

# Mogućnost depreskripcije kod hospitaliziranih pacijenata starije životne dobi s kroničnom bubrežnom bolešću

---

Špiko, Marin

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:416549>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



Marin Špiko

**Mogućnost depreskripcije kod hospitaliziranih  
pacijenata starije životne dobi s kroničnom  
bubrežnom bolešću**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

*Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u KB Dubrava i Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom dr.sc. Ivane Marinović i suvoditeljstvom dr. sc. Ivane Samardžić.*

*Veoma sam zahvalan svima koji su na bilo koji način pridonijeli nastanku ovog diplomskog rada.*

*Prije svega, želim zahvaliti svojoj obitelji koja mi je pružala neizmjernu podršku i ljubav tijekom cijelog mog obrazovanja. Vaša vjera u mene, potpora i razumijevanje bili su ključni za ostvarenje ovog cilja.*

*Posebno hvala mojim prijateljima, koji su bili uz mene kroz sve izazove i uspjehe te mi učinili ovaj put lakšim i ugodnijim.*

*Zahvaljujem se i svojim mentoricama doc. dr. sc. Ivani Marinović i doc. dr. sc. Ivani Samardžić. Njihova su stručnost, strpljenje i podrška bili od neprocjenjive vrijednosti. Vaše smjernice i savjeti usmjerili su me na pravi put i omogućili mi da ovaj rad privedem kraju. Hvala vam na vašem vremenu, trudu i povjerenju.*

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1.    Kronična bubrežna bolest .....	1
1.1.1.    Druge bolesti povezane s kroničnom bubrežnom bolesti i komplikacije .....	3
1.2.    Starija životna dob i primjena lijekova .....	4
1.3.    Politerapija.....	5
1.4.    Depreskripcija i kronična bubrežna bolest .....	6
1.5.    Potencijalno neprikladni lijekovi .....	7
1.6.    Rizični lijekovi s obzirom na oštećenje bubrežne funkcije .....	8
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	11
3. ISPITANICI I METODE.....	12
3.1.    Sudionici ispitivanja.....	12
3.1.1.    Kriteriji uključivanja i isključivanja.....	12
3.2.    Prikupljanje podataka.....	12
3.3.    Obrada prikupljenih podataka.....	12
3.3.1.    Analiza politerapije .....	13
3.3.2.    Analiza potencijalno neprikladnih lijekova .....	13
3.3.3.    Mogućnosti depreskripcije lijekova s obzirom na dozu ili kontraindikaciju ....	13
3.4.    Statistička analiza.....	13
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA .....	14
4.1.    Demografski i klinički podaci .....	14
4.2.    Politerapija.....	17
4.3.    EU(7)-PIM.....	21
4.4.    Rizični lijekovi kod kronične bubrežne bolesti .....	22
5. RASPRAVA .....	26
5.1.    Politerapija.....	26
5.2.    Potencijalno neprikladni lijekovi .....	27

5.3. Rizični lijekovi kod kronične bubrežne bolesti .....	27
6. ZAKLJUČAK .....	30
7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA.....	31
8. LITERATURA.....	33
9. SAŽETAK/SUMMARY .....	39
10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD 1	

# 1. UVOD

## 1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) je multifaktorijalna bolest čija je prevalencija u svijetu u stalnom porastu. Neki od vodećih uzroka ovog rastućeg trenda su progresivno starenje stanovništva, rast incidencije šećerne bolesti i arterijske hipertenzije, prekomjerno korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) te izloženost brojnim toksinima u okolišu. U 2017. godini bilo je 697,5 milijuna oboljelih od KBB u svim stadijima ove bolesti, što govori da je globalna prevalencija 9,1 %. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), KBB trenutno se svrstava među deset najčešćih uzroka smrti ([www.who.com](http://www.who.com)). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je oko 35,5 milijuna oboljelih, što govori da više od 1 u 7 odraslih stanovnika pati od ove kronične bolesti (U.S. Department of Health and Human Services, 2023.). Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju procjenjuje da je broj oboljelih od KBB u Hrvatskoj veći od tristo tisuća stanovnika, što je oko 9 % ukupne populacije. Objavljeno je kako je 2019. godine u svijetu od ove bolesti umrlo 1,43 milijuna stanovnika. Ova bolest u najvećoj mjeri pogađa stariju populaciju, a češće obolijevaju žene, određene rasne manjine i osobe koje već pate od određene dijagnoze poput hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2. Veliki broj oboljelih i umrlih od KBB-a pokazuju da bi trebalo nastojati poboljšati zdravstvenu skrb ovim pacijentima, kao i načine za prevenciju pogoršanja njihovih stanja, a sve u svrhu poboljšanja kvalitete života bolesnika i smanjenja velikih zdravstvenih troškova.

KBB predstavlja stanje karakterizirano progresivnim smanjenjem funkcije bubrega kod kojeg je procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) niža od  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , i to u trajanju od minimalno 3 mjeseca (Vaidya i sur., 2022). Često je u liječenju pacijenata u završnom stadiju KBB-a jedina terapijska opcija dijaliza i transplantacija bubrega. Nadalje, ova bolest je karakteristična po tome da u velikom broju slučajeva nema popratnih simptoma što predstavlja dodatni zdravstveni izazov u liječenju. Čak 9 od 10 bolesnika s KBB uopće ne zna da pati od ove bolesti. Jedna od mogućih posljedica KBB-a je nakupljanje uremijskih toksina. KBB razvija se postepeno te može uzrokovati simptome kao što su umor, zaduha, kognitivne smetnje, smanjeni apetit, suha koža i svrbež, grčenje mišića, nokturija te edemi (National Kidney Foundation, 2020). Brzina glomerularne filtracije je najčešće korištena metoda za procjenu bubrežne funkcije, a opisuje protok filtrirane tekućine kroz nefrone bubrega u jedinici vremena. Mjeri se i izražava kao klirens različitih tvari

koji se filtriraju, a najčešće je to serumski kreatinin (Webster i sur., 2017). Postoje različite formule prema kojima se procjenjuje GFR, a u upotrebi su najzastupljeniji MDRD i CKD-EPI formula kod kojih se uzimaju vrijednosti kreatinina u serumu. Ove formule ne uzimaju u obzir tjelesnu težinu pa nisu vjerodostojne kod pretilih bolesnika. Tada se za izračun uzima Salazarova metoda (Jug, 2021). Vrijednosti kreatinina u krvi vjeran su pokazatelj bubrežne funkcije. Kreatinin je protein koji nastaje kao nusprodukt razgradnje kreatinin-fosfata tijekom mišićne razgradnje. Ključna uloga bubrega je filtriranje i izbacivanje kreatinina putem mokraće, a kada je funkcija bubrega oslabljena, bit će i sporija GFR čime će proporcionalno rasti koncentracija kreatinina u krvi. Zdravstveni djelatnici se u praksi služe KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcome*) klasifikacijom KBB koja je prikazana u Tablici 1. Prema posljednjim smjernicama za dijagnozu KBB-a potrebno je da eGFR bude manji od 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a kao završni stadij bolesti uzima se vrijednost eGFR-a < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Opcije koje imaju bolesnici sa završnim stadijem KBB su dijaliza ili transplatacija bubrega. Prema podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije (HRNBF), najzastupljenija metoda kod bolesnika kojima se nadomješta bubrežna funkcija, NBF incidentnih bolesnika u 2020. godini bila je hemodijaliza (81,9 %), a potom hemodijafiltracija (12 %) i peritonejska dijaliza (6,1 %) (www. <https://www.hdndt.org/registar-nadomjestanja>). Podaci o transplatacijama bubrega nisu dostupni.

**Tablica 1.** Klasifikacija stupnja oštećenja bubrežne funkcije prema KDIGO

Stupanj	Opis	eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
<b>G1</b>	Normalni ili povećani eGFR	≥ 90
<b>G2</b>	Blago snižen eGFR	60 – 89
<b>G3a</b>	Blago do umjereno snižen eGFR	45 – 59
<b>G3b</b>	Umjereno do teško snižen eGFR	30 – 44
<b>G4</b>	Teško snižen eGFR	15 – 29
<b>G5</b>	Završni stupanj	< 15

### 1.1.1. Druge bolesti povezane s kroničnom bubrežnom bolesti i komplikacije

Različite bolesti i stanja koja zahvaćaju bubrege mogu biti posljedica nastanka KBB, pogotovo kada bolest već dugo traje. Šećerna bolest (u 45 % slučajeva) i arterijska hipertenzija (u 30 % slučajeva) dva su uvjerljivo najčešća uzroka razvoja KBB-a (Mihić i sur., 2021). Šećerna bolest dovodi do razvoja dijabetičke nefropatije, stanja u kojemu dolazi do povećanja bubrežnih glomerula i posljedično povećanog propuštanja albumina i drugih proteina u mokraću. S druge strane, loše liječena i nekontrolirana arterijska hipertenzija dovodi do stanja poznatog kao hipertenzivna nefroangioskleroza gdje su oštećene male bubrežne žile i kanalići, glomeruli te izvanstanična bubrežna tekućina što za posljedicu ima progresivno slabljenje bubrežne funkcije. Rjeđi uzroci razvoja KBB su genetski uvjetovane bolesti (npr. medularna cistična bolest, tuberozna skleroza), primarne glomerularne bolesti (npr. IgA nefropatija, membranska nefropatija), sekundarne glomerularne bolesti (npr. autoimune bolesti i bolesti skladištenja), intersticijske bolesti (npr. tubulointersticijski nefritis, nefrokalcinoza, kronični pijelonefritis), bolesti renalnih arterija (npr. ANCA vaskulitis, renovaskularna bolest) te opstruktivne uropatije (Mihić i sur., 2021).

Uz KBB javljaju se i brojne druge komplikacije koje pogađaju različite organske sustave: poremećaji u ravnoteži elektrolita, krvnožilne komplikacije, gastrointestinalne komplikacije, komplikacije vezane uz metabolizam kostiju, poremećaji na koži te hormonske i neurološke komplikacije (Bello i sur., 2017). Komplikacije se obično javljaju u trećem i četvrtom stadiju bolesti. Među najčešćim komplikacijama svakako su poremećaji elektrolita i acidobazne ravnoteže: hipo/hipernatrijemija, hiperkalijemija, hiperfosfatemija, hipokalcijemija te metabolička acidoza koja se javlja kada je  $eGFR < 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Najopasniji poremećaj od navedenih je hiperkalijemija koja može izazivati maligne srčane aritmije, stoga je izrazito važna kontrola kalija, a preporuke su smanjenje unosa kalija (maksimalno 2g/dnevno), ukidanje ili prilagodba doza onih lijekova koji bi mogli pogoršati stanje te primjena diuretika Henleove petlje (Mihić i sur., 2021). Među najučestalijim komplikacijama je i anemija koja se javlja prvenstveno kao posljedica smanjenog izlučivanja eritropoetina, esencijalnog hormona u proizvodnji crvenih krvnih stanica. Liječenje anemije kod bolesnika s KBB zasniva se na primjeni rekombinirajućih eritropoetina (epoetin, darbepoetin), a s liječenjem se kreće kada je serumska koncentracija hemoglobina niža od 90 g/l. Kao najčešća nuspojava ovakve terapije javlja se arterijska hipertenzija, a specijalist donosi odluku hoće li se smanjiti doza primijenjenoga lijeka ili će se pojačati antihipertenzivna terapija. Cilj liječenja je postići



koncentraciju hemoglobina između 100 i 120 g/l. Za vrijeme provođenja terapije nužno je redovito mjerenje krvnog tlaka te praćenje vrijednosti hemoglobina svakih 2 do 4 tjedna. Druge učestale komplikacije koje se mogu razviti u sklopu KBB su hipoalbuminemija, ubrzana ateroskleroza, srčano zatajenje, sekundarni hiperparatireoidizam i bubrežna osteodistrofija (Mihić i sur., 2021).

## **1.2. Starija životna dob i primjena lijekova**

Starenje predstavlja proces u kojemu dolazi do niza promjena na trima temeljnim razinama – molekularnim, staničnim i tkivnim (Amarya i sur., 2018). Neke od promjena koje dolaze sa starošću su povećana apoptoza (programirana stanična smrt), smanjena regulacija mehanizama među stanicama i organima te općenito smanjena homeostaza. Prema definiciji SZO u stariju životnu dob spadaju sve osobe starije od 65 godina. Nadalje, SZO dijeli starost u tri kategorije: raniju, srednju i duboku starost. U raniju starost spadaju osobe između 65 i 74 godina, srednju starost osobe između 75 i 84 godine i, konačno, u duboku starost spadaju svi stariji od 85 godina.

Brojne studije su pokazale kako svjetsko stanovništvo kontinuirano stari, a ovaj trend je posebno izražen u razvijenijim zemljama. Prema podacima istraživanja iz 2022. koje provodi *World Population Prospects* pod okriljem Ujedinjenih Naroda, predviđa se kako će do 2050. godine svaka šesta osoba biti starija od 65 godina (16 % ukupne populacije), dok je u 2022. svaka deseta osoba bila starija od 65 godina (10 % ukupne populacije). Također, pretpostavke su da će do 2050. dvostruko više biti starijih od 65 godina nego djece mlađe od 5 godina. Nadalje, očekuje se da će se broj starijih od 80 godina utrostručiti – od 157 milijuna koliko ih je bilo u 2022. do 459 milijuna u 2050. godini. Republika Hrvatska spada među najstarije zemlje na svijetu, a zanimljiv je podatak da je Hrvatska jedina zemlja na svijetu koja ima više od 20 % mlađeg staračkog stanovništva (osobe između 60 i 74 godina) (Eurostat, 2023). Prema posljednjim podacima iz 2022. godine, prosječna starost ukupnog stanovništva Republike Hrvatske iznosila je 44,3 godine, a udio stanovništva starije životne dobi (> 65 godina) iznosio je visokih 22,6 % (Državni zavod za statistiku, 2022). Zbog uzlaznog trenda demografskog starenja i sve dužeg životnog vijeka stanovništva sve su veće potrebe za specifičnom kliničkom skrbi starijih pacijenata u cilju unaprjeđenja kvalitete života i povećanja sigurnosti pacijenta (Popek i Rodin, 2018).

Kako čovjek godinama stari, tako se počinje suočavati s velikim brojem promjena strukturalne i funkcionalne prirode, a one se javljaju u gotovo svim organskim sustavima. Tako dolazi do smanjenja elastičnosti srca i usklađenosti rada aorte i velikih arterija, što za posljedicu ima povišeni sistolički arterijski tlak, povećani otpor kod eejkcije lijevog ventrikula i istodobnu hipertrofiju lijevog ventrikula uz intersticijalnu plućnu fibrozu. Bubrežna funkcija s godinama slabi, te se procjenjuje da nakon navršene 40. godine života je niža za 10 ml/min za svakih 10 godina (Popović i sur., 2016). Nadalje, smanjeno je lučenje klorovodične kiseline i pepsina u želucu što za posljedicu ima povišeni pH u želučanoj sredini. Niža je aktivnost peristaltike crijeva, a u jetri je smanjen volumen i cirkulacija krvi. Neke od tjelesnih promjena su smanjenje tjelesne težine te propadanje koštano-mišićne mase uz povećanje postotka masnog tkiva. Poznato je kako starenjem i kognitivne funkcije propadaju, a nerijetko se u starijoj životnoj dobi javlja demencija te druge neurološke bolesti (Mangoni i Jackson, 2004).

Iz navedenih razloga, uvelike je izmijenjena farmakokinetika i farmakodinamika lijekova kod osoba starije životne dobi. Promjene uvjetovane starenjem važno je poznavati kod donošenja odluka vezanih uz odabir u propisivanju određenih lijekova i pravilnog doziranja istih lijekova. Farmakokinetika proučava što se događa s lijekom u organizmu nakon njegove primjene i obuhvaća apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju. U fazi distribucije važno je uočiti razliku između hidrofilnih i lipofilnih lijekova. Hidrofilni lijekovi kod starijih imaju manji volumen distribucije što rezultira njihovim povećanim razinama u serumu (npr. gentamicin, digoksin, alkohol, teofilin). Primjena takvih lijekova nosi sa sobom povećani rizik od nuspojava pa je pravilno doziranje od velike važnosti. S druge strane, farmakodinamika proučava učinke koje lijek ima na organizam, a uključuje receptorska vezanja, učinke nakon vezanja i pojedine kemijske interakcije.

### **1.3. Politerapija**

Politerapija predstavlja istovremenu primjenu 5 ili više lijekova. Politerapija je najčešće zastupljena upravo kod osoba starije životne dobi s obzirom da oni u prosjeku boluju od većeg broja bolesti nego mlađa populacija te su u njihovoj anamnezi najčešće prisutne različite kronične bolesti koje za sobom povlače druge prateće bolesti (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Prema istraživanjima Američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for disease control and prevention*, CDC), jedna trećina ukupnog broja pacijenata u dobi između 60 i 70 godina uzima 5 ili više lijekova u svojoj terapiji. Najčešće su to hipolipemici, antihipertenzivi te drugi lijekovi u liječenju kardiovaskularnih bolesti i

antidijabetici. Politerapija povećava rizik od interakcije lijekova i nastanka nuspojava. Često se nuspojave ne prepoznaju kao takve, već ih se tretira kao novu bolest uz posljedično propisivanje dodatnih lijekova. Tako broj lijekova u terapiji bolesnika raste, dolazi do propisivačke kaskade i u konačnici - razvoja polipragmazije (Gurwitz i sur., 2003). Ovaj termin označava neracionalno propisivanje i korištenje lijekova koje dovodi do narušavanja kvalitete života bolesnika, a s druge strane predstavlja i teret zdravstvenom sustavu u smislu porasta troškova liječenja. Politerapija može uzrokovati slabiju adherenciju i prestanak uzimanja lijekova.

Istraživanja su pokazala kako će pacijenti koji koriste 5 lijekova u svojoj terapiji, u prosjeku razviti jedan klinički značajan farmakoterapijski problem. Kako se broj lijekova u terapiji povećava, jasno je da se i rizici njihove primjene povećavaju (Hoel i sur., 2020). Studija provedena u Engleskoj na 5213 sudionika, pokazala je da je rizik od padova kod starijih bolesnika za 21 % veći kod onih koji su uzimali 4 ili više lijekova u terapiji u odnosu na pacijente s manjim brojem lijekova (Dhalwani i sur., 2017). Meta analize koje uključuju 47 različitih studija jasno pokazuju kako i rizik smrtnosti progresivno raste s povećanjem broja propisanih lijekova (Leelakanok, 2017).

#### **1.4. Depreskripcija i kronična bubrežna bolest**

Depreskripcija je planiran i nadziran postupak koji ima za cilj smanjiti dozu ili izostaviti lijekove čija primjena za pacijenta ima veći rizik od koristi. Svrha procesa depreskripcije je smanjiti potencijalni rizik/štetu od neprikladnih ili nepotrebnih lijekova uz istodobno poboljšanje kvalitete života pacijenta (Whittaker i Fink, 2017). Depreskripcija se mora odvijati uz stručan nadzor i kontrolu pacijenta nakon provedenih intervencija. Ovaj sistematizirani postupak je u posljednjem desetljeću zadobio veliku pažnju zdravstvene zajednice kao strategija za rješavanje određenih problema politerapije.

Bilježi se sve veći broj pacijenata s KBB-om. Kod pacijenata s KBB, politerapija je često neizostavna. Bubrežno zatajenje za sobom uglavnom nosi niz drugih komorbiditeta koji se onda liječe zasebno, a to sve vodi u konačnici do propisivanja velikog broja lijekova (Liacos i sur., 2020). Prema istraživanju koje su proveli Whittaker i Fink, (2017) utvrđeno je da je kod 71 pacijenta od 171 ispitivanih (41 %) s KBB-om prisutan barem 1 od 80 potencijalnih lijekova kandidata za depreskripciju. Svi pacijenti su bili stariji od 65 godina te u prosjeku imali više od 10 lijekova u terapiji. Liječnici su prihvatili 59 % predloženih intervencija, što je za posljedicu imalo izostavljanje 40 lijekova u 35 pacijenata. Provedeni protokol se pokazao uspješnim u 78

% slučajeva što je pokazatelj da su ovi lijekovi prikladno i učinkovito izostavljeni, kao da je i potreba za depreskripcijom u bolesnika s KBB-om od iznimne važnosti (Whittaker i Fink, 2017).

Najčešće se postupak depreskripcije provodi kod pacijenata starije životne dobi. Razlog tomu je činjenica da su oni najčešći pacijenti s politerapijom i da su osjetljiviji na primjenu lijekova.

### **1.5. Potencijalno neprikladni lijekovi**

Potencijalno neprikladni lijekovi (PNL) su lijekovi čija bi se primjena trebala ograničiti u starijih osoba zbog visokog rizika od neželjenih štetnih događaja ili zbog nedovoljno dokaza o njihovim koristima kada postoje sigurnije i učinkovitije alternative (Fick i sur., 2003). Za utvrđivanje PNL-ova dostupni su različiti kriteriji. Među njima najčešće korišteni su Beersovi kriteriji. Beersovi kriteriji razvijeni su za tržište SAD-a te ih je često teško primijeniti izvan američkog farmaceutskog tržišta. Za europsko farmaceutsko tržište prikladnija je EU(7)-PIM (engl. *The European Union Potentially Inappropriate Medications*) lista. Objavljena je 2015. godine, a nastala je suradnjom stručnjaka iz 7 država Europe: Estonije, Finske, Francuske, Nizozemske, Njemačke, Španjolske i Švedske. Osim popisa PNL-ova, ova lista nudi savjete o prilagođavanju doze pojedinih lijekova, kao i o mogućim terapijskim alternativama (Renom-Guiteras i sur., 2015). Može poslužiti zdravstvenim radnicima kao svojevrsni vodič prilikom donošenja odluka o liječenju starijih pacijenata. EU(7)-PIM lista zasnovana je na njemačkoj PRISCUS listi PNL razvijenoj 2010. godine, kao i drugim listama PNL razvijenim u SAD-u, Kanadi i Francuskoj. Njezina prednost je u tome što su prilikom razvoja same liste obuhvaćeni gotovo svi lijekovi koje možemo pronaći na tržištima država članica Europske Unije. Tako ranije spomenuta njemačka PRISCUS lista sadrži 83 PNL, od kojih se 12 uopće ne nalazi na tržištu lijekova Francuske, SAD-a i Kanade. S druge strane, na listama potonjih zemalja nalazi se 123 PNL kojih nema na njemačkoj PRISCUS listi, a razlog je taj što ih sedamdeset uopće ne postoji na njemačkom tržištu, dok ostatak nije gotovo nikada u upotrebi (Renom-Guiteras i sur., 2015). To je uvelike otežavalo djelovanje zdravstvenih radnika u ostalim europskim zemljama prilikom korištenja smjernica za liječenje bolesnika starije životne dobi pa se lako može zaključiti od kolike je važnosti upravo bio razvoj EU(7)-PIM liste. Ograničenje ove liste je što ne može biti direktna zamjena za individualan pristup liječenju starijih bolesnika. Kod individualnog pristupa u obzir se moraju uzeti i drugi važni parametri kao što su ciljevi terapije, individualni odgovori na propisanu terapiju te samo stanje pacijenta i njegovi prioriteti. Treba

također istaknuti kako je ovo ograničenje primjenjivo i na prethodno razvijene liste PNL-ova (Piácido i sur., 2022).

Objavljena su mnoga istraživanja koja su koristila EU(7)-PIM listu u utvrđivanju PNL-ova. U 2023. godini provedeno je istraživanje koje je za cilj imalo evaluirati učinkovitost korištenja EU(7)-PIM liste u identificiranju PNL-ova kod bolesnika starije životne dobi. To je ujedno i prvo provedeno istraživanje koje se bavi pitanjem neprikladnog propisivanja lijekova uzimajući smjernice iz EU(7)-PIM liste. U istraživanje je bilo uključeno 255 pacijenata, od kojih su svi bili stariji od 65 godina. Zdravstveni djelatnici su prepisali ukupno 2623 lijekova, a kod čak 61,7 % pacijenata bila je prisutna politerapija (> 5 lijekova dnevno). Među svim ispitanicima, njih 67 % imalo je barem jedan PNL u terapiji prema EU(7)-PIM listi. Ukupno je utvrđeno 173 PNL-ova među sudionicima. Najzastupljeniji su bili lijekovi u liječenju kardiovaskularnih bolesti, a potom antitrombotici i antidijabetici (Milushewa i sur., 2023). Uistinu velik broj identificiranih neprikladnih lijekova među starijim pacijentima pokazuje učinkovitost EU(7)-PIM liste kao korisnog vodiča u upravljanju njihovim terapijama. Jasno je kako postoji potreba da zdravstveni djelatnici, oni koji u konačnici propisuju lijekove, pokažu interes za podizanjem svijesti o problemu pretjeranog propisivanja lijekova i prečeste prisutnosti PNL-ova u terapijama. Zauzimanje takvog stava je ključno jer se trend povećanja udjela starijih osoba u općoj populaciji nastavlja. Zdravstvene organizacije i stručna društva smjernicama trebaju obuhvatiti ovaj aspekt upravljanja farmakoterapijom kod pacijenata starije životne dobi.

## **1.6. Rizični lijekovi s obzirom na oštećenje bubrežne funkcije**

Kod bolesnika s KBB izmijenjena je brzina eliminacije mnogih lijekova što onda često dovodi do ispoljavanja nuspojava koje mogu ozbiljno narušavati njihovu kvalitetu života (Jug, 2021). Stoga je važno što ranije prepoznati i dijagnosticirati ovu bolest, kao i njezin stadij, kako bi se mogle donositi pravilne odluke o propisivanju i prilagođavanju doza pojedinih lijekova. Lijekove čije uzimanje može izazvati oštećenje bubrega ili dodatno pogoršati bubrežnu funkciju smatramo nefrotoksičnim lijekovima. Neki od nefrotoksičnih lijekova, poput NSAIL, spadaju u skupinu onih koji se svakodnevno primjenjuju u široj populaciji. Dakle, od iznimne je važnosti da liječnik obiteljske medicine na vrijeme prepozna faktore koje utječu na pogoršanje ili razvoj bubrežne bolesti (Popović i sur., 2016). Uz spomenute NSAIL-ove, postoji i niz drugih često propisivanih lijekova koji su apsolutno kontraindicirani kod bolesnika u četvrtom i petom stadiju bolesti, npr. metformin, nitrofurantoin, metotreksat, glimepirid, digoksin, dabigatran i

dr. (Jug, 2021). Studija iz 2021. provedena u Švedskoj pokazala je kako je između 17 i 20 % bolesnika s KBB uzimalo barem 1 nefrotoksični lijek u razdoblju od 1 godine. Među najčešćima su bili upravo NSAIL-ovi, a zatim antivirusni lijekovi i imunosupresivi (Bosi i sur., 2021). NSAIL-ovi djeluju kao inhibitori ciklooksigenaze čime sprječavaju sintezu prostaglandina, tvari važne u održavanju normalne bubrežne fiziologije. Uporaba ovih lijekova može dovesti do porasta krvnog tlaka, retencije tjelesne tekućine, poremećaja elektrolita te pojave nefrotskog sindroma. Štetni učinak je pojačan ako se uzimaju zajedno s diureticima, a koliko je primjena ovih lijekova rizična u bolesnika s KBB pokazuje podatak da je čak 1-5 % bubrežnih oštećenja nastalo kao posljedica njihova korištenja (Jug, 2021). Najčešći komorbiditeti kod bolesnika s KBB-om su hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 te je važan odabir ispravnog lijeka u ispravnoj dozi u liječenju navedenih stanja kako neki od lijekova iz ovih skupina mogu također oštećivati bubrežnu funkciju. U liječenju hipertenzije najčešće primjenjivani lijekovi su inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*, ACEI) te blokatori angiotenzin (II) receptora. Angiotenzin II je važna molekula u regulaciji glomerularne filtracije pozitivnim djelovanjem na aferentne i eferentne renalne arteriole. Prije uvođenja ovih lijekova u terapiju bolesnika s KBB, nužno je provođenje dijagnostičkih pretraga (ureja, kreatinin, GFR, elektroliti) (Popović i sur., 2016). U G3 i G4 stadiju potrebno je prilagoditi dozu ACEI sukladno propisanim preporukama. Također, antihipertenzivi često dolaze na tržištu u kombinaciji s diureticima gdje se najsigurnijim za primjenu u bolesnika s KBB pokazao furosemid. Hidroklorotiazid i indapamid gotovo da su neučinkoviti u kasnijim stadijima, a potreban je poseban oprez i kod primjene eplerenona i spironolaktona (Jug, 2021). S druge strane, najčešće primjenjivan lijek u liječenju šećerne bolesti tipa 2 je metformin koji se većinom izlučuje bubrežima. Kada je oštećena bubrežna funkcija, proporcionalno klirensu kreatinina smanjen je i bubrežni klirens što dovodi do produljenja vremena poluživota i povišenih razina metformina u krvnoj plazmi. Česta posljedica su nuspojave poput gastrointestinalnih smetnji i kožnih osipa, ali može doći i do po život opasne metaboličke laktacidoze. Primjena metformina kontraindicirana je kod eGFR-a manjeg od 30 ml/min. Oprez je potreban i kod propisivanja antimikrobne terapije. Već kod eGFR manjeg od 60 ml/min određeni antimikrobni lijekovi zahtijevaju prilagodbu doziranja. Određeni antimikrobni lijekovi u oslabljenoj bubrežnoj funkciji mogu biti i kontraindicirani. Primjerice, nitrofurantoin je kontraindiciran kod oštećene bubrežne funkcije vrijednosti eGFR-a manjeg od 45 ml/min. Antimikrobni lijekovi mogu biti nefrotoksični. Procjenjuje se da se nefrotoksičnost aminoglikozida može javiti u 10–25 % slučajeva, stoga je nužno praćenje i pravilno doziranje ovih lijekova. Druge skupine lijekova koje su također potencijalno nefrotoksične, su primjerice

antitumorski lijekovi i imunosupresivi, radiološki kontrasti te određeni bezreceptni lijekovi (Popović i sur., 2016).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

KBB je značajan globalni javnozdravstveni problem te predstavlja jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu. Prevalencija KBB-a u stalnom je porastu, a pokazalo se kako je zastupljenija među starijim stanovništvom. Osobe starije životne dobi s KBB-om u svojoj farmakoterapiji često zahtijevaju primjenu velikog broja lijekova. Procesi starenja i oštećenja bubrežne funkcije imaju velik utjecaj na promjenu farmakokinetike i farmakodinamike lijekova, što ima za posljedicu veću učestalost nuspojava lijekova u starijih osoba s KBB-om. Depreskripcija je sastavni dio dobre propisivačke prakse i važna metoda u optimizaciji farmakoterapije.

Ovaj diplomski rad je za cilj imao analizirati farmakoterapiju ispitanih sudionika starijih od 65 godina oboljelih od KBB primjenom najbolje moguće medikacijske povijesti (NMMP) te utvrditi PNL-ove i neprikladne lijekove s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Dobiveni rezultati istraživanja mogu dati uvid u mogućnosti depreskripcije lijekova u pacijenata starije životne dobi s KBB, a sve u cilju osiguranja što učinkovitije i sigurnije zdravstvene skrbi.



### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Sudionici ispitivanja**

U provedenom istraživanju uključeno je 26 bolesnika starijih od 65 godina s KBB-om u anamnezi koji su u razdoblju između listopada 2023. godine i veljače 2024. godine zaprimljeni u Kliničku bolnicu Dubrava na Odjelu za nefrologiju. Svi sudionici su prije provođenja ispitivanja potpisali informirani pristanak za sudjelovanje.

##### **3.1.1. Kriteriji uključivanja i isključivanja**

U istraživanje su uključeni svi bolesnici stariji od 65 godina zaprimljeni na Odjel za nefrologiju KB Dubrave koji boluju od KBB.

Iz istraživanja su isključeni svi pacijenti kod kojih zbog kliničkog stanja nije bilo moguće prikupiti najbolju moguću medikacijsku povijest.

#### **3.2. Prikupljanje podataka**

Podaci za svakog pojedinog ispitanika prikupljali su se pomoću obrasca najbolje moguće medikacijske povijesti (NMMP) 24 sata unutar prijema bolesnika u KB Dubrava. Analiza svih rezultata temeljena je upravo na podacima iz ovih obrazaca. NMMP sadrži opće podatke o pacijentu (ime i prezime, spol, dob, tjelesna težina, obrazovanje), razlog prijema u bolnicu, druge bolesti u anamnezi, pacijentove životne navike, izvore podataka te listu receptnih i bezreceptnih lijekova koje je pacijent koristio prije prijema u bolnicu s pridruženim dozama i načinom uzimanja. Za mogućnost depreskripcije razmatrani su samo lijekovi koji imaju status receptnog lijeka.

#### **3.3. Obrada prikupljenih podataka**

Prikupljeni podaci pomoću NMMP koristili su se za analizu politerapije, zastupljenosti PNL-ova vodeći se EU(7)-PIM smjernicama te rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije.

### **3.3.1. Analiza politerapije**

Politerapija za svakog sudionika utvrđena je obradom podataka dobivenih pomoću obrazaca NMMP, a prema broju lijekova u terapiji uzimanje lijekova je razvrstano u tri kategorije: korištenje manjeg broja lijekova (< 5 lijekova), politerapija (između 5 i 10 lijekova) te prekomjerna politerapija (> 10 lijekova).

### **3.3.2. Analiza potencijalno neprikladnih lijekova**

Prisutnost pojedinih PNL-ova u terapiji utvrđena je primjenom EU(7)-PIM liste. Utvrđeni su najčešće prisutni PNL-ovi, kao i njihova zastupljenost prema ATK klasifikaciji.

### **3.3.3. Mogućnosti depreskripcije lijekova s obzirom na dozu ili kontraindikaciju**

Prilikom prijema u bolnicu zabilježeni su podaci o bubrežnoj funkciji. Vrijednost eGFR izračunata je korištenjem jednadžbe CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Na temelju KDIGO klasifikacije pacijenti su kategorizirani u skupine G1 – G5: stadij G1 (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stadij G2 (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stadij G3a (eGFR 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stadij G3b (eGFR 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stadij G4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i stadij G5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Analiza rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije u NMMP provedena je korištenjem sažetaka opisa svojstava lijekova (HALMED). Neprikladno propisani rizični lijekovi odnose se na lijekove s neprimjerenom dozom i kontraindikacijom s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju.

### **3.4. Statistička analiza**

Za obradu svih podataka korišten je program *Microsoft Excel*. U analizi demografskih podataka sudionika, kao i u analizi politerapije i PNL-ova prisutnih u terapijama ispitanika korištena je standardna deskriptivna statistika. Intervalne varijable izražene su pomoću medijana i interkvartilnog raspona, a kategorički podaci pomoću udjela ili postotka

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 4.1. Demografski i klinički podaci

U provedenom istraživanju sudjelovalo je ukupno 26 ispitanika starijih od 65 godina koji boluju od KBB, a koji su u razdoblju između listopada 2023. godine i veljače 2024. godine hospitalizirani na Odjelu za nefrologiju u KB Dubrava. Demografski i klinički podaci ispitanika prikazani su u Tablici 2. Od ukupno 26 ispitanika, 16 ih je muškaraca (61,6 %) te 10 žena (38,4 %). Medijan dobi iznosio je 72 godine (70-79). Medijan vrijednosti CKD-EPI iznosio je 15,8 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (8,6-33). Prema KDIGO klasifikaciji, najveći broj pacijenata je svrstan u G4 i G5 stadij, njih šestero je imalo izrazito sniženu bubrežnu funkciju (23,1 %) dok ih je jedanaestero svrstano u stadij bubrežnog zatajenja. Medijan broja utvrđenih lijekova u NMMP iznosio je 9 (6-14).

**Tablica 2.** Demografski i klinički podaci ispitanika istraživanja

Obilježje	Uzorak (N=26)
Dob, medijan (IQR)	72 (70-79)
65-74	15
75-84	9
≥ 85	2
Spol	
Žene, n (%)	10 (38,4)
Muškarci, n (%)	16 (61,6)
Tjelesna težina, kg, medijan (IQR)	79,5 (70-87)
Tjelesna visina, cm, medijan (IQR)	175 (160-180)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), medijan (IQR)	26,21 (24,22-29,14)
Kreatinin u serumu (μmol/L), medijan (IQR)	298,5 (145-507)
CKD-EPI (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), medijan (IQR)	15,8 (8,6-33)

eGFR stadij (KDIGO klasifikacija), n (%)	
<b>G1</b> Normalna ili visoka	0 (0)
<b>G2</b> Blago snižena	2 (7,7)
<b>G3a</b> Blago do umjereno snižena	3 (11,5)
<b>G3b</b> Umjereno do izrazito snižena	4 (15,4)
<b>G4</b> Izrazito snižena	6 (23,1)
<b>G5</b> Bubrežno zatajenje	11 (42,3)
Boravište, n (%)	
Živi sam	5 (19,2)
Živi s obitelji/skrbnikom	19 (73,1)
Dom za starije i nemoćne	2 (7,7)
Prethodna hospitalizacija, n (%)	11 (42,3)
Broj dijagnoza, medijan (IQR)	8 (7-11)
Broj propisanih lijekova (NMMP), medijan (IQR)	9 (6-14)

Analizom lijekova u NMMP, utvrđeno je da ukupno ima 231 propisanih lijekova. Najviše zastupljeni lijekovi u NMMP su oni koji djeluju na srce i krvožilje i koji čine gotovu polovicu svih propisanih lijekova (41,7 %). Slijede ih lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (26,0 %) te lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (10,6 %).

**Tablica 3.** Zastupljenost glavnih skupina lijekova prema ATK klasifikaciji

<b>ATK skupina</b>	<b>Opis</b>	<b>Broj lijekova</b>	<b>Zastupljenost u ukupnom uzorku (n=231) (%)</b>
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	98	42,4
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	57	24,7
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	25	10,8
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	15	6,5

M	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	8	3,5
V	Različito	8	3,5
R	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	6	2,6
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	5	2,2
G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	5	2,2
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	2	0,9
S	Lijekovi s djelovanjem na osjetila	1	0,4
H	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem	1	0,4

U tablici 4 prikazana je zastupljenost pojedinih lijekova u NMMP kod ispitanika. Najčešće propisivani pojedinačni lijekovi su furosemid i amlodipin, utvrđeni kod 15 ispitanika. Sljedeći lijek prema učestalosti je atorvastatin, utvrđen kod 13 ispitanika te acetilsalicilatna kiselina i pantoprazol, utvrđeni kod 10 ispitanika. Paracetamol i perindopril, utvrđeni su i u obliku kombinacije više lijekova. Paracetamol je tako 5 puta propisan u kombinaciji s tramadolom, dok perindopril pronalazimo u kombinacijama s indapamidom i amlodipinom (3), s amlodipinom (1) te s indapamidom (1).

**Tablica 4.** Zastupljenost pojedinih lijekova u farmakoterapiji ispitanika

Lijek	ATK klasifikacija	Broj lijekova	Zastupljenost u ukupnom uzorku (N=231) (%)
furosemid	C03CA01	15	6,5
amlodipin	C08CA01	15	6,5
atorvastatin	C10AA05	13	5,6

acetilsalicilatna kiselina	B01AC06	10	4,3
pantoprazol	A02BC02	10	4,3
bisoprolol	C07AB07	9	3,9
paracetamol	N02BE01	8	3,5
kalijev citrat	A12BA02	7	3,0
kalcitriol	A11CC04	7	3,0
perindopril	C09AA04	6	2,6

## 4.2. Politerapija

Podaci o učestalosti politerapije u NMMP kod ispitanika prikazani su u Tablici 5. Kod dvoje ispitanika od ukupno 26 utvrđena je primjena manjeg broja lijekova od 5. Kod 14 ispitanika (54,8 %) utvrđena je politerapija (5-9 lijekova), a kod 10 (38,5 %) prekomjerna politerapija s više od 10 propisanih lijekova.

**Tablica 5.** Učestalost politerapije utvrđena primjenom NMMP

Propisani lijekovi (NMMP)	Broj pacijenata (%)
Primjena manjeg broja lijekova (<5 lijekova)	2 (7,7)
Politerapija (5-9 lijekova)	14 (53,8)
Prekomjerna politerapija (≥10 lijekova)	10 (38,5)

Zastupljenost glavnih skupina lijekova prema njihovoj ATK klasifikaciji utvrđenih kod osoba s politerapijom prikazana je u Tablici 6. Najčešće zastupljeni lijekovi u NMMP ispitanika s utvrđenom politerapijom pripadaju skupini C (lijekovi koji djeluju na srce i krvne žile) prema ATK klasifikaciji (49,5 %), zatim slijede lijekovi s djelovanjem na probavni sustav (23,7 %) te lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (9,7 %).

**Tablica 6.** Zastupljenost glavnih skupina lijekova prema ATK klasifikaciji kod ispitanika s politerapijom (5-9 lijekova)

<b>ATK skupina</b>	<b>Opis</b>	<b>Broj lijekova</b>	<b>Zastupljenost u ukupnom uzorku (N=93) (%)</b>
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	46	49,5
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	22	23,7
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	9	9,7
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	8	8,6
M	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	4	4,3
G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	2	2,2
S	Lijekovi s djelovanjem na osjetila	1	1,1
V	Različito	1	1,1

Tablica 7 prikazuje zastupljenost najčešćih terapijskih skupina lijekova prema ATK klasifikaciji u pacijenata s utvrđenom politerapijom. Najviše zastupljeni su diuretici s ukupno 13 lijekova prisutnih u terapijama. Potom slijede lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (N=8), blokatori beta-adrenergičkih receptora (N=7), lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi (N=7), antidijabetici (N=7), antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku (N=7).

**Tablica 7.** Zastupljenost terapijskih skupina prema ATK klasifikaciji u farmakoterapiji ispitanika s utvrđenom politerapijom (5-9 lijekova)

<b>ATK podskupina</b>	<b>Opis</b>	<b>Broj lijekova</b>	<b>Zastupljenost u ukupnom uzorku (n=93) (%)</b>
-----------------------	-------------	----------------------	--

C03	Diuretici	13	14,0
C09	Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	8	8,6
C07	Blokatori beta-adrenergičkih receptora	7	7,5
C10	Lijekovi koji modificiraju lipide	7	7,5
A10	Pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici)	7	7,5
A02	Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku	7	7,5

Kod ispitanika s utvrđenom prekomjernom politerapijom (uzimanje više od 10 lijekova) najviše su zastupljeniji lijekovi koji djeluju na srce i krvožilje (36,7 %), lijekovi s djelovanjem na probavni sustav (25,2 %) i lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (12,2 %) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Zastupljenost glavnih skupina lijekova prema ATK klasifikaciji u NMMP ispitanika s utvrđenom prekomjernom politerapijom

ATK skupina	Opis	Broj lijekova	Zastupljenost u ukupnom uzorku (N=131) (%)
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	48	36,7
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	33	25,2
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	16	12,2
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	7	5,3
V	Različito	7	5,3



R	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	6	4,6
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	5	3,8
M	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	4	3,1
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	2	1,5
G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	2	1,5
H	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem	1	0,8

Tablica 9 prikazuje najčešće terapijske skupine prema ATK klasifikaciji ispitanika s utvrđenom prekomjernom politerapijom. U njihovim terapijama najčešće propisivani lijekovi su pripravci za liječenje šećerne bolesti (N=14). U terapijskim skupinama A02 (antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku) i C02 (antihipertenzivi) utvrđeno je 10 lijekova u terapijama ispitanika.

**Tablica 9.** Zastupljenost terapijskih skupina prema ATK klasifikaciji kod ispitanika s utvrđenom prekomjernom politerapijom (uzimanje više od 10 lijekova)

ATK podskupina	Opis	Broj lijekova	Zastupljenost u ukupnom uzorku (n=131) (%)
A10	Preparati za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici)	14	10,7
A02	Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku	10	7,6
C02	Antihipertenzivi	10	7,6
C03	Diuretici	9	6,9
C10	Lijekovi koji modificiraju lipide	9	6,9

N05	Psiholeptici	8	6,1
B01	Antitrombotici	7	5,3

### 4.3. EU(7)-PIM

Utvrđeno je ukupno 54 PNL-ova primjenom EU(7)-PIM liste (Tablica 10). Kod 22 ispitanika utvrđena je prisutnost barem jednog PNL-a (84,6 %). Prosječan broj PNL-ova po ispitaniku bio je 2,1, a najveći broj PNL-ova utvrđen po ispitaniku bio je 5. Najčešće utvrđeni PNL-ovi bili su pantoprazol, moksonidin, tramadol i urapidil.

**Tablica 10.** Utvrđeni PNL-ovi primjenom EU(7)-PIM liste

EU(7)-PIM	ATK klasifikacija	Broj lijekova	Zastupljenost u uzorku (N=54) (%)
pantoprazol	A02BC02	10	18,5
moksonidin	C02AC05	7	13,0
tramadol	N02AX02	6	11,1
urapidil	C02CA06	5	9,3
diazepam	N05BA01	4	7,4
trimetazidin	C01EB15	4	7,4
esomeprazol	A02BC05	4	7,4
pioglitazon	A10BG03	2	3,7
rivaroksaban	B01AF01	2	3,7
rabeprazol	A02BC04	1	1,9
metoklopramid	A03FA01	1	1,9
doksazosin	C02CA04	1	1,9
vildagliptin	A10BH02	1	1,9
sitagliptin	A10BH01	1	1,9
klonazepam	N03AE01	1	1,9
nitrazepam	N05CD02	1	1,9
biperiden	N04AA02	1	1,9

trospij klorid	A03DA06	1	1,9
flufenazin	N05AB02	1	1,9

Tablica 11 prikazuje zastupljenost PNL-ova u terapijama ispitanika svrstanih po glavnim skupinama ATK klasifikacije. Najčešći PNL-ovi su uključivali lijekove s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, a iza njih redom lijekove s djelovanjem na srce i krvožilje, živčani sustav i lijekove s djelovanjem na krv i krvotvorne organe.

**Tablica 11.** Zastupljenost PNL-ova prema ATK klasifikaciji

ATK	Opis	Broj lijekova	Zastupljenost u uzorku (N=54) (%)
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	21	38,9
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	17	31,5
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	14	25,9
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	2	3,7

#### 4.4. Rizični lijekovi kod kronične bubrežne bolesti

Kod svih bolesnika koji su sudjelovali u istraživanju primijećen je određeni stupanj bubrežnog oštećenja. Prema KDIGO klasifikaciji, kod najvećeg broja ispitanika utvrđen je G5 (11) i G4 (6) stadij. U takvom stanju brojni lijekovi mogu biti štetni za primjenu te im je potrebna prilagodba doze ili ukidanje iz terapije. Analizom terapija u NMMP utvrđeno je 20 lijekova kojima je bilo potrebno prilagoditi doziranje (Tablica 12).

**Tablica 12.** Utvrđeni lijekovi koji su zahtijevali prilagodbu doze na temelju oslabljene bubrežne funkcije

Lijek za prilagodbu	ATK	Broj lijekova	Zastupljenost u ukupnom uzorku (N=20) (%)
moksonidin	C02AC05	3	15
metoklopramid	A03FA01	2	10
urapidil	C02CA06	2	10
metformin/empagliflozin	A10BD20	1	5
trimetazidin	C01EB15	1	5
trospij klorid	A03DA06	1	5
perindopril/amlodipin	C09AA04	1	5
ramipril/hidroklortiazid	C09BA05	1	5
rivaroksaban	B01AF01	1	5
lerkanidipin	C08CA13	1	5
telmisartan	C09CA07	1	5
valganciklovir	J05AB14	1	5
eplerenon	C03DA04	1	5
valsartan/amlodipin	C09DB01	1	5
memantin	N06DX01	1	5
megestrol	L02AB01	1	5

Tablica 13 pokazuje lijekove koji su zahtijevali prilagodbu doze svrstane u glavne skupine prema ATK klasifikaciji. Najčešće je bilo potrebno prilagoditi dozu lijekovima koji djeluju na srce i krvožilje (60 %).

**Tablica 13.** Zastupljenost lijekova za prilagodbu prema ATK klasifikaciji

ATK	Opis	Broj lijekova	Zastupljenost u ukupnom uzorku (N=20) (%)
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	12	60
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	3	15

B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	1	5
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	1	5
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	1	5
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	1	5
G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	1	5

Analizom podataka utvrđena je prisutnost 23 lijeka u terapijama bolesnika čija je primjena kod kroničnih bubrenih bolesnika kontraindicirana zbog njihovog štetnog nefrotoksičnog djelovanja te mogućeg rizika od pogoršanja stanja. U najvećem broju bila je zastupljena acetilsalicilatna kiselina (7), a iza nje nalaze se tramadol u kombinaciji s paracetamolom (3) te gliklazid i trimetazidin (2) (Tablica 14).

**Tablica 14.** Utvrđeni kontraindicirani lijekovi na temelju oslabljene bubrežne funkcije

Kontraindicirani lijek	ATK	Broj lijekova	Zastupljenost u ukupnom uzorku (N=23) (%)
acetilsalicilatna kiselina	B01AC06	7	30,4
tramadol/paracetamol	N02AJ13	3	13,0
gliklazid	A10BB09	2	8,7
trimetazidin	C01EB15	2	8,7
losartan/hidroklorotiazid	C09DA01	1	4,3
perindopril/indapamid	C09BA04	1	4,3
lerkanidipin	C08CA13	1	4,3
valsartan/amlodipin/hidroklorotiazid	C09DX01	1	4,3
silodozin	G04CA04	1	4,3

perindopril/indapamid/amlodipin	C09BX01	1	4,3
rosuvastatin/ezetimib	C10BA06	1	4,3
tramadol	N02AX02	1	4,3
pioglitazon/metformin	A10BD05	1	4,3

U tablici 15 prikazana je zastupljenost kontraindiciranih lijekova prema ATK skupinama. Najčešće su bili zastupljeni lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje, zatim lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe te lijekovi s djelovanjem na živčani sustav.

**Tablica 15.** Zastupljenost kontraindiciranih lijekova prema ATK klasifikaciji

ATK	Opis	Broj lijekova	Zastupljenost u ukupnom uzorku (N=23) (%)
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	8	34,8
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	7	30,4
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	4	17,4
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	3	13,0
G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	1	4,3

## 5. RASPRAVA

KBB značajan je javnozdravstveni problem i uzrokuje značajne troškove za zdravstveni sustav. Uz KBB javljaju se i drugi komorbiditeti što često zahtijeva propisivanje velikog broja lijekova. Ovo istraživanje je utvrdilo mogućnosti depreskripcije kod pacijenata s KBB-om. Depreskripcija najčešće obuhvaća ukidanje, ali i smanjivanje doze lijeka s ciljem povećanja sigurnosti pacijenta i povećane kvalitete života. U tom procesu važnu ulogu treba imati i klinički farmaceut u koordinaciji s drugim zdravstvenim profesionalcima i pacijentom.

Obradom podataka utvrđena je visoka učestalost politerapije i prekomjerne politerapije, kao i prisutnost velikog broja PNL-ova te potencijalno rizičnih lijekova u bolesnika s oslabljenjom bubrežnom funkcijom.

### 5.1. Politerapija

Starenjem populacije te povećanjem zastupljenosti multimorbiditeta kod starijih pacijenata politerapija je sve češće prisutna. Politerapija povećava rizik od nastanka nuspojava, interakcija lijekova i izostanka adherencije. Politerapija može uzrokovati propisivačku kaskadu te dovesti do polipragmazije što može ugroziti sigurnost pacijenta.

U ovome istraživanju pokazano je da je visoka zastupljenost politerapije kod bolesnika starijih od 65 godina s KBB-om prije zaprimanja u bolnicu. Ona je iznosila 92,3 % gdje je 58,3 % pacijenata uzimalo 5-9 lijekova u svojoj terapiji, a 38,5 % 10 ili više lijekova. Medijan broja receptnih lijekova iznosio je 9 (6-14).

Istraživanje iz 2023. u kojemu su analizirani rezultati velikog broja studija provedenih u razdoblju između 1999. i 2021. godine, utvrdilo je visoku pojavnost politerapije kod bolesnika s KBB (N=17201) od 69 % (49 % - 86 %). U obzir su uzete sve dobne skupine bolesnika, a prosječna starost bila je približno 62 godine (Naserallah i sur., 2023.)

Kardiovaskularne bolesti i šećerna bolest bili su najčešće utvrđeni komorbiditeti pacijenata uključenih u ovo istraživanje. Najzastupljeniji lijekovi prisutni kod bolesnika s utvrđenom politerapijom i prekomjernom politerapijom pripadaju ATK skupini C s djelovanjem na srce i krvožilje (49,5 % i 36,7 %). U bolesnika s utvrđenom politerapijom najzastupljeniji lijekovi su bili diuretici (14 %), a pojedinačno, najčešće utvrđeni lijek bio je furosemid. U pacijenata s prekomjernom politerapijom najčešće utvrđeni lijekovi u BPMH su bili antidijabetici (10,7 %),

a pojedinačno, najčešće utvrđeni lijek bio je atorvastatin. Prema smjernicama liječenje kardiovaskularnih bolesti često zahtjeva primjenu većeg broja lijekova. Također, i regulacija šećerne bolesti nerijetko zahtjeva primjenu više od jednog antidijabetika kako bi se postigla kontrola bolesti.

## **5.2. Potencijalno neprikladni lijekovi**

U ovom istraživanju korišteni su EU(7)-PIM kriteriji za utvrđivanje PNL-ova s obzirom da su više prilagođeni farmaceutskom tržištu europskih zemalja.

Analizom svih terapija primjenom NMMP, utvrđeno je ukupno 54 PNL-ova, a čak 84,6 % pacijenata je imalo barem 1 PNL u svojoj terapiji. Prosječan broj PNL-ova po pacijentu bio je 2,1. Najzastupljeniji PNL-ovi u terapijama su oni koji djeluju na probavni sustav i mijenu tvari ATK skupine A (38,9%). Najčešći PNL u terapijama ispitanika bio je pantoprazol. Zastupljenost u ukupnom uzorku je 18,5 %. Dugotrajna primjena pantoprazola povezana s povećanim rizikom od razvoja infekcije *Clostridium difficile* i frakture kuka. Vrlo je važno da se evaluacija primjene inhibitora protonske pumpe provodi periodički kako bi se utvrdila opravdanost produljenje primjene. Sukladno kriterijima potrebno je evaluaciju provesti najkasnije u periodu od osam tjedana. Iza pantoprazola, nalaze se moksonidin i tramadol kao najčešće korišteni PNL-ovi. Moksonidin je jedini antihipertenziv na tržištu koji djeluje preko središnjeg živčanog sustava (SŽS), a koristi se kao dodatna terapija u liječenju visokog tlaka, i to kod bolesnika kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola tlaka uz primjenu barem jednog antihipertenziva. Neke od nuspojava koje mogu biti izazvane korištenjem ovoga lijeka su suha usta, vrtoglavice, astenija i somnolencija. Tramadol je opioidni analgetik koji se koristi u liječenju srednje jake do jake boli. U starijih bolesnika tramadol može uzrokovati nuspojave vezane za SŽS, vertigo i mučninu. U terapijama ispitanika utvrđen je tramadol samo jednom kao monoterapija, dok se kod ostalih pacijenata pojavljuje se u kombinaciji s paracetamolom. I druga istraživanja koja su analizirala PNL-ove utvrdila su slične lijekove (Marinović i sur., 2022).

## **5.3. Rizični lijekovi kod kronične bubrežne bolesti**

U ovom istraživanju najveći broj pacijenata imao je stadij oštećenja bubrežne funkcije G5. Za određene lijekove potrebna je prilagodba doziranja već kod stadija G3, dok se kod G4 neki lijekovi smatraju kontraindicirani.



Nakon analize terapija ispitanika pomoću NMMP, otkriveno je 20 lijekova za koje je potrebna prilagodba doze, od čega su najčešće zastupljeni bili moksonidin (20 %) te metoklopramid i urapidil (15 %). Prema preporukama Sažetka opisa svojstava lijeka moksonidin se primjenjuje u početnoj dnevnoj dozi od 0,2 mg kod bolesnika s umjerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega. Nadalje, ako se lijek dobro podnosi, moguće je povisiti dozu na 0,4 mg dnevno u pacijenata koji imaju umjereno oštećenje bubrega (GFR 30-60 ml/min). Metoklopramid je lijek koji se najčešće koristi u prevenciji mučnine. Kod bolesnika u završnom stadiju KBB-a ( $\text{CrCl} \leq 15 \text{ ml/min}$ ) dnevnu dozu metoklopramida od 10 mg potrebno je smanjiti za 75 %, dok kod umjerenog do teškog oštećenja ( $\text{CrCl} 15-60 \text{ ml/min}$ ) preporuča se dozu smanjiti za 50 %.

S druge strane, utvrđena je prisutnost 23 lijeka čija je primjena kontraindicirana u bolesnika s bubrežnim oštećenjem. Najčešći lijek bila je acetilsalicilatna kiselina u dozi od 100 mg (30,4 %), a potom opioidni analgetik tramadol (13 %). Acetilsalicilatna kiselina je NSAIL koji inhibicijom enzima ciklooksigenaze inhibira proizvodnju zaštitnog faktora prostaglandina, a njegove smanjene koncentracije mogu uzrokovati da pacijenti s KBB-om postanu podložniji pogoršanju funkcije bubrega. ASK se u niskoj dozi od 100 ili 75 mg koristi kao antitrombotik, u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (Capodanno i Angiolillo, 2012). Nadalje, primjena tramadola u liječenju umjerene do teške boli kontraindicirana je za bubrežne bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ( $\text{CrCl} < 10 \text{ ml/min}$ ). U ovakvih bolesnika dvostruko je duže vrijeme poluživota aktivnog metabolita tramadola – O-demetiltramadola. Visoke koncentracije ovoga metabolita u krvi mogu uzrokovati respiratornu depresiju, ali i pokrenuti serotoninski sindrom kod pacijenata koji uzimaju selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (npr. sertralin, fluoksetin, paroksetin) (Pham i sur., 2009). Potrebno je razmotriti može li se dobro kontrolirati bol s većim dozama paracetamola budući da je paracetamol sigurniji za primjenu kod bolesnika s KBB-om.

Depreskripcija je dio dobre propisivačke prakse. Transfer skrbi kritična je točka za utvrđivanje mogućnosti za optimizaciju farmakoterapija. Depreskripcija je od osobite važnosti za pacijente s KBB. Mogućnost depreskripcije važno je procijenjivati na prijemu, tijekom hospitalizacije i na otpustu. Klinički farmaceut zbog specifičnog znanja i pozicije u zdravstvenom sustavu treba imati ključnu poziciju u transferu skrbi, posebice na prijemu pacijenta, ali i u planiranju otpusta. Klinička farmacija ima za cilj poboljšati kvalitetu propisivanja lijekova. Istraživanja su pokazala da se implementacijom odgovarajućeg modela transfera skrbi kojeg organizira i koordinira klinički farmaceut mogu smanjiti medikacijske pogreške, ali i poboljšati ishodi liječenja. U ovom istraživanju promatrana je samo jedna skupina pacijenata. S obzirom na

visoku zastupljenost politerapije, potrebno je više istraživanja o mogućnostima depreskripcije, te prvenstveno trebaju obuhvatiti najosjetljivije skupine pacijenta. Prema istraživanjima stavovi pacijenata o depreskripciji su uglavnom pozitivni, ali je važno da cijeli proces bude stručno koordiniran te da uključi multidisciplinarni pristup (Thompson i McDonald, 2024).

## 6. ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju najveći broj pacijenata s KBB-om imao je stadij oštećenja bubrežne funkcije G5. Medijan starosti ispitanika bio je 72 godine. Medijan propisanih lijekova prije zaprimanja u bolnicu iznosio je 9, dok je medijan broja dijagnoza ispitanika iznosio 8. Više od 90 % pacijenata imalo je politerapiju ili prekomjernu politerapiju. Najčešće korišteni lijekovi bili su lijekovi iz C skupine prema ATK klasifikaciji. Pantoprazol bio je najčešće korišteni PNL. Moksonidin je bio najčešći lijek koji je zahtijevao prilagodbu doze, dok je acetilsalicilatna kiselina bila najčešći kontraindicirani lijek kod uključenih pacijenata. Mogućnosti depreskripcije utvrđene su u kategorijama PNL-ova, kontraindiciranih lijekova te u kategoriji lijekovi koji zahtijevaju prilagodbu doze s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Depreskrpcija je od osobite važnosti za pacijente s KBB. Mogućnost depreskripcije važno je procijenjivati na prijemu, tijekom hospitalizacije i na otpustu. U tom procesu važnu ulogu treba imati i klinički farmaceut u koordinaciji s drugim zdravstvenim profesionalcima i samim pacijentom.

## 7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

ACEI – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (*Angiotensin-converting enzyme inhibitors*)

ANCA (*Antineutrophilic cytoplasmic antibody*)

ASK – acetilsalicilna kiselina

ATK – anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova

BMI – indeks tjelesne mase (*Body mass indeks*)

BPMH - najbolja moguća povijest lijekova (*Best possible medication history*)

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)

CrCl – klirens kreatinina (*Creatinine clearance*)

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (*estimated glomerular filtration rate*)

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

GFR – brzina glomerularne filtracije (*glomerular filtration rate*)

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

IgA – imunoglobulin A

IQR – interkvartilni raspon (*Interquartile range*)

KB – klinička bolnica

KBB – kronična bubrežna bolest

KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)

MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)

NBF – nadomještanje bubrežne funkcije

NMMP – najbolja moguća medikacijska povijest

NSAIL – nesteroidni protuupalni lijek

PNL – potencijalno neprikladni lijek

SAD – Sjedinjene Američke Države

SŽS – središnji živčani sustav

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

## 8. LITERATURA

Amarya S, Singh K, Sabharwal M. Ageing process and physiological changes. U: Gerontology. D'Onofrio G, Greco A, Sancarlo D, urednici, London, IntechOpen, 2018, str. 3-24.

Aspirin protect 100 mg želučanootporne tablete, 2023., <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Aspirin-protect-100-mg-zelucanootporne-tablete-SmPC.pdf>, pristupljeno 12. 5. 2024.

Atoris 40 mg filmom obložene tablete, 2023., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/Atoris-10-20-40-mg-filmom-oblozene-tablete-PIL.pdf>, pristupljeno 12. 5. 2024.

Bosi A, Xu Y, Gasparini A, Wettermark B, Barany P, Bellocco R, Inker LA, Chang AR, McAdams-DeMarco M, Grams ME, Shin JI, Carrero JJ. Use of nephrotoxic medications in adults with chronic kidney disease in Swedish and US routine care. *Clin Kidney J*, 2021, 15(3), 442-451.

Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*, 2012, 125, 2649-2661.

Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open*, 2017, 7(10), e016358.

Državni zavod za statistiku (2022). Statističke informacije 2022. Zagreb, 2022, str. 21-24.

Ebrantil 30 mg kapsule s produljenim oslobađanjem, 2022., [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Ebrantil-kapsule-SPC\\_1.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Ebrantil-kapsule-SPC_1.pdf), pristupljeno 10.5.2024.

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med*, 2003, 163, 2716–2724.

Fursemid 40 mg tablete, 2021., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Fursemid-SPC.pdf>, pristupljeno 12. 5. 2024.

GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*, 2020, 395, 709–733.

Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Med Flum*, 2011, 47, 15-28.

Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*, 2003, 289.

Hoel RW, Giddings Connolly RM, Takahashi PY. Polypharmacy Management in Older Patients, *Mayo Clin Proc*, 2021, 96, 242-256.

Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije, 2020., <https://www.hdndt.org/registar-nadomjestanja>, pristupljeno: 21.05.2024.

Jug J. Drug prescription in chronic kidney disease. XII. kongres Društva nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM), Zagreb, 2021, 193-194.

Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc*, 2017, 57(6), 729-738.

Liacos M, Page AT, Etherton-Ber C. Deprescribing in older people. *Aust Prescr*, 2020, 43, 114-120.

Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57, 6-14.

Marinović, I. (2022). 'Utvrđivanje terapijskih problema primjenom "najbolje moguće medikacijske povijesti" u starijih pacijenata kod prijema u bolnicu', Završni specijalistički, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, citirano: 27.05.2024., <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:399524>.

Marinović I, Samardžić I, Bačić Vrca V. Analiza politerapije i potencijalno neprikladnih lijekova u najboljoj mogućoj medikacijskoj povijesti u starijih osoba zaprimljenih u bolnicu. 3. hrvatski kongres kliničke farmacije, Zagreb, 2022, 148-149.

Mihić D, Mirat J, Včev A. Interna medicina: udžbenik za studente medicine. Osijek, Medicinski fakultet, 2021, str. 896-904.

Milushewa P, Blagova S, Stefanova P, Tachkov K, Petrova G. Evaluating potentially inappropriate medications in elderly patients in a pharmacy setting in Bulgaria: A pilot study utilizing the EU (7)-PIM List. *Pharmacia*, 2023, 70(4), 1249-1255.



Moksonidin Belupo 0,4 mg filmom obložene tablete, 2021., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Moksonidin-Belupo-SPC.pdf>, pristupljeno 10. 5. 2024.

National Institutes of Health. Health Information: Chronic Kidney Disease, 2016., <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/chronic-kidney-disease-ckd>, pristupljeno 8. 5. 2024.

Naserlallah L, Khatib M, Al-Khulaifi A, Danjuma M. Prevalence and global trends of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2023, 14.

Pantoprazol Alkaloid 40mg želučanootporne tablete, 2021., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/Pantoprazol-Alkaloid-PIL-40-mg.pdf>, pristupljeno 12. 05. 2024.

Pham PC, Toscano E, Pham PM, Pham PA, Pham SV, Pham PT. Pain management in patients with chronic kidney disease. *NDT Plus vols:2*, 2009, 111-118.

Plácido AI, Aguiar A, Piñeiro-Lamas M, Varallo F, Figueiras A, Herdeiro MT, Roque F. Assessment of potentially inappropriate medications using the EU(7)-PIM list, in a sample of Portuguese older adults' residents in nursing homes. *Risk Manag Healthc Policy*, 2022, 15, 1343-1352.

Popek I, Rodin U. Samoprocjena funkcionalne sposobnosti osoba starije životne dobi. *Acta med Croat*, 2018, 72, 125-131.

Popović B, Šutić I, Bašić-Marković N. Nefrotoksični lijekovi. *Acta med. Croat*, 2016, 70, 309-314.

Reglan 10 mg tablete, 2023., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Reglan-tablete-SPC.pdf>, pristupljeno 10. 5. 2024.

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), 861-875.

Thompson W, McDonald EG. Polypharmacy and Deprescribing in Older Adults. *Annu Rev Med*, 2024, 75, 113-127.

Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

Vrkić N. Procjena brzine glomerularne filtracije i mjerenje proteinurije i albuminurije. *Medix (Zagreb)*, 2008, 74, 81-86.

Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet*, 2017, 389(10075), 1238-1252.

Whittaker CF, Fink JC. Deprescribing in CKD: The Proof Is in the Process. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(5), 596-598.

World Health Organization. The top 10 causes of death, 2020., <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, pristupljeno: 21. 5. 2024.

Zaldiar 37,5mg/325mg filmom obložene tablete, 2023.,  
<https://halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/Zaldiar-filmom-oblozene-tablete-PIL.pdf>, pristupljeno: 10.  
5. 2024.

## 9. SAŽETAK/SUMMARY

Kronična bubrežna bolest je multifaktorijalna bolest čija je globalna prevalencija u stalnom porastu. Utvrđeno je da od ove bolesti uglavnom obolijevaju stariji pacijenti. Starenjem dolazi do niza promjena strukturalne i funkcionalne prirode, što dovodi do izmijenjene farmakokinetike i farmakodinamike lijekova kod osoba starije životne dobi. Ovakvi pacijenti najčešće pate od većeg broja komorbiditeta te im se posljedično propisuje veliki broj lijekova i javlja problem politerapije i polipragmazije. Brojni propisani lijekovi mogu biti potencijalno neprikladni ili rizični za primjenu s obzirom na smanjenu bubrežnu funkciju kod bolesnika s KBB. Cilj ovoga istraživanja bio je analizirati farmakoterapiju ispitanih sudionika svih starijih od 65 godina oboljelih od KBB primjenom najbolje moguće medikacijske povijesti (NMMP) te utvrditi PNL-ove koristeći EU(7)-PIM smjernice i rizične lijekove s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Utvrđivanjem PNL-ova i rizičnih lijekova moći će se ponuditi mogućnosti depreskripcije kod ovakvih bolesnika. U istraživanju je sudjelovalo 26 pacijenata zaprimljenih i hospitaliziranih u KB Dubrava u Zagrebu u razdoblju između listopada 2023. godine i veljače 2024. godine. Podaci za sve pacijente prikupljali su se pomoću obrasca NMMP. Analizom prikupljenih podataka iz obrasca, utvrđena je politerapija za svakog sudionika. PNL-ovi su utvrđivani primjenom smjernica EU(7)-PIM liste, dok su rizični lijekovi utvrđivani prema preporukama HALMED-a. Prema rezultatima istraživanja, politerapija je utvrđena u 92,3 % ispitanika, gdje je 58,3 % pacijenata uzimalo 5-9 lijekova u svojoj terapiji, a 38,5 % 10 ili više lijekova. Najzastupljeniji su bili lijekovi iz ATK skupine C koji djeluju na srce i krvožilje. Otkriveno je ukupno 54 PNL-ova, a čak 84,6 % pacijenata je imalo barem 1 PNL u svojoj terapiji. Najzastupljeniji PNL-ovi su bili pantoprazol, moksonidin i tramadol. Nadalje, analizom podataka otkriveno je 20 lijekova za koje je potrebna prilagodba doze, dok je ukupno u terapijama ispitanika prisutno 23 lijeka čija je primjena kontraindicirana s obzirom na stupanj bubrežnog oštećenja. Dobiveni rezultati jasno upućuju na to da je depreskripcija od osobite važnosti za pacijente s KBB. Bitno je procjenjivati mogućnost depreskripcije na prijemu, tijekom hospitalizacije i na otpustu, a u tom procesu važnu ulogu treba imati i klinički farmaceut u koordinaciji s drugim zdravstvenim profesionalcima i samim pacijentom.

Chronic kidney disease is a multifactorial illness with a steadily increasing global prevalence. It has been established that this disease primarily affects older patients. Aging brings a series of structural and functional changes, leading to altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in the elderly. Such patients often suffer from multiple comorbidities, resulting in the prescription of numerous medications and the issue of polypharmacy and polypragmasy. Many prescribed drugs can be potentially inappropriate or risky considering the reduced renal function in patients with chronic kidney disease (CKD). The aim of this research was to analyze the pharmacotherapy of the study participants, all older than 65 years and suffering from CKD, using the best possible medication history (BPMH) and to identify potentially inappropriate medications (PIMs) using the EU(7)-PIM guidelines and risky medications in relation to the degree of renal impairment. Identifying PIMs and risky drugs will allow for deprescription opportunities in such patients. The study involved 26 patients admitted and hospitalized at KB Dubrava in Zagreb. Data for all patients was collected using the BPMH form within 24 hours of patient's admission to KB Dubrava. Analyzing the collected data from the form, polypharmacy was identified for each participant. PIMs were identified using the EU(7)-PIM list guidelines, while risky drugs were identified according to HALMED recommendations. According to the study results, polypharmacy was found in 92.3 % of the participants, with 58.3 % of patients taking 5-9 drugs in their therapy, and 38.5 % taking 10 or more drugs. The most common drugs were from the ATC group C, which act on the heart and blood vessels. A total of 54 PIMs were identified, and 84.6 % of patients had at least one PIM in their therapy. The most common PIMs were pantoprazole, moxonidine, and tramadol. Furthermore, data analysis revealed 20 drugs that required dose adjustment, while a total of 23 drugs present in the therapies of the participants were contraindicated considering the degree of renal impairment. The obtained results clearly indicate that deprescription is of particular importance for patients with CKD. It is crucial to evaluate the possibility of deprescription at admission, during hospitalization, and at discharge. In this process, the clinical pharmacist should play an important role in coordination with other healthcare professionals and the patient themselves.

**10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC  
DOCUMENTATION CARD**

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## MOGUĆNOST DEPRESKRIPTIJE KOD HOSPITALIZIRANIH PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

Marin Špiko

### SAŽETAK

Kronična bubrežna bolest je multifaktorijska bolest čija je globalna prevalencija u stalnom porastu. Utvrđeno je da od ove bolesti uglavnom oboljevaju stariji pacijenti. Starenjem dolazi do niza promjena strukturalne i funkcionalne prirode, što dovodi do izmijenjene farmakokinetike i farmakodinamike lijekova kod osoba starije životne dobi. Ovakvi pacijenti najčešće pate od većeg broja komorbiditeta te im se posljedično propisuje veliki broj lijekova i javlja problem politerapije i polipragmazije. Brojni propisani lijekovi mogu biti potencijalno neprikladni ili rizični za primjenu s obzirom na smanjenu bubrežnu funkciju kod bolesnika s KBB. Cilj ovoga istraživanja bio je analizirati farmakoterapiju ispitanih sudionika svih starijih od 65 godina oboljelih od KBB primjenom najbolje moguće medikacijske povijesti (NMMP) te utvrditi PNL-ove koristeći EU(7)-PIM smjernice i rizične lijekove s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Utvrđivanjem PNL-ova i rizičnih lijekova moći će se ponuditi mogućnosti depreskripcije kod ovakvih bolesnika. U istraživanju je sudjelovalo 26 pacijenata zaprimljenih i hospitaliziranih u KB Dubrava u Zagrebu. Podaci za sve pacijente prikupljali su se pomoću obrasca NMMP. Analizom prikupljenih podataka iz obrasca, utvrđena je politerapija za svakog sudionika. PNL-ovi su utvrđivani primjenom smjernica EU(7)-PIM liste, dok su rizični lijekovi utvrđivani prema preporukama HALMED-a. Prema rezultatima istraživanja, politerapija je utvrđena u 92,3 % ispitanika, gdje je 58,3 % pacijenata uzimalo 5-9 lijekova u svojoj terapiji, a 38,5 % 10 ili više lijekova. Najzastupljeniji su bili lijekovi iz ATK skupine C koji djeluju na srce i krvžilje. Otkriveno je ukupno 54 PNL-ova, a čak 84,6 % pacijenata je imalo barem 1 PNL u svojoj terapiji. Najzastupljeniji PNL-ovi su bili pantoprazol, moksonidin i tramadol. Nadalje, analizom podataka otkriveno je 20 lijekova za koje je potrebna prilagodba doze, dok je ukupno u terapijama ispitanika prisutno 23 lijeka čija je primjena kontraindicirana s obzirom na stupanj bubrežnog oštećenja. Dobiveni rezultati jasno upućuju na to da je depreskripcija od osobite važnosti za pacijente s KBB. Bitno je procjenjivati mogućnost depreskripcije na prijemu, tijekom hospitalizacije i na otpustu, a u tom procesu važnu ulogu treba imati i klinički farmaceut u koordinaciji s drugim zdravstvenim profesionalcima i samim pacijentom.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 42 stranice, 15 tablica i 40 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: depreskripcija, kronična bubrežna bolest, stariji pacijenti, politerapija, potencijalno neprikladni lijekovi, EU(7)-PIM smjernice

Mentor: **dr. sc. Ivana Marinović**, znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**dr. sc. Ivana Samardžić**, znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Komentor:

Ocjenjivači: **dr. sc. Ivana Marinović**, znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**dr. sc. Ivana Samardžić**, znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**dr. sc. Maja Ortner Hadžabić**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: lipanj 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### POTENTIAL FOR DEPRESCRIPTION IN HOSPITALIZED ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Marin Špiko**

#### SUMMARY

Chronic kidney disease is a multifactorial illness with a steadily increasing global prevalence. It has been established that this disease primarily affects older patients. Aging brings a series of structural and functional changes, leading to altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in the elderly. Such patients often suffer from multiple comorbidities, resulting in the prescription of numerous medications and the issue of polypharmacy and polypragmasy. Many prescribed drugs can be potentially inappropriate or risky considering the reduced renal function in patients with chronic kidney disease (CKD). The aim of this research was to analyze the pharmacotherapy of the study participants, all older than 65 years and suffering from CKD, using the best possible medication history (BPMH) and to identify potentially inappropriate medications (PIMs) using the EU(7)-PIM guidelines and risky medications in relation to the degree of renal impairment. Identifying PIMs and risky drugs will allow for deprescription opportunities in such patients. The study involved 26 patients admitted and hospitalized at KB Dubrava in Zagreb. Data for all patients was collected using the BPMH form within 24 hours of patient's admission to KB Dubrava. Analyzing the collected data from the form, polypharmacy was identified for each participant. PIMs were identified using the EU(7)-PIM list guidelines, while risky drugs were identified according to HALMED recommendations. According to the study results, polypharmacy was found in 92.3 % of the participants, with 58.3 % of patients taking 5-9 drugs in their therapy, and 38.5 % taking 10 or more drugs. The most common drugs were from the ATC group C, which act on the heart and blood vessels. A total of 54 PIMs were identified, and 84.6 % of patients had at least one PIM in their therapy. The most common PIMs were pantoprazole, moxonidine, and tramadol. Furthermore, data analysis revealed 20 drugs that required dose adjustment, while a total of 23 drugs present in the therapies of the participants were contraindicated considering the degree of renal impairment. The obtained results clearly indicate that deprescription is of particular importance for patients with CKD. It is crucial to evaluate the possibility of deprescription at admission, during hospitalization, and at discharge. In this process, the clinical pharmacist should play an important role in coordination with other healthcare professionals and the patient themselves.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 42 pages, 15 tables and 40 references. Original is in Croatian language.

Keywords: deprescription, chronic kidney disease, elderly patients, polytherapy, potentially inappropriate medications, EU(7)-PIM list

Mentor: **Ivana Marinović, Ph.D. Research Associate**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Co-mentor: **Ivana Samardžić, Ph.D. Research Associate**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ivana Marinović, Ph.D. Research Associate**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Ivana Samardžić, Ph.D. Research Associate**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. Associate Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2024.