

# Procjena informiranosti magistara farmacije o interakcijama hrane i lijekova u Hrvatskoj

---

Majstorović, Tamara

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:039876>

Rights / Prava: [Attribution-ShareAlike 4.0 International / Imenovanje-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**

REPOZITORIJ

PTF OS

PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

dabar  
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK**

**Tamara Majstorović**

**PROCJENA INFORMIRANOSTI MAGISTARA FARMACIJE O  
INTERAKCIJAMA HRANE I LIJEKOVA U HRVATSKOJ**

**SPECIJALISTIČKI RAD**

**Osijek, listopad 2021.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

SPECIJALISTIČKI RAD

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek  
Zavod za primijenjenu kemiju i ekologiju  
Katedra za ekologiju i toksikologiju  
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska

### Poslijediplomski specijalistički studij nutricionizma

**Znanstveno područje:** Biotehničke znanosti

**Znanstveno polje:** Nutricionizam

**Nastavni predmet:** Interakcija hrane i lijekova

**Tema rada** je prihvaćena na X. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2019./2020. održanoj 21. rujna 2020.

**Mentor:** prof. dr. sc. *Tomislav Klapac*

### Procjena informiranosti magistara farmacije o interakcijama hrane i lijekova u Hrvatskoj

*Tamara Majstorović, 0113147713/2019*

**Sažetak:** Interakcije hrane i lijekova mogu dovesti do smanjenog ili povećanog učinka lijeka ili nuspojava, što može imati neželjene posljedice po zdravlje. Obzirom na savjetodavnu ulogu ljekarnika koju pružaju pacijentima vezano uz učinke i primjenu lijekova, njihovo poznavanje interakcija s hranom je od presudne važnosti. Cilj ovog rada bila je upravo procjena znanja koja je provedena telefonskim anketiranjem nasumično odabranih farmaceuta (N = 51) zaposlenih u ljekarnama na teritoriju Republike Hrvatske. Osim relevantnih demografskih podataka i stručnog iskustva, pitanja u anketi su se odnosila na utjecaj hrane i biljnih pripravaka na željeni učinak lijeka. Prosječni postotak točnih odgovora od strane ispitanika bio je nešto manji od 60% (11,9 / 20). Ispitan je i utjecaj dobi, spola, radnog iskustva i vremena proteklog od diplome, lokacije ljekarne i završenog sveučilišta, subjektivne procjene znanja, te broja korištenih izvora informacija na rezultate ankete. Utvrđena je slaba negativna povezanost dobi ispitanika i broja točnih odgovora u anketi ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,029$ ). Ukupno gledajući, informiranost magistara farmacije o interakcijama hrane i lijekova je nezadovoljavajuća te ukazuje na potrebu kontinuirane edukacije s ciljem kvalitetnijeg savjetovanja pacijenata.

**Ključne riječi:** ljekarnici, interakcije hrane i lijekova

**Rad sadrži:** 55 stranica  
22 tablice  
1 prilog  
76 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

### Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu specijalističkog rada:

- |  |               |
|--|---------------|
| 1. prof. dr. sc. <i>Maja Miškulin</i> , dr. med. | predsjednik   |
| 2. prof. dr. sc. <i>Tomislav Klapac</i>          | član-mentor   |
| 3. doc. dr. sc. <i>Suzana Ćavar</i>              | član          |
| 4. izv. prof. dr. sc. <i>Ivana Flanjak</i>       | zamjena člana |

**Datum obrane:** 8. listopada 2021.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u** Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

POSTGRADUATE SPECIALIST THESIS

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek  
Faculty of Food Technology Osijek  
Department of Applied Chemistry and Ecology  
Subdepartment of Ecology and Toxicology  
Franje Kuhača 18, HR-31000 Osijek, Croatia

### Postgraduate specialist study of nutrition science

**Scientific area:** Biotechnical sciences

**Scientific field:** Nutrition science

**Course title:** Food-drug interactions

**Thesis subject** was approved by the Faculty of Food Technology Osijek Council at its session no. X (academic year 2019/20) held on September 21, 2020.

**Mentor:** *Tomislav Klavec*, prof.

### Assessment of pharmacist's knowledge of food-drug interactions in Croatia

*Tamara Majstorović*, 0113147713/2019

**Summary:** Food-drug interactions may bring about a reduced or enhanced drug effect or side effects leading to unwanted health consequences. Pharmacists provide patient counselling on drug effects and use so their knowledge of interactions between drugs and food is of indispensable importance. The aim of this work was to evaluate pharmacist awareness of the interactions which was achieved through phone interviews of randomly selected subjects (N = 51) employed by pharmacies located in Croatia. In addition to questions concerning demographic data and professional experience, the bulk of the questionnaire included questions about the influence of food and herbal preparations on the desired effect of drugs. The average percentage of correct answers by subjects was just below 60% (11.9 / 20). The effect of a number of factors on knowledge score was examined: age, sex, work experience and length of time since graduation, location of pharmacy and graduation university, subjective self-assessment of knowledge, and number of used sources of information. A weak negative correlation was determined between the age of subjects and the number of correct questionnaire answers ( $r = -0.31$ ;  $p = 0.029$ ). Overall pharmacist awareness of food-drug interactions is unsatisfactory and points to a necessity of continuing education with the aim of an improved patient care.

**Key words:** pharmacists, food-drug interactions

**Thesis contains:** 55 pages  
22 tables  
1 supplement  
76 references

**Original in:** Croatian

### Defense committee:

- |  |              |
|--|--------------|
| 1. <i>Maja Miškulin</i> , PhD, MD, prof.       | chair person |
| 2. <i>Tomislav Klavec</i> , PhD, prof.         | supervisor   |
| 3. <i>Suzana Ćavar</i> , PhD, assistant prof.  | member       |
| 4. <i>Ivana Flanjak</i> , PhD, associate prof. | stand-in     |

**Defense date:** October 8, 2021

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

Zahvaljujem mome mentoru na velikoj pomoći i ažurnosti tijekom pisanja rada, te bih se i zahvalila mojoj obitelji na konstantnoj podršci i potpori koju mi je uvijek davala.

## Sadržaj

	Str.
1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	3
<b>2.1. Interakcije hrane i lijekova</b>	4
<i>2.1.1. Utjecaj hrane na apsorpciju, raspodjelu, metabolizam i izlučivanje lijekova</i>	5
2.1.1.1. Utjecaj na apsorpciju lijekova	5
2.1.1.2. Utjecaj na raspodjelu lijekova	8
2.1.1.3. Utjecaj na metabolizam lijekova	9
2.1.1.4. Utjecaj na izlučivanje lijekova	10
<i>2.1.2. Utjecaj hrane na djelovanje lijekova</i>	11
<i>2.1.3. Interakcije prehrambenog statusa i lijekova</i>	11
<b>2.2. Istraživanje znanja medicinskih stručnjaka o interakcijama hrane i lijekova</b>	13
3. EKSPERIMENTALNI DIO	15
<b>3.1. Zadatak</b>	16
<b>3.2. Anketa i ispitanici</b>	16
<b>3.3. Statistička obrada</b>	16
4. REZULTATI I RASPRAVA	17
5. ZAKLJUČCI	36
6. LITERATURA	40
7. PRILOZI	49

## **1. UVOD**

Interakcije hrane i lijekova uključuju djelovanje lijeka na unos hrane, opskrbljenost nutrijentima i/ili općeniti prehrambeni status, ali i obratno. Mogu biti pozitivne, no najviše se pozornosti posvećuje onima s negativnim posljedicama. Budući da interakcije hrane i lijekova mogu imati ozbiljne i životno opasne posljedice po zdravlje pojedinaca, poznavanje ovih interakcija je od ključne važnosti. Ljekarnici predstavljaju zadnju liniju zdravstvene usluge te je kontinuirana edukacija nužna da bi mogli adekvatno savjetovati pacijente o pravilnoj primjeni njihove terapije i o važnosti odgovarajućeg kombiniranja s hranom. Iako se o njihovoj ulozi zna dosta, nije provedeno nijedno ispitivanje u Republici Hrvatskoj ni regiji koje je istraživalo njihovu upućenost u ove interakcije.

Glavni cilj ovoga istraživanja je bio utvrđivanje znanja ljekarnika o interakcijama hrane i lijekova, te skretanje pozornosti ljekarnicima na interakcije koje mogu ugroziti život, kao i na interakcije koje mogu utjecati na učinkovitost lijekova.



## **2. TEORIJSKI DIO**

## 2.1. INTERAKCIJE HRANE I LIJEKOVA

Interakcije hrane i lijekova mogu dovesti do promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijeka ili nutrijenta, što može uzrokovati poremećaje u prehranbenom statusu. Može doći do promjene apsorpcije, raspodjele, metabolizma, izlučivanja (eng. *absorption, distribution, metabolism, excretion, ADME*) i/ili učinka lijeka ili nutrijenta. Ove interakcije mogu biti i pozitivne i negativne, no svakako su relevantne one koje utječu na terapijski odgovor ili mogu prouzrokovati poremećaje prehranbenog statusa. Veća vjerojatnost interakcija postoji ukoliko se koristi više lijekova ili se kombiniraju s hranom bez prethodnog informiranja o mogućim interakcijama (Boulatta i sur., 2010).

Poneke interakcije hrane i lijekova mogu biti opasne i po život pacijenta, kao što su npr. interakcije između hrane bogatom tiraminom i inhibitora monoaminoksidaze (MAOI), gdje može doći do hipertenzivne krize koja može dovesti do infarkta miokarda. Među najpogođenijim skupinama su stariji pacijenti, pacijenti s kroničnim oboljenjima, pacijenti na terapiji lijekova s uskom terapijskom širinom, te hospitalizirani pacijenti (Zawiah i sur., 2020).

Učestalost interakcija hrane utvrđena u istraživanjima znatno varira, te je na donjem kraju raspona udio od 6,3% kod pacijenata na intenzivnoj njezi koji primaju enteralnu prehranu (Carvalho i sur., 2013), dok je kod starijih pacijenata taj postotak bio daleko veći i iznosio je 58,5% (Neves i sur., 2016).

Najugroženija populacijska skupina su stariji, na koje odlazi čak 30% svih prepisivanih lijekova (Chan i sur., 2006). Većina pripadnika te populacije koristi više lijekova, te je opasnost od pojave interakcija hrana i lijekova povećana. Svakako ne pomažu i dodatni problemi s kojima se ova populacijska skupina susreće poput usporenog motiliteta, oslabljenog sluha te usporavanja fizioloških procesa u organizmu. Pored starijih, među ugroženijima je i skupina oboljelih od malignih bolesti, imunokompromitirani pacijenti, osobe s gastrointestinalnim tegobama te osobe s poremećenim prehranbenim statusom (Genser i sur., 2008).

### **2.1.1. Utjecaj hrane na apsorpciju, raspodjelu, metabolizam i izlučivanje lijekova**

Apsorpcija lijeka može biti pasivna ili aktivna, pri čemu je potonji način uglavnom vezan uz mimikriju, odnosno lijek iskorištava sličnost nutrijentu, te koristi njegove transportere ili kanale za prelazak preko stanica crijevne sluznice. Po ulasku u enterocite ili kolonocite, lijek se može odmah metabolizirati i/ili dijelom izbaciti specijalnim transporterima nazad u crijevni lumen. Faza biotransformacije lijekova je proces u kojem se strane tvari poput lijekova prevode u hidrofilni oblik koji ubrzava izlučivanje iz organizma. Provođi se enzimima male specifičnosti, koji mogu metabolizirati tisuće spojeva sličnih karakteristika. Najvažniji enzimi prve faze metabolizma su citokromi P450 (CYP), dok među najvažnije enzime druge faze ulaze glukuronoziltransferaze (UGT), glutation S-transferaze (GST), sulfotransferaze (SULT), metiltransferaze (MT) i dr. Nepromijenjeni lijek i metaboliti se potom portalnom cirkulacijom transportiraju do jetre gdje može doći do ulaska u hepatocite i daljnje razgradnje do metabolita koji se izlučuju nazad u krv ili u žuč. Metaboliti, ali i dio nepromijenjenog lijeka iz krvi, mogu se filtrirati u bubrežima i izlučiti urinom. Nepromijenjeni lijek se može iz krvi raspodijeljivati po tkivima i organima, pri čemu su neki dijelovi tijela zaštićeniji od prodora lijekova poput krvno-moždane barijere ili placente. Važnu ulogu u raspodjeli imaju proteini plazme poput albumina i transportni proteini u membranama stanica koji mogu ograničavati prelazak iz krvi u tkiva ili ubrzavati izlučivanje toksikanata njihovim izvlačenjem iz krvi u jetru ili bubrege. Jedan od najvažnijih predstavnika membranskih transportera je P-glikoprotein. Izlučivanje lijeka se odvija iz više organa, a najzaslužniji za ovaj proces su bubrezi. Oni održavaju homeostazu u organizmu uklanjajući lijekove i njihove nusprođukte iz organizma pasivnim putem (filtracijom) ili aktivnim putem (apsorpcijom ili sekrecijom iz plazme). Pored bubrega u izlučivanje je uključena jetra te pluća, koža i razne žlijezde. Nutrijenti i drugi sastojci hrane, kao i prehrambeni status, mogu modulirati sve navedene procese u manjoj ili većoj mjeri. Konkretni primjeri interakcija navedeni su u nastavku.

#### **2.1.1.1. Utjecaj na apsorpciju lijekova**

Jedan od mehanizama koji često smanjuje apsorpciju lijeka je aktivnost P-glikoproteina i sličnih proteinskih transportera u sluznici crijeva. Inhibicija P-glikoproteina dokazano pospješuje apsorpciju mnogih farmakološki aktivni tvari i nutrijenata (Lin i sur., 2003). Među najveće inhibitore apsorpcije samih lijekova ulaze furanokumarini i polifenoli koji se prirodno nalaze u

plodu grejpfruta i njihove interakcije mogu dovesti do teških nuspojava i narušavanja zdravlja pacijenata (Hanley i sur., 2011). Flavonoidi naringenin i naringin iz soka grejpfruta inhibiraju P-glikoprotein i transporter OATP1A2 (Chen i sur., 2018).

Pored soka od grejpfruta, sokovi od citrusa mogu također djelovati na apsorpciju pojedinih lijekova. Na primjer, ukoliko se uzimaju skupa s antacidima, mogu pospješiti apsorpciju aluminija, što može izazvati probleme kod osoba s oboljenjima bubrega (Fairweather i sur., 1994). Stoga se preporuča njihovo odvojeno uzimanje.

Postoje slučajevi kada je zajednička primjena hrane i lijekova svakako dobrodošla. Budući da je apsorpcija željeza dosta problematična zbog interakcija s mnogim dvovalentnim metalima, kao i s određenim solima s kojima stvara komplekse, preporuka je da se željezo uzima skupa s citrusnim sokovima i to ponajviše zbog vitamina C koji pojačava apsorpciju željeza (Lynch i sur., 1980). Sok od naranče se često obogaćuje s kalcijem, te bi trebalo obratiti pažnju na njegovu istovremenu uporabu s fluorokinolonima, budući da se mogu stvoriti kompleksi koji se ne mogu apsorbirati (Neuhofel i sur., 2002). Zbog toga može doći do smanjenog učinka lijeka, ali i do povećanja rezistencije patogena na te antibiotike, pa bi se trebala obratiti pozornost na istovremeno uzimanje fluorokinolona i svih namirnica koje sadrže kalcij i druge multivalentne ione.

Apsorpcija željeza iz suplementata može biti umanjena uz istovremeni unos hrane bogate kalcijem zato što kalcij ometa apsorpciju i hemskih i nehemskih oblika željeza (Cook i sur., 1991). Interakcija se odvija tijekom apsorpcije u enterocite, a u istraživanju Hallberga i suradnika (1991) je ovaj učinak dokazan uz fortificirano mlijeko sa 165 mg i kiflice s 300 mg kalcija. No, ne samo da kalcij iz mlijeka inhibira apsorpciju željeza, već i proteini koji se prirodno nalaze u mlijeku: kazein i proteini sirutke (Hurrell i sur., 1988). Proteini iz soje, kao i proteini iz bjelanjka također imaju inhibitornu ulogu u apsorpciji željeza (Hurrell i sur., 1988; Hurrell i sur., 1992).

Fitati iz ovojnice zrnevlja mogu inhibirati apsorpciju željeza, no to se može spriječiti raznim obradama namirnica poput namakanja, mljevenja ili termičkom obradom iste (Hurrell i sur., 2004). Polifenoli koji se nalaze u raznim namirnicama, pogotovo napitcima poput kave, biljnih i crnih čajeva ili vina također mogu stvoriti komplekse sa željezom te mu tako umanjiti apsorpciju. Crni i biljni čajevi su pokazali najjače inhibitorno djelovanje (Brune i sur., 1989).

Također, neki makronutrijenti mogu djelovati na apsorpciju u negativnom ili pozitivnom smislu. Istraživanje koje su proveli Gidal i sur. (1998) utvrdilo je da hrana, posebice ona koja

sadrži veliku količinu proteina, može povećati farmakološki odgovor antiepileptičkog lijeka poput gabapentina zbog bolje apsorpcije. Masti također mogu imati veliki ulogu u apsorpciji hrane. Primjera radi, apsorpcija sakvinavira je izrazito mala, od 5-10%, sve dok se ne uzme s hranom bogatom masnoćama, te se njegova apsorpcija poveća pet do deset puta, što je svakako terapijski poželjno (Perry i sur., 1998).

Levodopi, koja se koristi u terapiji Parkinsonove bolesti, se smanjuje apsorpcija ukoliko se istovremeno unosi uz namirnice bogate proteinima. Ovo se može spriječiti optimizacijom farmakokinetičkih osobina levodope i izbjegavanjem prehrane bazirane na proteinima tijekom terapije (Barichella i sur., 2009).

Kombiniranje s hranom je poželjno za neke lijekove ne bi li se jednostavno umanjile nuspojave koje mogu izazvati u gastrointestinalnom traktu, poput nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) i to pogotovo neselektivnih lijekova ove skupine (Harirforoosh i sur., 2014). Oni inhibiraju stvaranje prostaglandina koji su medijatori upalnih procesa, no pored njih djeluju i na prostaglandine koji djeluju zaštitno u želucu, te bi hrana djelomično spriječila oštećenje sluznice želuca. Nitrofurantoin, antibiotik za liječenje infekcija urinarnog trakta, bi se trebao uzimati s hranom jer mu se tako pospješuje apsorpcija, poveća koncentracija u urinu, te umanjuju nuspojave u probavnom traktu (Boulatta i sur., 2010). Preporuča se uzimanje antimikotika grizeofulvina skupa s masnijom hranom. Ukoliko se radi o tabletnom obliku itrakonazola, preporuča se uzimanje skupa s hranom (Barone i sur., 1993), a ukoliko je u pitanju sirup, valjalo bi ga uzimati dva sata prije ili dva sata poslije obroka (Barone i sur., 1998). Ukoliko pacijenti imaju hipoklorhidriju ili koriste terapiju za suprimiranje lučenja želučane kiseline, preporuča im se uzimanje lijeka s kiselim sokom poput kole koji će mu pospješiti otapanje i apsorpciju (Boulatta i sur., 2010; Lange i sur., 1997).

S druge strane, dokazano je da neki lijekovi, poput levotiroksina, koji ima usku terapijsku širinu, imaju bolju apsorpciju kada se unose na prazan želudac (Geer i sur., 2015). Preporuča ga se uzeti pola sata do sat prije doručka ili čak i do četiri sata prije određenih lijekova s kojima bi potencijalno mogao stupiti u interakciju. Najproblematičniji su najčešće upravo lijekovi uske terapijske širine budući da njima i najmanje odstupanje od doze može prouzročiti teže nuspojave. Poneki antivirusici poput indinavira se također ne bi trebali uzimati s hranom budući da im se dostupnost lijeka smanjuje za 78%, što svakako može ugroziti samu terapiju (Yeh i sur., 1998).

### 2.1.1.2. *Utjecaj na raspodjelu lijekova*

Problem najčešće nastaje zbog interakcije sastojka hrane s transporterima za farmakološki aktivne tvari iz lijekova. Jedan od takvih primjera je interakcija soka od jabuke s antihistaminikom feksofenadinom ukoliko se uzimaju u isto vrijeme ili čak ukoliko se sok uzme dva sata prije jela. Sok od jabuke smanjuje apsorpciju feksofenadina inhibirajući transportni protein OATP2B1 i tako se prolongira vrijeme za dostizanje željenog maksimuma koncentracije (Akamine i sur., 2014).

Ukoliko se tvari unesu u intersticijsku tekućinu, oni će se najčešće vezati za proteine u plazmi koji im omogućavaju transport do ciljnog mjesta. Protein plazme najzastupljeniji u krvi je albumin (oko 50% svih proteina) te on predstavlja najvažniji transporter (Wiig i sur., 2000). Za njega se vežu mnogi lijekovi, a jedan od njih je i varfarin koji se uglavnom veže za albumin u udjelu od 97-99% (Palareti i sur., 1996). Može doći do nuspojava, tj. u ovom slučaju krvarenja, ukoliko dođe do nagle disocijacije varfarina s mjesta vezivanja na albuminu. Kvercetin je flavonoid koji se, između ostalog, nalazi u jabuci, crvenom luku, kao i u ljekovitom bilju poput gospine trave i vezuje se za isto mjesto na albuminu kao i varfarin, te ga može istisnuti kod unosa većih količina. Stoga se ne preporuča istovremena primjena namirnica bogatih kvercetinom s ovim lijekom (Poor i sur., 2017).

Transporteri su ključni i u reguliranju prolaska aktivnih tvari u određena tkiva zaštićena barijerama, poput krvno-moždane barijere koja sprječava prodor toksikanata i lijekova u moždano tkivo. Primjerice, P-glikoprotein ima veliku ulogu u zaštiti organizma, ali ujedno reducira prolazak aktivnih tvari koje su neophodne za liječenje bolesti poput malignih oboljenja. Utvrđeno je da neki flavonoidi iz hrane inhibiraju P-glikoprotein i time utječu na otpornost stanica raka na lijekove (Xia i sur., 2019).

Neka stanja poput pretilosti mogu utjecati na raspodjelu lijeka i njegovu penetraciju zbog većeg udjela masti u intersticijskoj tekućini. Studije Hollenstein i suradnika (2001) i Brill i suradnika (2014) utvrdile su smanjeno prodiranje antibiotika poput fluorokinolinskog ciprofloksacina i cefalosporinskog cefazolina kod pretilih pacijenata. Zaključeno je da bi se svakako morale korigirati doze, kao i promijeniti učestalost davanja lijeka.

### 2.1.1.3. Utjecaj na metabolizam lijekova

Utvrđeno je da različiti sastojci hrane mogu mijenjati aktivnost metaboličkih enzima, što se odražava na ADME i učinak lijeka.

Primjerice, sok od grejpfruta, osim inhibicije transportera, sadrži furanokumarine koji inhibiraju djelovanje citokroma P450 i to posebice CYP3A4, koji je zaslužan za metabolizam mnogih lijekova poput pojedinih blokatora kalcijevih kanala, statina, oralnih kontraceptiva (estrogenskih komponenti), antiaritmika, imunosupresiva i drugih. Inhibicijom citokroma P450 može dovesti do povećanja koncentracija lijeka u organizmu i samim time do nuspojava i toksičnosti lijeka. Stoga postoji preporuka o potrebi izbjegavanja istovremene konzumacije da se spriječe potencijalne interakcije (Seden i sur., 2010).

Još jedna namirnica, tj. ljekovita biljka, koja djeluje na aktivnost citokroma P450 tj. CYP3A4 je gospina trava, *Hypericum perforatum* L. (Soleymani i sur., 2017). Ona djeluje suprotno od soka od grejpfruta zato što inducira citokrom P450. Time smanjuje koncentraciju lijekova koji se metaboliziraju tim citokromom, te im tako umanjuje željeni farmakološki učinak.

Kao što je ranije spomenuto, među važnijim enzimima druge faze biotransformacije lijekova jeste upravo uridin difosfat glukuronoziltransferaza (UGT). Ovaj enzim čini lijekove hidrofilnijim i manje aktivnim te biotransformira veliki broj lijekova. Oralni kontraceptivi i druge tvari mogu inducirati UGT enzime i tako povećati njihov učinak, a postoje i tvari koje ih inhibiraju, kao što su valproična ili salicilna kiselina (Boullata i sur., 2010), polifenoli iz zelenog čaja ili crvenog vina poput katehina, kvercetina i dr. (Koyama i sur., 2017).

Glutation S-transferaza (GST) sudjeluje u drugoj fazi biotransformacije te joj se posvećuje pažnja zbog značaja u razgradnji okolišnih kancerogena u *in vitro* uvjetima (Bolt i sur., 2006). Utvrđeno je da konzumacija prokulice 1-3 tjedna skromno povećava razine u citosolu (Bogaards i sur., 1994), dok je svakodnevna konzumacija ekstrakta kurkume tijekom 29 dana u dozi od 440 mg uzrokovala 59%-tno smanjenje aktivnosti GST-a u limfocitima dobrovoljaca (Sharma i sur., 2001).

Sastojci duhanskog dima (Kalow i sur., 1991), kao i zeleno povrće (Kall i sur., 1996) imaju učinak na citokrom CYP1A2 tako što ga induciraju. Budući da CYP1A2 sudjeluje u metabolizmu purinskih lijekova poput kofeina i teofilina, varfarina (pored citokroma 3A4), te blokatora kalcijevih kanala verapamila, ne bi se trebali uzimati skupa s njegovim induktorima, jer će se učinak ovih lijekova drastično smanjiti.

Metilksantini se nalaze često u napicima poput čaja ili kave, te se oni metaboliziraju CYP enzimima. Učestalim uzimanjem mogu se akumulirati i djelovati na svoj metabolizam tako što će ga ili inhibirati ili inducirati. Primjeri toga su teofilin iz čaja, koji inducira svoj metabolizam (Denlinger i sur., 1987) ili pak teobromin iz čokolade, koji ga inhibira (Drouillard i sur., 1978).

#### 2.1.1.4. Utjecaj na izlučivanje lijekova

Hrana ima jak utjecaj na pH urina, pri čemu ga može blago povisiti ili smanjiti ovisno o namirnicama koje se konzumiraju. Ukoliko je prehrana pretežito bazirana na mesu, ribi ili žitaricama pH urina se smanjuje, a ukoliko se prehrana bazira pretežito na voću i povrću pH se blago alkalizira (Remer i sur., 1995). Ovo svakako može utjecati na izlučivanje samih lijekova u zavisnosti od njihove prirode. Ukoliko je lužnatiji urin izlučuju se brže slabe kiseline, i obratno, ukoliko je kiseliji urin izlučuju se brže slabe baze (Boullata i sur., 2010).

Na brzinu eliminaciju lijekova utjecaj može imati indukcija ili inhibicija transportnih proteina u bubrezima ili jetri. Primjerice, MRP2 (eng. *multi-drug resistance-associated protein 2*) je transportni protein koji se, između ostalog, može naći u stanicama jetre, bubrega i crijeva. Njegovi supstrati su citotoksični lijekovi poput daunorubicina, antivirusni lijekovi te fluorokinoloni (Zhou i sur., 2008). Konzumacijom hrane bogate kvercetinom (Walgren i sur., 2000) iz jabuka ili epikatehinom (Vaidyanatha i sur., 2001) iz čaja istovremeno s ovim lijekovima može doći do smanjenog prijenosa lijeka do ciljnog mjesta zbog konkurencije za isti transporter.

Parametar koji ukazuje na normalni rad bubrega je klirens supstance koji predstavlja volumen očišćene plazme u jedinici vremena. Utvrđeno je da je kod nekih lijekova koji se potpuno biotransformiraju glukuronidacijom, poput oksazepamama i lorazepamama, klirens lijeka dosta povećan kod pretilih ljudi (Abernethy i sur., 1983).

Priprema hrane također može utjecati na izlučivanje određenih lijekova. Roštiljanjem mesa na uglju dolazi do stvaranja policikličkih aromatskih ugljikovodika, koji se nalaze i u dimu cigareta, i to ukoliko mast s mesa kaplje po vrelom ugljenu, budući da se nastali spojevi onda lijepe na samo meso (Boulatta i sur., 2010). Utvrđeno je da tako tretirano goveđe meso povećava klirens teofilina (Kappas i sur., 1978).



### 2.1.2. Utjecaj hrane na djelovanje lijekova

Hrana može utjecati na samo djelovanje lijeka povećavajući, tj. smanjujući mu učinak ili ga skroz promijeniti.

Neki lijekovi se ne bi trebali uzimati s određenim nutrijentima budući da mu povećavaju učinak. Takav primjer su inhibitori angiotenzin konvertaze (ACE inhibitora) i kalij koji mogu sniziti krvni tlak. S obzirom da ACE inhibitori istovremeno zadržavaju kalij u organizmu, pacijenti moraju ograničiti unos suplemenata kalija ili zamjena za sol da spriječe neželjenu hiperkalemiju i pretjerano sniziti tlak (McCabe i sur., 2003).

Hrana bogata vitaminom K koji podržava zgrušavanje krvi, može izazvati velike probleme ukoliko se koristi s lijekovima za antikoagulantnu terapiju budući da im smanjuje učinak (Kall i sur., 1996).

Hrana može modificirati učinak lijekova, a najpoznatiji je primjer istovremeni unos fermentiranih namirnica tijekom terapije MAO inhibitorima (Roe i sur., 1978). Potonji se koriste u terapiji parkinsonizma i depresije, te sprječavaju razgradnju dopamina i noradrenalina kako u centralnom živčanom sustavu, tako i u digestivnom traktu. Fermentirana hrana bogata tiraminom (naročito tvrdi sirevi), vina i piva (Shulman i sur., 1997) mogu povećati apsorpciju tiramina kod pacijenata. Tiramin nadalje može neizravno pojačati noradrenergičku transmisiju i pojavu opasnih hipertenzivnih kriza i serotoniniskog sindroma (Flockhart i sur., 2012).

### 2.1.3. Interakcije prehranbenog statusa i lijekova

Prehranbeni status može djelovati na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova i to uglavnom kod neuravnotežene prehrane, pretilih, pothranjenih ili kod osoba s deficitom mikro- i makronutrijenata.

Proteinsko-kalorijska malnutricija se može negativno odraziti na distribuciju lijeka s obzirom na ulogu plazmatskih proteina. Nedostatak albumina, koji čini oko 50% proteina plazme, može izazvati velike probleme kod lijekova koji se uglavnom prenose njime, poput varfarina. Tada je veća koncentracija lijeka u slobodnom obliku u krvi, što može uzrokovati krvarenje (Boullata i sur., 2010).

Pretilost uključuje više masnih kiselina u krvi koje se prenose albuminom, pa one mogu zauzeti mjesta vezanja, što opet dovodi do povećane količine slobodnog oblika lijeka u krvi. Također

može doći do skladištenja lipofilnijih lijekova u masnom tkivu, te im se smanjuje učinak. Problem može nastati i kod naglog mršavljenja, budući da razgradnjom masnog tkiva lijekovi naglo dospijevaju u cirkulaciju (Hanley i sur., 2010).

Orlistat je lijek koji je indiciran za liječenje pretilih bolesnika. U istraživanju provedenom na adolescentima koji su bili na terapiji orlistatom, utvrđeno je da je potrebno nadomjestiti liposolubilne vitamine poput vitamina D, vitamina E te  $\beta$ -karotena (Hennes i sur., 2006).

Metabolizam lijeka može biti promijenjen kod deficita nekih makro i mikronutrijenata. Povećana koncentracija vitamina C može smanjiti apsorpciju antimikotskog lijeka flukonazola, dok njegova smanjena količina u krvi može dovesti do produljenog djelovanja sedativnog lijeka fenobarbitona. Nedostatak proteina i ovdje igra ulogu jer mogu djelovati na razine enzima ključnih u biotransformacijskom procesu. Pretilost ima također utjecaj na enzime poput citokroma P450, budući da povećava njihovu aktivnost (Abernethy i sur., 1983).

Klirens lijekova također može biti povećan kod pretilih osoba. Takav je slučaj s nekim cefalosporinskim antibioticima koji se koriste u preoperativne, profilaktičke svrhe. Stoga se preporuča ili povećanje doze (Forse i sur., 1989) ili učestalije davanje potrebne doze (Mann i sur., 1986). Povećan klirens je utvrđen i za neke fluorokinolonske antibiotike poput ciprofloksacina, te mora doći do prilagodbe doze (Allard i sur., 1993), kao i za neke benzodiazepine (Abernathy i sur., 1986).

Niz lijekova može direktno i indirektno djelovati na prehrambeni status.

Primjerice, uporaba određenih lijekova izravno utječe na tjelesnu težinu, promjenama apetita, izazivanjem dijareje te pospješivanjem ili smanjenjem nakupljanja masti. Indirektan način uključuje djelovanje na centralni živčani sustav izazivajući poremećaje motorike, pamćenja i sl. (Halford i sur., 2002; Tawara i sur., 1997).

Direktno djeluju antineoplastični lijekovi čiji mehanizam djelovanja nije selektivan prema neoplastičnim stanicama nego utječe na sve koje se brzo dijele, pa i na stanice digestivnog trakta, te tako često izazivaju povraćanje i samim time smanjuju apetit (Boullata i sur., 2010). Neki od emetika s najjačim djelovanjem su ciklofosfamin, doksorubicin, daunorubicin i dr. (Taylor i sur., 2002). Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi zbog svog mehanizma djelovanja mogu iritirati sluznicu želuca, te se zbog toga preporučaju uzimati nakon jela.

Metilfenidat je lijek koji se koristi za poremećaj pozornosti kod djece i može dovesti do gubitka tjelesne težine zbog simpatomimetičkog djelovanja i supresije apetita (Bou i sur., 2017). Antipsihotici poput olanzapina pak izazivaju debljanje suprimirajući simpatikus, remeteći

metabolizam uz pojavu hiperlipidemije, hiperglikemije i inzulinske rezistencije već na početku terapije, kao i vezanih bolesti poput dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti (Townsend i sur., 2018; Umbricht i sur., 1996).

Steroidi su također jedna od grupa lijekova koja dovodi do porasta tjelesne težine (Boullata i sur., 2010), što je ponekada željen ishod kod pacijenata s anoreksijom ili infekcijom HIV-om te nakon operacija i velikog gubitka kilograma opasnog po zdravlje (Barenstein i sur., 2005; James i sur., 2000).

Poneki antibiotici, prvobitno klindamicin i penicilinski antibiotici, remete sastav crijevne mikrobiote i često izazivaju pseudomembranozni kolitis praćen učestalim proljevom. Metronidazolova česta nuspojava je pojava metalnog okusa u ustima što svakako narušava organoleptička svojstva hrane, te može utjecati na unos hrane (McCabe i sur., 2003). Bifosfonati, ukoliko se uzmu na prazan stomak, mogu izazvati ulceraciju jednjaka i samim time smanjiti apetit.

Lijekovi također djeluju na mikronutrijente koji su važni za održavanje balansa u organizmu. Najčešće pogođena grupa su vitamini B kompleksa. Fluorokinoloni, tetraciklini utječu na deficit najvećeg broja B vitamina. Isoniazid dovodi do deficita uglavnom piridoksina, pa se često i koristi u kombinaciji s njim. Metotreksat izaziva deficit folne kiseline, budući da je njen antimetabolit, te se preporuča suplementacija s vremenskim razmakom (Boullata i sur., 2010).

## **2.2. ISTRAŽIVANJE ZNANJA MEDICINSKIH STRUČNJAKA O INTERAKCIJAMA HRANE I LIJEKOVA**

Interakcije hrane i lijekova opisane u prethodnim poglavljima ukazuju na potrebu za znanjem ljekarnika ne samo o lijekovima, već i o hrani koju pacijent uzima skupa s prepisanom terapijom. Što je bolja upoznatost ljekarnika s tim interakcijama, više će informacija biti prosljeđeno pacijentima uz manji rizik nastanka potencijalno opasnih nuspojava.

Prepoznata je značajna uloga koju medicinski stručnjaci, posebice ljekarnici, imaju u sprječavanju klinički relevantnih interakcija, te su širom svijeta provedena ispitivanja njihovog znanja o interakcijama hrane i lijekova.

Radwan i suradnici (2018) su proveli istraživanje na 259 palestinskih ljekarnika kojim je provjerena njihova upućenost u interakcije hrane i lijekova. Utvrđeno je da je znanje ljekarnika neadekvatno, te je svakako preporučena dodatna edukacija. Jordanska studija (Zawiah i sur.,

2020) je uključivala 300 ljekarnika zaposlenih u bolničkim i privatnim ljekarnama. Također je utvrđeno neadekvatno znanje o interakcijama. Istraživanje u Kataru (Kheir i sur., 2014) je anketiralo 92 ispitanika o njihovom znanju o biljnim preparatima koji se koriste u ljekovite svrhe i njihovim mogućim interakcijama s lijekovima. Ponovno je ustanovljeno slabo znanje ljekarnika. Dodatne studije koje su ispitivale upućenost ljekarnika u interakcije biljnih pripravaka s lijekovima su provedene u SAD-u od strane Chang i suradnika (2000) na 217 ispitanika, te u kanadskom istraživanju koje je obuhvatilo 132 ispitanika (Charrois i sur., 2007). Obje studije su procijenile znanje ispitanika o interakcijama nedovoljnim te ukazale na potrebu kontinuiranog obrazovanja.

Često su propitivani i svi u zdravstvenom lancu koji dolaze u kontakt s pacijentom. Na primjer, u indijskom istraživanju koje su proveli Benni i suradnici (2012) ispitano je znanje o interakcijama 200 ispitanika različitih zvanja: 65 profesora, 83 postdiplomca i 52 stažista. Utvrđeno je nedostatno znanje o interakcijama hrane i lijekova. Sličan rezultat su dobili američki istraživači koji su anketirali liječnike obiteljske medicine (N = 834) o poznavanju utjecaja hrane na djelovanje lijekova (Lasswell i sur., 1995).

Istraživanje koje je ispitivalo znanje o samim biljnim dodacima prehrani i njihovim potencijalnim interakcijama provedeno je u Kanadi na farmaceutima i prodavačima biljnih dodataka prehrani (Sim i Levine, 2010). Ispitanici nisu pokazali zavidno znanje, a nije ni utvrđena razlika u znanju između ove dvije ispitivane skupine.

Zaključak svih navedenih ispitivanja je da je nužna potreba za konstantnim usavršavanjem ljekarnika i ostalih medicinskih stručnjaka, ne bi li se pružila što bolja skrb pacijentima.

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### 3.1. ZADATAK

Zadatak istraživanja bio je procijeniti znanje hrvatskih ljekarnika o interakcijama hrane i lijekova. Provedena je presječna studija koja je uključivala anonimnu anketu, a prikupljeni podaci su statistički obrađeni i interpretirani.

### 3.2. ANKETA I ISPITANICI

Anonimna anketa (dostupna u **Prilozima**) se sastojala od dva dijela. Prvi dio je uključivao opća pitanja s ciljem utvrđivanja socio-demografskih karakteristika uzorka, poput spola, dobi, duljine radnog iskustva, završenog sveučilišta i dr. Ispitanici su ujedno dobili priliku subjektivno procijeniti svoje znanje u vezi interakcija hrane i lijekova te su mogli navesti načine informiranja o interakcijama.

Drugi dio se sastojao od dvadeset pitanja s ponuđenim odgovorima na zaokruživanje, od kojih je jedan uvijek bio tražen, točan ili netočan. Pitanja su odabrana tako da obuhvate što više grupa lijekova i njihove potencijalne interakcije s hranom, nutrijentima ili prehrambenim statusom i obratno. Naglasak je bio na čestim interakcijama, poput utjecaja soli na tlak, kao i na klinički ozbiljnim interakcijama, poput interakcija između inhibitora MAO i hrane bogatom tiraminom, te utjecaja namirnica bogatih vitaminom K i antikoagulantne terapije. Anketa se temeljila na onima autora Radwan i suradnika (2018), te Benni i suradnika (2012).

Svakom točnom odgovoru dodijeljen je jedan bod, tako da je maksimum bio 20 bodova. Budući da je bilo i polovičnih odgovora, nekim odgovorima je dodijeljeno 0,5 te 0,33 ili 0,25 boda.

Zbog reprezentativnosti uzorka u istraživanju su sudjelovali nasumično odabrani zaposlenici privatnih ljekarni širom Hrvatske. Ukupno je sudjelovao 51 ispitanik. Ljekarnici su ispitivani telefonom (zbog pandemije COVID-a) ili uživo. Ispitivanje je provedeno u periodu od dva mjeseca (01.04.2020.-01.06.2020.), pri čemu je anketiranje u prosjeku trajalo oko dvadesetak minuta.

### 3.3. STATISTIČKA OBRADA

Obrada podataka provedena je u programima MS Office Excel (Microsoft) i Statistica (TIBCO Software). Izračunati su srednja vrijednost, standardna devijacija i raspon varijabli. Razlika između dvije nezavisne varijable testirana je neparametrijskim Mann-Whitneyevim U testom. Spearmanov test korelacije korišten je za izračun korelacije numeričkih vrijednosti. Statistički značajnim razlikama ili korelacijama smatrane su one kojima je p-vrijednost bila manja od 0,05.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Ukupno je kontaktirano 55 ispitanika, od kojih je 51 pristao na anketiranje. U **Tablici 1** prikazani su socio-demografski podaci ispitanika. Iz podataka o spolu ispitanika uočava se velika razlika između ispitanog broja žena i muškaraca. Žena je ispitano skoro osam puta više u odnosu na muškarce, što je odraz činjenice da su one zastupljenije i u ljekarnama.

**Tablica 1** Socio-demografski podaci o ispitanicima

Varijabla	Podkategorija	Udio ispitanika (N = 51)	
		N	%
Spol	Muški	6	11,8
	Ženski	45	88,2
Dob /god.	20-35	19	37,3
	36-50	21	41,2
	>51	11	21,6
Lokacija ljekarne	Grad	46	90,2
	Selo	5	9,8
Radno iskustvo /god.	Do 10	24	55,4
	11-20	14	31,4
	>21	13	41,8
Proteklo vrijeme od diplome /god.	Do 5 god.	15	29,4
	6-15	11	21,6
	16-20	9	17,6
	>21	16	31,4
Sveučilište	hrvatsko	43	84,3
	inozemno	8	15,7

Slično se može uočiti i iz podataka o diplomiranim studentima prikupljenih s Farmaceutskog fakulteta u Novom Sadu. Npr., 2006. godine na tom je fakultetu diplomiralo šest puta više žena



nego muškaraca (6 prema 36), dok je 2016. godine fakultet završilo pet puta više žena (13 prema 67). Slične studije su provedene u Kanadi, Palestini, Kataru, Jordanu i SAD-u i kod njih varira taj omjer. U studiji koja je provedena u Palestini (Radwan i sur., 2008) taj omjer je bio u korist muškaraca (54,4%). Kanadska (Charrois i sur., 2007), američka (Chang i sur., 2000) i katarska (Kheir i sur., 2014) studija su imale nešto više ženskih ispitanika (54%, 53,4% odnosno 55,4%), dok je jordanska studija bila dosta slična ovom radu jer je udio žena bio daleko veći od udjela muškaraca (70%). Varirajući udio spolova među anketiranim farmaceutima može ukazivati na utjecaj kulturoloških razlika među zemljama u kojima se provodi istraživanje.

Podjednak je bio udio ispitanika u dvije dobne podskupine koje pokrivaju raspon od 20 do 50 godina (**Tablica 1**), koje uključuju otprilike 80% svih ispitanika. Velika većina ispitanika je zaposlena u gradskim ljekarnama. Omjer ispitanika koji rade u gradu i selu nije bio toliko drastičan u istraživanju Radwana i suradnika (2018), pri čemu je 62,9% ispitanika bilo zaposleno u gradskim ljekarnama, dok je ostatak bio zaposlen po kampovima i selima. Gotovo 50% ispitanika ima radnog iskustva dužeg od 15 godina (**Tablica 1**), a sličan udio ispitanika je diplomirao prije više od 16 godina. S druge strane, trećina ispitanika ima manje od pet godina radnog iskustva tj. prošlo je manje od pet godina od završetka fakulteta. U drugim studijama, poput palestinske (Radwan i sur., 2018) i jordanske (Zawiah i sur., 2020) te katarske studija (Kheir i sur., 2014), ispitanici su bili pretežito mlađi. Radwan i suradnici (2018) su imali znatno veći udio mlađih ispitanika, tj. njih 46,7% bilo je u dobi od 23-29 godina. Trećina ispitanika je završilo sveučilište osam godina do trenutka provedbe ankete, a više od polovice je imalo manje od 10 godina radnog iskustva. U katarskoj studiji (Kheir i sur., 2014) najveći broj ispitanika pripadao je skupini od 30-39 godina i to njih 55,4%, dok je u jordanskoj (Zawiah i sur., 2020) većina ispitanika (54%) bila mlađa od 32 godine. U toj istoj studiji većina ispitanika (56,7%) je imala više od šest godina radnog iskustva.

Većina ispitanika je završila studij na sveučilištu u Hrvatskoj, no oko 16% ispitanika je završilo u inozemstvu i to u više država, Bosni i Hercegovini, Srbiji te Siriji. Također, većina ispitanika je završila za magistra farmacije. Jedna je ispitanica diplomirala i prehrambenu tehnologiju, dok dvoje ispitanika završava specijalizaciju iz kliničke farmacije. Lasswell i suradnici (1995) su utvrdili da je samo 1% njihovih ispitanika završilo sveučilište u inozemstvu. Samo je jedna ispitanica vlasnik ljekarne u kojoj radi, dok su ostali zaposlenici u ljekarnama. S druge strane, u palestinskoj studiji (Radwan i sur., 2018) omjer vlasnika ljekarni i zaposlenika je skoro bio izjednačen i to 45,9% prema 51,4% u korist zaposlenika ljekarne.

**Tablica 2** Srednja dob ispitanika

Spol	Srednja dob /god.	SD
<b>Žene</b> (N = 45)	40,8	12,5
<b>Muškarci</b> (N = 6)	37,3	5,4
<b>Ukupno</b> (N = 51)	40,4	11,9

Prosječna dob ispitanika je bila nešto viša kod ženskih nego kod muških ispitanika. Dok kod muškaraca nema većeg odstupanja od prosjeka godina uz raspon od 28 do 44 godine, kod žena je raspon dobi bio veći: od 24 godine do 65 godina (**Tablica 2**).

**Tablica 3** Broj i dob ispitanika u skupinama podijeljenim po radnom iskustvu

Radno iskustvo /god.	Srednja dob /god.	SD
<b>+21</b> (N = 13)	55,0	6,6
<b>do 10</b> (N = 24)	31,4	8,4
<b>11-20</b> (N = 14)	41,8	2,8

Najveći broj ispitanika ima preko 10 godina radnog iskustva. Prosjek njihove dobi predstavlja širi interval od 40ak do 60ak godina (**Tablica 3**). Logično, stariji ispitanici imaju i više radnog iskustva. Kao što je već spomenuto prije, većina ispitanika ima dulje radno iskustvo te su starije životne dobi (**Tablica 2**) u odnosu na ispitanike u palestinskoj studiji (Radwan i sur., 2018).

**Tablica 4** Srednja dob ispitanika podijeljenih po završenom sveučilištu

Završeno sveučilište	Srednja dob /god.	SD
<b>Sveučilište u Hrvatskoj</b> (N= 43)	39,3	11,3
<b>Sveučilište u inozemstvu</b> (N=8)	46,2	14,4
<b>Sveukupno</b> (N= 51)	40,4	11,9

Najveći dio ispitanika je završio sveučilište u Hrvatskoj i ova grupa ispitanika je u prosjeku mlađa od grupe koja je završila sveučilište u inozemstvu, te kod nje ima manje odstupanja od prosjeka dobi (**Tablica 4**).

**Tablica 5** Broj i dob ispitanika po skupinama prema subjektivnoj procjeni znanja o interakcijama hrane i lijekova

Subjektivna procjena znanja o interakcijama	Srednja dob /god.	SD
<b>Slabo</b> (N = 23)	43,5	11,2
<b>Osrednje</b> (N = 23)	35,3	10,8
<b>Odlično</b> (N = 5)	49,2	12,2

Vidi se da je prosjek godina ispitanika koji su ocijenili svoje znanje o interakcijama kao slabo oko 40 godina, dok su odličnim svoje poznavanje opisali ispitanici koji su prosječno šest godina stariji. Ispitanici koji su ocijenili svoje znanje kao osrednje su bili prosječno najmlađa podskupina. Podjednak broj ispitanika je ocijenio svoje poznavanje interakcija između hrane i lijekova kao slabo ili osrednje i oni čine većinu ispitanika. Tek mali udio ispitanika je svoje znanje okarakterizirao odličnim (**Tablica 5**). Palestinski farmaceuti su bili velikom većinom sigurni u svoje znanje o interakcijama (74,9%), dok ih je samo 20,5% bilo nesigurno, a 4,6% je

ocijenilo svoje znanje kao slabo (Radwan i sur., 2018). U nekim studijama su se ispitanici podjednako izjašnjavali, dok su u nekim studijama ispitanici bili uglavnom nezadovoljni svojim znanjem. Primjerice, u jordanskoj studiji (Zawiah i sur., 2020) utvrđeno je da je preko 50% farmaceuta bilo zadovoljno svojim znanjem o interakcijama hrane i lijekova. Kheir i suradnici (2014) su u Kataru utvrdili da se vrlo mali postotak, tek nešto iznad 7%, ispitanika izjasnio sigurnim u svoje znanje u vezi navedenih interakcija, iako se ova studija bavila poznavanjem biljnih lijekova, ne interakcijama. Lasswell i suradnici (1995) su izvijestili da 83% američkih ispitanika smatra da nije primilo dovoljno znanja o klinički relevantnim interakcijama hrane i lijeka tijekom studija, dok je svojim znanjem prikupljenim tijekom specijalizacije bilo nezadovoljno 80% ispitanika.

**Tablica 6** Populacija najpogođenija interakcijama hrane i lijekova po mišljenju ispitanika

Populacijska skupina	Udio odgovora ispitanika (N = 51)	
	N	%
<b>Stariji od 65 godina</b>	36	70,6
<b>Pacijenti 30-50 godina starosti</b>	1	2,0
<b>Djeca</b>	6	11,8
<b>Pacijenti s kroničnim oboljenjima</b>	21	41,2
<b>Trudnice</b>	11	21,6
<b>Ženski dio populacije</b>	1	2,0

**Tablica 6** prikazuje odgovore ispitanika na pitanje o dijelu stanovništva koje je najviše pogođeno interakcijama hrane i lijekova. Kao što se može primijetiti, velika većina ispitanika se slaže da je najugroženija populacija starija od 65 godina. Slično su utvrdili i u drugim brojnim studijama poput palestinske, američke i jordanske. Starije osobe kao populaciju najpogođeniju interakcijama hrane i lijekova smatra oko 64% ljekarnika u palestinskoj (Radwan i sur., 2018) i jordanskoj (Zawiah i sur., 2020) studiji. Ovo ne čudi budući da starije osobe najčešće koriste

više lijekova u svojoj terapiji, te je pridržavanje preporuka često otežano zbog učestalih oboljenja živčanog sustava (Topinkova, 2008). Američki istraživači (Lasswell i sur., 1995) su pored starijih pacijenata među posebno pogođene uvrstili i pacijente s kroničnim oboljenjima, te one koji koriste više lijekova u terapiji.

Neka kronična oboljenja koja su posebno naglašena u ovom istraživanju su diabetes mellitus, imunosupresivna terapija i terapija varfarinom (**Tablica 6**). No zanimljivo je da su ova stanja spomenuta svega par puta, iako je poznato da su pacijenti osjetljivi na interakcije hrane i lijekova, bilo zbog mehanizma djelovanja, poput imunosupresiva, ili zbog uske terapijske širine, poput varfarina. Većina takvih pacijenata koristi mnoštvo lijekova i pored njih ponekad i veći broj dijetetskih suplemenata ne bi li ublažili pojedine simptome bolesti. Stoga je njihova ugroženost od interakcija hrane i lijekova velika. U indijskom istraživanju Benni i suradnika (2012) utvrđeno je da su pored diabetes mellitusa vrijedna pažnje i stanja poput hipertenzije, depresije, te kongestivnih oboljenja srca zbog mogućih interakcija terapije s hranom. Charrois i suradnici (2007) su pak utvrdili najveću zabrinutost farmaceuta za skupinu trudnica i pacijenata koji koriste lijekove uske terapijske širine. Trudnice su skupina koja inače zahtijeva veliku pažnju zbog svoje osjetljivosti te je bitno da se prehrana uskladi sa svim suplementima koji su često neizbježni dio ovog perioda žena.

**Tablica 7** Dob ispitanika podijeljenih prema broju izvora informacija o interakcijama hrane i lijekova

Broj izvora informacija	Srednja dob /god.	SD
1 (N = 15)	38,1	13,0
2 (N = 19)	40,6	11,8
3 (N = 17)	42,1	11,5

**Tablica 7** prikazuje srednju dob i broj ispitanika u podskupinama podijeljenim prema broju izvora informacija o interakcijama hrane i lijekova koje koriste. Ispitanici su mogli navesti više izvora iz kojih su se informirali o interakcijama hrane i lijekova i uglavnom su to bili stručni priručnici, internetski portali te stručni skupovi. Najveći broj se izjašnjavao o dva izvora

informacija, no većinom je broj ispitanika ravnomjerno raspodijeljen u sve tri grupe. Ujedno nema znatnih razlika ni između podskupina po dobi ispitanika. Najmlađa grupa je ona koja se izjasnila samo za jedan izvor informacija, dok je najstarija grupa koja se izjasnila za tri izvora informacija.

Izvore informiranja su ispitali i u drugim istraživanjima, poput palestinske i američke studije. U palestinskoj studiji (Radwan i sur., 2018) se najveći broj ispitanika izjasnio da je znanje o interakcijama dobio putem fakultetskog obrazovanja i to njih čak 83%, potom slijedi praksa s 59% te baze lijekova, mediji i stručne edukacije koje su bile na začelju učestalosti. Američka studija (Lasswell i sur., 1995) koja je ispitivala liječnike obiteljske medicine u vezi interakcije lijekova utvrdila je da su najčešće korišteni izvori bili znanstveni članci (66%), potom informacije dobivene od kolega (60%), te literatura predstavnika lijekova (58%). Više muških (69%) u odnosu na ženske ispitanike (61%) je koristilo znanstvene članke kao izvore informacija.

**Tablica 8** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi

Ispitanici	Broj točnih odgovora	SD
<b>Muškarci</b> (N = 6)	12,0	2,0
<b>Žene</b> (N = 45)	11,9	2,0
<b>Ukupno</b> (N = 51)	11,9	2,0

Anketa o interakcijama hrane i lijekova je sadržavala ukupno 20 pitanja i svako je pitanje imalo jedan točan odgovor. Skupni broj točnih odgovora iznosi 59,6%, što je dosta slabo. U većini pregledanih istraživanja rezultati su bili osrednji. Palestinski ljekarnici su imali sličan prosječni broj točnih odgovora (61,7%), slijedi jordansko istraživanje s prosječnim udjelom točnih odgovora od 60% (Zawiah i sur., 2020), dok je u američkom istraživanju Chang i suradnika (2000) prosjek bio ispod 50%.

Postoje pitanja na koje su svi ispitanici odgovorili točno, poput pitanja može li sol povećati tlak, no postoje i ona koja su uglavnom izazivala problem kod ispitanika. Većina ispitanika se složila da bi trebalo uzeti ibuprofen na pun želudac, no malo njih je prepoznalo da se natašte ne bi

trebalo uzimati niz lijekova (tamsulozin, propranolol, levotiroksin, glipizid, ramipril, indinavir). Manje od pola ispitanika je znalo da vitamin C može smanjiti učinkovitost flukonazola, antimikotičkog lijeka. Također, ispitanici nisu pokazali najbolje poznavanje opasnih interakcija. Tek je nešto više od 30% znalo da alkohol pojačava sedacijski učinak antihistaminika, a nešto manje od 40% je znalo da je tuna bogata vitaminom K i stoga može smanjiti antikoagulativne sposobnosti varfarina koji inače ima jako malu terapijsku širinu.

Ispitanici su imali sličnih dvojbi i u drugim istraživanjima. Američka (Lasswell i sur., 1995), jordanska (Zawiah i sur., 2020), te palestinska (Radwan i sur., 2018) studija ustanovile su da je mali broj farmaceuta znao za interakcije antivirusika, te ACE inhibitora s hranom, kao i digoksina s prehrambenim vlaknima. Pitanje na koji je najmanji broj ispitanika znao točan odgovor u palestinskom istraživanju bila je interakcija diazepama i napitaka koji sadrže kofein. Nije utvrđena značajna statistička razlika između muškaraca i žena tj. obje su grupe dale gotovo isti broj točnih odgovora na postavljena pitanja (**Tablica 8**). Najmanji broj točnih odgovora ispitanica je bio sedam, a najveći 16. Kod muškaraca je raspon točnih odgovora bio između 10 i 16.

Ispitanici su imali poprilično slične odgovore u studijama drugih istraživača. Radwan i suradnici (2018), kao i Zawiah i suradnici (2020), nisu ustanovili veće razlike u točnim odgovorima između muškaraca i žena, no u prvoj navedenoj studiji muškarci su u prosjeku bili bolji od žena za jedan odgovor. Upravo suprotno, ispitanice u Kataru (Kheir i sur., 2014) su imale više točnih odgovora od muškaraca.

**Tablica 9** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi prema lokaciji ljekarne

Lokacija	Broj točnih odgovora	SD
Selo (N = 5)	12,0	2,7
Grad (N = 46)	11,9	1,9

Nema statističke razlike u broju točnih odgovora ispitanika podijeljenih prema lokaciji ljekarne, kao ni većih odstupanja unutar samih grupa (**Tablica 9**). Slično, u palestinskoj studiji (Radwan i sur., 2018) nije bilo razlike u prosjeku točnih odgovora između ispitanika s različitih lokacija ljekarni.

**Tablica 10** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi prema radnom iskustvu

Radno iskustvo /god.	Broj točnih odgovora	SD
<b>21+</b> (N = 13)	11,7	2,3
<b>Do 10</b> (N = 24)	11,9	1,9
<b>11-20</b> (N = 14)	12,0	1,8

Zanimljivo je da radno iskustvo nije doprinijelo povećanju broja točnih odgovora, jer je iz tablice očito da nema razlike u srednjim vrijednostima između podgrupa ispitanika (**Tablica 10**). Rezultati se poprilično poklapaju sa studijom provedenom u Jordanu (Zawiah i sur., 2020), koja nije utvrdila razliku u znanju između ispitanika s manjim i većim radnim iskustvom, dok je u nekim drugim istraživanjima primjećen nešto drugačiji presjek znanja. Radwan i suradnici (2018) su utvrdili da su ispitanici s radnim iskustvom većim od šest godina imali nešto bolje rezultate u odnosu na skupinu s manje od pet godina iskustva. Takve rezultate su dobili i Kheir i suradnici (2014), Benni i suradnici (2012) te Lasswell i suradnici (1995) jer su utvrdili porast znanja s godinama radnog iskustva.

**Tablica 11** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi prema godinama proteklim od diplome

Vrijeme proteklo od diplome /god.	Broj točnih odgovora	SD
<b>22+</b> (N = 14)	11,7	2,2
<b>15-21</b> (N = 11)	11,7	1,6
<b>8-14</b> (N = 9)	11,7	2,7
<b>Do 7</b> (N = 17)	12,4	1,6

Nema statistički značajne razlike između podgrupa, no za nijansu je bolja grupa ispitanika kod koje je prošlo najmanje godina od završetka fakultetskog obrazovanja. Razlika u odnosu na podgrupu s najvećim odmakom od diplome se najviše približila statističkoj značajnosti budući



da je  $p = 0,190$ . Razlike u znanju između tek svršenih studenata i ispitanika s najvećim radnim iskustvom gotovo da i nema (**Tablica 11**).

Radwan i suradnici (2018) su ustanovili najlošiji rezultat za grupu kojoj je prošlo najviše sedam godina od diplomiranja, dok su bolje rezultate imale starije grupe.

**Tablica 12** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi prema sveučilištu

Sveučilište	Broj točnih odgovora	SD
Hrvatska (N = 43)	12,0	1,96
Inozemstvo (N = 8)	11,2	2,1

Iz ranije prikazanih rezultata (**Tablica 11**) očigledno je da su ispitanici kojima je prošlo najmanje godina od završetka studija imali za nijansu bolje rezultate od drugih ispitanika. Sukladno tome, ispitanici koji su završili sveučilište u Hrvatskoj su imali nešto bolje ( $p = 0,187$ ) rezultate u odnosu na ispitanike koji su završili sveučilište u inozemstvu (**Tablica 12**), budući da su bili prosječno mlađi. Radwan i suradnici (2018) su utvrdili obratno, tj. ispitanici koji su završili sveučilišta izvan Palestine su imali bolji prosjek točnih odgovora u odnosu na one koji su završili domicilno sveučilište.

**Tablica 13** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi prema subjektivnoj procjeni poznavanja interakcija hrane i lijekova

Subjektivna procjena poznavanja interakcija	Broj točnih odgovora	SD
Slabo (N = 23)	11,7	2,0
Osrednje (N = 23)	12,3	1,7
Odlično (N = 5)	11,2	2,7

Ovdje je došlo do paradoksalne situacije, budući da je grupa ispitanika koja je svoje znanje ocijenila kao odlično dala ujedno i najlošije rezultate. Najbolje rezultate imala je grupa koja je

ocijenila svoje znanje kao osrednje, mada načelno nema značajne razlike između bilo kojeg para grupa (**Tablica 13**). Najbliže statističkoj značajnosti se približila razlika između skupine 'osrednje' i skupine 'odlično' ( $p = 0,168$ ).

**Tablica 14** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi prema broju korištenih izvora informacija

Broj izvora informacija	Broj točnih odgovora	SD
1 (N = 15)	12,1	1,9
2 (N = 19)	11,8	1,9
3 (N = 17)	11,8	2,2

Iako bi bilo logično očekivati da će ispitanici koji se informiraju na što više strana o interakcijama hrana i lijekova imati i veće znanje, **Tablica 14** ne govori tome u prilog. Ispitanici koji su naveli korištenje samo jednog izvora informacija su dali u prosjeku najviši broj točnih odgovora, no ne postoji statistički značajna razlika između nijednog para grupa.

Ispitanici u palestinskom istraživanju (Radwan i sur., 2018) su se u najvećem broju (83%) izjasnili da im u poznavanju interakcija najviše pomaže znanje s fakulteta, pa tek onda radno iskustvo (59%). Znatno manji udio ispitanika kao izvore informacija koriste upute o lijeku (29%), medije (23%), te predstavnike farmaceutskih kuća (23%). Dio katarskih farmaceuta (Kheir i sur., 2014) se požalio na manjak stručnih informacija kojima mogu pristupiti, te se najviše koristi informacijama prikupljenim na prediplomskim studijama, od medicinskih predstavnika, te putem interneta, dok se u američkom istraživanju (Lasswell i sur., 1995) najzastupljeniji izvori bili znanstveni članci (66%), seminari (60%), letci od predstavnika proizvođača lijekova (58%) i dr.

**Tablica 15** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi o najopasnijim interakcijama

Ispitanici	Broj točnih odgovora	SD
<b>Muškarci</b> (N = 6)	2,6	1,0
<b>Žene</b> (N = 45)	2,3	0,7
<b>Ukupno</b> (N = 51)	2,4	0,7

**Tablica 15** prikazuje broj točnih odgovora o najopasnijim interakcijama ukupno i po spolu. Ukupno su četiri interakcije u anketi određene kao najopasnije po pacijentovo zdravlje i to interakcije između namirnica bogatih vitaminom K i varfarinom, interakcije alkohola i sedativa, interakcije između MAO inhibitora i namirnica bogatih tiraminom, te utjecaj biljnih pripravaka na antikoagulantnu terapiju. Ukupan prosjek točnih odgovora na pitanja o najopasnijim interakcijama za oba spola je bio približno isti, iako su muškarci dali malo veći broj točnih odgovora (**Tablica 15**). Nije uočena značajna razlika između grupa ispitanika ( $p = 0,405$ ).

Drugi autori su dobili različite rezultate. Više od 70% palestinskih (Radwan i sur., 2018), jordanskih (Zawiah i sur., 2020) i indijskih farmaceuta (Benni i sur., 2012) je znala za opasne interakcije između alkohola i varfarina, izoniazida, te antihistaminika. Gotovo 90% indijskih ispitanika je znalo za interakcije MAO inhibitora i hrane bogate tiraminom, dok je taj postotak bio oko 70% u palestinskom i oko 50% u jordanskom istraživanju. Zawiah i suradnici (2020) su utvrdili i da je više od 70% ispitanika bilo upoznato s interakcijama kupusnjača i lijekova koji se koriste za antikoagulativnu terapiju, dok je isto znalo oko 60% palestinskih i indijskih ljekarnika.

**Tablica 16** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi o najopasnijim interakcijama prema lokaciji ljekarne

Lokacija ljekarne	Broj točnih odgovora	SD
<b>Selo</b> (N = 5)	2,5	1,1
<b>Grad</b> (N = 46)	2,4	0,7

Nije utvrđena razlika ( $p = 0,776$ ) u poznavanju najopasnijih interakcija između ispitanika koji rade u seoskim ljekarnama u odnosu na ispitanike koji rade u gradskim ljekarnama (**Tablica 16**).

Slično, Radwan i suradnici (2018) su utvrdili da uopće nema razlike između ispitanika koji rade na selu i u gradu.

**Tablica 17** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi o najopasnijim interakcijama prema godinama radnog iskustva

Radno iskustvo /god.	Broj točnih odgovora	SD
<b>21+</b> (N = 13)	2,5	0,8
<b>Do 10</b> (N = 24)	2,3	0,6
<b>11-20</b> (N = 14)	2,3	0,8

Neznatno veći prosjek točnih odgovora očekivano su imali ispitanici s najduljim radnim iskustvom, ali bez statističke značajnosti razlika prema ostalim grupama. Sukladno rezultatima za ukupni broj bodova u anketi (**Tablica 8**), Radwan i suradnici (2018), te Benni i suradnici (2012) utvrdili su da su ispitanici s najvećim znanjem bili upravo ispitanici s najvećim iskustvom. Iskustvo je bilo presudno za poznavanje interakcija hrane i lijekova, budući da veliku razliku nije pravila lokacija sveučilišta, dodatne kvalifikacije ili lokacija ljekarne.

**Tablica 18** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi o najopasnijim interakcijama prema godinama proteklim od diplome

Vrijeme proteklo od diplome /god.	Broj točnih odgovora	SD
<b>22+</b> (N = 14)	2,5	0,7
<b>15-21</b> (N = 11)	2,2	0,7
<b>8-14</b> (N = 9)	2,4	0,9
<b>Do 7</b> (N = 17)	2,4	0,6

Sukladno rezultatima cjelovite ankete za godine radnog iskustva (**Tablica 10**), ispitanici s najviše radnog iskustva su imali najbolji prosječni broj točnih odgovora o najopasnijim interakcijama. Ispitanici s najmanjim odmakom od diplome su dali za nijansu točnije odgovore na sva pitanja.

Indijska studija provedena na 200 doktora među kojima je bilo profesora, postdiplomaca i stažista ustanovila je da su najviše točnih odgovora o najopasnijim interakcijama dali upravo profesori, dakle ispitanici s najviše radnog iskustva, potom postdiplomci i konačno stažisti (Benni i sur., 2012).

**Tablica 19** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi o najopasnijim interakcijama prema završenom sveučilištu

Sveučilište	Broj točnih odgovora	SD
<b>Hrvatska</b> (N = 43)	2,3	0,6
<b>Inozemstvo</b> (N = 8)	2,8	0,9

Ispitanici koji su završili sveučilište u inozemstvu su ostvarili nešto bolji rezultat u odgovorima o najopasnijim interakcijama (**Tablica 19**), pri čemu se razlika približila statističkoj značajnosti ( $p = 0,085$ ). Faktor koji je doprinio rezultatu, kao što je već uočeno kod ukupnog broja točnih

odgovora u anketi, je činjenica da su ispitanici koji su završili inozemno sveučilište prosječno starije životne dobi (**Tablica 4**) i većeg radnog iskustva (**Tablica 17**).

Benni i suradnici (2012) su ustanovili da su najbolje znanje pokazali indijski ispitanici s najvišim stupnjem obrazovanja tj. sveučilišni profesori u odnosu na postdiplomce i stažiste. Slične rezultate su dobili Chang i suradnici (2000), no to istraživanje nije bilo o interakcijama lijekova, nego o poznavanju biljnih pripravaka. Dodatna ili kontinuirana edukacija poslije završenog fakulteta je svakako važna za bolje poznavanje interakcija hrane i lijekova.

**Tablica 20** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi o najopasnijim interakcijama prema subjektivnoj procjeni poznavanja interakcija

Subjektivna procjena znanja o interakcijama	Broj točnih odgovora	SD
<b>Slabo</b> (N = 23)	2,4	0,7
<b>Osrednje</b> (N = 23)	2,3	0,6
<b>Odlično</b> (N = 5)	2,1	1,1

Grupa ispitanika koja je dala u prosjeku najviše točnih odgovora je ona koja se izjasnila da ima najmanje znanje o interakcijama hrane i lijekova, dok je grupa koja se izjasnila da ima odlično poznavanje o ovim interakcijama imala najniži prosječan broj točnih odgovora (**Tablica 20**). Nije primjećena značajna statistička razlika između nijednog para grupa ispitanika. Budući da nema ni većih razlika u datim odgovorima za sva ostala pitanja, bilo je za očekivati da neće biti ni značajne razlike između ovih grupa i kod pitanja za najopasnije interakcije.

Otprilike 50% farmaceuta koji su sudjelovali u istraživanju koje je provedeno u Jordanu (Zawiah i sur., 2020) ocijenilo je svoje znanje o interakcijama kao zadovoljavajuće.

**Tablica 21** Broj točnih odgovora ispitanika u anketi o najopasnijim interakcijama prema korištenim izvorima informacija

Broj izvora informacija	Broj točnih odgovora	SD
1 (N = 15)	2,4	0,9
2 (N = 19)	2,3	0,8
3 (N = 17)	2,4	0,5

Ovdje nema baš nikakvih razlika između ni jednog para grupa (**Tablica 21**), što je začuđujuće jer bi se moglo očekivati da ispitanici koji koriste veći broj izvora imaju šire znanje o interakcijama te bi trebali imati bolje rezultate. Ovime se može doći do zaključka da nije bitno koliko izvora informacije je korišteno, već koja je kvaliteta i provjerenost informacija koje se nude.

Rezultati drugih autora ukazuju na činjenicu da su dodatno školovanje i usavršavanje nužnost za optimalno poznavanje interakcija hrane i lijekova (Benni i sur., 2012; Kheir i sur., 2014; Zawiah i sur., 2020).

**Tablica 22** Povezanost različitih osobina ispitanika i broja točnih odgovora u anketama

	Spearmanov koeficijent korelacije	p
<b>Dob ispitanika /god. &amp; Broj ukupnih točnih odgovora</b> (N = 51)	<b>-0,31</b>	<b>0,029</b>
<b>Dob ispitanika /god. &amp; Broj točnih odgovora vezanih uz najopasnije interakcije</b> (N = 51)	<b>-0,02</b>	<b>0,913</b>
<b>Radno iskustvo /god., &amp; Broj ukupnih točnih odgovora</b> (N = 51)	<b>-0,20</b>	<b>0,153</b>
<b>Radno iskustvo /god. &amp; Broj točnih odgovora vezanih uz najopasnije interakcije</b> (N = 51)	<b>0,01</b>	<b>0,944</b>
<b>Vrijeme proteklo od diplome /god. &amp; Broj ukupnih točnih odgovora</b> (N = 51)	<b>-0,21</b>	<b>0,141</b>
<b>Vrijeme proteklo od diplome /god. &amp; Broj točnih odgovora vezanih uz najopasnije interakcije</b> (N = 51)	<b>0,03</b>	<b>0,814</b>

**Tablica 22** prikazuje povezanost više kontinuiranih varijabli s brojem točnih odgovora u anketi. Budući da broj ukupnih točnih odgovora u anketi opada s rastom godina starosti ispitanika, ovakva korelacija upućuje na lošije rezultate testa kod starijih ispitanika s obzirom na statističku značajnost veze između ove dvije varijable. Moguće je da su ovi rezultati u vezi s brojem godina od završetka studija (**Tablica 11**) jer je nekoliko studija ukazalo na važnost znanja o interakcijama koje se dobiva prilikom školovanja (Benni i sur., 2014; Zawiah i sur., 2020 i dr.). Broj točnih odgovora vezanih uz najopasnije interakcije nije značajno koreliran s dobi ispitanika. Zawiah i suradnici (2020) također nisu ustanovili utjecaj dobi ispitanika na rezultate ankete.

Slaba negativna veza radnog iskustva i broja ukupnih točnih odgovora u anketi nije dosegla statističku značajnost. Kao što je već komentirano ranije (**Tablica 10**), umjesto da grupa koja ima najviše iskustva ima i najbolji prosjek točnih odgovora, ona je imala najmanji prosjek. Stoga ne čudi negativan predznak Spearmanovog koeficijenta korelacije. Nije utvrđena ni



značajna veza između radnog iskustva i broja točnih odgovora vezanih uz najopasnije interakcije.

Suprotno rezultatima ovog istraživanja, palestinski ljekarnici i indijski medicinari s najviše radnog iskustva su ostvarili najbolje rezultate u anketi (Benni i sur., 2012; Radwan i sur., 2018). Korelacija koja povezuje godine koje su prošle od diplome s brojem ukupnih točnih odgovora je vrlo slična onoj s vezom radnog iskustva i broja točnih odgovora (**Tablica 22**). Ovo se vjerojatno može objasniti činjenicom da je većina ispitanika odmah poslije završetka studija počela raditi u struci. Ovdje je isto utvrđen negativan trend, tj. s porastom broja godina od završetka studija se smanjuje broj ukupnih točnih odgovora, no ne postoji statistička značajnost ove veze. Slično vrijedi za vezu vremena proteklog od diplome i broja točnih odgovora vezanih uz najopasnije interakcije.

Ustanovljen je pozitivan utjecaj radnog iskustva i vremena proteklog od završetka studija u palestinskoj studiji (Radwan i sur., 2018), pri čemu je najveći prosječni broj točnih odgovora dala grupa koja je završila svoje studije između 2000. i 2009. godine, dok je najmanji broj točnih odgovora imala grupa koja je završila između 2010. i 2017. godine. Obratni rezultati dobiveni ovim istraživanjem bi mogli upućivati na kvalitetnije fakultetsko obrazovanje koje imaju hrvatski farmaceuti.



## **5. ZAKLJUČCI**

Na osnovi rezultata istraživanja provedenih u ovom radu, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Prosječni broj točnih odgovora na pitanja iz ankete bio je nezadovoljavajućih 59,6% (11,9 / 20); nije utvrđena razlika između ženskih i muških ispitanika, kao ni između ispitanika koji rade u gradskim i seoskim ljekarnama; statistički značajne razlike nije bilo ni između grupa podijeljenih po godinama radnog iskustva ili po godinama proteklim od diplome; nešto bolji rezultat su postigli ispitanici koji su završili sveučilište u Hrvatskoj u odnosu na inozemstvo, iako razlika nije statistički značajna;
- Grupa ispitanika koja je bila najsigurnija u svoje znanje o interakcijama imala je najmanje točnih odgovora, opet bez statistički značajne razlike u odnosu na grupe koje su ocijenile svoje znanje kao slabo ili osrednje; također, ispitanici koji su koristili najmanji broj izvora informacija o interakcijama hrane i lijekova imali su prosječno više točnih odgovora u odnosu na ispitanike koji su koristili bar tri izvora informacija;
- Ispitana je upućenost ljekarnika o poznavanju interakcija hrane i lijekova opasnih po život i nije uočena statistički značajna razlika u broju točnih odgovora između spolova, iako su muškarci za nijansu imali viši prosjek od žena; nije utvrđena statistička razlika niti između ispitanika koji rade u gradskim i seoskim ljekarnama; ispitanici s najviše radnog iskustva, kao i oni kojima je prošlo najviše godina od završetka studija su imali neznatno viši prosjek točnih odgovora, bez statističke značajnosti; ispitanici koji su završili sveučilište u inozemstvu su imali nešto bolje rezultate vezane uz najopasnije interakcije, pri čemu se razlika približila statistički značajnoj ( $p = 0,085$ ); ispitanici koji su svoje znanje ocijenili kao slabo su imali najbolji prosječni rezultat u vezi najopasnijih interakcija, sukladno rezultatu vezanom uz sveukupne interakcije; nije utvrđena statistički značajna razlika, kao ni između grupa ispitanika podijeljenih prema broju izvora informacija koje koriste;
- Korelacijskom analizom utvrđena je slaba, statistički značajna, negativna veza dobi ispitanika i broja točnih odgovora u anketi ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,029$ ); slična negativna povezanost znanja o interakcijama utvrđena je s godinama proteklim od završetka studija i s godinama radnog iskustva, iako nije dosegla statističku značajnost;

- Rezultati ukazuju na potrebu konstantnog usavršavanja magistara farmacije nakon diplome, da bi se spriječile neželjene interakcije i pružila što kvalitetnija usluga pacijentima.



## **6. LITERATURA**

- Abernethy DR, Greenblatt DJ: Drug disposition in obese humans: an update. *Clinical Pharmacokinetics* 11:199–213, 1986.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shrader RI: Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam, and acetaminophen. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 101:873-880, 1983.
- Akamine Y, Miura M, Komori H, Saito S, Kusuhara H, Tamai I, Ieiri I, Uno T, Yasui-Furukori N: Effects of one-time apple juice ingestion on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 70:1087-1095, 2014.
- Allard S, Kinzig M, Boivin G, Sörgel F, LeBel M: Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 54:368–373, 1993.
- Barichella M, Cereda E, Pezzoli G: Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 24:1881–1892, 2009.
- Barone JA, Koh JG, Bierman RH, Colaizzi JL, Swanson KA, Gaffar MC, Moskovitz BL, Mechlinski W, Van de Velde V: Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 37:778–784, 1993.
- Barone JA, Moskovitz BL, Guarnieri J, Hassell AE, Colaizzi JL, Bierman RH, Jessen L: Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole oral solution in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 18:295–301, 1998.
- Barenstein EG, Ortiz Z: Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD004310, 2005.
- Benni JM, Jayanthi MK, Tubaki BR, Renuka M: Knowledge and awareness of food and drug interactions (FDI): a survey among health care professionals. *International Journal of Pharmacology and Clinical Sciences* 1:97-105, 2012.
- Bogaards JJP, Verhagen H, Willems MI, van Poppel G, van Bladeren PJ: Consumption of brussels sprouts results in elevated alpha-class glutathione S-transferase levels in human blood plasma. *Carcinogenesis* 15:1073–1075, 1994.
- Bolt HM, Thier R: Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. *Current Drug Metabolism* 7:613–628, 2006.



- Bou Khalil R, Fares N, Saliba Y, Tamraz J, Richa S: L'effet de la méthylphénidate sur l'appétit et le poids. *L'Encéphale* 43:577–581, 2017.
- Boullata J, Armenti V: *Handbook of drug-nutrient interactions*. Humana Press, 2010.
- Brill MJE, Houwink API, Schmidt S, Van Dongen EPA, Hazebroek EJ, van Ramshorst B, Deneer VH, Mouton JW, Knibbe CAJ: Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69:715–723, 2014.
- Brune M, Rossander L, Hallberg L: Iron-absorption and phenolic compounds - importance of different phenolic structures. *European Journal of Clinical Nutrition* 43:547–58, 1989.
- Carvalho REFL, Reis AMM, Faria LMP, Zago KSA, Cassiani SHDB: Prevalence of drug interactions in intensive care units in Brazil. *Acta Paulista de Enfermagem* 26:150–157, 2013.
- Chan LN: Drug-nutrient interactions. U *Modern nutrition in health and disease*, str. 1540-1553. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Chang ZG, Kennedy DT, Holdford DA, Small RE: Pharmacists' knowledge and attitudes toward herbal medicine. *Annals of Pharmacotherapy* 41:1272–1276, 2007.
- Charrois TL, Hill RL, Vu D, Foster BC, Boon HS, Cramer K, Vohra S: Community identification of natural health product–drug interactions. *Annals of Pharmacotherapy* 41:1124–1129, 2007.
- Chen M, Zhou S, Fabriaga E, Zhang P, Zhou Q: Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *Journal of Food and Drug Analysis* 26:S61–S71, 2018.
- Cook JD, Dassenko SA, Whittaker P: Calcium supplementation—effect on iron-absorption. *American Journal of Clinical Nutrition* 53:106–111, 1991.
- Denlinger CL, Stryker KK, Slusher LB, Vesell ES: Studies on theophylline metabolism: autoinduction and inhibition by antipyrine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 41:522–530, 1987.
- Drouillard DD, Vesell ES, Dvorchik BH: Studies on theobromine disposition in normal subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 23:296–302, 1978.

- Fairweather-Tait S, Hickson K, McGaw B, Reid M: Orange juice enhances aluminium absorption from antacid preparation. *European Journal of Clinical Nutrition* 48:71-73, 1994.
- Flockhart DA: Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry* 73:17-24, 2012.
- Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV: Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 106:750-757, 1989.
- Geer M, Potter DM, Ulrich H: Alternative schedules of levothyroxine administration. *American Journal of Health-System Pharmacy* 72:373-377, 2015.
- Genser D: Food and drug interaction: Consequences for the nutrition/health status. *Annals of Nutrition and Metabolism* 52:29-32, 2008.
- Gidal BE, Maly MM, Kowalski JW, Rutecki PA, Pitterle ME, Cook DE: Gabapentin absorption: effect of mixing with foods of varying macronutrient composition. *Annals of Pharmacotherapy* 32:405-409, 1998.
- Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS, Rossander-Hulten L: Calcium: effect of different amounts on nonheme-iron and heme-iron absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 53:112-119, 1991.
- Halford JC, Blundell JE: Pharmacology of appetite suppression. *Progress in Drug Research* 54:25-58, 2000.
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ: Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clinical Pharmacokinetics* 49:71-87, 2010.
- Hanley MJ, Cancalon P, Widmer W, Greenblatt DJ: The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 7:267-286, 2011.
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F: Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 16:821-847, 2014.
- Heness S, Perry CM: Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs* 66:1625-1656, 2006.

- Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, Müller M: Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 25:354–358, 2001.
- Hurrell RF: Phytic acid degradation as a means of improving iron absorption. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 74:445–452, 2004.
- Hurrell RF, Juillerat MA, Reddy MB, Lynch SR, Dassenko SA, Cook JD: Soy protein, phytate, and iron-absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 56:573–578, 1992.
- Hurrell RF, Lynch SR, Trinidad TP, Dassenko SA, Cook JD: Iron absorption in humans: bovine serum albumin compared with beef muscle and egg white. *American Journal of Clinical Nutrition* 47:102–107, 1988.
- James J: Marijuana safety study completed: weight gain, no safety problems. *AIDS Treatment News* 348:3–4, 2000.
- Kall MA, Vang O, Clausen J: Effects of dietary broccoli on human *in vivo* drug metabolizing enzymes: evaluation of caffeine, oestrone and chlorzoxazone metabolism. *Carcinogenesis* 17:793–799, 1996.
- Kalow W, Tang BK: Caffeine as a metabolic probe: exploration of the enzyme-inducing effect of cigarette smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 49:44–48, 1991.
- Kappas A, Alvares AP, Anderson KE, Pantuck EJ, Pantuck CB, Chang R, Conney AH: Effect of charcoal-broiled beef on antipyrine and theophylline metabolism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 23:445–450, 1978.
- Kheir N, Gad HY, Abu-Yousef SE: Pharmacists' knowledge and attitudes about natural health products: a mixed-methods study. *Drug, Healthcare and Patient Safety* 6:7-14, 2014.
- Koyama M, Shirahata T, Hirashima R, Kobayashi Y, Itoh T, Fujiwara R: Inhibition of UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-mediated glycyrrhetic acid 3-O-glucuronidation by polyphenols and triterpenoids. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 32:218–223, 2017.
- Lange D, Pavao JH, Wu J, M Klausner: Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H2 blockers. *Journal of Clinical Pharmacology* 37:535–540, 1997.

- Lasswell AB, DeForge BR, Sobal J, Muncie HL, Michocki R: Family medicine residents' knowledge and attitudes about drug-nutrient interactions. *Journal of the American College of Nutrition* 14:137–143, 1995.
- Lin JH, Yamazaki M: Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 42:59–98, 2003.
- Lynch SR, Cook JD: Interaction of vitamin C and iron. *Annals of the New York Academy of Sciences* 355:32-44, 1980.
- McCabe JB, Frankel EF, Wolfe JJ: *Handbook of food and drugs interaction*. CRC Press, 2003.
- Mann HJ, Buchwald H: Cefamandole distribution in serum, adipose tissue, and wound drainage in morbidly obese patients. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 20:869–873, 1986.
- Neuhofel AL, Wilton JH, Victory JM, Hejmanowsk LG, Amsden GW: Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: a new twist on an old interaction. *Journal of Clinical Pharmacology* 42:461-466, 2002.
- Neves SJF, Marques A: Prevalence and predictors of potential drug-food interactions among the elderly using prescription drugs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 8:965–972, 2016.
- Palareti G, Legnani C: Warfarin withdrawal. *Clinical Pharmacokinetics* 30:300–313, 1996.
- Perry CM, Noble S: Saquinavir soft-gel capsule formulation: review of its use in patients with HIV infection. *Drugs* 55:461–486, 1998.
- Poor M, Boda G, Needs PW, Kroon P, Lemli B, Bencsik T: Interaction of quercetin and its metabolites with warfarin: Displacement of warfarin from serum albumin and inhibition of CYP2C9 enzyme. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 88:574-581, 2017.
- Radwan A, Sweileh A, Shraim W, Hroub A, Elaraj J, Shraim N: Evaluation of community pharmacists' knowledge and awareness of food–drug interactions in Palestine. *International Journal of Clinical Pharmacy* 40: 668–675, 2018.
- Remer T, Manz F: Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *Journal of the American Dietetic Association* 95:791–797, 1995.
- Roe DA, Hathcock JN, Coon J: Diet-drug interactions and incompatibilities. U *Nutrition and drug interactions*, str. 319-345. Academic Press, 1978.

- Seden K, Dickinson L, Khoo S, Back D: Grapefruit-drug interactions. *Drugs* 70:2373–2407, 2010.
- Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, Pirmohamed M, Marnett LJ, Gescher AJ, Steward WP: Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clinical Cancer Research* 7:1894–1900, 2001.
- Shulman KI, Tailor SA, Walker SE, Gardner DM. Tap (draft) beer and monoamine oxidase inhibitor dietary restrictions. *Canadian Journal of Psychiatry* 42:310–312, 1997.
- Sim SN, Levine MAH: An evaluation of pharmacist and health food store retailer's knowledge regarding potential drug interactions associated with St. John's wort. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 17:57-63, 2010.
- Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M: Clinical risks of St John's wort (*Hypericum perforatum*) co-administration. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 13:1047–1062, 2017.
- Taylor AT: Nausea and vomiting. U *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, str. 641-653. McGraw-Hill Educations, 2002.
- Tawara Y, Nishikawa T, Koga I, Uchida Y, Yamawaki S: Transient and intermittent oral dyskinesia appearing in a young woman ten days after neuroleptic treatment. *Clinical Neuropharmacology* 20:175–178, 1997.
- Topinková E: Aging, disability and frailty. *Annals of Nutrition and Metabolism* 52: 6–11, 2008.
- Townsend LK, Pepler WT, Bush ND, Wright DC: Obesity exacerbates the acute metabolic side effects of olanzapine. *Psychoneuroendocrinology* 88:121–128, 2018.
- Umbricht D, Kane J: Medical complications of new antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bulletin* 22:475–483, 1996.
- Vaidyanathan JB, Walle T: Transport and metabolism of the tea flavonoid (-)-epicatechin by the human intestinal cell line Caco-2. *Pharmaceutical Research* 18:1420–1425, 2001.
- Walgren RA, Karnaky KJ, Jr., Lindenmayer GE, Walle T: Efflux of dietary flavonoid quercetin 4'- $\beta$ -glucoside across human intestinal Caco-2 cell monolayers by apical multidrug resistance-associated protein-2. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 294:830–836, 2000.

- Wiig H, Reed RK, Tenstad O: Interstitial fluid pressure, composition of interstitium, and interstitial exclusion of albumin in hypothyroid rats. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 278:1627–1639, 2000.
- Xia M, Fang Y, Cao W, Liang F, Pan S, Xu X: Quantitative structure–activity relationships for the flavonoid-mediated inhibition of P-glycoprotein in KB/MDR1 cells. *Molecules* 24:1661, 2019.
- Yeh KC, Deutsch PJ, Haddix H, Hesney M, Hoagland V, Ju WD, Justice SJ, Osborne B, Sterrett AT, Stone JA, Woolf E, Waldman S: Single-dose pharmacokinetics of indinavir and the effect of food. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42:332-338, 1998.
- Zawiah M, Yousef AM, Khan AH, Al-Ashwal FY, Matar A, ALKhawaldeh B, Nassar R, Abduljabbar R, Abdo Ahmed AA: Food-drug interactions: Knowledge among pharmacists in Jordan. *PLoS ONE* 15:e0234779, 2020.
- Zhou, S-F, Wang L-L, Di YM, Xue CC, Duan W, Li CG, Li Y: Substrates and inhibitors of human multidrug resistance associated proteins and the implications in drug development. *Current Medicinal Chemistry* 15:1981–2039, 2008.

## **7. PRILOZI**

Spol:

Dob:

Lokacija ljekarne u kojoj radite:

Radno iskustvo:

Godina diplomiranja:

Razina obrazovanja:

Sveučilište:

Status u ljekarni:

Smatrate li da imate dovoljno znanja o interakcijama hrane i lijekova (FDI)?

Koji su Vam izvori informacija o FDI? \_\_\_\_\_

Koji dio populacije je najosjetljiviji na FDI po Vašem mišljenju?

\_\_\_\_\_

1. Koji savjet treba dati pacijentu kod uzimanja suplemenata na bazi željeza?
  - a. Uzimanje suplementa s kavom povećava apsorpciju željeza
  - b. Antacidi mogu smanjiti koncentraciju željeza ukoliko se uzmu skupa u isto vrijeme
  - c. Prehrambena vlakna ne utječu na apsorpciju željeza
  - d. Željezo bi se trebalo uvijek uzimati s mlijekom i mliječnim proizvodima
  
2. Biste li savjetovali pacijenta koji je na kemoterapiji da uzima dijetetske suplemente folne kiseline?
  - a. Da
  - b. Ne



3. Koje je namirnice potrebno izbjegavati u terapiji s levotiroksinom?
- a. Kupus
  - b. Brokula
  - c. Tuna
  - d. Odgovori a i b
4. Pacijentima na antihipertenzivnoj terapiji biste savjetovali da unos soli hranom:
- a. Smanje
  - b. Povećaju
  - c. Unos soli nije od važnosti za njihovo stanje
5. Koji od navedenih lijekova nema interakciju s gospinom travom?
- a. Oralni kontraceptivi
  - b. Finasterid
  - c. Ciklosporin
  - d. Nijedan odgovor nije točan
6. Koji od navedenih lijekova bi bilo najbolje koristiti s hranom?
- a. Ibuprofen
  - b. Tamsulozin
  - c. Propranolol
  - d. Sve navedeno je točno

- 
7. Koje namirnice bogate vitaminom K utječu na antikoagulativne sposobnosti varfarina kad se uzimaju u većim količinama?
- Pileća prsa
  - Sok od naranče
  - Tuna
  - Bijelo vino
8. Koji od navedenih lijekova bi trebalo uzimati na prazan želudac?
- Ramipril
  - Levotiroksin
  - Glipizid
  - Sve navedeno je točno
  - Odgovori b i c
9. Vitamin C može uzrokovati smanjenje učinkovitosti kojeg navedenog lijeka?
- Flukonazola
  - Varfarina
  - Acetilsalicilne kiseline
  - Ibuprofena
10. Namirnica koja može izazvati hipertenzivne krize kod pacijenata koji koriste MAO inhibitore je:
- Tvrđi sir
  - Svježi kupus
  - Mahunarke

---

11. Unos alkohola je strogo kontraindiciran kod uporabe:

- a. Metronidazola
- b. Antihistaminika
- c. Disulfirama
- d. Sve je točno
- e. Odgovori a i c

12. Više doze kofeina pojačavaju nuspojave kod (zaokruži NETOČAN odgovor):

- a. Pseudoefedrina
- b. Teofilina
- c. Alendronata
- d. Perindopriila

13. Namirnice bogate prehrambenim vlaknima se ne bi trebale uzimati skupa s kojim lijekom?

- a. Acetilsalicilnom kiselinom
- b. Statinima
- c. Digoksinom
- d. Orlistatom

14. Mlijeko i mliječni proizvodi se ne preporučaju uzimati skupa s:

- a. Vitaminom D
- b. Doksiciklinom
- c. Eritromicinom
- d. Hidrokortizonom

- 
15. Sok od grejpfruta stupa u interakcije s:
- Oralnim kontraceptivima
  - Statinima
  - Blokatorima kalcijevih kanala
  - Sve navedeno je točno
16. Koji od navedenih lijekova se ne bi trebao uzimati s hranom?
- Grizeofulvin
  - Ritonavir
  - Indinavir
  - Ketokonazol
17. Pripravci od kojih biljaka nemaju potencijal izazvati krvarenje ukoliko se uzimaju skupa s antikoagulantnom terapijom?
- Ginko
  - Češnjak
  - Đumbir
  - Ništa od navedenog
18. Koji lijek može dovesti do smanjenja apetita?
- Metilfenidat
  - Olanzapin
  - Klorpromazin
  - Prednizon

19. Preporuka za uzimanje kompleksa B vitamina se daje pri korištenju kojih lijekova?

- a. Amitriptilina
- b. Isoniazida
- c. Levodope
- d. Svi odgovori su točni

20. Zaokružite točnu tvrdnju:

- a. Spironolakton bi se trebao uzimati sa zelenim povrćem
- b. Ezetimib smanjuje apsorpciju liposolubilnih vitamina
- c. Vitamin D povećava koncentraciju atorvastatina
- d. Prisustvo hrane smanjuje apsorpciju cefalosporina