

# Prilagodba doziranja lijekova kod pacijenata starije životne dobi s oštećenom bubrežnom funkcijom

---

**Posavec, Danijela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:163:954175>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-04**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Danijela Posavec**

**Prilagodba doziranja lijekova kod pacijenata  
starije životne dobi s oštećenom bubrežnom  
funkcijom**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, godina 2021.

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

*Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Vesni Bačić Vrca, na strpljenju i utrušenom vremenu pri pomaganju i savjetovanju kod pisanja rada, a ponajprije hvala na dodijeljenoj temi koja je jako zanimljiva.*

*Zahvaljujem Ivani Marinović, mag.pharm. na svim uputama kod izrade eksperimentalnog dijela rada kao i srdačnoj pomoći.*

*Hvala svim prijateljima na savjetima i podršci u najbitnijim trenucima*

*Najviša hvala mojim najbližima, mojoj obitelji, koji su uvijek bili uz mene i poticali me te ohrabivali da ostvarim svoj cilj.*

## SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1. Definicija bubrežne funkcije.....	1
1.1.1. Cockcroft Gault jednadžba.....	2
1.1.2. MDRD jednadžba.....	2
1.1.3. CKD-EPI jednadžba.....	3
1.2. Kronična bubrežna bolest.....	3
1.2.1. Znakovi i simptomi kronične bubrežne bolesti.....	3
1.2.2. Prevalencija kronične bubrežne bolesti.....	4
1.2.3. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti.....	4
1.3. Starija životna dob.....	5
1.4. Farmakokinetike i farmakodinamske promjene.....	6
1.4.1. Promjene kod kronične bubrežne bolesti.....	6
1.4.2. Promjene kod starije životne dobi.....	7
1.5. Intervencije u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega.....	8
2. Obrazloženje teme.....	10
3. Materijali i metode.....	11
3.1. Ispitanici.....	11
3.2. Metode.....	11
4. Rezultati i rasprava.....	12
4.1. Pacijenti uključeni u istraživanje i njihove karakteristike.....	12
4.2. Izvor informacija za prikupljanje najbolje moguće medikacijske povijesti.....	15
4.3. Pacijenti s bubrežnom insuficijencijom i neprikladni lijekovi.....	16
4.4. Farmaceutске intervencije.....	21
4.5. Rasprava.....	24
5. Zaključak.....	27
6. Literatura.....	28
7. Sažetak/Summary.....	31
8. Prilog.....	34
9. Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card.....	40

Tablica 1. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti

Tablica 2. Osnovne demografske i kliničke karakteristike pacijenta

Tablica 3. Životne navike hospitaliziranih pacijenata

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema stupnju bubrežne funkcije

Tablica 5. Broj ukupnih proskripcija potencijalno neprikladnih lijekova

Tablica 6. Vrste i učestalost intervencija za potencijalno neprikladne lijekove u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega

Tablica 7. Prilagodba doze lijekova u oslabljenoj funkciji bubrega prema vrijednosti klirensa kreatinina.

#### Popis slika

Slika 1. Udio hospitaliziranih pacijenata po odjelima unutar Klinike za unutarnje bolesti KBD

Slika 2. Udio pojedinih izvora informacija za najbolju moguću medikacijsku povijesti Slika

3. Raspodjela skupina lijekova prema ATK klasifikaciji

## 1. UVOD

### 1.1 Definicija bubrežne funkcije

Bubrežna funkcija se može definirati s nekoliko važnih uloga poput ravnoteže tekućina, ravnoteže elektrolita, stvaranja eritropoetina, metabolizma vitamina D3, ekskrecije metabolita, regulacije acido-bazne ravnoteže. Na svaku nepravilnost u provedbi ovih funkcija ukazuju znakovi i simptomi, a biokemijski parametri pomažu u procjeni stanja bolesnika. Pomoću njih prepoznamo i klasificiramo bubrežnu bolest, prema kojoj prilagođavamo dozu lijekova koji se izlučuju putem bubrega, ovisno o procijenjenoj brzini glomerularne filtracije. Glomerularna filtracija je pasivan proces kojim molekule iz cirkulacije difundiraju preko glomerularno-kapilarne membrane u Bowmanovu čahuru i dalje u bubrežne tubule. Sposobnost lijeka da bude filtriran u glomerulima bubrega ovisi o molekularnoj masi, hidrofilnosti i vezanju na proteine plazme. Filtracija lijeka ovisna je o koncentraciji slobodnog lijeka u plazmi kada su lijekovi vezani na proteine plazme jer se vezani lijekovi na proteinima plazme ne filtriraju. Lijekovi sa slabim vezanjem na proteine plazme, hidrofilni lijekovi ili oni koji su u kroničnoj bubrežnoj bolesti istisnuti s proteina plazme lakše se filtriraju. Svojstvo molekulske mase određuje stupanj filtracije ovisno o veličini molekule pa se manje molekule dobro filtriraju dok se molekule velike molekulske mase (>20,000 Da) slabo se filtriraju. Biokemijski parametri koji se ispituju za procjenu bubrežne funkcije su kreatinin, urea, kalij, kalcij, fosfat, od kojih je najbolji pokazatelj kreatinin iako nije idealan pokazatelj bubrežne funkcije. Kreatinin je prirodno prisutan u organizmu, ne unosi se, ne metabolizira se, samo se izlučuje putem bubrega i isključivo se filtrira, bez sekrecije ili reapsorpcije u tubulima. Najosjetljivija metoda za procjenu očuvanosti bubrežne funkcije jest procjena brzina glomerularne filtracije (eGFR), koja se izražava i mjeri kao klirens, koji odgovara volumenu krvi iz koje bi teorijski u jednoj minuti mogla biti potpuno odstranjena neka tvar endogenog ili egzogenog porijekla. Klirens je ovisan o veličini bubrega, površini tijela s kojom je bubreg grubo proporcionalan. Brzina glomerularne filtracije procjenjuje se pomoću CockcroftGaultove jednadžbe, MDRD (engl. *Modified Diet in Renal Disease*) jednadžbe ili CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) jednadžbe.

### 1.1.1. Cockcroft Gault jednadžba

Cockcroft Gaultova jednadžba je najčešće korištena jednadžba za procjenu bubrežne funkcije, a ujedno je i najstarija. Ova jednadžba uzima u obzir spol, dob, tjelesnu masu i vrijednost serumskog kreatinina, a izražava se u jedinicama mL/min. Za istu vrijednost kreatinina u serumu, žene imaju 15% manji klirens kreatinina. Postoji modifikacija formule u kojoj je uzeta u obzir idealna tjelesna masa za pretilo osobe.

$$\text{CG jednadžba: } e\text{GFR} = \frac{F \cdot (140 - \text{dob}(\text{godine})) \cdot \text{ITM}(\text{kg})}{\text{serumskikreatinin}(\mu\text{mol/L})}$$

$$F = 1,23 \text{ za muškarce, } F = 1,04 \text{ za žene}$$

$$\text{ITM} = 50\text{kg} + 92(\text{visina} - 1,52) \text{ za muškarce}$$

$$\text{ITM} = 45,5\text{kg} + 92(\text{visina} - 1,52) \text{ za žene}$$

### 1.1.2. MDRD jednadžba

MDRD jednadžba razvijena je temeljem podataka dobivenih direktnim mjerenjem urinarnog klirensa I-iothalmata velikog broja pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti 1999. godine. Najprije je formula uzimala u obzir rasu, spol, dob, vrijednost serumskog kreatinina, uree u krvi i koncentraciju serumskog albumina. Danas se koristi skraćena verzija formule koja ovisi o rasi, spolu, dobi, vrijednosti serumskog kreatinina, nazivamo ju MDRD4, a izražava se u jedinicama mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

$$e\text{GFR} = 186 * \text{kreatininuserumu}^{-1,154} * \text{dob}^{-0,203} * 1,212(\text{ako je Afroamerikanac}) * 0,742(\text{ako je žena})$$

### 1.1.3. CKD-EPI jednadžba

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula je razvijena kao posljednja od tri formule 2009. godine. U obzir uzima vrijednost serumskog kreatinina, spol, dob, rasu i površinu tijela, a izražava se u jedinicama mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Iako se CKD-EPI formula pokazala kao najtočnija za procjenu glomerularne filtracije, da bi se počela upotrebljavati pri prilagodbi doze potrebna su daljanja istraživanja i validacija. To potvrđuje i činjenica da do danas niti jedno istraživanje koje se bavilo doziranjem lijekova u pacijenata s oslabljenom bubrežnom funkcijom nije koristilo CKD-EPI formulu, već CG ili MDRD formulu (Tesfaye i sur., 2017).

$$eGFR = 141 * \min\left(\frac{kreatininu_{serumu}}{k}, 1\right)^a * \max\left(\frac{kreatininu_{serumu}}{k}, 1\right)^{-1,209} * 0,993dob * 1,018(akoježena) * 1,159(akojeAfroamerikanac)$$

k= 0,7 za žene i 0,9 za muškarce

a= -0,329 za žene i 0,411 za muškarce

## 1.2. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (engl. *chronic kidney disease*) definirana je dugotrajnim i progresivnim smanjenjem bubrežne funkcije uz oštećenje bubrega koje može biti blago, umjereno ili teško. Smanjena je brzina glomerularne filtracije na manje od 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> tijekom najmanje 3 mjeseca.

### 1.2.1. Znakovi i simptomi kronične bubrežne bolesti

Bubreg ima brojne funkcije koje su kod kronične bubrežne bolesti oslabljene ili izostavljene. Jedna od važnih uloga renalnog sustava je ravnoteža tekućina koja prilikom disfunkcije bubrega nije moguća i javljaju se edemi kao pokazatelji nefunkcioniranja te pacijent osjeća nedostatak daha. Osim toga, bubreg je zadužen i za ravnotežu elektrolita, a prilikom disbalansa moguće je uočiti promjene u EKG-u koje mogu ukazivati na kroničnu bubrežnu bolest. Bljedilo se javlja prilikom nepravilne sinteze eritropoetina za koju je zadužen bubreg, a pacijent tada najčešće osjeća slabost. Prilikom nepravilnog metabolizma vitamina D3 dolazi



do osteomalacije koja se očituje bolnim kostima kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti. Mučnina, povraćanje i svrbež su simptomi zbog povećane koncentracije uree u serumu ukoliko bubrežna funkcija izlučivanja metabolita nije zadovoljena. Dok su duboko i ubrzano disanje simptomi nepravilne regulacije acido-bazne ravnoteže jer dolazi do smanjenog pH i bikarbonata. Kod procjene bolesnika uz biokemijske parametre, znakove i simptome moguće je prepoznati stupanj bubrežne insuficijencije te prilagoditi dozu lijekova koji se izlučuju putem bubrega.

### **1.2.2. Prevalencija kronične bubrežne bolesti**

Prevalencija kronične bubrežne bolesti je veća kod starije populacije te kod pacijenata s dijabetesom, arterijskom hipertenzijom, glomerulonefritisom i srčanim zatajenjem, a rizik za razvoj kronične bubrežne bolesti se povećava s povećanim unosom soli, smanjenom fizičkom aktivnošću, pušenjem i primjenom nefrotoksičnih lijekova. Kronična bubrežna bolest predstavlja veliki javnozdravstveni problem s lošim posljedicama na ishode liječenja i ekonomski trošak. U 2017. godini zabilježeno je 697, 5 milijuna slučajeva s kroničnom bubrežnom bolešću od čega je smrtni ishod bio kod 1,2 milijuna ljudi. Smrtnost od kronične bubrežne bolesti 1993.-2017. godine porasla je za 41,5%.

### **1.2.3. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti**

Klasifikacija kronične bubrežne bolesti provodi se prema veličini glomerularne filtracije. S obzirom na brzinu glomerularne filtracije kroničnu bubrežnu bolest možemo podijeliti u 6 faza, prema KDIGO, pri čemu  $GF < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  označava završnu fazu, zatajenje bubrega ili kada je već započeta dijaliza. Tablica 1 prikazuje stupnjeve bubrežne insuficijencije ovisne o brzini glomerularne filtracije.

Tablica 1. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti

STADIJ	GF(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	
G1	>90	Oštećenje bubrega uz urednu GF
G2	60-89	Oštećenje bubrega uz blago smanjenu GF
G3a	45-59	Blago do umjereno smanjena
G3b	30-44	Umjereno do teško smanjena
G4	15-29	Teško smanjenje GF
G5	<15	Terminalna faza

### 1.3. Starija životna dob

Starija životna dob podrazumijeva populaciju stariju od 65 godina. Osobe starije životne dobi često boluju od kroničnih bolesti i imaju više komorbiditeta pa su tako upravo ti pacijenti skloniji politerapiji i polipragmaziji. Politerapija podrazumijeva korištenje više lijekova istovremeno, a definirana je propisanim većim brojem lijekova od 5 te je u sve većem porastu kod sve većeg broja pacijenata. Više od 5 lijekova odjednom ima propisano 20-40% pacijenata starije životne dobi (Urfer i sur., 2016). Polipragmazija označava neopravdano, neprikladno i nesvršishodno istodobno propisivanje više lijekova koji nisu klinički indicirani, čime je povećan rizik od nuspojava, medikacijskih pogrešaka, interakcija između lijekova i interakcija između lijekova i komorbiditeta. Potencijalne terapijske probleme mogu izazvati i bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani kojima su pacijenti starije životne dobi skloni i često ih koriste. Osim toga, starenjem se mijenja fiziologija i funkcija organa te su pacijenti starije životne dobi su slabije suradljivi zbog povećanog broja lijekova koje koriste, oslabljenih motornih i kognitivnih funkcija. S primjenom lijeka, nuspojavama ili nesuradljivošću povezano je 17% hospitalizacija bolesnika starije životne dobi. Među umrlima u 2016. godini čak 82% čine osobe starije od 65 godina. Po učestalosti su najčešće ishemijska bolest srca i cerebrovaskularna bolest. Od ishemijske bolesti srca umire 32% muškaraca i 35,5% žena, a od cerebrovaskularnih bolesti 19,8% odnosno 24,6%. Kod muškaraca na trećem mjestu su zloćudne novotvorine pluća, dušnika i dušnica (11,3%), a kod žena dijabetes melitus (7%)

(Stašević i sur., 2018). Populacija starije životne dobi globalno raste, Hrvatska pripada zemljama s visokim udjelom starijeg stanovništva. Od prvog popisa stanovništva iz 1953. do zadnjeg iz 2011. godine udio mladih snižen je sa 27% na 14% dok je u istom razdoblju udio starih narastao sa 7% na 17,7%, time je potreba za prilagodbu terapije još veća jer su osobe starije životne dobi visokorizična skupina.

#### **1.4. Farmakokinetičke i farmakodinamske promjene**

Smanjena bubrežna funkcija i starija životna dob imaju velik utjecaj na farmakokinetiku i farmakodinamiku, a samim time i na potrebu individualizacije doziranja pojedinih lijekova. Starenjem i prisutnošću bubrežne bolesti smanjuje se glomerularna filtracija. Lijekovi i njihovi metaboliti koji se primarno izlučuju putem bubrega u najvišoj mjeri ovise o glomerularnoj filtraciji, a manje o tubularnoj sekreciji i reapsorpciji pa je klirens tih lijekova smanjen.

##### **1.4.1. Promjene kod kronične bubrežne bolesti**

U pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti dolazi do promjena u svim fazama farmakokinetike, odnosno promjene u apsorpciji, metabolizmu, distribuciji i eliminaciji. Na apsorpciju lijekova utječu promjene unutar gastrointestinalnog sustava koje su prisutne u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Dolazi do povećanja pH pa lijekovi koji se apsorbiraju u kiselom pH poput furosemda, ketokonazola, itrakonazola, smanjeno se ioniziraju, zatim otapaju pa u konačnici i apsorbiraju. U kroničnoj bubrežnoj bolesti povišene vrijednosti ureje dovode do pojačanog stvaranja amonijaka u crijevima koji je njezin produkt (Hassan i sur., 2009). Uz uremiju u kroničnoj bubrežnoj bolesti javlja se i neuropatija koja utječe na motilitet gastrointestinalnog trakta. Dolazi do smanjenja motiliteta kolona i produljenja vremena pražnjenja želuca što dovodi do produljenja vremena do postizanja maksimalne koncentracije lijeka u sistemskoj cirkulaciji i do promjene ukupne količine apsorbiranog lijeka. Također se može javiti edem gastrointestinalnog trakta kod kronične bubrežne bolesti koji smanjuje apsorpciju lijeka. Metabolizam lijeka u jetri uslijed bubrežne bolesti može biti smanjen, povećan ili nepromijenjen (Olyaei i sur., 2016). Uslijed bubrežne insuficijencije smanjuje se funkcija enzima CYP450 pa je apsorpcija peroralno primijenjenih lijekova povećana (Hassan i sur., 2009). Uglavnom su kod pacijenata s bubrežnom bolesti reakcije faze I metabolizma u

jetri inhibirane. Neki lijekovi i metaboliti faze I metaboliziraju se reakcijama glukuronidacije, sulfatacije, acetilacije i metilacije. To su reakcije faze II koje su isto kod kronične bubrežne bolesti usporene. U fazi distribucije dolazi do promjena kod volumena distribucije lijeka koji odgovara mjeri u kojoj je lijek raspodijeljen u organizmu. Kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom je volumen distribucije povećan što rezultira smanjenom koncentracijom lijeka u krvi. Do povećanog volumena distribucije može doći zbog smanjenog vezanja lijeka na proteine plazme, smanjenog vezanja lijeka na tkiva, volumnog opterećenja kao posljedica pretjeranog unosa tekućine, promjene sastava tijela. Promjene sastava tijela kod kronične bubrežne bolesti su: porast ukopnog volumena vode, smanjenje mišićne mase, a povećanje masnog tkiva (Battistella i Matzke, 2017). Najznačajnije promjene su u fazi eliminacije kod kronične bubrežne bolesti jer je upravo bubreg uz jetru glavni organ koji je zadužen za eliminaciju endogenih spojeva i lijekova. Eliminacija lijekova bubrezima uključuje procese glomerularne filtracije, tubularne sekrecije i tubularne reapsorpcije. Lijekovi koji se izlučuju iz tijela nepromijenjeno putem bubrega su jako podložni akumulaciji uslijed bubrežne insuficijencije. Češće se lijekovi eliminiraju putem bubrega nakon prethodne biotransformacije kojima se prevode u metabolite koji su hidrofilniji i lakše se filtriraju (Olyaei i sur., 2016).

#### **1.4.2. Promjene kod starije životne dobi**

Kod osoba starije životne dobi dolazi do promjena tjelesne strukture jer se smanjuje ukupna tjelesna tekućina što uzrokuje smanjenje tjelesne težine, smanjuje se udio mišićnog tkiva, a povećava se udio masnog tkiva. Neurološke funkcije su također oslabljene, kognitivne sposobnosti su manje, a često se javlja i demencija. Promjene su prisutne i u kardiovaskularnom sustavu, smanjuje se elasticitet aorte i velikih arterija, povećava se sistolički tlak koji dovodi do hipertrofije lijeve klijetke, a i minutni volumen se smanjuje starenjem. Unutar gastrointestinalnog sustava slabe funkcije želuca, crijeva i gušterače. Sekrecija klorovodične kiseline i pepsina je smanjena u želucu što dovodi do povišenog pH i usporenog pražnjenja želuca, a smanjen je i protok krvi. Smanjen je motilitet crijeva, a time i refleks pražnjenja što često dovodi do opstipacije. U osoba starije životne dobi smanjuje se masa bubrega i broj nefrona što dovodi do otežane funkcije renalnog sustava, odnosno do smanjenja protoka krvi u aferentnim arteriolama korteksa i smanjene glomerularne filtracije.

Iako je kreatinin pokazatelj funkcije bubrega, u osoba starije životne dobi ne dolazi do povećanja koncentracije kreatinina jer se smanjuje mišićna masa čime se smanjuje i produkcija kreatinina.

Faza apsorpcije se događa u gastrointestinalnom traktu koji je zahvaćen promjenama u procesu starenja, no te promjene imaju malo kliničko značenje za apsorpciju većine lijekova.

Smanjuje se apsorpcija kalcija, željeza, cijanokobalamina, a povećava se levodope jer smanjena koncentracija dopa-dekarboksilaze. Dolazi do promjena aktivnosti jetrenih enzima što utječe na fazu metabolizma. Smanjen je metabolizam "prvog prolaska kroz jetru" pa je sistemska bioraspoloživost lijekova koji imaju značajan učinak "prvog prolaska kroz jetru" povećana. Dozu takvih lijekova, poput nifedipina, verpamila, nitrata, propranolola, labetalola, potrebno je smanjiti približno 30%. Lijekovi koji se aktiviraju, takozvani prolijekovi, njihova aktivacija je usporena ili smanjena pa je smanjena i sistemska bioraspoloživost, kao primjerice ACE inhibitori. Kod distribucije dolazi do promjena u volumenu distribucije.

Ukoliko je volumen distribucije smanjen, dolazi do povećanja koncentracije hidrofilnih lijekova (litij, digoksin, teofilin, aminoglikozidi) čime je povećan rizik od razvoja neželjenih učinaka. Koncentracija lipofilnih lijekova (benzodiazepini) je smanjena i odgođen je učinak ako je volumen distribucije povećan. Dolazi i do akumulacije lijeka kod dugotrajne primjene jer se povećava vrijeme polueliminacije. Koncentracija proteina u serumu se značajno ne mijenja starenjem, u akutnim bolestima i stanjima malnutricije se smanjuje koncentracija albumina na koje se vežu kiseli lijekovi (diazepam, varfarin, acetilsalicilna kiselina), a povećava se koncentracija  $\alpha_1$  kiselog glikoproteina na kojeg se vežu bazični lijekovi (propranolol). Najznačajnije promjene su prisutne u fazi eliminacije jer se eliminacija značajno smanjuje smanjenjem protoka krvi i glomerularne filtracije. Lijekovi koji se eliminiraju isključivo putem bubrega i imaju usku terapijsku širinu (digoksin, aminoglikozidi), osobito su rizični te je za njih potrebna individualizacija doziranja.

### **1.5. Intervencije u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega**

Cilj prilagodbe doze u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega je postići kliničku djelotvornost i sigurnosni profil lijeka. Intervencijom se nastoje postići i održati jednake prosječne koncentracije nevezanog lijeka u plazmi u ustaljenom stanju kao i kod pacijenata s nenarušenom funkcijom bubrega. Metode za prilagodbu doze u pacijenata s insuficijencijom funkcijom bubrega uključuju smanjenje doze lijeka, produljenje intervala doziranja ili oboje (Battistella i Matzke, 2017). Preporuka smanjenja doze lijeka

podrazumijeva smanjivanje svake primijenjene doze unutar režima doziranja, a interval ostaje isti. Ako interval doziranja ne omogućuje odgovarajuću eliminaciju lijeka, nosi veći rizik za nastanak nuspojava, ali održava konstantnije koncentracije lijekova. Metoda promjene intervala doziranja podrazumijeva primjenu uobičajenih doza uz produljenje intervala doziranja kako bi se lijek izlučio prije ponovne primjene doze. Kod ovog načina doziranja je nedostatak veća vjerojatnost subterapijskih koncentracija lijeka naročito prema kraju intervala doziranja, ali je rizik od razvoja nuspojava manji. Ovisno o vrsti, načinu djelovanja i toksičnosti samog lijeka, različite se preporuke za prilagodbu doze različitih lijekova kod pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega. Lijekovi mogu biti kontraindicirani u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti zbog prevelikog rizika od nastanka nuspojava jer se lijekovi koji se dominantno izlučuju putem bubrega mogu akumulirati kod pacijenata te je kod tih pacijenata potrebno izbaciti lijek iz terapije. Ukoliko se 30% ili više lijeka eliminira nepromjenjeno urinom velika je vjerojatnost da će taj lijek zahtijevati prilagodbu doze u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti, osobito u pacijenata sa stadijima bolesti 3 do 5 (Matzke i sur., 2015). U terapiji su sve više prisutni lijekovi koji su kombinacije više djelatnih tvari te na taj način olakšavaju primjenu lijeka i povećavaju adherenciju zbog smanjivanja broja tableta u terapiji, osobito u pacijenata starije životne dobi i s politerapijom. Kod tih lijekova se preporučuje primjena titriranih doza monokomponenta.

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Cilj ovog rada je utvrditi učestalost bubrežne insuficijencije kod pacijenata starije životne dobi prilikom prijema u bolnicu te udio pojedinog stupnja bubrežne insuficijencije. U skladu s time, potrebno je utvrditi učestalost potrebe za intervencijom zbog neprikladnog režima doziranja kod osoba s bubrežnom bolesti prilikom prijema u bolnicu te kod kojih pacijenata je intervencija već izvršena. Potrebno je odrediti kod kojih pacijenata treba intervenirati smanjenjem doze, promjenom intervala doziranja, ukidanjem kombinacije lijekova ili potpunog izbacivanja lijeka iz terapije zbog kontraindiciranosti. Intervencijom prilikom prijema u bolnicu te usklađivanjem terapije po otpustu iz bolnice nastoji se postići optimalan klinički ishod i osigurati s jedne strane djelotvorne, a s druge strane sigurne koncentracije lijekova u organizmu što u konačnici rezultira smanjenu potrebu za korištenjem zdravstvenih usluga, uključujući i rehospitalizacije kao i smanjenje troškova liječenja. Sljedeći cilj rada je odrediti lijekove koji su u najvećoj mjeri neprikladni kod pacijenata starije životne dobi s bubrežnom insuficijencijom te najviše doprinose pojavi štetnih i neželjenih učinaka, odnosno odrediti udio i broj lijekova koji zahtjevaju prilagodbu doze u osoba sa oslabljenom bubrežnom funkcijom.

### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. Ispitanici**

Rad je proveden u Kliničkoj bolnici Dubrava unutar Klinike za unutarnje bolesti. U istraživanje su uključeni nasumični ispitanici oba spola koji su imali u kroničnoj terapiji barem 1 lijek i starije su životne dobi, to jest morali su ispuniti i uvjet starosti iznad 65 godina. Prilikom prijema u bolnicu na odjelima kardiologije, gastroenterologije, nefrologije, endokrinologije, pulmologije, reumatologije, hematologije, odjelu intenzivnog liječenja i invazivnog liječenja ispitano je 383 pacijenata, koji su dali pisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju, u razdoblju od prosinca 2018. do veljače 2020. godine.

#### **3.2. Metode**

Ovaj rad je započeo ispitivanjem pacijenata koji su bili voljni sudjelovati u istraživanju, pacijenti su ustupili svoje opće podatke kao i medikacijsku povijest. Najvažniji podatak je bila terapija prije prijema u bolnicu, a izvor tih podataka bio je pacijent sam, obitelj ili skrbnik, prethodna bolnička dokumentacija, pacijentova vlastita lista lijekova, liječnik obiteljske medicine, javni ljekarnik i pregled spremnika. Za istraživanje su zabilježeni podaci o lijekovima uključujući ime, dozu, interval doziranja i put primjene lijeka. Prilikom prijema u bolnicu izrađen je nalaz serumskog kreatinina. Uvidom u bolnički informacijski sustav, bio je dostupan pristup nalazima pacijenta kao i samoj anamnezi. Unutar laboratorijskih nalaza izračunata je procijenjena funkcija bubrega pomoću CKD EPI ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) formule. Procijenjena glomerularna filtracija ukazuje na pojedini stupanj bubrežne insuficijencije prema kojem se određuje koja intervencija je potrebna. Za pacijente čiji klirens kreatinina iznosi manje od  $60\text{mL}/\text{min}$  izrađen je Vodič za prilagodbu doze lijekova kod pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega (Prilog). Preporuke u vodiču izrađene su na temelju izvora informacija o pojedinom lijeku iz preporuka navedenih u sažetku opisa svojstava lijeka. U vodič su uvršteni lijekovi koji su prikupljeni iz podataka o terapiji koju su pacijenti koristili prije prijema u bolnicu i kod kojih je intervencija nužna ukoliko je prisutna bubrežna insuficijencija.



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

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

U istraživanje je uključeno 383 ispitanika starije životne dobi koji su dobrovoljno pristali sudjelovati u istraživanju. Pacijenti su primljeni u Kliniku za unutarnje bolesti unutar Kliničke bolnice Dubrava i nasumično odabrani za provođenje istraživanja. Osnovne demografske i kliničke karakteristike pacijenata su statistički obrađene te su prikazane u Tablici 2.

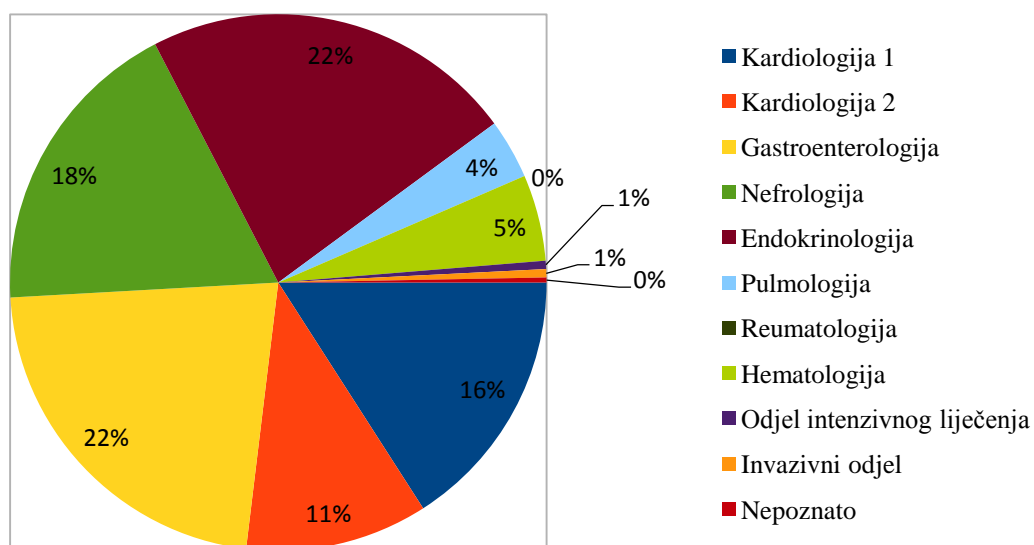
Tablica 2. Osnovne demografske i kliničke karakteristike pacijenta

KARAKTERISTIKE PACIJENTA		BROJ PACIJENATA (%)
SPOL	muški	184(48)
	ženski	199(52)
DOB		75
STUPANJ OBRAZOVANJA	NKV	50(13,1)
	NSS	141(36,8)
	SSS	151(39,4)
	VŠS	11(2,9)
	VSS	25(6,5)
	nepoznato	5(1,3)
PREBIVALIŠTE	žive sami	70(18,3)
	žive s obitelji/skrbnikom	302(78,8)
	žive u domu za starije	10(2,6)
	nepoznato	1(0,3)
VRSTA PRIJEMA U BOLNICU	hitni	342(89,3)
	elektivni	40(10,4)

	nepoznato	1(0,3)
PROSJEČAN BROJ KOMORBIDITETA		7
PROSJEČAN BROJ DANA U BOLNICI		10
PROSJEČAN BROJ RECEPTNIH LIJEKOVA U BPMH*		8

\*Best Possible Medication History – najbolja moguća medikacijska povijest

U istraživanju je bilo 48% muških i 52% ženskih ispitanika prosječne starosti od 75 godina. Koristili su u prosjeku 8 lijekova propisanih na recept, imali su oko 7 komorbiditeta, a u bolnici su proveli prosječno 10 dana svaki pacijent. Ispitanici su većinom bili srednje stručne spreme, a većina ih je bila u kućanstvu s obitelji, dok je vrsta prijema u bolnicu uglavnom bila hitni prijem. Najviše ispitanika je bilo na odjelu endokrinologije, njih 22,5%, dok na odjelu reumatologije nije ispitan niti jedan pacijent. Raspodijelu pacijenata po pojedinim odjelima koji su hospitalizirani u Kliničkoj bolnici Dubrava prikazuje Slika 1.



Slika1. Udio hospitaliziranih pacijenata po odjelima unutar Klinike za unutarnje bolesti KBD

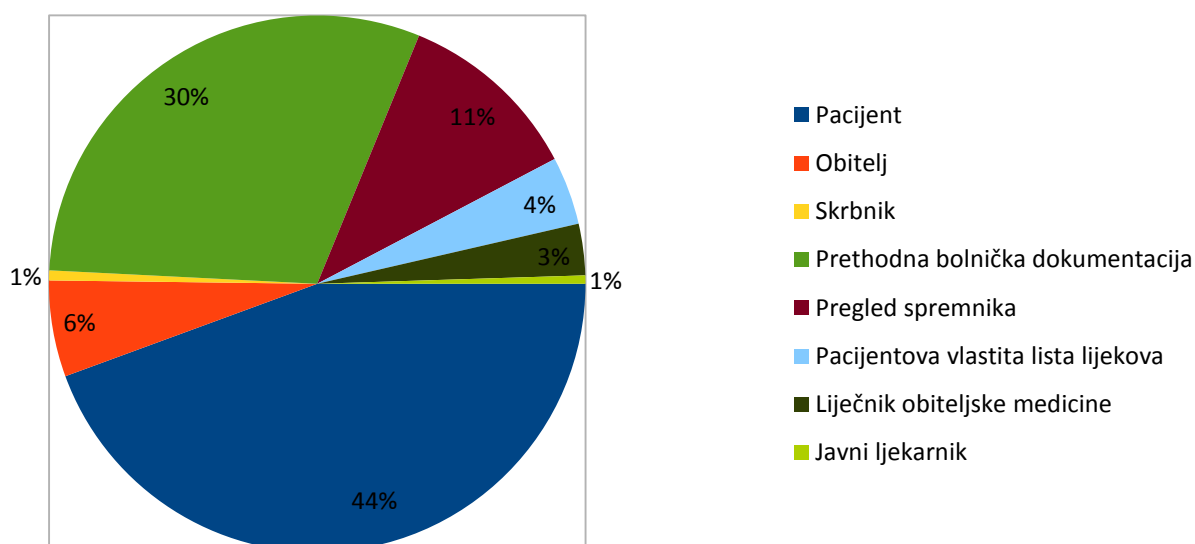
Unutar istraživanja provedeno je i ispitivanje o životnim navikama pacijenta, o količini alkohola, cigareta i droga koje hospitalizirani pacijenti konzumiraju uz korištenje svoje redovite terapije. Tablica 3 pokazuje udio pacijenata koji puši, pije alkohol ili se drogira te u kojoj mjeri. U najvećoj mjeri ispitanici nikad ne konzumiraju alkohol, njih 68,1%, cigarete, njih 67,9% i droge, njih 99,7%.

Tablica 3. Životne navike hospitaliziranih pacijenata

ŽIVOTNE NAVIKE		BROJ PACIJENATA (%)
ALKOHOL	nikada	261(68,1)
	prigodno	73(19,1)
	1 čaša dnevno	26(6,8)
	više od 2 čaše dnevno	5(1,3)
	zadnjih 1-3 mjeseca ne pije	10(2,6)
	nepoznato	8(2,1)
CIGARETE	prije DA<10 godina	27(7,1)
	prije DA>10 godina	64(16,7)
	nikada	260(67,9)
	do 10 cigareta/dan	13(3,4)
	1 kutija/dan	12(3,1)
	više od 1 kutije/dan	5(1,3)
	nepoznato	2(0,5)
DROGE	nikada	382(99,7)
	Prije DA	0(0)
	DA	0(0)
	nepoznato	1(0,3)

## 4.2. Izvor informacija za prikupljanje najbolje moguće medikacijske povijesti

Klinički farmaceut koji je prikupljao medikacijsku povijest koristio je više izvora informacija kako bi bila sastavljena što točnija i cjelovita lista lijekova. U istraživanju je ukupna količina izvora iznosila 847. Za svakog su ispitanika u prosjeku korištena 2 izvora podataka za najbolju moguću medikacijsku povijest za pojedinog ispitanika. S ispitanicima je razgovor proveden u 98,2% slučajeva te su sami pacijenti kao izvor podataka u odnosu na ukupan broj izvora informacija zastupljeni s 44,4%. Korišteni su i drugi izvori informacija kada razgovor s ispitanikom nije bilo moguće održati, ali i za usporedbu podataka dobivenih iz razgovora s pacijentima. Tako je razgovor s članovima obitelji proveden u 5,8% slučajeva, a razgovor sa skrbnikom u 0,6%. Prethodna bolnička dokumentacija pregledana je u 30,4% slučajeva, a pregled spremnika u 11,1%. U 4,1% slučajeva pregledana je pacijentova vlastita lista lijekova, a kao dodatan izvor podataka mogu biti liječnici obiteljske medicine i javni ljekarnici. Liječnici obiteljske medicine kontaktirani su u 3,1% slučajeva, a javni ljekarnici u 0,5%. Najčešći izvor informacija su bili sami ispitanici, potom prethodna bolnička dokumentacija i pregled spremnika. Slika 2. pokazuje udio korištenih izvora informacija s obzirom na ukupnu količinu izvora (847).



Slika 2. Udio pojedinih izvora informacija za najbolju moguću medikacijsku povijest

### 4.3. Pacijenti s bubrežnom insuficijencijom i neprikladni lijekovi

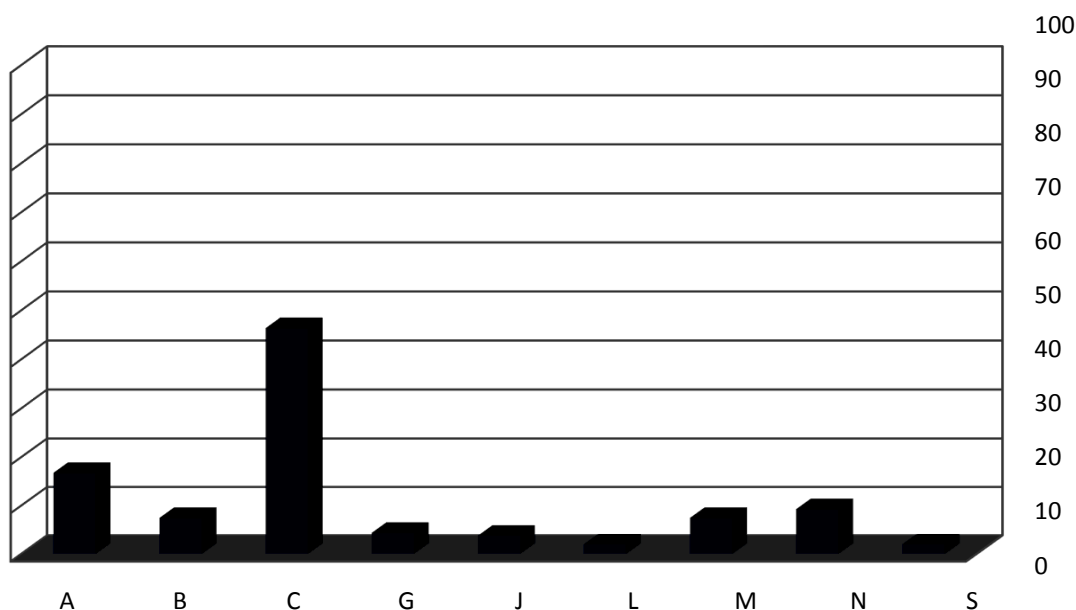
Uvidom u informacijski sustav i nalaze ispitanika napravljena je klasifikacija stupnja bubrežne insuficijencije s obzirom na glomerularnu filtraciju određenu preko CKD EPI. Prema stupnju oslabljene bubrežne funkcije određen je broj pacijenata kod kojih u terapiji mogu biti potencijalno neprikladni lijekovi. Tablica 4 pokazuje broj ispitanika, odnosno udio s obzirom na stupanj bubrežne insuficijencije. Za 1% pacijenata nije se mogao utvrditi stupanj bubrežnog oštećenja uvidom u informacijski sustav. 56,4% ispitanika je bubrežne funkcije stupnja G1 i G2, kod tih pacijenata nema bubrežne insuficijencije ili je neznčajna, dok kod ostalih ispitanika treba ispitati pojavu neprikladnih lijekova. Blago do umjereno smanjenu glomerularnu filtraciju ima 17,2% ispitanika, a umjereno do teško smanjenu glomerularnu filtraciju ima 11,2% ispitanika. Teško oštećenje bubrega, to jest stupnju G4 pripada 7,6% ispitanika, a terminalnoj fazi 6,5% ispitanika.

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema stupnju bubrežne funkcije

STUPANJ	BROJ PACIJENATA (%)
G1	45(11,8)
G2	171(44,6)
G3a	66(17,2)
G3b	43(11,2)
G4	29(7,6)
G5	25(6,5)
nepoznato	4(1,0)

Intervencija je potrebna kod ispitanika sa stupnjem bubrežne funkcije G3a, G3b, G4 ili G5 ako u terapiji imaju potencijalno neprikladne lijekove. Prema istraživanju kod 80,4% tih ispitanika je u terapiji barem 1 potencijalno neprikladan lijek. Ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju, a imaju bubrežnu insuficijenciju, u svojoj terapiji imaju najviše vrsta lijekova

skupine C prema ATK klasifikaciji koji bi mogli zahtijevati intervenciju. Lijekovi skupine C su lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje javljaju se u 46,3% slučajeva, slijede lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari(A) s 16,7% te lijekovi skupine N s djelovanjem na živčani sustav s 9,2%. Podjednaki udio od 7,4% zauzimaju lijekovi skupine B i skupine M prema ATK klasifikaciji. Unutar skupine B pripadaju lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe, a u skupini M su lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav. Neki ispitanici su zaprimljeni u bolnicu s antibiotskom terapijom koja zauzima udio od 5,5%, takozvana J skupina lijekova za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima). Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni su lijekovi G skupine koji se javljaju u 3,7% slučajeva. Najmanju zastupljenost imaju lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori (L) i lijekovi s djelovanjem na osjetila (S) s podjednakim udjelom od 1,9%. Slika 3 prikazuje zastupljenost pojedinih skupina prema ATK klasifikaciji unutar kojih ima najviše različitih vrsta lijekova



Slika 3. Raspodjela skupina lijekova prema ATK klasifikaciji

Najviše vrsta lijekova za koje je potrebna intervencija je unutar skupine C, a lijek koji su ispitanici najčešće koristili, ima najveći broj proskripcija (117) je acetilsalicilna kiselina koja spada u skupinu B. Tablica 5 prikazuje broj ukupnih proskripcija lijekova koji zahtijevaju intervenciju kod pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega prema ATK klasifikaciji.

Tablica 5. Broj ukupnih proskripcija potencijalno neprikladnih lijekova

ATK klasifikacija	lijekovi	Broj ukupnih proskripcija
	alogliptin benzoat/metformin hidroklorid	3
	gliklazid	17
	liraglutid	1
	mesalazin	7
	metformin	65
	metformin/sitagliptin	4
	metformin/vildagliptin	11
	ranitidin	33
	vildagliptin	4
B (lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe)	Acetilsalicilna kiselina	117
	apiksaban	7
	dabigatran	6
	rivaroksaban	16
	amlodipin/valsartan	11
	eplerenon	23
	fenfibrat	5
	indapamid	18

C (lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje)	lerkanidipin	29
	lizinopril	9
	lizinopril/hidroklortiazid	9
	metildigoksin	15
	moksonidin	42
	nebivolol	33
	perinodpril	15
	perindopril/amlodipin	15
	perindopril/bisoprolol	3
	perindopril/indapamid	13
	perindopril/indapamid/amlodipin	19

	ramipril	53
	ramipril/amlodipin	9
	ramipril/hidroklortiazid	19
	rosuvastatin	24
	rosuvastatin/ezetimib	1
	simvastatin	12
	spironolakton	14
	trimetazidin	26
	urapidil	23
	valsartan/hidroklortiazid	13
G (lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni)	silodosin	1
	solifenacin	2



J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima))	amoksisicilin/klavulonska kiselina	4
	cefuroksin	2
	sulfametoksazol/trimetoprim	3
L (lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori )	metotreksat	2
M (lijekovi s djelovanjem na koštanomišićni sustav)	alopurinol	34
	ibuprofen	54
	indometacin	4
	ketoprofen	23
N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav)	nitrazepam	3
	pregabalin	7
	sulpirid	3
	tramadol/deksketoprofen	2
	tramadol/paracetamol	50
S (lijekovi s djelovanjem na osjetila)	dorzolamid/timolol	14

#### 4.4. Farmaceutske intervencije

Od 383 ispitanika koja su sudjelovala u istraživanju, njih 163 (42,5%) ima određeni stupanj bubrežne insuficijencije ta taj broj ispitanika zahtjeva provjeru terapije s obzirom na stanje bubrežne funkcije. Kod tih ispitanika je potrebna intervencija, no kod nekih je već izvršena, kod nekih nije u potpunosti, a kod ostalih je potrebna cjelovita intervencija za potencijalno neprikladne lijekove. Najveći udio ispitanika, njih 46,7% ima prema sakupljenoj najboljoj medikacijsoj povijesti dio terapije prilagođen s obzirom na stupa nj bubrežne insuficijencije, a neki lijekovi zahtijevaju intervenciju. U 19,4% slučajeva je terapija prilagođena kod pacijenata starije životne dobi s oštećenjem bubrežne funkcije koji su sudjelovali u istraživanju, a u 33,9% slučajeva je intervencija potrebna jer terapija uopće nije prilagođena s obzirom na stanje bubrežne funkcije. Intervencije koje su potrebne za potencijalno neprikladne lijekove opisane su u vodiču za prilagodbu doze u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega (Prilog), a u koliko slučajeva je potrebna intervencija za određeni lijek i koju intervenciju zahtjeva pojedini lijek u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom opisano je u tablici 6. Lijekovi za koje je najčešće bila potrebna intervencija u pacijenata s bubrežnim oštećenjem su moksonidin i metformin, a lijekovi s najčešćom intervencijom u odnosu na ukupni broj proskripcija su kombinacija perindopril/indapamid i moksonidin. U 100% slučajeva su bili prilagođeni alopurinol, ramipril/amlodipin, rosuvastatin/ezetimib, silodosin i vildagliptin, a da su prethodno zahtjevali intervenciju. Također ukoliko je potrebna intervencija, poneki lijekovi su zahtijevali prilagodbu doze s obzirom na bubrežno oštećenje na način da se doza smanji ili promijeni interval doziranja, za neke lijekove se ne preporučuje uzimanje tog lijeka kod bubrežne insuficijencije pa ga je potrebno izbjeći. Ako se radi o kombinaciji lijeka, često je slučaj da se u bubrežnom oštećenju preporuča primjena titriranih doza monokomponentata. Kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrega je česta intervencija izbaciti lijek iz terapije zbog kontraindikacije (Tablica 6).

Tablica 6. Vrste i učestalost intervencija za potencijalno neprikladne lijekove u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega

LJEK	BROJ POTREBNIH INTERVENCIJA	IZVRŠENA INTERVENCIJA	NEIZVRŠENA INTERVENCIJA	KI	IZBJEGAVATI	SMANJENJE DOZE	PROMJENA INTERVALA DOZIRANJA	POJEDINAČNE DOZE MONOKOMPONENTA
Acetilsalicilna kiselina	12	0	12	12	0	0	0	0
Alogliptin benzoat/metformin hidroklorid	1	0	1	1	0	0	0	0
alopurinol	5	5	0	0	0	0	0	0
amlodipin/valsartan	1	0	1	1	0	0	0	0
apiksaban	2	1	1	0	1	0	0	0
cefuroksim	1	0	1	0	0	0	1	0
dabigatran	2	1	1	1	0	0	0	0
dorzolamid/timolol	3	0	3	3	0	0	0	0
eplerenon	6	2	4	2	0	2	0	0
fenofibrat	1	0	1	0	0	1	0	0
gliklazid	1	0	1	1	0	0	0	0
ibuprofen	5	0	5	5	0	0	0	0
indapamid	4	0	4	4	0	0	0	0
indometacin	1	0	1	1	0	0	0	0
ketoprofen	4	0	4	4	0	0	0	0
lerkanidipin	13	0	13	13	0	0	0	0
liraglutid	1	0	1	0	1	0	0	0
lizinopril	3	2	1	0	0	1	0	0
lizinopril/hidroklortiazid	3	0	3	1	1	0	0	1

mesalazin	1	0	1	1	0	0	0	0
metformin	26	17	9	5	0	4	0	0
metformin/si tagliptin	1	0	1	0	0	1	0	0
metformin/v ildagliptin	3	1	2	0	0	2	0	0

metildigoks in	9	2	7	0	0	7	0	0
metotreksat	1	0	1	0	1	0	0	0
moksonidin	28	11	17	0	0	17	0	0
nebivolol	1	0	1	0	1	0	0	0
nitrazepam	1	0	1	0	0	1	0	0
perindopril	4	0	4	0	0	4	0	0
perindopril/ amlodipin	7	0	7	0	7	0	0	0
perindopril/ bisoprolol	3	1	2	0	1	1	0	0
perindopril/ indapamid	11	1	10	3	1	6	0	0
perindopril/ indapamid/a mlodipin	10	0	10	10	0	0	0	0
pregabalin	1	0	1	0	0	1	0	0
ramipril	14	11	3	0	0	3	0	0
ramipril/am l odipin	2	2	0	0	0	0	0	0
ramipril/hid r oklortiazid	8	0	8	0	0	0	0	8
ranitidin	10	6	4	0	0	2	2	0
rivaroksaba n	1	0	1	0	1	0	0	0
rosuvastatin	10	6	4	4	0	0	0	0
rosuvastatin / ezetimib	1	1	0	0	0	0	0	0
silodosin	1	1	0	0	0	0	0	0

simvastatin	1	0	1	0	0	1	0	0
spironolakton	1	0	1	1	0	0	0	0
solifenacin	1	0	1	0	0	1	0	0
sulfametoksazol/trimetoprim	1	0	1	0	0	1	0	0
sulpirid	2	1	1	0	0	1	0	0
tramadol/deksketoprofen	1	0	1	0	1	0	0	0
tramadol/paaracetamol	1	0	1	0	1	0	0	0
trimetazidin	15	4	11	2	0	0	9	0
urapidil	7	0	7	0	0	7	0	0
valsartan/hidroklortiazid	5	0	5	5	0	0	0	0
vildagliptin	3	3	0	0	0	0	0	0

#### 4.5. Rasprava

Rezultati ovog istraživanja donose podatke o prilagođenosti doze lijekova u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega kod prijema u Kliničku bolnicu Dubrava. Pokazalo se kako je 42,5% ukupnog broja pacijenata pri prijemu na Kliniku za unutarnje bolesti imalo  $CrCl < 60 \text{ mL/min}$ , granice ispod koje je najčešće potrebno prilagoditi dozu lijekova koji se izlučuju putem bubrega. Istraživanje provedeno u Etiopiji pokazalo je da 9% pacijenata primljenih na odjel interne medicine imalo  $CrCl < 60 \text{ mL/min}$  (Getachew i sur. 2015). Prema istraživanju u Cape Townu ustanovljeno je 32% hospitaliziranih pacijenata koji su imali  $eGFR < 50 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (Decloedt i sur., 2010). Prema podacima iz literature, rezultati ovog istraživanja nisu usporedivi jer postoji više čimbenika koji mogu utjecati na mjerenja. Udio pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega znatno se razlikuje ovisno o populaciji, okruženju, vremenu u kojem se procjenjena glomerularna filtracija promatra, graničnim vrijednostima i formuli korištenoj za procjenu bubrežne funkcije.

Prema ATK sustavu 46,3% lijekova s neprilagođenom dozom pripadali su skupini C. Lijekovi koji najčešće nisu bili prilagođeni su: acetilsalicilna kiselina, lerkanidipin, metformin, moksonidin, perindopril kao monokomponenta ili u kombinaciji s atenololom, bisoprololom ili indapamidom te trimetazidin. Podaci iz literature daju slične rezultate ovima. U 44% pacijenata kojima je perindopril bio propisan doza lijeka nije bila prilagođena sljede ga DPP4 inhibitori, bisfosfonati i fenofibrat (Khanal i sur., 2015). Istraživanje u Mostaru pokazuje da digoksin, metformin, ACE inhibitori i spironolakton su zajedno predstavljali 66% lijekova s neprilagođenom dozom (Markota i sur., 2009). U većini studija u bolničkom okruženju antibiotici i lijekovi za probavni sustav (uglavnom ranitidin), a antidijabetici i lijekovi za kardiovaskularni sustav (uglavnom ACE inhibitori) u ambulantnom okruženju bili su propisani u neskladu s preporukama (Tesfaye i sur., 2017). Razlike u odnosu na rezultate dobivenim u navedenim studijama se mogu objasniti razlikama u propisivanju pojedinog lijeka u različitim sredinama, kao i kriterijima za prilagodbu doze za određeni lijek. Teško je osigurati usporedivost rezultata lerkanidipina u različitim sredinama jer nije dostupan u svim dijelovima svijeta. Usporedivost antibiotika je također nemoguća zbog vrlo malog broja ispitanika koju su hospitalizirani, a da su u terapiji prije prijema imali antibiotike. Na usporedivost rezultata istraživanja s literaturnim podacima utječu mnoga ograničenja. Istraživanje je provedeno u jednom kliničkom okruženju, Klinici za unutarnje bolesti zbog čega se rezultati ne mogu generalizirati na ostala okruženja. S obzirom na uporabu različitih formula poput CKD EPI i MDRD, mogu se dobiti različiti rezultati pa je sigurno isključen jedan dio ispitanika za koje je bila potrebna prilagodba doze. Ukoliko klinički farmaceut nije mogao prikupiti točnu medikacijsku povijest, postoji mogućnost da dio ispitanika nije zahtijevao intervenciju, a bila je potrebna i obrnuto. Vodič za prilagodbu doze lijekova u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega izrađen je na temelju podataka iz sažetaka opisa svojstva lijeka za potencijalno neprikladne lijekove, no nedostatak vodiča je prikupljanje podataka iz samo jednog izvora. Također gotovo 15% sažetaka opisa svojstva lijeka daje slabe informacije za primjenu u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega, primjerice spominjući da "nema podataka iz kliničkih istraživanja na temelju kojih bi se mogle dati preporuke", daju nejasne informacije ili uopće ne daju informacije, a 37% sažetaka opisa svojstva lijeka daje eksplicitne, ali klinički nerelevantne informacije, primjerice "upotrijebiti s oprezom", "ne preporučuje se" ili "ne bi trebalo". U trenutnim sažetcima opisa svojstva lijekova postoje nedostaci informacija i klinički relevantnih preporuka za pacijente s narušenom bubrežnom funkcijom, koji mogu ograničiti njihovu korisnost u svakodnevnoj

kliničkoj praksi. Samo je 48,8% sažetaka opisa svojstava lijeka dalo i eksplicitne i klinički relevantne informacije o prilagodbi doze u oslabljenoj funkciji bubrega. (Salgado i sur., 2013). Preporuke u vodiču razlikuju se od preporuka korištenih u drugim istraživanjima, te su zbog toga u prilogu prikazane preporuke za svaki lijek pojedinačno kako bi se mogla osigurati usporedba rezultata. Treba uzeti u obzir i točnost dobivenih podataka za broj pacijenata kod kojih je potrebna intervencija, odnosno kod kojih je prilagodba doze učinjena prije prijema u bolnicu, naime kod tih ispitanika se ne može tvrditi da je intervencija izvršena s obzirom na bubrežno oštećenje, već postoji mogućnost slučajnog usklađivanja režima doziranja s onim koji je prikladan kod pacijenata s oslabljenom bubrežnom funkcijom. Razlog velikog udjela neprilagođenosti doze lijekova pacijenata starije životne dobi s bubrežnom insuficijencijom može biti i liječenje istom terapijom dugi niz godina bez provjere učinka i sigurnosti iste, kao i stupnja bubrežne funkcije i izostanka intervencije u skladu s time.

## 5. ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja su pokazali da gotovo polovina ispitanika ima određeni stupanj bubrežne insuficijencije, od kojih trećina u terapiji ima neprilagođene doze lijekova s obzirom na funkciju bubrega, što može dovesti do povećanja rizika za nastanak neželjenog djelova lijekova, a skoro svi ispitanici s oslabljenom bubrežnom funkcijom u terapiji imaju barem 1 potencijalno neprikladan lijek, te je samo kod petine pacijenata terapija u potpunosti prilagođena s obzirom na stupanj bubrežne insuficijencije. Najviše neprilagođenih lijekova bilo je unutar C skupine prema ATK klasifikaciji lijekova, lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje, poput antihipertenziva i hipolipemika. U najviše slučajeva intervencija je bila potrebna za lerkanidipin, metformin, moksonidin, perindopril i njegove kombinacije i trimetazidin. Kako bi se osigurao pozitivan ishod liječenja, uz smanjenje rizika za nastanak nuspojava i povećanja sigurnosti pacijenata, potrebno je uvesti potpunu farmaceutsku skrb na bolničke odjele.



## 6. LITERATURA

Battistella M i Matzke GR, Drug Therapy Individualization for Patients with Chronic Kidney Disease u Disease u DiPiro i sur., Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10. izdanje. McGraw-Hill Education, 2017, <http://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1861>, pristupljeno 4.8.2021.

Brück K,Stel VS,Fraser S,De Goeij MC,Caskey Abu-Hanna A,Jager KJ, Translational research in nephrology: chronic kidney disease prevention and public health. *Clin Kidney J*, 2015, 8(6), 647-655.

Decloedt E, Leisegang R, Blockman M, Cohen K. Dosage adjustment in medical patients with renal impairment at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J*, 2010, 100, 304-306.

Getachew H, Tadesse Y, Shibeshi W. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrology*, 2015, 16,158.

Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. Drug Use and Dosing in Chronic Kidney Disease. *An Acad Med Singap*, 2009, 38(12), 1095-103.

Hill, NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS,FDR Hobbs, Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, 2016;11(7):e0158765.

Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije – HRNBF. <http://www.hdndt.org/doc/HRNBF-2012.pdf>, pristupljeno 2.8.2021.

Integrated care for older people, 2017, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258981/9789241550109eng.pdf;jsessionid=3C731CEF19C7B48E47C059EE322F0B04?sequence=1>, pristupljeno 2.8.2021.

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012, <https://kdigo.org/wpcontent/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>, pristupljeno 30.7.2021.

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, 391–400.

Mangoni A, Jackson H. Age related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57(1), 6-14.

Markota NP, Markota I, Tomic M, Zelenika A. Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment. *J Nephrol*, 2009, 22, 497-501.

Matzke GR, Dowling TC, Marks SA, i suradnici. Influence of kidney disease on drug disposition: An assessment of industry studies submitted to the FDA for new chemical entities 1999–2010. *J Clin Pharmacol*, 2015, doi:10.1002/jcph.604.

Olyaei AJ, Foster TA, i Lerma EV Drug dosing in chronic kidney disease. U Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ i sur. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* New York: Oxford University Press, 2016, 4, 2878-2885.

Salgado TM, Arguello B, Martinez-Martine F, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2013.

Stašević I, Mesar M, Starčević A, Vodeći uzroci smrti osoba starije životne dobi u Hrvatskoj, *ISSN 2490 – 3167*, 4, 106-113.

Tesfaye WH, Castelino R, Wimmer B, Zaidi ST. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *Int J Clin Pract*, 2017, e12960, <https://doi.org/10.1111/ijcp.12960>.

Urfer M, Elzi L, Dell-Kuster S, Bassetti S. Intervention to improve appropriate prescribing and reduce polypharmacy in elderly patients admitted to an internal medicine unit. *PLoS One*, 2016, 11(11), e0166359.

## 7. SAŽETAK

Kronična bubrežna bolest definirana je dugotrajnim i progresivnim smanjenjem bubrežne funkcije uz oštećenje bubrega koje može biti blago, umjereno ili teško. Smanjena bubrežna funkcija i starija životna dob imaju velik utjecaj na farmakokinetiku i farmakodinamiku i smanjenje glomerularne filtracije, a samim time i na potrebu individualizacije doziranja pojedinih lijekova.

**Cilj istraživanja:** Utvrditi stupanj bubrežne funkcije kod ispitanika starije životne dobi te odrediti kod kojih ispitanika je potrebna intervencija. Odrediti učestalost i vrstu lijekova koji zahtijevaju prilagodbu terapije te utvrditi učestalost već izvršene intervencije kao i učestalost terapije koja nije prilagođena te time ukazati na važnost farmaceutskih intervencija u cilju smanjenja medikacijskih pogrešaka i povećanja sigurnosti pacijenta.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava tijekom godine i tri mjeseca. Uključeno je bilo 383 ispitanika starije životne dobi s prosjekom starosti od 75 godina. Upotrebom CKD-EPI vrijednosti utvrđeno je stanje bubrežne funkcije te broj ispitanika koji trebaju intervenciju. Prema podacima iz sažetka opisa svojstva lijeka izrađen je vodič za prilagodbu doze u pacijenata s oslabljenom bubrežnom funkcijom te je u skladu s njime određena potrebna intervencija za potencijalno neprikladne lijekove kao i učestalost pojedine vrste lijekova koje zahtijevaju intervenciju.

**Rezultati:** U istraživanju je utvrđeno da 42,5% ispitanika ima određeni stupanj bubrežne insuficijencije, dok je kod 80,4% tih ispitanika pronađen barem jedan neprikladan lijek. Za potrebe sakupljanja najbolje moguće medikacijske povijesti korištena su 847 izvora te je prema njima najučestalija skupina lijekova koja zahtijeva prilagodbu doze, skupina C prema ATK klasifikaciji. Kod 19,4% ispitanika je terapija prilagođena prije prijema u bolnicu, dok u 33,9% slučajeva terapije uopće nije prilagođena s obzirom na stupanj bubrežnog oštećenja. 46,7% ispitanika ima dio terapije prilagođen, a za dio je potrebna intervencija. Lijekovi koji su najčešće zahtijevali intervenciju su bili: lerkanidipin, metformin, moksonidin, trimetazidin i perindopril u kombinacijama s atenololom, bisoprololom i indapamidom.

**Zaključak:** Kako bi se osigurao pozitivan ishod liječenja, uz smanjenje rizika za nastanak nuspojava i povećanja sigurnosti pacijenata, potrebno je uvesti potpunu farmaceutsku skrb na

bolničke odjele jer gotovo polovina hospitaliziranih pacijenata starije životne dobi ima oslabljenu bubrežnu funkciju te pripadaju u visokorizičnu skupinu. Klinički farmaceut može uskladiti terapiju kako bi se postigao optimalan klinički ishod i kako bi se osigurali s jedne strane djelotvorni, a s druge strane sigurne koncentracije lijekova u organizmu što u konačnici rezultira smanjenu potrebu za korištenjem zdravstvenih usluga, uključujući i rehospitalizacije kao i smanjenje troškova liječenja.

## SUMMARY

Chronic kidney disease is defined by long-term and progressive decrease of kidney function and kidney damage can be mild, moderate or severe. Decreased kidney function and older age have a major influence on pharmacokinetics and pharmacodynamics and reduction of glomerular filtration rate and with that individualisation of certain drug dosage is needed.

**Aim of study:** To determine the level of renal function in elderly participants and to determine which subjects need intervention. Determine the frequency and type of drugs that require adjustment of therapy and determine the frequency of already performed intervention as well as the frequency of therapy that is not adjusted, thus indicating the importance of pharmaceutical interventions to reduce medication errors and increase patient safety.

**Results:** The study found that 42.5% of participant had some level of renal failure, while 80.4% of these participant were found using at least one inappropriate drug. For the purpose of collecting the best possible medical history, 847 sources were used and according to them, the most common group of drugs that requires dose adjustment is group C according to the ATK classification. In 19.4% of subjects, the therapy was adjusted before admission to the hospital, while in 33.9% of cases the therapy was not adjusted at all due to the degree of renal damage. 46.7% of participants have part of the therapy adjusted, and part requires intervention. The drugs most commonly required for intervention were: lercanidipine, metformin, moxonidine, trimetazidine, and perindopril in combination with atenolol, bisoprolol, and indapamide.

**Conclusion:** In order to ensure a positive treatment outcome, while reducing the risk of side effects and increasing patient safety, it is necessary to introduce full pharmaceutical care in hospital wards because almost half of hospitalized elderly patients have impaired renal function and belong to a high-risk group. The clinical pharmacist can coordinate therapy to achieve the optimal clinical outcome and to ensure on the one hand effective drugs and on the other safe concentrations of drugs in the body which ultimately results in reduced need for health services, including rehospitalizations and reduced treatment costs.

## 8. PRILOG

Vodič za prilagodbu doze u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega.

Tablica 7. Prilagodba doze lijekova u uslabljenoj funkciji bubrega prema vrijednosti klirensa kreatinina.

LIJEK	UOBIČAJEN A DNEVNA DOZA CrCl>60mL/min	CrCl: 59-45 mL/min	CrCl: 30-44 mL/min	CrCl: 29-15 mL/min	CrCl: <15 mL/min
alogliptin benzoat/metformin hidroklorid	12,5/850mg 12,5/1000mg/ 12h-24h	12,5mg/2000 mg	12,5mg/1000 mg	6,25mg/KI	6,25mg/KI
alopurinol	100-900mg	Uobičajena doza	Uobičajena doza	100- 200mg	100mg
amlodipin/valsartan/hidroklortiazid	5/160/12,5mg- 10/320/25mg	Uobičajena doza	Uobičajena doza	KI	KI
amoksisicilin/klavulonska kiselina	500/125 mg/8h	Uobičajena doza	Uobičajena doza	Ne preporuča se	Ne preporuča se
apiksaban	2,5 - 5 mg	Uobičajena doza	Uobičajena doza	Primjena s oprezom	Ne preporuča se
Acetilsalicilna kiselina	500mg/4h	Uobičajena doza	Uobičajena doza	KI	KI
cefuroksim	250-500mg /12h	Uobičajena doza	Uobičajena doza (125mg500mg/12h)	Uobičajena doza svakih 24h	Uobičajena doza svakih 48h

dabigatran	150mg/12h (DVT) 150/12h (FA)	Uobičajena doza	Uobičajena doza	KI	KI
dorzolamiid/timo lol		Uobičajena doza uz oprez	Uobičajena doza uz oprez	KI	KI
eplerenon	25-50mg/24h	25mg/24h- 48h	25mg	KI	KI
fenofibrat	145- 215mg/24h	100mg/24h	100mg/24h	KI	KI
gliklazid	30 - 120mg /24h	Uobičajena doza	Uobičajena doza	KI	KI
ibuprofen		Uobičajena doza	Uobičajena doza	KI	KI
indapamid	2,5mg	Uobičajena doza	Uobičajena doza	KI	KI
indometacin	50mg/6-8h	Uobičajena doza uz oprez	Uobičajena doza uz oprez	KI	KI
ketoprofen	100- 200mg/24h	Uobičajena doza uz oprez	Uobičajena doza uz oprez	KI	KI
lerkanidipin	10 - 20mg	Uobičajena doza uz oprez	Uobičajena doza uz oprez	KI	KI
liraglutid	1,8mcg	Uobičajena doza	Uobičajena doza	Ne preporučuj e se	Ne preporučije se



lizinopril	2,5-40mg	5-10mg	5-10mg	2,5-5mg	2,5mg za CrCl<10mL/m in
lizinopril/hidrokl ortiazid	1040mg/12,5- 25mg	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se, titracija doza monokompon enta	KI	KI
mesalazin	1-4g/24h	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se	KI	KI
metformin	850mg/8-12h	2000mg	1000mg	KI	KI
metformin/sitagli ptin	50- 100mg/850- 2000mg	2000mg/100 mg	1000mg/50m g	KI	KI
metformin/vildag liptin	50- 100mg/1000- 2000mg	2000mg/50m g	1000mg/50m g	KI	KI
metildigoksin	0.05- 0.6mg/24h	1/2 uobičajene doze	1/3 uobičajene doze	1/4 uobičajene doze	1/4 uobičajene doze
metotreksat	7.5-15mg/ tjedan	Izbjegavati	Izbjegavati	Izbjegavati	Izbjegavati
moksonidin	0.4 + 0.2 mg	0,2-0,4mg	0,2-0,4mg	0,3mg	0,3mg
nebivolol	5mg	2,5-5mg	2,5-5mg	Ne preporučuj e se	Ne preporučuje se

nitrazepam	5-10mg	1/2 uobičajene doze	1/2 uobičajene doze	1/2 uobičajene doze	1/2 uobičajene doze
perindopril	2,5 - 10mg	2,5mg	2,5mg	2,5mg SDD	2,5mg na dan dijalize kod hemodijaliziranih bolesnika
perindopril/amlo dipin	4-8mg/5-10mg	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama
perindopril/bisoprolol	2,5-5mg/5-10mg	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama
perindopril/indapamid	2mg-8mg/0,625-2,5mg	2mg/0,625mg	2mg/0,625mg	KI	KI
perindopril/indapamid/amlo dipin	5-10mg/1,25-2,5mg/5-10mg	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama	KI	KI

pregabalin	150-600mg/24h	75-300mg	75-300mg	25-150mg	25-75mg
ramipril	5-10mg/24h	5mg	5mg	5mg	5mg
ramipril/amlopidin	2,5-10mg/5-10mg	2,5-5mg/5-10mg	2,5-5mg/5-10mg	2,5-5mg/5-10mg	2,5-5mg/5-10mg
ramipril/hidroklortiazid	2,5-5mg/12,5-25mg	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama	preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama	KI	KI
ranitidin	300mg/24h	150mg/24h <50mL/min	150mg, 0,0,1	150mg,0,0,1	150mg,0,0,1
rivaroksaban	10 - 20mg	Uobičajena doza	Uobičajena doza	Primjena uz oprez	Ne preporučuje se
rosuvastatin	10-40mg	Uobičajena doza	Uobičajena doza	KI	KI
rosuvastatin/ezetimib	5-40/10mg	<40/10mg	<40/10mg	KI	KI
silodosin	8mg	4-8mg	4-8mg	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se
simvastatin	5-80mg	Uobičajena doza	Uobičajena doza	10mg	10mg
solifenacin	10mg	Uobičajena doza	Uobičajena doza	5mg	5mg
spironolakton	25-200mg	Primjena uz oprez	Primjena uz oprez	KI	KI

sulfametoksazol/ trimetoprim	800/160mg	Uobičajena doza	Uobičajena doza	1/2 uobičajene doze	Ne preporučuje se
sulpirid	400-800mg	70% uobičajene doze	70% uobičajene doze	50% uobičajene doze	34% uobičajene doze za CrCl<10ml/m in
tramadol/deksket oprofen	75mg/25mg/8- 24h	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se	Ne preporučuj e se	Ne preporučuje se
tramadol/paracet amol	37,5- 75mg/325650mg/4 -6h	Uobičajena dnevna doza	Uobičajena dnevna doza	Uobičajen a doza/12h	KI za CrCl<10ml/m in
trimetazidin	35mg/12h	35mg, 1,0,0	35mg,1,0,0	KI	KI
urapidil	30-180mg	Primjena uz oprez, potencijalno smanjenje doze	Primjena uz oprez, potencijalno smanjenje doze	Primjena uz oprez, potencijal no smanjenje doze	Primjena uz oprez, potencijalno smanjenje doze
valsartan/hidrokl ortiazid	80- 320mg/12,5- 25mg	Uobičajena dnevna doza	Uobičajena dnevna doza	KI	KI
vildagliptin	100mg	50mg	50mg	50mg	50mg

## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### PRILAGODBA REŽIMA DOZIRANJA KOD PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI S OŠTEĆENOM BUBREŽNOM FUNKCIJOM

Danijela Posavec

#### SAŽETAK

Kronična bubrežna bolest definirana je dugotrajnim i progresivnim smanjenjem bubrežne funkcije uz oštećenje bubrega koje može biti blago, umjereno ili teško. Smanjena bubrežna funkcija i starija životna dob imaju velik utjecaj na farmakokinetiku i farmakodinamiku i smanjenje glomerularne filtracije, a samim time i na potrebu individualizacije doziranja pojedinih lijekova.

**Cilj istraživanja:** Utvrditi stupanj bubrežne funkcije kod ispitanika starije životne dobi te odrediti kod kojih ispitanika je potrebna intervencija. Odrediti učestalost i vrstu lijekova koji zahtijevaju prilagodbu terapije te utvrditi učestalost već izvršene intervencije kao i učestalost terapije koja nije prilagođena te time ukazati na važnost farmaceutskih intervencija u cilju smanjenja medikacijskih pogrešaka i povećanja sigurnosti pacijenta.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava tijekom godine i tri mjeseca. Uključeno je bilo 383 ispitanika starije životne dobi s prosječkom starosti od 75 godina. Upotrebom CKD-EPI vrijednosti utvrđeno je stanje bubrežne funkcije te broj ispitanika koji trebaju intervenciju. Prema podacima iz sažetka opisa svojstva lijeka izrađen je vodič za prilagodbu doze u pacijenata s oslabljenom bubrežnom funkcijom te je u skladu s njime određena potrebna intervencija za potencijalno neprikladne lijekove kao i učestalost pojedine vrste lijekova koje zahtijevaju intervenciju.

**Rezultati:** U istraživanju je utvrđeno da 42,5% ispitanika ima određeni stupanj bubrežne insuficijencije, dok je kod 80,4% tih ispitanika pronađen barem jedan neprikladan lijek. Za potrebe sakupljanja najbolje moguće medikacijske povijesti korištena su 847 izvora te je prema njima najučestalija skupina lijekova koja zahtijeva prilagodbu doze, skupina C prema ATK klasifikaciji. Kod 19,4% ispitanika je terapija prilagođena prije prijema u bolnicu, dok u 33,9% slučajeva

terapije uopće nije prilagođena s obzirom na stupanj bubrežnog oštećenja. 46,7% ispitanika ima dio terapije prilagođen, a za dio je potrebna intervencija. Lijekovi koji su najčešće zahtijevali intervenciju su bili: lerkanidipin, metformin, moksonidin, trimetazidin i perindopril u kombinacijama s atenololom, bisoprololom i indapamidom.

**Zaključak:** Kako bi se osigurao pozitivan ishod liječenja, uz smanjenje rizika za nastanak nuspojava i povećanja sigurnosti pacijenata, potrebno je uvesti potpunu farmaceutsku skrb na bolničke odjele jer gotovo polovina hospitaliziranih pacijenata starije životne dobi ima oslabljenu bubrežnu funkciju te pripadaju u visokorizičnu skupinu. Klinički farmaceut može uskladiti terapiju kako bi se postigao optimalan klinički ishod i kako bi se osigurali s jedne strane djelotvorni, a s druge strane sigurne koncentracije lijekova u organizmu što u konačnici rezultira smanjenu potrebu za korištenjem zdravstvenih usluga, uključujući i rehospitalizacije kao i smanjenje troškova liječenja.

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

Rad sadrži: 37 stranica, 3 grafička prikaza, 7 tablica i 16 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Starija životna dob, bubrežna insuficijencija, oštećenje bubrežne funkcije, prilagodba doze

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Vesna Bačić Vrca**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Jelena Filipović-Grčić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen:  
rujan 2021.

## **Basic documentation card**

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

Diploma thesis

### **ADJUSTMENT OF DRUG DOSAGE IN ELDERLY PATIENTS WITH IMPAIRED KIDNEY FUNCTION**

**Danijela Posavec**

#### **SUMMARY**

Chronic kidney disease is defined by long-term and progressive decrease of kidney function and kidney damage can be mild, moderate or severe. Decreased kidney function and older age have a major influence on pharmacokinetics and pharmacodynamics and reduction of glomerular filtration rate and with that individualisation of certain drug dosage is needed.

**Aim of study:** To determine the level of renal function in elderly participants and to determine which subjects need intervention. Determine the frequency and type of drugs that require adjustment of therapy and determine the frequency of already performed intervention as well as the frequency of therapy that is not adjusted, thus indicating the importance of pharmaceutical interventions to reduce medication errors and increase patient safety.

**Results:** The study found that 42.5% of participant had some level of renal failure, while 80.4% of these participant were found using at least one inappropriate drug. For the purpose of collecting the best possible medical history, 847 sources were used and according to them, the most common group of drugs that requires dose adjustment is group C according to the ATK classification. In 19.4% of subjects, the therapy was adjusted before admission to the hospital, while in 33.9% of cases the therapy was not adjusted at all due to the degree of renal damage. 46.7% of participants have part of the therapy adjusted, and part requires intervention. The drugs most commonly required for intervention were: lercanidipine, metformin, moxonidine, trimetazidine, and perindopril in combination with atenolol, bisoprolol, and indapamide.

**Conclusion:** In order to ensure a positive treatment outcome, while reducing the risk of side effects and increasing patient safety, it is necessary to introduce full pharmaceutical care in hospital wards

because almost half of hospitalized elderly patients have impaired renal function and belong to a high-risk group. The clinical pharmacist can coordinate therapy to achieve the optimal clinical outcome and to ensure on the one hand effective drugs and on the other safe concentrations of drugs in the body which ultimately results in reduced need for health services, including rehospitalizations and reduced treatment costs.

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

Thesis includes: 37 pages, 3 figures, 7 tables and 16 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Older age, renal failure, impairment of renal function, dose adjustment

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.** *Associate 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 2021.



