

## АНАЛИЗА ПРОБЛЕМА ВЕЗАНИХ ЗА ПРИМЕНУ ЛЕКОВА (DRUG-RELATED PROBLEMS) КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНОМ РЕФЛУКСНОМ БОЛЕШЋУ ЛЕЧЕНИХ ИНХИБИТОРИМА ПРОТОНСКЕ ПУМПЕ

Јелена Д. Милутиновић, Филип Мартиновић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

## THE ANALYSIS OF DRUG – RELATED PROBLEMS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE TREATED WITH PROTON-PUMP INHIBITORS

Jelena D. Milutinović, Filip Martinović

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Примљен/Received: 14.7.2015.

Прихваћен/Accepted: 29.7.2015.

### СКРАЋЕНИЦЕ

DRP - Drug-related problem

ГЕРБ - Гастроэзофагеална рефлуksна болест

PCNE класификација - Pharmaceutical Care Network Europe класификација

### САЖЕТАК

**Увод:** Проблеми везани за примену лекова су веома чести у свим терапијским областима.

**Циљ рада:** Откривање проблема везаних за примену лекова код пацијената са гастроэзофагеалним рефлуksом и анализа њихове евентуалне повезаности са карактеристикама пацијената.

**Материјал и метод:** Спроведена је дескриптивна, ретроспективна студија пресека ради утврђивања најчешћих проблема везаних за примену лекова код пацијената са гастроэзофагеалним рефлуksом који се лече инхибиторима протонске пумпе. Истраживање је спроведено на одељењу гастроентерологије у Клиничком центру у Крагујевцу. Обухваћени су сви пацијенти

који су на том одељењу лечени од гастроэзофагеалне рефлуksне болести, а као терапију су користили инхибиторе протонске пумпе у периоду од 1.1.2014. године до 1.1.2015. године. У раду је коришћена дескриптивна статистика (процентуална заступљеност, средња вредност и стандардна девијација). Такође је одређена корелација између броја нежељених догађаја и карактеристика пацијената.

**Резултати:** Просечна старост пацијената била је  $55,97 \pm 15,81$  година, а 43 (60,6 %) пацијената било је мушког пола. Просечна дужина хоспитализације била је  $12,30 \pm 8,89$  дана. Пронађено је укупно 182 проблема по класификацији Pharmaceutical Care Network Europe, и у просеку је било 2,56 проблема по пацијенту. Само 5 (7%) пацијената није имало ниједан проблем, док је 11 (15,49%) пацијената имало преко 10 могућих интеракција између лекова. Најчешће категорије проблема који су се јавили јесу неадекватан избор лека, неодговарајућа употреба лека и интеракције између лекова.

**Закључци:** Могуће интеракције између лекова, као и о други проблеми везани за инхибиторе протонске пумпе су веома чести

код пацијената са ГЕРБ-ом. Идентификација различитих подтипова проблема везаних за примену лекова, као и фактора који могу бити повезани са њима, може утицати на смањење ризика од неповољних исхода лечења пацијената са гастроэзофагеалном рефлуксном болешћу који користе блокаторе протонске пумпе.

**Кључне речи:** блокатори протонске пумпе, Drug-Related Problems, CYP 450 2C19, CYP 450 3A4

## ABSTRACT

**Introduction:** Drug-related problems are frequent in almost all therapeutic areas.

**Aims:** The aim of this paper was to detect drug - related problems in patients with gastro-esophageal reflux and to analyze their possible association with the patient characteristics.

**Material and methods:** The study was designed as descriptive, retrospective, cross-sectional study aiming to determine the most common drug - related problems in patients with gastro-esophageal reflux disease treated with proton-pump inhibitors. The survey was conducted at the Department of Gastroenterology, Clinical Centre in Kragujevac. The study enrolled all patients treated from gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors during the time period from 1.1.2014 until 1.1.2015. The study used descriptive statistics (percentage distribution, mean and standard deviation). The correlation between the number of adverse events and patient characteristics was also calculated.

**Results:** The average age of the patients was  $55.97 \pm 15.811$  years, and 43 of the patients (60.6 %) were male. The average hospitalization duration was  $12.30 \pm 8.89$  days. Based on the Pharmaceutical Care Network Europe classification, there were 182 Drug-Related Problems which was, on average, 2.56 problems per patient. Only 5 patients (7%) did not report any problem while 11 patients (15.49%) had over 10 possible drug-drug interactions. The most common problems which occurred were erroneous drug choice, inappropriate administration and possible interactions between medications.

**Conclusions:** Based on the results of this study, one must pay attention to possible drug-drug interactions and other problems which may occur with proton-pump inhibitors. Recognition of different sub-types of drug-related

problems and of factors associated with drug-related problems may reduce risk from adverse outcomes of gastro-esophageal reflux disease treatment with proton pump inhibitors.

**Key Words:** proton pump inhibitors, Drug-Related Problems, CYP 450 2C19, CYP 450 3A4

## УВОД

Инхибитори протонске пумпе су јако ефикасни ацидосупресорни лекови у лечењу болести горњих партија гастроинтестиналног тракта, који успешно ублажавају тегобе болесника. Због повољне фармакокинетице и ирверзибилне инхибиције протонске пумпе њихово антисекреторно дејство траје 24 часа, што знатно олакшава њихову примену<sup>1</sup>. Метаболишу се преко изоформи цитохрома R450 2C19 и 3A4 што даје могућност великог броја интеракција са другим лековима.

Гастроэзофагеални рефлукс се може дефинисати као враћање желудачног садржаја назад у једњак. Јавља се и код здравих појединаца, и то до неколико пута дневно, нарочито после оброка. Када је његово трајање кратко, без симптома или знакова повреда мукозе, може се сматрати физиолошким процесом<sup>2,3</sup>. У 2006. години, Montreal Consensus Group дефинише гастроэзофагеалну рефлуксну болест (ГЕРБ) као "стање које се развија када рефлукс желудачног садржаја узрокује проблематичне симптоме или компликације". Опсег симптома укључује кашаљ, бол у грлу и атипични бол у грудима и симптоме од других органа<sup>2,4</sup>. Хроничан ГЕРБ је повезан са високом учесталošћу компликација, честим рецидивима и губитком квалитета живота<sup>2</sup>.

Проблем везан за употребу лекова (Drug-Related Problem - DRP) је термин који описује, "један догађај или околност који укључује терапију леком, и који стварно или потенцијално омета жељене терапијске исходе"<sup>5</sup>. Неоткривени DRP-и могу довести до обољевања, и ако је терапија без надзора или се пацијент уопште не лечи, то може довести до смртог исхода. Поред тога, DRP-и могу имати значајан утицај на економију<sup>6,7</sup>. Здравствени радници, посебно фармацеути, на свом радном месту у здравственој установи треба да препознају и спрече DRP-е, и тако утичу на смањење морбидитета и морталитета везаног за лечење<sup>8</sup>.

Инхибитори протонске пумпе се све више користе, често и у дужим временским периодима, нарочито код пацијената са пептичким улкусом, ГЕРБ-ом или гастритисом, што је довело до бројних студија односа ризик/добит током дуготрајне употребе поменутих лекова<sup>9</sup>. Поред ризика који носи дуготрајна употреба ових лекова, постоји и велики број проблема који се односе на потенцијално ометање жељених терапијских исхода. Један од најчешћих DRP-а код пацијената који користе инхибиторе протонске пумпе јесте интеракција са другим лековима и храном коју пацијент узима. Такође су јако заступљени и проблеми приликом узимања лека и нежељена реакција на лек.

Циљ ове студије је да се открију проблеми везани за примену инхибитора протонске пумпе и других лекова код пацијената са ГЕРБ-ом и да се изврши анализа њихове евентуалне повезаности са карактеристикама пацијената.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

### Популација

Истраживање је спроведено на одељењу гастроентерологије у Клиничком центру у Крагујевцу. Студијом су били обухваћени сви пацијенти који су на том одељењу лечени од гастроэзофагеалног рефлукса, а који су као терапију користили инхибиторе протонске пумпе. Подаци су сакупљени из историја болести током једногодишњег периода, од 1.1.2014. године до 1.1.2015. године, након чега је извршена обрада прикупљених података.

### Дизајн студије

Спроведена је дескриптивна, ретроспективна студија пресека ради утврђивања најчешћих DRP-а, везаних за инхибиторе протонске пумпе и друге лекове код пацијената са ГЕРБ-ом. Студију је одобрила Комисија за студентска истраживања Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, а рад је приказан на Конгресу студената биомедицинских наука 2015. године.

### Критеријуми за укључивање/искључивање

Критеријуми за укључивање пацијената су били: дијагноза ГЕРБ-а, коришћење блокаatora протонске пумпе, старост изнад 18

година, потпуна медицинска документација. Критеријуми за искључивање су били: трудноћа, старост мања од 18 година, пацијенти који поменути лекове користе ради других дијагноза.

Подаци су екстраховани из историја болести лежећих пацијената. Случајеви који су акутно збринуту у амбулантним условима или у дневној болници, нису ушли у анализу.

### Варијабле које се мере у студији

Поред прикупљања независних и збуњујућих варијабли (демографски подаци, друге дијагнозе које пацијент има, значајнији лабораторијски резултати, лекови које пацијент узима), прикупљени су подаци о DRP-има користећи класификацију PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe), верзију на енглеском језику<sup>5</sup>. Класификација DRP-а по PCNE подели представља систем који је ревидиран више пута и његова исправност и репродуктивност су тестирану<sup>9</sup>; коришћен је у многим недавним студијама<sup>11,12,13</sup>. Предност овог инструмента лежи у његовом хијерархијском дизајну, са одвојеним кодовима за шест домена проблема (П1-П6), шест домена узрока (Ц1-Ц6), пет интервентних домена и четири домена исхода<sup>14</sup>. Утврђивање и класификацију DRP-а код пацијената су спроводила оба аутора, која су претходно прошла обуку на Катедри за фармакологију и токсикологију Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Један лек може изазвати вишеструке проблеме. У овој студији, коришћено је шест домена проблема (нежељена реакција, проблем приликом одабира лека, проблем приликом дозирања, проблем приликом узимања лека, интеракције лека и остало) укључених у класификацији PCNE. Међутим, на детаљнијем нивоу постоји 21 под-домен за проблеме и 33 под-домена за узроке. Ови под-домени могу служити за детаљније описивање главних домена. Интервентни домени и домени исхода у овој студији нису праћени због врсте дизајна студије – студија пресека, код које није могуће пратити пацијенте.

### Величина узорка

Величина узорка, односно довољан број пацијената да се открију одређени проблеми се одређује на основу жељене снаге студија од 80%, вероватноће статистичке грешке првог типа од 5% и на основу претпостављене учесталости проблема везаних за примену лекова. У студији на пацијентима са бениг-

ном хиперплазијом простате<sup>15</sup> је откривено да број проблема везаних за лекове по пацијенту износи  $1,5 \pm 1,3$ . На основу формуле за израчунавање величине узорка када се тражи средња вредност неке континуалне варијабле у популацији,  $n = (1,96)^2 \times 4SD^2/d^2$  израчунавамо величину групе где је  $SD = \pm 1,3$ , а  $d = \pm 0,5$  проблема ( $n$  - број испитаника у једној групи; 1,96 - за ниво поверења од 95%;  $SD$  - стандардна девијација мерења варијабле;  $d$  - жељена ширина интервала поверења). Заменом ових вредности и израчунавањем формуле, добијамо да је  $n = 104$ .

### Статистичка обрада података

У раду је коришћена дескриптивна статистика (процентуална заступљеност, средња вредност и стандардна девијација), а резултати су приказани графички и табеларно. Такође је одређена корелација између броја нежељених догађаја и карактеристика пацијената.

## РЕЗУЛТАТИ

### Социодемографске карактеристике

У овој студији је због временског ограничења укључен само 71 пацијент, и то 43

Табела 1. Социодемографске и клиничке карактеристике пацијената са ГЕРБ-ом и њихова дистрибуција у зависности од DRP-а

		Укупно 71 (100%)	Са DRP-ом 66 (93%)	Без DRP-а 5 (7%)
Старост		55,97 ± 15,811	56,02 ± 16,079	55,4 ± 13,164
Пол	Мушки	43 (60,6%)	40 (56,34%)	3 (4,23%)
	Женски	28 (39,4%)	26 (36,62%)	2 (2,82%)
Број дана хоспитализације		12,30 ± 8,887	12,65 ± 9,053	7,6 ± 4,561

(60,6%) пацијента мушког пола и 28 (39,4%) пацијената женског пола. Просечна старост пацијената износи  $55,97 \pm 15,811$ . Најмлађи пацијент има 26 година, док најстарији има 83 године. У испитиваној популацији, број пацијената старије животне доби (преко 65 година) износи 25 пацијената (35,21%).

### Клиничке карактеристике

Просечно задржавање пацијената на одељењу гастроентерологије Клиничког центра у Крагујевцу је износило  $12,3 \pm 8,89$  дана. Шеснаест (22,54%) пацијената је хоспитализовано у временском периоду који је краћи од 5 дана, док је дуже од тога на одељенском лечењу задржано 55 (77,46%) пацијената. Подаци су представљени у Табели 1.

Просечан број дуготрајно коришћених лекова износи  $5,42 \pm 3,36$ , док је просечан број дуготрајно коришћених група лекова нешто нижи  $3,59 \pm 1,89$ . Ови подаци, заједно са лековима за друга обољења пацијента, и њихова дистрибуција у односу на DRP, налазе се у Табели 2.

Табела 2. Примена лекова и суплемената код пацијената са ГЕРБ-ом и њихова дистрибуција зависности од DRP-а

Карактеристике	Укупно 71 (100%)	Са DRP-ом 66 (93%)	Без DRP-а 5 (7%)
Број дуготрајно коришћених лекова	5,42 ± 3,358	5,59 ± 3,360	3,2 ± 2,683
Број дуготрајно коришћених група лекова	3,59 ± 1,887	3,65 ± 1,869	2,8 ± 2,168
Лекови за кардиоваскуларне болести	49 (69%)	46 (64,79%)	3 (4,22%)
Лекови за ендокринолошке и метаболичке болести	26 (36,6%)	26 (36,62%)	0 (0%)
Психотропни лекови	20 (28,2%)	19 (26,76%)	1 (1,41%)
Лекови за респираторни тракт	11 (15,5%)	10 (14,08%)	1 (1,41%)
Антибиотици	22 (31%)	21 (29,58%)	1 (1,41%)
Други лекови	55 (77,5%)	50 (70,42%)	5 (7,04%)
Дијететски суплементи	9 (12,7%)	9 (12,7%)	0 (0%)



## Терапија коришћена код пацијената са ГЕРБ-ом

Најчешће коришћени лекови из групе инхибитора протонске пумпе су били пантопризол (коришћен је код 41 пацијента), омепразол (код 15 пацијената), лансопризол (код 5 пацијената) и есомепразол (код 3 пацијента), а нађено је и 7 пацијената који су имали дијагностикован ГЕРБ али код њих није коришћен ниједан лек за ту индикацију.

Најчешћи коморбидитети пацијената са ГЕРБ-ом су били: хипертензија, остале кардиоваскуларне болести, дивертикулоза колона и дијабетес мелитус тип 2. Код пацијената са коморбидитетима примењивани су следећи кардиоваскуларни лекови:

- АСЕ инхибитори: рамиприл (18 пацијената), еналаприл (11 пацијената),
- Бета блокатори: бисопролол (17 пацијената),
- Инхибитор фосфодиестеразе: амиофилин (12 пацијената),
- Блокатори калцијумских канала: нифедипин (10 пацијената), амлодипин (7 пацијената),
- Диуретици: фуросемид (15 пацијената), спиронолактон (5 пацијената),
- Антиагрегациони лекови: ацетилсалицилна киселина (9 пацијената).

Од осталих група лекова, најчешће су били примењивани:

- Бромазепам (9 пацијената), лоразепам (5 пацијената), респеридон (4 пацијента),

- Кларитромицин (5 пацијената), амоксицилин (5 пацијената),
- Инсулини (12 пацијената), посебно метформин, инсулин детемир и левемир.

## DRP-и код пацијената са ГЕРБ-ом

У овој студији је идентификовано укупно 182 DRP-а на основу PCNE класификације, и у просеку је било 2,56 проблема по пацијенту. Само 5 (7%) пацијената није имало ниједан проблем, док се чак 9 проблема јавило код једног пацијента. Најчешће категорије проблема које су се јавиле су биле проблем приликом избора лека, проблем приликом употребе лека и интеракције између лекова. Осим ове три категорије проблема, на основу PCNE класификације, постоје још три категорије: нежељене реакције, проблем приликом дозирања лека и друго. Резултати на основу ове класификације су приказани у Табели 3.

## Нежељене реакције

Од 15 забележених нежељених реакција, све су биле неалергијског типа. Примењена је постурална хипотензија приликом употребе тамсулосина и доксazosина. Такође, дошло је до појаве бола у желуцу, мучнине и, како су пацијенти описивали, „погоршања тренутног стања“ услед примене неких од аналгетика, посебно ибупрофена. Код једног пацијента са дијабетес мелитусом забележена је хипогликемија. Откривена је хипомагнезијемичка код једног пацијента након дуготрајне употребе лансопризола (> 6 месеци).

Табела 3. Домени DRP-а код пацијената са ГЕРБ-ом

Домени проблема	Број проблема 182 (100%)
<b>П 1: Нежељена реакција</b>	
– Неалергијска	15 (8,24%)
<b>П 2: Проблем приликом избора лека</b>	
– Неодговарајући лек (није најбољи избор за индикацију)	2 (1,1%)
– Неодговарајући облик лека (није најбољи избор за индикацију)	2 (1,1%)
– Неодговарајуће дуплирање групе лека или активног састојка	8 (4,39%)
– Нема јасне индикације за употребу лека	36 (19,78%)
– Лек није прописан, али је јасна индикација	24 (13,19%)
<b>П 3: Проблем приликом дозирања лека</b>	
– Доза лека превише мала или дозни режим није довољно чест	5 (2,75%)
– Доза лека превише велика или је дозни режим превише чест	3 (1,65%)
– Трајање терапије превише кратка	2 (1,1%)
<b>П 4: Проблем приликом употребе лека</b>	
– Лек није узет/није прописан	29 (15,93%)
– Погрешан лек узет/прописан	2 (1,1%)
<b>П 5: Интеракције</b>	
– Потенцијалне	54 (29,67%)

### Проблем приликом избора лека

Најчешћи проблем из ове категорије јесте "нема јасне индикације за примену лека" и односи се у највећој мери на бензодиазепине који су се прописивали у великим количинама код пацијената који нису имали дијагнозу за коју би се ови лекови применили. Такође, код знатног броја пацијената су се примењивали антибиотици због појаве крви у столицама, иако су вредности Ц-реактивног протеина били су границама нормале или благо повишени, а претходно није установљен узрок крварења (могућност крварења из партија ГИТ-а или крварење услед хемороида, као нити било која друга диференцијална дијагноза).

С друге стране, проблем "лек није прописан, али је јасна индикација" се јавио код 7 пацијената који имају дијагностикован ГЕРБ али код њих није коришћен ниједан лек за ту индикацију. Такође, нису коришћени лекови код следећих дијагностикованих обољења: лимфаденопатија у трбушној регији (1), гастритис (3), анемија (2), хипертиреоза (1), дивертикулоза црева (4), и слично.

"Неодговарајуће дуплирање групе лека или активног састојка" се односи најчешће на коришћење бензодиазепина који се прописују од стране различитих специјалиста. Дуплирање ових лекова није коригована од стране лекара опште праксе који је све те лекове прописао путем рецепта и пацијенти су користили оба лека из исте групе. Забележен је случај једног пацијента који је користио чак три лека из исте групе.

### Проблеми приликом дозирања лека

Лекови који су прописани у знатно већој дози као што је потребно су били антибиотици и антихипертензивни лекови који су примењивани у оваквим дозама ради брже регулације крвног притиска и снижавања телесне температуре. Неки пацијенти су самоиницијативно смањивали дозу лека (преполовили лек или прескочили неку дозу обзиром да су се у том тренутку осећали добро), што се посебно односи на инхибиторе протонске пумпе и H2 блокаторе.

### Проблеми приликом коришћења лека

"Лек није узет/није прописан" је најчешћи проблем из овог домена и односи се на неодговарајућу адхеренцу пацијената посебно оних који су користили АЦЕ инхибиторе (а који су имали сув и упоран кашаљ) и оних који су користили ибупрофен као аналгетик (и имали су болове у желуцу): пацијенти су сами прекинули употребу наведених лекова. Такође, пацијенти су заборављали да узимају лекове делом због деменције, а делом због полифармације.

### Интеракције

На основу класификације и анализе прикупљених података, пронађене су 54 потенцијалне интеракције, које су према Drug Interaction Checker-у<sup>16</sup> класификоване као мање, значајне и озбиљне. У Табели 4 су приказане неке од потенцијаних интеракција између инхибитора протонске пумпе и других лекова, док су у Табели 5 приказане потенцијалне значајне и озбиљне интеракције између осталих лекова (не укључујући инхибиторе протонске пумпе).

Табела 4. Интеракције инхибитора протонске пумпе и других лекова

ИПП	Лек	Објашњење
<b>Мање интеракције</b>		
Есомепразол	Гвожђе - фуларат	Пантопразол/Есомепразол може смањити ниво или ефекат гвожђе-фуларата повећавајући гастричну рН (само орални облици).
Пантопразол	Гвожђе - фуларат	
Пантопразол	Теофилин	Пантопразол може повећати токсичност теофилина.
Лансопразол	Метотрексат	Лансопразол може повећати ниво метотрексата смањујући ренални клиренс. Више дозе могу довести до токсичног ефекта.
<b>Значајне интеракције</b>		
Омепразол	Теофилин	Омепразол може смањити ниво/ефекат теофилина преко ЦИП450 1А2 изоформе.
Омепразол	Карведилол	Омепразол може повећати ниво/ефекат карведилола преко ЦИП450 2С9/10 изоформе.
<b>Озбиљне интеракције</b>		
Пантопразол	Месаламин	Пантопразол може смањити ниво/ефекат кетоконазола/месаламина повећавајући гастричну рН (орални облици). Могућа озбиљна или

		животноугрожавајућа интеракција. Користити алтернативу ако је могуће.
Пантопризол	Кетоконазол	
Омепразол	Клопидогрел	Омепразол може смањити ефекат клопидогрела преко ЦИП450 2Ц19 изоформе. Јако озбиљна или животноугрожавајућа интеракција. Контраиндиковано изузев када корист превазилази ризике и када не постоји алтернатива.
Лансопризол	Дигоксин	Дуготрајна употреба ИПП може изазвати хипомагнезијемiju и повећати ризик од токсичности изазване дигоксином. Лансопризол може повећати ниво/ефекат дигоксина повећавајући гастричну рН (орални облици). Могућа озбиљна или животноугрожавајућа интеракција. Користити алтернативу ако је могуће.

Табела 5. Потенцијалне интеракције између лекова

Лек	Лек	Објашњење
<b>Значајне интеракције</b>		
Левифлоксацин	Метформин	Левифлоксацин повећава ефекат метформина фармакодинамским синергизмом. Примена хинолонских антибиотика може изазвати хипер- или хипогликемију.
Преднизон	Мелоксикам	Један другом повећавају токсичност преко фармакодинамског синергизма. Повећан ризик од ГИ улцерација.
Еналаприл	Мелоксикам	Мелоксикам смањује ефекте еналаприла преко фармакодинамског антагонизма. Утиче на смањење синтезе вазодилатационих реналних простагландина, што утиче на хомеостазу течности и може умањити антихипертензивни ефекат.
Карведилол	Теофилин	Бета блокатори (посебно неселективни) антагонизују ефекте теофилина, док истовремено повећавају нивое и токсичност теофилина (преко смањења метаболизма теофилина). Пушење повећава ризик од интеракције.
<b>Озбиљне интеракције</b>		
Бисопролол	Дигоксин	Могућ повећан ризик од брадикардије. Могућа озбиљна и животноугрожавајућа интеракција.
Кларитромицин	Халоперидол	Халоперидол/Кетоконазол и кларитромицин продужавају QT интервал. Јако озбиљна или животно-угрожавајућа интеракција. Контраиндиковано изузев када корист превазилази ризике и када не постоји алтернатива.
Кларитромицин	Кетоконазол	

## ДИСКУСИЈА

Укупно су идентификована 182 проблема код 71-ог пацијента. У просеку је било 2,56 проблема по пацијенту. Најчешће категорије проблема које су се јавиле јесу проблем приликом избора лека, проблем приликом употребе лека и интеракције између лекова.

У једној од студија DRP-а<sup>17</sup>, која је слична нашој по просечној старости пацијената (47,8±27,7), најчешћи проблеми који су се јавили су били неодговарајућа адхеренца пацијената, нежељене реакције на лек и нелечене индикације. На разлике међу овим студијама могу утицати различитости које се тичу основних поставки здравствене заштите, као и различитог менталитета пацијената. Сличности између ових студија<sup>17,18</sup> се односе на учесталост коморбидитета, као што су кардиоваскуларне болести (најчешће хипертензија) и дијабетес мелитус.

У свим компаративним студијама<sup>10,15,19</sup> најчешће нежељене реакције су биле неалергијског типа. Различите гастроинтестиналне

тегобе које су се јавиле у нашој студији (наузеја, абдоминални бол, опстипација, дијареја, кашаљ, орални симптоми – најчешће сувоћа уста) у складу су са другим ретроспективним анализама<sup>19</sup>. Такође, уочена је постурална хипотензија услед примене алфа блокатора код пацијената са бенигном хиперплазијом простате због вазодилататорних нежељених ефеката<sup>15</sup>, и хипогликемија услед примене антидијабетичних агенаса<sup>10,15</sup>.

Поред проблема приликом употребе лека и интеракција између лекова, проблеми са избором лека су били међу најчешћим. У нашој студији, код 19,78% пацијената је пронађен проблем "нема јасне индикације за употребу лека" који није толико учестао у објављеној литератури<sup>17,19,20</sup>, за разлику од проблема „лек није прописан, али је јасна индикација“ који се чешће среће у литературним подацима<sup>17,19,20</sup>. Висока преваленца проблема приликом употребе лека указује на потребу за већом контролом прописивања, бољом едукацијом лекара и консултовањем различитих водича.

Проблем приликом коришћења лека који се јако често јављао (15,93% пацијената) јесте „лек није узет/прописан“, што је у корелацији са многобројним студијама у којима је један од најчешћих проблема била неодговарајућа адхеренца пацијената<sup>17</sup>, тј. пацијенти користе лек само када осећају потребу<sup>21</sup>.

За разлику од осталих студија<sup>17,18,20,21,22</sup>, у нашој студији потенцијалне интеракције су биле један од најчешћих проблема (15,93%) и чак 11 пацијената (15,49%) је имало преко могућих 10 интеракција између лекова.

Недостаци наше студије су несигурно и нередовно регистровање могућих нежељених ефеката, и релативно мали број пацијената. Ипак, наша студија је показала да су проблеми везани за лекове код пацијената са ГЕРБ-ом чести, и да се могу спречити додатном едукацијом здравственог особља и побољшањем адхеренце пацијената.

## ЗАКЉУЧАК

Могуће интеракције између лекова, као и о други проблеми везани за инхибиторе протонске пумпе су веома чести код пацијената са ГЕРБ-ом. Идентификација различитих подтипова проблема везаних за примену лекова, као и фактора који могу бити повезани са њима, може утицати на смањење ризика од неповољних исхода лечења пацијената са гастроэзофагеалном рефлуксном болешћу који користе блокаторе протонске пумпе.

## ЗАХВАЛНИЦА

Аутори се захваљују проф. др Слободану Јанковићу на помоћи око утврђивања теме и дизајна ове студије.

## ЛИТЕРАТУРА

- Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70 (9): 1073-8.
- Ratin AC, Orso IR. Minimal endoscopic changes in non-erosive reflux disease. *Arq Bras Cir Dig.* 2015; 28 (1): 20-3.
- Pyun JE, Choi da M, Lee JH, Yoo KH, Shim JO. Achalasia Previously Diagnosed as Gastroesophageal Reflux Disease by Relying on Esophageal Impedance-pH Monitoring: Use of High-Resolution Esophageal Manometry in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015; 18 (1): 55-9.
- Falk GL, Beattie J, Ing A, et al. Scintigraphy in laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux disease: A definitive diagnostic test? *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (12): 3619-27.
- Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. (2006) PCNE Classification for Drug Related Problems Version 5.01. Available: <http://www.pcne.org/sig/drp/documents/PCNE%20classification%20V5.01.pdf>. Accessed 09 July 2014.
- Page II RL, Ruscin JM. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2006; 4 (4): 297–305.
- Silva C, Ramalho C, Luz I, Monteiro J, Fresco P. Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm.* 2015; 37 (2): 327-34.
- Planas LG, Kimberlin CL, Segal R, et al. A pharmacist model of perceived responsibility for drug therapy outcomes. *Social Science & Medicine* 2005; 60: 2393–403.
- Jensen RT. Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006; 98 (1): 4-19.
- van Roozendaal BW, Krass I. Development of an evidence-based checklist for the detection of drug related problems in type 2 diabetes. *Pharmacy World and Science* 2009; 31: 580–95.
- Zaman Huri H, Hoo FW. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: A cross-sectional retrospective study. *BMC Endocrine Disorders* 2013; 13 (2): 1-25.
- Bjorkman IK, Sanner MA, Bernsten CB. Comparing 4 classification systems for drug-related problems: processes and functions. *Res. Soc. Adm. Pharm.* 2008; 4: 320–31.
- Lampert ML, Kraehenbuehl S, Hug BL. Drug-related problems: evaluation of a classification system in the daily practice of a Swiss University hospital. *Pharm World Sci* 2008; 30: 768–76.
- Van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 859–67.
- Zaman Huri H, Hui Xin C, Sulaiman CZ. Drug-Related Problems in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: A Cross Sectional Retrospective Study. *PLoS ONE* 2014; 9(1): e86215.
- Drug Interaction Checker, Available at: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- Al-Arifi M, Abu-Hashem H, Al-Meziny M, Said R, Aljadhey H. Emergency department visits and admissions due to drug related problems at Riyadh military hospital (RMH), Saudi Arabia. *Saudi Pharm J.* 2014; 22 (1): 17-25.
- Chan A, Soh D, Ko Y, Huang YC, Chiang J. Characteristics of unplanned hospital admissions due to drug-related problems in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2014; 22 (7): 1875-81.
- Urbina O, Ferrández O, Luque S, et al. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 11: 9-15.
- Raimbault-Chupin M, Spiesser-Robelet L, Guir V, et al. Drug related problems and pharmacist interventions in a geriatric unit employing electronic prescribing. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35 (5): 847-53.
- Westerlund T, Gelin U, Pettersson E, Skärlund F, Wågström K, Ringbom C. A retrospective analysis of



- drug-related problems documented in a national database. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35 (2): 202-9.
22. Willoch K, Blix HS, Pedersen-Bjergaard AM, Eek AK, Reikvam A. Handling drug-related problems in rehabilitation patients: a randomized study. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34 (2): 382-8.