

# Znanje ljekarnika o interakcijama hrane i lijekova

---

**Ban, Valentina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:146229>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**I**

**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**Valentina Ban**

**ZNANJE LJEKARNIKA O INTERAKCIJAMA HRANE I LIJEKOVA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm**

**Split, rujan 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**I**

**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**Valentina Ban**

**ZNANJE LJEKARNIKA O INTERAKCIJAMA HRANE I LIJEKOVA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm**

**Split, rujna 2022.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

## DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 74. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 21. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 14. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc.dr.sc. Josipa Bukić, mag. pharm.

**Pomoć pri izradi:** doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm.

### ZNANJE LJEKARNIKA O INTERAKCIJAMA HRANE I LIJEKOVA

Valentina Ban, broj indeksa: 197

#### Sažetak

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi znanje ljekarnika o interakcijama hrane i lijekova

**Materijal i metode:** Provedeno je presječno istraživanje koje je uključivalo ljekarnike na području Republike Hrvatske s odobrenjem za samostalan rad. Podaci su prikupljeni online putem *Google Forms* obrasca, obađeni u programu MedCalc (ver. 11.5.1.0 for Windows), a rezultati su prikazani kao cijeli brojevi, postotci, medijan i interkvartilni raspon.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo 208 ljekarnika koje smo podjelili u dvije skupine po godinama. U obje skupine Sažetak opisa svojstava lijeka je naveden kao najčešće korišteni izvor informacija. Od njih tek 24,52% smatra da ima dovoljno znanje o interakcijama hrane i lijekova. Između dvije skupine nisu pronađene značajne razlike u znanju o interakcijama hrane i lijekova. Najveći dio ljekarnika je prepoznao interakciju teofilina i kave (94,4%), a najmanje ispitanika je prepoznalo interakciju pšeničnih mekinja i digoksina.

**Zaključak:** Rezultati su pokazali da većina nije sigurna u svoje znanje ili smatra da ne zna dovoljno o mogućim interakcijama. Ljekarnici većinom znaju za poznatije interakcije.

**Ključne riječi:** ljekarnici, interakcije, hrana, lijekovi

**Rad sadrži:** 34 stranica, 3 tablice i 38 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

#### Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc.dr.sc. Doris Rušić, predsjednica
2. doc.dr.sc. Ana Šešelja Perišin, član
3. doc.dr.sc. Josipa Bukić, član - mentor

**Datum obrane:** 15. rujna 2022.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 74 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 21 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 14  
**Mentor:** Asst. Prof. Josipa Bukić, MPharm, PhD  
**Technical assistance:** Asst. Prof. Josipa Bukić, MPharm, PhD

### PHARMACISTS' KNOWLEDGE OF FOOD AND DRUG INTERACTIONS

Valentina Ban, index number: 197

#### Summary

**Objectives:** The aim of this research was to determine pharmacist's knowledge about food and drug interactions

**Material and methods:** A cross-sectional survey was conducted that included pharmacists in the territory of the Republic of Croatia with approval for independent work. Data were collected online using a *Google Forms* form, analyzed in the MedCalc program (ver. 11.5.1.0 for Windows), and the results were presented as whole numbers, percentages, median and interquartile range.

**Results:** 208 pharmacists participated in the research who we have divided into two groups by age. In both groups, the Summary of product characteristics was listed as the most frequently used source of information. Only 24.52% believed that they have sufficient knowledge about food and drug interactions. No significant differences were found between the two groups in knowledge about food and drug interactions. The majority of pharmacists recognized the interaction of theophylline and coffee (94.4%), and the fewest respondents recognized the interaction of wheat bran and digoxin.

**Conclusion:** The results showed that the majority are not sure of their knowledge or consider that they do not know enough about possible interactions. Pharmacists mostly know about the better-known interactions.

**Key words:** pharmacists, interactions, food, medicine

**Thesis contains:** 34 pages, 3 tables and 38 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. Asst. Prof. Doris Rušić, MPharm, PhD, **chair person**
2. Asst. Prof. Ana Šešelja Perišin, MPharm, PhD, **member**
3. Asst. Prof. Josipa Bukić, MPharm, PhD, **member - supervisor**

**Defense date:** September 15<sup>th</sup>, 2022

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine Split,  
Šoltanska 2.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Interakcije lijekova .....	2
1.2. Farmakološke interakcije .....	2
1.2.1. Farmakokinetičke interakcije .....	3
1.2.2. Farmakodinamičke interakcije .....	6
1.3. Mehanizam utjecaja različite hrane na apsorpciju .....	7
1.4. Interakcije lijek - alkohol .....	7
1.5. Interakcije lijek - hrana .....	8
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	11
3. MATERIJAL I METODE .....	13
3.1. Ispitanici .....	14
3.2. Ustroj i protokol istraživanja .....	14
3.3. Statistička analiza .....	15
4. REZULTATI .....	16
5. RASPRAVA .....	20
6. ZAKLJUČCI .....	23
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	25
8. SAŽETAK .....	29
9. SUMMARY .....	31
10. ŽIVOTOPIS .....	33

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Josipi Bukić na pomoći, savjetima i strpljenju  
prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Najveća zahvala mojim roditeljima i sestri koji su uvijek bili tu za mene i koji su mi najveća  
potpora u životu.*

*Jedno veliko hvala mojim prijateljima i ostatku obitelji zbog kojih sam se smijala i u  
najstresnijim situacijama.*

## **1. UVOD**



## 1.1. Interakcije lijekova

Interakcija, ili međudjelovanje, naziv je koji označava promjenu učinka određenog lijeka zbog utjecaja druge tvari ili lijeka. Pod tim se može smatrati pojačanje ili smanjenje očekivanog djelovanja primijenjenog lijeka nastalo zbog uzajamnog djelovanja različitih tvari (1). Mnogi lijekovi na različite načine djeluju na ljudsko tijelo. Međutim, prehrana i način života ponekad mogu imati značajan utjecaj na njih (2). Na koncentracije lijeka u plazmi često utječu njihove interakcije s hranom koje mogu djelovati na učinkovitost lijeka. (3) Općenito klasificirane u smislu predloženog mehanizma, interakcije lijekova se dijele na farmaceutske, farmakodinamičke i farmakokinetičke. (37-38)

U literaturi se najčešće navode interakcije između lijekova (interakcije lijek - lijek). Međutim, interakcije mogu postojati između lijekova i hrane (interakcije lijek - hrana), lijekova i biljaka (interakcije lijek - biljka), kao i lijekova i bolesti (2). Interakcije hrane i lijekova velika su prijetnja sigurnoj i učinkovitoj oralnoj farmakoterapiji. Razumijevanje temeljnih mehanizama ključno je za njihovo izbjegavanje u najvećoj mjeri, toga su različite istraživačke skupine proučavale niz mehanizama koji potencijalno dovode do interakcije hrane i lijekova. Na temelju ovih istraživanja može se napraviti razlika između farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija hrane i lijekova (3,4). U praksi ih je ponekad teško ili gotovo nemoguće razlučiti s obzirom da su farmakokinetika i farmakodinamika vrlo usko povezane (1).

Istodobna primjena oralnih oblika lijekova postprandijalno može imati značajan utjecaj na farmakokinetiku i bioraspoloživost lijeka za razliku od primjene natašte. Nadalje, oralni lijekovi često se daju opetovano, kronično i čak u višestrukim dnevnim dozama, tako da je neizbježno da se lijekovi daju u različitim prandijalnim stanjima, koji bi mogli na neki način utjecati na apsorpciju, a samim time i na djelovanje lijeka (5, 6).

## 1.2. Farmakološke interakcije

Lijek je kemijski spoj ili supstancija, koja nakon unosa u organizam izaziva fiziološki učinak. Farmakologija uključuje proučavanje propisanih, kao i bezreceptnih lijekova, legalnih i nedopuštenih droga, prirodnih i sintetskih spojeva te egzogenih i endogenih (proizvedenih

unutar tijela) lijekova (7). Međutim, sama svrha poznavanja farmakoloških parametara nekog lijeka neizostavna je za postizanje povoljnog farmakoterapijskog učinka uz minimalne neželjene učinke. Djelovanje organizma na lijek naziva se farmakokinetičkim procesom i on obuhvaća apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje lijekova. Za razliku od farmakokinetičkih procesa, farmakodinamički procesi predstavljaju djelovanje lijeka u organizmu. Farmakokinetičke interakcije su zasigurno češće, naspram svega nekoliko primjera farmakodinamskih interakcija u kojima sama hrana, ili spojevi iz nje, utječu na djelovanje lijeka na razini receptora (8-11). Očekuje se da će proučavanje interakcija lijek-lijek, hrana-lijek, biljka-lijek te genetskih čimbenika koji utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku poboljšati sigurnost lijekova i omogućiti individualiziranu terapiju lijekovima (2).

### **1.2.1. Farmakokinetičke interakcije**

Farmakokinetika obuhvaća procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja lijekova; odnosno proučava kako tijelo utječe na lijek. Opseg farmakokinetike nije ograničen na zdrave osobe, već uključuje varijacije u bioraspoloživosti, fiziološka ili patološka stanja, prilagodbu doze povezanu s bolešću te interakcije lijekova. U kombinaciji, ovi aspekti farmakokinetike omogućuju prilagodbu režima doziranja lijekova kako bi se poboljšali rezultati i učinci lijekova (12, 13).

Pri istovremenoj primjeni različitih lijekova, apsorpcija iz probavnog sustava može biti smanjena, a te promjene mogu biti rezultat različitih faktora. U prvom redu, promjene pH vrijednosti želuca. Tako na primjer određeni antacidi smanjuju apsorpciju raznih tetraciklina i fluorokinolona (13). Nakon toga može doći do formiranja ionskih parova tvorbom različitih netopljivih soli, kelata ili kompleksa. Ponovo kao primjer možemo uzeti antacide koji sadrže ione  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  i  $\text{Al}^{3+}$  ili već neke preparate s ionima željeza. Oni vrlo lako mogu stvoriti soli ili kelate s tetraciklinima, antikoagulansima i glikozidima te samim time opet dovesti do smanjenja apsorpcije (1).

Istovremena primjena lijekova kao što su izmjenjivači iona ili medicinski ugljen može uvelike smanjiti apsorpciju istovremeno oralno uzetih lijekova. Provedeno je istraživanje koje je istraživalo utjecaj medicinskog ugljena na primijenjene lijekove. Rezultati su pokazali kako je apsorpcija svih lijekova bila gotovo u potpunosti (>95%) smanjena uzimanjem medicinskog ugljena 5 minuta nakon primjene lijekova. Sat vremena nakon primjene medicinskog ugljena,

apsorpcija lijeka uvelike je varirala, od gotovo 90% smanjenja kod jednog ispitanika do minimalnog učinka medicinskog ugljena na apsorpciju lijeka kod drugog ispitanika. To se moglo povezati s brzinom apsorpcije lijeka smatrajući da je brzina pražnjenja želuca ostala jednaka (14).

Uz dosada navedeno, različite promjene funkcije probavnog trakta će utjecati na samu apsorpciju lijeka, kao što su pražnjenje želučanog i crijevnog sadržaja, promjena brzine peristaltike, zatim propusnosti i prokrvljenosti probavnog trakta. struktura sluznice te intestinalna izmjena tvari. Tako metoklopramid koji ubrzava pražnjenje želučanog sadržaja zapravo time smanjuje apsorpciju istovremeno primijenjenih lijekova, a posebice digoksina, dok opijati koji usporavaju pražnjenje želuca u duodenumu odgađaju apsorpciju. S druge strane, hrana bogata mastima može povećati apsorpciju lijekova poboljšavajući topljivost lijekova topivih u lipidima, kao što su neki antiretrovirusni inhibitori proteaze (npr. sakvinavir i atazanavir) (15).

Učinak hrane je široko rasprostranjen, a za više od 40% oralno primijenjenih lijekova odobrenih u Sjedinjenim Američkim Državama ili Europskoj Uniji, u posljednjih 10 godina, zabilježeno je da hrana mijenja farmakokinetiku, stoga zdravstvene vlasti od sponzora očekuju karakterizaciju učinaka hrane prije samog odobrenja lijeka (10). Najjednostavnije rečeno, učinci hrane na apsorpciju lijeka opažaju se promjenom stope ili opsega bioraspoloživosti lijeka kada se lijek ili proizvod lijeka daje u stanju sitosti, u usporedbi sa stanjem natašte. Klinički učinci i značaj učinaka hrane na apsorpciju općenito se procjenjuju s obzirom na brzinu i opseg bioraspoloživosti – mjereno vršnim koncentracijama u plazmi ( $C_{max}$ ), vremenom do vršne koncentracije u plazmi ( $T_{max}$ ) i ukupnim opsegom bioraspoloživosti (područje ispod krivulja; AUC). Interakcije hrana-lijek klasificirane su u pet kategorija koje uzrokuju:

- Smanjeni stupanj bioraspoloživosti
- Usporenu brzinu apsorpcije
- Povećani stupanj bioraspoloživosti
- Ubrzanu stopu apsorpcije
- Bez učinka (8).

Logistički regresijski model temeljen na dozi, topljivosti i propusnosti spojeva razvijen je za predviđanje učinka hrane na ukupnu izloženost lijeku tijekom vremena koje se opisuje

kao područje ispod krivulje („area under the curve“-AUC). Statistički gledano, učinak solubilizacije hrane prvenstveno je odgovoran za pozitivan učinak hrane na apsorpciju, dok je interferencija hrane s apsorpcijom uzrokovala negativan učinak na apsorpciju spojeva koji su visoko hidrofilni i vjerojatno s uskim prozorom apsorpcije (9).

Različite interakcije mogu utjecati na distribuciju lijekova, a te promjene su rezultat u razlikama u vezanju na proteine plazme ili proteine tkiva koje se očituju u međusobnoj kompeticiji lijekova za vezanje na serumski albumin i time za transport proteinima plazme (1). Istraživanja interakcija vezanja lijeka na proteine pokazala su brojne potencijalne interakcije između liganada koji se istovremeno vežu na protein. Vezanje jednog lijeka može biti inhibirano prisutnošću drugog lijeka, a mehanizam može biti kompetitivan, kada se ligandi vežu na isto mjesto ili nekompetitivan, kada vezanje jednog liganda smanjuje sposobnost drugog ligand za vezanje. Ostale mogućnosti su: kooperativno vezanje kada vezanje jednog liganda olakšava vezanje drugog i neovisno vezanje kada se lijekovi vežu neovisno i nema interakcije. Stoga, vezanje jednog lijeka može biti inhibirano prisutnošću drugog lijeka, ali ne samo kompeticijom (16). Tako su sulfonamidi i salicilati najčešći lijekovi koji kompeticijom uzrokuju otpuštanje oralnih antidijabetika s proteina plazme, kao što će primjena kloralhidrata i antikoagulansa povećati koncentraciju nevezanog tj. slobodnog antikoagulansa i time pojačati njegovo djelovanje (1).

Metabolizam lijeka uglavnom se odvija u jetri, bubrezima, plućima, koži i gastrointestinalnom traktu. Metabolizam uključuje enzime koji modificiraju lijek u različitim stanicama (npr. za jetru, u hepatocitima) (7). Obitelj enzima citokroma P450 (CYP) najvažniji je enzimski sustav koji katalizira fazu 1 metabolizma lijekova i drugih ksenobiotika kao što su biljni lijekovi i toksični spojevi u okolišu. Inhibicija i indukcija enzima citokroma P450 (CYP) središnji su mehanizmi koji rezultiraju klinički značajnim interakcijama između lijekova. Osim lijekovima, ljudi su izloženi i velikom broju drugih tvari kroz prehranu, kozmetiku, na radnom mjestu, zagađivačima iz okoliša itd. (17).

Prevalencija ovih enzima u glatkom endoplazmatskom retikulumu ljudske jetre je sljedeća: CYP3A4 (30%), CYP2C9 (20%), CYP1A2 (13%), CYP2E1 (7%), CYP2A6 (4%), CYP2D6 (2%) i CYP2B6 (1%). Oni metaboliziraju lijekove prije nego što dospiju u sistemsku cirkulaciju. CYP3A je odgovoran za oksidativni metabolizam više od polovice farmaceutskih supstancija na tržištu (18). Inhibitori mikrosomalnih enzima usporavaju metabolizam lijekova što za posljedicu može uzrokovati štetne učinke lijekova. Iako je inhibicija u pravilu spora,

višekratnom primjenom inhibitora dolazi do smanjenja klirensa lijekova čime se produžuje poluvijeme eliminacije. Za razliku od toga, indukcija enzima će ubrzati biotransformaciju i time smanjiti njihovu koncentraciju u plazmi (1).

Brojne studije pokazuju da sastojci hrane mogu modulirati aktivnost enzima koji metaboliziraju lijekove i prijenosnike lijekova. Vjerojatno najistaknutiji primjer dokazane važnosti je inhibicija metabolizma supstrata CYP3A sokom od grejpa. Klinički značajne interakcije putem CYP3A također mogu biti rezultat konzumacije sastojaka hrane koji su induktori enzima CYP3A. Na primjer, gospina trava je biljni dodatak prehrani koji rezultira smanjenom bioraspoloživošću supstrata CYP3A i može dovesti do potrebe za prilagodbom doze određenih lijekova kao što su ciklosporin i indinavir (19).

Veliki broj lijekova se eliminira bubrezima. Promjene pri izlučivanju nastaju kao utjecaj na glomerularnu filtraciju, koja ima manji značaj kod lijekova, aktivnu tubularnu sekreciju zbog njene moguće inhibicije te tubularnu resorpciju čiji se učinak iskazuje promjenom pH urina (1). Hrana može uzrokovati promjene pH urina putem procesa poput alkalizacije zbog unosa mlijeka ili zbog čiste vegetarijanske prehrane ili obrnuto zakiseljavanja uzrokovanog prehranom vrlo bogatom proteinima. Budući da se uglavnom neionizirani oblik kiselina ili baza reapsorbira nakon glomerularne filtracije ili sekrecije, promjene pH urina mogu dovesti do promjene u farmakokinetici lijekova koji se eliminiraju putem bubrega (19).

### **1.2.2. Farmakodinamičke interakcije**

Neka hrana umanjuje ili pojačava učinke i toksičnost lijeka ometajući djelovanje, mehanizme i farmakodinamiku lijeka. Kao primjer farmakodinamičkih interakcija može se navesti antikoagulans varfarin koji antagonizira recikliranje vitamina K1 što dovodi do iscrpljivanja aktivnog vitamina K1. Međutim, zeleno lisnato povrće ili "zelje" sadrži velike količine vitamina K1 čime se ipak mijenja njegovo trošenje. Slično, inhibitori renin-angiotenzinskog sustava povećavaju razine kalija u plazmi zbog smanjenja aktivnosti aldosterona. Međutim, hrana bogata kalijem poput naranči i banana može uzrokovati hiperkalemiju koja rezultira srčanim zastojem i smrću zbog miokardijalne aritmije (18-20).

Uz to, hipertenzivna kriza može biti posljedica uzimanja hrane bogate tiraminom (fermentirane hrane poput vina i sira) u kombinaciji s inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI). MAOI, koji se koriste za liječenje depresije, inhibiraju razgradnju endogenih i

prehrambenih amina. Posljedično, MAOI smanjuju razgradnju tiramina, prekursora kateholamina (endogenih vazokonstriktora), i povećavaju biosintezu kateholamina što uzrokuje hipertenzivnu krizu (21).

### **1.3. Mehanizam utjecaja različite hrane na apsorpciju**

Hrana može izravno reagirati s lijekovima ili neizravno utjecati na apsorpciju oralno primijenjenog lijeka različitim promjenama postprandijalnog gastrointestinalnog (GI) trakta. Štoviše, ove interakcije dodatno ovise o čimbenicima koji su povezani s kategorijama hrane, svojstvima lijekova i režima doziranja. Dakle, učinak jedne hrane može imati višestruke mehanizme kojima djeluje na lijek. Očekivano, složena priroda obroka različite hrane, kao što su volumen, mješavina krutih tvari i tekućina, pH, osmolalnost, temperatura te kalorijski sadržaj, dovode do različitih promjena luminalnog sadržaja i time dodatno utječu na apsorpciju lijeka. (11).

Lijekovi također utječu na unos hrane, dovodeći do promjene izbora hrane. Dosta je navoda da lijekovi izravno utječu na osjet okusa i mirisa, štoviše određeni lijekovi imaju neugodan okus koji može ometati unos hrane (22). Dobro je poznato da kemoterapeutici (u manjoj mjeri i drugi lijekovi) izazivaju mučninu i povraćanje i stoga su povezani s povećanim rizikom za pothranjenost. Ograničavanje propisivanja lijekova na osnovne lijekove za što je moguće kraće razdoblje i povremene ponovne procjene odabranog tretmana bitni su za smanjenje štetnih učinaka interakcije lijek-hrana (23).

### **1.4. Interakcije lijek - alkohol**

Čini se da oksidativni stres izazvan etanolom igra glavnu ulogu u mehanizmima kojima alkohol djeluje na jetru. Smatra se da je jedan središnji put indukcija CYP2E1 enzima citokroma P450. CYP2E1 je zanimljiv zbog svoje sposobnosti metaboliziranja i aktiviranja mnogih toksikoloških supstrata, uključujući etanol, u reaktivnije toksične proizvode. Razine CYP2E1 su povišene u raznim fiziološkim i patofiziološkim stanjima te nakon akutne i kronične upotrebe alkohola (24). Budući da se etanol i određeni lijekovi natječu za metabolizam pomoću CYP2E1, kod kronične konzumacije alkohola često će se pokazati

povećana osjetljivost na određene lijekove jer će alkohol inhibirati metabolizam lijeka i time produžiti njegovo poluvrijeme eliminacije. Suprotno tome, budući da se CYP2E1 inducira nakon kronične konzumacije alkohola, metabolizam lijekova koji su također supstrati za CYP2E1 bit će povećan. To će smanjiti poluvrijeme eliminacije lijeka, a time i učinkovitost lijeka kada etanol nije prisutan (25).

Bilo je mnogo studija koje su istraživale interakcije između crnog vina, proizvedenog od vinove loze (*Vitis vinifera* L.), i kliničkih lijekova. Pokazalo se da komponente crnog vina, trans-resveratrol i galna kiselina, inhibiraju CYP3A in vitro mehanizmom koji se temelji na nekompetitivnom, reverzibilnom djelovanju. Učinak crnog vina na farmakokinetiku supstrata CYP3A može ovisiti o količini i vrsti konzumiranog crnog vina. Također, razlikovanje učinaka etanola i komponenti vina također predstavlja izazov. Rezultati ovih studija ipak su bili nedosljedni ili klinički beznačajni. (26,27).

Upute za upotrebu većine antibiotika uključuju upozorenje za pacijente da izbjegavaju korištenje alkohola s tim lijekovima. Eritromicin može povećati apsorpciju alkohola u crijevima ubrzavanjem pražnjenja želuca. Nadalje, osobe koje uzimaju antituberkulotik izoniazid trebale bi se suzdržati od alkohola jer izoniazid može uzrokovati oštećenje jetre, a koje se može pogoršati svakodnevnom konzumacijom alkohola. Međutim, osim ovih i još nekoliko učinaka, umjerena konzumacija alkohola vjerojatno ne utječe na učinkovitost antibiotika (28). Uvriježeno je mišljenje da će istodobna uporaba alkohola s antibioticima uzrokovati toksičnost/nuspojave ili će smanjiti učinkovitost. Dokazi koji stoje iza ovih uvjerenja su slabi s obzirom da su istraživanja dokazala interakcije alkohola i samo nekih antibiotika (29).

## **1.5. Interakcije lijek - hrana**

Klinički značajne interakcije lijekova, koje predstavljaju potencijalnu štetu za pacijenta, mogu biti rezultat promjena u farmaceutskim, farmakokinetičkim ili farmakodinamičkim svojstvima. Neke se mogu iskoristiti za dobrobit pacijenata, ali češće interakcije lijekova rezultiraju štetnim pojavama (2). Ovdje su navedeni neki od lijekova i njihovih interakcija korištenih u anketnom upitniku.

## **Antibiotici**

Tetraciklini su spojevi s visokim afinitetom za formiranje kelata s polivalentnim ionima metala. Mnogi od tih kompleksa su ili netopljivi ili se inače slabo apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta. Mlijeko i drugi mliječni proizvodi, antacidi koji sadrže polivalentne katione, kao i razne soli željeza unesene istovremeno s derivatima tetraciklina, mogu ometati njihovu apsorpciju za 50 do 90%. Ozbiljnost interakcije ovisi o prirodi tetraciklinskog derivata i kationa, o korištenim dozama, o farmaceutskim čimbenicima i o vremenskim rasporedima doziranja. Razmak od 3 sata između uzimanja tetraciklina i preparata s kationom sprječava interakciju (34).

## **Antidepresivi**

Triciklički antidepresivi (TCA) s višim omjerom sedativnog i stimulativnog djelovanja (amitriptilin, doksepin, maprotilin i trimipramin) izazvat će najveću sedaciju. Alkohol pojačava sedativne učinke TCA-a kroz farmakodinamičke interakcije. Osim toga, konzumacija alkohola može uzrokovati farmakokinetičke interakcije s TCA npr. ometajući metabolizam prvog prolaza amitriptilina u jetri, što rezultira povećanjem razine amitriptilina u krvi. Uz to, bolest jetre izazvana alkoholom dodatno otežava razgradnju amitriptilina i uzrokuje značajno povećanje razine aktivnog lijeka u tijelu (tj. povećanu bioraspoloživost). Visoke razine TCA posljedično mogu dovesti do konvulzija i poremećaja srčanog ritma (30).

## **Analgetici**

Uz sve veću upotrebu NSAID-a, njihovi štetni učinci privlače pozornost. Krvarenje želuca, toksičnost bubrega, toksičnost jetre i neurološka toksičnost javljaju se kao česti. Ibuprofen, jedan od najčešće korištenih NSAID-a uz acetilsalicilnu kiselinu, koji mogu izazvati toksičnost jetre. Čini se da je oksidativni stres mehanizam koji leži u osnovi sinergističke toksičnosti ibuprofena i alkohola, što je dokazano povećanom proizvodnjom reaktivnih oblika kisika i ekspresijom endogenog antioksidativnog sustava. Zajedno, ova studija je pokazala da ibuprofen i etanol mogu izazvati sinergističku hepatotoksičnost, pružajući niz dokaza za oprez protiv upotrebe ibuprofena u kombinaciji s alkoholom (31).

Važna farmakokinetička interakcija između alkohola i paracetamola može povećati rizik od njegovih toksičnih učinaka na jetru. Razgradnja paracetamola pomoću CYP2E1 (i moguće CYP3A) rezultira stvaranjem toksičnog produkta koji može uzrokovati potencijalno



po život opasno oštećenje jetre. Kao što je ranije spomenuto, prekomjerna konzumacija alkohola pojačava aktivnost CYP2E1. S druge strane, pojačana aktivnost CYP2E1 povećava stvaranje toksičnog produkta paracetamola (28).

### **Levotiroksin**

Terapija levotiroksinom primjenjuje se u slučaju hipotireoidizma. Apsorpciju levotiroksina doista može oslabiti dob, pacijentova suradljivost, post, unos određene hrane (kao što su dijetalna vlakna, grožđe, soja, papaja i kava) ili neki lijekovi (kao što su inhibitori protonske pumpe, antacidi, sukralfat itd.) (32).

### **Levodopa**

Kliničko liječenje Parkinsonove bolesti doživjelo je revoluciju uvođenjem terapije levodopom. Značajno je smanjio invaliditet i produžio očekivani životni vijek. Međutim, fluktuacije motoričkog odgovora često se javljaju u bolesnika nakon dugotrajnog liječenja. Provedena su brojna istraživanja na kojima je pokazano da prehrana s ograničenim unosom bjelančevina tehniku za kontrolu fluktuacija motoričkog odgovora kod pacijenata s Parkinsonovom bolešću koji su podvrgnuti dugotrajnom liječenju levodopom (33).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je utvrditi znanje ljekarnika o interakcijama lijekova i hrane.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

### 3.1. Ispitanici

Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su ljekarnici na području Republike Hrvatske s dozvolom za samostalan rad u zdravstvenim ustanovama, a koji su pristali anonimno sudjelovati u online provedenoj anketi.

### 3.2. Ustroj i protokol istraživanja

Kako bi se ispitala znanja ljekarnika provedeno je presječno istraživanje pomoću anonimnog anketnog upitnika tijekom lipnja 2022. godine. Obradeni podaci prikupljeni su online putem *Google Forms* obrasca čija poveznica je prosljeđena ljekarnicima na područje Republike Hrvatske uz pomoć ravnatelja ljekarničkih ustanova. Provođenje ovog istraživanja u svrhu izrade diplomskog rada odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Sudjelovanje je bilo dobrovoljno te su ispitanici bili obaviješteni da ispunjavanjem upitnika daju svoj informirani pristanak za sudjelovanje u ovom istraživanju. Anketni upitnik korišten u ovom istraživanju preveden je na hrvatski jezik, a preuzet je iz istraživanja Zawiah i suradnika (35).

Anketni upitnik se sastoji od četiri dijela te sadrži ukupno 39 pitanja, a za njegovo ispunjavanje potrebno je 10-15 minuta. Prvi dio obuhvaća prikupljanje sociodemografskih podataka kao što su godine, spol, kvalifikacije, mjesto stjecanja diplome, područje rada te samoprocjenu znanja uz tri opća pitanja vezana uz interakcije hrane i lijekova („Smatrate li da imate dovoljno znanja o interakcijama lijekova i hrane?“, „Koja od navedenih dobnih skupina je najpodložnija interakcijama lijekova i hrane?“ i „Koji je glavni izvor vaših informacija o interakcijama lijekova i hrane?“).

Drugi dio upitnika se sastoji od 12 pitanja zatvorenog tipa (da/ne/ne znam) kojim se vršila procjena općeg znanja ljekarnika koji su sudjelovali u istraživanju. U ovom odjeljku uključene su uobičajene interakcije između hrane i lijekova. Neke od njih bi ipak mogle rezultirati ozbiljnim nuspojavama (grejp s atorvastatinom, amiodaronom i nekim antibioticima (primjer: eritromicin), MAOI sa sirom i fermentiranom hranom, spironolakton s hranom bogatom kalijem, varfarin sa zelenim povrćem, teofilin s prekomjernom kavom i čajem), druge bi mogli rezultirati smanjenjem učinkovitosti lijekova u velikoj mjeri, osobito kada se hrana konzumira redovito, u velikim količinama ili uz uz lijekove uske terapijske širine (tetraciklin s

mlijekom i mliječnim proizvodima, digoksin s pšeničnim mekinjama, levodopa s hranom bogatom proteinima, levotiroksin i cvjetača, diazepam i kofein).

Treći dio uključivao je još dvanaest pitanja zatvorenog tipa za procjenu znanja sudionika o odgovarajućem vremenskom rasporedu uzimanja lijekova u odnosu na hranu (pola sata prije, uz obrok, 2h nakon obroka i može se uzeti neovisno o obroku). Posljednji dio sadržavao je šest pitanja koja istražuju znanja ispitanika o interakcijama nekih lijekova i alkohola s mogućim odgovorima da/ne/možda.

### 3.3. Statistička analiza

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi, postotci, medijan i interkvartilni raspon. Za usporedbu između skupina korišten je hi-kvadrat test. Korišten je program MedCalc ver. 11.5.1.0 for Windows (MedCalc Software, Ostend, Belgium), a statistički značajnom razlikom smatrana vrijednosti  $p < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 208 ljekarnika. Medijan dobi ljekarnika bio je 30 godina, interkvartilni raspon 26 - 37 godina. Za potrebe ovog istraživanja su ispitane razlike između ljekarnika mlađih od 30 godina i ljekarnika koji imaju 30 ili više godina. Demografske karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 1. Većina ispitanika bila je ženskog spola, nije imala dodatna usavršavanja nakon završenog studija farmacije te nije koristila lijekove za kronične bolesti.

**Tablica 1.** Demografske karakteristike ljekarnika

Karakteristika	N (%)
<b>Spol</b>	
Ženski	180 (86,50)
Muški	28 (13,50)
<b>Dobne skupine</b>	
<30 godina	105 (50,50)
≥30 godina	103 (49,50)
<b>Stupanj obrazovanja</b>	
Magistar farmacije	192 (92,31)
Specijalistički studij	10 (4,81)
Specijalizacija	1 (0,48)
Doktorat znanosti	5 (2,41)
<b>Završen studij farmacije</b>	
Zagreb	136 (65,38)
Split	72 (34,62)
<b>Kronična farmakoterapija</b>	
Da	43 (20,75)
Ne	165 (79,25)

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci).

Samo se 51 (24,52 %) ispitanik izjasnio da smatra da ima dovoljno znanje o interakcijama lijekova i hrane, ali je čak 187 ispitanika (89,99 %) prepoznalo da su stariji pacijenti najpodložnija dobna skupina za nastanak interakcija lijekova i hrane.

Izvori informacija o interakcijama lijekova i hrane koje koriste ispitanici obje dobne skupine prikazani su u Tablici 2. Veći udio, 88,9 9%, ljekarnika u starijoj dobnoj skupini je



naveo edukacije u sklopu stručnog usavršavanja kao izvor informacija o interakcijama, u usporedbi s mlađom skupinom ljekarnika (11,11 %),  $p = 0,045$ . Iako nije pronađena značajna razlika, veći udio starijih ljekarnika naveo je i stručnu literaturu kao izvor informacija o interakcijama lijekova i hrane, u usporedbi s mlađim kolegama. U obje dobne skupine Sažetak opisa svojstava lijeka je naveden kao najčešće korišteni izvor informacija.

**Tablica 2.** Izvori informacija ljekarnika obje dobne skupine o interakcijama hrane i lijekova

Izvor informacija	Mlađi od 30 N(%)	Stariji od 30 N(%)	p vrijednost*
Sažetak opisa svojstava lijeka	26 (47,33)	29 (57,27)	0,787
Formalno obrazovanje	19 (65,52)	10 (34,48)	0,137
Internet	21 (56,88)	16 (43,12)	0,511
Stručna literatura	13 (40,65)	19 (59,45)	0,747
Drugs.com stranica	14 (51,92)	13 (48,08)	0,999
Edukacije	1 (11,11)	8 (88,89)	0,045

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci)

\*hi-kvadrat test

Tablica 3 prikazuje znanje ljekarnika dviju dobnih skupina o izdvojenim interakcijama lijekova i hrane. Najveći udio svih ljekarnika prepoznao je interakciju teofilina i kave, ukupno njih 94,4% te tetraciklina i mlijeka, 92,21% ljekarnika. Najmanje ljekarnika obje skupine je prepoznalo interakciju pšeničnih mekinja (vlakna) i digoksina.

**Tablica 3.** Znanje ljekarnika o interakciji hrane i lijekova

Interakcija	Mlađi od 30 N(%)	Stariji od 30 N(%)	p vrijednost*
Amiodaron i sok od grejpa	89 (42,83)	89 (42,83)	0,464
Atorvastatin i sok od grejpa	80 (38,52)	90 (43,34)	0,081
Levotiroksin i cvjetača	46 (20,75)	48 (23,12)	0,061
Diazepam i kofein	73 (35,16)	79 (38,04)	0,747
Varfarin i zeleno povrće	100 (48,12)	96 (46,28)	0,816
Teofilin i kava	101 (48,61)	97 (46,69)	0,695
Tetraciklini i mlijeko	97 (46,68)	95 (45,73)	0,825
Digoksin i pšenične mekinje	41 (19,75)	40 (19,25)	0,406
Levodopa i hrana bogata proteinima	53 (25,55)	60 (28,84)	0,163

Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi (postotci)

\*hi-kvadrat test

## **5. RASPRAVA**

Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali razlike u znanju o interakcijama lijekova i hrane u dvije različite dobne skupine ljekarnika, mlađih i starijih od 30 godina. Međutim, rezultati također nisu pokazali ni visoke razine znanja u svih ljekarnika o navedenim interakcijama. Istraživanje Alsaid i suradnika, objavljeno 2022. godine, pokazalo je kako ljekarnici u Sudanu također nemaju visoke razine znanja o interakcijama hrane i lijekova. U našem istraživanju je, primjerice, veliki udio ljekarnika prepoznao moguću interakciju zelenog povrća (vitamina K) i antikoagulansa varfarina, dok ista interakcija nije bila prepoznata u većini sudanskih ljekarnika (36).

Slični rezultati pronađeni su i u istraživanju u skupini ljekarnika iz Jordana, koje je provedeno na više od 300 ljekarnika. Kao i u našem istraživanju, manje od 50% ispitanika je prepoznalo interakciju vlakana, odnosno pšeničnih mekinja i digoksina. Buduća istraživanja svakako bi trebali uključivati ljekarnike s područja Europske unije, kako bi i naši rezultati mogli biti uspoređeni s njihovima. Farmacija je regulirana profesija te se može pretpostaviti da je nivo formalnog obrazovanja sličan i u drugim sastavnicama Europske unije, kao i u Republici Hrvatskoj (35).

Zanimljivi podaci su pronađeni i u dijelu izvora informacija ljekarnika o interakcijama lijekova i hrane. Naime, svi ljekarnici su najčešće koristili Sažetak opisa svojstava lijeka kao izvor informacija, što čini pouzdan izvor za ljekarnike, koji uključuje podatke i iz pretkliničkih istraživanja, ali i postmarketinško praćenje mogućih interakcija. Jedini problem koji može nastati je što određeni dodaci prehrani također mogu imati interakciju s hranom, a dodaci prehrani, kao proizvodi regulirani drugim pravilnicima, nemaju dostupan Sažetak opisa svojstava te se o mogućim interakcijama ljekarnici trebaju sami informirati putem stručne literature, kao što su udžbenici ili znanstveni radovi. S obzirom na to da je u istraživanju vrlo mali broj ljekarnika naveo edukacije kao izvor informacija o interakcijama, može se zaključiti da je potreban veći broj edukacija za članove Hrvatske ljekarničke komore, a kako bi i mlađa i starija skupina ljekarnika obnovila ili stekla znanje iz ovog područja.

Ovo istraživanje ima i određena ograničenja. Prvo ograničenje je mali broj ispitanika, s obzirom na ukupan broj ljekarnika s Odobrenjem za samostalan rad u Republici Hrvatskoj. Unatoč tome, ovo je jedno od prvih istraživanja o ovoj tematici u Hrvatskoj, a čak i u istočnoj Europi, stoga su ovi rezultati zanimljivi i za ljekarnike, ali i za edukatore iz područja interakcija lijekova i hrane. Nadalje, drugi nedostatak čini anketni upitnik, koji je razvijen prema prethodno objavljenoj literaturi i ne uzima u obzir najčešće korištene lijekove u Hrvatskoj.

Buduća istraživanja trebala bi uključivati podatke godišnje potrošnje lijekova prilikom izrade alata za procjenu znanja o interakcijama lijekova i hrane.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su:

1. Većina ispitanika nije sigurna u svoje znanje ili smatra da ne zna dovoljno o mogućim interakcijama lijekova i hrane.
2. Ljekarnici kao najčešći izvor informacija o interakcijama lijekova i hrane koriste Sažetak opisa svojstava lijeka.
3. Ljekarnici većinom prepoznaju poznatije interakcije lijekova i hrane, npr. sa sokom od grejpa.
4. Samo polovina ispitanika je znala za interakcije digoksina i levodope.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Rendić S, Medić-Šarić M. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
2. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Med J*. 2011;26:77-83.
3. Fleisher D, Li C, Zhou Y, Pao LH, Karim A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical implications: Clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36:233–54.
4. Rahman MM, Vadrev SM, Magana-Mora A, Levman J, Soufan O. A novel graph mining approach to predict and evaluate food-drug interactions. *Sci Rep*. 2022;12:1061
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Temeljna i klinička farmakologija, Zagreb: Medicinska naklada; 2011, 11. izdanje.
6. O'Shea JP, Holm R, O'Driscoll CM, Griffin BT. Food for thought: formulating away the food effect - a PEARL review. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71:510-35.
7. Currie GM. Pharmacology, Part 1: Introduction to Pharmacology and Pharmacodynamics. *J Nucl Med Technol*. 2018;46:81-6.
8. Welling PG. Effects of food on drug absorption. *Pharmacol Ther* 1989;3:425-41.
9. Gu CH, Li H, Levons J, Lentz K, Gandhi RB, Raghavan K i sur. Predicting effect of food on extent of drug absorption based on physicochemical properties. *Pharm Res*. 2007;24:1118-30.
10. Riedmaier AE, DeMent K, Huckle J, Bransford P, Stillhart C, Lloyd R i sur. Use of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling for Predicting Drug-Food Interactions: an Industry Perspective. *AAPS J*. 2020;22:123.
11. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH i sur. A review of food-drug interactions on oral drug absorption. *Drugs*. 2017;77:1833-55.
12. Currie GM. Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics. *J Nucl Med Technol*. 2018;46:221-30.
13. Sultana N, Arayne MS, Ghazali FA. Effect of antacids on the dissolution behaviour of methacycline and doxycycline. *J Pak Med Assoc*. 1984;34:59-63.
14. Neuvonen PJ. Towards safer and more predictable drug treatment--reflections from studies of the First BCPT Prize awardee. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;110:207-18.
15. Le Tiec C, Barrail A, Goujard C, Taburet AM. Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:1035-50.
16. Sochacka J, Baran W. The investigation of the binding of 6-mercaptopurine to site I on human serum albumin. *Protein J*. 2012;31:689-702.

17. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol.* 2020;94:3671-722.
18. Choi JH, Ko CM. Food and Drug Interactions. *J Lifestyle Med.* 2017;7:1-9.
19. Koziolk M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B i sur. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions - A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci.* 2019;134:31-59.
20. Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab.* 2008;52:29-32.
21. Brown C, Taniguchi G, Yip K. The monoamine oxidase inhibitor-tyramine interaction. *J Clin Pharmacol.* 1989;29:529-32.
22. Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? *Int J Nurs Pract.* 2006;12:110-8.
23. Schmidt LE, Dalhoff K: Food-drug interactions. *Drugs* 2002;62:1481-502.
24. Cederbaum AI. CYP2E1--biochemical and toxicological aspects and role in alcohol-induced liver injury. *Mt Sinai J Med.* 2006;73:657-72.
25. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012;16:667-85.
26. Bailey DG, Dresser GK, Bend JR. Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:529-37.
27. Stupans L, Tan H-W, Kirlich A, Tuck K, Hayball P, Murray M. Inhibition of CYP3A-mediated oxidation in human hepatic microsomes by the dietary derived complex phenol, gallic acid. *J Pharm Pharmacol.* 2002;54:269-75.
28. Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health.* 1999;23:40-54.
29. Mergenhagen KA, Wattengel BA, Skelly MK, Clark CM, Russo TA. Fact versus Fiction: a Review of the Evidence behind Alcohol and Antibiotic Interactions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e02167-19.
30. Warrington SJ, Anker SI, Turner P. An evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18:549-57.
31. Kim M, Lee EJ, Lim KM. Ibuprofen Increases the Hepatotoxicity of Ethanol through Potentiating Oxidative Stress. *Biomol Ther.* 2021;29:205-10.
32. Ianiro G, Mangiola F, Di Rienzo TA, Bibbò S, Franceschi F, Greco AV, Gasbarrini A. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:451-6.

33. Riley D, Lang AE. Practical application of a low-protein diet for Parkinson's disease. *Neurology*. 1988;38:1026-31.
34. Neuvonen PJ. Interactions with the absorption of tetracyclines. *Drugs*. 1976;11:45-54.
35. Zawiah M, Yousef A-M, Khan AH, Al-Ashwal FY, Matar A, ALKhawaldeh B i sur. Food-drug interactions: Knowledge among pharmacists in Jordan. *PLoS One*. 2020;15:0234779.
36. Alsaïd A, Mohamed MS. Knowledge, Attitude and Practice of Community Pharmacists towards Food-Drug Interactions; A Prospective Cross-Sectional Analysis from Sudan. *Lat Am J Pharm*. 2022;41:506-14.
37. Freedman MD. Drug Interactions: Classification and Systematic Approach. *Am J Ther*. 1995;2:433-443.
38. Becker DE. Adverse drug interactions. *Anesth Prog*. 2011;58:31-41.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi kakvo je znanje ljekarnika o interakcijama lijekova i hrane. Istraživanje je provedeno na području cijele Hrvatske, u obliku online ankete.

**Materijal i metode:** Kako bi se ispitala znanja ljekarnika provedeno je presječno istraživanje pomoću anonimnog anketnog upitnika tijekom lipnja 2022. godine. Obradeni podaci prikupljeni su online putem *Google Forms* obrasca čija poveznica je prosljeđena ispitanicima. Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su ljekarnici na području Hrvatske koji su željeli anonimno sudjelovati u online provedenoj anketi.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 208 ljekarnika, od kojih se samo 51 ispitanik izjasnio kako smatra da ima dovoljno znanja o interakcijama lijekova i hrane, ali je čak 187 ispitanika prepoznalo da su stariji pacijenti najsklonija dobna skupina mogućim interakcijama lijekova i hrane. Ostali rezultati variraju. Najveći udio svih ljekarnika je prepoznao interakciju teofilina i kave (94,4%) te tetraciklina i mlijeka (92,21%), svega polovina ispitanika je znala za utjecaj prehrane bogate proteinima na učinak levodope, kao i utjecaja pšeničnih mekinja na učinak digoksina.

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako većina ispitanika nije sigurna u svoje znanje ili smatra da ne zna dovoljno o interakcijama lijekova i hrane, a kao najčešći izvor informacija koriste Sažetak opisa svojstava lijeka. Također, rezultati nisu pokazali razlike u znanju o interakcijama između mlađih i starijih ljekarnika (<30g i ≥30g). Štoviše, rezultati nisu pokazali visoke razine znanja ispitanika, međutim većinom su prepoznali poznatije interakcije, kao što su interakcije lijekova sa sokom od grejpa. Iako je ovo istraživanje imalo određena ograničenja, ovo je jedno od prvih istraživanja o ovoj tematici na području Hrvatske.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Pharmacists' knowledge of food and drug interactions

**Objectives:** The aim of this research was to determine the knowledge of pharmacists about drug and food interactions. The research was conducted throughout Croatia, in the form of an online survey. In addition to the pharmacist knowledge test, the goal was a self-assessment of the knowledge of each pharmacist who filled out this survey, because this is one of the ways for them to test their knowledge and thus perhaps try to work on the topic of questions to which they did not know the answer.

**Materials and methods:** In order to examine the knowledge of pharmacists, a cross-sectional survey was conducted using an anonymous survey questionnaire during June 2022. The processed data was collected online through a Google Forms form, the link of which was forwarded to the respondents. Respondents included in this research are pharmacists in Croatia who wanted to participate anonymously in an online survey.

**Results:** A total of 208 pharmacists participated in the research, of which only 51 respondents declared that they believed they had sufficient knowledge about drug-food interactions, but as many as 187 respondents recognized that older patients are the age group most prone to possible drug-food interactions. Other results vary. The largest share of all pharmacists recognized the interaction of theophylline and coffee (94.4%), and tetracycline and milk (92.21%), only half of the respondents knew about the influence of a diet rich in proteins on the effect of levodopa, as well as the influence of wheat bran on the effect of digoxin.

**Conclusion:** The results of this research showed that the majority of respondents are not sure of their knowledge or think that they do not know enough about drug-food interactions, and they use the Summary of Properties Description as the most common source of information. Also, the results showed no differences in knowledge about interactions between younger and older pharmacists (<30y and ≥30y). Moreover, they did not show high levels of knowledge of the respondents, however most of them knew about more familiar interactions, such as interactions with grapefruit juice. Although this research had certain limitations, this is one of the first studies on this topic in Croatia.

## **10. ŽIVOTOPIS**



**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Valentina Ban
- Datum i mjesto rođenja: 31.12.1997.
- Državljanstvo: hrvatsko
- E-mail: tina.ban31@gmail.com

**Obrazovanje:**

- Osnovna škola: Osnovna škola Vidici, Šibenik (2004.-2012.)
- Srednja škola: Medicinska škola Šibenik, smjer farmaceutski tehničar (2012.-2016.)
- Fakultet: Medicinski i Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu, Studij farmacije (2016.-2022.)

**Radno iskustvo u struci:**

- Promotorica (Salvus/Solgar): listopad 2019.-ožujak 2020.

**Posebne vještine:**

- Odlično poznavanje engleskog jezika (govor, čitanje, pisanje)
- Osnovno poznavanje talijanskog jezika
- Poznavanje rada na računalu (MS Office)
- Položen vozački ispit B i A2 kategorije

**Aktivnosti:**

- Članstvo u Udruzi studenata farmacije i medicinske biokemije (CPSA)

-koordinatorica javnozdravstvenih kampanja za akademsku godinu 2018./19. i 2019./20.