

# Terapijski problemi pri prijemu u bolnicu u kardioloških bolesnika starije životne dobi

---

Štehec, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

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:163:814300>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-18**



Repository / Repozitorij:

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



**Andrea Štehec**

**Terapijski problemi pri prijemu u bolnicu  
kardioloških bolesnika starije životne dobi**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

*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 izv.prof.dr.sc. Maje Ortner Hadžiabdić.*

*Zahvaljujem se mentorici dr.sc. Ivani Marinović na stručnom vodstvu, nesebičnoj pomoći, prenesenom znanju i strpljenju tijekom izrade ovog rada. Također, zahvaljujem se suvoditeljici izv.prof.dr.sc. Maji Ortner Hadžiabdić na pruženoj prilici i uloženom vremenu tijekom pisanja rada.*

*Najviše zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je omogućila studiranje i pružila razumijevanje i bezuvjetnu podršku svih ovih godina.*

*Posebno zahvaljujem dečku Krešimiru i svim prijateljima koji su učinili moje studentske dane nezaboravnim i bili uz mene tijekom cijelog trajanja studija.*

## SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	Kardiovaskularne bolesti.....	1
1.2.	Starija životna dob .....	3
1.3.	Politerapija.....	4
1.4.	Potencijalno neprikladni lijekovi.....	5
1.5.	Procjena prikladnosti propisivanja lijekova .....	6
1.5.1.	Eksplicitni kriteriji .....	6
1.5.2.	Implicitni kriteriji .....	7
1.6.	Interakcije lijekova .....	7
1.6.1.	Podjela interakcija lijekova .....	8
1.6.1.1.	Farmakokinetičke interakcije .....	8
1.6.1.2.	Farmakodinamičke interakcije.....	10
1.7.	Rizični lijekovi kod oslabljene bubrežne funkcije.....	10
1.8.	Usklađivanje terapije tijekom prijelaza skrbi.....	13
2.	OBRAZLOŽENJE TEME .....	15
3.	ISPITANICI I METODE .....	16
3.1.	Sudionici ispitivanja.....	16
3.1.1.	Kriteriji uključivanja i isključivanja .....	16
3.2.	Prikupljanje najbolje moguće povijesti lijekova .....	16
3.3.	Obrada prikupljenih podataka .....	16
3.3.1.	Analiza politerapije.....	17
3.3.2.	Analiza prikladnosti propisanih lijekova .....	17
3.3.3.	Analiza interakcija lijekova.....	17
3.3.4.	Analiza rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije .....	17
4.	REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	19
4.1.	Demografske i kliničke karakteristike sudionika .....	19
4.2.	Politerapija.....	22
4.3.	Potencijalno neprikladni lijekovi.....	25
4.3.1.	Zastupljenost lijekova ATK skupine C u potencijalno neprikladnim lijekovima .....	26
4.4.	Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova .....	27

4.4.1. Zastupljenost lijekova ATK skupine C u potencijalno klinički značajnim interakcijama .....	27
4.5. Rizični lijekovi kod oslabljene bubrežne funkcije.....	29
4.5.1. Zastupljenost lijekova ATK skupine C među rizičnim lijekovima kod oslabljene bubrežne funkcije .....	30
5. RASPRAVA.....	32
5.1. Politerapija.....	32
5.2. Potencijalno neprikladni lijekovi.....	32
5.3. Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova .....	34
5.4. Rizični lijekovi kod oslabljene bubrežne funkcije.....	35
6. ZAKLJUČCI .....	37
7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....	38
8. LITERATURA .....	40
9. SAŽETAK/SUMMARY .....	48

*TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/*

*BASIC DOCUMENTATION CARD*

## 1. UVOD

### 1.1. Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti (KVB) većinom su uzrokovane aterosklerozom, odnosno promjenama, oštećenjima i naslagama na stijenkama arterija. Najčešće kardiovaskularne bolesti uključuju koronarnu srčanu bolest (npr. srčani udar) i cerebrovaskularnu bolest (npr. moždani udar). Kronične, nezarazne bolesti, među kojima su najzastupljenije kardiovaskularne bolesti, vodeći su uzrok smrtnosti i pobola u svijetu i u Hrvatskoj zbog čega se smatraju globalnom epidemijom današnjice. Prema preliminarnim podacima u Hrvatskoj je 2021. godine od kardiovaskularnih bolesti umrlo 22 958 osoba, odnosno 36,6 % ukupno umrlih. Vodeće podskupine bolesti bile su ishemijska bolest srca s udjelom od 12,4 % (7 773) i cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 8,0 % (5 011) u ukupnom mortalitetu. Analiza po spolu pokazala je veću smrtnost od kardiovaskularnih bolesti kod žena s udjelom od 41,6% (13 126) u odnosu na muškarce koji su činili 31,6% (9 832) ([www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)). Jedan od problema i dalje predstavlja pogrešno mišljenje da su žene zaštićene od KVB-a hormonskim statusom. Međutim, poznato je da žene imaju niži rizik samo u fertilnoj dobi, dok se u menopauzi rizik izjednačava s rizikom u muškaraca. Zbog neprepoznate važnosti prevencije rizičnih faktora u žena i specifičnosti simptoma KVB-a, bolest često nije pravovremeno prepoznata niti adekvatno liječena. U zemljama srednjeg i nižeg dohotka češća je smrtnost od KVB-a, dok u zemljama višeg dohotka ona pada, što ukazuje na bolju prevenciju i liječenje KVB-a ([www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)).

Najvažniji čimbenici rizika za razvoj KVB-a na koje možemo utjecati su hipertenzija, hiperlipidemija, nepravilna prehrana, pretilost, pušenje, tjelesna neaktivnost i šećerna bolest. Čimbenici na koje ne možemo utjecati su dob i spol (muškarci stariji od 45 godina, žene starije od 55 godina ili žene u prijevremenoj menopauzi koje ne koriste nadomjesnu terapiju estrogena) ([www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)). Glavne posljedice adipoznosti povezane s rizikom od KVB-a uključuju hipertenziju, dislipidemiju, inzulinsku rezistenciju, sustavnu upalu, albuminuriju, pad procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i razvoj šećerne bolesti tipa 2 (Visseren i sur., 2021). Noviji podaci ističu abdominalnu pretilost, utvrđenu opsegom struka, kao marker rizika za razvoj KVB-a koji je neovisan o indeksu tjelesne mase (Bays i sur., 2021). Prema preporukama, muškarci s opsegom struka  $\geq 94$  cm i žene s opsegom struka  $\geq 80$  cm ne bi trebali povećavati tjelesnu masu, dok se za

opseg struka  $\geq 102$  cm kod muškaraca i  $\geq 88$  cm kod žena preporuča smanjenje tjelesne težine (Visseren i sur., 2021).

Meta-analiza kliničkih ispitivanja pokazala je da je relativno smanjenje rizika od KVB-a proporcionalno apsolutnom smanjenju lipoproteina niske gustoće (LDL-C), bez obzira na lijekove koji se koriste za postizanje promjene. Kod osoba s visokim rizikom za razvoj KVB-a preporuča se ciljna vrijednost LDL-C  $< 1,8$  mmol/L, dok se u bolesnika s utvrđenom aterosklerotičnom kardiovaskularnom (KV) bolesti (engl. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*, ASCVD) ili bez ASCVD, ali s vrlo visokim rizikom, preporuča smanjenje ciljnog raspona LDL-C  $< 1,4$  mmol/L (Visseren i sur., 2021).

Hipertenzija je jedan od najvažnijih uzroka preranog morbiditeta i smrtnosti koje se mogu spriječiti. Prevalencija hipertenzije u odraslih osoba vrlo je visoka, 30-45%, a s godinama se povećava na više od 60% u osoba starijih od 60 godina. Unatoč dokazima o smanjenju KV rizika snižavanjem krvnog tlaka, u Europi i svijetu je otkrivanje, liječenje i kontrola krvnog tlaka još uvijek ispod optimalnog.

**Tablica 1. Kategorije krvnog tlaka**

<b>Kategorija</b>	<b>SISTOLIČKI TLAK (mmHg)</b>		<b>DIJASTOLIČKI TLAK (mmHg)</b>
<b>Optimalan</b>	$< 120$	i	$< 80$
<b>Normalan</b>	120 – 129	i/ili	80 – 84
<b>Visoko normalan</b>	130 – 139	i/ili	85 – 89
<b>1.stupanj hipertenzije</b>	140 – 159	i/ili	90 – 99
<b>2.stupanj hipertenzije</b>	160 – 179	i/ili	100 – 109
<b>3.stupanj hipertenzije</b>	$\geq 180$	i/ili	$\geq 110$
<b>Izolirana sistolička hipertenzija</b>	$\geq 140$	i	$< 90$

Za bolesnike s visoko normalnim krvnim tlakom ili hipertenzijom indicirane su intervencije u načinu života jer odgađaju potrebu za liječenjem lijekovima ili nadopunjuju učinak terapije za snižavanje krvnog tlaka. Za mlađe pacijente (18 – 69 godina) preporučeni krajnji cilj sistoličkog krvnog tlaka tijekom liječenja je 120 – 130 mmHg, a prihvatljive su i niže vrijednosti ukoliko se dobro podnose. Krajnji cilj sistoličkog krvnog tlaka za pacijente starije

od 70 godina je < 140 mmHg i snižen na 130 mmHg ukoliko se dobro podnosi. Preporučeni cilj dijastoličkog krvnog tlaka je < 80 mmHg (Visseren i sur., 2021).

## **1.2. Starija životna dob**

U kategoriju starije životne dobi pripadaju osobe starije od 65 godina. Najnoviji podaci pokazuju da osobe starije životne dobi čine petinu stanovništva Europske unije (EU) (<https://ec.europa.eu/eurostat>). U 2022.godini prosječna dob stanovništva EU bila je 44,4 godine, odnosno 0,3 godine više nego 2021.godine. 2012.godine prosječna dob stanovništva EU iznosila je 41,9 godina, što ukazuje na povećanje od 2,5 godina unutar jednog desetljeća (<https://ec.europa.eu/eurostat>). U Republici Hrvatskoj također je prisutno starenje stanovništva. Noviji podaci za 2021.godinu ukazuju na prosječnu starost ukupnog stanovništva Republike Hrvatske od 44,3 godine, što ga svrstava među zemlje s najstarijom populacijom. Procesu starenja uvelike pridonosi višegodišnje opadanje udjela mladog stanovništva (0 – 19 godina) u ukupnom stanovništvu (<https://podaci.dzs.hr/>).

Većina štetnih kliničkih ishoda povezanih s terapijom lijekovima kod starijih osoba pripisuje se različitim anatomskim i fiziološkim promjenama povezanim s dobi (Waring i sur., 2017). Starenje uključuje progresivna oštećenja više organa, što može promijeniti farmakokinetiku (apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju) i farmakodinamiku lijekova (odnos između koncentracije lijeka na mjestu djelovanja i učinka lijekova) (Klotz, 2009). Promjene u farmakokinetici lijekova povećavaju rizik od neželjenih djelovanja lijekova povezanih s dozom. Kod lijekova koji se uzimaju kronično poluvrijeme života se znatno povećava te se postupno razvija toksičnost lijeka (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Jetreni klirens nekih lijekova (diltiazem, lidokain, metoprolol, propranolol, nifedipin, verapamil) smanjuje se sa starenjem, uglavnom zbog smanjenog protoka krvi i mase hepatocita, što može povećati njihovu bioraspodivnost u starijih osoba i potrebu za prilagodbom doze (Tamargo i sur., 2022). Također, sa starenjem opada bubrežna funkcija zbog sklerotičnih promjena u glomerulima i čimbenika poput hipertenzije i koronarne bolesti srca. Ove promjene smanjuju klirens i povećavaju rizik od nuspojava lijekova koji se eliminiraju bubrezima (Klotz, 2009; Corsonello i sur., 2010; Tamargo i sur., 2022). Kod starijih pojedinaca povećava se masa tjelesne masti, dok se ukupna masa tjelesne vode i nemasna tjelesna masa smanjuju. Navedene promjene rezultiraju povećanjem volumena distribucije (Vd) i poluživota lipofilnih lijekova, dok se Vd hidrofilnih lijekova smanjuje, vodeći do bržeg povećanja njihove



koncentracije u plazmi (Tamargo i sur., 2022). Zbog smanjenih razina albumina u plazmi povećava se aktivna frakcija lijekova koji su visoko vezani za albumin.

Starije osobe često su isključene iz kliničkih ispitivanja lijekova, što dovodi do nedostatka dokaza o sigurnosti i učinkovitosti mnogih lijekova u starijoj populaciji i neutvrđene prikladnosti lijekova u sve većem broju starijih pacijenata (Pazan, 2021; Tamargo i sur., 2022). Starenjem nastaju višestruke strukturne i funkcionalne promjene u kardiovaskularnom sustavu i povećava se osjetljivost starijih pojedinaca na razvoj kardiovaskularnih bolesti, zbog čega starenje predstavlja najjači pojedinačni čimbenik rizika za razvoj KVB-a. Zbog visoke prevalencije KVB-a u starijoj životnoj dobi, lijekovi za kardiovaskularni sustav su među najčešće korištenim lijekovima u ovoj populaciji.

### **1.3. Politerapija**

Produljenje očekivanog životnog vijeka predviđa povećanje morbiditeta zbog slabije obrane i lakšeg stjecanja kroničnih bolesti u kasnijim godinama života. Dijagnoza dviju ili više kroničnih bolesti kod iste osobe naziva se multimorbiditet. Multimorbiditet komplicira kliničku sliku, dijagnozu i donošenje odluka, pridonosi padu funkcionalnog statusa, smanjuje kvalitetu života, povećava slabost, hospitalizaciju i smrtnost. Osobama koje boluju od više kroničnih bolesti često se propisuje velik broj lijekova (Stafford i sur., 2021). Dodatan problem predstavlja činjenica da ove pacijente istovremeno liječi nekoliko stručnjaka, što može dovesti do razlika u ciljevima skrbi, propisanim lijekovima i cjelokupnom liječenju.

Razlike u definicijama politerapije predstavljaju problem pri donošenju zaključaka o čimbenicima rizika i posljedicama politerapije (Mortazavi i sur., 2016). Osim multimorbiditeta povezanog s dužim očekivanim životnim vijekom, politerapija je također inducirana pritiscima proizvođača lijekova, kao i praksom propisivanja novog lijeka s ciljem suzbijanja štetnih učinaka drugoga (Bobbio, 2020). Politerapija se najčešće definira kao istovremena upotreba pet ili više lijekova, dok se istovremena upotreba deset ili više lijekova naziva pretjerana politerapija (Khezrian i sur., 2020; Pazan, 2021). Alternativna definicija politerapije je upotreba više lijekova nego što je medicinski potrebno. Za ovu definiciju, lijekovi koji nisu indicirani, nisu učinkoviti ili su duplicirani smatrali bi se politerapijom (Maher i sur., 2014).

Prevalencija politerapije navedena u literaturi varira od 10% do čak 90%, što ovisi o korištenoj definiciji, geografskom okruženju i dobnoj skupini ispitanika (Khezrian i sur.,

2020). Politerapija predstavlja veliki javnozdravstveni problem, budući da doprinosi troškovima zdravstvene skrbi i za pacijenta i za zdravstveni sustav. Povezana je s povećanim rizikom nuspojava, padova, interakcija lijek-lijek i lijek-bolest, rizikom uzimanja potencijalno neprikladnih lijekova, povećanim rizikom ambulantnih posjeta i hospitalizacija s približno 30% većim medicinskim troškovima (Maher i sur., 2014; Stafford i sur., 2021). U longitudinalnoj studiji iz Engleske, stopa padova bila je 21% viša u starijih osoba s politerapijom. Također, nekoliko studija pokazalo je povezanost politerapije i razvoja demencije, odnosno slabljenja kognitivnih funkcija (Pazan, 2021).

Pogrešno tumačenje nuspojava kao novog zdravstvenog stanja dovodi do „propisivačke kaskade“, odnosno primjene dodatnih lijekova koji se potencijalno mogu izbjeći, a pridonose politerapiji. Važno je naglasiti da je kod nekih pacijenata uzimanje više lijekova racionalno i primjereno, stoga je bitno razlikovati prikladnu od neprikladne politerapije. Smanjenje neprikladne politerapije može se postići različitim obrazovnim i regulatornim intervencijama kako bi se poboljšali zdravstveni ishodi i smanjili troškovi zdravstvene skrbi (Khezrian i sur., 2020).

#### **1.4. Potencijalno neprikladni lijekovi**

Za liječenje, ali i prevenciju kroničnih i akutnih bolesti upotreba lijekova je od velike važnosti. Međutim, poznato je da su neki od lijekova koji se koriste kod starije populacije potencijalno neprikladni lijekovi (PNL-ovi), definirani kao lijekovi kod kojih rizici nadmašuju koristi. Lijek je potencijalno neprikladan ako njegova primjena uzrokuje više neželjenih djelovanja od koristi, posebno ako postoji jednako učinkovit, sigurniji lijek koji se može primijeniti za istu indikaciju (Elliot i Stehlik, 2013). Primjena PNL-ova kod starijih se bolesnika povezuje s brojnim neželjenim djelovanjima lijekova, povećanim pobolom i češćim korištenjem zdravstvene zaštite.

Brojna istraživanja otkrila su visoku prevalenciju PNL-ova u svijetu. Studija u Švedskoj koja je uključivala pacijente starije od 65 godina u domovima za njegu i bolnicama utvrdila je prevalenciju od 19% primjenom švedskih pokazatelja kvalitete. Drugo je istraživanje u Švedskoj temeljem popisa PNL-a Europske Unije EU(7)-PIM (engl. *The European Union Potentially Inappropriate Medications*) utvrdilo da je 41% pacijenata u bolnici imalo barem jedan PNL. Studija u Italiji otkrila je prevalenciju PNL-a od 58% među starijim bolničkim

pacijentima koristeći Beersove kriterije, dok je studija u Hrvatskoj otkrila PNL-ove kod 67% pacijenata primjenom EU(7)-PIM kriterija (Wamil i sur., 2019).

## **1.5. Procjena prikladnosti propisivanja lijekova**

Za procjenu prikladnosti propisivanja lijekova upotrebljavaju se instrumenti koji mogu biti eksplicitni, odnosno temeljeni na kriterijima ili implicitni koji se temelje na procjeni. Kriteriji su razvijeni s ciljem poboljšanja i optimizacije propisivanja lijekova starijim osobama (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Kombinacija eksplicitnih i implicitnih kriterija omogućuje povezivanje prednosti svakog pristupa (Kaufmann i sur., 2014).

### **1.5.1. Eksplicitni kriteriji**

Eksplicitni kriteriji razvijaju se iz rezultata objavljenih studija te mišljenja i stavova stručnjaka koristeći tehniku konsenzusa. Uglavnom su usmjereni na lijekove ili bolesti i mogu se primijeniti uz malo ili nimalo kritičke prosudbe (Kaufmann i sur., 2014). Prednost ovih kriterija je njihova jednostavnost i primjenjivost na velikim uzorcima, a najčešće predstavljaju listu lijekova čiju je upotrebu potrebno izbjeći kod starijih osoba, budući da rizici nadmašuju koristi. Nedostatak eksplicitnih kriterija je što ne moraju uzimati u obzir druge pokazatelje kvalitete zdravstvene skrbi niti prateće bolesti koje bi na njih mogle utjecati (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Budući da ne uzimaju u obzir individualne razlike među pacijentima, mogu dati neispravne ili nepotpune rezultate (Kaufmann i sur., 2014).

Najčešće korišteni eksplicitni kriteriji u kliničkoj praksi su Beersovi kriteriji, Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih (IPET) i Instrument za selekciju potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijekova kod starijih osoba (STOP) (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

EU(7)-PIM kriteriji predstavljaju europsku listu potencijalno neprikladnih lijekova nastalu suradnjom stručnjaka iz 7 europskih zemalja te omogućuju identifikaciju i usporedbu obrazaca propisivanja PNL-a za starije osobe u europskim zemljama, budući da pokrivaju europsko tržište lijekova. Lista sadrži 282 lijeka i 34 terapijske skupine lijekova, a neki PNL-ovi ograničeni su s obzirom na dozu ili trajanje liječenja. Razvijeni su na temelju Beersovih kriterija, kanadskih i francuskih kriterija te PRISCUS liste (Renom-Guiteras i sur., 2015;

Marinović,2022).

### 1.5.2. Implicitni kriteriji

Implicitni kriteriji nastaju korištenjem informacija vezanih za određenog bolesnika i objavljenih dokaza kako bi se formirala vlastita procjena o prikladnosti lijeka (Kaufmann i sur., 2014). Za razliku od eksplicitnih kriterija kod kojih je u središtu lijek ili bolest, kod implicitnih kriterija središte predstavlja bolesnik. Potencijalno su osjetljiviji i specifičniji u odnosu na eksplicitne kriterije, međutim, ponekad imaju manju pouzdanost i objektivnost budući da ovise o znanju i iskustvu medicinskih stručnjaka (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Implicitni model koji je najčešći u kliničkoj praksi je Indeks primjerenosti lijekova (MAI) koji analizira indikaciju za propisivanje lijeka, njegovu učinkovitost, dozu, trajanje liječenja, troškove, dupliciranje terapije, praktičnost i pravilnost, interakcije između lijekova te između lijeka i bolesti.

### 1.6. Interakcije lijekova

Interakcija lijeka može se definirati kao interakcija lijeka i neke druge tvari koja uzrokuje promjenu djelovanja lijeka (Patel i sur., 2014). Iako se potencijalne interakcije javljaju neovisno o životnoj dobi, učestalost politerapije kod starije populacije značajno povećava rizik (Hines i Murphy, 2011; Cascorbi, 2012). Postoji nekoliko vrsta interakcija: lijek-lijek (engl. *Drug-drug interaction*, DDI), lijek-bolest, lijek-hrana, lijek-alkohol, lijek-biljni proizvodi i lijek-nutritivni status (Mallet i sur., 2007).

Lijek-lijek interakcije povećavaju rizik nastanka neželjenih djelovanja lijekova (engl. *Adverse drug event*, ADE), što rezultira češćom hospitalizacijom, produljenim boravkom u bolnici, morbiditetom, mortalitetom i povećanjem troškova zdravstvene skrbi (Patel i sur., 2014; Arnold i sur., 2018). Osim politerapije, čimbenici koji doprinose visokoj stopi DDI-a su lijekovi uskog terapijskog indeksa i redosljed uzimanja lijekova. Čimbenici vezani uz pacijenta uključuju dob, spol, genetiku, komorbiditet i broj liječnika koje pacijent posjećuje (Patel i sur., 2014).

Pacijenti često boluju od više kroničnih bolesti istovremeno, zbog čega je opravdano propisivanje više različitih lijekova, međutim, neprepoznavanje mogućih interakcija lijekova

uzrokuje „propisivačku kaskadu“. Posljedično, nepotrebno uvođenje dodatnih lijekova dovodi do novih interakcija i ADE. Iako pojedine interakcije lijekova imaju željeni sinergistički učinak u liječenju bolesti, one također mogu uzrokovati vrlo ozbiljne neželjene učinke, toksičnost lijeka ili smanjen terapijski učinak ljekovitih tvari zbog čega je bitno pravovremeno otkrivanje i prevencija (Cascorbi, 2012).

Klinički značajne interakcije između lijekova mogu dovesti do neuspjeha liječenja ili pogoršanja stanja bolesnika. Klinički značaj interakcija ovisi o dozi lijeka, trajanju istodobne primjene lijekova te čimbenicima bolesnika poput jetrenog metabolizma ili bubrežnog klirensa (Obreli-Neto i sur., 2012). Napredak u medicinskom znanju, uključujući raniju dijagnozu bolesti, uspješnije tretmane liječenja, ali i spoznaja da životne navike poput pušenja utječu na nastanak bolesti, rezultirali su znatnim produljenjem očekivanog životnog vijeka (Assimwe i Pirmohamed, 2022). Zbog posljedičnog rasta potrošnje lijekova, ali i zbog sve većeg broja novih lijekova, učestalost klinički značajnih interakcija je u porastu (Marinović, 2022).

### **1.6.1. Podjela interakcija lijekova**

Interakcije lijekova se prema mehanizmu nastanka dijele u dvije glavne skupine: farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije (Hines i Murphy, 2011; Patel i sur., 2014). Interakcije je također moguće podijeliti na potencijalne i stvarne, pri čemu stvarne interakcije direktno utječu na pacijentovo stanje. Nadalje, važno je razlikovati klinički značajne interakcije koje zahtijevaju intervenciju ili praćenje, od klinički manje značajnih koje ne zahtijevaju promjenu terapije. Interakcije lijekova mogu se podijeliti na jednosmjerne i dvosmjerne, ovisno o tome mijenja li se učinak samo jednog ili oba uključena lijeka (Marinović, 2022).

#### **1.6.1.1. Farmakokinetičke interakcije**

Farmakokinetičke interakcije uzrokuju promjenu apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije uključenog lijeka. Intenzitet ove vrste interakcija značajno ovisi o interindividualnim karakteristikama bolesnika. Posljedica farmakokinetičke interakcije je promjena koncentracije lijeka u plazmi, pri čemu može doći do povećanog učinka i toksičnosti lijeka ili smanjenog učinka, odnosno izostanka terapijskog učinka lijeka.

Kako bi oralno primijenjen lijek postigao svoj sistemski učinak potrebna je apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta (GIT-a). Međutim, složenost GIT-a olakšava nastanak interakcija koje mijenjaju bioraspoloživost lijeka. Prvi čimbenik koji može utjecati na apsorpciju lijeka kroz sluznicu GIT-a je promjena želučanog pH. Većina oralno primijenjenih lijekova se apsorbira pri pH želuca 2,5 – 3,0 (Palleria i sur., 2013). Lijekovi koji povećavaju želučani pH (antacidi, antikolinergici, inhibitori protonske pumpe, H<sub>2</sub>-antagonisti) mogu ometati apsorpciju i smanjiti bioraspoloživost drugih istodobno uzetih lijekova, primjerice ketokonazola. Interakciju je moguće izbjeći vremenskim razdvajanjem uzimanja ovih lijekova najmanje 2 sata. Drugi čimbenik koji mijenja apsorpciju lijekova je stvaranje kompleksa (Cascorbi, 2012; Palleria i sur., 2013). U GIT-u lijek može stvarati komplekse i kelate koji smanjuju bioraspoloživost lijeka zbog otežane apsorpcije. Tetraciklini i kinoloni su primjeri lijekova koje često keliraju metalni ioni poput kalcija i magnezija u antacidima ili soli željeza (Delafuente, 2003; Palleria i sur., 2013). Nadalje, treći važan čimbenik koji utječe na apsorpciju lijekova jest poremećaj motiliteta GIT-a. Lijekovi mogu djelovati na motilitet gastrointestinalnog trakta tako što usporavaju pražnjenje želuca (npr. triciklički antidepresivi) ili ga ubrzavaju (npr. metoklopramid), mijenjajući brzinu apsorpciju, uglavnom bez promjene opsega apsorpcije. Bioraspoloživost lijeka može se promijeniti djelovanjem na transportne proteine u GIT-u. Dvije glavne skupine transportnih proteina su ABC (engl. *ATP-binding cassette*) transporteri i SLC (engl. *solute carrier*) nosači. P-glikoprotein je član skupine ABC transportera zadužen za regulaciju intestinalne apsorpcije lijekova i poticanje njihovog izlučivanja. Stoga, lijekovi inhibitori P-glikoproteina mogu značajno povećati bioraspoloživost lijekova koji su supstrati tog proteina (Cascorbi, 2012). Navedena interakcija od posebnog je značenja za lijekove uske terapijske širine kao što je teofilin, kada se primjenjuju istovremeno s makrolidima (klaritromicin, eritromicin) ili antiaritmicima (amiodaron, verapamil, diltiazem).

Tijekom faze distribucije, lijekovi se uglavnom vežu za transportne proteine ili tkiva. Najvažniji proteini plazme koji sudjeluju u interakcijama s lijekovima su albumin i  $\alpha$ 1-kiseli glikoprotein. Kiseli lijekovi obično se opsežnije vežu za albumin, dok su bazični i neutralni lijekovi opsežnije vezani za  $\alpha$ 1-kiseli glikoprotein. Prilikom istovremene primjene dva lijeka sa snažnim afinitetom prema proteinima plazme, moguće je povećanje slobodne, aktivne frakcije jednog od njih zbog istiskivanja s veznog mjesta. To je posebno opasno za lijekove uske terapijske širine – istiskivanjem varfarina s veznog mjesta na proteinima plazme povećava se njegova koncentracija u plazmi, što uzrokuje ozbiljne hemoragijske reakcije (Palleria i sur., 2013).

Najčešće klinički značajne interakcije događaju se u fazi metabolizma lijekova. Enzimi iz skupine citokroma P450 (CYP) imaju dominantnu ulogu u biotransformaciji brojnih lijekova, a najvažniji su CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C9 (Palleria i sur., 2013). Lijekovi inhibitori ili induktori navedenih enzima mijenjaju metabolizam lijekova supstrata enzima. Inhibicijom enzima smanjuje se njegova aktivnost, što dovodi do pojačanog učinka lijeka supstrata. Najčešći inhibitori su azolni antimikotici, valproat, omeprazol, diltiazem i verapamil. S druge strane, induktori enzima povećavaju metabolizam lijeka supstrata i smanjuju njegov učinak. Najčešći induktori su rifampicin, fenitoin, karbamazepin i barbiturati.

Za eliminaciju lijekova najvažniji organi su bubreg i jetra, a većina interakcija u ovoj fazi povezuje se s bubrežima. Bubrežne promjene koje uzrokuju interakcije su promjena brzine glomerularne filtracije, tubularne sekrecije ili pH urina, što utječe na fazu eliminacije lijekova (Cascorbi, 2012; Palleria i sur., 2013).

#### **1.6.1.2. Farmakodinamičke interakcije**

Farmakodinamičke interakcije odvijaju se na mjestu djelovanja lijeka, a uključuju sinergistički ili antagonistički učinak lijekova koji djeluju na iste receptore ili fiziološki sustav (Patel i sur., 2014; Marinović, 2022). Sinergističke interakcije dovode do povećanja farmakološkog učinka, primjerice istovremena primjena dva antiinfektiva.

Antagonističke interakcije se odvijaju na receptoru kod lijekova suprotnog djelovanja (agonista i antagonista), primjerice agonist  $\beta_2$ -adrenergičnih receptora (salbutamol) i neselektivni  $\beta$ -blokator (propranolol) (Marinović, 2022). Također, postoje brojni primjeri indirektnih interakcija poput interakcije između nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) i ACE-inhibitora (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima). NSAID smanjuju učinak ACE-inhibitora u snižavanju krvnog tlaka (Cascorbi, 2012).

### **1.7. Rizični lijekovi kod oslabljene bubrežne funkcije**

Kronična bubrežna bolest (KBB) je stanje u kojem bubrezi gube sposobnost eliminacije otpadnih produkata metabolizma i viška tekućine iz organizma, što može dovesti do oštećenja drugih organa i organskih sustava. Zbog starenja stanovništva i sve većeg broja oboljelih od hipertenzije i dijabetesa koji su glavni uzročnici KBB-a, prevalencija kronične bubrežne bolesti u velikom je porastu diljem svijeta te se smatra da se javlja u 1 od 10 odraslih osoba

(Webster i sur., 2017). KBB je treći najbrže rastući uzrok smrti u svijetu (Visseren i sur., 2021). Učestalost i progresija KBB-a razlikuju se prema etničkoj pripadnosti i društvenoj klasi, pa tako bolesnici nižeg socioekonomskog statusa imaju 60% veći rizik od progresivne KBB. KBB je globalno zdravstveno opterećenje s visokim ekonomskim troškom za zdravstvene sustave (Zhang i sur., 2020). Da bi se smanjio ekonomski teret KBB-a potrebna je rana intervencija (Kazancioğlu, 2011). Međutim, osobe s KBB-om su u svojim ranim stadijima bez specifičnih simptoma do visokog stadija bolesti kada je bubrežna funkcija nepopravljivo narušena. Dijagnoza kronične bubrežne bolesti temelji se na utvrđivanju smanjenja bubrežne funkcije i strukturnog oštećenja bubrega (Webster i sur., 2017). Najbolji pokazatelj funkcije bubrega je brzina glomerularne filtracije (GFR), koja je jednaka ukupnoj količini tekućine filtrirane kroz funkcionalne nefrone u jedinici vremena. GFR se može procijeniti korištenjem empirijskih jednadžbi. U bolesnika s KBB-om najčešće se određuje vrijednost kreatinina u krvi koja raste proporcionalno smanjenju bubrežne funkcije te količina proteina i albumina izlučenih urinom. Trenutne smjernice definiraju KBB kao oštećenje bubrega i smanjenu funkciju bubrega kada je  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  u trajanju od najmanje 3 mjeseca.  $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  označava završni stadij bubrežnog zatajenja (kategorija G5, Tablica 2) (Webster i sur., 2017).

**Tablica 2. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti**

Stadij	Opis	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Oštećenje bubrega uz normalnu GFR	≥ 90
2	Blago smanjenje GFR	60 – 89
3	Umjereno smanjenje GFR	30 – 59
4	Znatno smanjenje GFR	15 – 29
5	Završni stadij bubrežne bolesti	< 15

<sup>a</sup> GFR – stupanj glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*)

Smanjena funkcija bubrega zahtijeva prilagodbu doze brojnih lijekova zbog promijenjene farmakokinetike i farmakodinamike lijekova (Castelino i sur., 2020; Roux-Marson i sur., 2020). Nekoliko studija o upotrebi lijekovi kod hospitaliziranih bolesnika utvrdilo je neprikladnu dozu ili interval doziranja za 15 – 67 % lijekova koji zahtijevaju prilagodbu kod oslabljene funkcije bubrega (Chang i sur., 2015).



Definirani su brojni čimbenici koji doprinose riziku razvoja i napredovanja kronične bubrežne bolesti (Kazancioğlu, 2011). Neki od najčešćih su:

- Šećerna bolest – vodeći uzrok KBB-a u razvijenim zemljama. KBB uzrokovana dijabetesom naziva se dijabetička nefropatija.
- Hipertenzija – drugi definiran čimbenik rizika za KBB. Sistemska hipertenzija prenosi se na intraglomerularni kapilarni tlak što dovodi do skleroze glomerula i gubitka funkcije bubrega.
- Obiteljska pojava bubrežnih bolesti – članovi obitelji bolesnika s KBB-om imaju visoku prevalenciju KBB-a i njezinih čimbenika rizika.
- Etnička pripadnost – nekoliko studija provedenih u Sjedinjenim Američkim Državama pokazalo je povećani rizik od razvoja KBB-a kod Afroamerikanaca u odnosu na bijelce.
- Pretilost – jedan od najjačih čimbenika rizika u 21.stoljeću. Doprinosi patogenezi oštećenja bubrega putem upale, oksidativnog stresa, endotelne disfunkcije, protrombotičnog stanja i hipervolemije.
- Pušenje – povećava rizik od KBB-a potičući upalu, oksidativni stres, endotelnu disfunkciju, sklerozu glomerula i tubularnu atrofiju.
- Autoimune bolesti poput lupusa – antitijela oštećuju glomerule i tubule bubrega.

Dugi niz godina za procjenu bubrežne funkcije koristila se samo Cockcroft-Gault jednadžba (CG) koja u obzir uzima dob, spol, tjelesnu masu i vrijednost kreatinina u serumu, međutim ona nije prilagođena prema tjelesnoj površini. Ona ne uzima u obzir činjenicu da se starenjem povećava tjelesna masa uglavnom na račun masnog, a ne mišićnog tkiva što joj ograničava preciznost. Također, ova jednadžba ne procjenjuje GFR već klirens kreatinina. Za računanje eGFR danas je najčešće korištena MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) i CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) jednadžba. Obje jednadžbe u obzir uzimaju dob, spol, koncentraciju kreatinina i etničku pripadnost. Jednadžbe ne uzimaju u obzir tjelesnu masu kao varijablu, već su standardizirane na tjelesnu površinu 1,73 m<sup>2</sup> te se izražavaju u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Prema KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) smjernicama preporuča se upotreba CKD-EPI jednadžbe za određivanje eGFR kod odraslih osoba (<https://www.kidney-international.org/>).

Kod bolesnika s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vjerojatno je promijenjena farmakokinetika lijekova koji se izlučuju putem bubrega, stoga je povećan rizik od razvoja nuspojava lijekova i dodatnog pada funkcije bubrega (<https://www.kisupplements.org/>). Kako bi se izbjegli neželjeni događaji, potrebna je prilagodba doze i/ili intervala doziranja za takve potencijalno nefrotoksične lijekove. Primarni izvor informacija za utvrđivanje rizičnih lijekova u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom je Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC) (Marinović, 2022).

### **1.8. Usklađivanje terapije tijekom prijelaza skrbi**

Prijelazi tijekom skrbi, kao što su prijem i otpust iz bolnice, izlažu pacijente riziku od pogrešaka zbog nedostatne komunikacije i gubitka informacija. Uočeno je da se režimi uzimanja lijekova nakon otpusta iz bolnice često razlikuju od lijekova prije prijema (Kwan i sur., 2013). Nenamjerna odstupanja u lijekovima česta su u bolnici i ovise o praksi usklađivanja terapije, poput broja i vrste korištenih izvora (Breuker i sur., 2021). Studije su pokazale da do 67% pacijenata ima nenamjerna odstupanja u terapiji tijekom hospitalizacije koja se nastavljaju nakon otpusta iz bolnice (Kwan i sur., 2013).

Usklađivanje terapije (engl. *medication reconciliation*) odnosi se na ispravljanje bilo kakvih nenamjernih odstupanja između lijekova koje pacijent zaista koristi i propisanih lijekova prilikom prijema, bolničkog transfera (npr. između odjela) ili otpusta iz bolnice. Najčešći zabilježeni primjeri odstupanja su promjena doze ili intervala doziranja lijeka, izostavljanje ili nepotrebno dodavanje lijeka tijekom prijema u bolnicu te duplikacija terapije (Salameh i sur., 2018). Glavna svrha usklađivanja terapije je izbjeći navedene medikacijske pogreške i povećati sigurnost pacijenta.

Za provedbu usklađivanja terapije važno je prikupiti najbolju moguću povijest lijekova (engl. *Best possible medication history*, BPMH). Za prikupljanje najbolje moguće povijesti lijekova potrebno je provesti strukturirani razgovor s pacijentom kako bi se dobio detaljan popis svih propisanih i nepropisanih lijekova. Nadalje, dobivene informacije potrebno je provjeriti s barem još jednim pouzdanim izvorom informacija, primjerice liječnikom primarne zdravstvene zaštite, javnim ljekarnama, kontaktiranjem člana obitelji ili skrbnika te pregledavanjem spremnika s lijekovima (Kwan i sur., 2013). Prema dostupnim smjernicama, BPMH je najbolje prikupiti unutar 24 sata od prijema. BPMH se pokazao korisnim u utvrđivanju nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji, npr. izostavljanje, dupliciranje,

dodavanje ili zamjena lijeka, pogreške u dozi i intervalu doziranja lijeka, stoga bi trebalo proširiti njegovu primjenu za otkrivanje drugih terapijskih problema poput interakcija lijekova, politerapije, PNL-ova i rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije (Marinović, 2022).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kardiovaskularne bolesti najčešće su kronične, nezarazne bolesti i kao takve predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu i u Hrvatskoj. Napredak u medicini osigurao je povećanje očekivanog životnog vijeka, zbog čega su danas osobe starije od 65 godina najbrže rastuća populacija. Međutim, zbog visoke prevalencije kardiovaskularnih bolesti u starijoj životnoj dobi, pacijenti često koriste velik broj lijekova, na prvom mjestu lijekova za kardiovaskularni sustav. Politerapija uzrokuje povećanje rizika za nastanak neželjenih djelovanja lijekova, interakcija između lijekova, primjene PNL-ova te rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije.

Cilj ovog diplomskog rada bio je utvrditi učestalost politerapije te odrediti terapijske probleme koji su vezani za PNL-ove, potencijalno klinički značajne interakcije između lijekova i rizične lijekove kod oslabljene bubrežne funkcije, primjenom BPMH u kardioloških pacijenata starije životne dobi kod prijema u bolnicu.

Također, za svaki od navedenih terapijskih problema cilj je bio utvrditi zastupljenost lijekova iz ATK skupine C (Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje).

Dobiveni podaci omogućit će optimizaciju terapije prilikom transfera skrbi kako bi se osigurala što sigurnija i učinkovitija skrb za pacijente.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Sudionici ispitivanja

U istraživanje su uključeni bolesnici starije životne dobi ( $\geq 65$  godina) zaprimljeni u KB Dubrava, Zavod za bolesti srca i krvnih žila. Kako bi mogli sudjelovati u istraživanju, pacijenti ili članovi obitelji/skrbnici prethodno su morali potpisati informirani pristanak.

##### 3.1.1. Kriteriji uključivanja i isključivanja

Pacijenti u dobi 65 godina i stariji zaprimljeni u KB Dubrava, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, uključeni su u istraživanje.

U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti kod kojih zbog kliničkog stanja nije bilo moguće prikupiti najbolju moguću povijest lijekova.

#### 3.2. Prikupljanje najbolje moguće povijesti lijekova

Sve analize u ovom radu izrađene su na temelju prethodno prikupljenih BPMH u razdoblju od prosinca 2018. do ožujka 2020. Obrazac za BPMH sadrži sljedeće podatke: spol ispitanika, dob, tjelesnu masu, socijalni status, stupanj obrazovanja, razlog primitka u bolnicu, ostale dijagnoze koje pacijent ima, podaci o broju hospitalizacija unutar godine dana prije primitka u bolnicu, broj, vrstu, dozu i put primjene lijekova (uključujući bezreceptne lijekove, dodatke prehrani i biljne pripravke) koje je pacijent uzimao prije prijema u bolnicu, životne navike (konzumiranje alkohola, cigareta i droga) i poznate alergije.

#### 3.3. Obrada prikupljenih podataka

Nakon obrade podataka, dobivene su informacije o učestalosti i vrsti politerapije, upotrebi potencijalno neprikladnih lijekova, interakcijama između lijekova i rizičnim lijekovima kod oštećene bubrežne funkcije. Prikazana je zastupljenost lijekova iz ATK skupine C (Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje) u navedenim terapijskim problemima.

Podaci su obrađeni pomoću računalnog programa Microsoft Excel. Korištena je standardna deskriptivna statistika za opisivanje demografskih i kliničkih podataka ispitanika, politerapije, broja i vrste PNL-ova, interakcija lijekova i rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije. Intervalne varijable su prikazane medijanom i interkvartilnim rasponom. Kategorički podaci prikazani su udjelom ili postotkom.

### **3.3.1. Analiza politerapije**

Podaci o broju korištenih lijekova prikupljeni u BPMH razvrstani su u sljedeće kategorije: primjena manjeg broja lijekova (< 5 lijekova), politerapija (5-9 lijekova) i pretjerana politerapija ( $\geq 10$  lijekova).

### **3.3.2. Analiza prikladnosti propisanih lijekova**

Primjenom BPMH utvrđeni su PNL-ovi korištenjem EU(7)-PIM liste.

### **3.3.3. Analiza interakcija lijekova**

Primjenom BPMH dobiveni su podaci o korištenim lijekovima, uključujući bezreceptne lijekove. Analiza potencijalnih interakcija lijekova napravljena je pomoću softverskog programa Lexicomp® koji svrstava interakcije u 5 kategorija prema kliničkom značaju:

- A – nema poznate interakcije
- B – nije potrebna intervencija pri liječenju
- C – potrebno je praćenje terapije
- D – potrebno je razmisliti o prilagodbi terapije
- X – potrebno je izbjegavati kombinaciju lijekova

U analizu su uključene kategorije interakcija C, D i X.

### **3.3.4. Analiza rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije**

Prilikom prijema u bolnicu zabilježeni su podaci o bubrežnoj funkciji. Pomoću CKD-EPI jednadžbe dobivena je vrijednost eGFR. Na temelju eGFR i KDIGO klasifikacije podaci 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 provedena je kod bolesnika s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stadiji G3a, G3b, G4 i G5) korištenjem sažetaka opisa svojstava lijekova (HALMED), budući da je kod takvih bolesnika najčešće promijenjena farmakokinetika lijekova i potrebna prilagodba doze.

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 4.1. Demografske i kliničke karakteristike sudionika

U istraživanju je sudjelovalo 105 ispitanika starije životne dobi ( $\geq 65$  godina) koji su zaprimljeni na Zavod za bolesti srca i krvnih žila Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu, čiji je medijan dobi iznosio 76 (70-81) godina. Demografske i kliničke karakteristike sudionika prikazane su u Tablici 3. Uočena je ravnomjerna raspodjela po spolu, odnosno žene i muškarci činili su po 50% od ukupnog broja ispitanika. Medijan indeksa tjelesne mase (engl. *Body mass indeks*, BMI) iznosio je 27,3 (25,7-30,8) kg/m<sup>2</sup>. Prema KDIGO klasifikaciji bolesnici su svrstani u sljedeće kategorije: 9 bolesnika (8,6%) imalo je normalnu bubrežnu funkciju (G1), 57 bolesnika (54,3%) imalo je blago oštećenje bubrega (G2), 20 bolesnika (19%) imalo je blago do umjereno oštećenje bubrega (G3a), 9 bolesnika (8,6%) imalo je umjereno do teško oštećenje bubrega (G3b), 7 bolesnika (6,7%) imalo je teško oštećenje bubrega (G4), 3 bolesnika (2,9%) imala su zatajenje bubrega (G5). Ukupno je 39 bolesnika (37,1%) imalo eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (KDIGO stadiji 3a, 3b, 4 i 5).



**Tablica 3. Demografske i kliničke karakteristike sudionika**

<b>Obilježje</b>	<b>Uzorak (N=105)</b>
Dob, godine, medijan (IQR)	76 (70-81)
65-74	45
75-84	53
≥85	7
Spol	
Žene, n (%)	53 (50)
Tjelesna težina, kg, medijan (IQR)	80 (70-86)
Tjelesna visina, cm, medijan (IQR)	168 (163-175)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), medijan (IQR)	27,3 (25,7-30,8)
Kreatinin u serumu (μmol/L), medijan (IQR)	86 (68-111)
CKD-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	69,4 (50,45-82,075)
eGFR stadij (KDIGO klasifikacija), n (%)	
G1 Normalna ili visoka	9 (8,6)
G2 Blago snižena	57 (54,3)
G3a Blago do umjereno snižena	20 (19)
G3b Umjereno do izrazito snižena	9 (8,6)
G4 Izrazito snižena	7 (6,7)
G5 Zatajenje bubrega	3 (2,9)
Boravište, n (%)	
Živi sam	25 (23,8)
Živi s obitelji/skrbnikom	79 (75,2)
Dom za starije i nemoćne	1 (1)
Prijem u bolnicu, n (%)	
hitni	95 (90,5)
naručeni	10 (9,5)
Prethodna hospitalizacija, n (%)	33 (31,4)
Broj dijagnoza, medijan (IQR)	7 (5-11)
Broj propisanih lijekova (BPMH), medijan (IQR)	8 (6-10)

<sup>a</sup> IQR - interkvartilni raspon; <sup>b</sup> BMI - Body Mass Index; <sup>c</sup> CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; <sup>d</sup> eGFR - estimated glomerular filtration rate; <sup>e</sup> KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes; <sup>f</sup> BPMH - Best possible medication history.

Tablica 4 prikazuje lijekove koje su pacijenti koristili prije prijema u bolnicu, svrstane po skupinama i podskupinama lijekova prema ATK klasifikaciji. Najčešće korištene skupine ATK klasifikacije lijekova bile su skupine C (kardiovaskularni sustav) s udjelom od 45,7%, A (probavni sustav i mijena tvari) s udjelom od 19,3%, N (živčani sustav) s udjelom od 10,3%, B (krv i krvotvorni organi) s udjelom od 9% i M (koštano-mišićni sustav) s udjelom od 5,4%. Najčešće propisivani lijekovi bili su ACE-inhibitori, statini (inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim AH-reduktaze), selektivni blokatori beta receptora, inhibitori agregacije trombocita i derivati dihidropiridina.

**Tablica 4. Prikaz najčešćih skupina i terapijskih podskupina lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova**

<b>Najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova (BPMH)</b>	<b>N (%)</b>
C Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	387 (45,7)
C09AA ACE-inhibitori	62 (7,3)
C10AA Inhibitori HMG CoA-reduktaze (statini)	58 (6,9)
C07AB Blokatori beta receptora, selektivni	52 (6,1)
C08CA Derivati dihidropiridina	42 (5)
C03CA Diuretici visokog praga, sulfonamidi, čisti	39 (4,6)
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	163 (19,3)
A02BC Inhibitori protonske pumpe	39 (4,6)
A10BA Bigvanidi	30 (3,5)
A12BA Kalij	25 (3)
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	87 (10,3)
N05BA Derivati benzodiazepina	35 (4,1)
B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	76 (9)
B01AC Inhibitori agregacije trombocita	47 (5,6)
M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	46 (5,4)
R Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	30 (3,5)

<sup>a</sup>ATK - Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova; <sup>b</sup>BPMH - Best possible medication history; <sup>c</sup>ACE inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; <sup>d</sup>HMG-CoA, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A.

## 4.2. Politerapija

Učestalost politerapije utvrđena primjenom BPMH prikazana je u Tablici 5. Politerapija je prisutna kod 56,2% pacijenata, dok je kod 27,6% njih utvrđena prekomjerna politerapija.

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

	<b>Uzorak (N=105)</b>
Propisani lijekovi (BPMH), broj pacijenata (%)	
Primjena manjeg broja lijekova (<5 lijekova)	17 (16,2)
Politerapija (5-9 lijekova)	59 (56,2)
Pretjerana politerapija (≥10 lijekova)	29 (27,6)

<sup>a</sup> BPMH - Best possible medication history

Ukupno je utvrđeno 435 lijekova kod bolesnika s prisutnom politerapijom, od čega je 47,6% (n=207) lijekova pripadalo ATK skupini C. Medijan broja propisanih lijekova iz ATK skupine C kod bolesnika s prisutnom politerapijom iznosio je 3 (3-4,5). Kod bolesnika s prisutnom prekomjernom politerapijom utvrđeno je ukupno 359 lijekova, od čega je 43,7% (n=157) pripadalo ATK skupini C. Medijan broja propisanih lijekova iz ATK skupine C kod takvih je bolesnika bio veći i iznosio je 5 (4-6) (Tablica 6).

**Tablica 6. Zastupljenost lijekova ATK skupine C kod bolesnika s prisutnom politerapijom i prekomjernom politerapijom**

	<b>Bolesnici s prisutnom politerapijom</b>	<b>Bolesnici s prisutnom prekomjernom politerapijom</b>
<b>Ukupan broj lijekova ATK skupine C, N (%)</b>	207 (47,6)	157 (43,7)
<b>Broj lijekova ATK skupine C (BPMH), medijan (IQR)</b>	3 (3-4,5)	5 (4-6)

<sup>a</sup>ATK - Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova;<sup>b</sup> BPMH - Best possible medication history;  
<sup>c</sup>IQR - interkvartilni raspon

Tablica 7 prikazuje najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova kod bolesnika s prisutnom politerapijom. Najčešće korištene skupine ATK klasifikacije lijekova bile su skupine C (kardiovaskularni sustav) s udjelom od 47,6%, A (probavni sustav i mijena tvari) s udjelom od 17,9%, N (živčani sustav) s udjelom od 10,6%, B (krv i krvotvorni organi) s udjelom od 9,9% i M (koštano-mišićni sustav) s udjelom od 4,1%. Najčešće propisivani lijekovi bili su ACE-inhibitori, statini, selektivni blokatori beta receptora, derivati dihidropiridina i inhibitori agregacije trombocita.

**Tablica 7. Prikaz najčešćih skupina i terapijskih podskupina lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova u bolesnika s prisutnom politerapijom**

<b>Najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova (BPMH) u bolesnika s prisutnom politerapijom</b>	<b>N (%)</b>
C Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	207 (47,6)
C09AA ACE-inhibitori	36 (8,3)
C10AA Inhibitori HMG CoA-reduktaze (statini)	35 (8,0)
C07AB Blokatori beta receptora, selektivni	29 (6,7)
C08CA Derivati dihidropiridina	26 (6,0)
C03CA Diuretici visokog praga, sulfonamidi, čisti	18 (4,1)
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	78 (17,9)
A02BC Inhibitori protonske pumpe	18 (4,1)
A10BA Bigvanidi	16 (3,7)
A12BA Kalij	11 (2,5)
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	46 (10,6)
N05BA Derivati benzodiazepina	17 (3,9)
B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	43 (9,9)
B01AC Inhibitori agregacije trombocita	25 (5,7)
M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	18 (4,1)
R Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	12 (2,8)
H Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)	12 (2,8)

<sup>a</sup>ATK - Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova; <sup>b</sup>BPMH - Best possible medication history; <sup>c</sup>ACE inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; <sup>d</sup>HMG-CoA, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A

Tablica 8 prikazuje najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova kod bolesnika s prisutnom prekomjernom politerapijom. Najčešće korištene skupine ATK klasifikacije lijekova bile su skupine C (kardiovaskularni sustav) s udjelom od 43,7%, A (probavni sustav i mijena tvari) s udjelom od 21,7%, N (živčani sustav) s udjelom od 10,0%, B (krv i krvotvorni organi) s udjelom od 8,4% i M (koštano-mišićni sustav) s udjelom od 5,6%. Najčešće propisivani lijekovi bili su selektivni blokatori beta receptora, diuretici visokog praga, sulfonamidi, statini, inhibitori agregacije trombocita i inhibitori protonske pumpe.

**Tablica 8. Prikaz najčešćih skupina i terapijskih podskupina lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova u bolesnika s prisutnom prekomjernom politerapijom**

<b>Najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova (BPMH) u bolesnika s prisutnom prekomjernom politerapijom</b>	<b>N (%)</b>
C Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	157 (43,7)
C07AB Blokatori beta receptora, selektivni	20 (5,6)
C03CA Diuretici visokog praga, sulfonamidi, čisti	20 (5,6)
C10AA Inhibitori HMG CoA-reduktaze (statini)	20 (5,6)
C09AA ACE-inhibitori	17 (4,7)
C08CA Derivati dihidropiridina	18 (4,1)
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	78 (21,7)
A02BC Inhibitori protonske pumpe	18 (5,0)
A12BA Kalij	13 (3,6)
A10BA Bigvanidi	12 (3,3)
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	36 (10,0)
N05BA Derivati benzodiazepina	16 (4,5)
B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	30 (8,4)
B01AC Inhibitori agregacije trombocita	20 (5,6)
M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	20 (5,6)
R Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	17 (4,7)

<sup>a</sup>ATK - Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova; <sup>b</sup>BPMH - Best possible medication history; <sup>c</sup>ACE inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; <sup>d</sup>HMG-CoA, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A

### 4.3. Potencijalno neprikladni lijekovi

PNL-ovi su utvrđeni kod 74,3% ispitanika (n=78) temeljem EU(7)-PIM kriterija. Utvrđeno je ukupno 184 PNL-ova (Tablica 9), prosječno 1,8 po pacijentu. Najčešći PNL-ovi bili su pantoprazol, diazepam, tramadol i trimetazidin.

**Tablica 9. Najčešći PNL-ovi utvrđeni primjenom EU(7)-PIM kriterija**

ATK	EU(7)-PIM	N=184	%
A02BC02	pantoprazol	30	16,3
N05BA01	diazepam	25	13,6
N02AX02	tramadol	19	10,3
C01EB15	trimetazidin	10	5,4
C02AC05	moksonidin	9	4,9
A02BA02	ranitidin	9	4,9
M01AE03	ketoprofen	7	3,8
M01AB05	diklofenak	6	3,3
A02BC05	esomeprazol	6	3,3
C01BD01	amiodaron	6	3,3
A10BH02	vildagliptin	5	2,7
B01AE07	dabigatran	5	2,7
C01AA08	metildigoksin	4	2,2
N05BA12	alprazolam	3	1,6
A10BB12	glimepirid	3	1,6
B01AF01	rivaroksaban	3	1,6
N05BA06	lorazepam	3	1,6
C01BC03	propafenon	3	1,6
C02CA06	urapidil	2	1,1
A10BH01	sitagliptin	2	1,1
C07AA05	propranolol	2	1,1

<sup>a</sup> ATK - Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova;<sup>b</sup> PNL- potencijalno neprikladni lijek

#### 4.3.1. Zastupljenost lijekova ATK skupine C u potencijalno neprikladnim lijekovima

Ukupno 20,7% (n=38) lijekova uključenih u PNL-ove pripadalo je ATK skupini C (lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje). U Tablici 10. prikazane su terapijske podskupine PNL-ova unutar ATK skupine C.

**Tablica 10. Terapijske podskupine PNL-ova u ATK skupini C**

Terapijske podskupine PNL-ova unutar ATK skupine C	N (%)
C01EB Ostali pripravci koji djeluju na srce	10 (5,4)
C02AC Selektivni agonisti imidazolinskih receptora	9 (4,9)
C01BD Antiaritmici, skupina III	6 (3,3)
C01AA Glikozidi digitalisa	4 (2,2)
C01BC Antiaritmici, skupina Ic	3 (1,6)
C02CA Blokatori alfa-adrenergičnih receptora	3 (1,6)
C07AA Blokatori beta-receptora, neselektivni	2 (1,3)
C08DA Derivati fenilalkilamina	1 (0,5)

<sup>a</sup> PNL - potencijalno neprikladni lijek

Najčešći potencijalno neprikladni lijekovi iz ATK skupine C (Tablica 11) bili su trimetazidin (5,4%), moksonidin (4,9%) i amiodaron (3,3%).

**Tablica 11. Zastupljenost pojedinih lijekova ATK skupine C u PNL-ovima**

Zastupljenost pojedinih lijekova ATK skupine C u PNL-ovima	N (%)
C Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	38 (20,7)
C01EB15 Trimetazidin	10 (5,4)
C02AC05 Moksonidin	9 (4,9)
C01BD01 Amiodaron	6 (3,3)
C01AA08 Metildigoksin	4 (2,2)
C01BC03 Propafenon	3 (1,6)
C02CA06 Urapidil	2 (1,1)
C07AA05 Propranolol	2 (1,1)
C08DA01 Verapamil	1 (0,5)
C02CA04 Doksazosin	1 (0,5)

<sup>a</sup> PNL - potencijalno neprikladni lijek

#### 4.4. Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova

Tablica 12 prikazuje učestalost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova utvrđenih primjenom BPMH. Ukupno je utvrđeno 727 interakcija, od čega je 86,8% (n=631) zahtijevalo praćenje bolesnika, 12,7% (n=92) interakcija zahtijevalo je prilagodbu terapije, dok je 0,6% (n=4) interakcija trebalo izbjegavati. Pacijenti su imali prosječno 6,9 interakcija. Ukupno je 93,3% pacijenata imalo najmanje jednu potencijalno klinički značajnu interakciju. 91,4% pacijenata imalo je barem jednu C interakciju, 47,6% imalo je barem jednu D interakciju i 3,8% pacijenata imalo je barem jednu X interakciju.

**Tablica 12. Učestalost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova utvrđenih primjenom BPMH**

	Ukupno interakcije lijekova	Klasifikacija interakcija lijekova		
		C	D	X
<b>Prosječan broj interakcija po pacijentu</b>	6,9 (0-37)	6 (0-35)	0,88 (0-7)	0,04 (0-1)
<b>Ukupno</b>	727	631	92	4
<b>Broj (%) pacijenata s <math>\geq 1</math> interakcija</b>	98 (93,3)	96 (91,4)	50 (47,6)	4 (3,8)

##### 4.4.1. Zastupljenost lijekova ATK skupine C u potencijalno klinički značajnim interakcijama

Od ukupno 727 potencijalno klinički značajnih interakcija, u 72,1% (n=524) interakcija sudjeluju lijekovi iz ATK skupine C. Ovi lijekovi sudjeluju u 76,2% (n=481) C interakcija, 30,4% (n=28) D interakcija, dok u X interakcijama nisu sudjelovali (n=0).

Od ukupnog broja svih lijekova koji su sudjelovali u interakcijama, 45,5% (n=659) lijekova pripadalo je ATK skupini C. Lijekovi iz ATK skupine C predstavljali su 49,7% lijekova koji su sudjelovali u C interakcijama i 19,1% lijekova koji su sudjelovali u D interakcijama, dok u X interakcijama nisu sudjelovali (Tablica 13).



**Tablica 13. Udio lijekova ATK skupine C u C, D i X interakcijama**

Tip interakcije	Ukupno	C	D	X
<b>Ukupan broj interakcija</b>	727	631	92	4
<b>Broj interakcija u kojima sudjeluju lijekovi ATK skupine C</b>	524	481	28	0
<b>Broj lijekova iz ATK skupine C uključenih u interakcije</b>	659	624	35	0

<sup>a</sup> ATK - Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova.

U Tablici 14 prikazane su najčešće terapijske podskupine lijekova iz ATK skupine C koji sudjeluju u potencijalno klinički značajnim interakcijama. Iz ATK skupine C, najčešće podskupine lijekova koji sudjeluju u C interakcijama su ACE-inhibitori i sulfonamidi, dok u D interakcijama najčešće sudjeluju sulfonamidi i selektivni agonisti imidazolinskih receptora.

**Tablica 14. Najčešće terapijske podskupine u ATK skupini C koji sudjeluju u interakcijama**

Tip interakcije	Terapijske podskupine	N (%)
<b>C</b>	C09AA ACE-inhibitori	170 (13,5)
	C03CA Sulfonamidi	102 (8,1)
	C03BA Sulfonamidi	54 (4,3)
	C07AB Blokatori beta-receptora, selektivni	52 (4,1)
	C03AA Tiazidi	51 (4,1)
	C01DA Organski nitrati	34 (2,7)
	C01BD Antiaritmici, skupina III	30 (2,4)
	C08CA Derivati dihidropiridina	23 (1,8)
	C10AA Inhibitori HMG CoA reduktaze	21 (1,7)
	C09CA Antagonisti angiotenzina II	19 (1,5)
<b>D</b>	C03CA Sulfonamidi	10 (5,5)
	C02AC Selektivni agonisti imidazolinskih receptora	9 (4,9)
	C07AB Blokatori beta receptora, selektivni	5 (2,7)
	C03DA Antagonisti aldosterona	3 (1,6)
	C10AA Inhibitori HMG CoA reduktaze	3 (1,6)

<sup>a</sup>ACE inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; <sup>b</sup> HMG-CoA, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A

Tablica 15 prikazuje zastupljenost najčešćih lijekova iz ATK skupine C koji sudjeluju u potencijalno klinički značajnim interakcijama. U C interakcijama najčešće sudjeluju furosemid, perindopril i ramipril, dok su u D interakcijama najzastupljeniji furosemid, moksonidin i bisoprolol.

**Tablica 15. Najčešći lijekovi iz ATK skupine C koji sudjeluju u interakcijama**

<b>Tip interakcije</b>	<b>Lijek</b>	<b>N (%)</b>
<b>C</b>	C03CA01 Furosemid	98 (7,8)
	C09AA04 Perindopril	72 (5,7)
	C09AA05 Ramipril	68 (5,4)
	C03BA11 Indapamid	54 (4,3)
	C03AA03 Hidroklorotiazid	51 (4,1)
	C01BD01 Amiodaron	30 (2,4)
<b>D</b>	C03CA01 Furosemid	10 (5,5)
	C02AC05 Moksonidin	9 (4,9)
	C07AB07 Bisoprolol	3 (1,6)

#### **4.5. Rizični lijekovi kod oslabljene bubrežne funkcije**

Primjenom BPMH utvrđeno je ukupno 35 rizičnih lijekova kod pacijenata oslabljene bubrežne funkcije. 18 utvrđenih lijekova zahtijevalo je prilagodbu doze, dok je 17 lijekova bilo kontraindicirano zbog oštećene funkcije bubrega. U Tablici 16 prikazani su rizični lijekovi kod oslabljene bubrežne funkcije utvrđeni primjenom BPMH. Najčešći rizični lijekovi bili su: perindopril, trimetazidin, acetilsalicilatna kiselina i eplerenon.

**Tablica 16. Rizični lijekovi kod oslabljene bubrežne funkcije utvrđeni primjenom BPMH**

<b>ATK</b>	<b>Lijek</b>	<b>Ukupno</b>	<b>n (pacijenata) s previsokom dozom lijeka</b>	<b>n (pacijenata) kod kojih je primjena kontraindicirana</b>
C09AA04	Perindopril	6	6	0
C01EB15	Trimetazidin	5	4	1
B01AC06	Acetilsalicilatna kiselina	5	1	4
C03DA04	Eplerenon	4	2	2
C02AC05	Moksonidin	3	3	0
A10BA02	Metformin	3	1	2
M01AE01	Ibuprofen	3	0	3
C03BA11	Indapamid	3	0	3
C08CA13	Lerkanidipin	1	0	1
A02BA02	Ranitidin	1	1	0
M01AE03	Ketoprofen	1	0	1

<sup>a</sup> ATK - Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova

#### **4.5.1. Zastupljenost lijekova ATK skupine C među rizičnim lijekovima kod oslabljene bubrežne funkcije**

Od ukupnog broja rizičnih lijekova kod oštećene bubrežne funkcije, 62,9% (n=22) pripada lijekovima iz ATK skupine C. Tablica 17 prikazuje terapijske podskupine kardiovaskularnih lijekova koji pripadaju rizičnim lijekovima kod oslabljene bubrežne funkcije. Iz ATK skupine C, najčešći rizični lijekovi pripadaju podskupini ACE-inhibitora, ostalim pripravcima koji djeluju na srce i antagonistima aldosterona.

**Tablica 17: Terapijske podskupine lijekova ATK skupine C u rizičnim lijekovima kod oslabljene bubrežne funkcije**

<b>Terapijske podskupine lijekova ATK skupine C u rizičnim lijekovima kod oslabljene bubrežne funkcije</b>	<b>N (%)</b>
C09AA ACE-inhibitori	6 (17,1)
C01EB Ostali pripravci koji djeluju na srce	5 (14,3)
C03DA Antagonisti aldosterona	4 (11,4)
C02AC Selektivni agonisti imidazolinskih receptora	3 (8,6)
C03BA Sulfonamidi	3 (8,6)
C08CA Derivati dihidropiridina	1 (2,9)

<sup>a</sup>ACE inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

Zastupljenost pojedinih lijekova iz ATK skupine C među rizičnim lijekovima kod oslabljene bubrežne funkcije prikazana je u Tablici 18. Najzastupljeniji lijekovi su: perindopril, trimetazidin i eplerenon.

**Tablica 18. Zastupljenost pojedinih lijekova ATK skupine C u rizičnim lijekovima kod oslabljene bubrežne funkcije**

<b>Zastupljenost pojedinih lijekova ATK skupine C u rizičnim lijekovima kod oslabljene bubrežne funkcije</b>	<b>N (%)</b>
C Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	22 (62,9)
C09AA04 Perindopril	6 (17,1)
C01EB15 Trimetazidin	5 (14,3)
C03DA04 Eplerenon	4 (11,4)
C02AC05 Moksonidin	3 (8,6)
C03BA11 Indapamid	3 (8,6)
C08CA13 Lerkanidipin	1 (2,9)

## 5. RASPRAVA

Prilikom prijema u bolnicu kod pacijenata su česte medikacijske pogreške koje nastaju uslijed gubitka informacija ili nedostatne komunikacije. Kako bi se spriječile pogreške, za potrebe ovog istraživanja prikupljena je BPMH za 105 ispitanika.

Analiza dobivenih rezultata pokazala je visoku učestalost politerapije i pretjerane politerapije, PNL-ova, potencijalno klinički značajnih interakcija i propisivanja rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije. Istraživanje je utvrdilo visoku zastupljenost lijekova iz ATK skupine C u navedenim terapijskim problemima.

### 5.1. Politerapija

Politerapija predstavlja veliki javnozdravstveni problem današnjice, budući da povećava rizik od neželjenih djelovanja lijekova, interakcija, padova, porasta hospitalizacije i posljedično većim troškovima zdravstvene skrbi. Prevalencija politerapije u literaturi varira od 10% do čak 90%, ovisno o dobnoj skupini i korištenoj definiciji (Khezrian i sur., 2020). Studija u Švedskoj koja je također uključivala pacijente u dobi  $\geq 65$  godina utvrdila je prevalenciju politerapije od 44%, dok je pretjerana politerapija bila prisutna kod 11,7% ispitanika (Morin i sur., 2018). Ovo istraživanje pokazalo je visoku učestalost politerapije kod kardioloških pacijenata starije životne dobi ( $\geq 65$  godina). Kod 56,2% ispitanika prisutna je politerapija, dok 27,6% njih uzima  $\geq 10$  lijekova. U ovom ispitivanju medijan broja lijekova zabilježenih u BPMH veći je u usporedbi s istraživanjem kojeg su proveli klinički farmaceuti KB Dubrava u 2016. godini (8 vs. 6) (Marinović i sur., 2016). Medijan broja lijekova iz ATK skupine C kod pacijenata s prisutnom politerapijom iznosio je 3 (3-4,5), dok je za bolesnike s prisutnom prekomjernom politerapijom iznosio 5 (4-6).

### 5.2. Potencijalno neprikladni lijekovi

Prikladnost propisivanja lijekova procjenjuje se brojnim eksplicitnim i implicitnim kriterijima. Za ovo istraživanje odabrana je europska lista potencijalno neprikladnih lijekova EU(7)-PIM koja pokriva europsko tržište lijekova. Ovo istraživanje je pokazalo prevalenciju PNL-ova od 74,3%, što je više od prevalencije utvrđene u drugim europskim zemljama koje su koristile iste kriterije (Wamil i sur., 2019; Perpétuo i sur., 2023). Međutim, dva istraživanja

provedena u Portugalu ukazala su na još veću učestalost politerapije, 86,4% i 79,7% (Perpétuo i sur., 2021; Plácido i sur., 2022).

Najčešće utvrđeni PNL prema EU(7)-PIM listi bio je inhibitor protonske pumpe (IPP) pantoprazol. IPP-ovi su identificirani kao najčešći PNL-ovi i u drugim nedavno objavljenim studijama (Zhang i sur., 2017; Lisowska i sur., 2022; Plácido i sur., 2022). IPP-ovi su široko rasprostranjeni lijekovi koji se propisuju za brojne indikacije: liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti, dugotrajno liječenje i prevenciju recidiva refluksnog ezofagitisa, liječenje duodenalnog i želučanog ulkusa, za eradikaciju *Helicobacter pylori* u kombinaciji s antibioticima, prevenciju gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID) u rizičnih bolesnika. Pregledom izvješća o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj pantoprazol je zauzeo četvrto mjesto na listi lijekova s najvećom potrošnjom u 2021. godini ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Osim povećane potrošnje, IPP-ovi se vrlo često koriste prolongirano, ponekad i doživotno, što povećava vjerojatnost nastanka neželjenih događaja poput hipoklorhidrije, hipergastrinemije i proliferacije parijetalnih stanica. Produljeno korištenje IPP-a također nepovoljno djeluje na metabolizam magnezija, željeza, vitamina B12, regulaciju kalcija i nastanak osteoporoze i povećava rizik nastanka enteralnih infekcija (najčešće uzrokovanih *Clostridium difficile*). Nadalje, može doći do stvaranja benignih ili malignih promjena sluznice želuca, kao i nastanka demencije i KBB-a (Zhang i sur., 2017; Canjuga i sur., 2020).

Na drugom mjestu među PNL-ovima bio je diazepam. Benzodiazepini se nalaze na popisu najčešćih PNL-ova i u drugim studijama (Renom-Guiteras i sur., 2015; Malakouti i sur., 2021). Učestalo propisivanje benzodiazepina kod starijih osoba pripisuje se nesanicama i depresiji čija pojava prati starenje (Zhang i sur., 2017). Međutim, korištenje benzodiazepina kod starijih bolesnika povezuje se s povećanim rizikom od padova i prijeloma kuka, psihijatrijskim i „paradoksalnim“ reakcijama kao što su nemir, agitacija, agresivnost, bijes, halucinacije i psihoze (Renom-Guiteras i sur., 2015; Tannenbaum, 2015; Lukačičinová i sur., 2021). Uzimajući u obzir ozbiljnost mogućih rizika kod primjene ovih lijekova u starijoj dobi, preporučuje se razmatranje drugih, sigurnijih mogućnosti liječenja za različite indikacije u ovoj dobi. Za farmakološko liječenje anksioznih poremećaja i/ili nesаницe u ovih se bolesnika predlažu selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina i buspiron. Također, od pomoći može biti kognitivno bihevioralna terapija u liječenju kronične nesаницe te održavanje dobre higijene spavanja i vođenje

dnevnika spavanja za praćenje spavanja tijekom i nakon prekida uzimanja benzodiazepina (Tannenbaum, 2015; Lukačišinová i sur., 2021).

Sljedeći najčešći PNL bio je tramadol. Tramadol je opioidni analgetik indiciran za liječenje srednje jake do jake boli. Prema EU(7)-PIM listi, primjena tramadola u osoba starije životne dobi uzrokuje više neželjenih učinaka poput mučnine, vrtoglavice i zbunjenosti, zbog čega bi trebalo ispitati sigurnije mogućnosti liječenja (Renom-Guiteras i sur., 2015).

Najčešći potencijalno neprikladni lijekovi iz ATK skupine C u ovom istraživanju bili su trimetazidin, moksonidin i amiodaron. Trimetazidin se primjenjuje kao dodatna terapija u simptomatskom liječenju stabilne angine pektoris ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Kod starijih bolesnika može uzrokovati ili pogoršati simptome Parkinsonove bolesti (tremor, akineziju, hipertoniju) (Renom-Guiteras i sur., 2015). Moksonidin se koristi za liječenje hipertenzije, a starija populacija može biti podložnija kardiovaskularnom učinku antihipertenziva. Prema dostupnim podacima, ukoliko se prekida liječenje kombinacijom moksonidina i beta blokatora, potrebno je prvo prekinuti liječenje beta blokatorom, a tek nakon nekoliko dana ukinuti moksonidin kako bi se smanjila vjerojatnost povratne („rebound“) hipertenzije. Amiodaron je indiciran za sprječavanje ponavljanja po život opasne ventrikularne tahikardije, dokazane supraventrikularne tahikardije i ventrikularne fibrilacije. Može biti potencijalno neprikladan lijek kod starijih bolesnika zbog mogućeg produljenja QT-intervalu i usporavanja rada srca, kao i izazivanja *torsades de pointes* (Renom-Guiteras i sur., 2015).

### **5.3. Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova**

Ovo istraživanje ukazalo je na visoku prevalenciju potencijalno klinički značajnih interakcija. Ukupno 93,3% pacijenata imalo je barem jednu takvu interakciju (C, D, X), od kojih interakcije D i X kategorije zahtijevaju promjenu terapije. Istraživanje je potvrdilo visoku zastupljenost lijekova iz ATK skupine C u potencijalno klinički značajnim interakcijama, a takvi rezultati pronađeni su i u drugim studijama (Obreli-Neto i sur., 2012). Istraživanje je pokazalo da su ACE-inhibitori i sulfonamidi najčešće podskupine lijekova iz ATK skupine C koje sudjeluju u C interakcijama. ACEI perindopril i ramipril najčešći su lijekovi ATK skupine C koji su sudjelovali u C interakcijama. ACE-inhibitori su vrlo često korišteni lijekovi u liječenju hipertenzije i kongestivnog zatajenja srca, međutim često sudjeluju u interakcijama s drugim kardiovaskularnim ili ostalim lijekovima. U bolesnika koji uzimaju diuretike, pogotovo onih s nedostatkom volumena i/ili soli, može doći do pretjeranog sniženja

krvnog tlaka i hipotenzije. Također, ukoliko se primjenjuju diuretici koji štede kalij ili nadomjesci soli koji sadrže kalij može doći do hiperkalijemije, osobito u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Ukoliko se ACE-inhibitori kombiniraju s NSAID (npr. acetilsalicilna kiselina pri protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori i neselektivni protuupalni lijekovi), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka i pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući nastanak akutne bubrežne insuficijencije (Mignat i Unger, 1995; [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Sulfonamidi su u ovom istraživanju bili među najčešće zastupljenim podskupinama lijekova u C i D interakcijama. Najčešći sulfonamid koji sudjeluje u C i D interakcijama je furosemid. U drugim studijama furosemid je također često stupao u interakcije (de Oliveira i sur., 2021). Furosemid je indiciran za liječenje edema uslijed bolesti srca, jetre ili bubrega te za liječenje arterijske hipertenzije. NSAID (npr. indometacin ili acetilsalicilna kiselina) mogu smanjiti učinak furosemida, dok u bolesnika s hipovolemijom ili dehidriranih bolesnika na terapiji furosemidom ova kombinacija lijekova može uzrokovati akutnu insuficijenciju bubrega. Također, učinak furosemida smanjuje se uslijed istodobne primjene fenitoina i sukralfata. Kod poremećene ravnoteže elektrolita ili primjene furosemida zajedno s lijekovima koji produljuju QT interval (npr. terfenadin, antiaritmici 1. i 3. skupine) povećava se rizik od ventrikularnih aritmija, uključujući *torsades de pointes*. Furosemid može povećati štetne učinke nefrotoksičnih lijekova (npr. cefalosporina, aminoglikozida, polimiksina) ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Moksonidin, selektivni agonist imidazolinskih receptora koji se koristi za liječenje hipertenzije, često je sudjelovao u D interakcijama. Moksonidin može pojačati sedativne učinke tricikličkih antidepresiva, anksiolitika, alkohola, sedativa i hipnotika, stoga se ne preporuča istovremena primjena takvih lijekova. Nadalje, triciklički antidepresivi mogu smanjiti antihipertenzivni učinak moksonidina. U bolesnika koji uzimaju lorazepam, moksonidin je umjereno pojačao oštećenje kognitivnih funkcija ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

#### **5.4. Rizični lijekovi kod oslabljene bubrežne funkcije**

Starija životna dob povezana je s padom bubrežne funkcije, zbog čega je pri prijemu u bolnicu potrebno zabilježiti bubrežnu funkciju i prilagoditi terapiju kako bi se smanjio rizik neželjenih djelovanja lijekova. U ovom istraživanju samo 8,6% ispitanika imalo je normalnu



bubrežnu funkciju (G1 stadij). Primjenom BPMH utvrđeno je 35 rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije, od čega je čak 62,9% lijekova pripadalo ATK skupini C.

U ovom istraživanju ACE-inhibitori su bili najčešće utvrđeni rizični lijekovi kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom. Takvi rezultati potvrđeni su i u drugim studijama (Jones i Bhandari, 2013; Khanal i sur., 2015).

Prema KDIGO smjernicama, ACEI su vrlo korisni lijekovi za osobe s KBB-om i visokim krvnim tlakom te daju snažnu preporuku za njihovo korištenje u bolesnika s ili bez dijabetesa koji imaju albuminuriju. Pokazano je da snižavanje krvnog tlaka i odgovarajuća primjena ACEI/ARB kod pacijenata s albuminurijom ima potencijal spriječiti kardiovaskularne događaje i smrt. Stoga, ACE-inhibitori predstavljaju korisne lijekove ukoliko se primjenjuju na odgovarajući način (Foti i sur., 2021). Najčešći lijekovi iz ATK skupine C koji su zahtijevali prilagodbu doze zbog oštećenja bubrežne funkcije bili su perindopril, trimetazidin i eplerenon. Primjerice, starije osobe zbog oslabljene bubrežne funkcije mogu imati povećanu izloženost trimetazidinu, zbog čega je kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega preporučeno smanjenje doze lijeka na 35 mg jednom dnevno ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Kod primjene eplerenona u starijih osoba povećan je rizik od hiperkalijemije. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije potrebno je prilagoditi dozu lijeka na 25 mg svaki drugi dan i prilagođavati ju ovisno o razini kalija u serumu, dok je kod teškog bubrežnog oštećenja eplerenon kontraindiciran ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

## 6. ZAKLJUČCI

Ovo istraživanje je, prikupljanjem BPMH pri prijemu kardioloških pacijenata starije životne dobi u bolnicu, utvrdilo vrlo visoku izloženost politerapiji, potencijalno neprikladnim lijekovima, potencijalno klinički značajnim interakcijama lijekova i rizičnim lijekovima kod oslabljene bubrežne funkcije. Za svaki od navedenih terapijskih problema ispitana je zastupljenost lijekova iz ATK skupine C koji su danas svrstani među najčešće propisivane lijekove kod starijih, često multimorbidnih pacijenata. Istraživanje je pokazalo visoku zastupljenost lijekova iz ATK skupine C u svim navedenim terapijskim problemima. Dobiveni podaci ukazuju na važnost prikupljanja BPMH i usklađivanja terapije pri prijelazima skrbi kako bi se osigurala što bolja i sigurnija skrb za pacijenta. Premda su dobro poznate dobrobiti korištenja kardiovaskularnih lijekova u smanjenju primarnih i sekundarnih kardiovaskularnih događaja, treba imati na umu da starenjem dolazi do progresivnog oštećenja više organa i povećane osjetljivosti na nuspojave lijekova. Budući da se u takvim okolnostima mijenja omjer rizika i koristi primjene lijekova, potrebno je razmotriti depreskripciju lijekova čija primjena donosi veće rizike od koristi, uzimajući u obzir preferencije pacijenata, kvalitetu života i očekivani životni vijek.

## 7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

ABC - adenzin-trifosfat vezujući kasetni protein (*ATP-binding cassette*)  
ACEI – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima  
ADE – neželjena djelovanja lijekova (*Adverse drug event*)  
ARB – blokatori angiotenzinskih receptora  
ASCVD – aterosklerotična kardiovaskularna bolest (*atherosclerotic cardiovascular disease*)  
ATK – anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova  
BMI – indeks tjelesne mase (*Body Mass Index*)  
BPMH – najbolja moguća povijest lijekova (*Best possible medication history*)  
CG – Cockcroft-Gault  
CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)  
COX-2 – ciklooksigenaza 2  
CYP – citokrom P450  
DDI – lijek-lijek interakcija (*Drug-drug interaction*)  
eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (*estimated glomerular filtration rate*)  
EU – Europska unija  
EU(7)-PIM (*The European Union Potentially Inappropriate Medications*)  
GFR – brzina glomerularne filtracije (*glomerular filtration rate*)  
GIT – gastrointestinalni trakt  
HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode  
HMG-CoA – 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A  
IPET – Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih (*Improved Prescribing in the Elderly Tool*)  
IPP – inhibitor protonске pumpe  
KBB – kronična bubrežna bolest  
KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)  
KV – kardiovaskularni  
KVB – kardiovaskularne bolesti  
LDL – lipoprotein niske gustoće (*low-density lipoprotein*)  
MAI – Indeks primjerenosti lijekova (*Medication Appropriateness Index*)  
MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)  
NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi  
PNL - potencijalno neprikladan lijek

SLC nosači (*solute carrier*)

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

STOP – Instrument za selekciju potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijekova kod starijih osoba (*Screening Tool of Older Person' Potentially Inappropriate Prescriptions*)

Vd – volumen distribucije

## 8. LITERATURA

Arnold RJG, Tang J, Schrecker J, Hild C. Impact of definitive drug–drug interaction testing on medication management and patient care. *Drugs Real World Outcomes*, 2018;5(4):217–24.

Articel 2,5 mg filmom obložene tablete, 2022. <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Articel-SPC.pdf>, pristupljeno 6.6.2023.

Assimwe IG, Pirmohamed M. Drug-drug-gene interactions in cardiovascular medicine. *Pharmgenomics Pers Med.*, 2022;15:879-911.

Bays HE, Taub PR, Epstein E, Michos ED, Ferraro RA, Bailey AL, Kelli HM, Ferdinand KC, Echols MR, Weintraub H, Bostrom J, Johnson HM, Hoppe KK, Shapiro MD, German CA, Virani SS, Hussain A, Ballantyne CM, Agha AM, Toth PP. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *American Journal of Preventive Cardiology*, 2021;5:100149.

Bobbio M. Polypharmacy and deprescribing in cardiology. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2020;21(10):801-806.

Breuker C, Macioce V, Mura T, Castet-Nicolas A, Audurier Y, Boegner C, Jalabert A, Villiet M, Avignon A, Sultan A. 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.

Canjuga I, Zekanović D, Ljubičić N, Skuhala T. Potencijalni rizici farmakološki izazvane hipoklorhidrije. *Medica Jadertina*, 2020;50(2):87-93.

Cascorbi I. Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*, 2012;109(33-34):546–556.

Castelino RL, Saunder T, Kitsos A, Peterson GM, Jose M, Wimmer B, Khanam M, Bezabhe W, Stankovich J, Radford J. Quality use of medicines in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, 2020;21(1):216.

Chang F, O'Hare A, Miao Y, Steinman MA. Use of renally inappropriate medications in older veterans: A national study. *J Am Geriatr Soc*, 2015;63(11): 2290–2297.

Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem.*,2010;17(6):571-84.

Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003;48(2):133-143.

Demography 2023 edition, 2023, <https://ec.europa.eu/eurostat/web/interactive-publications/demography-2023#ageing-population>, pristupljeno 25.5.2023.

de Oliveira LM, Diel JDAC, Nunes A, da Silva Dal Pizzol T. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(1):4-9.

Diuron 25 mg filmom obložene tablete, 2022, [https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-17-02-411-412.pdf](https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-17-02-411-412.pdf)., pristupljeno 6.6.2023.

Elliot RA, Stehlik P. Identifying inappropriate prescribing for older people. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 2013;43(4):312-319.

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.

Foti KE, Wang D, Chang AR, Selvin E, Sarnak MJ, Chang TI, Muntner P, Coresh J. Potential implications of the 2021 KDIGO blood pressure guideline for adults with chronic kidney disease in the United States. *Kidney Int*. 2021;99(3):686-695.

Furosemid 40 mg tablete, 2021, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Furosemid-SPC.pdf>, pristupljeno 6.6.2023.

Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Med flum.*, 2011;47(1):15-28.

Half of EU's population older than 44.4 years in 2022., 2023,  
<https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/ddn-20230222-1>, pristupljeno  
25.5.2023.

Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.*, 2011;9(6):364-77.

Izješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021.godini, 2021,  
[https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2021/#Tablica\\_5](https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2021/#Tablica_5), pristupljeno  
5.6.2023.

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.

Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014;70:1-11.

Kazancıoğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl*, 2011;3(4):368-371.

Khanal A, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD. Potentially inappropriate prescribing of renally cleared drugs in elderly patients in community and aged care settings. *Drugs Aging.*, 2015;32(5):391-400.

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.

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.

Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*, 2009;41(2):67-76.

Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojanian KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2013;158 (5 Pt 2):397-40.

Lisowska A, Czepielewska E, Rydz M, Dworakowska A, Makarewicz-Wujec M, Kozłowska-Wojciechowska M. Applicability of tools to identify potentially inappropriate prescribing in elderly during medication review: Comparison of STOPP/START version 2, Beers 2019, EU(7)-PIM list, PRISCUS list, and Amsterdam tool – A pilot study. *PLoS One*, 2022;17(9):e0275456.

Lukačičinová A, Fialová D, Peel NM, Hubbard RE, Brkic J, Onder G, Topinková E, Gindin J, Shochat T, Gray L, Bernabei R. The prevalence and prescribing patterns of benzodiazepines and Z-drugs in older nursing home residents in different European countries and Israel: retrospective results from the EU SHELTER study. *BMC Geriatr.*, 2021;21(1):277.

Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*, 2014;13(1):57-65.

Malakouti SK, Javan-Noughabi J, Yousefzadeh N, Rezapour A, Mortazavi SS, Jahangiri R, Moghri J. A Systematic Review of Potentially Inappropriate Medications Use and Related Costs Among the Elderly. *Value Health Reg Issues*. 2021;25:172-179.

Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*, 2007;370:185–191.

Marinović I, Marušić S, Mucalo I, Mesarić J, Bačić Vrca V. Clinical pharmacist-led program on medication reconciliation implementation at hospital admission: experience of a single university hospital in Croatia. *Croat Med J.*, 2016;57(6):572-581.

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 01.06.2023.]  
Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:399524>.

Mignat C, Unger T. ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1995;12(5):334-47.

Moksonidin Belupo 0,4 mg filmom obložene tablete, 2021.  
<https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Moksonidin-Belupo-SPC.pdf>, pristupljeno 6.6.2023.

More than a fifth of the EU population are aged 65 or over, 2021,  
<https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/ddn-20210316-1>, pristupljeno 25.5.2023.

Morin N, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol.* 2018;10:289-298.

Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ open*, 2016;6(3):e010989.

Obreli Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni Ade O, Cruciol-Souza JM, Da Cruz AN, Gaeti WP, Cuman RK.. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the Brazilian primary public health system. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2012;15(2):344- 54.

Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, De Sarro G, Gallelli L. Pharmacokinetic drug–drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.*, 2013;18(7):601–10. 13.

Patel PS, Rana DA, Suthar JV, Malhotra SD, Patel VJ. A study of potential adverse drug–drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm*, 2014;5(2):44–8.

Pazan F. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med.*, 2021;12(3):443-452.

Perpétuo C, Plácido AI, Rodrigues D, Aperta J, Piñeiro-Lamas M, Figueiras A, Herdeiro MT, Roque F. 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.

Perpétuo C, Plácido AI, Aperta J, Figueiras A, Herdeiro MT, Roque F. Potentially inappropriate medication at admission and at discharge: A geriatric study in an internal medicine service in Portugal. *Int J Environ Res Public Health*, 2023;20(6):4955.

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.

Preductal MR 35 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem, 2021,  
<https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Preductal-MR-SPC.pdf>, pristupljeno 6.6.2023.

Procjena stanovništva Republike Hrvatske u 2021., 2022,  
<https://podaci.dzs.hr/hr/priopcenja/2022/hr/stan-2022-stanovnistvo/stan-2022-3-procjena-stanovnistva/stan-2022-3-1-procjena-stanovnistva-republike-hrvatske/stan-2022-3-1-procjena-stanovnistva-republike-hrvatske-u-2021/>, pristupljeno 25.5.2023.

Publikacija: Kardiovaskularne Bolesti U Republici Hrvatskoj. *Hzzj.hr*, 2022,  
[www.hzzj.hr/periodicne-publikacije/publikacija-kardiovaskularne-bolesti-u-republici-hrvatskoj/](http://www.hzzj.hr/periodicne-publikacije/publikacija-kardiovaskularne-bolesti-u-republici-hrvatskoj/), pristupljeno 24.5.2023.

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.

Roux-Marson C, Baranski JB, Fafin C, Exterman G, Vigneau C, Couchoud C, Moranne O, Investigators PSPA. Medication burden and inappropriate prescription risk among elderly with advanced chronic kidney disease. *BMC Geriatr*, 2020;20(1):87.

Salameh L, Farha RA, Basheti I. Identification of medication discrepancies during hospital admission in Jordan: Prevalence and risk factors. *Saudi Pharm J*, 2018;26(1):125-132.

Stafford G, Villén N, Roso-Llorach A, Troncoso-Mariño A, Monteagudo M, Violán C. Combined multimorbidity and polypharmacy patterns in the elderly: A cross-sectional study in primary health care. *Int J Environ Res Public Health*, 2021;18(17):9216.

Svjetski dan srca 2022, 2022, <https://www.hzjz.hr/news-2/svjetski-dan-srca-2022-koristi-%f0%9f%96%a4-za-svako-%f0%9f%96%a4/>, pristupljeno 24.5.2023.

Tamargo J, Kjeldsen KP, Delpón E, Semb AG, Cerbai E, Dobrev D, Savarese G, Sulzgruber P, Rosano G, Borghi C, Wassmann S, Torp-Pedersen CT, Agewall S, Drexel H, Baumgartner I, Lewis B, Ceconi C, Kaski JC, Niessner A. Facing the challenge of polypharmacy when prescribing for older people with cardiovascular disease. A review by the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022;8(4):406-419.

Tannenbaum C. Inappropriate benzodiazepine use in elderly patients and its reduction. *J Psychiatry Neurosci*. 2015;40(3):E27-E28.

Trimetazidin PharmaS: sažetak opisa svojstava lijeka, 2021, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Trimetazidin-PharmaS-SPC.pdf>, pristupljeno 8.6.2023.

Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*, 2021;42(34):3227-3337.

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.

Waring RH, Harris RM, Mitchell SC. Drug metabolism in the elderly: A multifactorial problem? *Maturitas*, 2017;100:27-32.

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

Zhang X, Zhou S, Pan K, Li X, Zhao X, Zhou Y, Cui Y, Liu X. 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.

Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F, Jia J, Yan T, Liu Y, Lin S. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3-5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs*, 2020;80(8):797-811.

## 9. SAŽETAK/SUMMARY

Kronične, nezarazne bolesti, među kojima su najčešće kardiovaskularne bolesti (KVB), vodeći su uzrok smrtnosti i pobola u svijetu. Od čimbenika rizika za razvoj KVB-a najvažniji su hipertenzija, hiperlipidemija, pretilost, nepravilna prehrana, pušenje, tjelesna neaktivnost i šećerna bolest. Prema najnovijim podacima, osobe starije životne dobi (stariji od 65 godina) čine petinu stanovništva Europske unije. Starenjem dolazi do progresivnog oštećenja više organa, zbog čega se mijenja farmakokinetika i farmakodinamika brojnih lijekova i povećava rizik neželjenih djelovanja lijekova. Zbog multimorbiditeta kod starijih osoba raste potrošnja lijekova i nastanak terapijskih problema tijekom liječenja. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i vrstu politerapije, potencijalno neprikladnih lijekova, klinički značajnih interakcija između lijekova i rizičnih lijekova s obzirom na oslabljenu bubrežnu funkciju primjenom „najbolje moguće povijesti lijekova“ (BPMH). Također, za svaki od navedenih terapijskih problema cilj je bio utvrditi zastupljenost lijekova s djelovanjem na kardiovaskularni sustav. U istraživanju je sudjelovalo 105 ispitanika u dobi  $\geq 65$  godina zaprimljenih u KB Dubrava, Zavod za bolesti srca i krvnih žila. Politerapija je definirana kao istovremena primjena 5-9 lijekova, dok se primjena  $\geq 10$  lijekova definirala kao pretjerana politerapija. Potencijalno neprikladni lijekovi (PNL-ovi) određeni su primjenom EU(7)-PIM kriterija. Potencijalno klinički značajne interakcije su analizirane pomoću softverskog programa Lexicomp® koji svrstava interakcije u 5 kategorija prema kliničkom značaju (A, B, C, D, X). Analiza rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije provedena je kod pacijenata s  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (KDIGO stadiji G3a, G3b, G4 i G5), korištenjem sažetaka opisa svojstava lijekova (HALMED). Istraživanje je utvrdilo prisutnost politerapije kod 56,2% ispitanika, dok je 27,6% njih uzimalo  $\geq 10$  lijekova. PNL-ovi su utvrđeni kod 74,3% ispitanika, od čega je 20,7% lijekova uključenih u PNL-ove pripadalo ATK skupini C. Kod 93,3% pacijenata utvrđena je najmanje jedna potencijalno klinički značajna interakcija. Primjenom BPMH utvrđeno je 35 rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije, od čega je čak 62,9% lijekova pripadalo ATK skupini C. Dobiveni podaci ukazuju na važnost primjene BPMH i usklađivanja terapije pri prijelazima skrbi kako bi se osigurala što bolja i sigurnija skrb za pacijenta.

Chronic, non-communicable diseases, among which cardiovascular diseases (CVD) are the most common, are the leading cause of mortality and morbidity in the world. Among the risk factors for CVD, the most important are hypertension, hyperlipidemia, obesity, poor eating habits, tobacco smoking, physical inactivity and diabetes mellitus. According to the latest data, older adults (over 65 years old) make up a fifth of the population of the European Union. Aging leads to progressive loss of organ function over time, which changes the pharmacokinetics and pharmacodynamics of numerous drugs and increases the risk of adverse drug events. Due to multimorbidity in the older patients, the consumption of drugs and the emergence of drug-related problems during treatment is increasing. The aim of the study was to evaluate the prevalence of polypharmacy, potentially inappropriate medications (PIMs), clinically significant interactions between drugs (DDIs) and inappropriately prescribed renal risk drugs (RRDs) using the "best possible medication history" (BPMH). Additional aim was to determine the prevalence of cardiovascular drugs among identified drug-related problems. The study included 105 subjects aged 65 years or older, admitted to KB Dubrava, Institute for Heart and Blood Vessel Diseases. Polypharmacy was defined as the simultaneous use of 5-9 drugs, while the use of 10 drugs and more was defined as hyperpolypharmacy. The EU(7)-PIM criteria were applied for PIMs detection. Potential DDIs were detected using Lexicomp software that categorizes DDIs into five categories according to clinical significance (A, B, C, D, X). The analysis of inappropriately prescribed renal risk drugs was performed in patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (KDIGO stages G3a, G3b, G4 and G5), using Summary of Product Characteristics (HALMED). The research determined the presence of polypharmacy in 56,2% of patients, while 27,6% of them used 10 or more medications. PIMs were found in 74,3% of patients, of which 20,7% were drugs belonging to Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC) group C. At least one potential clinically significant interaction was found in 93,3% of patients. 35 renal risk drugs were detected in patients with renal impairment by using BPMH, of which 62,9% of drugs belonged to ATC group C. The obtained data highlights the importance of using the BPMH and optimise therapy during transitions of care in order to ensure patient safety.

*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

## TERAPIJSKI PROBLEMI PRI PRIJEMU U BOLNICU KARDIOLOŠKIH BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Andrea Štehec

### SAŽETAK

Kronične, nezarazne bolesti, među kojima su najčešće kardiovaskularne bolesti (KVB), vodeći su uzrok smrtnosti i pobola u svijetu. Od čimbenika rizika za razvoj KVB-a najvažniji su hipertenzija, hiperlipidemija, pretilost, nepravilna prehrana, pušenje, tjelesna neaktivnost i šećerna bolest. Prema najnovijim podacima, osobe starije životne dobi (stariji od 65 godina) čine petinu stanovništva Europske unije. Starenjem dolazi do progresivnog oštećenja više organa, zbog čega se mijenja farmakokinetika i farmakodinamika brojnih lijekova i povećava rizik neželjenih djelovanja lijekova. Zbog multimorbiditeta kod starijih osoba raste potrošnja lijekova i nastanak terapijskih problema tijekom liječenja. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i vrstu politerapije, potencijalno neprikladnih lijekova, klinički značajnih interakcija između lijekova i rizičnih lijekova s obzirom na oslabljenu bubrežnu funkciju primjenom „najbolje moguće povijesti lijekova“ (BPMH). Također, za svaki od navedenih terapijskih problema cilj je bio utvrditi zastupljenost lijekova s djelovanjem na kardiovaskularni sustav. U istraživanju je sudjelovalo 105 ispitanika u dobi  $\geq 65$  godina zaprimljenih u KB Dubrava, Zavod za bolesti srca i krvnih žila. Politerapija je definirana kao istovremena primjena 5-9 lijekova, dok se primjena  $\geq 10$  lijekova definirala kao pretjerana politerapija. Potencijalno neprikladni lijekovi (PNL-ovi) određeni su primjenom EU(7)-PIM kriterija. Potencijalno klinički značajne interakcije su analizirane pomoću softverskog programa Lexicomp® koji svrstava interakcije u 5 kategorija prema kliničkom značaju (A, B, C, D, X). Analiza rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije provedena je kod pacijenata s eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (KDIGO stadiji G3a, G3b, G4 i G5), korištenjem sažetaka opisa svojstava lijekova (HALMED). Istraživanje je utvrdilo prisutnost politerapije kod 56,2% ispitanika, dok je 27,6% njih uzimalo  $\geq 10$  lijekova. PNL-ovi su utvrđeni kod 74,3% ispitanika, od čega je 20,7% lijekova uključenih u PNL-ove pripadalo ATK skupini C. Kod 93,3% pacijenata utvrđena je najmanje jedna potencijalno klinički značajna interakcija. Primjenom BPMH utvrđeno je 35 rizičnih lijekova kod oslabljene bubrežne funkcije, od čega je čak 62,9% lijekova pripadalo ATK skupini C. Dobiveni podaci ukazuju na važnost primjene BPMH i usklađivanja terapije pri prijelazima skrbi kako bi se osigurala što bolja i sigurnija skrb za pacijenta.

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

Rad sadrži: 49 stranica, 0 grafičkih prikaza, 18 tablica i 66 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Kardiovaskularni lijekovi, stariji pacijenti, politerapija, potencijalno neprikladni lijekovi, interakcije lijekova, oštećenje bubrega, najbolja moguća povijest lijekova

Mentor: **Dr. sc. Ivana Marinović**, znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
Komentor: **Dr.sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Vesna Bačić Vrca**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Ivana Marinović**, znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: lipanj 2023.



## Basic documentation card

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

Diploma thesis

### DRUG-RELATED PROBLEMS AT HOSPITAL ADMISSION IN OLDER PATIENTS WITH CARDIOLOGY DISEASES

Andrea Štehec

#### SUMMARY

Chronic, non-communicable diseases, among which cardiovascular diseases (CVD) are the most common, are the leading cause of mortality and morbidity in the world. Among the risk factors for CVD, the most important are hypertension, hyperlipidemia, obesity, poor eating habits, tobacco smoking, physical inactivity and diabetes mellitus. According to the latest data, older adults (over 65 years old) make up a fifth of the population of the European Union. Aging leads to progressive loss of organ function over time, which changes the pharmacokinetics and pharmacodynamics of numerous drugs and increases the risk of adverse drug events. Due to multimorbidity in the older patients, the consumption of drugs and the emergence of drug-related problems during treatment is increasing. The aim of the study was to evaluate the prevalence of polypharmacy, potentially inappropriate medications (PIMs), clinically significant interactions between drugs (DDIs) and inappropriately prescribed renal risk drugs (RRDs) using the "best possible medication history" (BPMH). Additional aim was to determine the prevalence of cardiovascular drugs among identified drug-related problems. The study included 105 subjects aged 65 years or older, admitted to KB Dubrava, Institute for Heart and Blood Vessel Diseases. Polypharmacy was defined as the simultaneous use of 5-9 drugs, while the use of 10 drugs and more was defined as hyperpolypharmacy. The EU(7)-PIM criteria were applied for PIMs detection. Potential DDIs were detected using Lexicomp software that categorizes DDIs into five categories according to clinical significance (A, B, C, D, X). The analysis of inappropriately prescribed renal risk drugs was performed in patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (KDIGO stages G3a, G3b, G4 and G5), using Summary of Product Characteristics (HALMED). The research determined the presence of polypharmacy in 56,2% of patients, while 27,6% of them used 10 or more medications. PIMs were found in 74,3% of patients, of which 20,7% were drugs belonging to Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC) group C. At least one potential clinically significant interaction was found in 93,3% of patients. 35 renal risk drugs were detected in patients with renal impairment by using BPMH, of which 62,9% of drugs belonged to ATC group C. The obtained data highlights the importance of using the BPMH and optimise therapy during transitions of care in order to ensure patient safety.

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

Thesis includes: 49 pages, 0 figures, 18 tables and 66 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Cardiovascular drugs, elderly patients, polypharmacy, potentially inappropriate medications, drug-drug interactions, renal risk drugs, Best Possible Medication History

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

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

Reviewers: **Vesna Bačić Vrca, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

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

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

The thesis was accepted: June 2023.

