

**Lucija Živković**

**Potencijalne interakcije lijekova u terapiji  
hospitaliziranih pacijenata starije životne dobi**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Farmaceutsko–biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i odrađen je u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Vesne Bačić-Vrca.

*Zahvaljujem profesorici Vesni Bačić-Vrci na mentorstvu te magistri Ivani Marinović na pomoći.*

*Najveće hvala mojim roditeljima, Larisi i Dariju-Josipu, te bratu Marijanu što su oduvijek vjerovali u mene, hrabрили me, podupirali i činili mi svakodnevni život ljepšim i lakšim.*

*Hvala Vedranu, najstrpljivijoj i najsmirenijoj osobi u mojem životu, bez kojeg bih na ovome putu izgubila sebe. S tobom i hladni kišni dan djeluje sunčano.*

*Hvala ostatku obitelji te dragim prijateljima na razumijevanju mojeg nedostatka vremena i na velikoj podršci.*

## SADRŽAJ

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| <b>1.</b> | <b>UVOD</b> .....   | 1  |
| 1.1.      | Starija životna dob.....  | 1  |
| 1.2.      | Medikacijske pogreške.....  | 3  |
| 1.3.      | Lijek – lijek interakcije.....  | 5  |
| 1.4.      | Usklađivanje terapije.....  | 6  |
| <b>2.</b> | <b>OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....  | 9  |
| <b>3.</b> | <b>MATERIJALI I METODE</b> .....  | 10 |
| <b>4.</b> | <b>REZULTATI I RASPRAVA</b> .....                                       | 12 |
| 4.1.      | Pacijenti uključeni u istraživanje i njihove karakteristike.....        | 12 |
| 4.2.      | Farmakoterapija.....  | 12 |
| 4.3.      | Klinički značajne interakcije.....                                      | 12 |
| 4.3.1.    | Kvantitativna analiza potencijalnih klinički značajnih interakcija..... | 12 |
| 4.3.2.    | Lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti C.....             | 20 |
| 4.3.3.    | Lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti D.....             | 24 |
| 4.3.4.    | Lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti X.....             | 27 |
| <b>5.</b> | <b>ZAKLJUČCI</b> .....  | 30 |
| <b>6.</b> | <b>LITERATURA</b> .....   | 31 |
| <b>7.</b> | <b>SAŽETAK/SUMMARY</b> .....  | 34 |
| 7.1.      | Sažetak.....  | 34 |
| 7.2.      | Summary.....  | 35 |

## 1. UVOD

### 1.1. Starija životna dob

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije u osobe starije životne dobi svrstavamo osobe koje imaju 65 i više godina. Ovu definiciju starije životne dobi prihvatila je većina razvijenih zemalja. Također, SZO stariju životnu dob dijeli u 2 kategorije s početnom dobi od 65 (elderly) i 80 godina (oldest old). Iako postoji više kategorija i definicija pojmova starenja i starije životne dobi, one nisu jasno određene i niti jedna nije primjenjiva na svjetskoj razini. Postoje brojni čimbenici koji se pritom mogu uzeti u obzir, poput kronološke dobi, fiziološkog stanja organizma, spola, životno važnih događaja (poput umirovljenja) i drugi (WHO, 2008).

Udio starijih osoba u ukupnom stanovništvu sve je veći, posebice u razvijenim zemljama i ima trend daljnjeg rasta. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, u Francuskoj je udio osoba starijih od 60 godina u ukupnom stanovništvu rastao sa 10% na 20% kroz 150 godina, a državama poput Brazila, Kine i Indije isti će se porast dogoditi u nešto više od 20 godina (<https://www.who.int/features/factfiles/ageing/en/>).

Hrvatska je u samom vrhu prema udjelu starijeg stanovništva. U 2018. godini osobe starije od 65 godina činile su 20% stanovništva Republike Hrvatske, a toliko ih je bilo i u Europskoj Uniji. Procjenjuje se da će do 2050. godine taj postotak porasti na 32% u Republici Hrvatskoj, a na 28% u Europskoj Uniji (tablica 1.). Potrebno je imati na umu da razlika od 4% u navedenim predviđenim podacima djelomično potječe od činjenice da se u Republici Hrvatskoj u idućih 30 godina predviđa pad, a u Europskoj Uniji porast broja stanovnika (<https://ec.europa.eu/eurostat>).

Za razliku od situacije u Republici Hrvatskoj i Europskoj Uniji, osobe starije od 65 godina 2018. su godine činile samo 8,9 % ukupnog svjetskog stanovništva (<https://data.worldbank.org>). Analize pokazuju da će taj postotak do 2050. godine porasti na 17% (He W i sur., 2016).

Tablica 1. Udio osoba starijih od 65 godina u ukupnom stanovništvu u Europskoj Uniji i Republici Hrvatskoj

| Država/<br>regija  | Ukupan broj stanovnika |             | 65+         |             | udio stanovnika 65+ |       |
|--------------------|------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------|-------|
|                    | 2018.                  | 2050.       | 2018.       | 2050.       | 2018.               | 2050. |
| EU (28 država)     | 512.379.225            | 523.708.357 | 101.102.910 | 149.196.187 | 20%                 | 28%   |
| Republika Hrvatska | 4.105.493              | 3.403.390   | 825.361     | 1.075.722   | 20%                 | 32%   |

Ovakve demografske promjene donose sa sobom brojne izazove i potrebu za promjenama. Naime, s porastom broja starog stanovništva porast će i potreba za uslugama primarne zdravstvene zaštite, ali i dugotrajne njege, što će posljedično zahtijevati osposobljavanje većeg broja zdravstvenih radnika. Osim toga, okolina će se trebati prilagoditi osobama starije životne dobi (engl. *age-friendly*), kako bi im se omogućilo aktivno sudjelovanje u društvu. U takvim uvjetima, starije osobe mogu znatno doprinijeti vlastitim obiteljima, ali i u lokalnoj i široj zajednici, primjerice volontiranjem ili kao dio radno aktivnog stanovništva (<https://www.who.int/ageing/en/>). Iz tog razloga Svjetska zdravstvena organizacija potiče sve države da ulažu u tzv. zdravo starenje (engl. *active ageing*), odnosno da se kroz održavanje fizičke, mentalne i socijalne aktivnosti te prikladne zdravstvene skrbi omogući stanovništvu „starenje bez simptoma starenja“ (WHO, 2008).

Na biološkoj razini, starenje je rezultat akumulacije raznovrsnih promjena na molekularnoj i staničnoj razini koje se događaju s vremenom, a uzrokuju postupno smanjenje fizičkog i mentalnog kapaciteta osobe te dovode do povećanja rizika od razvoja brojnih bolesti, posebno kroničnih, a u konačnici i smrti. Te se promjene ne događaju linearno niti dosljedno te su slabo povezane s kronološkom dobi (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>).

Razlozi navedenog su brojni: raznolikost u genetici, raznolikost životnih navika te uvjeta u kojima ljudi žive, poput stresa, dostupnosti hrane i vode, higijenskih uvjeta, dostupnosti zdravstvene skrbi, količine sna, količine fizičkog rada, sati provedenih na poslu i drugih. Uz proces starenja se, ovisno o navedenim faktorima, mogu pojaviti kronične bolesti, karcinomi, invaliditet i slične poteškoće koje ubrzavaju proces starenja. Iz tog razloga, neki četrdesetogodišnjaci nisu radno sposobni, dok su neki sedamdesetogodišnjaci izuzetno dobrog zdravstvenog stanja (WHO, 2008).

Značaj do sad navedenih činjenica izuzetno je velik, kako za svijet, tako i za Republiku Hrvatsku. Starenje stanovništva značiti će u budućnosti sve veću potrebu za visoko funkcionalnim zdravstvenim sustavom, u kojem će veliku ulogu, među ostalim, imati klinički farmaceuti.

## 1.2. Medikacijske pogreške

Medikacijska pogreška je svaka neželjena i štetna posljedica liječenja lijekovima nastala propustom u medikacijskom ciklusu. Medikacijski ciklus uključuje propisivanje, pripremu, distribuciju, primjenu i nadzor terapije te edukaciju liječnika, ljekarnika, medicinskih sestara te pacijenta. Medikacijske pogreške dio su medicinskih pogrešaka (engl. *medical errors*) koje mogu nastati tijekom procesa obrade i liječenja bolesnika, od uzimanja anamneze, preko različitih dijagnostičkih postupaka pa do operacijskih i farmakoterapijskih postupaka (Bačić-Vrca i sur., 2004).

Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency, EMA*) definira medikacijsku pogrešku kao svaku nenamjernu pogrešku nastalu u procesu liječenja lijekovima koja potencijalno ili sigurno može naštetiti pacijentu. Pogreške koje nastaju tijekom propisivanja, pakiranja, označavanja, čuvanja, pripreme i primjene lijekova najčešći su uzrok neželjenih štetnih učinaka u medikacijskoj praksi te predstavljaju veliki teret javnom zdravstvu ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Prema izvješću medicinskog instituta u SAD-u "To Err is Human: Building a Safer Health System." 44 000 – 98 000 hospitaliziranih bolesnika smrtno strada od tzv. medicinskih pogrešaka, a od toga 7 000 smrtno strada od medikacijskih pogrešaka. (Institute of Medicine, 1999). Postoje i noviji podaci da čak 200 000 stanovnika Sjedinjenih Američkih Država godišnje umire od posljedica predvidljivih medikacijskih pogrešaka (Andel, 2012). Podaci studije provedene u Kliničkoj bolnici Dubrava, koja je proučavala medikacijske pogreške u terapijama nasumično odabranih pacijenata, pokazuju da je čak 60% naštenih medikacijskih pogrešaka imalo potencijal ugrožavanja sigurnosti pacijenta (Marinović i sur., 2016).

Osim ugrožavanja zdravlja i sigurnosti pacijenta, posljedice medikacijskih pogrešaka su i rušenje povjerenja u zdravstveni sustav te porast ukupnih troškova zdravstvene zaštite. Procjena produljenja boravka u bolnici je 2.2 dana, a trošak izravno vezan za medikacijske pogreške iznosi 3,244 \$/ medikacijskoj pogrešci (Bates i sur., 1997). Troškovi uzrokovani

medikacijskim pogreškama su u Sjedinjenim Američkim Državama 2008. godine iznosili 19,7 milijardi američkih dolara (Andel, 2012).

Medikacijske se pogreške dijele na aktivne i latentne. Aktivne nastaju unutar medikacijskog ciklusa, a latentne nastaju na razini pripreme i opremanja preparata za tržište, odnosno uključuju pogreške u nazivlju, opremi ili ambalaži. Prema ASHSP smjernicama, aktivne medikacijske pogreške su: propisivačka pogreška, pogreška neprikladnosti doze, pogreška neprikladnosti oblika, pogreška priprave lijeka, pogreška neispravnosti lijeka, pogreška nadzora, pogreška propusta, pogreška vremena, pogreška u primjeni, pogreška nesuradljivosti, pogreška samoliječenja te ostale pogreške (Billstein-Leber, 2018).

Prema težini posljedica, NCC MERP indeks dijeli medikacijske pogreške u 9 kategorija, prema slovima A-I:

A – nema pogreške

B – ima pogreške, ali nije dospjela do bolesnika

C – ima pogreške, ali nije potrebno dodatno praćenje niti ukidanje terapije

D – ima pogreške i potrebno je dodatno praćenje ili ukidanje terapije

E – pogreška je uzrokovala privremeno oštećenje pacijentovog zdravlja, ali nije bila potrebna hospitalizacija

F - pogreška je uzrokovala privremeno oštećenje pacijentovog zdravlja i bila potrebna hospitalizacija

G – pogreška je uzrokovala trajno oštećenje pacijentovog zdravlja

H – pogreška nije uzrokovala trajno oštećenje, ali je bila potrebna intervencija za održavanje pacijentovog života

I – pogreška je uzrokovala smrt pacijenta

([www.nccmerp.org](http://www.nccmerp.org)).

Medikacijske pogreške nastaju zbog ljudskog neznanja, neiskustva, slučajnih grešaka ili zbog greški sustava, odnosno nepostojanja čvrstih standarda i nadzora. Faktori rizika za nastanak medikacijskih pogrešaka su brojni: neiskusno ili nedovoljno osposobljeno osoblje, povećan broj lijekova po bolesniku, rizične skupine bolesnika (onkološki bolesnici, pedijatrijska i gerijatrijska populacija), okolišni faktori (buka, svjetlost, prekidanje osoblja u radu), preopterećenost i umor osoblja, slaba komunikacija između zdravstvenih djelatnika, oblik lijeka, određene kategorije lijeka, loš rukopis liječnika, nejasno obilježavanje i pakiranje lijeka, nedostatak pravila i standardizacije postupaka, loše funkcioniranje nadzornih povjerenstava i drugi (Billstein-Leber, 2018).

Medikacijske pogreške prisutne su uvijek i u svakom sustavu, one kompromitiraju uspjeh liječenja i ugrožavaju pacijentovu sigurnost. Prevencija medikacijskih pogrešaka jedna je od osnovnih zadaća kliničkog farmaceuta.

### 1.3. Lijek – lijek interakcije

Lijek-lijek interakcije (engl. *Drug-drug interactions*, skraćeno DDIs, u daljnjem tekstu spominju se kao DDIs) definirane su kao promjene učinka lijeka zbog istovremene ili prethodne primjene drugog lijeka (Marušić, 2011). U širem smislu, DDI se mogu definirati kao farmakološki ili klinički odgovor na primijenjenu kombinaciju lijekova koji je različit od poznatih učinaka tih lijekova kada su primijenjeni zasebno (Sharifi i sur., 2014). Interakcije mogu dovesti do pojačavanja ili slabljenja, odgode ili ubrzanja djelovanja lijeka, do povećanja učestalosti ili intenziteta nuspojava, te do razvoja novih nuspojava. Interakcije mogu biti klinički značajne ili beznačajne te potencijalne ili manifestne. Prema mehanizmu nastanka DDI se dijele na:

- farmakokinetičke - nastaju tijekom apsorpcije, distribucije, metabolizma ili izlučivanja lijeka
- farmakodinamske - posredovane su mehanizmom djelovanja lijeka (Marušić, 2011).

DDI se mogu podijeliti i na jednosmjerne i dvosmjerne, s obzirom na to utječe li samo jedan lijek na farmakokinetiku ili djelovanje drugog ili i taj drugi lijek ima utjecaj na farmakokinetiku ili djelovanje prvog.

Incidenciju interakcija između lijekova teško je točno odrediti jer se rezultati studija provedenih u različitim državama prilično razlikuju, što proizlazi iz raznolikosti odobrenih lijekova na tržištu u tim državama, kao i raznolikosti principa prema kojima se lijekovi propisuju. Također, neke studije istražuju potencijalne, dok neke utvrđuju stvarne interakcije. Osim toga, brojne su i razlike među programima i postupcima kojima se detektiraju, identificiraju i analiziraju interakcije (Toivo i sur., 2016).

Unatoč navedenom, utvrđeno je da se rizik od interakcija povećava s povećanjem broja lijekova u pacijentovoj terapiji. Prema istraživanju koje su proveli Sharifi i sur. utvrđena je incidencija pojave DDI od 13% u skupini pacijenata koji primjenjuju dva lijeka, a ukoliko primjenjuju pet lijekova ta će incidencija porasti na 40%. Na 80% će porasti ako se broj lijekova poveća na sedam i više (Sharifi i sur., 2014). Studija iz 2003. pokazala je da ukoliko pacijent ima 8 ili više lijekova u terapiji, u njoj će sigurno biti prisutna barem jedna klinički



značajna interakcija (Delafuente, 2003). Osim toga, Palleria i sur. u svojem su radu 2013. napravili pregled do tad dostupnih radova na temu interakcija lijekova te, među ostalim, zaključili da su lijek-lijek interakcije česta pojava među populacijom starije životne dobi upravo zbog politerapije (Palleria i sur., 2013).

Sukladno zaključcima navedenih studija, politerapija se smatra najčešćim uzrokom pojave DDI. Politerapija, odnosno primjena velikog broj lijekova, je česta pojava među osobama starije životne dobi. Postoje procjene da 40% bolesnika starijih od 65 godina koristi 5 ili više različitih lijekova te također da 12% njih koristi čak 10 ili više različitih lijekova. Procijenjeno je da starije osobe dobivaju između 3 i 12 lijekova istovremeno (Fialová i sur., 2009; Gurwitz i sur., 2003). Naime, tijekom procesa starenja nastaje niz strukturnih i funkcionalnih fizioloških promjena. Neke od njih su: smanjenje ukupne tjelesne tekućine i mišićne mase, a povećanje udjela masnog tkiva, smanjene sekrecije želučane kiseline i gušteračinih enzima, smanjene motiliteta crijeva, smanjenje elasticiteta arterija, smanjene krvnog protoka kroz bubrege i jetru i druge promjene. Zbog navedenih promjena, osobe starije životne dobi imaju veći broj komorbiditeta i veću učestalost obolijevanja od kroničnih bolesti u usporedbi s mladim stanovništvom. Iz tog razloga, u njihovim terapijama prisutan je i veći broj lijekova, odnosno primaju politerapiju zbog koje je rizik od pojave interakcija veći (Soares Rodrigues i Oliveira, 2016).

DDIs mogu utjecati na terapijski odgovor, a time i na uspješnost terapije. Osim toga, mogu i ugroziti pacijentovu sigurnost izazivanjem štetnih neželjenih reakcija. (Khan i sur., 2019). Neki su lijekovi čak povučeni s tržišta zbog mogućnosti izazivanja smrtnog ishoda kao posljedice DDIs (Toivo i sur., 2016). Neki od tih lijekova su npr. bromfenak, travafloksacin, temafloksacin, terfenadin, cerivastatin. Iz tih razloga DDIs mogu rezultirati hospitalizacijom, produljenjem trajanja hospitalizacije i povećanjem troškova liječenja te stoga predstavljaju jedan od najčešćih izazova današnjice za liječnike i farmaceute, a posljedično i za cijeli zdravstveni sustav (Khan i sur., 2019).

#### **1.4. Usklađivanje terapije**

Usklađivanje terapije je proces usporedbe najbolje moguće medikacijske povijesti (engl. *Best Possible Medication History*, *BPMH*, dalje u tekstu navedena kao terapija *BPMH*) s propisanom terapijom od strane liječnika prilikom prijema, premještaja i otpusta bolesnika iz bolnice te identificiranje i rješavanje odstupanja, a cilj usklađivanja je pružanje najbolje

moгуće terapije pacijentu u svakoj fazi lijećenja. BPMH treba sadržavati naziv, dozu, interval doziranja i način primjene svakog lijeka u terapiji. Popis bi, osim propisanih lijekova, trebao uključivati i bezreceptne lijekove, vitamine, biljne preparate, dodatke prehrani i cjepiva. Korištenje dodataka prehrani i bezreceptnih (engl. *over-the-counter*, *OTC*) lijekova često se percipira nedovoljno ozbiljno i izostavlja iz medikacijske povijesti (Kilibarda, 2015; [www.ihl.org](http://www.ihl.org)).

Proces usklađivanja terapije uključuje četiri osnovna koraka:

- 1) saznati i dokumentirati najbolju moguću medikacijsku povijest i popis lijekova koji su tek propisani pacijentu
- 2) usporediti terapije na ta dva sastavljena popisa te utvrditi nenamjerna odstupanja i ispraviti ih temeljem kliničkih odluka
- 3) prenijeti popis pacijentu i/ili primjerenim skrbnicima
- 4) educirati pacijenta o terapiji i njenoj ispravnoj primjeni (Lee i sur., 2015).

Ispravnim provođenjem usklađivanja terapije može se uspješno identificirati neusklađenost i smanjiti broj medikacijskih pogrešaka, zbog čega se smanjuje i rizik od neželjenih štetnih reakcija. Posljedično se povećava sigurnost pacijenta i uspješnost terapije, a time možebitno dolazi i do smanjenja broja posjeta pacijenta liječniku i opetovanih hospitalizacija, raste povjerenje u zdravstveni sustav te dolazi do smanjenja ukupnih troškova zdravstvene zaštite.

Unatoč navedenim prednostima koje provođenje usklađivanja terapija pruža, uvođenje takvog postupka predstavlja izazov velikom broju zdravstvenih ustanova i zdravstvenih sustava općenito. Glavni razlog tomu je nedostatak podataka o pacijentovoj terapiji, koja proizlazi iz nedovoljne umreženosti zdravstvenih ustanova u smislu dijeljenja podataka o pacijentu i propisanoj terapiji, potencijalno većeg broja prepisivača po pacijentu te iz neznanja i nedostatne sposobnosti pacijenta da zapamti i može prenijeti potpune i točne informacije o vlastitoj terapiji. Ostali, jednako važni uzroci teškoće uvođenja i provođenja usklađivanja terapije u zdravstvenim ustanovama su nedostatak vremena i motivacije zdravstvenih djelatnika i nepostojanje jasnih uloga u zdravstvenom timu po pitanju usklađivanja terapije. Nejasnoća uloga prepreka je napredovanju pružanja zdravstvene zaštite. Za ispravno provođenje usklađivanja terapije potrebno je sudjelovanje multidisciplinarnog zdravstvenog tima. Tako je, na primjer, jedna studija provedena na odjelu za obiteljsku medicinu unutar bolničkog centra pokazala da se broj medikacijskih pogrešaka znatno smanjio u razdoblju kada je usklađivanje terapije u provodio multidisciplinarni tim (Lee i sur., 2015; Varkey i sur., 2007).

Uvođenje procesa usklađivanja terapije u Republici Hrvatskoj započelo je u sklopu djelovanja Work Package 5 projekta European Union Network for Patient Safety and Quality of Care (PaSQ), koji je usvojen iz izvornih smjernica Svjetske zdravstvene organizacije pod nazivom WHO High 5s Protocol on Medication Reconciliation and Implementation Guide. Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, od 2014. godine sudjeluje u uvođenju i promicanju procesa usklađivanja terapije, uz potporu hrvatske PaSQ nacionalne kontaktne točke (eng. *National Contact Point, NCP*) Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) te Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi (Marinović i sur., 2016).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Cilj rada je utvrditi učestalost i vrstu potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova u terapijama pacijenata starije životne dobi (65 i više godina) hospitaliziranih u Kliničkoj bolnici Dubrava unutar Klinike za unutarnje bolesti na zavodima: Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Zavod za gastroenterologiju, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Zavod za pulmologiju, Zavod za hitnu i intenzivnu medicinu. Osim toga, cilj je bio utvrditi sličnosti i razlike potencijalnih klinički značajnih interakcija u terapijama prije hospitalizacije prema najboljoj mogućoj medikacijskoj povijesti i terapijama koje su isti pacijenti dobili prilikom otpusta iz bolnice.

### 3. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je provedeno u razdoblju od 11. prosinca 2018. do 9. srpnja 2019. g. u Kliničkoj bolnici Dubrava, unutar Klinike za unutarnje bolesti na zavodima: Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Zavod za gastroenterologiju, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Zavod za pulmologiju, Zavod za hitnu i intenzivnu medicinu.

Uključeni su svi pacijenti starije životne dobi, zaprimljeni u bolnicu, koji su u terapiji imali dva i više lijekova. Nakon što su pacijenti potpisali suglasnost o sudjelovanju u studiji, prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, stupanj obrazovanja, razlog dolaska u bolnicu, alergije, primjećene nuspojave na lijekove, najbolja moguća medikacijska povijest, konzumacija alkohola, cigareta i droga te je procijenjen stupanj njihove suradljivosti (adherencije), odnosno pridržavanje terapiji korištenjem Moriskyjeve ljestvice za mjerenje adherencije. Osim toga, pregledana je prethodna bolnička dokumentacija svakog pacijenta te su ispitani njihovi liječnici opće prakse i ljekarnici, čime su prikupljeni idući podaci: osnovna dijagnoza zbog koje je pacijent hospitaliziran, komorbiditeti i terapija otpusta te je provjerena terapija koja im je bila propisana prije prijema u bolnicu kako bi se osiguralo da je zaista prikupljena najbolja moguća medikacijska povijest.

Zatim su identificirane potencijalne lijek-lijek interakcije prisutne u prikupljenim terapijama BPMH i u terapijama otpusta ispitivanih pacijenata. Identifikacija je učinjena pomoću programa Lexicomp Lexi-Interact Online (Lexi-Comp, Inc., Hudson, USA) programa, koji potencijalne DDI razvrstava u 5 kategorija (A, B, C, D i X) prema stupnju značajnosti:

- A – Nije nađena nikakva farmakokinetička niti farmakodinamička interakcija između dvije navedene tvari.
- B – Podaci pokazuju da je interakcija između dvije tvari moguća, ali nema dovoljno dokaza kliničke značajnosti te interakcije, ili ih nema uopće.
- C – Podaci pokazuju da je interakcija između dviju tvari moguća i klinički značajna, ali često su prednosti zajedničke primjene tih dviju tvari veće od rizika pa se te tvari najčešće ostavljaju u zajedničkoj primjeni. U tom je slučaju potrebno pratiti i nadzirati terapiju kako se ne bi pojavili neželjeni negativni učinci. Moguće je da će kod malog broja pacijenata biti potrebno promijeniti dozu jednog ili oba lijeka koji stupaju u navedenu interakciju.

- D – Podaci pokazuju da je interakcija između dviju tvari moguća te da je klinički značajna. Prilikom utvrđivanja jesu li prednosti istovremene primjene dvaju lijekova koji stupaju u navedenu interakciju veće od mogućih rizika potrebno je individualizirano pristupiti svakom pacijentu i njegovoj terapiji. Toksične je učinke, do kojih takva interakcija može dovesti, potrebno spriječiti ili svesti na najmanju moguću mjeru, te je stoga potrebno razmotriti izmjenu terapije, što može uključivati promjenu doze, intervala doziranja, promjenu izbora lijeka ili neku drugu promjenu.
- X – Podaci pokazuju da je interakcija između dviju tvari moguća i klinički značajna. Rizici istovremene primjene dviju tvari koje stupaju u interakciju ove kategorije najčešće su veći od prednosti takve primjene pa se ona općenito smatra kontraindiciranom.

<http://webstore.lexi.com/Information/Product-Information/Lexi-Interact-Fields>).

Primjenom standardne deskriptivne statistike opisana je skupina pacijenata uključenih u studiju te su analizirani dobiveni podaci o lijek-lijek interakcijama. Određen je omjer muškog i ženskog spola u ispitivanoj skupini pacijenata te su izračunate prosječne vrijednosti i rasponi za: dob, broj dana hospitalizacije, broj komorbiditeta, broj lijekova u terapiji BPMH i terapiji otpusta te broj interakcija (ukupni broj i broj interakcija unutar svake kategorije određenog stupnja kliničke značajnosti) u tim terapijama. Uspoređivane su vrijednosti ukupnog broja, raspona i prosječnog broja potencijalnih interakcija prisutnih u terapiji BPMH naspram istih prisutnih u terapiji otpusta. Osim toga, određen je i broj pacijenata u čijim je terapijama prisutna jedna ili više interakcija određenog stupnja kliničke značajnosti.

Napravljena je podjela broja pacijenata prema broju interakcija određenog stupnja kliničke značajnosti prisutnih u njihovim terapijama BPMH i otpusta. Najčešće prisutne lijek-lijek interakcije i njihova frekvencija u terapijama BPMH uspoređene su s istima prisutnim u terapijama otpusta. Statistička obrada podataka provedena je u programu Microsoft Excel 2016.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

### **4.1. Pacijenti uključeni u istraživanje i njihove karakteristike**

U istraživanje je bilo uključeno 184 ispitanika starijih od 65 godina hospitaliziranih u Kliničkoj bolnici Dubrava unutar Klinike za unutarnje bolesti na zavodima: Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Zavod za gastroenterologiju, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Zavod za pulmologiju, Zavod za hitnu i intenzivnu medicinu. Tijekom provođenja istraživanja 5 pacijenata bilo je isključeno zbog smrtnog ishoda pa su analizirani podaci 179 ostalih pacijenata.

Ispitanici su bili prosječne dobi od 75 godina, a omjer ženskog i muškog spola bio je 94:85 (52,5% : 47,5%). Prosječan broj komorbiditeta koje su imali bio je 6, a u bolnici su prosječno proveli 9 dana.

### **4.2. Farmakoterapija**

Prikupljene su i analizirane farmakoterapije prema najboljoj mogućoj medikacijskoj povijesti i terapije propisane prilikom otpusta iz bolnice. U terapijama BPMH prosječno je bilo 8,13 lijeka po terapiji, a u terapijama otpusta 8,42 lijeka po terapiji. Medijan brojeva lijekova u objema terapijama bio je 8. Broj lijekova u terapijama BPMH kretao se u rasponu od 1 do 22, a u terapiji otpusta od 1 do 18.

Ranije spomenute studije koje su provodili Sharifi, Delafuente, Palleria i njihovi suradnici utvrdile su da politerapija predstavlja rizik za pojavu klinički značajnih interakcija, a Marušić i sur. da broj lijekova u terapiji  $\geq 4$  predstavlja rizik od neželjenih štetnih reakcija. Uzevši to u obzir, iz navedenih podataka o prosječnom broju lijekova u ispitivanim terapijama može se pretpostaviti da je sigurnost ispitanika potencijalno narušena.

### **4.3. Klinički značajne interakcije**

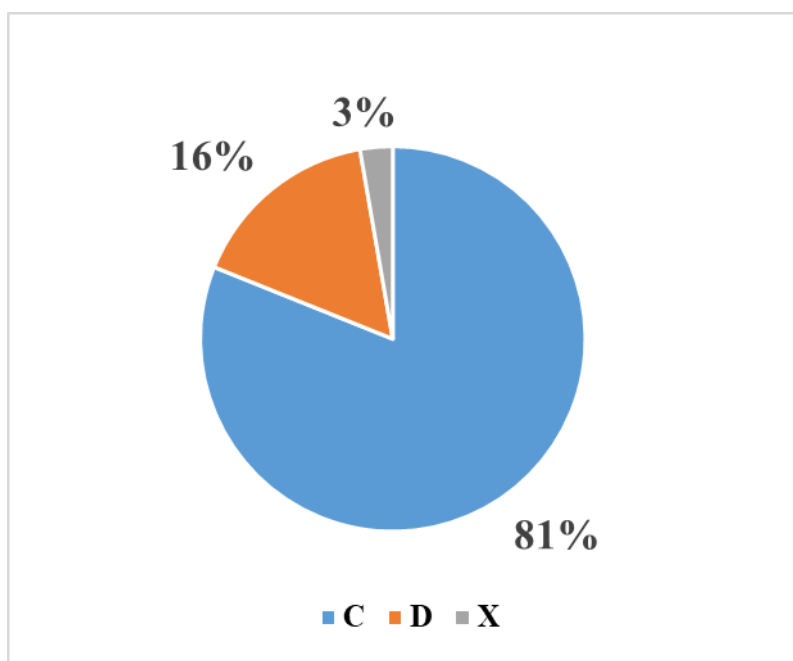
#### **4.3.1. Kvantitativna analiza potencijalnih klinički značajnih interakcija**

Analizom terapija BPMH uočeno je ukupno 1094 potencijalnih klinički značajnih interakcija, a u terapijama otpusta bilo ih je 1218. Klinički značajnim interakcijama smatraju se interakcije kategorija C, D i X.

Slike 1. i 2. prikazuju odnos ukupnog broja C, D i X interakcija u proučavanim terapijama. U nastavku navedeni brojevi potencijalnih interakcija određenog stupnja kliničke značajnosti prikazani su u tablicama 2., 3., 4. i 5.

U terapijama BPMH najveći udio potencijalnih interakcija, njih 81% (887 potencijalnih interakcija) nosi oznaku C stupnja kliničke značajnosti, 16% (177 interakcije) oznaku stupnja D. Utvrđeno je i 30 (3%) potencijalnih interakcija koje nose oznaku X stupnja kliničke značajnosti (slika 1.).

U terapijama otpusta bilo je 84% (1026) potencijalnih interakcija s oznakom C stupnja kliničke značajnosti, 14% (163) potencijalnih interakcija s oznakom stupnja D, a 2% (29) potencijalnih interakcija imalo je oznaku stupnja X (slika 2.).



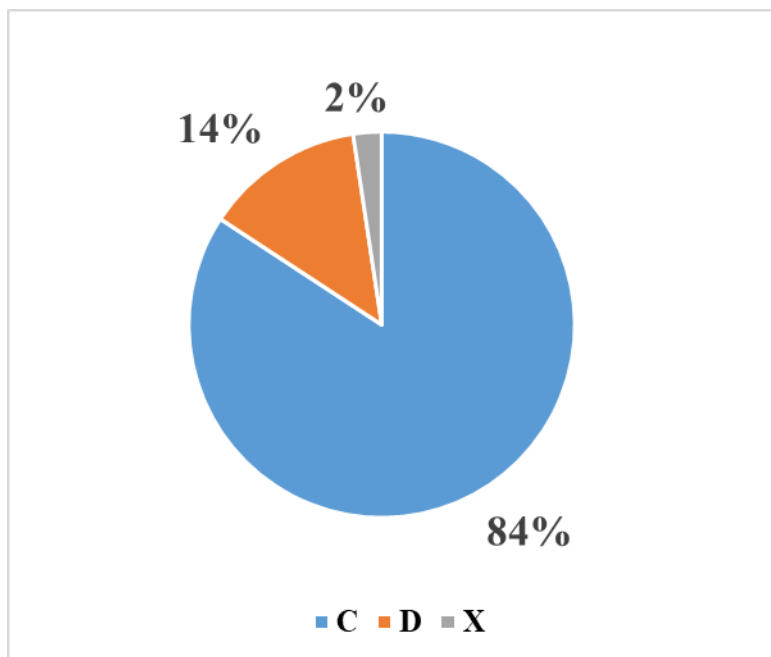
Slika 1. Udjeli zabilježenih potencijalnih interakcija lijekova u terapijama BPMH ispitanika prema stupnju kliničke značajnosti

C – potencijalne interakcije lijekova stupnja kliničke značajnosti C

D – potencijalne interakcije lijekova stupnja kliničke značajnosti D

X – potencijalne interakcije lijekova stupnja kliničke značajnosti X





Slika 2. Udjeli zabilježenih potencijalnih interakcija lijekova u terapijama ispitanika prilikom otpusta prema stupnju kliničke značajnosti

C – potencijalne interakcije lijekova stupnja kliničke značajnosti C

D – potencijalne interakcije lijekova stupnja kliničke značajnosti D

X – potencijalne interakcije lijekova stupnja kliničke značajnosti X

Osim brojeva potencijalnih interakcija određenog stupnja kliničke značajnosti, u tablicama 2., 3., 4., i 5. prikazani su i količinski rasponi unutar kojih su se spomenute pojavljivale u terapijama ispitanika te prosjeci brojeva interakcija po terapiji.

U terapiji BPMH svakog pacijenta bilo je prosječno 6,08 potencijalnih klinički značajnih interakcija, a prosječan broj potencijalnih interakcija stupnja kliničke značajnosti C iznosio je 4,96 po terapiji. Prosječan broj potencijalnih interakcija stupnja D bio je 0,99, a stupnja X 0,17 po terapiji.

U terapiji otpusta svakog pacijenta bilo je prosječno 6,77 potencijalnih klinički značajnih interakcija. Prosječno je u terapiji bilo 5,73 potencijalnih interakcija C, 0,91 D i 0,16 X stupnja kliničke značajnosti.

Prikazani podaci navode na činjenicu da je u terapijama otpusta bilo 11,33% više ukupnih potencijalnih klinički značajnih interakcija te 15,67% više potencijalnih C interakcija, nego što je istih bilo u terapijama BPMH. Nasuprot tome, u terapijama BPMH bilo je 8,59% više potencijalnih interakcija stupnja kliničke značajnosti D te 3,45% više potencijalnih interakcija stupnja kliničke značajnosti X.

Tablica 2. Kvantitativni pregled potencijalnih interakcija prisutnih u proučavanim najboljim mogućim medikacijskim povijestima (BPMH) i terapijama otpusta

| Stupanj kliničke značajnosti interakcije | <b>C+D+X</b>  |                  |
|--|---------------|------------------|
| Terapija                                 | Terapija BPMH | Terapija otpusta |
| Ukupan broj                              | 1094          | 1218             |
| Raspon                                   | 0-36          | 0-42             |
| Prosjek broja interakcija po terapiji    | 6,08          | 6,77             |

Tablica 3. Kvantitativni pregled potencijalnih interakcija stupnja C prisutnih u proučavanim najboljim mogućim medikacijskim povijestima (BPMH) i terapijama otpusta

| Stupanj kliničke značajnosti interakcije | <b>C</b>      |                  |
|--|---------------|------------------|
| Terapija                                 | Terapija BPMH | Terapija otpusta |
| Ukupan broj                              | 887           | 1026             |
| Raspon                                   | 0-32          | 0-33             |
| Prosjek broja interakcija po terapiji    | 4,96          | 5,73             |

Tablica 4. Kvantitativni pregled potencijalnih interakcija stupnja D prisutnih u proučavanim najboljim mogućim medikacijskim povijestima (BPMH) i terapijama otpusta

| Stupanj kliničke značajnosti interakcije | <b>D</b>      |                  |
|--|---------------|------------------|
| Terapija                                 | Terapija BPMH | Terapija otpusta |
| Ukupan broj                              | 177           | 163              |
| Raspon                                   | 0-7           | 0-6              |
| Prosjek broja interakcija po terapiji    | 0,99          | 0,91             |

Tablica 5. Kvantitativni pregled potencijalnih interakcija stupnja X prisutnih u proučavanim najboljim mogućim medikacijskim povijestima (BPMH) i terapijama otpusta

| Stupanj kliničke značajnosti interakcije | <b>X</b>      |                  |
|--|---------------|------------------|
| Terapija                                 | Terapija BPMH | Terapija otpusta |
| Ukupan broj                              | 30            | 29               |
| Raspon                                   | 0-3           | 0-4              |
| Prosjek broja interakcija po terapiji    | 0,17          | 0,16             |

Od 179 pacijenata uključenih u studiju, u terapiji BPMH 148 (82,68%) pacijenata te u terapiji otpusta 164 (91,62%) pacijenta postojala je barem jedna potencijalna klinički značajna interakcija stupnja kliničke značajnosti C. Osim toga, 87 (48,60%) pacijenata imalo je u terapiji BPMH barem jednu potencijalnu interakciju stupnja D, a u terapiji otpusta 96 (53,63%) pacijenata. Barem jedna potencijalna interakcija stupnja X pojavila se u 21 (11,73%) terapiji BPMH te u 22 (12,29%) terapije otpusta. Niti jedna potencijalna klinički značajna interakcija nije uočena u 23 (12,85%) terapije BPMH te samo u 11 (6,15%) terapija otpusta (tablica 6.).

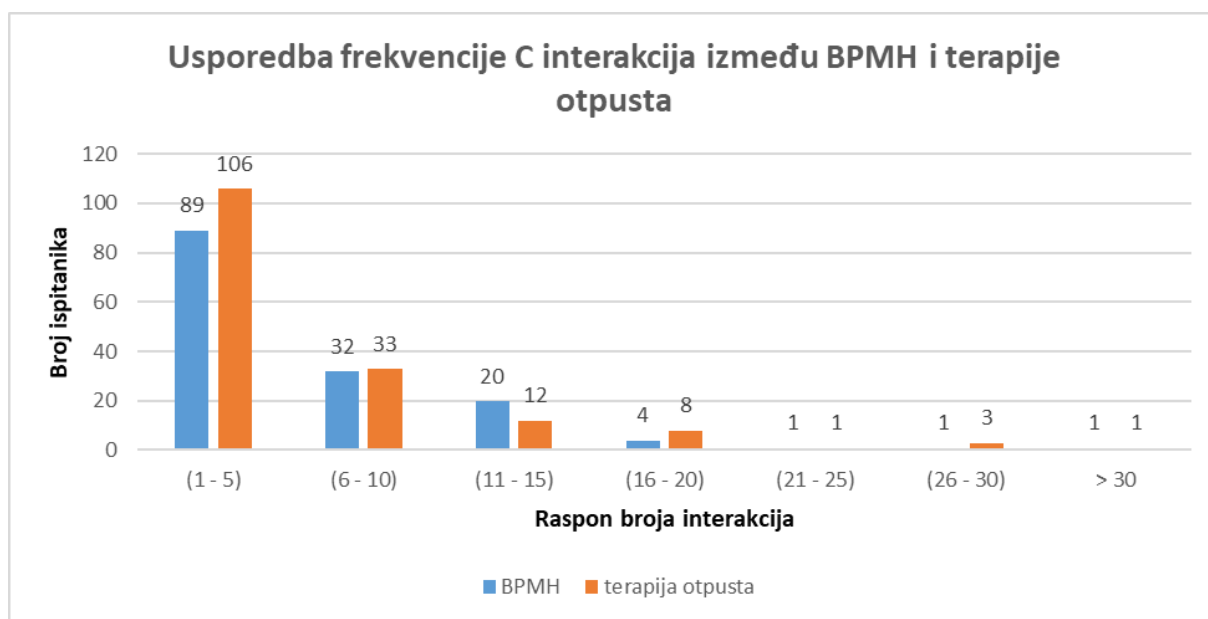
Razlog zabrinjavajuće malog udjela ispitanika bez ijedne potencijalne klinički značajne interakcije u terapiji je prethodno navedeni rezultat prosječnog broja lijekova u terapijama ispitanika. Taj je broj iznosio oko 8 i kod terapija BPMH i kod terapija otpusta, a ranije spomenuta studija iz 2003. pokazala je da ukoliko pacijent ima 8 ili više lijekova u terapiji, u njoj će sigurno biti prisutna barem jedna klinički značajna interakcija (Delafuente, 2003). Osim toga, rezultat se slaže i sa zaključcima ostalih spomenutih studija koje su utvrdile povezanost politerapije i pojave potencijalnih klinički značajnih interakcija. U zaključku studije koju su proveli Sharifi i sur. navodi se da je incidencija pojave DDI 80% ako broj lijekova iznosi sedam i više (Sharifi i sur., 2014). a Palleria i sur. pregledom do tad dostupnih radova na temu interakcija lijekova, među ostalim, zaključili da su lijek-lijek interakcije česta pojava među populacijom starije životne dobi baš zbog politerapije (Palleria i sur., 2013).

Tablica 6. Broj i udio pacijenata u čijim je terapijama prisutna jedna ili više potencijalna interakcija određenog stupnja kliničke značajnosti

|                     | Terapija BPMH       | Terapija otpusta    |
|---------------------|---------------------|---------------------|
| stupanj interakcije | broj pacijenata (%) | broj pacijenata (%) |
| C                   | 148 (82,68)         | 164 (91,62)         |
| D                   | 87 (48,60)          | 96 (53,63)          |
| X                   | 21 (11,73)          | 22 (12,29)          |
| bez interakcija     | 23 (12,85)          | 11 (6,15)           |

Na slikama 3., 4. i 5. prikazana je podjela broja pacijenata prema broju potencijalnih interakcija određenog stupnja kliničke značajnosti prisutnim u njihovim terapijama BPMH i otpusta. U terapijama BPMH bilo je najmanje 0, a najviše 32 potencijalne interakcije stupnja kliničke značajnosti C po terapiji, a u terapijama otpusta najmanje 0, a najviše 33. Taj se

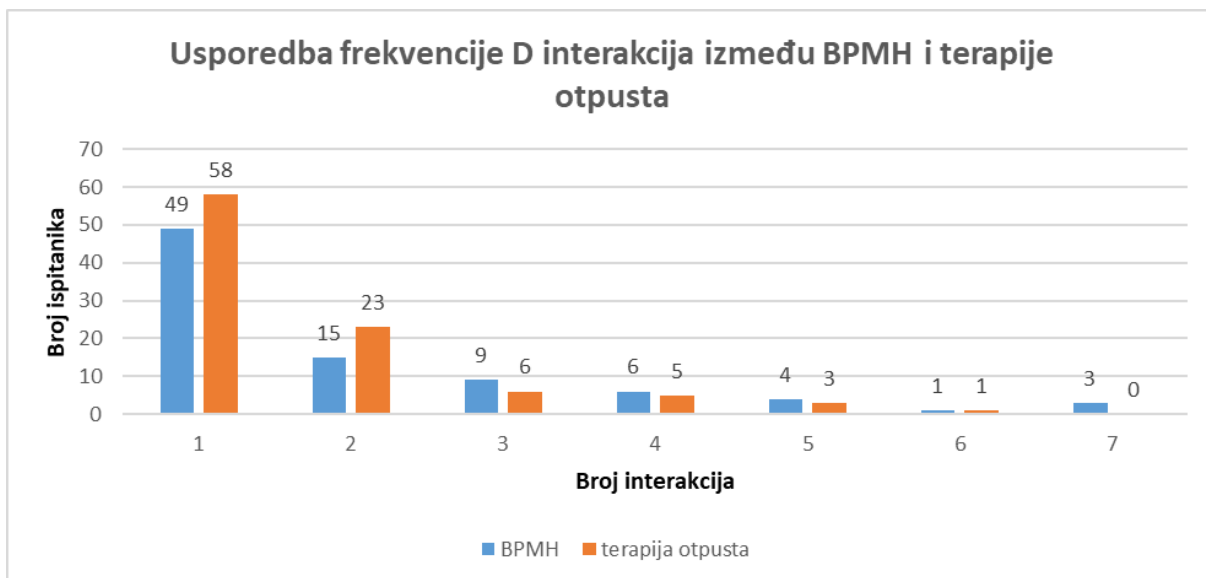
raspon za broj interakcija stupnja D kretao od 0 do 7 u terapiji BPMH, a od 0 do 6 u terapiji otpusta. Potencijalnih interakcija stupnja X bilo je između 0 i 3 po terapiji BPMH, a 0 do 4 po terapiji otpusta. Najviše pacijenata (49,72 %) imalo je između 1 i 5 potencijalnih interakcija stupnja C u terapiji BPMH, kao i u terapiji prijema (59,22 %). Samo je jedan pacijent imao više od 30 potencijalnih interakcija stupnja kliničke značajnosti C u terapiji BPMH i jedan u terapiji otpusta. Jedna potencijalna interakcija stupnja D bila je u 27,37 % terapija BPMH i 32,40 % terapija otpusta, a taj se udio proporcionalno smanjivao s povećanjem broja potencijalnih interakcija tog stupnja. Samo u jednoj terapiji BPMH te u jednoj terapiji otpusta bilo je istovremeno prisutno 6 potencijalnih D interakcija. U 3 terapije BPMH identificirano je 7 potencijalnih interakcija stupnja D, dok među terapijama otpusta nije nađena niti jedna s više od 6 potencijalnih interakcija tog stupnja. U terapijama BPMH 15 pacijenata nađena je po jedna potencijalna X interakcija, u 3 su nađene po dvije, a također u 3 po tri potencijalne X interakcije. U terapijama otpusta 18 pacijenata bila je po jedna, kod 2 pacijenta po dvije, kod 1 pacijenta tri te kod 1 pacijenta četiri potencijalne interakcije stupnja X.



Slika 3. Raspodjela učestalosti potencijalnih interakcija lijekova stupnja značajnosti C kod ispitanika u terapiji BPMH i terapiji prilikom otpusta iz bolnice.

BPMH – najbolja moguća medikacijska povijest (engl. *Best Possible Medication History*), odnosno što je bolje moguće sastavljen popis lijekova koje su pacijenti uzimali prije hospitalizacije

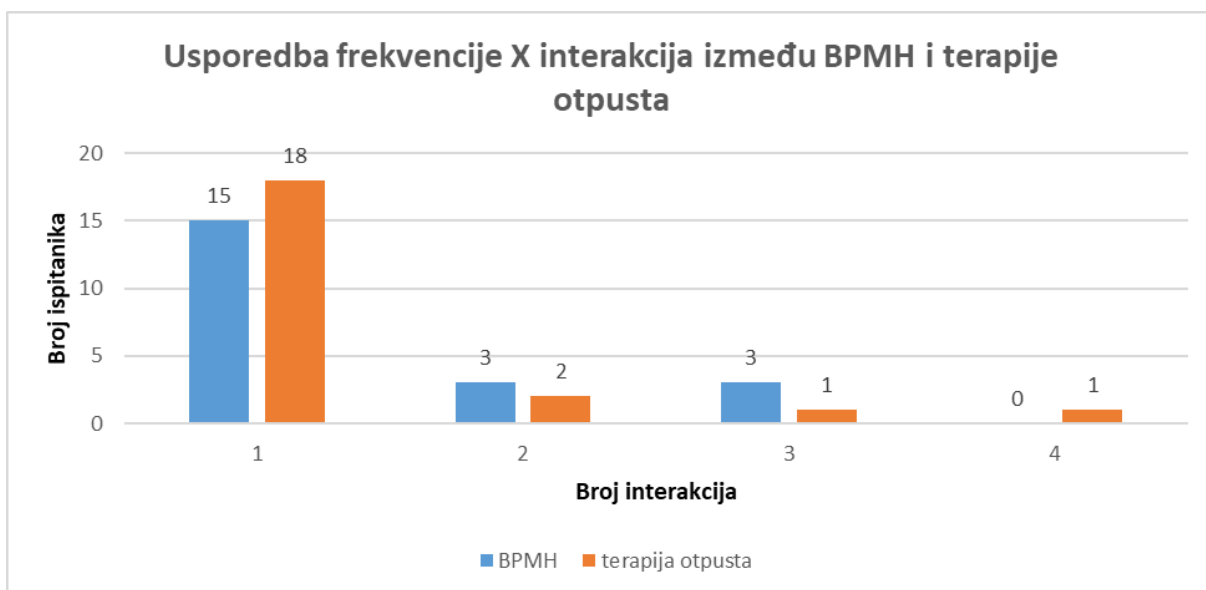
Terapija otpusta – terapija koju su pacijenti dobili prilikom otpusta iz bolnice



Slika 4. Raspodjela učestalosti potencijalnih interakcija lijekova stupnja značajnosti D kod ispitanika u terapiji BPMH i terapiji prilikom otpusta iz bolnice.

BPMH – najbolja moguća medikacijska povijest (engl. *Best Possible Medication History*), odnosno što je bolje moguće sastavljen popis lijekova koje su pacijenti uzimali prije hospitalizacije

Terapija otpusta – terapija koju su pacijenti dobili prilikom otpusta iz bolnice



Slika 5. Raspodjela učestalosti potencijalnih interakcija lijekova stupnja značajnosti X kod ispitanika u terapiji BPMH i terapiji prilikom otpusta iz bolnice.

BPMH – najbolja moguća medikacijska povijest (engl. *Best Possible Medication History*), odnosno što je bolje moguće sastavljen popis lijekova koje su pacijenti uzimali prije hospitalizacije

Terapija otpusta – terapija koju su pacijenti dobili prilikom otpusta iz bolnice

Iz do sad prikazanih rezultata uočljivo je da većina potencijalnih interakcija u obje vrste proučavanih terapija nosi oznaku C. Interakcije C stupnja kliničke značajnosti ne smatraju se medikacijskim pogreškama, ali mogu biti značajne u kroničnoj terapiji te je za takve terapije nužan pojačan nadzor i oprez.

Također, zanimljivo je da unatoč ukupno manjem broju potencijalnih D i X interakcija uočenih u terapijama otpusta naspram terapije BPMH, više je pacijenata imalo barem jednu potencijalnu D ili X interakciju u terapiji otpusta nego u terapiji BPMH. Budući da je terapije s potencijalnim D i X interakcijama potrebno proučiti, nadzirati i usklađivati, navedeni podaci pokazuju da postoji potreba za nadzorom i usklađivanjem terapija većeg broja pacijenata nakon što su otpušteni iz bolnice, nego li je to bilo prije njihove hospitalizacije. Dakle, izuzetno je važno usklađivati terapije pacijenata starije životne dobi koji su bili hospitalizirani. Potrebno je razmotriti toksične učinke do kojih pronađene D i X interakcije mogu dovesti te ih spriječiti ili svesti na najmanju moguću mjeru. Odnosno, potrebno je razmotriti izmjenu terapije, što može uključivati promjenu doze, intervala doziranja, promjenu izbora lijeka ili neku drugu promjenu. Opisano djelovanje trebao bi provoditi klinički farmaceut, jer je isti član zdravstvenog tima čije se obrazovanje temelji na poznavanju lijekova, njihove farmakokinetike, farmakodinamike, pomoćnih tvari, oblikovanja te prednosti i rizika koje lijekovi predstavljaju za pacijenta.

Osim ovog rada, postoje i drugi radovi koji naglašavaju potrebu za uključivanjem kliničkih farmaceuta u nadzor i odlučivanje o pacijentu i njegovoj terapiji te potrebu za timskim djelovanjem različitih zdravstvenih radnika. Tako na primjer Kaboli i sur. naglašavaju da je, zbog specifičnog znanja, upravo farmaceut najprimjereniji zdravstveni profesionalac za sakupljanje dobre i opsežne, odnosno najbolje moguće medikacijske povijesti, što pruža veću mogućnost za intervenciju i ispravak pogreški (Kaboli i sur., 2006). Osim toga, Khandeparkar i Rataboli utvrdili su da brojne studije pokazuju da se uspjeh i sigurnost uporabe lijekova mogu poboljšati dobrom komunikacijom između pacijenta, liječnika i farmaceuta. Na primjer, mogu se postaviti mjere koje kontroliraju i ograničavaju politerapiju te osiguravaju racionalnu uporabu lijekova. Taj postupak nazvan je depropisivanje (engl. *de-prescribing*) (Khandeparkar i Rataboli, 2017).

Broj medikacijskih pogrešaka se smanjuje povećanjem broja kliničkih farmaceuta po zauzetom krevetu. Mnoga istraživanja su to pokazala, ali imaju mali uzorak i provedena su samo u jednoj instituciji. Potrebno je provesti veća, multicentrična istraživanja da se potvrde koristi usklađivanja terapija.

Unatoč navedenim činjenicama, farmaceuti su danas jedini zdravstveni djelatnici koji nemaju službenu direktnu ulogu u skrbi za pacijenta. Iako se djelovanje kliničkog farmaceuta provodi u bolnici i liječnik bi trebao direktno surađivati s farmaceutom, liječnik donosi sve odluke i preporuke, a medicinske sestre se brinu o terapijama bolesnika. Opisano stanje prisutno je i u Republici Hrvatskoj, dok se u nekim drugim državama već pokazalo da je, osim farmaceuta, isplativo u usklađivanja terapije uključiti i farmaceutske tehničare te studente farmacije i medicine (Marinović i sur., 2016).

U Hrvatskoj, ali i u svijetu klinički su farmaceuti još uvijek premalo i prerijetko uključeni u skrb o pacijentu i ne koriste se dovoljno njihova znanja ni sposobnosti.

#### **4.3.2. Lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti C**

Tablice 7. i 8. prikazuju potencijalne lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti C koje su se u proučavanim terapijama BPMH i terapijama otpusta pojavile 5 ili više puta. U obje je tablice uočljivo da je interakcija acetilsalicilne kiseline i varfarina najčešće prisutna interakcija stupnja C. U terapijama BPMH, najviše se ističu interakcije acetilsalicilne kiseline s furosemidom (23), metforminom (23) i ramiprilom (19) te interakcije furosevida s tramadolom (19) i ramiprilom (18). U terapijama otpusta također su među najčešćima bile interakcije acetilsalicilne kiseline s furosemidom (31), ramiprilom (29) i metforminom (26), a osim njih i s perindoprilom (25) te interakcije furosevida s perindoprilom (24), ramiprilom (23) i metforminom (18). Među učestalijima bile su i interakcije između metformina i perindopрила (22), te klopidogrela s acetilsalicilnom kiselinom (20) i pantoprazolom (19).

U tablici 9. prikazani su lijekovi koji su najčešće sudjelovali u interakcijama stupnja C, a to su furosemid i acetilsalicilna kiselina. Frekvencije sudjelovanja lijekova u interakcijama prikazane su na temelju podataka iz tablica 7. i 8., odnosno ne na temelju ukupnog broja C interakcija, već samo onih koje su se u terapijama pojavile više od 5 puta. Među 311 takvih interakcija u terapijama BPMH, furosemid je sudjelovao u njih 108 (34,73 %), a acetilsalicilna u 78 (25,08 %). Među 470 jednako određenih interakcija u terapijama otpusta, furosemid je sudjelovao u 155 (32,98 %), a acetilsalicilna kiselina u 143 (30,43 %) interakcije.

Tablica 7. Potencijalne lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti C koje su se u proučavanim terapijama **BPMH** pojavile 5 ili više puta

| lijek 1                  | lijek 2          | broj pojavljivanja |
|--------------------------|------------------|--------------------|
| acetilsalicilna kiselina | furosemid        | 23                 |
| acetilsalicilna kiselina | metformin        | 23                 |
| acetilsalicilna kiselina | ramipril         | 19                 |
| furosemid                | tramadol         | 19                 |
| furosemid                | ramipril         | 18                 |
| kalijeve soli            | ramipril         | 16                 |
| acetilsalicilna kiselina | perindopril      | 13                 |
| metformin                | perindopril      | 13                 |
| furosemid                | metformin        | 11                 |
| ibuprofen                | ramipril         | 10                 |
| bisoprolol               | tamsulozin       | 10                 |
| furosemid                | perindopril      | 9                  |
| furosemid                | salbutamol       | 8                  |
| furosemid                | alopurinol       | 8                  |
| metformin                | ramipril         | 7                  |
| varfarin                 | tramadol         | 7                  |
| bisoprolol               | ibuprofen        | 7                  |
| ipratropij bromid        | tramadol         | 7                  |
| furosemid                | inzulin aspart   | 6                  |
| furosemid                | metildigoksin    | 6                  |
| varfarin                 | paracetamol      | 6                  |
| ibuprofen                | perindopril      | 6                  |
| ibuprofen                | hidroklorotiazid | 6                  |
| kalijeve soli            | perindopril      | 6                  |
| kalijeve soli            | valsartan        | 6                  |
| metformin                | gliklazid        | 6                  |
| metformin                | lizinopril       | 5                  |
| metformin                | hidroklorotiazid | 5                  |
| tramadol                 | hidroklorotiazid | 5                  |
| ibuprofen                | indapamid        | 5                  |
| kalcijev karbonat        | lerkanidipin     | 5                  |
| ramipril                 | tamsulozin       | 5                  |
| perindopril              | tamsulozin       | 5                  |



Tablica 8. Potencijalne lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti C koje su se u proučavanim terapijama **otpusta** pojavile 5 ili više puta

| lijek 1                  | lijek 2           | broj pojavljivanja |
|--------------------------|-------------------|--------------------|
| acetilsalicilna kiselina | furosemid         | 31                 |
| acetilsalicilna kiselina | ramipril          | 29                 |
| acetilsalicilna kiselina | metformin         | 26                 |
| acetilsalicilna kiselina | perindopril       | 25                 |
| furosemid                | perindopril       | 24                 |
| furosemid                | ramipril          | 23                 |
| metformin                | perindopril       | 22                 |
| acetilsalicilna kiselina | klopidogrel       | 20                 |
| pantoprazol              | klopidogrel       | 19                 |
| furosemid                | metformin         | 18                 |
| perindopril              | kalijeve soli     | 15                 |
| ramipril                 | kalijeve soli     | 14                 |
| tikagrelor               | atorvastatin      | 14                 |
| furosemid                | tramadol          | 13                 |
| furosemid                | alopurinol        | 12                 |
| furosemid                | metildigoksin     | 11                 |
| amlodipin                | klopidogrel       | 10                 |
| amlodipin                | tamsulozin        | 8                  |
| bisoprolol               | metildigoksin     | 7                  |
| valsartan                | kalijeve soli     | 7                  |
| spironolakton            | atorvastatin      | 7                  |
| valsartan                | eplerenon         | 7                  |
| indapamid                | tramadol          | 7                  |
| acetilsalicilna kiselina | vildagliptin      | 7                  |
| metformin                | ramipril          | 6                  |
| bisoprolol               | inzulin aspart    | 6                  |
| vildagliptin             | furosemid         | 6                  |
| salbutamol               | furosemid         | 6                  |
| ramipril                 | eplerenon         | 6                  |
| furosemid                | metilprednizolon  | 6                  |
| bisoprolol               | tamsulozin        | 6                  |
| perindopril              | tamsulozin        | 6                  |
| trosbij klorid           | metoklopramid     | 6                  |
| atorvastatin             | metildigoksin     | 5                  |
| bisoprolol               | humani inzulin    | 5                  |
| kolekalciferol           | kalcijev karbonat | 5                  |
| varfarin                 | tramadol          | 5                  |
| varfarin                 | paracetamol       | 5                  |
| atorvastatin             | amiodaron         | 5                  |
| furosemid                | amiodaron         | 5                  |
| acetilsalicilna kiselina | ciprofloksacin    | 5                  |

Tablica 9. Lijekovi koji najčešće sudjeluju u potencijalnim interakcijama stupnja kliničke značajnosti C

| Terapija BPMH            |             | Terapija otpusta         |             |
|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| Lijek                    | Frekvencija | Lijek                    | Frekvencija |
| furosemid                | 108         | furosemid                | 155         |
| acetilsalicilna kiselina | 78          | acetilsalicilna kiselina | 143         |
| ramipril                 | 75          | perindopril              | 92          |
| metformin                | 70          | ramipril                 | 78          |
| perindopril              | 52          | metformin                | 72          |
| tramadol                 | 38          | klopidogrel              | 49          |
| ibuprofen                | 34          | kalijeve soli            | 36          |
| kalijeve soli            | 28          | atorvastatin             | 31          |
| tamsulozin               | 20          | tramadol                 | 25          |
| bisoprolol               | 17          | bisoprolol               | 24          |
| hidroklorotiazid         | 16          | metildigoksin            | 23          |
| varfarin                 | 13          | tamsulozin               | 20          |
| alopurinol               | 8           | pantoprazol              | 19          |
| salbutamol               | 8           | amlodipin                | 18          |
| ipratropij bromid        | 7           | tikagrelor               | 14          |
| gliklazid                | 6           | valsartan                | 14          |
| inzulin aspart           | 6           | eplerenon                | 13          |
| metildigoksin            | 6           | vildagliptin             | 13          |
| paracetamol              | 6           | alopurinol               | 12          |
| valsartan                | 6           | amiodaron                | 10          |
| indapamid                | 5           | varfarin                 | 10          |
| kalcijev karbonat        | 5           | indapamid                | 7           |
| lerkanidipin             | 5           | spironolakton            | 7           |
| lizinopril               | 5           | inzulin aspart           | 6           |
|                          |             | metilprednizolon         | 6           |
|                          |             | salbutamol               | 6           |
|                          |             | tropsij klorid           | 6           |
|                          |             | ciprofloksacin           | 5           |
|                          |             | humani inzulin           | 5           |
|                          |             | kalcijev karbonat        | 5           |
|                          |             | kolekalciferol           | 5           |
|                          |             | paracetamol              | 5           |

### 4.3.3. Lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti D

Tablice 10. i 11. prikazuju potencijalne lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti D koje su se u proučavanim terapijama BPMH i terapijama otpusta pojavile 3 ili više puta. Takvih je interakcija ukupno bilo 88 u terapiji BPMH i 70 u terapiji. Zanimljivo je za primjetiti da su u terapiji BPMH u 37 (42,05%) tih interakcija sudjelovali nesteroidni antireumatici, a u terapijama otpusta samo u 5 (7,14%) prikazanih lijek-lijek interakcija interakcija. Zbog velike međusobne razlike, ti podaci navode na činjenicu da većini pacijenata prilikom otpusta iz bolnice nisu u terapiji propisani nesteroidni antireumatici, što bi moglo značiti da je njihova uporaba prethodno bila neracionalna. Zbog opće dostupnosti NSAR, kao lijekova za koje nije potreban recept (engl *Over the Counter, OTC*) i potencijalnih rizika koje njihova neracionalna uporaba predstavlja, trebalo bi zasebno ispitati njihovu uporabu u Republici Hrvatskoj. Cryer i sur. utvrdili su čestu pretjeranu uporabu nesteroidnih antireumatika i opće nerazumijevanje njihovih indikacija i djelovanja u populaciji. U njihovoj studiji, 19% ispitanika koristilo je doze NSAR veće od preporučenih, a 24% ih je koristilo više od jednog NSAR istovremeno (Cryer i sur., 2016).

Među terapijama BPMH potencijalna interakcija furosemida i ibuprofena bila je najčešća, pojavila se 11 puta, a druga najčešća bila je između diazepam i tramadola. Među terapijama otpusta, najčešća interakcija bila je između tikagrelora i acetilsalicilne kiseline (13), a druga najčešća između alopurinola i kalijevih soli.

U tablici 12. prikazani su lijekovi koji su najčešće sudjelovali u potencijalnim interakcijama stupnja D u terapijama BPMH i otpusta. Za razliku od C interakcija, kod D interakcija ti su rezultati prilično drugačiji. Pet najčešćih lijekova koji su stupali u D interakcije u terapijama BPMH bili su ibuprofen, acetilsalicilna kiselina, furosemid, varfarin i diazepam, a u terapijama otpusta to su bili acetilsalicilna kiselina, kalijeve soli, alopurinol, tikagrelor i apiksaban. Primjećeno je da su utvrđenim potencijalnim interakcijama kategorije D često sudjelovali lijekovi koji djeluju na mehanizam zgrušavanja krvi. Frekvencije sudjelovanja navedenih lijekova u interakcijama prikazane su na temelju podataka iz tablica 10. i 11., odnosno ne na temelju ukupnog broja D interakcija, već samo onih koje su se među terapijama pojavile više od 3 puta.

Tablica 10. Potencijalne lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti D koje su se u proučavanim terapijama **BPMH** pojavile 3 ili više puta

| lijek 1                  | lijek 2           | broj pojavljivanja |
|--------------------------|-------------------|--------------------|
| furosemid                | ibuprofen         | 11                 |
| diazepam                 | tramadol          | 10                 |
| acetilsalicilna kiselina | ibuprofen         | 7                  |
| acetilsalicilna kiselina | varfarin          | 7                  |
| klopidogrel              | pantoprazol       | 6                  |
| furosemid                | ketoprofen        | 5                  |
| acetilsalicilna kiselina | diklofenak        | 5                  |
| alopurinol               | kalijeve soli     | 5                  |
| tramadol                 | moksonidin        | 4                  |
| kvetiapin                | diazepam          | 4                  |
| bisoprolol               | moksonidin        | 3                  |
| klopidogrel              | varfarin          | 3                  |
| acetilsalicilna kiselina | ketoprofen        | 3                  |
| varfarin                 | ibuprofen         | 3                  |
| diklofenak               | ibuprofen         | 3                  |
| alopurinol               | varfarin          | 3                  |
| levotiroksin natrij      | magnezij          | 3                  |
| levotiroksin natrij      | kalcijev karbonat | 3                  |

Tablica 11. Potencijalne lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti D koje su se u proučavanim terapijama **otpusta** pojavile 3 ili više puta

| lijek 1                  | lijek 2           | broj pojavljivanja |
|--------------------------|-------------------|--------------------|
| acetilsalicilna kiselina | tikagrelor        | 13                 |
| alopurinol               | kalijeve soli     | 7                  |
| acetilsalicilna kiselina | varfarin          | 5                  |
| acetilsalicilna kiselina | ibuprofen         | 5                  |
| moksonidin               | nebivolol         | 4                  |
| alopurinol               | ramipril          | 4                  |
| dabigatran               | kalijeve soli     | 4                  |
| klopidogrel              | apiksaban         | 4                  |
| acetilsalicilna kiselina | apiksaban         | 3                  |
| metilprednizolon         | kalijeve soli     | 3                  |
| metilprednizolon         | kalcijev karbonat | 3                  |
| eplerenon                | kalijeve soli     | 3                  |
| bisoprolol               | moksonidin        | 3                  |
| alopurinol               | perindopril       | 3                  |
| diazepam                 | tramadol          | 3                  |
| ciprofloksacin           | kalijeve soli     | 3                  |

Tablica 12. Lijekovi koji najčešće sudjeluju u potencijalnim interakcijama stupnja kliničke značajnosti D

| Terapija BPMH            |             | Terapija otpusta         |             |
|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| Lijek                    | Frekvencija | Lijek                    | Frekvencija |
| ibuprofen                | 24          | acetilsalicilna kiselina | 26          |
| acetilsalicilna kiselina | 22          | kalijeve soli            | 20          |
| furosemid                | 16          | alopurinol               | 14          |
| varfarin                 | 16          | tikagrelor               | 13          |
| diazepam                 | 14          | apiksaban                | 7           |
| tramadol                 | 14          | moksonidin               | 7           |
| klopidogrel              | 9           | metilprednizolon         | 6           |
| alopurinol               | 8           | ibuprofen                | 5           |
| diklofenak               | 8           | varfarin                 | 5           |
| ketoprofen               | 8           | dabigatran               | 4           |
| moksonidin               | 7           | klopidogrel              | 4           |
| levotiroksin natrij      | 6           | nebivolol                | 4           |
| pantoprazol              | 6           | ramipril                 | 4           |
| kalijeve soli            | 5           | bisoprolol               | 3           |
| kvetiapin                | 4           | ciprofloksacin           | 3           |
| bisoprolol               | 3           | diazepam                 | 3           |
| kalcijev karbonat        | 3           | eplerenon                | 3           |
| magnezij                 | 3           | kalcijev karbonat        | 3           |
|                          |             | perindopril              | 3           |
|                          |             | tramadol                 | 3           |

Rezultati ranije spomenute multivarijatne regresijske analize iz 2014. godine pokazali su da, osim broja lijekova  $\geq 4$ , povećan rizik od nastanka neželjenih štetnih reakcija kao posljedica uzimanja lijekova predstavljaju propisan furosemid te propisan varfarin u terapiji. (Marušić i sur., 2014). Kao što je vidljivo u tablici 9. i 12., spomenuta su dva lijeka sudjelovala u priličnom broju prikazanih potencijalnih C i D interakcija te stoga zaista predstavljaju rizik od nastanka neželjenih štetnih reakcija.

Ahmadizara i sur. proučavali su propisane terapije raznih pacijenata putem softvera koji ih prati te su u svojem radu utvrdili da su najčešće potencijalne interakcije u terapijama pacijenata bile između digoksina i furosemida, kaptoprila i triamterena te gemfibrozila i atorvastatina (Ahmadizara, 2011). Niti te, a niti druge, manje česte potencijalne interakcije koje su oni utvrdili, nisu utvrđene kao česte u ovoj studiji. Međutim, Ament i sur., među najčešćim interakcijama lijekova navode varfarin (Ament i sur., 2000). Varfarin je i u ovom

radu u tablicama 9. i 12. naveden kao jedan od češćih lijekova koji sudjeluju u potencijalnim C i D interakcijama. Ament i sur. naglašavaju interakcije varfarina s acetilsalicilnom kiselinom, paracetamolom i nesteroidnim antireumaticima, koje su utvrđene kao jedne od čestih i u ovoj studiji.

#### **4.3.4. Lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti X**

Tablice 13. i 14. prikazuju sve potencijalne lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti X koje su prisutne u proučavanim terapijama BPMH i otpusta. Uočljivo je da su najčešće interakcije tog stupnja bile između inhalacijskih antikolinergika i kalijevih soli. U terapijama BPMH uočeno je takvih 14 od ukupno 30 X interakcija (46,66 %), a u terapijama otpusta 12 od ukupno 29 (41,38 %). Kalijeve soli su osim toga sudjelovale u interakcijama s kvetiapiinom, loratadinom i tropij kloridom u terapijama BPMH te također s kvetiapiinom i loratadinom u terapijama otpusta.

U tablici 15. prikazana je učestalost pojavljivanja određenih lijekova u potencijalnim X interakcijama. Kalijeve soli su sudjelovale u najviše potencijalnih X interakcija, 16 (53,33%) u terapiji BPMH, a 17 (58,62%) u terapiji otpusta. Slijedio ih je ipratropij bromid, inhalacijski antikolinergik koji je sudjelovao u 12 (40,00%) potencijalnih interakcija u terapijama BPMH, odnosno 11 (37,93%) potencijalnih interakcija u terapijama otpusta. Eschmann i sur. naglašavaju učestalost, važnost i ozbiljnost interakcija lijekova u kojima sudjeluju kalijeve soli, zbog opasnosti od hiperkalijemije koju one predstavljaju. Utvrdili su da liječnici koji su upozoreni na taj problem brže i češće reagiraju kako bi se te interakcije izbjegle ili umanjile u usporedbi s kontrolnom skupinom liječnika, koji nisu dobili navedeno specifično upozorenje (Eschmann, 2015). U skladu s time te na temelju utvrđenih čestih potencijalnih interakcija kalijevih soli, i u Republici Hrvatskoj bi trebalo ukazati liječnicima na tu opasnost.

Tablica 13. Potencijalne lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti X koje su prisutne u proučavanim terapijama **BPMH**

| lijek 1             | lijek 2              | broj pojavljivanja |
|---------------------|----------------------|--------------------|
| ipratropij bromid   | kalijeve soli        | 8                  |
| ipratropij bromid   | tiotropij bromid     | 2                  |
| tiotropij bromid    | kalijeve soli        | 2                  |
| aklidinij bromid    | kalijeve soli        | 2                  |
| umeklidinij bromid  | kalijeve soli        | 1                  |
| glikopironij bromid | kalijeve soli        | 1                  |
| loratadin           | kalijeve soli        | 1                  |
| kvetiapin           | kalijeve soli        | 1                  |
| kvetiapin           | sulpirid             | 1                  |
| pantoprazol         | cefuroksim           | 1                  |
| tamsulozin          | doksazosin           | 1                  |
| rivaroksaban        | heparin natrij       | 1                  |
| salbutamol          | karvedilol           | 1                  |
| timolol             | formoterol           | 1                  |
| ipratropij bromid   | aklidinij bromid     | 1                  |
| ipratropij bromid   | umeklidinij bromid   | 1                  |
| karvedilol          | indakaterol          | 1                  |
| pantoprazol         | risedronska kiselina | 1                  |
| ranitidin           | risedronska kiselina | 1                  |
| kolekalciferol      | multivitamin         | 1                  |

Tablica 14. Potencijalne lijek-lijek interakcije stupnja kliničke značajnosti X koje su prisutne u proučavanim terapijama **otpusta**

| lijek 1                  | lijek 2            | broj pojavljivanja |
|--------------------------|--------------------|--------------------|
| ipratropij bromid        | kalijeve soli      | 8                  |
| trospij klorid           | kalijeve soli      | 3                  |
| tiotropij bromid         | kalijeve soli      | 2                  |
| ipratropij bromid        | aklidinij bromid   | 2                  |
| cefuroksim               | pantoprazol        | 2                  |
| acetilsalicilna kiselina | deksketoprofen     | 2                  |
| cefuroksim               | esomeprazol        | 1                  |
| sulfometoksazol          | metronidazol       | 1                  |
| kvetiapin                | kalijeve soli      | 1                  |
| kvetiapin                | sulpirid           | 1                  |
| ipratropij bromid        | umeklidinij bromid | 1                  |
| aklidinij bromid         | kalijeve soli      | 1                  |
| umeklidinij bromid       | kalijeve soli      | 1                  |
| loratadin                | kalijeve soli      | 1                  |
| rivaroksaban             | heparin natrij     | 1                  |
| rivaroksaban             | dalteparin natrij  | 1                  |

Tablica 15. Lijekovi koji su sudjelovali u potencijalnim interakcijama stupnja kliničke značajnosti X

| Terapija BPMH        |             | Terapija otpusta         |             |
|----------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| Lijek                | Frekvencija | Lijek                    | Frekvencija |
| kalijeve soli        | 16          | kalijeve soli            | 17          |
| ipratropij bromid    | 12          | ipratropij bromid        | 11          |
| tiotropij bromid     | 4           | aklidinij bromid         | 3           |
| aklidinij bromid     | 3           | cefuroksim               | 3           |
| karvedilol           | 2           | trospij klorid           | 3           |
| kvetiapin            | 2           | acetilsalicilna kiselina | 2           |
| pantoprazol          | 2           | deksketoprofen           | 2           |
| risedronska kiselina | 2           | pantoprazol              | 2           |
| umeklidinij bromid   | 2           | rivaroksaban             | 2           |
| cefuroksim           | 1           | tiotropij bromid         | 2           |
| doksazosin           | 1           | umeklidinij bromid       | 2           |
| formoterol           | 1           | dalteparin natrij        | 1           |
| glikopironij bromid  | 1           | esomeprazol              | 1           |
| heparin natrij       | 1           | heparin natrij           | 1           |
| indakaterol          | 1           | kvetiapin                | 1           |
| kolekalciferol       | 1           | loratadin                | 1           |
| loratadin            | 1           | metronidazol             | 1           |
| multivitamin         | 1           | sulfometoksazol          | 1           |
| ranitidin            | 1           | sulpirid                 | 1           |
| rivaroksaban         | 1           |                          |             |
| salbutamol           | 1           |                          |             |
| sulpirid             | 1           |                          |             |
| tamsulozin           | 1           |                          |             |
| timolol              | 1           |                          |             |



## 5. ZAKLJUČCI

U Republici Hrvatskoj, kao i u svijetu, sve veći udio stanovništva je starije životne dobi, odnosno starije je od 65 godina. Sukladno fiziološkim promjenama povezanim s procesom starenja te dužoj izloženosti raznim štetnim okolišnim faktorima, osobe starije životne dobi imaju više komorbiditeta, a time i više lijekova u terapiji, zbog čega je rizik od pojavljivanja potencijalnih klinički značajnih interakcija u njihovim terapijama veći. Klinički značajne interakcije mogu kao posljedice imati neuspješnost terapije i pojavljivanje neželjenih štetnih učinaka. Navedene posljedice kompromitiraju sigurnost i zdravlje pacijenta. Stoga, zdravstveni sustavi i zdravstveni profesionalci trebaju razvijati strategije kojima bi se rizik sveo na najmanju moguću mjeru.

Analizom BPMH uočeno je ukupno 1094 potencijalnih klinički značajnih interakcija, a u terapijama otpusta bilo ih je 1218. U terapijama otpusta uočeno je više potencijalnih interakcija stupnja C (1026), a manje potencijalnih interakcija stupnja kliničke značajnosti D (163) i X (29) u usporedbi s BPMH (887 C, 177 D i 30 X).

Kod većeg broja pacijenata utvrđena je barem jedna potencijalna interakcija C, D ili X stupnja kliničke značajnosti u terapiji otpusta u odnosu na terapije BPMH (164 vs. 148 C; 96 vs. 87 D; 22 vs. 21 X).

S obzirom na veliki broj potencijalnih C interakcija utvrđen u terapijama ispitivanih pacijenata te veći broj pacijenata s barem jednom C, D i X interakcijom u terapiji otpusta u usporedbi s terapijom BPMH, rezultati ove studije jasno pokazuju da postoji velika potreba za nadzorom, kontrolom, a po potrebi i izmjenama terapije pacijenata starije životne dobi koji su bili hospitalizirani. Kako bi u njihovim terapijama bilo što manje potencijalnih klinički značajnih interakcija, na određene lijekove, koji često stupaju u interakcije, trebalo bi obratiti posebnu pažnju, ukoliko su prisutni u njihovim terapijama. Na temelju rezultata ove studije, lijekovi koji su najčešće prisutni u potencijalnim interakcijama C stupnja kliničke značajnosti su acetilsalicilna kiselina i furosemid. U potencijalnim interakcijama stupnja D to su nesteroidni antireumatici i lijekovi koji djeluju na zgrušavanje krvi, a u potencijalnim interakcijama stupnja X najčešće su kalijeve soli i inhalacijski antikolinergici.

Dobiveni rezultati ukazuju na veliku potrebu za nadzorom i usklađivanjem terapija hospitaliziranih pacijenata starije životne dobi, što ukazuje na nužnu uključenost kliničkih farmaceuta u rad zdravstvenih timova.

## 6. LITERATURA

Ahmadizara F, Soleymania F, Abdollahib M. Study of Drug-Drug Interactions in Prescriptions of General Practitioners and Specialists in Iran 2007-2009. *Iran J Pharm Res*, 2011, 10, 921-931.

Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinically Significant Drug Interactions. *Am Fam Physician*, 2000, 61, 1745-1754 .

Andel C, Davidow SL, Hollander M, Moreno DA. The economics of health care quality and medical errors. 2012, *J Health Care Finance*, 39, 39-50.

Bačić-Vrca V, Božikov V, Bećirević-Laćan M. Medikacijske pogreške. *Farm glasnik*, 2004, 60, 133-141.

Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*, 1997, 277, 307-11.

Billstein-Leber M, Carrillo JD, Cassano AT, Moline K, Robertson JJ. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors in Hospitals. *AJHP*, 2018, 75, 1493–1517.

Cryer B, Barnett MA, Wagner J, Wilcox CM. Overuse and Misperceptions of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in the United States. *Am J Med Sci*, 2016, 352, 472-480.

Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hemat*, 2003, 48, 133-143.

European Medicines Agency. Medication Errors, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) , pristupljeno 05. 08. 2019.

Eurostat, <https://ec.europa.eu/eurostat> , pristupljeno 13. 08. 2019.

Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 67, 641-5.

Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*, 2003, 289, 1107-16.

He W, Goodkind D, Kowaan P. An Aging World: 2015. 2016, International Population Reports, P95, 16-1.

Institute for Healthcare Improvement. How-to Guide: Prevent Adverse Drug Events by Implementing Medication Reconciliation. Cambridge, 2011. [www.ihl.org](http://www.ihl.org) , pristupljeno 17. 08. 2019.

Institute of Medicine. To Err is Human: Building a Safer Health System, 1999.

Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006, 166, 955-64.

Khan MZ, Sridhar SB, Gupta PK. Assessment of Potential Drug-Drug Interactions in Hospitalized Cardiac Patients of a Secondary Care Hospital in the United Arab Emirates. *J Res Pharm Pract*, 2019, 8, 20-24.

Khandeparkar A, Rataboli PV. A study of harmful drug–drug interactions due to polypharmacy in hospitalized patients in Goa Medical College. *Perspect Clin Res*, 2017, 8, 180–186.

Kilibarda V. Utjecaj usklađivanja terapije na klinički značajne ishode, diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2015.

Lee KP, Hartridge C, Corbett K, Vittinghoff E, Auerbach AD. “Whose job is it, really?” Physicians’, nurses’, and pharmacists’ perspectives on completing inpatient medication reconciliation. *J Hosp Med*, 2015, 10, 184-186.

Lexi-Interact Data Fields. <http://webstore.lexi.com/Information/Product-Information/Lexi-Interact-Fields> , pristupljeno 29. 8. 2019.

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, 572-581.

Marušić S. Utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja bolesnika na učestalost hospitalizacije i hitnih pregleda. Doktorski rad, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2011.

NCC MERP indeks <https://www.nccmerp.org/> , pristupljeno 12. 08. 2019.

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, 601–610.

Population ages 65 and above (% of total population), <https://data.worldbank.org>, pristupljeno 14. 08. 2019.

Sharifi H, Hasanloei MA, Mahmoudi J. Polypharmacy-induced drug-drug interactions; threats to patient safety. *Drug Res*, 2014, 64, 633-7.

Soares Rodrigues MC, Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2016, 24, e2800.

Toivo TM, Mikkola JA, Laine K, Airaksinen M. Identifying high risk medications causing potential drug-drug interactions in outpatients: A prescription database study based on an online surveillance system. *Res Social Adm Pharm*, 2016, 12, 559-68.

Varkey P, Cunningham J, O'Meara J, Bonacci R, Desai N, Sheeler R. Multidisciplinary approach to inpatient medication reconciliation in an academic setting. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64, 850-4.

World Health Organization . 10 facts on ageing and health, <https://www.who.int/features/factfiles/ageing/en/>, pristupljeno 13. 08. 2019.

World Health Organization. Ageing and health <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>, pristupljeno 13. 08. 2019.

World Health Organization. Ageing and lifecourse, <https://www.who.int/ageing/en/> , pristupljeno 13. 08. 2019.

World Health Organization. Men Ageing And Health Achieving health across the life span. 2008.

## **7. SAŽETAK/SUMMARY**

### **7.1. SAŽETAK**

Procesom starenja nastaju brojne fiziološke promjene zbog kojih raste rizik od razvoja raznih oboljenja. Osobe starije životne dobi, zbog često velikog broja komorbiditeta, u terapiji imaju velik broj lijekova. Zbog politerapija češće nastaju medikacijske pogreške, a politerapija se smatra i najčešćim uzrokom pojave interakcija lijekova. U ovoj je studiji istražena prisutnost, količina i vrsta potencijalnih klinički značajnih interakcija u terapijama 179 pacijenata te su uspoređene potencijalne interakcije u terapiji prije prijema prema najboljoj mogućoj medikacijskoj povijesti i iste u terapiji dobivenoj prilikom otpusta iz bolnice. Ispitanici su bili stariji od 65 godina, imali su barem 2 lijeka u terapiji i bili su hospitalizirani u Kliničkoj bolnici Dubrava unutar Klinike za unutarnje bolesti. Ostali ciljevi rada bili su: utvrditi najčešći broj potencijalnih interakcija u terapijama ispitanika, najčešće potencijalne interakcije lijekova određenog stupnja kliničke značajnosti te najčešće lijekove koje sudjeluju u potencijalnim interakcijama. Interakcije su utvrđene pomoću programa Lexicomp. Ukupno je više potencijalnih klinički značajnih interakcija utvrđeno u terapijama otpusta u odnosu na BPMH (1218 vs. 1094), ali manje njih kategorija D i X. Kod većeg broja bolesnika utvrđena je barem jedna potencijalna interakcija D i/ili X stupnja kliničke značajnosti u terapiji otpusta u odnosu na terapije BPMH (118 vs. 108).

Dobiveni rezultati ukazuju na veliku potrebu za nadzorom i usklađivanjem terapija hospitaliziranih pacijenata starije životne dobi, što ukazuje na nužnu uključenost kliničkih farmaceuta u rad zdravstvenih timova.

## SUMMARY

Elderly people have a higher risk of developing diseases than young people because of physiological changes which occur with aging. Therefore, elderly often use many medications, which makes the incidence of medication errors higher. Also, polypharmacy is the leading cause of drug interactions. The aim of the research was to monitor the incidence and type of potential clinically significant drug interactions in 179 elderly patients (over 65 years) hospitalised at the Clinical Department of Internal Medicine, University Hospital Dubrava, and compare those interactions found in best possible history of medications used prior to admission with the ones in the list of medications prescribed at hospital discharge. The research also determines the most common number of potential clinically significant interactions as well as the drugs that most frequently participate in those interactions and the most common drug-drug interactions. Lexicomp drug interaction software was used for the screening of potential interactions. The data was collected by interviewing the patients, their relatives, family physicians and pharmacists as well as by studying their medical documentation. Total number of potential interactions found in the discharge medication lists was bigger than in the list of drugs prior to admission (1218 vs. 1094), but there were less potential interactions of D and X level of clinical significance. On the contrary, the number of patients in whose medication list at least one potential clinically significant interaction of the level D and/or the same of the level X was bigger in the discharge list than in the list of medication prior to admission (118 vs. 108). The results show the high need of screening and medication reconciliation for the elderly hospitalised patients, which implies an involvement of clinical pharmacists in the team of healthcare professionals.

## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### POTENCIJALNE INTERAKCIJE LIJEKOVA U TERAPIJAMA HOSPITALIZIRANIH PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Lucija Živković

#### SAŽETAK

Procesom starenja nastaju brojne fiziološke promjene zbog kojih raste rizik od razvoja raznih oboljenja. Osobe starije životne dobi, zbog često velikog broja komorbiditeta, u terapiji imaju velik broj lijekova. Zbog politerapija češće nastaju medikacijske pogreške, a politerapija se smatra i najčešćim uzrokom pojave interakcija lijekova. U ovoj je studiji istražena prisutnost, količina i vrsta potencijalnih klinički značajnih interakcija u terapijama 179 pacijenata te su uspoređene potencijalne interakcije u terapiji prije prijema prema najboljoj mogućoj medikacijskoj povijesti i iste u terapiji dobivenoj prilikom otpusta iz bolnice. Ispitanici su bili stariji od 65 godina, imali su barem 2 lijeka u terapiji i bili su hospitalizirani u Kliničkoj bolnici Dubrava unutar Klinike za unutarnje bolesti. Ostali ciljevi rada bili su: utvrditi najčešći broj potencijalnih interakcija u terapijama ispitanika, najčešće potencijalne interakcije lijekova određenog stupnja kliničke značajnosti te najčešće lijekove koje sudjeluju u potencijalnim interakcijama. Interakcije su utvrđene pomoću programa Lexicomp. Ukupno je više potencijalnih klinički značajnih interakcija utvrđeno u terapijama otpusta u odnosu na BPMH (1218 vs. 1094), ali manje njih kategorija D i X. Kod većeg broja bolesnika utvrđena je barem jedna potencijalna interakcija D i/ili X stupnja kliničke značajnosti u terapiji otpusta u odnosu na terapije BPMH (118 vs. 108).

Dobiveni rezultati ukazuju na veliku potrebu za nadzorom i usklađivanjem terapija hospitaliziranih pacijenata starije životne dobi, što ukazuje na nužnu uključenost kliničkih farmaceuta u rad zdravstvenih timova.

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

Rad sadrži: 35 stranica, 5 grafičkih prikaza, 15 tablica i 34 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Interakcije lijekova, klinička značajnost, starija životna dob, hospitalizacija, prijem, otpust

Mentor: **Dr. sc. Vesna Bačić-Vrca**, redovita 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**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Jelena Filipović-Grčić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2019.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Center for applied pharmacy  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### POTENTIAL DRUG INTERACTIONS AMONG HOSPITALISED ELDERLY PATIENS

Lucija Živković

#### SUMMARY

Elderly people have a higher risk of developing diseases than young people because of physiological changes which occur with aging. Therefore, elderly often use many medications, which makes the incidence of medication errors higher. Also, polypharmacy is the leading cause of drug interactions. The aim of the research was to monitor the incidence and type of potential clinically significant drug interactions in 179 elderly patients (over 65 years) hospitalised at the Clinical Department of Internal Medicine, University Hospital Dubrava, and compare those interactions found in best possible history of medications used prior to admission with the ones in the list of medications prescribed at hospital discharge. The research also determines the most common number of potential clinically significant interactions as well as the drugs that most frequently participate in those interactions and the most common drug-drug interactions. Lexicomp drug interaction software was used for the screening of potential interactions. The data was collected by interviewing the patients, their relatives, family physicians and pharmacists as well as by studying their medical documentation. Total number of potential interactions found in the discharge medication lists was bigger than in the list of drugs prior to admission (1218 vs. 1094), but there were less potential interactions of D and X level of clinical significance. On the contrary, the number of patients in whose medication list at least one potential clinically significant interaction of the level D and/or the same of the level X was bigger in the discharge list than in the list of medication prior to admission (118 vs. 108). The results show the high need of screening and medication reconciliation for the elderly hospitalised patients, which implies an involvement of clinical pharmacists in the team of healthcare professionals.

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

Thesis includes: 35 pages, 5 figures, 15 tables and 34 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Drug interactions, clinical significance, elderly, hospitalisation, admission, discharge

Mentor: **Vesna Bačić-Vrca, Ph.D. Full 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. Assistant Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Jelena Filipović-Grčić, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019



