanija skupina lijekova bila je ATK skupina A- lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari. Tablica 4.4. pobliže prikazuje razdiobu lijekova unutar ove ATK skupine.

*Tablica 4.4. Najpropisivaniji lijekovi unutar ATK podskupine A*

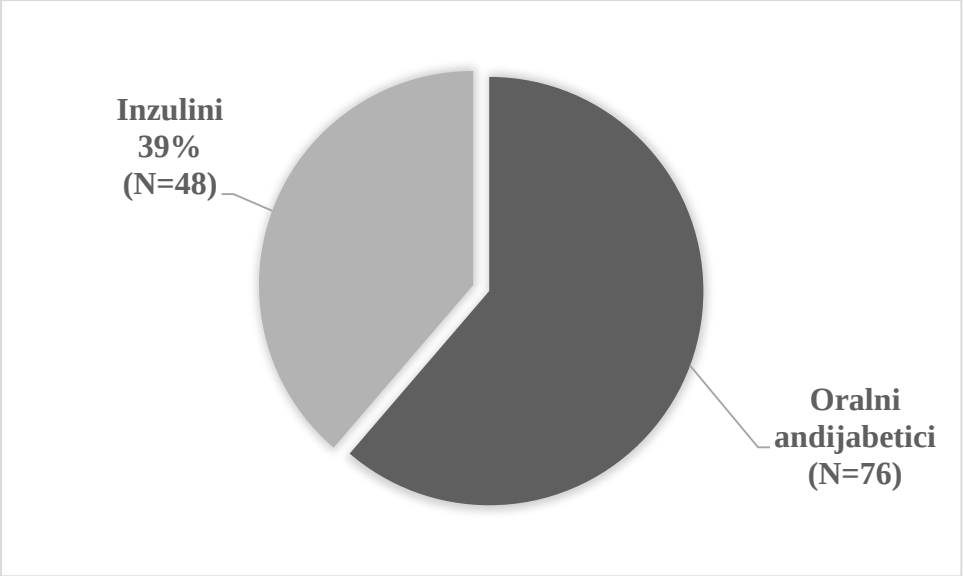
| **PODSKUPINE UNUTAR TERAPIJSKE SKUPINE „A“** | | **PROPISANI LIJEKOVI (N = 208) % (N)** |
|---|---|---|
| **A02** | Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku | 39 (18,75%) |
| **A03** | Spazmolitici i antikolinergici | 3 (1,44%) |
| **A05** | Lijekovi s djelovanjem na žuč i jetreno tkivo | 1 (0,48%) |
| **A06** | Laksativi | 4 (1,92%) |
| **A07** | Lijekovi za suzbijanje proljeva, lijekovi za liječenje upalnih stanja probavnog sustava i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem u probavnom sustavu | 5 (2,40%) |
| **A09** | Lijekovi za olakšavanje probave uključujući probavne enzime | 3 (1,44%) |
| **A10** | **Pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici)** | 124 (58,17%) |
| **A11** | Vitamini | 8 (3,84%) |
| **A12** | Nadomjesci minerala | 18 (8,65%) |

Uzimajući u obzir da je svaki bolesnik iz uzorka u osnovnoj dijagnozi ili kao jedan od komorbiditeta imao šećernu bolest tipa 2, logično je bilo za očekivati da će udio antidijabetika dominirati u odnosu na sve ostale podskupine u ovoj ATK skupini. Podskupina antidijabetika detaljnije je analizirana u nastavku. Druga najpropisivanija podskupina lijekova u ovoj ATK skupini bila je podskupina A02- Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti i lijekovi s djelovanjem na peristaltiku. Najpropisivaniji lijek u ovoj potkategoriji je pantoprazol (N=32). Ovako visoka prevalencija propisivanja podudara se s HALMED-ovim izvješćem o potrošnji lijekova iz 2015. koje kaže da je pantoprazol 7. najkorišteniji lijek u 2015. u RH (www.halmed.hr). Treća najpropisivanija podskupina lijekova u ovoj ATK skupini su nadomjesci minerala- A12. Najpropisivaniji pripravak iz ove kategorije kombinacija je kalijevog citrata, kalijevog hidrogenkarbonata i citratne kiseline koji se koristi kao nadomjestak kalija u bolesnika koji imaju registriranu hipokalemiju ili su iz nekog razloga pod rizikom od iste. Ovako visoka incidencija nadomjestaka kalija u ukupnom broj propisanih lijekova na uzorku može se objasniti visokom incidencijom propisanih diuretika Henleove petlje koji su spomenuti u prethodnim odjeljcima budući da se njihovom primjenom povećava rizik od nastanka hipokalemije u bolesnika koji ih koriste. Tablica 4.5. prikazuje najpropisivanije podskupine antidijabetika unutar ATK skupine A.

*Tablica 4.5. Najpropisivaniji antidijabetici*

| **PODSKUPINA A10- ANTIDIJABETICI** | | **PROPISANI LIJEKOVI (N = 124) % (N)** |
|---|---|---|
| **A10A- INZULINI** | Inzulini brzog djelovanja (A10 A B) | 22(17,74%) |
| | Inzulini srednjeg djelovanja (A10 A C) | 11(8,87%) |
| | Inzulini dugog djelovanja (A10 A E) | 15(12,09%) |
| **A10B- ORALNI ANTIDIJABETICI** | Bigvanidi (A10 B A) | 34(27,41%) |
| | Sulfonamidi, derivati ureje (A10 B B) | 18(14,51%) |
| | Kombinacije oralnih antidijabetika (A10 B D) | 8(6,45%) |
| | Inhibitori alfa-glukozidaze (A10 B F) | 1(0,81%) |
| | Tiazolidindioni (A10 B G) | 1(0,81%) |
| | Ostali oralni antidijabetici (A10 B X) | 11(8,87%) |

Kako je vidljivo iz tablice, antidijabetici su na uzorku propisani ukupno 124 puta što čini 58,17% svih propisanih lijekova iz ATK skupine A i 18,99% svih zabilježenih propisanih lijekova u istraživanju. Od toga su lijekovi iz skupine oralnih antidijabetika propisani 76 puta, a inzulinski pripravci 48 puta. Slika 4.1. prikazuje broj propisivanja oralnih antidijabetika u odnosu na broj propisivanja inzulinskih preparata na uzorku.




*Slika 4.1. Međusobni odnos broja propisivanja inzulina i oralnih antidijabetika*

Najbrojnija podskupina propisanih antidijabetičkih lijekova su bigvanidi s njihovim jedinim registriranim predstavnikom metforminom. Razlog zašto metformin na ovom uzorku ima najveću incidenciju propisivanja leži u činjenici što on prema svim postojećim, hrvatskim i svjetskim smjernicama za liječenje šećerne bolesti tipa 2 predstavlja prvu liniju liječenja. Zbog svog izuzetnog terapijskog učinka i vrlo povoljnog sigurnosnog profila, ovaj lijek predstavlja zlatni standard u liječenju šećerne bolesti tipa 2 u gotovo svim njezinim stadijima. Metformin je, prema podacima HALMED-a, 10. najkorišteniji lijek u 2015. godini što ga čini najpropisivanijim antidijabetičkim lijekom.

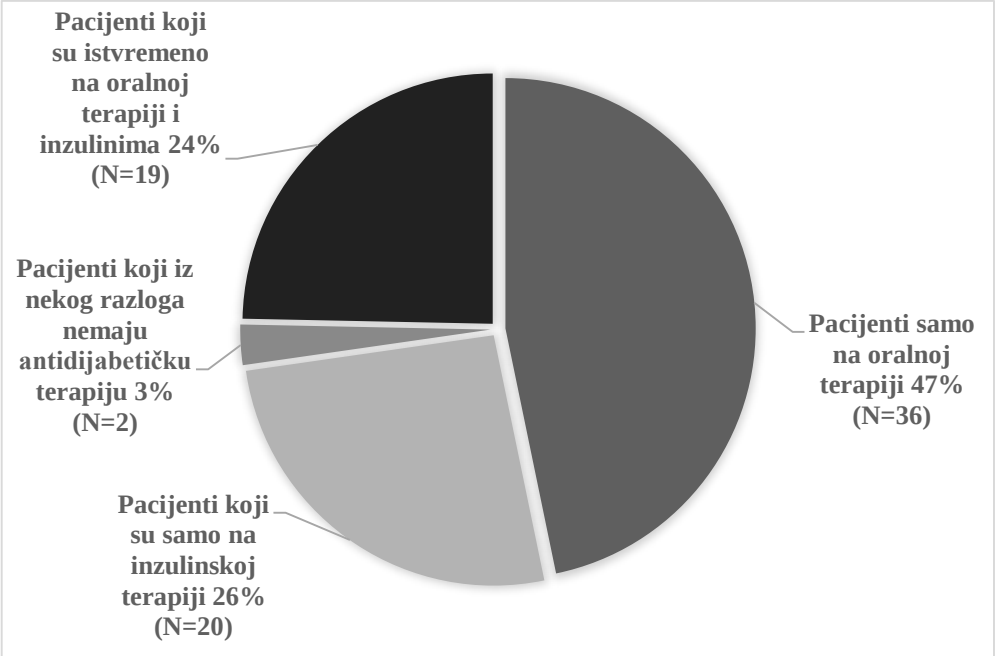
Druga skupina najpropisivanijih antidijabetika je skupina inzulina brzog djelovanja (N=22) s njihovim glavnim predstavnikom aspart inzulinom (N=19). Iako se aspart inzulin na HALMED-ovoj listi najkorištenijih lijekova nalazi tek na 37. mjestu s gotovo 3,5 puta manjom incidencijom propisivanja od metformina, njegovu visoku pojavnost u ovom istraživanju

možemo objasniti time što su svi bolesnici hospitalizirani, a velik dio njih je hospitaliziran upravo na odjelu endokrinologije zbog loše kontrole svoje šećerne bolesti. Budući da inzulini u liječenju šećerne bolesti tipa 2 u pravilu predstavljaju zadnje linije terapije, njihova visoka incidencija u smislu broja propisivanja u ovom istraživanju nije začuđujuća.

Treća podskupina najpropisivanijih antidijabetika spada u skupinu sulfonamida, tj. derivata ureje. Upotreba lijekova iz ove podskupine na uzorku obuhvaćenom ovim istraživanjem zabilježena je 18 puta, a lijekovi koji su najviše doprinijeli tome su glimepirid (N=9) i gliklazid (N=5). Glimepirid se na HALMED-ovoj listi najkorištenijih lijekova nalazi na 19., a gliklazid na 25. mjestu s gotovo identičnom stopom pojavnosti. Ti se podaci podudaraju s podacima dobivenim ovom studijom.

Uspoređujući brojeve bolesnika koji se liječe samo oralnim antidijabeticima s brojkama bolesnika koje se liječe samo inzulinskim preparatima te brojkama bolesnika koji se istovremeno liječe i oralnim antidijabeticima i preparatima inzulina, zamjećuje se kako broj bolesnika koji su samo na oralnoj terapiji dominira (N=36, 47,37%) dok su brojevi bolesnika koji primaju samo inzulinsku terapiju (N=20, 26,32%) i bolesnika koji primaju i oralnu i inzulinsku terapiju (N= 19, 25,00%) gotovo identični. Ovakvi se brojčani odnosi također mogu objasniti činjenicom da je većina bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem hospitalizirana zbog loše kontrole svoje šećerne bolesti. Prema podacima Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolesti CroDiab-a , od 260 092 prijavljenih bolesnika u registru njih 76,26% liječeno je isključivo oralnim hipoglikemicima, 12,54% oralnim hipoglikemicima u kombinaciji s inzulinom, 11,69% samo inzulinom dok je 0,20% bolesnika liječeno samo osnovnim dijetetskim mjerama. (www.hzjz.hr)

Slika 4.2. grafički prikazuje odnose terapijskih rješenja u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 na ispitivanom uzorku.




*Slika 4.2. Odnosi terapijskih rješenja u liječenju šećerne bolesti tipa 2*

## 4.3. Najčešći komorbiditeti

Na ispitivanom uzorku dijagnosticirano je ukupno 580 komorbiditeta, a određeni su prema MKB-10 klasifikaciji. Izuzme li se iz ukupnog broja dijagnosticiranih komorbiditeta šećernu bolest tipa 2 ukupno su na uzorku zabilježena 504 komorbiditeta. Tablica 4.6. prikazuje najčešće komorbiditete koji su se javili u bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem. Postotni iznosi odnose se na brojku od 504 zabilježena komorbiditeta.

*Tablica 4.6. Najčešće zabilježeni komorbiditeti*

| **MKB-10** | **SKUPINA BOLESTI** | **UKUPAN BROJ KOMORBIDITETA N=580, % (N)** |
|---|---|---|
| **A00-B99** | Određene infekcijske i parazitske bolesti | 1 (0,19%) |
| **C00-D48** | Neoplazme | 28(5,56%) |
| **D50-D89** | Bolesti krvi i krvotvornih organa te određeni | 22(4,37%) |

| | | |
|---|---|---|
| | poremećaji imunološkog sustava | |
| **E00-E90** | Endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti | 114, 38 bez ŠBT2 (7,54%) |
| **F00-F99** | Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja | 13 (2,58%) |
| **G00-G99** | Bolesti živčanog sustava | 19 (3,77%) |
| **H00-H59** | Bolesti oka i adneksa | 13 (2,58%) |
| **I00-I99** | Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava | 118 (23,41%) |
| **J00-J99** | Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava | 28 (5,56%) |
| **K00-K93** | Bolesti probavnog sustava | 90 (17,86%) |
| **L00-L99** | Bolesti kože i potkožnog tkiva | 4 (0,79%) |
| **M00-M99** | Bolesti mišićno-koštanog i vezivnog tkiva | 17 (3,37%) |
| **N00-N99** | Bolesti genitalno-urinarnog sustava | 40 (7,93%) |
| **Q00-Q99** | Prirođene malformacije, deformacije i kromosomske abnormalnosti | 3 (0,59%) |
| **R00-R99** | Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje | 13 (2,58%) |
| **S00-T98** | Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom | 7 (1,39%) |
| **Z00-Z99** | Čimbenici s utjecajem na zdravstveni sustav i kontakt s zdravstvenim ustanovama | 52 (10,32%) |

Iz tablice je vidljivo da najčešće zabilježeni komorbiditeti pripadaju MKB skupini I-bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (N=118). Najviše ispitanih bolesnika imalo je komorbiditet I10 odnosno povišeni krvni tlak, drugi po redu najčešći komorbiditet iz ove MKB skupine bila je fibrilacija atrija pod MKB šifrom I48 (N=8). Treći najčešći zabilježen komorbiditet bilo je srčano zatajenje I67, sa 7 zabilježenih slučajeva.

Druga najbrojnija MKB skupina bila je skupina K-Bolesti probavnog sustava (N=90). Dva komorbiditeta koji su najčešće zabilježeni unutar ove skupine bili su vezani za poremećaje lučenja želučane kiseline. Gastritis (K29.5) je zabilježen 14 puta, a GERB (K21) 7 puta. Zapažena je i povećana incidencija akutnog pankreatitisa (K85) sa 6 zabilježenih slučajeva, no budući da su bolesnici uključeni u istraživanje u velikom omjeru bili hospitalizirani na odjelu gastroenterologije, ta brojka ne treba zabrinjavati. Sedam najčešćih komorbiditeta koji se direktno mogu povezati sa šećernom bolesti i njezinim komplikacijama navedeni su u tablici 4.7.

*Tablica 4.7. Najčešći komorbiditeti vezani uz šećernu bolest tipa 2*

| **Komorbiditet koji se veže uz ŠBT2** | **Incidencija komorbiditeta (% bolesnika s dijagnozom)** |
|---|---|
| Povišeni krvni tlak (I10) | 54 (71,05%) |
| Dijabetička nefropatija (N08.3) | 6 (7,89%) |
| Kronična renalna insuficijencija (N19) | 12 (15,79%) |
| Hiperlipidemija (E78.2) | 16 (21,05%) |
| Dijabetička polineuropatija (G63.2) | 6 (7,89%) |
| Amputacija donjeg dijela noge (S88) | 3 (3,95%) |
| Stečeni gubitak noge ispod koljena (Z89.5) | 3 (3,95%) |

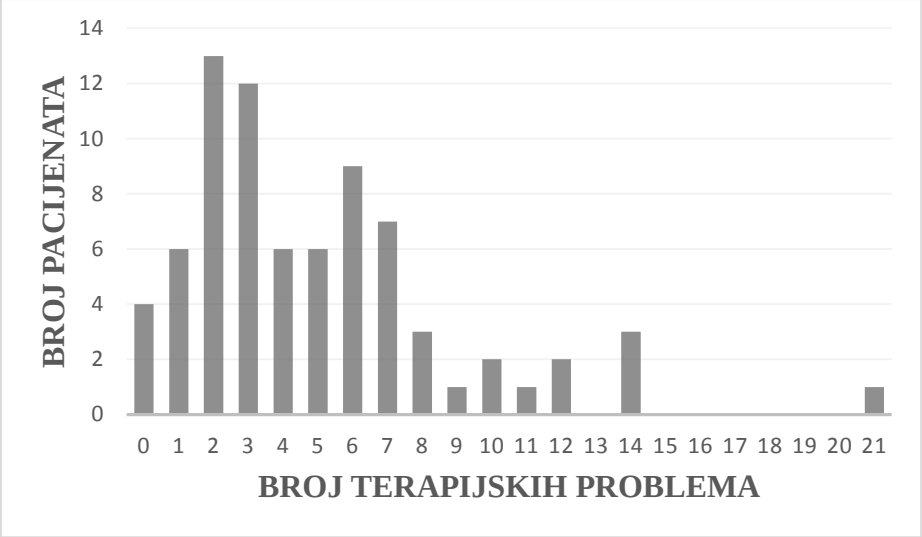
Ukupno su 54 (71,05%) ispitana bolesnika imali dijagnosticiranu hipertenziju kao jedan od komorbiditeta. Ovaj se podatak u potpunosti poklapa s podacima koje objavljuje Nacionalni registar osoba sa šećernom bolesti tipa 2, CroDiab. Prema tom registru, 74,67% bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 ima i dijagnozu hipertenzije.

Prema istom registru, 14,47% bolesnika pati od mikroalbuminurije koja predstavlja jedan od glavnih indikatora bubrežne insuficijencije.

Od hiperlipidemije u Hrvatskoj je u 2015. godini bolovalo gotovo 180 000 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (61,42% registriranih bolesnika). Ovi podaci se djelomično podudaraju s podacima dobivenim ovom studijom.

## 4.4. Terapijski problemi

Na slici 4.4. prikazana je raspodjela ispitanika prema broju terapijskih problema.




*Slika 4.3. Broj terapijskih problema po ispitaniku*

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

*Tablica 4.8. Razdioba terapijskih problema prema mogućim uzrocima*

| Vrsta terapijskog problema | Mogući uzroci terapijskog problema | Broj terapijskih problema, N (%) | Ukupno po kategoriji |
|---|---|---|---|
| **Nepotrebna terapija** | Nema medicinske indikacije | 41 (10,9%) | 72 (19,1%) |
| | Prisutnost ovisnosti koja utječe na tijek bolesti ili učinkovitost farmakoterapije | 22 (5,9%) | |
| | Nefarmakološke mjere prikladnije | 1 (0,3%) | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Duplikacija terapije | 7 (1,9%) | |
| | Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći | 1 (0,3%) | |
| **Potreba za uvođenjem dodatne terapije** | Neliječeno stanje | 25 (6,6%) | 72 (19,1%) |
| | Potreba za sinergističkim djelovanjem | 11 (2,9%) | |
| | Potreba za prevencijom | 36 (9,6%) | |
| **Neučinkovit lijek** | Neprikladan oblik lijeka | 0 (0,0%) | 44 (11,7%) |
| | Prisutna kontraindikacija | 14 (3,7%) | |
| | Bolesnikovo stanje ne reagira na lijek | 0 (0,0%) | |
| | Lijek nije indiciran za bolesnikovo stanje | 8 (2,1%) | |
| | Dostupan je učinkovitiji lijek | 22 (5,9%) | |
| **Preniska doza lijeka** | Neučinkovita (preniska) doza | 11 (2,9%) | 68 (18,1%) |
| | Potrebno je dodatno praćenje | 8 (2,1%) | |
| | Predug vremenski interval između dvije uzastopne primjene lijeka | 6 (1,6%) | |
| | Prekratko korištenje lijeka da bi se ispoljio terapijski učinak | 0 (0,0%) | |
| | Neispravno čuvanje lijeka | 0 (0,0%) | |
| | Neodgovarajuća primjena lijeka | 17 (4,5%) | |
| | Interakcija koja smanjuje koncentraciju lijeka u plazmi | 26 (6,9%) | |
| **Nuspojava lijeka** | Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu | 6 (1,6%) | 25 (6,6%) |
| | Lijek nije siguran za bolesnika s obzirom na njegove rizične čimbenike | 9 (2,4%) | |
| | Interakcija koja nije ovisna o dozi | 7 (1,9%) | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Neodgovarajući put primjene lijeka | 0 (0,0%) | |
| | Alergijska reakcija | 1 (0,3%) | |
| | Prebrzi porast ili smanjenje doze lijeka | 2 (0,5) | |
| **Previsoka doza** | Previsoka doza | 13 (3,5%) | 51 (13,6%) |
| | Potrebno je dodatno praćenje | 3 (0,8%) | |
| | Prekratak vremenski interval između dvije uzastopne primjene lijeka | 12 (3,2%) | |
| | Predugo korištenje lijeka | 4 (1,1%) | |
| | Interakcija koja povećava konc. lijeka u plazmi | 19 (5,1%) | |
| **Suradljivost** | Lijek nije dostupan | 1 (0,3%) | 45 (11,7%) |
| | Bolesnik si ne može priuštiti lijek | 2 (0,3%) | |
| | Bolesnik zaboravlja primijeniti lijek | 24 (6,4%) | |
| | Bolesnik ne može progutati/primijeniti lijek | 5 (1,3%) | |
| | Bolesnik ne razumije upute | 9 (2,4%) | |
| | Bolesnik svjesno ne uzima lijek na način koji mu je propisan | 4 (1,1%) | |

Analizom farmakoterapije utvrđeno je da najveći broj identificiranih terapijskih problema spada u kategoriju nepotrebne farmakoterapije i kategoriju potrebne dodatne farmakoterapije. Obje ove kategorije broje isti broj terapijskih problema, N=72, s udjelom od 19,1% u ukupnom broju identificiranih terapijskih problema. Treća najbrojnija kategorija terapijskih problema je kategorija preniske doze s ukupnim brojem od 68 identificiranih terapijskih problema, tj. 18,1% od ukupnog broja.

Tri najčešća moguća uzroka terapijskih problema su:

1. Lijek koji se koristi bez medicinske indikacije, N=41 (10,9%), nepotrebna farmakoterapija
2. Potreba za prevencijom, N=36 (9,6%), potreba za uvođenjem dodatne farmakoterapije
3. Interakcija koja smanjuje koncentraciju lijeka u plazmi, N=26 (6,9%), preniska doza lijeka

Rezultati našeg istraživanja velikim se dijelom podudaraju s rezultatima opsežne studije provedene od strane Cipollea i suradnika koja je u razdoblju od 4 godine obradila ukupno 22 694 bolesnika i u kojoj su ljekarnici identificirali i riješili 88 556 terapijskih problema (Cipolle i sur., 2012). Prosječan broj terapijskih problema po bolesniku u toj studiji iznosio je 4,12, a gotovo 85% svih bolesnika uključenih u studiju imalo je barem 1 terapijski problem. Nadalje, u istoj studiji je 27% bolesnika imalo barem 5 terapijskih problema, a njih čak 10% čak 10 terapijskih problema. Rezultati našeg istraživanja nešto su drugačiji, ali i dalje dovoljno bliski navedenoj studiji da bi se s njom mogli kvalitetno usporediti. U našem istraživanju, ukupan broj terapijskih problema identificiran pomoću Cipolleova alata za identifikaciju i opis terapijskih problema iznosio je 376, što u prosijeku iznosi 4,94 ± 3,86 terapijska problema po bolesniku. Uspoređujući brojku ukupno prepoznatih farmakoterapijskih problema s brojkom ukupno propisanih lijekova, dolazimo do spoznaje da se više od polovice (57,58%) propisanih lijekova može povezati s nekom vrstom terapijskog problema. Od 76 ispitanika uključenih u naše istraživanje, njih 72 (94,74%) imalo je barem 1 terapijski problem tijekom hospitalizacije. Bolesnik s najvećim brojem terapijskih problema ukupno ih broji 21. Trideset i jedan bolesnik u uzorku (40,71%) ima između 1 i 3 terapijska problema dok 40 bolesnika (52,63%) broji terapijske probleme u intervalu od 4 do 14.

Usporedbom ovih dvaju istraživanja po vrsti terapijskih problema, također se primjećuju podudarnosti. Najčešće identificirani terapijski problemi u obje studije bili su potreba za uvođenjem dodatne terapije u svrhu prevencije ili liječenja određenog medicinskog stanja (34%), neučinkovita doza lijeka (23%) te nepotrebna farmakoterapija (5%). Razlozi zbog kojih dolazi do nepodudarnosti u rezultatima su brojni. Svakako u obzir treba uzeti opseg istraživanja tj. broj ispitanika uključenih u istraživanja. Cipolleovo istraživanje izrađeno je na višestruko

većem uzorku te stoga informacije dobivene tim istraživanjem vjerodostojnije govore o incidenciji terapijskih problema u općoj populaciji. U obzir također treba uzeti i strukturu samog uzorka, i to na više razina. Prva razina vezana je uz razlike u demografskoj strukturi SAD-a (u kojima je napravljena Cipolleova studija) i Hrvatske, dok je druga vezana uz kliničke kriterije na temelju kojih su ispitanici uključeni u istraživanja- u našoj studiji ispitanici su obavezno u anamnezi morali imati dijagnosticiranu šećernu bolest tipa 2, dok u Cipolleovoj to nije bio slučaj.

Pozivajući se na druga istraživanja provedena u američkoj saveznoj državi Minnesota, također se mogu izvesti usporedbe s našim istraživanjem. Istraživanjem koje su proveli Brummel i suradnici između 1999. i 2011. god. na uzorku od 13 325 bolesnika ustanovljeno je da ih je otprilike pola imala barem 3 terapijska problema te jedna trećina barem 5 terapijskih problema. Oko 27% bolesnika iz tog uzorka imalo je terapijske probleme iz kategorije potrebne dodatne farmakoterapije potrebe za povećanjem doze. Trinaest posto terapijskih problema bili su rezultat nepotrebne farmakoterapije i neprimjereno visokih doza. Ovi se podaci gotovo u potpunosti podudaraju s podacima dobivenim našom studijom. Drugo slično istraživanje provedeno 2007. u Minnesoti na 285 nedijabetičnih pacjenata (Isetts i sur.) otkrilo je 637 terapijskih problema od kojih se najviše izdvajaju: potreba za dodatnom farmakoterapijom (33,9%) preniska doza (19,9%) te nuspojava na lijek (14,1%). Iako se u ovom slučaju prosječan broj trapijskih problema po bolesniku gotovo dvostruko razlikuje od onoga dobivenog našom studijom, za strukturu pojavnosti pojedinih vrsta terapijskih problema se to ne može tvrditi jer se ona gotovo u potpunosti poklapa sa strukturom dobivenom našim istraživanjem.

Nadalje, jedno od istraživanja provedenih u Brazilu 2012. godine u bolesnika s dijagnosticiranom šećernom bolesti tipa 2 uključivalo je 129 ispitanika, a cilj mu je bio vrednovanje učinka sveobuhvatnog programa farmaceutske skrbi na kliničke parametre bolesnika kao što su koncentracija glukoze u serumu, lipidni profil te krvni tlak (Oliveira Magalhaes Mourao i sur.). Prosječan broj terapijskih problema dobiven u tom istraživnju korištenjem alata Cipollea i suradnika iznosio je 6.7 (što je za otprilike 25% više nego brojka koja je dobivena našim istraživanjem) terapijskih problema po bolesniku. Dvadeset i jedan posto problema spadalo je u kategoriju nepotrebne terapije, 30,8% u kategoriju neučinkovitosti lijeka, 22.7% u kategoriju previsoke doze te 13,8% u kategoriju neadherencije. Kategorije terapijskih problema koje su bile najmanje zastupljene bile su: nuspojava na lijek (6,5%), potreba za dodatnom terapijom (3,8%) te previsoka doza (1,2%). Podaci ove studije drastično se razlikuju od podataka dobivenih našom studijom.

Još jedno slično istraživanje provedeno u Brazilu na uzorku od 92 pacjenta s temom racionalnog upravljanja farmakoterapijom i procjene kliničkih ishoda u sklopu iste (Araújo Medina Mendonça i sur.). Ono što je bitno za naglasiti za ovo istraživnje jest to da u njega nisu nužno bili uključeni hospitalizirani pacijneti, već i bolesnici koji su bili otpušteni iz bolnice. Osim toga, uzorak nije uključivao samo bolesnike sa šećernom bolesti tipa 2, nego sve bolesnike koji su patili od neke kronične bolesti ili stanja (hipertenzija, dislipidemija, depresija, anksiozni poremećaji, osteoproza, epilepsija, kronična bol). Budući da je u tom uzorku 59 bolesnika patilo od šećerne bolesti tipa 2, debiveni rezultati usporedljivi su s rezultatima naše studije. Ukupno je na uzorku identificirano 316 terapijskih problema s prosijekom od 3.4 terapijska problema po bolesniku. Kategorija terapijskih problema koja je bila najviše zastupljena bila je kategorija nuspojave (31%). Druga najzastupljenija kategorija bila je preniska doza (18%) dok je treća bila vezana uz nepotrebnu terapiju (16%). Ovi rezultati djelomično se poklapaju s rezultatima dobivenim našom studijom.

### 4.4.1 Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Nepotrebna terapija“

Od pet mogućih uzroka terapijskih problema u ovoj kategoriji najčešći je onaj koji govori o upotrebi lijeka bez medicinske indikacije (N=41). Dva najčešća lijeka koji se u ovom istraživanju vežu uz ovaj problem su inhibitor protonske pumpe pantoprazol (N=13) i antiagregacijski lijek acetilsalicilna kiselina (N=6). Terapijske indikacije za korištenje pantoprazola su liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa, liječenje Zollinger-Elissonovog sindroma te eradikacija Helicobacter pylori u sklopu trojne terapije. Iako relativno mali broj bolesnika na uzorku obuhvaćenom ovim istraživanjem boluje od bilo kakvog oblika ulkusa i/ili gastritisa, inhibitori protonske pumpe (zajedno sa H2 antagonistima) se propisuju u praksi radi njihova gastroprotektivnog učinka. Unatoč svom gastroprotektivnom svojstvu, velik je broj slučajeva u kojima se inhibitori protonske crpke koriste bez prave indikacije te tako predstavljaju terapijski problem. Učestalost primjene acetilsalicilne kiseline, u svrhu postizanja antiagregacijskog učinka, bez valjane indikacije također je vrlo visoka. Pozivajući se strogo na opis svojstava lijeka primjena acetilsalicilne kiseline u dozi od 100 mg opravdana je samo u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda i moždanog udara te u sprječavanju tromboembolije nakon operativnih ili intervencijskih zahvata na krvnim žilama. Neprimjerena primjena u primarnoj prevenciji najčešće predstavlja terapijski problem koji se mora evidentirati. U

istraživnju koje su proveli Cipolle i surdnici, pantoprazol i acetilsalicilna kiselina su bili treći odnosno četvrti najčešći lijek koji se neopravdano propisuje (prvi na listi je bio vitamin E, a drugi vitamin C) te stoga možemo reći da se naši podaci podudaraju s ovima (Cipolle i sur. 2012).

Drugi najčešći mogući uzrok terapijskih problema u kategoriji „Nepotrebna terapija“ jest prisutnost ovisnosti koja može utjecati na učinkovitost primjene lijeka. Ovaj se terapijski problem na uzorku javio 22 puta, a u pravilu je obuhvaćao samo pušenje i alkoholizam. Samo se jedan bolesnik izjasnio kako aktivno koristi opojne droge. Terapijski problem pušenja (N=10) posebno utječe na bolesnike kojima je dijagnosticirana astma, KOPB ili opstruktivna noćna apneja, a koji za iste redovito uzimaju propisane lijekove. Problem nepoželjnog i prekomjernog konzumiranja alkohola (N=11) može pogoršati zdravstveno stanje u dijabetičara i bolesnika s raznim oblicima bolesti jetre te interferirati s brojnim lijekovima koji se relativno često propisuju u praksi- metformin, antipsihotici prve generacije, metronidazol itd. najčešći su primjeri za to.

Duplikacija terapije koja se u ovom istraživanju javila 7 puta najčešće se odnosila na istovremenu primjenu više lijekova iz iste terapijske skupine (N=5), no u dva slučaja se radilo i o istovremenoj primjeni istovrsnog lijeka gdje je jedan od njih bio propisan kao samostalan, a drugi u obliku fiksne kombinacije više lijekova. Iako je u tim slučajevima duplikacija bila neosporna, terapijski problem je bio zabilježen samo ako je istovremenim kombiniranjem tih lijekova bila prekoračena maksimalna jednokratna i/ili dnevna doza. Najčešći primjer za duplikaciju terapije lijekova iz iste terapijske skupine čini istovremena primjena više vrsta benzodiazepina i Z-lijekova, dok su primjeri za istovremenu primjenu fiksne kombinacije i samostalnog lijeka metformin u kombinaciji sa sitagliptinom te ramipril u kombinacijama s amlodipinom i hidroklorotiazidom. Prema Cipolleovu istraživanju, ovaj je uzrok terapijskog problema zabilježen najviše puta u kategoriji „nepotrebna terapija“ dok je kod nas zabilježen značajno manje puta.

Terapijski problem nepotrebnog liječenja nuspojave koja se mogla izbjeći zabilježen je samo jednom, a radilo se o slučaju u kojem je za suhi kašalj dokazano uzrokovan ACE inhibitorom bio propisan opioidni antitusik folkodin.

Budući da svi bolesnici obuhvaćeni ovim istraživanjem imaju dijagnosticiranu šećernu bolest tipa 2, regulacija simptoma i biokemijskih parametara putem nefarmakoloških mjera svakako je poželjna. Ipak, uzimajući u obzir da je velik broj ovih bolesnika hospitaliziran

upravo zbog loše regulacije svoje bolesti, nerealno je tvrditi da bi u nekim slučajevima zamjena farmakoterapije tim mjerama predstavljala bolje rješenje. U ovih bolesnika, nefarmakološke mjere kao što su regulacija prehrane, povećanje tjelesne aktivnosti i smanjenje tjelesne mase mogu pomoći kontroli bolesti, međutim moraju biti popraćene adekvatnom farmakoterapijom kako bi se postigao najbolji terapijski učinak.

### 4.4.2. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Potrebna dodatna terapija“

Najbrojniji potencijalni uzrok terapijskog problema u kategoriji „Potrebna dodatna terapija“ bio je potreba za prevencijom, odnosno potreba za uvođenjem dodatne farmakoterapije kako bi se spriječilo daljnje napredovanje ili komplikacija bolesti (N=36). Najveći broj slučajeva koji doprinose ovako velikoj učestalosti ovog terapijskog problema odnose se na potrebu za sekundarnom prevencijom kardiovaskularnih incidenata. Naime, prema NICE smjernicama, u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda, moždanog udara te u stanjima nakon operativnih ili intervencijskih zahvata na krvnim žilama koji nose rizik od tromboembolije u terapiju je obavezno potrebno uvesti beta-antagonist, visokopotentni statin, ACE- inhibitor ili antagonist reninskih receptora te dvostruku antiagregacijsku terapiju (www.nice.org.uk). Ukupno 26 od 36 zabilježenih slučajeva potrebne dodatne farmakoterapije u svrhu preventive može se povezati s ovom problematikom i čini značajan udio u ukupnom broju prepoznatih terapijskih problema. Drugi najčešći uzrok čini upotreba visokih doza diuretika Henleove petlje kao što je npr. furosemid bez adekvatne prevencije hipokalemije (N=5) iako je razina kalija u serumu u tih bolesnika zabilježena na donjoj granici referentnog intervala. U Cipolleovu istraživanju, acetilsalicilna kiselina se na ljestvici lijekova najpotrebnijih za preventivu našao na trećem mjestu. Acetilsalicilna kiselina, kao najpoznatiji predstavnik antiagregacijsih lijekova igra ključnu ulogu u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih incidenata, a njezin izostanak u slučajevima kada je potrebna predstavlja važan indikator stavova kliničara o sekundarnoj prevenciji istih. Prva dva mjesta u istom istraživanju zauzela su cjepiva protiv influence i pneumokoka (Cipolle i sur. 2012).

Terapijski problemi uzrokovani neliječenim stanjem broje ukupno 26 slučajeva, a najveći broj tih problema odnosi se na neliječenu hiperlipidemiju (N=5) i visoki krvni tlak (N=4), slično kao i u Cipolleovoj studiji.

Potreba za sinergijom zabilježena je 11 puta, a lijekovi koji su se najviše vezivali uz ovaj terapijski problem bili su lijekovi za liječenje astme i KOPB-a (N=7). Najčešće je za najbolji terapijski učinak u liječenju ovih bolesti potrebno istovremeno kombiniranje dugodjelujućih beta-agonista i inhalacijskih kortikosteroida uz povremeno korištenje kratkodjelujućih beta-agonista (www.goldcopd.org ; www.ginasthma.org) što se u praksi nerijetko zaboravlja. U liječenju šećerne bolesti tipa 2 također se često zaboravlja sinergistički efekt pa je tako u 4 slučaja zabilježena potreba za uvođenjem dodatne farmakoterapije šećerne bolesti s ciljem postizanja sinergije. Ovi se podaci u potpunosti podudaraju s podacima dobivenim Cipolleovom studijom po kojoj su najčešći lijekovi potrebni za postizanje sinergističkog efekta upravo metformin i dugodjelujući beta-agonisti.

### 4.4.3. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Neučinkovit lijek“

Najbrojniji potencijalni uzrok terapijskog problema u kategoriji „Neučinkovit lijek“ bilo je postojanje učinkovitijeg lijeka (N=22). Najbolji primjer za ovu potkategoriju terapijskih problema bilo je neprioretiziranje ACE inhibitora u terapiji hipertenzije kao prve linije terapije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (N=10). Naime, zbog svog nefroprotektivnog učinka, ACE inhibitori se potenciraju kao terapija prve linije u dijabetičara pa se slučajevi u kojima to nisu, a u medijacijskoj povijesti bolesnika ne postoji podatak koji govori o njihovom lošem podnošenju, tretiraju kao terapijski problemi. U istu kategoriju možemo svrstati i sulfonilureje koje se zbog svog sigurnosnog profila trebaju/moraju izbjegavati u morbidno pretilih bolesnika (N=6).

Korištenje lijeka u prisutnosti kontraindikacije terapijski je problem koji treba vrlo ozbiljno shvatiti. U ovom istraživanju, utvrđeno je 14 slučajeva u kojima se lijek koristio unatoč prisutnosti kontraindikacije. Najčešće se događalo da se lijekovi kao što su metformin, ACE inhibitori ili neki diuretici koriste u stanjima teške bubrežne insuficijencije (N=12).

### 4.4.4. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Preniska doza“

Postojanje interakcije koja smanjuje koncentraciju lijeka u serumu je najčešći potencijalni uzrok terapijskih problema u kategoriji „Preniska doza“ s ukupno 26 zabilježenih

slučajeva. Najčešće zabilježena interakcija koja smanjuje koncentraciju jednog od lijekova koji sudjeluju u njoj je interakcija furosemida (diuretika Henleove petlje) i kalijeva citrata kao oblika nadomjeska kalija (N=20). Vrijeme primjene nadomjeska kalija koji se koriste istovremeno s diureticima Henleove petlje mora se odvojiti od vremena primjene diuretika Henleove petlje kako bi učinak nadomjeska bio bolji.

Potkategorija neodgovarajuće primjene lijekova koja u ovom istraživanju broji 17 slučajeva također se pretežno može povezati s nepravilnom upotrebom nadomjeska kalija. Niti jedan bolesnik koji je bio ispitan u sklopu ovog istraživanja, a koji je u svojoj terapiji imao neki oblik nadomjeska kalija nije bio svjestan činjenice da se ovi preparati (najčešće šumeće tablete ili vodotopive tablete za pripremu oralnih otopina) moraju konzumirati polako, tj. kroz vremenski period od 15 do 30 min. Na taj način se osigurava najbolja bioraspoloživost i terapijski učinak nadomjeska. U ovu potkategoriju svrstavamo i slučajeve lomljenja i/ili mrvljenja filmom obloženih tableta (N=3) koje se relativno često susreće u ljekarničkoj praksi. Ovi se podaci, kao i podaci vezani uz potkategoriju interakcije koja snižava dozu lijeka gotovo u potpunosti ne podudaraju s podacima dobivenim u Cipolleovoj studiji prema kojoj najčešći lijekovi koji uzrokuju ove vrste terapijskih problema spadaju u skupinu antipsihotika (Cipolle i sur., 2012)

Subkategorija preniske doze broji ukupno 11 slučajeva subdoziranja bolesnika, a lijekovi koji se u tom kontekstu najviše spominju su beta-blokatori (N=6) i ACE inhibitori (N=3). Razlog tako česte subdoziranosti upravo tim skupinama lijekova leži u činjenici da je za njihov optimalan terapijski učinak dozu potrebno titrirati. Titrirati znači krenuti s najnižom mogućom dozom te postupno povećavati do najviše doze koja se kod bolesnika dobro podnosi. Razlog zašto su bolesnici obuhvaćeni ovim istraživanjem mahom netitrirani na beta-blokatore i ACE inhibitore leži u inertnosti sustava koji vrlo rijetko ima priliku preispitati farmakoterapiju bolesnika. Iz tog razloga potrebno dodatno pratiti upravo ove dvije skupine često propisivanih lijekova. Ovi se podaci samo djelomično podudaraju s podacima dobivenim Cipolleovom studijom koja nije zabilježila statistički značajan broj pododziranja beta-blokatorom, ali je zato u velikoj jeri zabilježila poddoziranja ACE inhibitorima (Cipolle i sur., 2012).

### 4.4.5. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Nuspojava na lijek“

Gledajući najčešće potencijalne uzroke terapijskih problema u kategoriji „Nuspojava na lijek“ zamjećuje se da se u toj kategoriji najčešće javljaju lijekovi koji su potencijalno nesigurni za bolesnika (N=9). Velik broj slučajeva koji spada pod ovaj tip uzroka možemo povezati s nepromišljenom upotrebom propisanih lijekova u bolesnika koji se nalaze u srednjem ili krajnjem stadiju bubrežne insuficijencije (N=6).

Interakcija koja nije ovisna o dozi također se u sklopu ove kategorije javlja relativno često (N=7). Lijekovi koji u ovom istraživanju najčešće stupaju u interakcije ovakve vrste spadaju u ATK skupinu N odnosno lijekove s učinkom na centralni živčani sustav, točnije antipsihotike. Lijekovi kao što su escitalopram, klozapin ili olanzapin su u X interakcijama neovisnim o dozi zabilježeni 5 puta.

Nepoželjne reakcije neovisne o dozi u ovom su istraživanju najčešće povezane s neprimjerenom primjenom diuretika. U ovom istraživanju, od 6 prepoznatih nepoželjnih reakcija ovisnih o dozi, 5 ih je bio povezano s primjenom diuretika u krivo vrijeme. Diuretici se u praksi najčešće propisuju ujutro kako bi se najveći dio diuretičkog učinka ispoljio tokom dana i kako bolesnik ne bi morao mokriti tijekom noći. Propisano doziranje koje nalaže primjenu diuretika navečer prije spavanja u pravilu je krivo jer bitno utječe na bolesnikovu suradljivost po pitanju tog lijeka.

### 4.4.6. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Previsoka doza“

Kao i u slučaju identificiranih problema u kategoriji „Preniska doza“ i u slučaju kategorije „Previsoka doza“ potencijalni uzroci farmakoterapijskih problema koji broje najviše zabilježenih rezultata su interakcije koje povećavaju serumsku koncentraciju i rizik od nuspojava jednog od lijekova koji sudjeluju u toj interakciji (N=19). Tako je npr. tri puta zabilježena interakcija varfarina i amiodarona koji se metaboliziraju preko CYP 3A4 enzima te im koncentracije u serumu mogu varirati. Budući da su oba lijeka uske terapijske širine i s ozbiljnim nuspojavama, ovu interakciju treba vrlo ozbiljno shvatiti i razmotriti zamjenu terapije. Fenofibrat u kombinaciji s varfarinom (N=2) također povećava serumske koncentracije

varfarina. Značajna je i interakcija ciprofloksacina kao inhibitora CYP 1A2 sa supstratima tog enzima kao što je duloksetin (N=1) ili klozapin (N=1). Međusobne interakcije oralnih antidijabetika i inzulinskih pripravaka (N=6) također su vrlo česte i značajne. Iako u njima ne dolazi do povećanja serumske koncentracije niti jednog od lijekova, značajno se povećava rizik od nuspojava kao što je hipoglikemija.

Potkategorija visina doze koja izaziva toksičnost u ovom je istraživanju zabilježena 13 puta. 7 puta je zabilježena toksičnost bila povezana s antidijabetičkim lijekom metforminom. Najveća dopuštena dnevna doza metformina iznosi 3g, a povećanje doze iznad 2g rijetko u bolesnika rezultira poboljšanim terapijskim učinkom. Osim toga, povećanje doze iznad 2g znatno povećava rizik od nuspojava kao što su mučnina, povraćanje i proljev (Walker i Whittlesea, 2012). Metformin je, uz inzulin, lijek koji se najčešće povezuje sa slučajevima naddoziranja (Cipolle i sur., 2012) što je u skladu s rezultatima dobivenim našim istraživanjem.

Kada govorimo o mogućem uzroku terapijskih problema vezanom uz previsoku frekvenciju primjene (prekratko vrijeme između doziranja) propisanih lijekova (N=12), farmakološka skupina koja se svakako izdvaja su benzodiazepini (N=7). U sklopu ovog istraživanja, 4 su puta zabilježene primjene visokih doza (5-10 mg) diazepama nekoliko puta dnevno, 2 puta je to zabilježeno za alprazolam i jednom za oksazepam. Osim trenda doziranja benzodiazepina više puta dnevno, za ovu je skupinu lijekova karakteristično i predugo vrijeme trajanja terapije. Zabilježena su 4 slučaja u kojima bolesnici koriste ove lijekove već nekoliko godina, a o rizicima i nuspojavama vrlo su slabo informirani. Prekratko vrijeme između dvije doze primijetilo se i za diuretik Henleove petlje furosemid (N=2) koji zbog svoje farmakokinetike nije potrebno dozirati više od jednom dnevno.

### 4.4.7. Identificirani terapijski problemi u kategoriji „Suradljivost“

Najbrojniji potencijalni uzrok terapijskog problema u kategoriji „Suradljivost“ je zaboravljivost bolesnika koja je zabilježena 24 puta, no često bolesnici nisu bili u mogućnosti istaknuti specifičan lijek koji su zaboravljali uzeti.

Drugi najbrojniji uzrok u ovoj kategoriji vezan je uz nerazumijevanje uputa o pravilnoj primjeni lijekova (N=9). Ovaj se uzrok 4 puta javio u bolesnika koji su u svojoj anamnezi imali dijagnosticiranu astmu ili KOPB. Nepoznavanje pravilne upotrebe kortikosteroidnih i beta-

agonističkih inhalera te nerazumijevanje terapijskog učinka koji se veže uz iste, u tih je bolesnika dovelo do pogoršanja njihove kliničke slike. Nerazumijevanje funkcije hipolipemičnih lijekova kao što su statini također je zabilježeno 2 puta. Zanimljivo je za naglasiti kako su bolesnici za te lijekove tvrdili kako ih koriste samo u slučajevima kada konzumiraju „nešto masno“. Ove zabrinjavajuće brojke uočene su i u Cipolleovoj studiji u kojoj upravo inhalacijski kortikosteroidi i statini predstavljaju dvije najdominantnije skupine lijekova vezane uz ovu vrstu terapijskih problema (Cipolle i sur.2012)

## 4.5. Interakcije

U sklopu istraživanja za ovaj diplomski rad utvrđena su ukupno 52 (13,83% ukupnog broja prepoznatih problema) terapijska problema uzrokovana interakcijom lijek-lijek. Dvadeset i šest terapijskih problema bilo je uzrokovano interakcijom lijek-lijek u kojoj je serumska koncentracija ili terapijski učinak jednog od lijekova bio snižen u prisutnosti drugog lijeka. Devetnaest zabilježenih terapijskih problema bilo je uzrokovano interakcijom lijek-lijek u kojoj je serumska koncentracija i/ili rizik od nuspojava jednog od lijekova bio povećan u prisutnosti drugog lijeka. Sedam zabilježenih terapijskih problema vezano je uz interakciju koja ne ovisi o dozi. Od zabilježenih interakcija 5 (9,61%) je interakcija lijek-lijek spadalo u kategoriju X po svojoj kliničkoj značajnosti dok su sve ostale (N=47) spadale u kategoriju D kliničke značajnosti. Ovi se podaci velikom djelom podudaraju s Cipolleovom studijom koja govori da su antipsihotici lijekovi koji najčešće stupaju u interakcije visokog stupnja kliničke značajnosti.

Važno je napomenuti da su samo D i X interakcije zbog svoje kliničke značajnosti u ovom istraživanju kategorizirane kao terapijski problem. Unatoč svojoj kliničkoj značajnosti, ove interakcije se ne moraju nužno ispoljiti kao klinička manifestacija bilo koje vrste kod svakog bolesnika. Sukladno tome, 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.

# 5. Zaključak

Cilj ovog diplomskog rada bio je odrediti učestalost i vrstu terapijskih problema u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 hospitaliziranih na odjelima gastroenterologije i endokrinologije KB Dubrava. Na temelju provedenog istraživanja, dobivenih rezultata i rasprave mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Terapijski problemi i kliničke posljedice koje proizlaze kao rezultat njih, česti su u kliničkoj praksi.
- Budući da broj ustanovljenih terapijskih problema izravno korelira s kvalitetom ljekarničke skrbi, ovakvi podaci upućuju na činjenicu da kvaliteta ljekarničke skrbi nije zadovoljavajuća. Kako bi se magnituda ovakvih alarmantnih brojki smanjila na najmanju moguću razinu, potrebno je aktivno uvoditi i provoditi programe ljekarničke skrbi kako u bolničkim jedinicama, tako i u javnim ljekarnama diljem zemlje. Jedino se na taj način može dobiti što bolji i funkcionalniji sustav.
- Najčešće identificirani mogući uzroci terapijskih problema bili su: Lijek koji se koristi bez medicinske indikacije, Potreba za prevencijom, Interakcija koja smanjuje koncentraciju lijeka u plazmi. Klinički farmaceuti i ljekarnici kao ravnopravni članovi multidisciplinarnog zdravstvenog tima i najveći stručnjaci za lijekove, aktivno se moraju uključiti u identifikaciju i rješavanje terapijskih problema. Na taj način olakšalo bi se postizanje željenih terapijskih ishoda, poboljšala kvaliteta zdravstvene skrbi bolesnika i smanjili ukupni troškovi liječenja.
- Kako bi proces prepoznavanja, karakteriziranja i kvantificiranja terapijskih problema bio što jednostavniji i brži, a dobiveni podaci što informativniji, potrebno je stvoriti jedinstveni alat koji bi koristio cijeli zdravstveni sustav. Na taj način ne samo da bi se poboljšala kvaliteta farmaceutske skrbi već bi se omogućila i usporedivost dobivenih rezultata.

# 6. Literatura


Araújo Medina Mendonça S, Melo AC, Coelho Pereira GC, de Souza Serio dos Santos DM, Brandão Grossi E, do Carmo Vilas Boas Sousa M, Ramalho de Oliveira D, Soares AC. Clinical outcomes of medication therapy management services in primary health care. *BJPS*. 2016, 52, 365-373.

Assessment of clinical pharmacist interventions in drug therapy in patients with diabetes mellitus in a tertiary care teaching hospital, 2015, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26642888, pristupljeno 23.2.2017.

ATC classification system, 2011, https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/, pristupljeno 16.3.2017.

Brummel A, Lustig A, Westrich K, Evans MA, Plank GS, Penso J, Dubois W. Best Practices: Improving Patient Outcomes and Costs in an ACO Through Comprehensive Medication Therapy Management. *J Manag Care Pharm*, 2014, 20, 1152-62.

Brummel A, Soliman A, Carlson A, Ramalho de Oliveira D. Optimal Diabetes Care Outcomes Following Face-to-Face Medication Therapy Management Services. *PHM*. 2012. 00. 35-72.

Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical care practice. New York,NY, McGraw-Hill, 1998.

Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical Care Practice. Minneapolis, Minnesota, McGraw-Hill, 2012, str. 141-183.

Development of an evidence-based checklist for the detection of drug related problems in type 2 diabetes, 2009, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19626455, pristupljeno 23.2.2017.

Diabetes fact sheet. 2016, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en, pristupljeno 31.8.2016.

Drug-related problems in type 2 diabetes mellitus patients with dyslipidemia, 2013., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24341672, pristupljeno 23.2.2017.

Drug-related problems in diabetes and transplant patients: an observational study with home visits, 2011, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811831, pristupljeno 23.2.2017.

Francetić I i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 70-771 .

Global report on diabetes. 2016, http://www.who.int/diabetes/global-report/en, pristupljeno 31.8.2016.

Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu, 2016, http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/02/Ljetopis_2015_IX.pdf, pristupljeno 15.3.2017.

Identifying Medications that Older Adults Should Avoid or Use With Caution: the 2012 American Geriatrics Society Updated Beers Criteria, 2012,

http://www.americangeriatrics.org/files/documents/beers/BeersCriteriaPublicTranslation.pdf, pristupljeno 23.2.2017.

Isetts BJ, Brummel AR, Ramalho de Oliveira D, Moen DW. Managing Drug-related Morbidity and Mortality in the Patient-centered Medical Home. *JAPhA*, 2012, 50, 997-1001.

Isetts BJ, Schondelmeyer SW, Artz MB, Lenarz LA, Heaton AH, Wadd WB, Brown LM, Cipolle RJ. Clinical and economic outcomes of medication therapy management services: The Minnesota experience. *JAPhA*, 2008, 48, 203-211.

Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini, 2016, http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova, pristupljeno 16.3.2017.

Kohn LT, Janet C, Donaldson MS. To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC, National Academy Press, 2000.

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.

Oliveira Magalhaes Mourao A, Rodrigues Ferreira W, Auxiliadora Parreiras Martins M, Moreira Reis AM, Gaede Carrillo MR, Grabe Guimaraes A, Silveira Ev L. Pharmaceutical care program for type 2 diabetes patients in Brazil: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pharm*. 2012, 347, 284-287.

Pathophysiology and treatment of calcineurin inhibitor nephrotoxicity, 2014, http://digitalcommons.wustl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1001&context=kidneycentric_all , pristupljeno 27.11.2016.

Pharmacotherapy-Based Problems in the Management of Diabetes Mellitus: Needs Much More to be Done!, 2011, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042492, pristupljeno 23.2.2017.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, Potrošnja lijekova u 2014. godini izražena financijski, u kunama, po terapijskim skupinama ATK klasifikacije, 2014, http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2014/#Tablica_2 , pristupljeno 1. 9. 2016.

Roque Obreli-Neto P, Marusic S, Molino Guidoni C, de Oliveira Baldoni A, Dias Renovato R, Pilger D, Nakamura Cuman RK, Régis Leira Pereira L. Economic Evaluation of a Pharmaceutical Care Program for Elderly Diabetic and Hypertensive Patients in Primary Health Care: A 36-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *JMCP*, 21, 66-73.

Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj 2005.- 2014., 2015, http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/DM-bilten-2005_2014.pdf, pristupljeno 13.3.2017.

Treatments for people who have had a myocardial infarction more than a year ago, 2017, https://pathways.nice.org.uk/pathways/myocardial-infarction-secondary-prevention#path=view%3A/pathways/myocardial-infarction-secondary-

prevention/treatments-for-people-who-have-had-a-myocardial-infarction-more-than-a-year-ago.xml&content=view-index, pristupljeno 22.10.2016.

Walker R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. Edinburgh, Elsevier, 2012, str. 699.

Živković R. Zagreb. Interna medicina. Zagreb, Medicinska naklada, 2001, str. 245-258.

# 7. Sažetak/ Summary

Šećerna bolest tipa 2 sindrom je koji karakterizira poremećaj metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina od kojeg boluje više od 420 milijuna ljudi diljem svijeta. Zbog kompleksnosti kliničke slike bolesnika koji od nje boluju i mnoštva terapijskih rješenja koja se u moderno vrijeme nude, optimizacija farmakoterapije za liječenje šećerne bolesti tipa 2 predstavlja velik izazov za zdravstvene sustave. Optimizacija terapije postiže se kroz kvalitetno provođenje farmaceutske skrbi, a u središtu farmaceutske skrbi nalaze se bolesnici i njihove terapijske potrebe i problemi.

Cilj istraživanja bio je identificirati terapijske probleme i odrediti njihovu učestalost u hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.

Provedeno istraživanje bilo je presječno opservacijsko-deskriptivnog oblika i provedeno u razdoblju od 1. rujna do 15. listopada 2015. godine na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava na odjelima gastroenterologije i endokrinologije. U prikupljanje podataka bili su uključeni bolesnici primljeni hitnim ili elektivnim prijemom na zavode Klinike. Uključujući kriteriji bile su prisutnost šećerne bolesti tipa 2 u osnovnoj dijagnozi ili kao jedan od komorbiditeta te potpisani informirani pristanak. Proces prikupljanja podataka provodio se intervjuiranjem bolesnika pomoću standardiziranog upitnika (Prilog 2.), koji je dizajniran specifično za potrebe istraživanja, a uključuje nekoliko kategorija pitanja koja daju detaljan uvid u bolesnikovo zdravstveno stanje, medikacijsku povijest i trenutnu farmakoterapiju. Podaci su također prikupljani i uvidom u temperaturne liste, medicinsku dokumentaciju dostupnu na odjelima i u Bolničkom informacijskom sustavu,, konzultacijama s nadležnim liječnikom internistom i ostalim medicinskim osobljem na odjelu. Po potrebi su se informacije prikupljale i od liječnika obiteljske medicine, rodbine i/ili bolesnikovih skrbnika. Odobrenje za provedbu ovog istraživanja dobiveno je od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava.

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 76 ispitanika (39 muškaraca i 37 žena). Prosječna životna dob bolesnika iznosila je 66,7 ± 10,6 godine (u rasponu od 43 do 87), a u prosjeku su imali 7,63 ± 3,14 dijagnoza (u rasponu od 1 do 17, ukupno zabilježeno 580). Na ispitivanom uzorku bolesnika propisana su ukupno 653 lijeka s prosjekom po bolesniku od 8,59 ± 3,24 (raspon 3 – 17). Ukupan broj terapijskih problema prepoznatih pomoću Cipolle-ova alata za identifikaciju i opis terapijskih problema iznosio je 376, odnosno 4,94 ± 3,86 terapijska problema po bolesniku. Utvrđeno je da najveći broj identificiranih terapijskih problema spada

u kategoriju nepotrebne farmakoterapije (N=72) i kategoriju potrebne dodatne farmakoterapije (N=72). Treća najbrojnija kategorija terapijskih problema bila je kategorija preniske doze (N= 68).

Ovo istraživanje je pokazalo visoku učestalost terapijskih problema u populaciji hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Kako bi se smanjili, potrebno je u fokus djelovanja staviti terapijske potrebe i probleme bolesnika. Samo takav pristup omogućava postizanje željenih terapijskih ishoda i najbolju moguću zdravstvenu skrb za bolesnika.

Ključne riječi: *farmaceutska skrb, terapijski problemi, šećerna bolest tipa 2*

Type 2 diabetes is a syndrome characterized by a disorder of metabolism of carbohydrates, fats and protein that affects more than 420 million people around the world. Due to the complexity of the clinical symptoms of patients who suffer from it and various therapeutic solutions present in modern time, optimization of pharmacotherapy related to the treatment of diabetes type 2 represents a major challenge for health systems around the globe. Optimization of therapy is achieved through implementation of quality pharmaceutical care. The main focus of pharmaceutical care are patients and their therapeutic needs and problems.

The aim of this study was to identify and determine the incidence of drug therapy problems in hospitalized patients with type 2 diabetes.

A cross-sectional observational study was conducted in the period from September 1st to October 15th 2015 at the Clinic for Internal Medicine, University Hospital Dubrava in the departments of gastroenterology and endocrinology. Patients included in the study were admitted via emergency or elective admission to the departments of the Clinic. Inclusion criteria for all patients who participated in this study were the presence of type 2 diabetes in primary diagnosis or as a comorbidity and a singned informed consent. The data collection process was performed primarily through interviews with patients who were hospitalized in the departments of the Clinic using a standardized questionnaire (Appendix 2), which was designed specifically for the needs of this research. It included several categories of questions that provided detailed insight into the patient's health status, medication history and current pharmacotherapy. The data were also collected by examining the temperature charts, medical records available in the departments and the hospital information system (BIS), consultations with physicians and other medical personel and interviews with relatives and/or carriers of the patients if needed. Approval for the conduction of this study was granted by the Ethics Committee of the Clinical Hospital Dubrava.

The study included a total of 76 subjects (39 men and 37 women). The average age of patients was 66.7 ± 10.6 years (range 43 - 87). The patients had an average of 3.14 ± 7.63 diagnoses (in the range of 1 to 17, a total of 580 recorded in the study). A total of 653 medicines was proscribed, with the average of 8.59 ± 3.24 (range 3 - 17) per patient.

Total number of drug therapy problems identified by Cipolle's tools for the identification and description of the drug therapy problems was 376, or 4.94 ± 3.86 therapeutic problems per patient. It was found that the largest number of identified therapeutic problems were related to the category of unnecessary medication (N=72) and category related to the requirement of

additional medication (N=72). The third most common kind of therapeutic problem was too low dose (N=68).

This study showed a high incidence of drug therapy problems in the population of hospitalized patients with type 2 diabetes. In order to reduce this, it is necessary to actively work on a system that implies a multidisciplinary approach to patients and focuses on their therapeutic needs and problems. Only this kind of approach allows achieving the most desired therapeutic outcomes and provides the best medical care for patients there is.

Key words: *pharmaceutical care, drug-related problems, type 2 diabetes*

# 8. Prilozi

Prilog 1. Obrazac za Informirani pristanak

Prilog 2. Obrazac za prikupljanje najbolje moguće medikacijske povijesti

Prilog 3. 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 razumjeti, 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:** _____<br>Ime _____ Prezime _____<br>Spol: M/Ž<br>Matični broj: _____ Dob: _____<br>Br. telefona: _____<br>Br. telefona liječnika primarne zdravstvene zaštite: _____ | **INFORMIRANI PRISTANAK**<br>Pisana potvrda za primanje usluge od pacijenta □<br><br>**POZNATE ALERGIJE I REAKCIJE**<br>_____ |
| **DODATNI PODACI**<br>Datum primitka: _____ Odjel: _____<br>Razlog dolaska u bolnicu (hitni/elektivni prijem) _____<br>Prisutnost drugih bolesti: _____<br>Nedavna hospitalizacija: _____<br>Povijest nuspojava: _____<br>Tjelesna masa: _____ Visina: _____ Kreatinin u serumu: _____<br>Stupanj obrazovanja: _____<br>Živi: sam/ s obitelji ili skrbnikom/ dom za starije | **NAVIKE**<br>Alkohol (broj pića dnevno): _____<br>Pušenje (broj cigareta dnevno/godine): _____<br>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. 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<br>Potreba za sinergističkim djelovanjem<br>Potreba za prevencijom | |
| **Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)** | Nema medicinske indikacije<br>Ovisnost<br>Nefarmakološke mjere prikladnije<br>Duplikacija terapije<br>Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći | |
| **Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)** | Neprikladan oblik lijeka<br>Prisutna kontraindikacija<br>Pacijentovo stanje ne reagira na lijek<br>Lijek nije indiciran za to stanje<br>Dostupan je učinkovitiji lijek | |
| **Preniska doza (UČINKOVITOST)** | Neučinkovita doza (preniska)<br>Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na prenisku dozu)<br>Prerijetka učestalost primjene lijeka<br>Prekratko trajanje primjene lijeka<br>Neispravno čuvanje lijeka<br>Neodgovarajući put primjene<br>Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana) | |
| **Nuspojava lijeka (SIGURNOST)** | Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu<br>Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike<br>Interakcija koja nije ovisna o dozi<br>Neodgovarajući put primjene lijeka | |

| | |
|---|---|
| | Alergijska reakcija<br>Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza *iv* primjena lijeka) |
| **Previsoka doza (SIGURNOST)** | Previsoka doza<br>Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na previsoku dozu)<br>Prečesta primjena lijeka<br>Predugo trajanje primjene lijeka<br>Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana) |
| **Suradljivost** | **Lijek nije dostupan**<br>**Pacijent si ne može priuštiti lijek**<br>**Pacijent zaboravlja**<br>**Pacijent ne može progutati /primijeniti lijek**<br>**Pacijent ne razumije upute**<br>**Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan** |

## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

# Terapijski problemi u hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 zbrinutih na odjelima endokrinologije i gastroenterologije KB Dubrava

**Marko Kolarić**

## SAŽETAK

Cilj istraživanja bio je identificirati terapijske probleme i odrediti njihovu učestalost u hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Provedeno istraživanje bilo je presječno opservacijsko-deskriptivnog oblika i provedeno u razdoblju od 1. rujna do 15. listopada 2015. godine na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava na odjelima gastroenterologije i endokrinologije. U prikupljanje podataka bili su uključeni bolesnici primljeni hitnim ili elektivnim prijemom na zavode Klinike. Uključujući kriteriji bile su prisutnost šećerne bolesti tipa 2 u osnovnoj dijagnozi ili kao jedan od komorbiditeta te potpisani informirani pristanak. Proces prikupljanja podataka provodio se intervjuiranjem bolesnika pomoću standardiziranog upitnika (Prilog 2.), koji je dizajniran specifično za potrebe istraživanja, a uključuje nekoliko kategorija pitanja koja daju detaljan uvid u bolesnikovo zdravstveno stanje, medikacijsku povijest i trenutnu farmakoterapiju. Podaci su također prikupljani i uvidom u temperaturne liste, medicinsku dokumentaciju dostupnu na odjelima i u Bolničkom informacijskom sustavu,, konzultacijama s nadležnim liječnikom internistom i ostalim medicinskim osobljem na odjelu. Po potrebi su se informacije prikupljale i od liječnika obiteljske medicine, rodbine i/ili bolesnikovih skrbnika. Odobrenje za provedbu ovog istraživanja dobiveno je od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava.U istraživanje je bilo uključeno ukupno 76 ispitanika (39 muškaraca i 37 žena). Prosječna životna dob bolesnika iznosila je 66,7 ± 10,6 godine (u rasponu od 43 do 87), a u prosjeku su imali 7,63 ± 3,14 dijagnoza (u rasponu od 1 do 17, ukupno zabilježeno 580). Na ispitivanom uzorku bolesnika propisana su ukupno 653 lijeka s prosjekom po bolesniku od 8,59 ± 3,24 (raspon 3 – 17). Ukupan broj terapijskih problema prepoznatih pomoću Cipolle-ova alata za identifikaciju i opis terapijskih problema iznosio je 376, odnosno 4,94 ± 3,86 terapijska problema po bolesniku. Utvrđeno je da najveći broj identificiranih terapijskih problema spada u kategoriju nepotrebne farmakoterapije (N=72) i kategoriju potrebne dodatne farmakoterapije (N=72). Treća najbrojnija kategorija terapijskih problema bila je kategorija preniske doze (N= 68). Ovo istraživanje je pokazalo visoku učestalost terapijskih problema u populaciji hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Kako bi se smanjili, potrebno je u fokus djelovanja staviti terapijske potrebe i probleme bolesnika. Samo takav pristup omogućava postizanje željenih terapijskih ishoda i najbolju moguću zdravstvenu skrb za bolesnika.

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

Rad sadrži: 57 stranica, 3 grafička prikaza, 11 tablica i 29 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: farmaceutska skrb, terapijski problemi, šećerna bolest tipa 2

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. Dubravka Vitali Čepo**, *iznaredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
**Dr. sc. Lidija Bach Rojecky**, *izvanredna profesorica u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: ožujak 2017.

**Basic documentation card**

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Diploma thesis

Centar za primijenjenu farmaciju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

# Drug therapy problems in patients with type 2 diabetes hospitalized in the departments of endocrinology and gastroenterology of KB Dubrava

**Marko Kolarić**

## SUMMARY

The aim of this study was to identify and determine the incidence of drug therapy problems in hospitalized patients with type 2 diabetes. A cross-sectional observational study was conducted in the period from September 1st to October 15th 2015 at the Clinic for Internal Medicine, University Hospital Dubrava in the departments of gastroenterology and endocrinology. Patients included in the study were admitted via emergency or elective admission to the departments of the Clinic. Inclusion criteria for all patients who participated in this study were the presence of type 2 diabetes in primary diagnosis or as a comorbidity and a singned informed consent. The data collection process was performed primarily through interviews with patients who were hospitalized in the departments of the Clinic using a standardized questionnaire (Appendix 2), which was designed specifically for the needs of this research. It included several categories of questions that provided detailed insight into the patient's health status, medication history and current pharmacotherapy. The data were also collected by examining the temperature charts, medical records available in the departments and the hospital information system (BIS), consultations with physicians and other medical personel and interviews with relatives and/or carriers of the patients if needed. Approval for the conduction of this study was granted by the Ethics Committee of the Clinical Hospital Dubrava. The study included a total of 76 subjects (39 men and 37 women). The average age of patients was 66.7 ± 10.6 years (range 43 - 87). The patients had an average of 3.14 ± 7.63 diagnoses (in the range of 1 to 17, a total of 580 recorded in the study). A total of 653 medicines was proscribed, with the average of 8.59 ± 3.24 (range 3 - 17) per patient. Total number of drug therapy problems identified by Cipolle's tools for the identification and description of the drug therapy problems was 376, or 4.94 ± 3.86 therapeutic problems per patient. It was found that the largest number of identified therapeutic problems were related to the category of unnecessary medication (N=72) and category related to the requirement of additional medication (N=72). The third most common kind of therapeutic problem was too low dose (N=68). This study showed a high incidence of drug therapy problems in the population of hospitalized patients with type 2 diabetes. In order to reduce this, it is necessary to actively work on a system that implies a multidisciplinary approach to patients and focuses on their therapeutic needs and problems. Only this kind of approach allows achieving the most desired therapeutic outcomes and provides the best medical care for patients there is.

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

Thesis includes: 57 pages, 3 figures, 11 tables and 29 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Pharmaceutical care, drug therapy problems, drug-related problems, type 2 diabetes

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

Reviewers: **Iva Mucalo**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
**Dubravka Vitali Čepo**, **Ph.D.** *Associate professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
**Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** *Associate professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

The thesis was accepted: March 2017