

Oštećenje bubrežne funkcije i terapijski problemi u bolesnika starije životne dobi kod prijema u bolnicu

Erić Popović, Mirjana

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:849745>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mirjana Erić Popović

OŠTEĆENJE BUBREŽNE FUNKCIJE I TERAPIJSKI PROBLEMI U
BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI KOD PRIJEMA U BOLNICU

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor: dr. sc. Ivana Marinović, znanstvena suradnica

Specijalistički rad obranjen je dana 12.07.2023. u/na KB Dubrava.

Pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić
Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. dr. sc. Ivana Marinović, znanstvena suradnica
KB Dubrava
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vraća
Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 78 listova.

Predgovor

Specijalistički rad izrađen je u Nacionalnoj memorijalnoj bolnici „Dr. Juraj Njavro“ Vukovar pod mentorstvom dr.sc. Ivane Marinović u sklopu PDSS „Klinička farmacija-bolničko ljekarništvo“.

Zahvaljujem se svojoj mentorici dr.sc. Ivani Marinović na bezuvjetnoj potpori, idejama, motivaciji, iskustvu i vještinama bez kojih ovo istraživanje ne bi bilo moguće realizirati. Zahvaljujem se na usmjeravanju i konstruktivnim savjetima koji su olakšali prevazilaženje svih novonastalih izazova tijekom pisanja rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti vrstu i učestalost rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju i ostalih farmakoterapijskih problema (politerapije, potencijalno neprikladnih lijekova i potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova) primjenom najbolje moguće medikacijske povijesti (engl. *Best Possible Medication History*-BPMH) kod osoba starije životne dobi s oštećenom bubrežnom funkcijom koje su bile zaprimljene u bolnicu. Cilj je bio utvrditi i korelaciju između navedenih farmakoterapijskih problema.

Ispitanici i metode: U Službi internističkih djelatnosti Nacionalne memorijalne bolnice “Dr. Juraj Njavro” Vukovar provedeno je prospektivno opservacijsko istraživanje među pacijentima starije životne dobi kojima je vrijednost procijenjene GFR na prijemu u bolnicu bila manja od $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, odnosno koji se svrstavaju u kategorije bubrežne funkcije G3a, G3b, G4 i G5. Procijenjeni stupanj glomerularne filtracije (eGFR) računao se za svakog pacijenta korištenjem CKD-EPI formule. Klinički farmaceut je za svakog od ovih pacijenata izradio BPMH unutar 24h od prijema u bolnicu. Za analizu rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju koristili su se važeći sažetci opisa svojstava lijeka (HALMED). Politerapija je definirana kao istodobna primjena od 5 do 9 lijekova, a prekomjerna politerapija kao primjena ≥ 10 lijekova. Analiza PNL-ova provedena je pomoću EU(7)-PIM kriterija. Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova su utvrđivane pomoću programa Lexicomp® Lexi-Interact TM. 2. Povezanosti između terapijskih problema u BPMH utvrđena je računanjem Pearsonovog koeficijenta korelacije pomoću programa Microsoft Excel.

Rezultati: Istraživanje je uključilo 67 ispitanika starije životne dobi s oštećenom bubrežnom funkcijom, prosječne dobi 76 (72-85). 64% ispitanika su bile žene (n=43). Kod 89,6% pacijenata utvrđen je 171 rizičan lijek s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije.

49,1% rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju imali su ili neprilagođenu dozu ili su bili kontraindicirani s obzirom na oslabljenu bubrežnu funkciju. Ukupno je 65,7% ispitanika u BPMH koristilo najmanje jedan neprikladno propisan rizični lijek (neprilagođena doza i kontraindiciran) s obzirom na bubrežnu funkciju; 35,8% ispitanika imali su jedan ili više kontraindiciranih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju; 38,8% pacijenata imalo je najmanje jedan lijek kojem je bila neprilagođena doza s obzirom na bubrežnu funkciju.

Politerapiju je primjenjivalo 28,4% ispitanika (između 5 i 9 lijekova), dok je prekomjernu politerapiju (10 i više lijekova) primjenjivalo 64,2% ispitanika. Ukupno je 98,5% ispitanika imalo najmanje 1 PNL prema EU(7)-PIM listi. Kod 98,5% (n=66) je zabilježena barem jedna klinički značajna interakcija. Utvrđene su pozitivne korelacije između analiziranih farmakoterapijskih problema.

Zaključak: Klinički farmaceut je primjenom BPMH utvrdio veliku zastupljenost svih farmakoterapijskih problema u osoba starije životne dobi s oslabljenom bubrežnom funkcijom koje su bile zaprimljene u bolnicu tijekom provođenja istraživanja. Istraživanje ukazuje na značaj izrade BPMH za utvrđivanje različitih farmakoterapijskih problema kod bolesnika starije životne dobi s oslabljenom bubrežnom funkcijom prilikom transfera skrbi, tj. odmah na prijemu pacijenata u bolnicu. Utvrđene pozitivne korelacije između farmakoterapijskih problema ukazuje na njihovu međusobnu ovisnost tj. na očekivano istovremeno pojavljivanje.

SUMMARY

Objectives: The aim of the study was to assess the type and frequency of renal risk drugs and other pharmacotherapeutic problems (polypharmacy, potentially inappropriate medication and

drug-drug interactions) by using the Best Possible Medication History, BPMH) in elderly with impaired kidney function who were admitted to the hospital. Also, the goal was to determine the correlation between these pharmacotherapeutic problems.

Patients and methods: An observational prospective study was conducted at the Department of Internal Medicine of the National Memorial Hospital "Dr. Juraj Njavro" Vukovar, among elderly patients whose estimated GFR at admission to the hospital was less than 60 ml/min/1.73m², i.e. who are classified as renal function categories G3a, G3b, G4 and G5. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated for each patient by using the CKD-EPI formula. The clinical pharmacist created a BPMH for each of these patients within 24 hours since admission to the hospital. Summaries of product characteristics (HALMED) available at the time of the study were used for the analysis of renal risk drugs. Polytherapy is defined as the simultaneous use of 5 to 9 drugs, and excessive polytherapy as the use of ≥ 10 drugs. The analysis of potentially inappropriate medication was performed using the EU(7)-PIM criteria. Potentially clinical significant drug-drug interactions were detected by using the Lexicomp® Lexi-Interact™ program. 2. Connections between therapeutic problems in BPMH were determined by calculating the Pearson correlation coefficient using the Microsoft Excel program.

Results: The study included 67 elderly subjects with impaired renal function, average age 76 (72-85). 64% of them were women (n=43). In 89.6% of patients, 171 renal risk drugs were found. 49.1% of renal risk drugs had either an unadjusted dose or were contraindicated due to impaired renal function. In total, 65.7% of patients used at least one inappropriately prescribed renal risk drug (unadjusted dose and contraindicated); 35.8% of patients had at least one contraindicated renal risk drug; 38.8% of patients had at least one drug whose dose was unadjusted due to renal function. Polypharmacy was used by 28.4% of patients (between 5 and

9 drugs), while excessive polypharmacy (at least 10 drugs) was used by 64.2% of patients. In total, 98.5% of patients had at least 1 PNL according to the EU(7)-PIM list. 98.5% (n=66) patients were found to have at least one potentially significant drug-drug interaction. Analysis determined positive correlations between certain pharmacotherapy problems.

Conclusion: The clinical pharmacist detected high incidence of all pharmacotherapeutic problems in elderly people with impaired renal function who were admitted to the hospital during the research. The study highlights the importance of using a BPMH for determining various pharmacotherapeutic problems in elderly patients with impaired renal function during the transfer of care, immediately upon admission to the hospital. The positive correlations between pharmacotherapeutic problems indicate that they are dependent and their simultaneous occurrence is expected.

Key words: renal risk drugs, elderly patients, transfer of care, Best Possible Medication History, polypharmacy, potentially inappropriate medication, drug-drug interactions

Sadržaj

1	Uvod i pregled područja istraživanja	1
1.1	Starija životna dob	1
1.1.1	Farmakokinetičke promjene	2
1.1.2	Farmakodinamičke promjene	4
1.2	Kronična bubrežna bolest.....	5
1.2.1	Procjena bubrežne funkcije	6
1.3	Rizični lijekovi s obzirom na bubrežnu funkciju	8
1.4	Ostali farmakoterapijski problemi	9
1.4.1	Politerapija	9
1.4.2	Potencijalno neprikladni lijekovi	11
1.4.3	Interakcije lijekova.....	14
1.5	Prijelaz zdravstvene skrbi	19
2	Cilj istraživanja.....	22
3	Ispitanici i metode	23
3.1	Dizajn istraživanja.....	23
3.2	Ispitanici.....	23
3.2.1	Kriteriji uključivanja.....	24
3.2.2	Kriteriji isključivanja.....	24
3.3	Opis i tijek istraživanja	24
3.4	Prikupljanje podataka	25

3.5	Ishodi.....	25
3.5.1	Analiza rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju.....	25
3.5.2	Analiza ostalih farmakoterapijskih problema	26
3.5.2.1	Analiza politerapije	
3.5.2.2	Analiza potencijalno neprikladnih lijekova	
3.5.2.3	Analiza interakcija lijekova	
3.6	Statistička analiza podataka.....	27
4	Rezultati	28
4.1	Demografski i klinički podaci o ispitanicima	28
4.2	Rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju.....	29
4.3	Ostali Farmakoterapijski problemi.....	31
4.3.1	Politerapija	31
4.3.2	Potencijalno neprikladni lijekovi	32
4.3.3	Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova.....	34
4.4	Korelacije između farmakoterapijskih problema	36
5	Diskusija.....	38
5.1	Neprikladno propisani rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju	38
5.2	Ostali farmakoterapijski problemi	42
5.2.1	Politerapija	42
5.2.2	Potencijalno neprikladni lijekovi	43
5.2.3	Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova.....	45

5.3	Ograničenja istraživanja.....	46
6	Zaključak.....	48
7	Literatura.....	49
8	Životopis	68

1. Uvod i pregled područja istraživanja

1.1 Starija životna dob

U svijetu je prisutan porast populacije starije životne dobi. Ovoj dobnoj skupini pripadaju sve osobe koje su navršile 65 godina. Svjetska zdravstvena organizacija predviđa da će do 2030. godine svaka šesta osoba u svijetu biti starija od 60 godina. Udio osoba starijih od 60 godina bi se između 2015. i 2050. godine mogao udvostručiti (s 12% na 22%), dok bi se udio osoba starijih od 80 godina mogao utrostručiti (125 vs. 426 milijuna). Iako je pomak u raspodjeli stanovništva prema starijoj životnoj dobi započeo u razvijenim zemljama, danas se najveće promjene događaju u nisko i srednje razvijenim zemljama (1). Prema podacima iz 2021. godine 20,8% stanovništva Europske unije je starije od 65 godina (2). Hrvatsko stanovništvo je prema svojoj demografskoj strukturi svrstano u skupinu europskih država s vrlo starom populacijom (3). Retrospektivni pregled statističkih podataka potvrđuje trend starenja hrvatskog društva. U Republici Hrvatskoj (RH) je udio starijih od 65 godina 2001. godine bio 16,1%, 2010. godine 17,8%, 2015. godine 18,8%, a danas iznosi 21,4% (4). Prema zadnjem popisu stanovništva iz 2021. godine u RH je 22,45% starijih, dok je prema popisu stanovništva iz 2011. godine ovaj udio iznosio nešto nižih 17,7% (5).

Proces starenja je povezan s pojavom većeg broja kroničnih bolesti što često uzrokuje primjenu većeg broja lijekova istovremeno. Više od polovice starije populacije boluje od najmanje tri kronične bolesti. Pružanje optimalne skrbi i liječenje u prisustvu većeg broja komorbiditeta nije jednostavan zadatak (6, 7). Kod starijih osoba su znanstveni dokazi, smjernice, procijenjeni omjer koristi i rizika i drugi čimbenici na temelju kojih se donosi terapijska odluka ograničene koristi. Jedan od razloga je što su stariji pacijenti s

multimorbiditetom često isključeni iz kliničkih ispitivanja. Drugi je taj što su smjernice utemeljene na znanstvenim dokazima predviđene za liječenje jedne bolesti, te ne uzimaju u obzir prisutne komorbiditete (7, 8).

Multimorbiditet, istodobna primjena više lijekova i određena stanja kao što je oštećena bubrežna funkcija, glavne su odrednice nastanka neželjenih štetnih događaja lijekova (engl. *Adverse drug events, ADE*) u osoba starije životne dobi. Utjecaj na njihovu pojavu imaju i fiziološke promjene nastale starenjem koje mijenjaju farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova (8). Zbog spomenutih utjecaja se kod starijih osoba često javljaju farmakoterapijski problemi kao što su potencijalno neprikladni lijekovi te je povećan rizik nastanka medikacijskih pogešaka, nuspojava, neželjenih djelovanja lijekova, interakcija lijekova i interakcija između lijekova i komorbiditeta (9, 10).

1.1.1 Farmakokinetičke promjene

Primjena lijekova u starijih osoba zahtijeva posebnu pažnju i oprez jer promjene koje nastaju starenjem mijenjaju farmakokinetiku i farmakodinamiku mnogih lijekova. Ove promjene utječu na odabir i doziranje lijekova te na pojavu neželjenih štetnih događaja lijekova. Starenjem dolazi do gubitka funkcionalne sposobnosti svih organskih sustava i snižene učinkovitosti homeostaznih mehanizama. Brojne strukturne i funkcionalne promjene nastaju kao posljedica lokalnih učinaka na razini molekule, stanice i tkiva. Promjene se događaju u svim farmakokinetičkim fazama: apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju (8).

Na apsorpciju lijekova najveći utjecaj imat će promjene na razini gastrointestinalnog sustava koje nastaju fiziološkim procesom starenja. Te promjene uključuju:

- porast pH želuca i smanjeno lučenje želučane kiseline,

- usporeno pražnjenje želuca,
- smanjen protok krvi kroz crijeva,
- smanjenu resorptivnu površinu probavnog sustava i
- smanjen motilitet crijeva.

Ove promjene smanjuju topljivost i usporavaju apsorpciju lijekova.

Morfološke promjene u organizmu uzrokovane starenjem koje utječu na distribuciju lijekova su:

- porast masnog i smanjenje nemasnog (mišićnog) tkiva što vodi povećanju volumena distribucije i poluvremena eliminacije lipofilnih lijekova,
- smanjena ukupna količina tekućine u tijelu što vodi povećanju plazmatske koncentracije hidrofilnih lijekova,
- smanjenje serumskog albumina povećava slobodnu frakciju kiselih lijekova s visokim afinitetom vezivanja za proteine plazme i
- porast koncentracije α_1 kiselog glikoproteina što smanjuje slobodnu frakciju alkalnih lijekova.

Primjer utjecaja navedenih promjena je smanjena bioraspoloživost liposolubilnog vitamina D₃ zbog distribucije u masno tkivo što može imati ozbiljne kliničke posljedice osobito u postmenopausalnih žena (8). Drugi primjer je smanjenje funkcije P-glikoproteina što može ubrzati nakupljanje toksičnih tvari u mozgu i povećati rizik nastanka neurodegenerativnih bolesti u starijih osoba (11).

Smanjen protok krvi kroz jetru i ukupna jetrena masa narušavaju metabolizam prvog prolaska kroz jetru i prvu fazu metabolizma lijekova. Smanjena aktivnost enzima citokroma P450 mijenja bioraspoloživost lijekova. Neki od lijekova koji podliježu ekstenzivnom metabolizmu

prvog prolaska kroz jetru su triciklički antidepresivi i beta blokatori, te se očekuje povećanje njihove koncentracija kod starijih zbog povećane sistemske bioraspoloživosti. Ovi lijekovi zahtijevaju prilagodbu doziranja. S druge strane, kod starijih osoba se smanjuje bioraspoloživost lijekova koji se aktiviraju u jetri (perindopril, indapamid) (12).

Najznačajnije promjene koje utječu na izlučivanje lijekova u osoba starije životne dobi su smanjen protok krvi kroz bubrege i stupanj glomerularne filtracije, što se opaža kroz smanjenu eliminaciju hidrosolubilnih lijekova.

1.1.2 Farmakodinamičke promjene

Farmakodinamika podrazumijeva biokemijske i fiziološke učinke lijeka na ciljnom mjestu djelovanja. Odnosi se na interakciju lijeka s receptorima. Na farmakodinamiku utječu koncentracija lijeka na ciljnom mjestu djelovanja, interakcija lijeka i receptora (promjenjen broj receptora, afinitet receptora, odgovor drugog glasnika i stanični odgovor) i homeostatska regulacija. Utjecaj imaju i čimbenici vezani za pacijenta kao što su dob, spol, etnička pripadnost, genetika i prisustvo bolesti. Stoga, primjena uobičajene doze lijeka kod starijih osoba može imati jači ili slabiji učinak nego kod mlađih. Promijenjena farmakodinamika u starijih vidljiva je pri primjeni antipsihotika. Zbog povećane osjetljivosti na antipsihotike povećava se učestalosti neželjenih djelovanja lijekova kao što su pojava ekstrapiramidalnog sindroma, ortostatske hipotenzije i antikolinergičkih nuspojava (8, 13). Nadalje, zbog povećane osjetljivosti na varfarin povećava se rizik krvarenja. Povećana osjetljivost na benzodiazepine i antikolinergičke lijekove produljuje sedaciju i konfuziju. S druge strane, starenjem opada osjetljivost na β -adrenergičke lijekove. Ne mijenjaju se broj i osjetljivost β receptora, nego putevi prijenosa signala, što ima za posljedicu smanjeno djelovanje β -adrenergičkih agonista i antagonista.

Osim farmakokinetičkih i farmakodinamičkih promjena koje nastaju starenjem, utjecaj na pojavu neželjenih djelovanja lijekova kod starijih imaju i nefarmakološki čimbenici kao što su slabljenje kognitivnih i motornih funkcija te loša adherencija (14, 15). Bezreceptni lijekovi i dodatci prehrani također mogu uzrokovati neželjena djelovanja i interakcije lijekova (16). Dakle, promjene u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova koje se događaju starenjem mogu utjecati na sigurnost i učinkovitost primjenjenog lijeka.

1.2 Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) je značajan javnozdravstveni problem i čini veliki ekonomski izdatak za zdravstveni sustav. KBB je 2016. godine bila na trinaestom mjestu vodećih uzroka smrti u svijetu (17). Očekuje se da će 2040. godine zauzeti peto mjesto (18). Zbog starenja stanovništva i porasta učestalosti rizičnih faktora (šećerne bolesti, pretilosti, hipertenzije) raste i broj osoba s KBB. Prema podacima iz 2017. godine, preko 10% svjetskog stanovništva (više od 800 milijuna ljudi) ima oslabljenu bubrežnu funkciju (19). Svi stadiji KBB povećavaju rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti (KVB) i pridonose smanjenju kvalitete života (20).

Prema KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) smjernicama za procjenu i upravljanje KBB iz 2012. godine, KBB se definira kao oštećenje strukture ili funkcije bubrega koje traje dulje od tri mjeseca i koje posljedično utječe na zdravlje čovjeka. Ove smjernice kategoriziraju KBB prema vrijednosti stupnja glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate, GFR*) (Tablica 1) (21).

Tablica 1. KDIGO klasifikacija kronične bubrežne bolesti

GFR kategorija	GFR (ml/min/1,73m ²)	Opis
G1	≥90	Normalna ili visoka
G2	60-89	Blago snižena
G3a	45-59	Blago do umjereno snižena
G3b	30-44	Umjereno do jako snižena
G4	15-29	Jako snižena
G5	<15	Bubrežno zatajenje

1.2.1 Procjena bubrežne funkcije

Za određivanje težine bubrežne bolesti, praćenje tijeka bolesti i prikladno doziranje lijekova koji zahtijevaju prilagodbu doze u KBB, potrebno je izmjeriti bubrežnu funkciju. Postoji više načina za procjenu stupnja bubrežne funkcije. Najbolji način jest određivanjem stupnja glomerularne filtracije. Mjerenje GFR može se provesti uporabom endogenih i egzogenih markera. Egzogeni markeri (inulin, iotalamat, EDTA, dietilentriamin, pentaocena kiselina, ioheksol) daju najtočnije i najpreciznije rezultate, ali su nepraktični za kliničku praksu i ne primjenjuju se rutinski. U praksi se bubrežna funkcija najčešće procjenjuje određivanjem urinarnog klirensa kreatinina i primjenom različitih formula za određivanje GFR koji se temelje na određivanju koncentracije kreatinina u serumu. Kreatinin je endogeni marker prirodno prisutan u organizmu. Izlučuje se nepromijenjen bubrežnom filtracijom, bez tubularne sekrecije ili reapsorpcije, što ga čini prikladnim markerom stupnja glomerularne filtracije (22, 23). Koncentracija kreatinina u organizmu proporcionalna je mišićnoj masi. Starije osobe i žene imaju manju mišićnu masu stoga i niže vrijednosti serumskog kreatinina. U kliničkoj praksi se GFR najčešće određuje procjenom serumskog kreatinina i čimbenika vezanih za pacijenta. Za računanje procjenjenog stupnja glomerularne filtracije (engl. *estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR*) danas se u kliničkoj praksi koriste jednadžbe MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) i CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Ove jednadžbe uzimaju u obzir dob, spol, etničku

pripadnost i koncentraciju serumskog kreatinina. Rezultati su normalizirani prema površini tijela (engl. *body surface area*, *BSA*) i izražavaju se u ml/min/1,73 m² (23).

CKD-EPI formula:

$$GFR [mL/min/1,73m^2] = 141 \times \min(\text{serumski kreatinin}[ml/dL]/\kappa, 1])^\alpha \times \max(\text{serumski kreatinin}[ml/dL]/\kappa, 1])^{-1,209} \times 0,993^{dob} \times (1,018 \text{ za žene}) \times (1,159 \text{ za Afroamerikance})$$

$\kappa=0,7$ za žene; $\kappa=0,9$ za muškarce

$\alpha=-0,329$ za žene; $\alpha=-0,411$ za muškarce

min=najmanja vrijednost serumski kreatinin/ κ ili 1

max=najveća vrijednost serumski kreatinin/ κ ili 1

MDRD formula:

$$GFR [mL/min/1,73m^2] = 186 \times (\text{serumski kreatinin}[\mu\text{mol/L}] \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{dob}[\text{godine}]^{-0,203}$$

(x 0,742 za žene).

Najstarija formula za određivanje stupnja bubrežne funkcije je Cockcroft-Gaultova (CG), koja procjenjuje klirens kreatinina (engl. *estimated creatinine clearance*, *eCrCl*). U izračun uključuje dob, spol, tjelesnu masu i vrijednost serumskog kreatinina. Jedinica u kojoj se izražava klirens kreatinina je ml/min. Nedostatak ove formule je što ne procjenjuje ranije spomenuti stupanj glomerularne filtracije koji je bolji pokazatelj bubrežne funkcije.

CG formula:

$$GFR [mL/min] = \frac{(140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna masa [kg]}}{\text{serumski kreatinin} [\mu\text{mol/L}]} \quad (\times 1,2 \text{ za muškarce})$$

Iz osnovne CG formule razvijena je modificirana CG formula s ciljem prilagodbe pretilim osobama. Za izračun koristi idealnu tjelesnu težinu, a ne stvarnu te daje točniju procjenu bubrežne funkcije (23).

KDIGO smjernice za izračun eGFR u odraslih osoba starijih od 18 godina preporučuju primjenu CKD-EPI jednadžbe (21). CKD-EPI jednadžba je danas vjerojatno najprikladnija jednadžba za procjenu stupnja glomerularne filtracije (22-25). Zauzima važno mjesto u dijagnostici, ali da bi se počela primjenjivati u prilagodbi doza lijekova potrebna su daljnja istraživanja i validacija (26, 27). U Hrvatskoj su od 2009. godine laboratoriji dužni u svoj rutinski rad implementirati CKD-EPI jednadžbu (28).

1.3 Rizični lijekovi s obzirom na bubrežnu funkciju

Kod pacijenata s KBB nastaju fiziološke promjene koje utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku mnogih lijekova. Kada procijenjeni stupanj glomerularne filtracije padne ispod $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ očekivano se mijenja farmakokinetika lijekova koji se izlučuju putem bubrega, odnosno mijenja se njihov klinički profil. Tada su pacijenti izloženi povećanom riziku razvoja nuspojava i toksičnosti lijekova (29). Ukoliko je primijenjeni lijek uz to i nefrotoksičan, već oštećena bubrežna funkcija može biti dodatno narušena. Osim toga, moguće je i izostanak terapijskog učinka lijekova kojima su bubrezi ciljno mjesto djelovanja (21). Glomerularna filtracija se procesom starenja fiziološki smanjuje za približno 1 ml/min godišnje (30, 31). Stoga je nužna prilagodba doze lijekova koji se izlučuju bubrezima i koji su potencijalno nefrotoksični, tj. rizični s obzirom na bubrežnu funkciju (engl. *Renal Risk Drugs, RRD*). Prilagodbom doza smanjuje se rizik pojave neželjenih štetnih događaja lijekova kod pacijenata starije životne dobi s KBB (23, 32). U užem smislu, neprikladni lijekovi s obzirom na bubrežnu funkciju su oni kojima je primjena u pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom kontraindicirana, a doza ili interval doziranja lijeka zahtijevaju prilagodbu s obzirom na eGFR. U širem smislu, ovoj skupini lijekova pripadaju lijekovi kojima prilagodba doze s obzirom na eGFR nije navedena, ali su naglašene maksimalna dnevna doza ili neka od

napomena: “primjenjivati s oprezom”, “izbjegavati u teškom oštećenju bubrežne funkcije”, “potrebno pažljivo praćenje” i “potrebno reducirati dozu” (33). Važno je naglasiti da jedinstvena lista za identifikaciju neprikladnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju ne postoji. Podatci o prikladnosti lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju se razlikuju ovisno o izvoru podataka kojim se služimo (AHFS, *American Hospital Formulary System*; AMH, *Australian Medicines Handbook*; BNF, *British National Formulary*; DPRF, *Drug Prescribing in Renal Failure*; MIMS, *Monthly Index of Medical Specialties*) (34, 35). Istraživanje iz 2013. godine izvijestilo je da samo 48,8% sažetaka opisa svojstava lijeka sadrži klinički relevantne podatke o prikladnosti primjene rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju (36). Pri propisivanju bilo kojeg lijeka s uskom terapijskom širinom bolesnicima s KBB, kad god je izvodivo, preporuka je implementirati terapijsko praćenje lijekova (*engl. therapeutic drug monitoring - TDM*) (37, 38). U Hrvatskoj je sažetak opisa svojstava lijeka (*engl. Summary of Product Characteristics, SmPC*) najčešći izvor podataka za određivanje RRD-ova (34). Umjesto ranije spomenute granice od 60 ml/min/1,73m², u SmPC-evima se često nailazi na preporuke za prilagodbu doziranja lijekova za eGFR<50 ml/min/1,73m². Razlog tome je što je EMA 2015. godine odredila nove raspone eGFR koji definiraju stupnjeve bubrežnog oštećenja (26).

1.4 Ostali farmakoterapijski problemi

1.4.1 Politerapija

Politerapija je istodobna primjena pet ili više lijekova. Rastući je i značajan javnozdravstveni problem osobito u osoba starije životne dobi zbog prisutnosti širokog spektra kroničnih bolesti kao što su KBB, šećerna bolest i hipertenzija (39, 40). Politerapija se u užem smislu odnosi na istodobnu primjenu od 5 do 9 lijekova, dok je prekomjerna politerapija

uporaba 10 ili više lijekova (40). Propisivanje velikog broja lijekova povećava zdravstvene troškove. Negativno utječe na adherenciju pacijenata i kvalitetu života. Osobe starije životne dobi su posebno osjetljive zbog većeg broja komorbiditeta i fizioloških promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova povezanih s procesom starenja (41). Propisivanjem velikog broja lijekova povećava se rizik potencijalno neprikladnog propisivanja (engl *Potentially Inappropriate Prescriptions, PIPs*), interakcija lijekova, neželjenih štetnih događaja lijekova, povećavaju se morbiditet, broj hospitalizacija i mortalitet (42, 43).

Politerapija i multimorbiditet su glavni čimbenici koji utječu na neprikladno propisivanje lijekova i polipragmaziju. Polipragmazija se definira kao neopravdana, neprikladna i nesvršishodna uporaba više lijekova koja za posljedicu može imati štetne nuspojave. Zbog nemogućnosti razlikovanja nuspojava od simptoma bolesti, može nastati “propisivačka kaskada” kada se uvode novi lijekovi za liječenje nuspojava (34).

Napredak u području farmakoterapije, starenje populacije, veća incidencije kroničnih bolesti, te uvođenje novih smjernica doprinose porastu propisivanja lijekova. Pregledno istraživanje iz 2020. godine utvrdilo je da prevalencija politerapije varira između 10 i 90% ovisno o dobnoj skupini, korištenoj definiciji politerapije, zdravstvenim uvjetima i geografskom području istraživanja (40).

Početak 21. stoljeća gotovo svaka druga osoba starija od 65 godina koristila je između 5 i 9 lijekova, dok je 12% njih istodobno primjenjivalo 10 ili više lijekova (44). Švedsko istraživanje iz 2018. godine pokazalo je da među ovom dobnom skupinom politerapiju ima 44%, a prekomjernu politerapiju 11,7% ispitanika (45). U 18 europskih zemalja i Izraelu prevalencija iste je 2018. godine bila između 26,3 i 39,9% (46). Nadalje, studija provedena u Americi ukazuje na 36%-tnu prisutnost politerapije, te 15,9%-tnu prisutnost prekomjerne politerapije među starijim osobama, uključujući i lijekove bez recepta

(engl. *over-the-counter*, OTC). Ispitanici s KBB su koristili veći broj lijekova (7,0 vs. 5,7) u odnosu na ispitanike bez ovog komorbiditeta. Također, istodobna primjena 10 ili više lijekova bila je češća među ispitanicima s KBB nego bez KBB (22,7% vs. 13,2%) (43).

Ukupno povećanje potrošnje lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. godini je 5,1% u odnosu na 2020. godinu, a izražava se brojem definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan). Ovaj porast je niži u odnosu na prosječni porast potrošnje lijekova tijekom posljednjih pet godina, od 2017. do 2021. godine koji je iznosio 7,1% (47).

Prije propisivanja lijekova osobama starije životne dobi neophodno je razumjeti anatomske i fiziološke promjene koje nastaju starenjem i pojačati nadzor zbog mogućih neželjenih štetnih događaja (48). Lijekovi se trebaju propisivati samo ako su neophodni (49). Depreskripcija je sastavni dio dobre propisivačke prakse. Predstavlja postupak isključivanja ili smanjivanje doze lijeka kako bi se ispravile ili spriječile komplikacije povezane s lijekovima, poboljšali ishodi i smanjili troškovi (50). Bolja koordinacija skrbi među zdravstvenim djelatnicima može doprinijeti smanjenju prevalencije politerapije i potencijalno neprikladne uporabe lijekova kod populacije osjetljive na neželjene štetne učinke lijekova (43).

1.4.2 Potencijalno neprikladni lijekovi

Potencijalno neprikladni lijekovi (PNL-ovi) su oni kojima je potencijalni rizik pojave neželjenih štetnih događaja veći od kliničke koristi, odnosno to su lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika. Preporučljivo ih je isključiti iz terapije starijih osoba ako postoji sigurniji alternativni lijek. Isključivanjem ovih lijekova doprinosi se optimizaciji propisivanja lijekova kod starijih osoba (51).

Uporaba lijekova kod starijih osoba je često neprikladna zbog složenog propisivanja, stanja pacijenta, čimbenika zdravstvenog sustava i zdravstvenih djelatnika. Neprikladno

propisivanje lijekova u starijih osoba je značajan javno-zdravstveni problem koji predstavlja klinički i ekonomski teret za pacijenta i društvo (52). Prikladnost propisivanja lijekova procjenjuje se primjenom kriterija koji mogu biti implicitni (temeljeni na prosudbi) i eksplicitni (temeljeni na kriteriju). Primjena kriterija procjenjuje je li propisivanje u skladu s prihvaćenim standardima.

EksPLICITNI kriteriji obično se razvijaju iz rezultata objavljenih istraživanja i mišljenja stručnjaka korištenjem metode koncenzusa. To su uglavnom popisi lijekova ili skupina lijekova koje treba izbjegavati kod starijih i/ili u prisustvu određenih komorbiditeta. Jednostavni su, objektivni i lako primjenjivi na velike uzorke. Mogu sadržavati i preporuke za sigurniju i učinkovitiju terapijsku alternativu. Implicitni kriteriji su više usmjereni na pacijenta, a manje na lijek ili bolest. Uzimaju u obzir obilježja pacijenta. Zdravstveni djelatnik mora procijeniti prikladnost propisivanja na temelju kliničkih smjernica i informacija vezanih za bolesnika. Implicitni kriteriji zahtijevaju više vremena, znanja, iskustva i stavova kliničara, zbog čega mogu biti niske pouzdanosti (52, 53).

U cilju optimizacije terapije kod osoba starije životne dobi i sprječavanja neželjenih ishoda povezanih s primjenom lijekova, razvijeno je više različitih kriterija za određivanje PNL-ova. Neki od njih su EU(7)-PIM lista, 2019 American Geriatric Society (AGS) Beers criteria, Screening Tool for Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment version 2 criteria (STOPP/START, v2) i sl. (Tablica 2).

Tablica 2. Najčešće korišteni eksplicitni kriteriji

EksPLICITNI kriteriji	Država i godina razvoja
Beers kriteriji	SAD, 1991.
EU(7)PIM lista	Europska unija, 2015.
STOPP/START kriteriji (engl. <i>Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening</i>	Irska, 2008.

<i>Tool to Alert doctors to the Right Treatment</i>)	
McLeod kriteriji	Kanada, 1997.
Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih osoba (engl. <i>Improved prescribing in the Elderly Tool, IPET</i>)	Kanada, 2000.
Rancourt kriteriji	Kanada, 2004.
French Consensus Panel List	Francuska, 2007.
German PRISCUS list	Njemačka, 2010.
NORGE (engl. <i>Norwegian General Practice</i>) kriteriji	Norveška, 2009.
Australian Prescribing Indicators Tool	Australija, 2008.

Beersovi kriteriji su najstariji kriteriji za određivanje PNL-ova. Razvila ih je grupa stručnjaka 1991. godine u SAD-u. Tijekom godina su revidirani više puta. Veliki broj lijekova s ove liste nije registriran u RH. Nedostatak Beers-ovih kriterija je što ne sadrže preporuke o sigurnijim alternativnim lijekovima (54, 55). STOPP kriterije objavili su irski znanstvenici 2008. godine. Razvijeni su s ciljem prevazilaženja nedostataka Beersovih i IPET kriterija (*Improved Prescribing in the Elderly Tool*). Povezani su s godinu dana ranije objavljenim START kriterijima (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) kojima je cilj bio ukazati liječnicima na pravilno propisivanje lijekova. Ovi kriteriji su dizajnirani za određivanje PNL-ova u kliničkoj praksi jer zahtijevaju informacije o laboratorijskim nalazima i drugim kliničkim podacima o pacijentu. Uključuju lijekove registrirane u SAD-u, a mogu se primjenjivati u cijelom svijetu. Lijekovi su organizirani prema organskim sustavima i sadrže kratka objašnjenja u kojima se navodi zašto je svaki lijek potencijalno neprikladan (56).

EU(7)-PIM listu razvila je skupina stručnjaka iz 7 europskih zemalja 2015. godine na temelju njemačke PRISCUS liste, Beersovih kriterija, te francuske i kanadske liste PNL-ova. Cilj je bio stvoriti europsku listu PNL-ova za osobe starije životne dobi koja bi bila primjenjiva u cijeloj Europi, kao i u kliničkoj praksi. EU(7)-PIM lista uključuje 282 aktivne supstance iz 34 farmakoterapijske skupine. Prednost iste je što sadrži dodatne korisne informacije kao što su glavni razlog navođenja PNL-a (najčešće nuspojavu), preporuku za

prilagodbu doze i sigurniji alternativni lijek (51, 57). Ovaj alat ne zamjenjuje individualnu stručnu procjenu prikladnosti propisivanja. Prilikom propisivanja lijekova trebalo bi uzeti u obzir i druge aspekte kao što su ciljevi liječenja, individualni odgovor na terapiju i sl. Isto vrijedi i za ostale alate za procjenu PNL-ova. Svaki kriterij ima određene prednosti i nedostatke. Njihovom analizom se može dobiti uvid u veći broj PNL-ova, mogu se usporediti i utvrditi koji od njih je najprihvatljiviji za tržište lijekova u RH (58, 59).

Brojna istraživanja provedena u različitim zemljama pokazala su visoku zastupljenost PNL-ova kod osoba starije životne dobi. Visoka prevalencija PNL-ova je prilika za depreskripciju i optimizaciju farmakoterapije kod starijih osoba. Klinički farmaceuti u Sjevernoj Švedskoj su 2017. godine kod 40,9% osoba starijih od 65 godina utvrdili najmanje jedan PNL prema EU(7)-PIM listi, dok su dvije godine kasnije identificirali nešto viših 45,2% (60, 61). U Portugalu ovaj udio iznosi 64,4%, a u Litvi 57,2% (62, 63). Za razliku od većine zemalja, u Njemačkoj je između 2009. i 2019. godine zabilježen pad primjene PNL-ova s 56,9% na 45,1% (64). Prema EU(7)-PIM listi, 72,8% belgijskih stanovnika starijih od 80 godina koristi najmanje 1 PNL (65). Hrvatsko istraživanje provedeno u Primorsko-goranskoj županiji identificiralo je najmanje jedan PNL kod 62,4% osoba starije životne dobi, dok je svaki deseti propisan lijek bio PNL (66). Istraživanje provedeno u KB Dubrava utvrdilo je sličnu zastupljenost PNL-ova (66,7%) među bolničkim pacijentima starijim od 65 godina (67).

1.4.3 Interakcije lijekova

Većina bolesti praćena je promjenama na molekularnoj, staničnoj i organskoj razini. Monoterapijom se ne može uvijek postići maksimalni terapijski učinak, pa je lijekove potrebno primjeniti u kombinacijama (68). Kombinacije lijekova nerijetko dovode do pojave interakcija.

Interakcije lijekova (engl. *drug drug interactions, DDI*) se definiraju kao učinak jednog lijeka na drugi. Predstavljaju promjenu u učinkovitosti lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka. Mogu se podijeliti na nekoliko načina. Temeljna podjela interakcija je prema mehanizmu nastanka i dijeli interakcije na farmakokinetičke i farmakodinamičke (69).

- Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije predstavljaju učinak lijeka na organizam, tj. na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju drugog lijeka. Mogu promijeniti koncentraciju lijeka u krvi, te posljedično utjecati na klinički ishod. Najčešće uključuju nekoliko izoenzima jetrenih citokroma P450 (CYP) i transportne proteine za lijekove kao što su P-glikoprotein i anionski transporteri. Primjer ovakve interakcije je interakcija između ciprofloksacina i olanzapina. Ciprofloksacin inhibira metabolizam olanzapina putem CYP1A2, pa se povećavaju plazmatska koncentracija i učinak olanzapina.

- Farmakodinamičke interakcije

Farmakodinamičke interakcije (učinak organizma na lijek) su povezane s farmakološkom aktivnošću lijekova koji stupaju u interakciju. Interakcija se događa na mjestu djelovanja lijekova. Ishod može biti pojačan, smanjen koristan ili štetan učinak lijeka. Prema djelovanju na receptore ili fiziološki sustav mogu biti sinergističke i antagonističke. Primjer farmakodinamičke interakcije je interakcija između ciprofloksacina i glibenklamida. Ishod interakcije je sinergističko djelovanje na hipoglikemiju. Antikolinergički lijekovi i donepezil imaju antagonistički učinak, a posljedica je smanjeno djelovanje donepezila. Interakcije lijekova često uključuju više od jednog mehanizma. Poznavanje farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava lijekova pomaže u sprječavanju nastanka interakcija lijekova (70, 71).

Prema kliničkoj značajnosti interakcije se mogu podijeliti na klinički značajne i beznačajne. Klinički značajne interakcije su one koje zahtijevaju praćenje i intervenciju. Klinički beznačajne interakcije nemaju značajne kliničke posljedice, te promjena terapije i praćenje nisu potrebni. Izvor informacija o interakcijama lijekova za zdravstvene djelatnike je SmPC. Nedostatak ovog izvora je nedovoljno često ažuriranje podataka i nepostojanje informacija o kliničkom značaju interakcija (34). Za utvrđivanje i procjenu potencijalnih interakcija koriste se i druge baze podataka i programi. Stručna interpretacija interakcija je i uz sve postojeće alate nezamjenjiva i neophodna.

Nadalje, interakcije se dijele na potencijalne i stvarne. Potencijalne interakcije su one kod kojih je moguće da će dva lijeka stupiti u interakciju i dovesti do neželjenih štetnih ishoda, dok su stvarne interakcije one koje imaju direktne posljedice na pacijentovo stanje (49, 72). Potencijalne interakcije su puno češće nego stvarne tj. klinički značajne (7,2 vs. 0,2%) (73). Potom slijedi podjela interakcija na jednosmjerne i dvosmjerne u kojima se mijenjaju terapijski učinci jednog ili oba lijeka uključena u interakciju.

Osim interakcija između lijekova, interakcije mogu nastati između lijeka i hrane (engl. *drug-food*), lijeka i alkohola (engl. *drug-alcohol*), lijeka i biljnog pripravka (engl. *drug-herbal product*) i lijeka i nutritivnog statusa (engl. *drug-nutritional status*). Lijek-bolest (engl. *drug-disease*) i lijek-pacijent (engl. *drug-patient*) interakcije nastaju kada primjena lijeka utječe na pogoršanje postojeće bolesti ili medicinskog poremećaja (70).

Kombinacije lijekova mogu imati za posljedicu korisne učinke kao što su sinergizam, smanjenje neželjenih učinaka lijekova i smanjenje različitih svojstava bolesti među pacijentima (68). S druge strane, mogu dovesti do neželjenih učinaka lijekova. Interakcije lijekova su jedan od najčešćih farmakoterapijskih problema (49). Mogu ugroziti sigurnost

bolesnika, komplicirati tijek liječenja i povećati troškove zdravstvene skrbi (74). Njihovo prepoznavanje i utvrđivanje je još jedna prilika za optimizaciju farmakoterapije.

Starije osobe nerijetko koriste više lijekova istodobno, imaju veći broj komorbiditeta i neodgovarajući nutritivni status, pa su skloni povećanom riziku nastanka interakcija. Zbog specifičnih fizioloških promjena, individualne varijabilnosti, krhkosti i poremećene homeostaze posebno su osjetljivi na nastanak klinički značajnih interakcija. Prema tome, upravljanje farmakoterapijom i interakcijama kod starijih osoba je složen i izazovan proces.

Povećanje broja primjenjenih lijekova povećava rizik nastanka interakcija lijekova. Istodobnom primjenom 2 lijeka rizik pojave interakcija je 6%, primjenom 5 lijekova rizik je 50%, te 100% ako se koristi 8 lijekova (10).

Pojavu velikog broja interakcija lijekova je teško izbjeći i u stalnom je porastu zbog nezaobilaznih utjecaja kao što su otkrivanje novih lijekova, veliki broj komorbiditeta, politerapija i produljenje života. U nedavnoj francuskoj studiji interakcije lijekova su uzrokovale 1% hospitalizacija, dok je kod starijih osoba ovaj udio iznosio od 2 do 5% (75). Drugo istraživanje među starijom populacijom utvrđuje da je 4,8% prijema u bolnicu uzrokovano interakcijama lijekova, što je 8,5 puta veći rizik u odnosu na opću populaciju (76). Veliki broj istraživanja ukazuje na visoku prevalenciju interakcija lijekova. Pregledna studija iz 2021. godine bilježi između 80,5 i 90,5% interakcija lijekova kod hospitaliziranih pacijenata starijih od 60 godina (77). Istraživanje provedeno u KB Dubrava pokazalo je da 85,6% pacijenata starijih od 65 godina na otpustu iz bolnice ima potencijalno klinički značajne interakcije, a 9,5% stvarne. Kod 8,6% ispitanika interakcije lijekova su izazvale nuspojave. Smanjen terapijski učinak bio je u svega 0,9% pacijenata (49).

1.4.3.1 Program za procjenu interakcija

Povećana dostupnost informacija o lijekovima je „plodno tlo“ za razvoj informatičkih pristupa za proučavanje interakcija lijekova. Programi za određivanje interakcija lijekova su važni alati koji olakšavaju zdravstvenim djelatnicima otkrivanje i upravljanje interakcijama. Ipak, trebalo bi uzeti u obzir i ograničenja ovih programa (78).

Interakcije lijekova se smatraju jednim od glavnih uzroka nuspojava, te mogu dovesti do terapijskog neuspjeha (79). Također, oko 2,8% bolničkih prijema je uzrokovano neželjenim štetnim događajima povezanim s interakcijama lijekova (80). Liječnici i farmaceuti ne mogu predvidjeti sve potencijalne interakcije lijekova. Studija Glassman i sur. pokazala je da kliničari mogu točno prepoznati samo 44% svih interakcija lijekova (81). Mogućnost određivanja interakcija lijekova smanjuje rizik nastanka neželjenih štetnih događaja, povećava sigurnost pacijenta i sprječava zdravstvene i pravne probleme (78). Danas su dostupni različiti kompjuterski programi za detekciju interakcija lijekova kao što su Micromedex, Medscape, British National Formulary, Drug Interaction Facts, Drug-Reax, ePocrates MultiCheck, Lexi-Interact TM, Pharmavista, Stockley's Drug Interactions, The Medical Letter and Vidal i sl. (82, 78). Programi za određivanje interakcija lijekova su vrlo korisni, no postoje razlike među njima u pogledu kvalitete i korisnosti informacija. Primjenjiv program trebao bi biti visoko osjetljiv (u pronalasku klinički značajnih interakcija) i visoko specifičan (u zanemarivanju klinički beznačajnih interakcija). Brojne studije ukazuju na prednost Lexicomp® programa glede najveće osjetljivosti, specifičnosti ili točnosti (78, 82-85).

Lexi-Interact je online baza podataka o lijekovima namjenjena zdravstvenim djelatnicima i studentima koja sadrži sveobuhvatne informacije o receptnim i bezreceptnim lijekovima (86). Kategorizira interakcije prema razinama njihove kliničke značajnosti. Klinički značajne

interakcije lijekova obuhvaćaju one koje zahtijevaju pomnije praćenje bolesnika (razina značajnosti C), promjene u terapiji kako bi se izbjegao ili minimalizirao potencijalni rizik nastanka interakcija (D) i interakcije između lijekova čiju istodobnu primjenu treba izbjegavati (X) (34).

1.5 Prijelaz zdravstvene skrbi

Transfer skrbi ili prijelaz između različitih razina zdravstvene skrbi osjetljiv je proces za nastanak medikacijskih pogrešaka, osobito kod starijih osoba (87). Medikacijske pogreške mogu ugroziti zdravlje i sigurnost bolesnika te prema izvješću *US Institute of Medicine* uzrokuju između 44.000 i 98.000 smrtnih slučajeva svake godine u američkim bolnicama (88, 89). Čak polovica medikacijskih pogrešaka događa se prilikom transfera skrbi (90). Transfer skrbi jedno je od tri ključna područja projekta Svjetske zdravstvene organizacije "*Medication without harm*" (91). Svjetski savez za sigurnost pacijenata preporuča osiguranje točnosti informacija o korištenim lijekovima tijekom transfera skrbi (92). Stupanj pogrešaka prilikom transfera skrbi u SAD-u, Kanadi i UK kreće se između 26,9% i 65% (93-95). Pronalaženje mogućih rješenja problematike transfera skrbi je jedan od glavnih prioriteta projekta Svjetske zdravstvene organizacije (91). Usklađivanje farmakoterapije (engl. *medication reconciliation*) predstavlja učinkovit postupak u smanjenju medikacijskih pogrešaka kod transfera skrbi (96). Američki Institut za unaprjeđenje zdravstvene zaštite (engl. *Institute for healthcare improvement, IHI*) definirao je usklađivanje farmakoterapije kao postupak identificiranja najtočnijeg popisa svih lijekova koje pacijent zaista primjenjuje uključujući naziv, dozu, interval i put primjene lijeka, te usporedbu ove liste s propisanom terapijom, identificiranje odstupanja, dokumentiranje promjena, te konačno nastajanje potpune liste koja je precizno

iskomunicirana (97). Također, može se definirati kao postupak uspoređivanja popisa propisanih lijekova sa svim lijekovima koje pacijent stvarno koristi (98).

Svrha postupka usklađivanja farmakoterapije je osigurati propisivanje točne farmakoterapije u svim točkama prijelaza zdravstvene skrbi i izbjeći medikacijske pogreške (izostavljanje lijeka, dupliciranje terapije, interakcije lijekova, pogreške u dozi i intervalu doziranja lijekova) (99-103).

Najbolja moguća medikacijska povijest (engl. *Best Possible Medication History, BPMH*) je precizan popis lijekova koje pacijent koristi, a uključuje i bezreceptne lijekove, vitamine, biljne pripravke, dodatke prehrani i cjepiva. Izrađuje se na temelju detaljnog razgovora s pacijentom uz korištenje i ostalih izvora informacija kao što su pregledavanje spremnika lijekova, pacijentova vlastita lista lijekova, prethodna bolnička dokumentacija, kontaktiranje obitelji, skrbnika, liječnika obiteljske medicine ili javnog ljekarnika (104). Kvaliteta izrade BPMH ovisi o brojnim čimbenicima uključujući vrijeme intervjuiranja pacijenta, jezične barijere, težinu bolesti i kognitivni status pacijenta, te pacijentovo razumijevanje režima liječenja. Važno je uspostaviti strukturirani postupak za uzimanje BPMH (105). Prema smjernicama, BPMH je najbolje uzeti unutar 24 sata od prijema u bolnicu ili ranije ukoliko je moguće (104).

U nekoliko istraživanja utvrđeno je da farmaceuti identificiraju veći broj receptnih i bezreceptnih lijekova koje pacijent primjenjuje u odnosu na medicinske sestre i liječnike, kao i veći broj promjena u terapiji u odnosu na liječnike. Istraživanja su pokazala kako su farmaceuti od svih zdravstvenih djelatnika bili najbolji u izradi BPMH (106-109). Uzrok tome svakako je stručnost farmaceuta zbog širokog spektra znanja iz područja farmacije, farmakologije i farmakoterapije.

Klinički farmaceut ima važnu ulogu u davanju prijedloga zdravstvenom osoblju o mogućim izmjenama farmakoterapije propisane pacijentu (110, 111). Švedska studija potvrdila je važnost kliničkih farmaceuta u ispravljanju farmakoterapijskih pogrešaka uzimanjem najtočnije medikacijske povijesti, osobito kod starije populacije (112). Ensing i suradnici naglasak stavljaju na potrebu za povećanjem prisutnosti farmaceuta u svim fazama zdravstvene zaštite (113).

Duljim boravkom pacijenta u bolnici često se povećava i broj propisanih lijekova, farmakoterapija postaje kompleksnija, a sigurnost bolesnika kompromitirana (51). Stoga je za dalju optimizaciju farmakoterapije u bolnici značajno točno uzimanje medikacijske povijesti u trenutku prijema u bolnicu u cilju utvrđivanja farmakoterapijskih problema (93).

Utvrđivanje i prevencija farmakoterapijskih problema od strane kliničkog farmaceuta (rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju, politerapija, potencijalno neprikladni lijekovi i potencijalno klinički značajne interakcije lijekova) kod starijih pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom posebno je značajno pri transferu skrbi kada je povećan rizik nastanka neželjenih štetnih događaja lijekova.

2. Cilj istraživanja

Prijem u bolnicu je kritična točka za nastanak neželjenih štetnih događaja lijekova, osobito kod osoba starije životne dobi s brojnim komorbiditetima kao što je KBB. Rizični lijekovi s obzirom na bubrežnu funkciju, politerapija, PNL-ovi i interakcije lijekova su značajni farmakoterapijski problemi u osoba starije životne dobi s oslabljenom bubrežnom funkcijom. Neizostavan postupak u identificiranju farmakoterapijskih problema je izrada kvalitetne BPMH gdje klinički farmaceut zbog širokog spektra znanja o lijekovima ima najvažniju ulogu od svih zdravstvenih djelatnika. Kvaliteta izrade BPMH već na prijemu u bolnicu neposredno utječe na daljnji tijek liječenja bolesnika.

Cilj istraživanja bio je odrediti vrstu i učestalost rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju i ostalih farmakoterapijskih problema (politerapije, potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i PNL-ova koristeći EU(7)-PIM listu) primjenom BPMH kod osoba starije životne dobi s oštećenom bubrežnom funkcijom pri prijemu u Nacionalnu memorijalnu bolnicu „Dr. Juraj Njavro“ Vukovar. Također, cilj je bio utvrditi povezanost između rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju, politerapije, PNL-ova i potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova.

3. Ispitanici i metode

U ovo istraživanje uključeni su pacijenti kojima je vrijednost procijenjene GFR na prijemu u bolnicu bila manja od $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, odnosno koji se svrstavaju u kategorije bubrežne funkcije G3a, G3b, G4 i G5.

3.1 Dizajn istraživanja

U Službi internističkih djelatnosti Nacionalne memorijalne bolnice “Dr. Juraj Njavro” Vukovar provedeno je prospektivno opservacijsko istraživanje.

Mjesto i vrijeme provođenja

Nacionalna memorijalna bolnica “Dr. Juraj Njavro” Vukovar je opća županijska bolnica na sekundarnoj razini zdravstvene skrbi s ukupno 131 krevetom. Pruža zdravstvenu zaštitu populaciji od 50.000 osiguranika, kao i osiguranicima iz drugih županija kojima je potrebna zdravstvena zaštita. Služba internističkih djelatnosti obuhvaća: 1) odjel za internu medicinu, kardiologiju, gastroenterologiju, endokrinologiju i dijabetologiju, 2) odjel za infektologiju i pulmologiju i 3) dnevnu bolnicu s poliklinikom. Istraživanje je provedeno od kolovoza do prosinca 2022. godine.

3.2 Ispitanici

U prospektivno opservacijsko istraživanje uključeni su pacijenti u dobi od 65 godina i više s oštećenom bubrežnom funkcijom (CKD-EPI $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) zaprimljeni u Službu internističkih djelatnosti u Nacionalnoj memorijalnoj bolnici “Dr. Juraj Njavro” Vukovar. Od pacijenata koji su zadovoljili kriterije za uključivanje zatražen je informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

3.2.1 Kriteriji uključivanja

U ispitivanje su uključeni ispitanici koji su ispunili sljedeće kriterije:

- pacijenti u dobi ≥ 65 godina zaprimljeni u Službu internističkih djelatnosti Nacionalne memorijalne bolnice “Dr. Juraj Njavro” Vukovar i
- pacijenti kojima je procijenjeni stupanj glomerularne filtracije prema CKD-EPI formuli manji od 60ml/min/1,73m².

3.2.2 Kriteriji isključivanja

Bolesnici koji nisu uključeni u istraživanje:

- pacijenti kod kojih nije bilo moguće dobiti najbolju moguću medikacijsku povijest jer to nije dopuštalo njihovo kliničko stanje.

3.3 Opis i tijek istraživanja

Klinički farmaceut je izradio BPMH za svakog pacijenta unutar 24 sata od prijema u bolnicu. Standardizirani proces uzimanja BPMH proveden je u skladu s Protokolom za usklađivanje primjene lijekova i Vodičem za njegovu provedbu (114). Kroz razgovor s pacijentom sastavljena je detaljna farmakoterapijska anamneza. BPMH uključuje generički naziv lijeka, dozu, učestalost i put primjene, te bezreceptne lijekove (engl. *over-the-counter*, *OTC*), vitamine, biljne pripravke i dodatke prehrani. Prikupljeni su i demografski i klinički podaci. Zabilježeni su svi izvori informacija korišteni za dobivanje BPMH kao što su pregled spremnika lijekova, prethodna bolnička dokumentacija, otpusna pisma, laboratorijski podatci, kontakt skrbnika ili obitelji, komunikacija s javnim ljekarnikom i liječnikom obiteljske medicine te pregled pacijentovog vlastitog popisa lijekova.

3.4 Prikupljanje podataka

Za svakog pacijenta su prikupljeni podatci popunjavanjem obrazaca BPMH i uključuju dob, spol, tjelesnu težinu, visinu, socijalni status, stupanj obrazovanja, dijagnozu zbog koje je bolesnik primljen u bolnicu, komorbiditete, podatke o hospitalizaciji u posljednjih 6 mjeseci prije prijema, vrste, doze, interval doziranja, put primjene i broj primjenjenih lijekova koje je bolesnik uzimao prije hospitalizacije uključujući bezreceptne lijekove, biljne pripravke i dodatke prehrani, potom poznate alergije, podatke o primjeni cigareta, konzumaciji alkohola i droga.

3.5 Ishodi

Ishodi provedenog istraživanja dobiveni su obradom prikupljenih podataka. Dobivene su korisne informacije o vrsti i učestalosti rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju, politerapije, PNL-ova i potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova primjenom BPMH.

3.5.1 Analiza rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju

Na prijemu u bolnicu dokumentirani su podatci o bubrežnoj funkciji. Procijenjeni stupanj glomerularne filtracije (eGFR) računao se za svakog pacijenta korištenjem CKD-EPI formule. Prema važećim nefrološkim smjernicama, CKD-EPI jednadžba je preporučena jednadžba za rutinsko izvještavanje eGFR (21). KDIGO klasifikacija dijeli oštećenje bubrežne funkcije na pet kategorija na temelju vrijednosti eGFR: G1, G2, G3, G4 i G5. U stadijima G1 i G2 postoje dokazi bubrežnog oštećenja, no eGFR je očuvana. U preostalim stadijima eGFR je snižena.

U G1 stadiju eGFR je ≥ 90 ml/min/1,73 m². U G2 eGFR je blago snižena i iznosi od 60-89 ml/min/1,73m². Treći stadij KBB se dijeli na stadij G3a u kojem je eGFR blago do umjereno

snižena i u rasponu je od 45-59 ml/min/1,73 m², te G3b s umjereno do jako sniženom eGFR od 30-44 ml/min/1,73 m². Jako snižena eGFR je obilježje G4 stadija i iznosi od 15-29 ml/min/1,73 m². Stadij G5 predstavlja posljednji stupanj KBB tj. bubrežno zatajenje u kojem je eGFR <15 ml/min/1,73 m² (21).

Smatra se da pacijenti kojima je eGFR <60 ml/min/1,73 m² (stadiji G3a, G3b, G4 i G5) imaju oslabljenu bubrežnu funkciju. Analiza rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju provela se primjenom BPMH. Za analizu rizičnih lijekova korišteni su SmPC-ovi (HALMED). Neprikladno propisani rizični lijekovi s obzirom na oštećenje bubrežne funkcije uključuju lijekove koji zahtijevaju prilagodbu doze i lijekove s kontraindiciranom primjenom s obzirom na oštećenje bubrega. Kombinacije lijekova s fiksnom dozom promatrane su kao jedan lijek s pripadajućom ATK šifrom.

3.5.2 Analiza ostalih farmakoterapijskih problema

3.5.2.1 Analiza politerapije

Lijekovi su sistematizirani prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova (engl. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC*). Određena je učestalost broja primjenjenih lijekova njihovim svrstavanjem u tri kategorije: primjena manjeg broja lijekova (<5 lijekova), politerapija (između 5 i 9 lijekova) i pretjerana politerapija (≥10 lijekova) (115). Zastupljenost pojedinih kategorija određena je u BPMH.

3.5.2.2 Analiza potencijalno neprikladnih lijekova

Potencijalno neprikladni lijekovi utvrđeni su prema EU(7)-PIM listi primjenom BPMH. EU(7)-PIM lista je posebno dizajniran alat za europske zemlje temeljem različitih

kriterija za utvrđivanje PNL-ova. Objavljena je 2015. godine, a sadrži 282 kemijske tvari iz 34 terapijske skupine (55).

3.5.2.3 Analiza interakcija lijekova

Analizirane su potencijalne klinički značajne interakcije primjenjenih lijekova u BPMH. Za određivanje i obradu interakcija koristio se program Lexicomp®. U analizu su uključene samo klinički značajne interakcije kojima se smatraju kategorije C (“potreban pojačan nadzor”), D (“razmotriti intervenciju u terapiji”) i X (“kontraindicirana primjena”).

3.6 Statistička analiza podataka

Za obradu podataka koristile su se metode standardne deskriptivne statistike. Primjenjene su za opisivanje demografskih i kliničkih podataka ispitivane populacije, rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju, politerapije, broja i vrsta identificiranih PNL-ova i potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova. Za kontinuirane varijable korišteni su medijan i interkvartilni raspon kao mjere središnjice i rasapa. Kategorički podatci su prikazani pomoću udijela ili postotaka. Stupanj značajnosti (p vrijednost) za statističke testove postavljen je na $p < 0,05$.

Povezanosti između terapijskih problema u BPMH utvrđena je računanjem Pearsonovog koeficijenta korelacije pomoću programa Microsoft Excel (dio programskog paketa Microsoft Office). Pearsonov koeficijent mjeri jakost i smjer linearne korelacije te poprima vrijednosti od -1 do 1. Pozitivan je kada je korelacija pozitivna, tj. ako porastom jedne varijable raste i druga, a negativan kada porastu jedne varijable odgovara smanjenje druge.

4. Rezultati

4.1 Demografski i klinički podaci o ispitanicima

U prospektivno opservacijsko istraživanje uključeno je 67 ispitanika starije životne dobi s oštećenom bubrežnom funkcijom zaprimljenih u Službu internističkih djelatnosti Nacionalne memorijalne bolnice “Dr. Juraj Njavro” Vukovar. Demografski i klinički podaci prikazani su u tablici 3.

Tablica 1. Obilježja ispitanika

Obilježje	Uzorak (N=67)
Dob, godine, medijan (IQR)	76 (72-85)
Spol žene, n (%)	43 (64)
Tjelesna težina, kg, medijan (IQR)	75 (64-87,5)
Tjelesna visina, cm, medijan (IQR)	164 (160-168)
Kreatinin u serumu ($\mu\text{mol/L}$), medijan (IQR)	149 (118-244,5)
CKD-EPI (ml/min/1.73 m^2)	33 (18,5 -45)
eGFR stadij (KDIGO klasifikacija), n(%)	
G3a Blago do umjereno snižena bubrežna funkcija	18 (26,9)
G3b Umjereno do izrazito snižena bubrežna funkcija	21 (31,3)
G4 Izrazito snižena bubrežna funkcija	16 (23,9)
G5 Zatajenje bubrega	12 (17,9)
Boravište, n (%)	
živi sam	21 (31,3)
živi s obitelji/skrbnikom	38 (56,7)
dom za starije i nemoćne	8 (12)
Prijem u bolnicu, n(%)	
hitni	61 (91)
naručeni	6 (9)
Prethodna hospitalizacija	22 (32,8%)
Broj dijagnoza, medijan (IQR)	11 (8,5-13)

Medijan dobi ispitanika iznosi 76 (72-85) godina. 64% ispitanika su bile žene (n=43). U istraživanje su uključeni samo pacijenti s eGFR <60ml/min/1,73m² svrstani u 4 kategorije prema KDIGO klasifikaciji: 26,9% (n=18) ispitanika imalo je blago do umjereno oštećenu bubrežnu funkciju (G3a), 31,3% (n=21) imalo je umjereno do teško oštećenu bubrežnu funkciju (G3b), 23,9% (n=16) ispitanika bilo je s teškim oštećenjem bubrega (G4) i njih 17,9% (n=12) imala su bubrežno zatajenje (G5). Ukupno je iz medicinskih dokumentacija kod svih ispitanika zajedno zabilježeno 735 dijagnoza, a medijan dijagnoza bio je 11 (8,5-13).

4.2 Rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju

Primjenom BPMH kod 89,6% (n=60) pacijenata utvrđen je 171 rizičan lijek s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Doze su bile prilagođene kod 50,9% (n=87) svih RRD-ova. Preostalih 49,1% (n=84) RRD-ova imali su ili neprilagođenu dozu (n=35) ili su bili kontraindicirani s obzirom na oslabljenu bubrežnu funkciju (n=49). Ukupno je 65,7% (n=44) ispitanika u BPMH koristilo najmanje jedan neprikladno propisan rizični lijek (neprilagođena doza i kontraindiciran) s obzirom na bubrežnu funkciju; 35,8% (n=24) ispitanika imali su jedan ili više kontraindiciranih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju; 38,8% (n=26) pacijenata imalo je najmanje jedan lijek kojem je bila neprilagođena doza s obzirom na bubrežnu funkciju. Najzastupljeniji RRD-ovi utvrđeni primjenom BPMH bili su acetilsalicilna kiselina, kombinacija tramadola i paracetamola i alopurinol (Tablica 4).

Tablica 4. Rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju u BPMH (s < 2 slučaja nisu prikazani)

ATK	Lijek	Ukupno	Neprilagođena doza	Prilagođena doza	KI
B01AC06	acetilsalicilna kiselina	16	0	5	11
N02AX52	tramadol/paracetamol	15	1	13	1
M04AA01	alopurinol	11	1	10	0
A10BA02	metformin	10	5	2	3
A10BB09	gliklazid	8	0	6	2
C09BA04	perindopril/indapamid	8	1	0	7
C09AA05	ramipril	8	0	8	0
C10AA07	rosuvastatin	8	0	4	4
C07AB12	nebololol	7	1	6	0
C09BX01	perindopril/indapamid/amlodipin	7	5	0	2
C03DA01	spironolakton	6	0	5	1
C03DA04	eplerenon	5	1	3	1
M01AE01	ibuprofen	4	0	3	1
C08CA13	lerkanidipin	4	2	0	2
C01EB15	trimetazidin	4	1	0	3
C09DA03	valsartan/hidroklortiazid	4	0	2	2
B01AF02	apiksaban	3	0	2	1
B01AE07	dabigatran	3	0	2	1
C10AB05	fenofibrat	3	1	1	1
C01AA08	metildigoksin	3	3	0	0
C02AC05	moksonidin	3	0	3	0
B01AX06	rivaroksaban	3	0	3	0
J01CR02	amoksicilin/klavulanska kiselina	2	0	1	1
M01AE03	ketoprofen	2	0	0	2
C09AA03	lizinopril	2	1	1	0
C09BA03	lizinopril/hidroklortiazid	2	1	0	1
A07EC02	mesalazin	2	1	0	1
C09BB04	perindopril/amlodipin	2	2	0	0
C09BB07	ramipril/amlodipin	2	0	2	0
C09BA05	ramipril/hidroklortiazid	2	1	0	1
C10BA06	rosuvastatin/ezetimib	2	1	0	1
C10AA01	simvastatin	2	0	2	0

4.3 Ostali Farmakoterapijski problemi

4.3.1 Politerapija

Učestalost politerapije u BPMH prikazana je u tablici 5. U BPMH 28,4% ispitanika primjenjivalo je između 5 i 9 lijekova, dok je njih 64,2% primjenjivalo 10 i više lijekova.

Tablica 5. Broj propisanih lijekova u BPMH

Broj propisanih lijekova u BPMH, medijan (IQR)	11 (8-13)
Propisani lijekovi u BPMH, broj pacijenata (%)	
primjena manjeg broja lijekova (<5 lijekova)	5 (7,5)
politerapija (5-9 lijekova)	19 (28,4)
pretjerana politerapija (≥ 10 lijekova)	43 (64,2)

Ukupno je u BPMH zabilježeno 730 receptnih lijekova. Najčešći lijekovi koje su koristili pacijenti u BPMH razvrstani su po skupinama ATK klasifikacije. U farmakoterapiji BPMH najčešće su korišteni lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav (C skupina), probavni sustav i metabolizam (A), živčani sustav (N), sustav dišnih organa (R) te krv i krvotvorne organe (B). Najčešće propisani lijekovi bili su inhibitori protonske pumpe (IPP), selektivni blokatori β -adrenergičkih receptora, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI), diuretici visokog praga i statini (Tablica 6). U BPMH je zabilježeno 111 bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani (prosječno 1,7).

Tablica 6. Najčešće terapijske skupine i podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova u BPMH

Najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova u BPMH	N (%)
C Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	282 (38,6)
C07AB Blokatori beta receptora, selektivni	41 (5,6)
C09AA ACE inhibitori	40 (5,5)
C03CA Diuretici visokog praga, sulfonamidi, čisti	39 (5,3)
C10AA Inhibitori HMG CoA reduktaze (statini)	33 (4,5)
C08CA Derivati dihidropiridina	28 (3,8)
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	136 (18,6)
A02BC Inhibitori protonske pumpe	43 (5,9)
A12BA Kalij	14 (1,9)
A10BA Bigvanidi	14 (1,9)
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	109 (14,9)
N05BA Benzodiazepini	31 (4,2)
N02AX Opioid tramadol	17 (2,3)
R Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	58 (7,9)
R03AC Selektivni agonisti β 2 adrenergičkih receptora	18 (2,5)
R03BB Antikolinergici	17 (2,3)
B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvovorne organe	54 (7,4)
B01AC Inhibitori agregacije trombocita	21 (2,9)
B01AA Antagonisti vitamina K	13 (1,8)
M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	31 (4,2)
M04AA Pripravci koji inhibiraju stvaranje uričke kiseline	13 (1,8)

Kratice: ATK, Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova; BPMH, engl. *Best possible medication history*; ACE inhibitori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; HMG-CoA, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A

4.3.2 Potencijalno neprikladni lijekovi

Pojavnost PNL-ova u BPMH prikazana je u tablici 7. Primjenom BPMH utvrđeno je da od ukupno 67 ispitanika 66 (98,5%) ima najmanje 1 PNL prema EU(7)-PIM listi, a ukupan broj PNL-ova bio je 184 (42 različita lijeka), što čini 25,2% svih propisanih lijekova. Prosječan broj PNL-ova po pacijentu iznosio je 2,7.

Tablica 7. Učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u BPMH

Broj pacijenata n (%) s >1 PNL u BPMH	66 (98,5)
Ukupan broj PNL-ova u BPMH	184
Prosječan broj PNL-ova po pacijentu u BPMH	2,7

Kratice: PNL, potencijalno neprikladni lijek; BPMH, engl. *Best possible medication history*

Nadalje, najčešće propisivani PNL-ovi u ovom istraživanju bili su pantoprazol, tramadol i alprazolam (Tablica 8).

Tablica 8. Najčešći PNL-ovi utvrđeni prema EU(7)-PIM listi primjenom BPMH (s < 3 slučaja nisu prikazani)

ATK	EU(7)-PIM	N=184	%
A02BC02	pantoprazol	36	19,6
N02AX02	tramadol	19	10,3
N05BA12	alprazolam	10	5,4
C01BD01	amiodaron	8	4,3
A02BC05	esomeprazol	7	3,8
R03DA04	teofilin	7	3,8
M01AB05	diklofenak	6	3,3
A12CC	magnezij (oksid i hidroksid)	6	3,3
N05BA01	diazepam	5	2,7
M01AE01	ibuprofen	5	2,7
A03FA01	metoklopramid	5	2,7
N05CF02	zolpidem	5	2,7
B03AA02	željezo(II)-fumarat	5	2,7
C02CA04	doksazosin	4	2,2
N06AB08	fluvoksamin	4	2,2
C01EB15	trimetazidin	4	2,2

B01AF02	apiksaban	3	1,6
B01AE07	dabigatran	3	1,6
M01AE03	ketoprofen	3	1,6
C01AA08	metildigoksin	3	1,6
C02AC05	moksonidin	3	1,6
B01AF01	rivaroksaban	3	1,6
A10BH01	sitagliptin	3	1,6
C03DA01	spironolakton	3	1,6
G04BD09	tropsij	3	1,6
M01AE00	naproksen	3	1,6

4.3.3 Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova

Učestalost potencijalno klinički značajnih interakcija u BPMH prikazana je u tablici 12. Ukupno 939 potencijalno klinički značajnih interakcija utvrđeno je u farmakoterapiji pacijenata primjenom BPMH, od kojih su 87,8% (n=824) bile C, 10,3% (n=97) D, a 1,9% (n=18) X stupnja kliničke značajnosti. Prosječan broj klinički značajnih interakcija po pacijentu u BPMH iznosio je 14. Kod 98,5% (n=66) je zabilježna barem jedna klinički značajna interakcija. Kod 97% ispitanika (n=65) utvrđena je najmanje jedna interakcija koja je zahtijevala praćenje, 62,7% ispitanika (n=42) imali su najmanje jednu kombinaciju lijekova koja je zahtijevala prilagodbu, a kod 20,9% pacijenata (n=14) pojavila se najmanje jedna kombinacija lijekova koju je trebalo izbjegavati jer je kontraindicirana (Tablica 9).

Tablica 9. Učestalost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova u BPMH

	Ukupno interakcija lijekova	Klasifikacija interakcija lijekova		
		C	D	X
Prosječan broj interakcija po pacijentu (min-max)	14,0 (0-68)	12,3 (0-59)	1,4 (0-9)	0,3 (0-4)
Ukupno	939	824	97	18
Broj (%) pacijenata s ≥ 1 interakcija	66 (98,5)	65 (97)	42 (62,7)	14 (20,9)

Najčešće potencijalno klinički značajne interakcije utvrđene primjenom BPMH prikazane su u tablici 10.

Tablica 10. Najčešće potencijalno klinički značajne interakcije lijekova u BPMH

INTERAKCIJA LIJEKOVA		BROJ	ISHOD INTERAKCIJE
X interakcije (s\geq2 slučaja)			
tiotropij	ipratropij	3	Lijekovi s antikolinergičkim djelovanjem povećavaju antikolinergički učinak drugih antikolinergika.
doksazosin	tamsulozin	2	$\alpha 1$ blokatori mogu pojačati hipotenzivni učinak drugih $\alpha 1$ blokatora.
ibuprofen	ketoprofen	2	NSAR mogu povećati neželjene/toksične učinke drugih NSAR. Povećan je rizik GIT toksičnosti.
naproksen	kalijev bikarbonat	2	Antacidi mogu smanjiti apsorpciju naproksena.
D interakcije (top 7)			
kalijeve soli (citrat i bikarbonat)	eplerenon	4	Eplerenon povećava hiperkalemijski učinak kalijevih soli.
tramadol	oksazepam	4	Lijekovi s depresivnim učinkom na SŽS povećavaju SŽS depresiju opioida.
zolpidem	alprazolam	4	Povećana SŽS depresija.
furosemide	ibuprofen	3	NSAR mogu umanjiti diuretski učinak diuretika Henleove petlje. Diuretici Henleove petlje mogu pojačati nefrotoksični učinak NSAR-a.

tramadol	alprazolam	3	Alprazolam povećava depresivni učinak opioida na središnji živčani sustav.
varfarin	alopurinol	3	Alopurinol povećava antikoagulantni učinak varfarina.
zolpidem	oksazepam	3	Oksazepam povećava depresivni učinak zolpidema na SŽS.
C interakcije (top 5)			
bisoprolol	furosemid	20	Diuretici Henleove petlje mogu povećati hipotenzivni učinak drugih antihipertenzivnih lijekova
perindopril	indapamid	16	Indapamid može pojačati nefrotoksični i hipotenzivni učinak ACEI.
furosemide	acetilsalicilna kiselina	11	Salicilati mogu smanjiti diuretski učinak diuretika Henleove petlje. Diuretici Henleove petlje mogu povećati serumsku koncentraciju salicilata.
perindopril	acetilsalicilna kiselina	11	Salicilati povećavaju nefrotoksičnost i smanjuju terapijski učinak ACEI.
perindopril	furosemid	10	Diuretici H.petlje mogu povećati hipotenzivni učinak I nefrotoksičnost ACEI.

Lijekovi s antihipertenzivnim učinkom bili su najčešće uključeni u utvrđene potencijalno klinički značajne interakcije.

4.4 Korelacije između farmakoterapijskih problema

Statistička analiza je utvrdila pozitivne korelacije između rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju i politerapije, RRD-ova i PNL-ova, RRD-ova i potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova, PNL-ova i potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova, PNL-ova i politerapije, te interakcija i politerapije u BPMH (Tablica 11).

Tablica 11. Korelacije između politerapije, PNL-ova, potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i RRD u BPMH. n=67; n(RRD)=171; n(PNL)=184.

Broj	Varijabla	PNL	Interakcije lijekova	RRD
1	PNL	-		
2	Interakcije lijekova	0,497*	-	
3	RRD	0,359	0,646*	-
4	Politerapija	0,459***	0,952***	0,382***

*p<0,05; *** p<0,001. Kratice: PNL, potencijalno neprikladni lijek; RRD, renal risk drug

5. Diskusija

Prema rezultatima provedenog istraživanja, utvrđena je visoka učestalost svih analiziranih farmakoterapijskih problema u starijih osoba s oštećenom bubrežnom funkcijom primjenom BPMH. Kod žena je zabilježena veća prevalencija oštećenja bubrežne funkcije nego u muškaraca (64% vs. 36%) što je u skladu s rezultatima drugih studija (116, 117). Carrero i sur. izvijestili su da je kod muškaraca prisutno brže pogoršanje bubrežne funkcije dok žene s KBB dulje žive (117).

Prijelazi pacijenata između različitih razina zdravstvene skrbi su osjetljive točke za pojavu farmakoterapijskih problema, stoga je i rizik pojave neželjenih štetnih događaja povećan. Ovim istraživanjem utvrđeni su vrsta i učestalost farmakoterapijskih problema na prijemu u bolnicu. Potvrđene su moguće korelacije između analiziranih farmakoterapijskih problema.

5.1 Neprikladno propisani rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju

Kod pacijenata s KBB nastaju fiziološke promjene koje utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova koji se izlučuju urinom, te posljedično i na njihovu kliničku djelotvornost. Pacijenti su tada izloženi povećanom riziku od razvoja nuspojava i toksičnosti lijekova (29). Da bi se izbjegli neželjeni štetni učinci ovih lijekova i povećala sigurnost bolesnika, neophodna je prilagodba doze ili depreskripcija istih ovisno o stupnju bubrežnog oštećenja (118).

U ovom istraživanju analizirani su rizični lijekovi s obzirom na bubrežnu funkciju primjenom BPMH. Najveći udio ispitanika uključenih u ovo istraživanje imao je umjereno do izrazito sniženu bubrežnu funkciju (31,3%; G3b), dok je najmanje njih bilo s bubrežnim

zatajenjem (17,9%; G5). Ukupno je 65,7% ispitanika koristilo najmanje jedan neprikladno propisan rizični lijek (neprilagođena doza i kontraindiciran) s obzirom na bubrežnu funkciju. Ovi rezultati su slični rezultatima utvrđenim u nedavno provedenom istraživanju u KB Dubrava (64,7%), ali su veći od prevalencije utvrđene u istraživanju provedenom u Sjedinjenim američkim državama (SAD) (41). U našem istraživanju najčešći RRD-ovi bili su acetilsalicilna kiselina, tramadol/paracetamol, alopurinol i metformin. U drugim istraživanjima su tramadol i antidijabetici također bili među najčešće propisanim RRD-ovima (119).

Utvrđeno je da postoji pozitivna korelacija između RRD-ova i broja propisanih lijekova, odnosno politerapija je čimbenik rizika za neprikladno propisivanje rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju.

Brojne studije, uključujući i ovu, izvijestile su o velikoj zastupljenosti RRD-ova. Sustavno istraživanje iz 2017. godine koje je obuhvatilo 49 objavljenih studija iz 23 zemlje utvrdilo je opseg primjene RRD-ova (kontraindiciran ili neprimjereno visoka doza lijeka) od 9,4% do 81,1% među bolničkim pacijentima, od 13 do 80,5% u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, dok je među bolesnicima na dugotrajnoj skrbi (engl. *long-term care*) ovaj udio iznosio između 16 i 37,9%. Većina uključenih studija je izvijestila o utjecaju intervencija kliničkog farmaceuta na neprikladno propisivanje s obzirom na bubrežnu funkciju. Pisana ili kompjuterska upozorenja kliničkog farmaceuta dovela su do smanjenja neprikladnog propisivanja, a najznačajnije smanjenje primijećeno je kada su liječnici odmah primili povratnu informaciju od kliničkog farmaceuta (120). Nedavno talijansko istraživanje provedeno među hospitaliziranim pacijentima starijim od 65 godina s KBB pokazalo je da pri prijemu u bolnicu 22% pacijenata u svojoj terapiji ima propisan najmanje jedan kontraindiciran lijek s obzirom na bubrežnu funkciju, što je manje od udijela utvrđenog u našem istraživanju (35,8%). Pri otpustu se taj udio snizio na 4%. Za identifikaciju kontraindiciranih lijekova korišteni su SmPC (121).

Na Klinici za unutarnje bolesti KB Dubrava provedeno je prospektivno opservacijsko istraživanje među pacijentima s oštećenom bubrežnom funkcijom ($CrCl < 60 \text{ ml/min}$, CG). Pronađeno je da 32% hospitaliziranih pacijenata u svojoj terapiji ima barem jedan lijek propisan u neprikladnoj dozi s obzirom na bubrežnu funkciju, dok udio utvrđen u našem istraživanju iznosi nešto viših, ali usporedivih 38,8% (122). Još jedno prospektivno istraživanje koje je imalo za cilj utvrditi rizične lijekove s obzirom na bubrežnu funkciju provedeno je u istoj bolnici te je uključilo 383 pacijenta starije životne dobi. Za svakog pacijenta klinički farmaceut je izradio BPMH unutar 24 sata od prijema u bolnicu i utvrdio farmakoterapijske probleme povezane s oštećenom bubrežnom funkcijom. Za procjenu bubrežne funkcije koristila se CKD-EPI jednadžba, a za prilagodbu doze i utvrđivanje kontraindicirane primjene s obzirom na funkciju bubrega koristili su se podatci iz SmPC i KDIGO klasifikacije. Utvrđen je najmanje jedan neprikladno propisan rizičan lijek (neprikladna doza ili kontraindiciran) kod 64,7% pacijenata starije životne dobi s oštećenom bubrežnom funkcijom što je slično postotku utvrđenom u našem istraživanju. U istraživanju Marinović i sur. ukupno je identificirano 279 rizičnih lijekova od kojih su 65,6% zahtijevala prilagodbu doze, dok je 34,4% bilo kontraindicirano s obzirom na bubrežnu funkciju. U našem istraživanju je zabilježena slična raspodjela, 71,3% lijekova koji su zahtijevali prilagodbu te 28,7% lijekova koji su bili kontraindicirani. Od svih lijekova koji su zahtijevali prilagodbu doze s obzirom na bubrežnu funkciju, čak kod 53% lijekova doze nisu bile prilagođene, dok je u našem istraživanju također utvrđen sličan postotak, 49,1% (123).

Podatci se veoma razlikuju od istraživanja do istraživanja, pa ih je vrlo teško direktno usporediti jer su provedena na različitim populacijama pacijenata, s različitim uključnim i isključnim kriterijima. Istraživanje Papaioannou-a i suradnika provedeno među pacijentima starije životne dobi obuhvatilo je 456 osoba na dugotrajnoj skrbi koji su imali u svojoj terapiji

barem jedan rizičan lijek s obzirom na bubrežnu funkciju. Ukupno 74% pacijenata imalo je CrCl<50 ml/min, od kojih je 42,3% primilo najmanje jedan lijek u prekoračenoj dozi s obzirom na bubrežnu funkciju, dok je u našem istraživanju 38,8% pacijenata imalo neprilagođen lijek. U istraživanju Papaioannou-a i suradnika najčešći lijekovi propisani u neprikladnoj dozi s obzirom na bubrežnu funkciju bili su alopurinol, gliburid, metformin i spironolakton. Alopurinol i metformin su se i u našem istraživanju našli među 4 najčešće propisana RRD (124).

U istraživanju Chang i sur. iz 2015. godine sudjelovali su pacijenti ≥ 65 godina koji su prema stupnju klirensa kreatinina bili podijeljeni u 2 skupine (s klirensom kreatinina 15-29 ml/min i 30-49 ml/min). Rezultati istraživanja su pokazali da je 13% pacijenata s CrCl 30-49 ml/min i 32% s CrCl 15-29 ml/min primalo najmanje jedan kontraindiciran lijek ili primjenjen u prekoračenoj dozi s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Najznačajniji rizični čimbenik za neprikladno propisivanje lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju bio je broj primjenjivanih lijekova. Rizik je bio 5,5 puta veći primjenom 10 ili više lijekova u odnosu na osobe koje su primjenjivale od 1-3 lijeka. Ukupno 76% neprikladnih lijekova kod pacijenata s CrCl 30-49 ml/min odnosilo se na ranitidin, alopurinol i metformin, dok se 47% neprikladnih lijekova kod pacijenata s CrCl 15-29 ml/min odnosilo na gliburid, ranitidin, gemfibrozil, karvedilol i alopurinol (41).

Istraživanje Roux-Marson i sur. iz 2020. godine imalo je za cilj procijeniti prevalenciju primjene neprikladnih lijekova s obzirom na starosnu dob i funkciju bubrega. Obuhvatilo je pacijente ≥ 75 godina kojima je eGFR<20ml/min/1,73m². Prosječno su primjenjivali 9 lijekova dnevno. Najčešće primjenjivani lijekovi među ovim pacijentima bili su antihipertenzivi, antitrombotici i antianemici. Rezultati su pokazali da je 77% pacijenata u terapiji imalo najmanje jedan neprikladan lijek s obzirom na bubrežnu funkciju koji su činili 31,3% ukupno

propisanih lijekova. Ovaj postotak pacijenta je veći nego u našem istraživanju budući da su bili uključeni pacijenti stariji od 75 godina i s $eGFR < 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (33).

Sigurnost lijeka ovisi o funkciji bubrega. Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega posebno su izloženi riziku od nastanka nuspojava lijeka. Starija životna dob udružena sa smanjenom bubrežnom funkcijom zahtijeva posebnu pažnju pri prilagodbi režima doziranja lijekova. Pogreške u doziranju su učestale, te mogu dovesti do nastanka neželjenih štetnih događaja i loših ishoda. Tim pacijentima cilj je osigurati sigurnu i učinkovitu farmakoterapiju. Istraživanje Triantafylidis i sur. provedeno u SAD- 2018. godine istraživalo je mogućnosti depreskripcije lijekova u pacijenata starije životne dobi s KBB-om. Istraživanje je dalo važne rezultate za optimizaciju farmakoterapije te je naglasilo tri najpropisivanije skupine lijekova kao značajne mete u depreskripciji i upravljanju farmakoterapijom. Ti lijekovi su inhibitori protonske pumpe, oralni hipoglikemici i statini (125).

5.2 Ostali farmakoterapijski problemi

5.2.1 Politerapija

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća prisutan je značajan porast incidencije politerapije s obzirom na porast broja osoba starije životne dobi koje često istovremeno boluju od nekoliko kroničnih bolesti (45, 126). Pregledno istraživanje iz 2020. godine pokazalo je da prevalencija politerapije varira između 10% i 90% (40). Politerapija je značajan i rastući javnozdravstveni problem, osobito kod osoba starije životne dobi. Pacijenti s oštećenom bubrežnom funkcijom moraju uzimati i niz lijekova za usporavanje progresije bubrežne bolesti, te sprječavanje mnogih povezanih specifičnih komplikacija kao što su anemija, metabolički poremećaji, hiperlipidemija, koštani poremećaji i sl. U našem istraživanju

zabilježena je visoka zastupljenost politerapije u starijih bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

U BPMH politerapija je utvrđena kod 28,4% (n=19) ispitanika, a prekomjerna politerapija kod 64,2% (n=43). Najveći broj ispitanika koristio je 11 (8-13) lijekova. U nedavnom istraživanju provedenom u KB Dubrava primjenom BPMH prekomjerna politerapija bila je propisana manjem broju pacijenata nego u ovom istraživanju (31,8% vs. 64,3%) te su pacijenti koristili prosječno manji broj lijekova (8 vs. 11) (127). To se može objasniti činjenicom da je ovo istraživanje obuhvatilo ne samo ispitanike starije životne dobi kao u KB Dubrava, nego i one koji su imali oštećenu bubrežnu funkciju. Ovo istraživanje je utvrdilo povezanost politerapije s pojavom ostalih analiziranih farmakoterapijskih problema.

5.2.2 Potencijalno neprikladni lijekovi

Primjenom EU(7)-PIM liste utvrđeni su potencijalno neprikladni lijekovi u BPMH. Prema dobivenim rezultatima 98,5% (n=66) ispitanika imalo je najmanje jedan PNL utvrđen primjenom BPMH. U BPMH je utvrđeno ukupno 184 svih propisanih PNL-ova. Dakle, 25,2% ($n_{\text{PNL}}=184$; $n_{\text{BPMH}}=730$) svih propisanih lijekova u BPMH bili su potencijalno neprikladni. Iz navedenog se može zaljučiti da je učestalost propisivanja PNL-ova kod osoba starije životne dobi s oštećenom bubrežnom funkcijom vrlo visoka. Prevalencija potencijalno neprikladnog propisivanja lijekova dobivena ovim istraživanjem veća je od prevalencije PNL-ova u izvanbolničkom okruženju u Hrvatskoj i drugim europskim zemljama (60-62, 64, 66). Rezultati velikog farmakoepidemiološkog istraživanja potencijalno neprikladnog propisivanja provedenog 2014. godine u Primorsko-goranskoj županiji pokazali su da 62,4% izvanbolničkih pacijenata starijih od 65 godina primjenjuje najmanje jedan lijek nepovoljnog omjera koristi i rizika. Svaki deseti propisani lijek bio je potencijalno neprikladan (66).

Utvrđena prevalencija veća je i od rezultata dobivenih u istraživanjima provedenim u bolničkom okruženju s obzirom da je naša studija obuhvatila posebno rizičnu skupinu pacijenata, starije hospitalizirane pacijente s oštećenom bubrežnom funkcijom kod kojih je u izrazito visokom postotku prisutna prekomjerna politerapija (51, 67, 127).

Statističkom analizom utvrđena je čvrsta povezanost između broja primjenjenih lijekova i potencijalno neprikladnog propisivanja lijekova (koeficijent korelacije 0,459, $p < 0,001$).

Pantoprazol je bio najčešće propisan PNL. Ovo se podudara s trendom porasta učestalosti propisivanja i duljine primjene inhibitora protonske pumpe (IPP), vjerojatno zbog brojnih indikacija u kojima se primjenjuju, gastroprotektivnog djelovanja, ali i zbog čestog neracionalnog propisivanja (128, 129). Potencijalni štetni učinci IPP-ova su miopatija, respiratorne infekcije, tubulointersticijski nefritis, Clostridium difficile kolitis, deficit vitamina i željeza, polipi na želucu, te prijelomi povezani s osteoporozom (130, 131). Negativni učinci IPP-ova su češći kod starijih bolesnika s KBB nego kod osoba bez ovog komorbiditeta (125). Stoga, zbog mogućeg dodatnog pogoršanja postojeće bolesti posebnu pozornost treba usmjeriti na kronične bubrežne bolesnike starije životne dobi, kao što su ispitanici obuhvaćeni ovim istraživanjem. IPP-ovi su uz oralne hipoglikemike i statine istaknuti kao jedan od specifičnih ciljeva za optimizaciju farmakoterapije i depreskripciju u starijih osoba s KBB-om čiju primjenu treba redovito evaluirati (125).

Sljedeći najčešće propisivan PNL bio je tramadol. Kod starijih osoba je povećan rizik pojave neželjenih štetnih događaja tramadola. Najčešće su nuspojave SŽS kao što su konfuzija, vrtoglavica i mučnina. Prema EU(7)-PIM kriterijima tramadol je kontraindicirano propisivati osobama s bubrežnim zatajenjem, a kod starijih od 75 godina dnevna doza ne bi smjela prijeći 300mg. Kad god je moguće, tramadol bi se trebao zamijeniti drugim neopioidnim lijekovima

ili opioidima s manje neželjenih učinaka. Na trećem mjestu najpropisivanijih PNL-ova bio je alprazolam. Glavni razlog neprikladnog propisivanja benzodiazepina kod starijih prema EU(7)-PIM kriterijima jest zbog povećanog rizika pada i prijeloma kuka, psihijatrijskih i kognitivnih poremećaja i depresije (57). Benzodiazepini su najčešće propisivani PNL-ovi i u drugim istraživanjima (63, 67, 117, 132).

5.2.3 Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova

Utvrđena je visoka učestalost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova (C, D i X) u ispitivanoj skupini pacijenata. Uvidom u BPMH 98,5% ispitanika imalo je najmanje jednu potencijalno klinički značajnu interakciju. Istraživanje iz 2021. godine pokazalo je također visoku zastupljenost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova kod hospitaliziranih pacijenata starijih od 60 godina, koja je iznosila između 80,5% i 90,5% (77). Nedavno istraživanje provedeno u Hrvatskoj pronašlo je najmanje jednu potencijalno klinički značajnu interakciju u BPMH kod 90,6% ispitanika starije životne dobi (127).

U ovom istraživanju, evaluacijom BPMH je utvrđeno da je 62,7% ispitanika imalo najmanje jednu interakciju koja je zahtijevala prilagodbu terapije, dok je 20,9% ispitanika imalo najmanje jednu kombinaciju lijekova čija je primjena bila kontraindicirana.

Najčešća interakcija X stupnja kliničke značajnosti u BPMH bila je između ipratropijevog bromida i tiotropijevog bromida. Ovi lijekovi su antikolinergici, stoga je ishod ove interakcije povećanje antikolinergičkog učinka. Starije osobe su posebno osjetljive na antikolinergičke nuspojave ipratropija i tiotropija.

Najzastupljenije potencijalno klinički značajne D interakcije u BPMH bile su između eplerenona i kalijevih soli (citrat, bikarbonat), oksazepam i tramadola, te alprazolama i zolpidema s istim udjelom. Kod istovremene primjene diuretika koji štede kalij i

nadomjestaka kalija povećan je rizik od hiperkalemije dok je kod primjene kombinacija oksazepam i tramadola te alprazolama i zolpidema dodatno povećan depresivni učinak svakog pojedinačnog lijeka na SŽS.

Najčešća identificirana potencijalno klinički značajna C interakcija bila je između furosemid i bisoprolola. Furosemid je diuretik visokog praga koji pojačava hipotenzivni učinak bisoprolola. Iduća najzastupljenija potencijalna interakcija bila je između perindopрила i indapamida. Ova interakcija zahtijeva posebnu pažnju jer tiazidni diuretik indapamid povećava nefrotoksičnost ACE inhibitora, a svi ispitanici uključeni u ovo istraživanje imaju već oslabljenu bubrežnu funkciju. Jedan od najčešćih interaktanata potencijalnih C interakcija bila je acetilsalicilna kiselina kojoj treba pristupiti s oprezom jer može dodatno narušiti već oštećenu bubrežnu funkciju. Značajna i često zastupljena je bila i interakcija furosemid s ACEI i valsartanom. Furosemid pojačava nefrotoksičnost ACEI i valsartana.

5.3 Ograničenja istraživanja

Ovo istraživanje je provedeno na relativno maloj skupini ispitanika (n=67), u jednoj bolnici, na jednom odjelu. Istraživanje je uključilo specifičnu skupinu pacijenata starije životne dobi s oštećenom bubrežnom funkcijom, dok su beskontaktni bolesnici s težim akutnim ili kroničnim oboljenjima unaprijed isključeni. Stoga i rezultate treba tumačiti imajući u vidu ove karakteristike.

Evaluacija farmakoterapijskih problema prilika je za poboljšanje terapije kroz depreskripciju i prilagodbu rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju, neprikladno propisanih lijekova s obzirom na stariju životnu dob, i sprječavanje pojave interakcija, a posljedično i povećanje sigurnosti bolesnika.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su izrada BPMH, te analiza farmakoterapije i bubrežne funkcije pri prijemu u bolnicu značajni za utvrđivanje brojnih terapijskih problema te optimizaciju terapije.

Uzimanje i evaluacija BPMH-a od strane kliničkog farmaceuta prilikom prijema u bolnicu trebalo bi postati standard zdravstvene skrbi u cilju sprječavanja farmakoterapijskih problema kod transfera i povećanja sigurnosti pacijenata. Pravovremeno uzimanjem BPMH odmah na prijemu u bolnicu preduvjet je za povećanje sigurnosti pacijenta tijekom hospitalizacije.

6. Zaključak

Ovo istraživanje provedeno među hospitaliziranim bolesnicima starije životne dobi s oštećenom bubrežnom funkcijom analiziralo je farmakoterapijske probleme primjenom BPMH kod prijema u bolnicu. Utvrđena je vrlo visoka prevalencija rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju i ostalih farmakoterapijskih problema kao što su politerapija, PNL-ovi i potencijalno klinički značajne interakcije lijekova u ispitivanoj skupini starijih pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom. Pozitivna korelacija između terapijskih problema upućuje da je njihovo istovremeno pojavljivanje često. Također je utvrđena visoka pojavnost neprilagođenih doza rizičnih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju kod bolesnika u različitim stadijima bubrežnog oštećenja čime se povećava rizik nastanka nuspojava i toksičnosti lijekova.

Buduća istraživanja bi se trebala usmjeriti na razvoj intervencija za rješavanje farmakoterapijskih problema u starijih bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Također bi se trebale razvijati smjernice za primjenu lijekova u ovoj specifičnoj skupini bolesnika, što bi dodatno doprinijelo optimizaciji farmakoterapije.

Klinički farmaceut bi trebao imati ključnu ulogu u uzimanju BPMH, njenoj evaluaciji i utvrđivanju farmakoterapijskih problema te u nadzoru farmakoterapije prilikom transfera skrbi. Buduća istraživanja trebaju koristiti ovakve predloške za razvoj intervencija kliničkog farmaceuta pri transferu skrbi jer različiti programi i alati za utvrđivanje farmakoterapijskih problema ne mogu zamijeniti stručnu procjenu kliničkog farmaceuta.

Literatura

1. World Health Organisation. Ageing and health. [Internet]. 2018 [Pristupljeno 10.12.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
2. Eurostat. Population structure and aging. Eurostat. [Internet]. 2022 [Pristupljeno 10.12.2022.]. Dostupno na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing.
3. Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Medicina flumensis*. 2011;47(1):15–28.
4. Eurostat: Population structure and aging. Eurostat. [Internet]. 2022 [Pristupljeno 11.12.2022.]. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/cache/digpub/ageing/>
5. Republika Hrvatska: Državni zavod za statistiku. [Internet]. 2022 [Pristupljeno 15.12.2022.]. Dostupno na: <https://dzs.gov.hr/vijesti/objavljeni-konacni-rezultati-popisa-2021/1270>
6. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43.
7. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):E1–E25.
8. Corsonello A, Pedone C, Antonelli Incalzi R. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Curr Med Chem*. 2010;17(6):571–584.
9. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older

- patients during hospitalization: are they predictable? *Age Ageing*. 2012;41(6):771-6.
10. Bethi Y, Shewade DG, Dutta TK, Gitanjali B. Prevalence and predictors of potential drug–drug interactions in patients of internal medicine wards of a tertiary care hospital in India. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25:317-321.
 11. Bauer M, Karch R, Abraham A et al. Decreased blood-brain barrier P-glycoprotein function with aging. *BMC Pharmacol*. 2008;8(Suppl 1):A48.
 12. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14.
 13. Caligiuri MP, Lacro JP, Jeste DV. Incidence and predictors of drug-induced parkinsonism in older psychiatric patients treated with very low doses of neuroleptics. *J. Clin. Psychopharmacol*. 1999;19:322-8.
 14. Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1987;107:169-73.
 15. Caamano F, Pedone C, Zuccala G, Carbonin P. Sociodemographic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2005;40:45-52.
 16. 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(24):2867-78.
 17. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-

- 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-171.
18. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10159):2052-2090.
 19. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11.
 20. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
 21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl*. 2013;3:1-150.
 22. Trinkley KE, Nikels SM, Page RL 2nd, Joy MS. Automating and estimating glomerular filtration rate for dosing medications and staging chronic kidney disease. *Int J Gen Med*. 2014;7:211-218.
 23. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:1122-1137.
 24. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem*. 2009;46:205-17.
 25. Levey AS, Eckfeldt JH. Using Glomerular Filtration Rate Estimating Equations: Clinical and Laboratory Considerations. Editorial. *Clin Chem*. 2015;61(10):1226-9.

26. EMA. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal product in patients with decreased renal function. [Pristupljeno 21.12.2022.] Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function-scientific>
27. FDA. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function-study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. [Pristupljeno: 21.12.2022.] Dostupno na: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-renal-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and>
28. Radišić-Biljak V, Honović L, Matica J, Krešić B, Šimić Vojak S. Uloga laboratorijske dijagnostike u otkrivanju i klasifikaciji kronične bubrežne bolesti: nacionalne preporuke. Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM). 2017.
29. Erratum: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update. Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(3):e1.
30. Chew-Harris J, Florkowski C, Elmslie J, Livesey J, Endre Z, George P. Lean mass and age are strong determinants of glomerular filtration rate in healthy men. Abstract. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:S1090.
31. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:221-24.

32. Olyaei AJ, Foster TA, i Lerma EV Drug dosing in chronic kidney disease. U Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ i sur. Oxford Textbook of Clinical Nephrology New York: Oxford University Press 4. izdanje. 2016:2878-2885.
33. Roux-Marson C, Baranski JB, Fafin C, et al. Medication burden and inappropriate prescription risk among elderly with advanced chronic kidney disease. BMC Geriatr. 2020;20(1):87.
34. Marinović I. Utvrđivanje terapijskih problema primjenom "najbolje moguće medikacijske povijesti" u starijih pacijenata kod prijema u bolnicu [Završni specijalistički]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2022 [pristupljeno 08.01.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:399524>
35. Khanal A, Castelino RL, Peterson GM, Jose MD. Dose adjustment guidelines for medications in patients with renal impairment: how consistent are drug information sources? Intern Med J. 2014;44(1):77-85.
36. Salgado TM, Arguello B, Martinez-Martine F, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(11):1973-9.
37. Halilovic J, Dager W. Acute Kidney Injury. u DiPiro i sur., Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10. izdanje. McGraw-Hill Education, 2017. Dostupno na: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1861>
38. Battistella M i Matzke GR, Drug Therapy Individualization for Patients with Chronic Kidney Disease u Disease u DiPiro i sur., Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10. izdanje. McGraw-Hill Education. 2017. Dostupno na: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1861>

39. Pereira KG, Peres MA, Iop D et al. Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2017;20(2):335–344.
40. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620933741.
41. Chang F, O'Hare AM, Miao Y, Steinman MA. Use of Renally inappropriate medications in older veterans: a National Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2290–7.
42. Cojutti P, Arnoldo L, Cattani G, Brusaferrò S, Pea F. Polytherapy and the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) among elderly and very elderly patients in three different settings (hospital, community, long-term care facilities) of the Friuli Venezia Giulia region, Italy: are the very elderly at higher risk of PIPs? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Sep;25(9):1070-8.
43. Secora A, Alexander GC, Ballew SH, Coresh J, Grams ME. Kidney function, polypharmacy, and potentially inappropriate medication use in a community-based cohort of older adults. *Drugs & Aging*. 20;35(8):735–750.
44. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-16.
45. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:289–98.
46. Midão L, Giardini A, Menditto E, et al. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr* 2018;78: 213–220.

47. HALMED. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. godini. [Internet]. [Pristupljeno 20.12.2022.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2021/>
48. Chutka DS, Evans JM, Fleming KC, Mikkelsen KG. Drug Prescribing for Elderly Patients. *Symposium on geriatrics-part I*. 1995;70(7):685-693.
49. Marusic S, Bacic Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(9):1717-24.
50. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, et al. Deprescribing in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(20):2584-95.
51. Perpétuo C, Plácido AI, Rodrigues D, et al. Prescription of potentially inappropriate medication in older inpatients of an internal medicine ward: Concordance and overlap among the EU(7)-PIM List and Beers and STOPP Criteria. *Front Pharmacol*. 2021;12:676020.
52. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370:173–84.
53. Elliot RA, Stehlik P. Identifying Inappropriate Prescribing for Older People. *JPPR*. 2013;43:312-9.
54. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1825-32.

55. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94.
56. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing.* 2015;44:213–8.
57. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(7):861-75.
58. Herjavec Garafolić E. Pregled potencijalno neprikladnog propisivanja lijekova osobama starije životne dobi u Domu zdravlja Zagreb-Centar: usporedba Beersovih kriterija, Stopp kriterija i EU (7)-PIM liste [Završni specijalistički]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2021 [pristupljeno 22.12.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:178743>
59. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate Prescribing Criteria, Detection and Prevention. *Drugs Aging.* 2012;29(6):437-52.
60. Sönnnerstam E, Sjölander M, Gustafsson M. An Evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):735-42.
61. Wamil N, Mattsson S, Gustafsson M. Assessment of potentially inappropriate medications using the EU(7)-PIM list and the Swedish quality indicators. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(4):903-12.

62. Monteiro C, Canário C, Ribeiro MÂ, Duarte AP, Alves G. Medication Evaluation in Portuguese Elderly Patients According to Beers, STOPP/START Criteria and EU(7)-PIM List - An Exploratory Study. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:795-802.
63. Grina D, Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list – a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):195–200.
64. Krulichová IS, Selke GW, Thürmann PA. Trends and patterns in EU(7)-PIM prescribing to elderly patients in Germany. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(10):1553-1561.
65. Wauters M, Elseviers M, Azermai M, Vander Stichele R. Availability and actual use in the Belgian market of potentially inappropriate medications (PIMs) from the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):243–5.
66. Popović B, Quadranti NR, Matanović SM. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):737-44.
67. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A, Lukić S, Marić P, Marinović I, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM List, STOPP Version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(8):991-44.
68. Coen van Hasselt JG, Iyengar R. Systems Pharmacology: Defining the Interactions of Drug Combinations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan 6;59:21-40.
69. Palleria C, Di Paolo A, Giorè C, et al. Pharmacokinetic drug–drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*. 2013;18(7):601–10.

70. Mallet L, Spinewine A, Huand A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*. 2007;370(9582):185–191.
71. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(2):133-143.
72. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug–drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(1):15–27. 31.
73. Bacic Vrca V, Becirević-Lacan M, Bozikov V, Birus M. Prescribing medication errors in hospitalised patients: A prospective study. *Acta Pharm*. 2005;55(2):157–167.
74. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-1196.
75. Létinier L, Cossin S, Mansiaux Y, et al. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital Drug Dispensings in France: Results From the DRUG-Drug Interaction Prevalence Study. *Front Pharmacol*. 2019;10:265.
76. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, et al.. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:641–51.
77. Mello de Oliveira L, Diel JAC, Nunes A, Dal Pizzol TS. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm*. 2021 Jan;28(1):4-9.
78. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016;5:257-63.

79. Yeh ML, Chang YJ, Wang PY, Li YC, Hsu CY. Physicians' responses to computerized drug-drug interaction alerts for outpatients. *Comput Methods Programs Biomed.* 2013;111:17-25.
80. Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf.* 1993;9:51-9.
81. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: Benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care.* 2002;40:1161-71.
82. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *PharmWorld Sci.* 2008;30:367-74.
83. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61:380-5.
84. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:131-42.
85. Hadjibabaie M, Badri S, Ataei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug-drug interactions at a referral hematology-oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71(6):1619-27.
86. Lexi-Interact. Lexicomp. [Internet]. Hudson, OH: Wolters Kluwer Health; 2022 [Pristupljeno 29.12.2022]. Dostupno na: <http://online.lexi.com>.
87. Breuker C, Macioce V, Mura T, et al. Medication errors at hospital admission and discharge: risk factors and impact of medication reconciliation process to improve healthcare. *J Patient Saf.* 2021;17(7):e645-e652.
88. Brennan TA. The Institute of Medicine report on medical errors—could it do harm? *N Engl Jmed.* 2000;342:1123–1125.

89. Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(2):122–6.
90. Rozich J, Resar R. Medication safety: one organization's approach to the challenge. *J Clin Outcomes Manage*. 2001;8:27–34.
91. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, Kieny MP, Donaldson JL. The third global patient safety challenge: tackling medication-related. *Bull World Health Organ*, 2017;95(8):546-6A.
92. World Health Organization (WHO): Patient safety solutions. Patient safety solutions-preamble May 2007. [Pristupljeno 26.12.2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety/research/patient-safety-solutions>
93. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med*. 2005;165:424–9.
94. Gleason KM, Groszek JM, Sullivan C, et al. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:1689–95.
95. Lessard S, DeYoung J, Vazzana N. Medication discrepancies affecting senior patients at hospital admission. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63:740–3.
96. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41:128–144.
97. Institute for Healthcare Improvement. Accuracy at every step: the challenge of medication reconciliation. [Internet]. 2006 [Pristupljeno 08.12.2022.]. Dostupno na:

<http://www.ihl.org/IHI/Topics/PatientSafety/MedicationSystems/ImprovementStories/AccuracyatEveryStep.html>.

98. The Joint Commission. The Joint Commission Accreditation Program: Hospital National Patient Safety Goals. [Internet]. 2011 [Pristupljeno 08,12.2022.]. Dostupno na: <http://www.jointcommission.org>.
99. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):894-900.
100. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2012;172(14):1057-69.
101. Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158 (5 Pt 2):397-403.
102. Delgado Sa´nchez O, Jim´enez LA, Fabia´ AS, et al. Conciliation in medication [Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:343–8.
103. Green CF, Burgul K, Armstrong DJ. A study of the use of medicine lists in medicines reconciliation: please remember this, a list is just a list. *Int J Pharm Pract*. 2010;18:116–121.
104. Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [Internet]. 2015 [Pristupljeno 07.12.2022.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng5>.

105. Beers MH, Munekata M, Storrie M. The accuracy of medication histories in the hospital medical records of elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38:1183-1187.
106. Nester TM, Hale LS. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(22):2221–5.
107. Reeder TA, Mutnick A. Pharmacist-versus physician-obtained medication histories. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(9):857–60.
108. Mergenhagen KA, Blum SS, Kugler A, Livote EE, Nebeker JR, Ott MC, et al. Pharmacist- versus physician-initiated admission medication reconciliation: impact on adverse drug events. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(4):242–50.
109. Mongaret C, Quillet P, Vo TH, Aubert L, Fourgeaud M, Michelet-Huot E, et al. Predictive factors for clinically significant pharmacist interventions at hospital admission. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(9):e9865.
110. Marriott JL, Nation RL, Roller L, Costelloe M, Galbraith K, Stewart P, et al. Pharmacy education in the context of Australian practice. *Am J Pharm Educ.* 2008;72(6):131.
111. Sosabowski MH, Gard PR. Pharmacy education in the United Kingdom. *Am J Pharm Educ.* 2008;72(6):130.
112. Hellström LM, Bondesson A, Höglund P, Eriksson T. Errors in medication history at hospital admission: prevalence and predicting factors. *BMC Clin Pharmacol.* 2012;12:9.
113. Ensing HT, Stuijt CC, van den Bemt BJ, et al. Identifying the optimal role for pharmacists in care transitions: a systematic review. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(8):614-36.

114. WHO High 5s Protocol on Medication Reconciliation and Implementation Guide. [Internet]. 2014 [Pristupljeno 15.12.2022.]. Dostupno na: <http://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/en/>.
115. Zhang X, Zhou S, Pan K, Li X, Zhao X, Zhou Y, et al. Potentially inappropriate medications in hospitalized older patients: a cross-sectional study using the Beers 2015 criteria versus the 2012 criteria. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1697-703.
116. Bikbov B, Perico N, Remuzzi G, on behalf of the GBD Genitourinary Diseases Expert Group. Disparities in Chronic Kidney Disease Prevalence among Males and Females in 195 Countries: Analysis of the Global Burden of Disease 2016 Study. *Nephron*. 2018;139(4):313–318.
117. Carrero, JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):151–164.
118. Castelino RL, Saunder T, Kitsos A, et al. Quality use of medicines in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):216.
119. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med J*. 2013;89(1051):247-50.
120. Tesfaye WH, Castelino RL, Wimmer BC, Zaidi STR. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *Int J Clin Pract*. 2017;71(7):10.
121. Arcoraci V, Barbieri MA, Rottura M, et al. Kidney disease management in the hospital settings: A focus on inappropriate drug prescriptions in older patients. *Front. Pharmacol*. 2021;12:749711.

122. Papic I, Bacic Vrca V, Marinovic I, Samardzic I, Galesic K. Clinical pharmacist interventions in hospitalised patients with renal impairment. 23rd EAHP Congress, Gothenburg 2018. Abstract book pp A144.
123. Marinović I, Samardžić I, Bačić Vrca V. Oštećenje bubrežne funkcije i terapijski problemi u starijih osoba u transferu zdravstvene skrbi, 3. Hrvatski kongres kliničke farmacije: Klinička farmacija u sustavu zdravstva: mogućnosti i izazovi, Knjiga sažetaka. 146-147.
124. Papaioannou A, Clarke JA, Campbell G, Bedard M. Assessment of adherence to renal dosing guidelines in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1470-3.
125. Triantafylidis LK, Hawley CE, Perry LP, Paik JM. The Role of Deprescribing in Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Drugs Aging*. 2018;35(11):973-984.
126. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1998-2010. *J Gerontology A Biol Med Sci*. 2015;70(8):989–95.
127. Marinović I, Samardžić I, Falamić S, Bačić Vrca V. Pharmacotherapy Problems in Best Possible Medication History of Hospital Admission in the Elderly. *Pharmacy*. 2022;10(5):136.
128. Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1085-6.
129. HALMED. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2016. do 2020. [Internet]. [Pristupljeno 29.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2016-2020.pdf>

130. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(6):448-57.
131. Janett S, Camozzi P, Peeters GG, et al. Hypomagnesemia induced by longterm treatment with proton-pump inhibitors. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:951768.
132. Stojanović M, Vuković M, Jovanović M, Dimitrijević S, Radenković M. Potentially inappropriate medications in nursing home residents: a comparison of two approaches. *Eval Health Prof.* 2021;44(2):180-5.

Popis oznaka, kratica i simbola

ACEI - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

AV - atrioventrikularni

ATK - Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova

BMI - engl. *Body mass index*, indeks tjelesne mase

BPMH - engl. *Best possible medication history*, Najbolja moguća medikacijska povijest

CKD-EPI - engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

DDD - Definirana dnevna doza

eGFR – engl. *estimated glomerular filtration rate*, procijenjena brzina glomerularne filtracije

EU(7)-PIM - engl. *The European Union Potentially Inappropriate Medications*

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HMG-CoA, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A

HTZ - hidroklorotiazid

IQR – engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon

IPET - engl. *Improved prescribing in the Elderly Tool*, Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih osoba

IPP - inhibitori protonske pumpe

KDIGO – engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

MDRD - engl. *Modification of Diet in Renal Disease*

NORGEPR - engl. *Norwegian General Practice*

NSAR - nesteroidni protuupalni lijekovi

OTC – engl. *over-the-counter*

PIP – engl. *potentially inappropriate prescribing*

PNL - potencijalno neprikladni lijek

RIM – engl. *renal inappropriate medicatio*, neprikladni lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju

RRD – engl. *renal risk drugs*, rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju

SAD - Sjedinjene Američke Države

SmPC - engl. *Summary of Product Characteristics*, sažetak opisa svojstava lijeka

STOPP/START - engl. *Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*

SŽS – središnji živčani sustav

Životopis

Mirjana Erić Popović rođena je 19. svibnja 1990. godine u Osijeku, Republika Hrvatska. Osnovnu školu završila je u Markušici, a Opću gimnaziju u Osijeku. Godine 2010. upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Novom Sadu - smjer Farmacija, koji završava u siječnju 2016., te stječe zvanje magistra farmacije. Iste godine zapošljava se u Ljekarnama Joukhadar u Vukovaru gdje obavlja pripravnički staž i nastavlja raditi naredne 3 godine. Od 2019. do danas zaposlena je u Bolničkoj ljekarni Nacionalne memorijalne bolnice „Dr. Juraj Njavro“ Vukovar. Član je Hrvatske ljekarničke komore.