

Petnaest najčešćih bezreceptnih lijekova koje uzimaju bolesnici: longitudinalna studija utemeljena na rutinski prikupljenim podacima

Fifteen most utilized over-the-counter drugs in Croatia: longitudinal study based on routinely collected data

Mladenka Vrcić Keglević¹, Darja Nelken-Bestvina², Željko Vojvodić³

Sažetak

Uvod. Osim Izvještaja Hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u kojima je potrošnja bezreceptnih (OTC) lijekova usputno spomenuta, u Hrvatskoj nema sustavne analize njihove potrošnje. Cilj je ovog rada istražiti desetogodišnju potrošnju 15 najčešćih OTC lijekova i upoznati liječnike obiteljske medicine s lijekovima koje bolesnici samostalno uzimaju, najčešće bez njihovog znanja.

Metode. U radu su korišteni HALMED-ovi izvještaji od 2005. do 2014. o lijekovima sukladno anatomsko-terapijskoj klasifikaciji i internacionalnom nezaštićenom imenu pojedinog lijeka. Budući da za neke od OTC lijekova ne postoje definirane dnevne doze, praćena je samo financijska potrošnja.

Rezultati. Od 15 peroralnih OTC lijekova, najčešće se koristio paracetamol, sam i kombiniran s drugim lijekovima, te acetilsalicilna kiselina kao analgetik, antipiretik i kao antiagregacijsko sredstvo, pa antacidni pripravci s aluminijem, magnezijem i kalcijem i kontaktni laksativi, zatim vitamini (B

i C), mukolitici i ekspektoransi. Znan je porast lijekova za prostatu. Psihotropni lijekovi, ginko i valerijana, su također često uzimani. Od lokalnih lijekova više se koriste nesteroidni antireumatici, te oksimetazolin i nafazolin.

Zaključak. Rezultati ukazuju na često korištenje i porast potrošnje OTC lijekova, koji nerijetko mogu imati znatne nuspojave i interakcije. Stoga bi pitanja o uzimanju OTC lijekova trebala biti sastavni dio razgovora sa svakim bolesnikom.

Cljučne riječi: bezreceptni lijekovi, OTC, potrošnja lijekova, Republika Hrvatska

Summary

Introduction. Lack of published data on the over-the-counter (OTC) drugs consumption in Croatia was the main reason for this investigation covering a ten-year period, 2005-2014.

Methods. The Croatian Agency of Medicinal Products and Devices Annual reports on drug utilization (in which drugs are presented according to ATC and INN) were the main sources for data

¹Zaklada za razvoj obiteljske medicine, Črešnjevci 32, 10000 Zagreb, e-mail: mvrcic@zzrom.org

²Ordinacija obiteljske medicine „Dr. Darja Nelken-Bestvina“, Osijek, Croatia

³Ordinacija obiteljske medicine „Dr. Željko Vojvodić“, Bjelo Brdo, Osijek, Croatia

collection. Since some of OTC drugs have no defined daily doses, only financial utilisation (in kunas) and only for the 15 most utilised OTC drugs were collected.

Results. Among the orally used OTC drugs, leading are analgesics and antipyretics, mostly acetaminophen (paracetamol) and acetylsalicylic acid (aspirin), followed by aspirin as an antiplatelet agent. An array of antacids was often used, as well as the laxative bisacodyl. Vitamins B and C shared the high places, and Sabal palm and silymarin for prostate and liver diseases. Mucolytics, bromhexine and acetylcysteine are also often used, as well as psychotropic Ginkgo biloba and valeriana. Among topical drugs, the most used are NSARs and nasal decongestants.

Conclusions. OTC drugs are frequently and increasingly used in Croatia, with a growing probability of side-effects and drug-drug interactions. Therefore, the questioning about OTC drug utilization should be part of every consultation in family medicine, and the OTC drug consumption should be systematically investigated.

Key words: over-the-counter drugs, OTC, drug utilization, Croatia

Uvod

Samoinicijativno uzimanje lijekova je sastavni dio samopomoći, znatno šireg koncepta svojstvenog svim ljudskim zajednicama, a osoba ga primjenjuje kad god se nađe u neugodnoj ili opasnoj životnoj situaciji, uključujući i osjećaj poremećenog zdravlja¹. Ekološke studije pokazuju da je zdravstveno ponašanje ljudi relativno stabilno. Uz manje kulturološke razlike, od 1000 ljudi, njih tri četvrtine ima nekakv zdravstveni problem unutar mjesec dana. Međutim, samo jedna četvrtina zatraži liječničku pomoć, dok se tri četvrtine liječi samoinicijativno^{2,3}. Sukladno stavu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), samoliječenje treba poticati; prvenstveno zbog razvoja stavova o odgovornosti za vlastito

zdravlje, ali i zbog “rasterećenja i ušteda” unutar zdravstvenih sustava⁴. Kao i SZO, i Europski parlament (EP) je u svojim dokumentima istaknuo važnost koncepta samoliječenja^{5,6}. Međutim, u zadnje vrijeme se koncept samopomoći (*self-care*) ili liječenja uobičajenih zdravstvenih problema s narodnim metodama, sve više izjednačava s konceptom samomedikacije, odnosno liječenje lijekovima koji se mogu uzimati i bez nadzora liječnika. Iz dokumenata SZO i Europske Unije (EU) je vidljiv znatno oprezniji pristup samomedikaciji, s naglaskom na potrebu za boljom regulacijom tržišta bez-receptnih lijekova^{5,6}. Ljekarnici su prepoznati kao glavni savjetodavci i promotori tih lijekova, međutim sve je važnija uloga medija^{6,7}.

U svim zemljama, bezreceptni lijekovi su u farmakološkim priručnicima navedeni pod oznakom “bez recepta” (BR) ili nazivom „*over-the-counter*“ ili „*out-the-counter*“ (OTC), a namijenjeni su liječenju stanja i simptoma koji pacijent može sam prepoznati. U OTC se najčešće svrstavaju oni lijekovi čija su farmakološka svojstva, doze ili dužina uzimanja tako podešeni da ne predstavljaju zdravstvenu opasnost, pa se mogu uzimati i bez nadzora liječnika⁴. Međutim, budući da se radi o djelatnim supstancijama koje bi mogle imati neželjene pojave ako se neprimjereno uzimaju, OTC lijekovi, kao i svi drugi lijekovi, su regulirani zakonima o zdravstvenoj djelatnosti, kod nas specifično Zakonom o lijekovima i Zakonom o medicinskim proizvodima^{5,6,8,9}. Nadzor nad proizvodnjom, registracijom i prometom lijekova je u nadležnosti specijaliziranih regulatornih tijela. To tijelo na razini Europske Unije (EU), odgovorno za regulaciju svih pa i OTC lijekova, je Europska Agencija za lijekove i medicinske proizvode, dok svaka zemlja članica ima svoje takvo tijelo koji donosi odluke o lijekovima i medicinskim proizvodima od važnosti za tu zemlju. Stoga postoje razlike među zemljama u broju i vrstama OTC lijekova, a za stavljanje na listu nisu presudne samo njihove farmakološke karakteristike, nego i društvene okolnosti i farmakološka praksa u pojedinim zemljama¹⁰. Osim toga, u nekim

zemljama su OTC lijekovi dostupni samo u ljekarnama, negdje i u specijaliziranim trgovinama, a negdje i putem interneta⁴. Međutim, općenito gledano, u svim zemljama raste broj lijekova koji su mogu kupiti bez recepta¹¹.

Tijelo koje je zaduženo za reguliranje položaja (mjestu) svih lijekova, pa tako i OTC, u Republici Hrvatskoj (RH) je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). OTC lijekovi se i u RH mogu kupiti u ljekarnama (oznaka BR) ili u specijaliziranim prodavaonicama (oznaka BRX)¹². U ljekarnama i pod nadzorom ljekarnika se mogu izdati/kupiti lijekovi čije bi uzimanje moglo predstavljati opasnost za bolesnika. To su OTC lijekovi koji se ne smiju uzimati u trudnoći, ako bolesnik ima neke druge bolesti ili već uzima neke druge lijekove, ili lijekovi kod kojih bi dugotrajna primjena ili velika doza mogla biti štetna. U razgovoru s bolesnikom/kupcem ljekarnik je dužan provjeriti potencijalne opasnosti. BRX lijekovi koji se mogu kupovati i u specijaliziranim prodavaonicama, nemaju navedene osobine i ne predstavljaju potencijalnu opasnost za bolesnike. Međutim, ni oni se ne mogu prodavati kao samoposlužna roba¹². Iako postoje pokušaji, OTC lijekovi se za sada u RH ne mogu kupiti putem računala.

Praćenje potrošnje OTC lijekova važna je prvenstveno zbog praćenja i izučavanja pojave samoliječenja, ali nisu zanemarivi ni njihovi gospodarski učinci, uštede za zdravstveni sustav i prihod farmaceutskoj industriji¹³. Međutim, nuspojave tih lijekova, i/ili interakcija s lijekovima koje pacijent još dodatno samoinicijativno uzima, i/ili s lijekovima koji mu propisuje liječnik, najvažniji su medicinski razlozi praćenja potrošnje OTC lijekova^{14,15}. Naime, mogućnost pojave interakcija se kod svih, pa i OTC lijekova, povećava brojem lijekova koje pacijenti uzimaju. To je posebno važno za starije ljude koji zbog kroničnih bolesti češće uzimaju receptne, ali su najčešći potrošači i OTC lijekova. Nuspojave i interakcija s drugim lijekovima su česti razlozi hospitalizacije¹⁶.

RH je prema podacima Hrvatske udruge proizvođača bezreceptnih lijekova na dvadesetom mjestu u Europi po potrošnji, uz 4% godišnjeg porasta¹⁷. Prema Izvještajima o potrošnji lijekova od 2007. do 2012. godine, i od 2009. do 2013. godine, oko 6-10% ukupne farmakološke, a oko 7% ukupne financijske potrošnje otpada na OTC lijekove¹⁸. Osim ovih izvještaja u kojima je OTC potrošnja samo usputno spomenuta, nije nam bio dostupan niti jedan publicirani stručni ili znanstveni rad u kojem bi se sustavno analizirala potrošnja bezreceptnih lijekova, osobito kroz duži vremenski period. Stoga je cilj ovog rada bio istražiti desetogodišnje (2005.-2014.) kretanje potrošnje 15 najčešće uzimanih OTC lijekova u RH.

S gledišta obiteljskog liječnika bezreceptni lijekovi, kao i receptni, služe za sprječavanje i liječenje bolesti te poboljšanje kvalitete života sa svim prednostima i nedostacima koje zajednički dijele, s time da je nadzor liječnika manje važan. Primarna svrha ovog istraživanja nije gospodarstvena, mi ne pratimo financijske učinke potrošnje OTC lijekova u RH i ne analiziramo njihovu učinkovitost nego samo želimo upoznati liječnike obiteljske medicine (LOM) s lijekovima koje bolesnici samostalno uzimaju, najčešće bez njihovog znanja. Naime, simptomi i znakovi s kojima bolesnici dolaze u ordinacije LOM mogli bi biti nuspojave tih lijekova ili interakcije s već propisanim, receptnim lijekovima. Stoga bi pitanja o uzimanju OTC lijekova trebala postati sastavni dio razgovora sa svakim pacijentom.

Metode rada

U radu smo koristili HALMED-ove Izvještaje o prometu lijekova u RH, u razdoblju od 2005. do 2014. godine¹⁹. Osnova za izradu svih izvještaja je popis gotovih lijekova s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet, te popis lijekova koji su se nalazili u prometu u RH, a koji nemaju odobrenje već su se nalazili u prometu temeljem interventnog uvoza ili su izdani na pojedinačni recept na ime određenog

pacijenta u pojedinoj godini. U izvještajima su obrađeni podatci iz svih ljekarni, izvanbolničkih i bolničkih, te iz svih specijaliziranih prodavaonica lijekova na malo koji su dostavljeni HALMED-u do lipnja u tekućoj godini. Kako u pravilu svi subjekti nisu dostavili obvezne podatke, u svakoj je godini napravljena ekstrapolacija o stvarnoj potrošnji lijekova. Npr. podatke o prometu gotovih lijekova je u 2013. godine dostavilo 97,56% svih pravnih subjekata koji se bave prometom gotovih lijekova na malo, te su podatci metodom ekstrapolacije uvećani za 2,44%. Na taj je način dobivena pretpostavljena sveukupna vrijednost potrošnje lijekova u RH za 2013. godinu.

U izvještajima je ukupna potrošnja prikazana za sve lijekove sukladno anatomsko-terapeutskoj klasifikaciji (ATK) i prema internacionalnom nezaštićenom imenu pojedinog lijeka (INN), prema broju definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika (DDD), a financijska iznosom u kunama (KN) prema veleprodajnim cijenama u toj godini. Pri izračunu broja DDD-a korišten je "ATC index with DDDs 2012, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo" i broj stanovnika u RH, prema službenim podatcima Državnog zavoda za statistiku RH za tu godinu. Neki pripravnici, uključujući i OTC lijekove, npr. biljni lijekovi, mukolitici i ekspektoransi, te lokalno primijenjeni lijekovi, nemaju dodijeljene DDD, pa potrošnja tih lijekova u izvještajima nije prikazana. Zbog toga smo u ovom radu pratili samo financijsku potrošnju, jer su za svaki, pa i za OTC lijek, postojali podatci o tome koliko je novaca potrošeno za pojedini lijek u pojedinoj godini. Iako su se cijene lijekova mijenjale tijekom desetogodišnjeg praćenja, to je bio najbolji način praćenja njihove potrošnje. Osim toga, u izvještajima su posebno prikazani, ovisno o godinama, prvih 20, 30 ili 50 najčešće uzimanih lijekova. Među njima su bili uključeni i OTC pripravci, a ti prikazi su nam poslužili za prikupljanje podataka. Kako u izvještajima nema podataka o načinu izdavanja, u razlikovanju receptnih od OTC lijekova poslužio nam je Registar

lijekova u RH koji svake godine izdaje Udruga poslodavaca u zdravstvu²⁰. Doduše i na stranicama HALMEDa se nalazi lista OTC lijekova, ali kako ona obuhvaća sve zaštićene ljekovite supstance dostupne u RH, nije bila prikladna za korištenje zbog svoje dužine i nedostatka INN za pojedini lijek. U prikupljanju podataka naišli smo na dodatne poteškoće jer su neki lijekovi u manjim dozama svrstani u OTC, a u većim dozama se izdaju samo na recept, npr. blokatori H2 receptora ili nesteroidni antireumatici. Također smo naišli na problem da su se u pojedinim godinama neki lijekovi izdavali bez recepta, a u drugim godinama samo na recept, kao npr. cetirizin. Stoga podatke za ove lijekove nismo prikupljali, već samo za one koji su u svim promatranim godinama bili na OTC listi. U ovom radu su prikazani podatci o 15 najčešće korištenih OTC lijekova. Na temelju podataka je izračunat porast ili pad potrošnje (u %) u odnosu na prvu godinu praćenja; 2005. u odnosu na 2014. godinu. Prikupljeni podaci su obrađeni uz pomoć Microsoft Office (Excel) softvera.

Rezultati

U obliku tablice (tbl.1) prikazana je financijska potrošnja 15 najčešće rabljenih OTC lijekova koji se uzimaju peroralno, a koji bi zbog svoje sustavne resorpcije mogli imati nepoželjne učinke i interakcije s drugim lijekovima. Potrošnja paracetamola i acetilsalicilne kiseline je prikazana zasebno u obliku linijskih grafikona jer se mogu uzimati kao samostalni OTC lijekovi, ali i u kombinaciji s drugima, pri čemu bi i ta druga tvar mogla imati dodatne nuspojave. Također su prikazani OTC lijekovi koji se lokalno primjenjuju, kao što je koža i intranazalno, a za koje također postoji mogućnost resorpcije, nuspojava i interakcija.

Od 15 OTC lijekova koji se uzimaju peroralno, najčešće se koristio paracetamol, samostalno i u različitim kombinacijama, s porastom od 900% u desetogodišnjem razdoblju. Iz iste grupe analgetika i antipiretika, na visokom trećem mjestu je acetilsa-

Tablica 1. Financijska potrošnja (u milijunima kn) petnaest najčešće korištenih peroralnih OTC lijekova u RH, 2005.-2014.

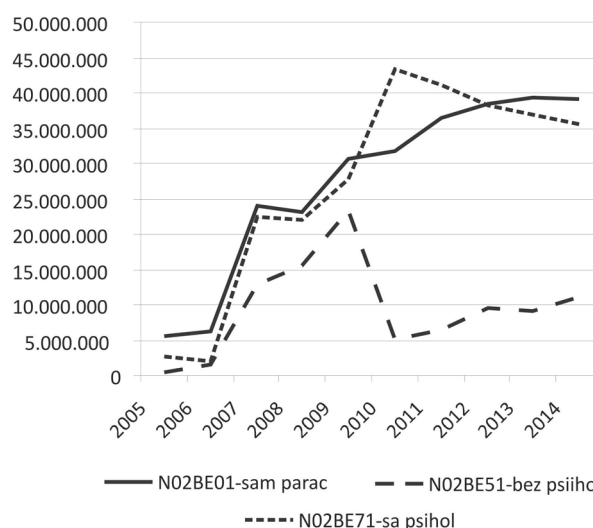
Table 1. Financial utilisation (in million kunas) of fifteen most utilised OTC drugs in Croatia, 2005-2014

Lijek / Godina	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.
Paracetamol i kombinacije	8,56	9,84	59,32	60,59	81,70	80,40	84,00	86,23	85,31	85,48
ASK*	8,79	10,37	17,74	18,39	23,66	28,57	25,04	39,88	43,68	50,61
ASK**	4,79	5,10	22,10	21,74	28,46	25,75	25,23	17,41	17,88	17,42
Antacidi ***	2,14	2,41	6,46	6,40	7,82	9,23	8,70	8,29	9,22	9,88
Bisakodil	2,21	2,87	3,24	4,69	6,33	6,85	7,57	8,05	8,64	8,99
Vitamini B i kombinacije	2,57	2,69	10,91	7,57	8,14	9,61	9,70	9,39	9,84	8,46
Bromheksin	1,01	0,92	3,71	4,19	7,32	7,44	6,89	6,27	6,87	7,22
Sabal palma	0,11	0,084	1,04	1,65	2,09	2,63	4,30	6,14	5,88	6,76
C vitamin i kombinacije	2,07	1,93	6,11	6,63	8,02	7,52	7,26	6,70	6,64	6,26
Ginko	3,68	1,90	10,17	9,26	9,78	9,74	9,74	6,51	4,95	4,19
Acetilcistein	0,26	0,26	1,99	1,77	2,21	3,91	4,19	4,24	4,40	4,11
Silimarin	0,19	0,49	2,58	2,66	3,27	3,21	3,16	3,27	3,33	3,94
Metamizol	2,68	3,34	5,58	4,01	4,17	3,55	2,57	2,38	2,28	2,25
Valerijana	0,66	0,73	2,29	1,85	1,75	1,98	2,79	2,40	2,66	2,81
Bršljanov list	1,39	0	0,13	0,07	0,07	0,18	0,18	4,98	8,92	7,21

Legenda: *Acetilsalicilna kiselina kao antiagregans, **Acetilsalicilna kiselina kao analgetik i antipiretik, ***Antacidi - kombinacije Mg, Al, Ca

Legend: *Acetylsalicylic acid used as antiplatelet drug, **Acetylsalicylic acid used as analgesic and antipiretic, ***Antacids - Mg, Al, Ca combination

licilna kiselina, dok je metamizol bio na 14. mjestu potrošnje, oba lijeka s padom potrošnje od 2010. godine. Zatim je slijedila acetilsalicilna kiselina, uzimana kao antiagregacijsko sredstvo, s kontinuiranim porastom od 480%. Antacidni pripravci u kombinacijama aluminija, magnezija i kalcija i kontaktni laksativ (bisakodil) su zauzimali četvrto i peto mjesto, sa stalnim porastom potrošnje, antacidi za 360%, a bisakodil za 307%. Visoka mjesta su zauzimali vitamini, šesto grupa B, a deseto grupa C, obje grupe s dvostrukim porastom potrošnje do 2010., nakon čega je zabilježen pad. Mukolitici i ekspektoransi, bromheksin i acetilcistein su zauzimali sedmo i jedanaesto mjesto, sa stalnim rastom potrošnje, acetilcistein za 1500%, a bromheksin za 614%. Osobito visoki porast potrošnje je zabilježen kod ekstrakata bršljanovog lista uzimanog kao mukolitik. Također visok porast zabilježen je kod lijekova za liječenje prostate (sabal palme) za 6274%, i silimarina za liječenje bolesti jetre, za skoro



Slika 1. Struktura potrošnje čistog paracetamola i u kombinacijama s potencijalno psihotropnim lijekovima u RH, 2005.-2014.

Figure 1. Structure of paracetamol utilisation (alone, in combination with and without potentially psychotropic drugs) in Croatia, 2005-2014.

2000%. Psihotropne lijekove, ginko i valerijanu, su također pacijenti često uzimali, do 2009. godine je zamijećen porast potrošnje ginka, a nakon toga blagi pad, dok je kod valerijana, uz manje oscilacije, zamijećen stabilan trend potrošnje i nakon 2009. godine (sl. 1).

Paracetamol kao samostalni preparat je najčešće korišten, u početku s preko 50% ukupne potrošnje. Slijedile su kombinacije paracetamola s potencijalno psihotropnim lijekovima, efedrinom, kodeinom ili kofeinom, u početku s oko 20-40% ukupne potrošnje paracetamola, koja se kasnije povećala na preko 50%. U desetogodišnjem praćenju, potrošnja kombinacija paracetamola s takvim tvarima je porasla za 1284%. Najmanje su korištene kombinacije paracetamola s drugim spojevima, najčešće s vitaminom C, ali također s porastom potrošnje.

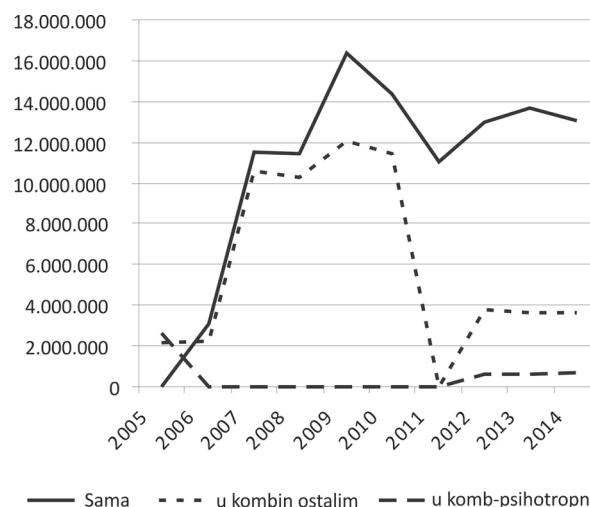
Potrošnja acetilsalicilne kiseline kao samostalnog preparata se u početku kretala oko 47%, ali je tijekom praćenja potrošnja opala na oko 20% dok je potrošnja u različitim kombinacijama, najčešće s C vitaminom porasla za preko 75%. Uzimanje acetilsalicilne kiseline u kombinacijama s potencijalno psihotropnim supstancijama je uvijek bilo nisko (sl. 2).

Lokalno primijenjeni, nesteroidni antireumatici su među najčešće korištenim OTC lijekovima, s porastom od 8478% u desetogodišnjem razdoblju. U obliku kapi za nos, trostruko se češće koristio oksimetazolin nego nafazolin, ali oba s porastom, oksimetazolin za 2480%, a nafazolin za 1466% (tbl. 2).

Tablica 2. Potrošnja OTC lijekova koji se primjenjuju lokalno (koža, nos) u RH, 2005.-2014.

Table 2. Utilisation of OTC topical drugs (skin, nose) in Croatia, 2005-2014.

Godina / Lijek	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.
NSAR- lokal.	2,14	2,47	5,70	6,49	9,13	13,79	16,72	18,05	19,27	19,32
Oksimetazolin	2,15	2,62	6,17	6,31	7,54	5,84	7,76	7,57	7,71	7,48
Nafazolin	1,34	1,49	3,25	2,73	3,17	1,01	2,81	2,49	2,75	3,31



Slika 2. Struktura potrošnje acetilsalicilne kiseline u RH, čiste i u kombinacijama, 2005-2014.

Figure 2. Structure of acetylsalicylic acid utilisation (alone, and in combinations) in Croatia, 2005-2014.

Rasprava

Rezultati istraživanja nedvojbeno pokazuju da je tijekom desetogodišnjeg razdoblja višestruko porasla potrošnja gotovo svih 15 OTC lijekova. To je u skladu s rezultatima u drugim zemljama koji ukazuju na činjenicu da potrošnja OTC lijekova svugdje u svijetu raste. U zemljama Srednje i Istočne Europe koje su najbliže nama, u razdoblju od 2006. do 2012. godine, potrošnja je godišnje rasla za 8,1%²¹. Naravno, zbog svoje veličine, najznačajnija tržišta su bila u Rusiji i Poljskoj, ali najveći porast, od preko 16% u pojedinim godinama, je zabilježen u Bugarskoj^{21,22}. Prema istraživanju provedenom u Poljskoj, polovina ispitanika je uzimala OTC lijekove u godini koja je prethodila istraživanju²³.

U Sjedinjenim Američkim Državama je potrošnja OTC lijekova bila još i veća, preko 90% starijih ljudi je uzimalo ove lijekove mjesec dana prije provedenog istraživanja. I među mladim potrošnja OTC lijekova raste²⁴. U Sloveniji je pokazano da preko 90% studentske populacije uzima OTC lijekove²⁵. Stoga možemo zaključiti da će potrošnja svih OTC lijekova u RH, pa i ovih 15 koje smo pratili u ovom istraživanju, rasti i u narednim godinama, istim ili još bržim tempom.

Kada se posebno promatra struktura potrošnje, najčešće peroralno korišteni OTC lijekovi bili su analgetici i antipiretici, prvenstveno paracetamol, acetilsalicilna kiselina i metamizol. Dok se potrošnja paracetamola povećala za devet puta, potrošnja acetilsalicilne kiseline kao analgetika i antipiretika, te metamizola se udvostručila, ali se od 2010. godine počela smanjivati. Osobito je značajan bio porast potrošnje paracetamola u kombinaciji s drugim lijekovima, gotovo 13 puta u desetogodišnjem razdoblju, dok je potrošnja acetilsalicilne kiseline u kombinaciji s niskodoziranim, potencijalno psihotropnim lijekovima uvijek bila niska, a potrošnja ostalih kombinacija, najčešće s vitaminom C u porastu. Kada se pridoda i acetilsalicilna kiselina upotrijebljena kao antiagregacijsko sredstvo, koja se nakon paracetamola najčešće koristila i još s peterostrukim porastom, onda potrošnja OTC lijekova s relativno čestim nepoželjnim učincima i mogućim interakcijama s drugim lijekovima postaje još važnija.

Dobiveni rezultati su u potpunosti suglasni s istraživanjima koja su pokazala da su analgetici i antipiretici, osobito paracetamol, bili najčešće korišteni OTC lijekovi. Od ukupne potrošnje OTC lijekova u Škotskoj, 60% je otpadalo na analgetike²⁶. Gotovo isti rezultati su dobiveni i u američkoj studiji, s napomenom da su analgetici uglavnom uzimani kao OTC preparati²⁷. Oko 75% odrasle populacije u Turskoj je uzimalo analgetike, najčešće kao OTC preparate²⁸. Za razliku od navedenih studija, uzimanje analgetika u danskoj populaciji je bilo rjeđe, oko 18% muškaraca i 28% žena ih je redovito uzimalo²⁹.

Spoznaja o čestom uzimanju analgetika i antipiretika kao OTC lijekova važna je s dva gledišta. Prvo, u kontekstu samopomoći, kao prve mjere kod povišene tjelesne temperature ili kod manjih bolnih stanja, što nedvojbeno ima pozitivne učinke³⁰. Na taj je način najvjerojatnije smanjen ulazak velikog broja bolesnika u zdravstveni sustav što je umanjilo troškove, ali i mogućnost komplikacija zbog dodatne dijagnostike i potencijalno nepotrebnog liječenja, npr. antibioticima. Međutim, velika potrošnja ukazuje i na potrebu opreza zbog potencijalnih nuspojava analgetika i antipiretika i/ili zbog interakcija. Gastrointestinalne poteškoće (mučnina, bol u epigastriju, žgaravica), a osobito krvarenja, moglo bi se povezati s dugotrajnim uzimanjem acetilsalicilne kiseline, kao antireumatika, antipiretika, pa i antiagregansa, jer neki pacijenti tako reagiraju već na niske doze^{31,32}. Iako je paracetamol relativno siguran lijek zbog višestrukih metaboličkih putova razgradnje, potreban je oprez zbog oštećenja jetre, najčešće nastale nakon uzimanja visokih doza lijeka, fenomena prisutnog i u dječjoj populaciji, te kod bolesnika koji već imaju oštećenu jetrenu funkciju^{33,34}. Veći oprez pri primjeni paracetamola, ali i svih drugih lijekova iz ove skupine je ipak potreban pri istodobnoj primjeni s varfarinom i ostalim lijekovima koji djeluju na proces zgrušavanja krvi³⁵, te u osoba koje prekomjerno konzumiraju alkohol³⁶. Ako se ovim lijekovima dodaju i brojni nesteroidni antireumatici kao receptni ili OTC lijekovi, onda se mogućnost gastrointestinalnih i kardijalnih nuspojava, te oštećenje jetre i bubrega još više povećava³⁷. Značajno je manja, ali nije isključena, ni opasnost od lokalne primjene nesteroidnih antireumatika³⁸, koja je po našim podacima u 10 godina porasla za 40 puta, pa bi o nuspojavama lokalnih antireumatskih pripravaka trebalo voditi više računa.

Posebnu pažnju treba obratiti uzimanju paracetamola u kombinaciji s psihotropnim agensima (efedrin, kodein, kofein), koje je u 10 godina poraslo 12 puta. Drugi je razlog korištenje ostalih OTC lijekova s psihotropnim učinkom, ginka

i valerijane, a treći je i inače velika potrošnja psihotropnih lijekova na recept³⁹. Ako bi se uzimali istovremeno, a liječnici za to ne bi znali, moglo bi doći do kumulacije učinaka, osobito u starijih ljudi⁴⁰. Relativno velika potrošnja ekstrakta biljke Ginko biloba nastala je vjerojatno zbog pomanjkanja djelotvornih lijekova za ublažavanje vrtoglavice, tinitusa, demencije te drugih vaskularnih poremećaja⁴¹. Možda je potrošnja ginka počela opadati nakon 2009. godine jer su se baš u to doba pojavili specifični receptni lijekovi izdani na recept za suzbijanje demencije (npr. donapezil, memantin, rivastigmin). Iako su ginko i valerijana relativno sigurni, oprez je s potreban pri uzimanju ginka uz nesteroidne antireumatike i inhibitore agregacije trombocita, te valerijane uz psihotropne lijekove, osobito haloperidol⁴¹⁻⁴⁴. Ovdje bi svakako trebalo dodati i visoku potrošnju nazalnih dekonjestiva (oskimetazolin, nafazolin), ne samo zbog nepoželjnih učinaka na sluznicu nosa kod dugotrajnog uzimanja, već i zbog njihovog psihotropnog djelovanja⁴⁵. Stoga bi i LOM i ljekarnik trebali voditi računa o mogućoj nesvjesnoj ili svjesnoj zlouporabi i pojavi ovisnosti kod svih pacijenata koji uzimaju takve OTC lijekove^{46,47}.

Vrlo visoko, četvrto i peto, mjesto u potrošnji su zauzimali antacidni pripravci u kombinacijama aluminijska, magnezij i kalcij, te kontaktni laksativ (bisakodil), sa stalnim porastom potrošnje. Iako se radi o preparatima s malo zabilježenih nepoželjnih učinaka, oprez je potreban jer se, pri istovremenom uzimanju antacida, smanjuje resorpcija gotovo svih drugih lijekova, a osobito je važno kod uzimanja gabapeptina te kinolonskih i tetraciklinskih antibiotika^{48,49}. Bisakodil kao kontaktni laksativ je učinkovit i siguran kod kratkotrajnog uzimanja, ali dugotrajna nekritička primjena može dovesti do poremećaja ravnoteže tekućine i elektrolita, osobito do hipokalemije^{50,51}. Intestinalni gubitak tekućine može potaknuti dehidraciju, a posebno u osjetljivih pacijenata (zatajenje bubrega, starije osobe), pa bi pitanja o uzimanju ovih lijekova dobro došla u razgovoru sa svakim od rizičnih bolesnika.

Međutim, da li je ovako visoka potrošnja antacida i bisakodila i nekritična, osobito kada se uzme u obzir četverostuki porast, pitanje je koje bi trebalo dodatno istražiti. Sumnja u nekritičnost raste kad se pridoda potrošnja ostalih receptnih i OTC lijekova koji djeluju na želučanu kiselost (blokatori H2 receptora i blokatori protonske pumpe) i pripravaka za liječenje opstipacije (lišće sene, laktuloza i slično).

Mukolitici i ekspektoransi su također bili lijekovi s visokom stopom potrošnje; bromheksin i acetilcistein su na sedmom i jedanaestom mjestu, sa stalnim i visokim trendom porasta potrošnje. Što se tiče potrošnje ekstrakata bršljanovog lišća, ona je najvjerojatnije neprecizno prikazana u izvještajima, jer je malo vjerojatno da bi porasla s nula kuna u 2006. godini na 7.211.147 KN u 2014. godini. Iako se čini da niti jedan lijek nema značajnih nuspojava ni interakcija te da je njihova primjena u kroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća donekle opravdana, osobito acetilcisteina zbog njegovog antioksidacijskog učinka, pitanje je uzimaju li ih pacijenti i kod akutnog kašlja^{52,53}. Slično je stanje i s visokom potrošnjom silimarina i preparata za liječenje hipertrofije prostate na bazi Sabal palme, koji su relativno neškodljivi. Dok je za silimarin dokazana marginalna djelotvornost, osobito u liječenju hepatitisa C, za palmine preparate je ona veoma dvojbena^{54,55}. Samoinicijativno uzimanje ovih preparata odgađa traženje stručne pomoći. Možda se iza toga krije pretjerano uzimanje alkohola, pa bolesnik uzima silimarin da bi spriječio oštećenje jetre, ili već ima simptome hipertrofije prostate, ali mu je nelagodno o tome pričati s liječnikom.

Visoka mjesta u potrošnji zauzimali su vitamini: šesto grupa B, a deseto grupa C, obje grupe s dvostrukim porastom potrošnje do 2010., nakon čega je zabilježen pad. Iako su svrstani u grupu lijekova, najčešće se uzimaju kao dodatci prehrani⁵⁶. Za ovaj rad je važno napomenuti da su im nuspojave i interakcije blage i rijetke, pa ne bi trebalo obraćati posebnu pozornost na njihovo uzimanje. Međutim,

važna su pitanja o učinkovitosti i o troškovima, ma tko ih snosio. Donekle je dokazana učinkovitost askorbinske kiseline, ali samo u terapijskim dozama, dok je upitna učinkovitost vitamina B, samostalno i u različitim kombinacijama, uključujući i one s mineralima. A troškovi nisu zanemarivi; u RH je npr. u 2014. godini potrošeno oko 15 milijuna kuna.

Iako je ovo istraživanje jedno od prvih sustavnijih praćenja potrošnja najčešćih OTC lijekova kroz desetogodišnje razdoblje, moramo ukazati na njegove nedostatke od kojih su neki navedeni i u metodama. Prvenstveno se odnosi na praćenje samo 15 najčešće kupovanih OTC lijekova. Potrošnja ostalih nije zanemariva, nepoželjni učinci i interakcije s drugim lijekovima su također značajni, pa bi trebalo dodatno istražiti trendove potrošnje svih OTC lijekova. Osim toga, kao što je već napomenuto, prikupljanje podataka je bilo otežano jer su ovi lijekovi u izvještajima prikazani unutar sveukupne potrošnje lijekova u RH, pa ih nije bilo jednostavno identificirati, posebno one koji su pripadali skupini OTC lijekova u pojedinim godinama, kao ni lijekove koji su u manjim dozama bili OTC, a u većim dozama su se izdavali na recept¹⁹. Ovi, u izvještajima nejasno označeni lijekovi nisu prikazani, iako postoji teoretska mogućnost da neki od njih pripada skupini najčešće trošenih OTC lijekova. Stoga bi bilo poželjno da se potrošnja OTC lijekova prikazuje odvojeno u izvještajima HALMED-a i da bude dostupna javnosti. Izdvojeni prikaz bi omogućio jednostavnije i preciznije izučavanje pojavnosti samomedikacije i mogućih nuspojava i interakcija, ali i procjenu gospodarstvenog učinka, jer sredstva utrošena na OTC lijekove i predstavljaju važan segment farmaceutskog tržišta. Nadalje, cilj ovog rada nije bio ispitivanje učinkovitosti OTC lijekova, nego samo pregled najčešće trošenih, pa razmatranje učinkovitosti zaslužuje sveobuhvatnija istraživanja.

Dobiveni rezultati o visokoj potrošnji i stalnom porastu potrošnje OTC lijekova mogli bi imati nekoliko praktičnih učinaka. Prvenstveno ukazuju

na potrebu aktivnog pristupa LOM-e o uzimanju ovih lijekova. Iako kod nas nema istraživanja, po svemu sudeći, liječnici rijetko pitaju, a pacijenti također rijetko upozoravaju liječnika da uzimaju OTC lijekove⁵⁷. Stoga bi bilo poželjno da svaki liječnik pita bolesnike o uzimanju OTC lijekova kako bi otkrili eventualne nepoželjne učinke uzimanja, te interakcije s drugim lijekovima koje pacijenti već uzimaju ili će uzimati. Osim toga, znanja o OTC lijekovima, svjesnost o raširenosti njihovog uzimanja, su nedostavno zastupljena u obrazovanju liječnika. Npr. samo je jedno predavanje na poslijediplomskom studiju iz obiteljske medicine posvećeno OTC lijekovima. Niti stručna literatura o ovim lijekovima nije obimna, npr. u Farmakoterapijskom priručniku je, u dodatku, samo navedena lista interakcija⁵⁸. Lista je vrlo nepregledno napisana, u njoj nema najvećeg broja OTC preparata. Stoga predlažemo da se napravi slična lista koja bi bila pregledna i lako upotrebljiva u svakodnevnom radu, svih liječnika, a ne samo LOM-a. Izgleda da su znanja o OTC lijekovima nešto prisutnije u obrazovanju farmaceuta, ali nažalost uloga farmaceuta kao vodiča u uzimanju svih, pa i OTC lijekova, je još uvijek slabo prepoznata u našoj sredini⁵⁹. Iako cilj ovog rada nije bio ispitivanje stavova i znanja populacije o OTC lijekovima, niti o načinima uzimanja ili moguće svjesne i nesvjesne zlouporabe, što su važna područja, koja bi, sukladno literaturi, također trebalo dodatno istražiti i kod nas^{46,60-62}, ponajprije zbog sigurnosti njihovog uzimanja⁶³.

Zaključci

Rezultati ovog istraživanja nedvojbeno ukazuju na često korištenje OTC lijekova i na porast njihove potrošnje. Najčešće korišteni OTC lijekovi koji bi mogli imati nepoželjne učinke i značajne interakcije s drugim lijekovima su analgetici i antipiretici, uključujući paracetamol, acetilsalicilnu kiselinu i nesteroidne antireumatike. Česte su kombinacije ovih lijekova s psihotropnim supstancijama, pa uz OTC preparate s osnovnim psihotropnim

učinkom (npr. ginko, valerijana) predstavljaju velik dio potrošnje. Učestalo je i uzimanje gastrointestinalnih lijekova, prvenstveno antacida i laksativa, te silimarina, kao i potrošnja mukolitika i ekspektotransa, posebno betahistina i acetilcisteina. Velik porast potrošnje je zabilježen i kod biljnih pripravaka za liječenje hipertrofije prostate. Iako nemaju značajne nuspojave, potrošnja B i C vitamina također zaslužuje pozornost. Po svemu sudeći, LOM nije dovoljno informiran o onome što njegovi pacijenti dodatno uzimaju, pa bi ih valjalo upitati i o potrošnji OTC lijekova.

Literatura

- Kickbusch I. Self-care in health promotion. *Soc Sci Med* 1989;29:125–30.
- Ferro A, Kristiansson PMD. Ecology of medical care in a publicly funded health care system: a registry study in Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2011;29:187–92.
- Duchesnes TLVC, Vögeli O, Belche JL, Massart V, Giet G. The ecology of health care in a Belgian area. *Acta Clin Belg* 2015;70:280–6.
- WHO. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication. Geneva: WHO, 2000.
- Council of Europe. Resolution on good practices for the distribution of medicine as regards their supply. Adopted by the Committee on 22 April 2007. Dostupno na: www.edqm
- WHO. Department of Essential Drugs and Other Medicines. The role of the pharmacist in self-care and self-medication. Report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist. The Hague, 26–28 August 1998. Geneva: WHO, 1998.
- Grivec M. Consumers in Slovenia and advertising of non-prescription medicines. *Informatologia* 2015; 48:169–84.
- Hrvatski Sabor. Zakon o lijekovima. *Narodne novine* 2013;76.
- Hrvatski Sabor. Zakon o medicinskim proizvodima. *Narodne novine* 2013;76.
- Association of the European Self-Medication Industry. OTC Ingredients. Dostupno na: www.aesgp.eu/facts.../otc-ingredients/.
- Bond C. The over-the-counter pharmaceutical market – policy and practice. *Eurohealth* 2008;14:19–24.
- HALMED. Bezreceptni (OTC) lijekovi. Dostupno na: www.halmed.hr.
- Chang FR, Trivedi PK. Economics of self-medication: theory and evidence. *Health Econ* 2003;12:721–39.
- Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B i sur. Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: a cross-sectional multicentre survey in emergency departments. *Drug Saf* 2013;36:1159–1168.
- Mhatre SK, Sansgiry SS. Assessing a conceptual model of over-the-counter medication misuse, adverse drug events and health-related quality of life in an elderly population. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:103–10.
- Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J i sur. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multicentre study. *Drug Saf* 2014;37:225–35.
- Hrvatska udruga proizvođača bezreceptnih lijekova (HUPBR/CASI). Dostupno na: www.casi.hr
- HALMED. Izvještaj o potrošnji lijekova od 2009. do 2013. godine. Dostupno na: www.halmed.hr.
- HALMED. Izvještaji o prometu lijekova, 2005.–2014. Dostupno na: www.halmed.hr.
- Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: UPZ, 2015.
- Central and Eastern Europe OTC drugs industry outlook to 2017- expanding access to distribution channels to lead sales growth. Dostupno na: <http://www.reportlinker.com/p02012594/Central-and-Eastern-Europe-OTC-Drugs-Industry-Outlook-to-2017>.
- Business Monitor International. Bulgaria pharmaceuticals and healthcare report Q2 2010. Dostupno na: <http://www.marketresearch.com/>.
- Woźniak-Holecka J, Grajek M, Siwozad K, Mazgaj K, Czech E. Consumer behavior in OTC medicines market. *Przegl Epidemiol* 2012;66:157–60.
- Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008;300:2867–78.
- Klemenc-Ketis Z, Hladnik Z, Kersnik J. A cross sectional study of sex differences in self-medication practices among university students in Slovenia. *Coll Antropol* 2011;35:329–34.

26. Porteous T, Bond C, Hannaford P, Sinclair H. How and why are non-prescription analgesics used in Scotland? *Fam Pract* 2005;22:78-85.
27. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, Losonczy K, Cooper M, Ostchega Y. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:315-26.
28. Ozkan O, Hamzaoglu O, Erdine S, Balta E, Domac M. Use of analgesics in adults with pain complaints: prevalence and associated factors, Turkey. *Rev Saude Publ* 2009;43:140-6.
29. Hargreave M, Andersen TV, Nielsen A, Munk C, Liaw KL, Kjaer SK. Factors associated with a continuous regular analgesic use - a population-based study of more than 45,000 Danish women and men 18-45 years of age. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:65-74.
30. World self-medication industry, responsible self-care and self-medication. A worldwide review of consumer surveys. Dostupno na: <http://www.wsmi.org/pdf/wsmibro3.pdf>.
31. Bhala N, Emberson J, Merhi A sur. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
32. Scheiman JM. Strategies to reduce the GI risks of antiplatelet therapy. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6(supl 4):S23-S31.
33. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S i sur. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016;75:552-9.
34. Rajanayagam J, Bishop JR, Lewindon PJ, Evans HM. Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. *Arch Dis Child* 2015;100:77-80.
35. Mahe I, Bertrand N, Drouet L i sur. Paracetamol: a haemorrhagic risk factors in patients on warfarin. *Brit J Clin Pharmacol* 2005;59:371-4.
36. Graham GG, Scott KF, Day RO. Alcohol and paracetamol. *Aust Prescr* 2004;27:14-5.
37. Menegoni M, Lamot L, Dečman D, Prljević G, Vrcić Keglević M. Kretanje pobola od muskuloskeletnih bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u RH i potrošnje lijekova s učinkom na muskuloskeletni sustav: longitudinalna studija temeljena na rutinski prikupljenim podacima. *Med Fam Croat* 2016;24: u tisku.
38. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2010;37:1236-43.
39. Rapić M, Rapić M, Cikač T, Barišić-Marčac, Štimac D. Nine-year trends in the morbidity of mental disorders and psychotropic drug utilization in Croatia: over-diagnosis and over-utilization? *Coll Antropol* 2014;38(supl 2):37-42.
40. Sloane P, Ivey J, Roth M, Roederer M, Williams CS. Accounting for the sedative and analgesic effects of medication changes during patient participation in clinical research studies: measurement development and application to a sample of institutionalized geriatric patients. *Contemp Clin Trials* 2008;29:140-8.
41. Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J, Mochizuki M. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extracts for the treatment of dementia. *J Pharm Health Care Sci* 2015;1:14.
42. Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ, Nicholus JR, Farquhar JW. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18: 787-93.
43. Kelber O, Nieber K, Kraft K. Valerian: no evidence for clinically relevant interactions. *Evid Based Compl Alternat Med* 2014;87:93-6.
44. Dalla Corte CL, Fachineto R, Colle D i sur. Potentially adverse interactions between haloperidol and valerian. *Food Chem Toxicol* 2008;46:2369-75.
45. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:148-55.
46. Cooper RJ. Over-the-counter medicine abuse – a review of the literature. *J Subst Use* 2013;18:82-107.
47. Lessenger JE, Feinberg SD. Abuse of prescription and over-the-counter medications. *J Am Board Fam Med* 2008; 21:45-54.
48. Johannessen SI, Johannessen C. Landmark antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010;8:254-67.
49. Stass H, Böttcher MF, Ochmann K. Evaluation of the influence of antacids and H2 antagonists on the absorption of moxifloxacin after oral administration of a 400 mg dose to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(supl 1):39-48.
50. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA. Efficacy and safety of bisacodyl in

- the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1479-88.
51. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:577-83.
 52. Santus P, Corsico A, Solidoro P, Braido F, Di Marco F, Scichilone N. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD* 2014;11:705-17.
 53. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD006088.
 54. Hawke RL, Schrieber SJ, Soule TA i sur. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2010;50:434-49.
 55. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Timothy J Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15(2):CD001423.
 56. Satija A, Yu E, Willett WC, Hu FB. Understanding nutritional epidemiology and its role in policy. *Adv Nutr* 2015;6:5-18.
 57. Michels AJ, Balz F. Myths, artifacts and fatal flaws: identifying limitations and opportunities in vitamin C research. *Nutrients* 2013;5:5161-92.
 58. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
 59. Sidora-Arcoleo K, Yoos HL, Kitzman H, McMullen A, Anson E. Don't ask, don't tell: parental nondisclosure of complementary and alternative medicine and over-the-counter medication use in children's asthma management. *J Pediatr Health Care* 2008;22:221-9.
 60. Vrhovac B i sur, ur. *Farmakoterapijski priručnik*. 5. izd. Zagreb: Med-Econ, 2007.
 61. Jakševac Mikša M. Uloga ljekarnika u savjetovanju o farmakoterapiji. *Medicus* 2002;11:13-8.
 62. Calamusa A, Di Marzio A, Cristofani R, Arrighetti P, Santaniello V, Alfani S, Carducci A. Factors that influence Italian consumers' understanding of over-the-counter medicines and risk perception. *Patient Educ Couns* 2012;87:395-401.
 63. Major C, Vincze Z. Self-medication in Hungary, from the perspective of pharmacy workers. *Acta Pol Pharm* 2010;67:547-54.
 64. Juričić Ž, Malenica M. O nekim uzrocima i posljedicama medikalizacije života i društva: analitičko - kritički diskurs. *Soc Ekol Zagreb* 2014;23:5-37.
 65. FDA launches consumer campaign on safe use of OTC pain products. Dostupno na: www.fda.gov/Drugs/.