

Utvrđivanje terapijskih problema primjenom "najbolje moguće medikacijske povijesti" u starijih pacijenata kod prijema u bolnicu

Marinović, Ivana

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:399524>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



Utvrđivanje terapijskih problema primjenom "najbolje moguće medikacijske povijesti" u starijih pacijenata kod prijema u bolnicu

Marinović, Ivana

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:399524>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-11-10**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Marinović

UTVRĐIVANJE TERAPIJSKIH PROBLEMA PRIMJENOM „NAJBOLJE
MOGUĆE MEDIKACIJSKE POVIJESTI“ U STARIJIM PACIJENATA KOD
PRIJEMA U BOLNICU

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor: prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca, mag.pharm, spec.kliničke farmacije

Specijalistički rad obranjen je dana 28. listopada u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu,

Avenija Gojka Šuška 6, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Maja Ortner Hadžiabdić

2. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca

3. nasl.izv.prof.dr.sc. Srećko Marušić

Rad ima 76 listova.

Predgovor

Specijalistički rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu pod mentorstvom prof.dr.sc. Vesne Bačić Vrci u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“.

Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof.dr.sc. Vesni Bačić Vrci na usmjeravanju u znanstveno-istraživačkom radu, poticanju, podršci i svim korisnim savjetima tijekom izrade specijalističkog rada. Veliko hvala svim suradnicima na pomoći i podršci tijekom provedbe ovog istraživanja.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je procijeniti učestalost politerapije, potencijalno neprikladnih lijekova (PNL-ova), interakcija lijekova i rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju primjenom “najbolje moguće medikacijske povijesti” (engl. *Best Possible Medication History* - BPMH) u starijih osoba zaprimljenih u bolnicu. Također, cilj je utvrditi korelacije između pojedinih farmakoterapijskih problema te njihovu povezanost s određenim značajkama pacijenata.

Pacijenti i metode: Provedeno je prospektivno opservacijsko istraživanje u Klinici za unutarnje bolesti, Kliničke bolnice Dubrava, u populaciji bolesnika starije životne dobi kod prijema. Klinički farmaceut uzeo je BPMH za svakog pacijenta unutar 24 sata od prijema. Politerapija je definirana kao istovremena primjena 5-9 lijekova, a prekomjerna politerapija kao primjena ≥ 10 lijekova. Analiza PNL-ova provedena je pomoću EU(7)-PIM kriterija. Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova su utvrđivane pomoću programa Lexicomp® Lexi-Interact TM. Kriterij za utvrđivanje pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije bio je $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; KDIGO stadiji 3a, 3b, 4 i 5, dok su se rizični lijekovi za primjenu u ovoj subpopulaciji bolesnika utvrđivali prema važećim sažetcima opisa svojstava lijekova (HALMED). Primjenom Spearmanovog korelacijskog koeficijenta određivana je povezanost između pojedinih farmakoterapijskih problema. Također, provedena je logistička regresijska analiza kako bi se utvrdila povezanost farmakoterapijskih problema s određenim značajkama pacijenata.

Rezultati: Istraživanje je uključilo 383 pacijenta starije životne dobi, prosječne dobi od 76 godina (70-80), od kojih su 52% bile žene. Kod 49,9% pacijenata zabilježena je politerapija, a 31,8% pacijenata koristilo je 10 ili više lijekova. Ukupno je 80,7% (n=309) ispitanika bilo izloženo PNL-ovima. Kod 90,6% pacijenata utvrđena je jedna ili više potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova.

Ukupno 43,6% ispitanika imalo je oslabljenu bubrežnu funkciju, od kojih je 64,7% imalo jedan ili više propisanih rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju s neprimjerenom dozom ili su bili kontraindicirani. Utvrđene su pozitivne korelacije između pojedinih farmakoterapijskih problema.

Zaključak: Primjenom BPMH klinički farmaceut utvrdio je visoku učestalost različitih farmakoterapijskih problema u starijih osoba zaprimljenih u bolnici. Ovo istraživanje ukazuje na važnost primjene BPMH kao odgovarajućeg alata za otkrivanje farmakoterapijskih problema kod bolesnika starije životne dobi, prilikom transfera skrbi, posebno zbog utvrđenih pozitivnih korelacija između farmakoterapijskih problema, što ukazuje da oni nisu neovisni, te se može očekivati njihovo istovremeno pojavljivanje.

SUMMARY

Objectives: The aim of the study was to expand the use of Best Possible Medication History (BPMH) and to evaluate polypharmacy, potentially inappropriate medications (PIMs), drug-drug interactions (DDIs) and inappropriately prescribed renal risk drugs (RRDs) on hospital admission as well as to determine their mutual relationship and association with certain patients' characteristics.

Patients and methods: An observational prospective study was conducted at the Internal Medicine Clinic of University Hospital Dubrava in elderly population. The hospital clinical pharmacist obtained the BPMH for each patient within 24 hours of admission. The presence of polypharmacy (5-9 medications) and excessive polypharmacy (>10 medications) was determined. The EU(7)-PIM criteria were applied for PIMs detection. The pharmacotherapy data were analysed for potential clinically significant DDIs by using Lexicomp® Lexi-Interact TM software. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was applied to identify patients with renal impairment (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²; KDIGO stages 3a, 3b, 4 and 5).

In this subpopulation of patients, RRDs were determined by checking their Summary of Product Characteristics (HALMED) available at the time of the study. The Spearman correlation coefficient was used to analyse the relationship between polypharmacy, PIMs, DDIs and inappropriately prescribed RRDs, and logistic regression was also performed to determine their association with certain patients' characteristics.

Results: The study included 383 elderly patients; 52% of them were female, with a median age of 76 (70-80). The median number of prescription medications in BPMH was 8 (5-11). Overall, 49,9% of patients used 5-9 prescription medications and 31,8% used 10 or more medications. PIMs based on EU(7)-PIM criteria occurred in 80,7% (n=309) of the participants. The most common PIM was pantoprazole. In total, 90,6 % of patients had at least one potential clinically significant DDI. In total, 43,6% of patients were found to have eGFR < 60 ml/min/1,73 m², of which 64,7% of patients had one or more inappropriately prescribed RRDs. Analysis determined positive correlations between certain pharmacotherapy problems.

Conclusion: The clinical pharmacist detected high incidence of polypharmacy, PIMs, DDIs and inappropriately prescribed RRDs by using BPMH on hospital admission in the elderly. This study highlights the importance of using the BPMH as a suitable tool for detection of pharmacotherapy problems in elderly patients, during the transfer of care. The positive correlations between pharmacotherapy problems indicate that they are not independent and that there is a greater probability than the random one they will occur simultaneously.

Keywords: transfer of care, elderly patients, polypharmacy, potentially inappropriate medications, drug-drug interactions, renal risk drugs, Best Possible Medication History.

Sadržaj:

1. Uvod i pregled područja istraživanja	1
1.1 Sigurnost bolesnika	2
1.2 Starija životna dob	3
1.3 Politerapija	4
1.4 Potencijalno neprikladni lijekovi	5
1.4.1. Alati za procjenu prikladnosti propisanih lijekova	6
1.5 Interakcije lijekova	8
1.5.1 Vrste interakcija lijekova	10
1.5.1.1 Podjela prema mehanizmu nastanka interakcija	10
1.5.1.2 Podjela interakcija prema kliničkoj značajnosti	11
1.5.1.3 Potencijalne i stvarne interakcije lijekova.....	11
1.5.2 Program za probir i procjenu interakcija lijekova.....	12
1.6 Rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju	13
1.7 Transfer skrbi i usklađivanje terapije	15
1.8 Najbolja moguća medikacijska povijest	16
2. Cilj istraživanja	19
3. Materijal i metode	21
3.1 Dizajn istraživanja	22
3.2 Ispitanici	22
3.2.1 Uključni kriteriji	22
3.2.2 Isključni kriteriji	23
3.3 Opis i tijek istraživanja	23
3.4 Prikupljanje podataka	23
3.5 Ishodi.....	24

3.5.1	Analiza politerapije	24
3.5.2	Analiza potencijalno neprikladnih lijekova	24
3.5.3	Analiza interakcija lijekova	24
3.5.4	Analiza rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju	24
3.6	Statistička analiza podataka	26
4.	Rezultati	27
4.1	Demografski i klinički podaci ispitanika	28
4.2	Politerapija	30
4.3	Potencijalno neprikladni lijekovi	31
4.4	Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova	31
4.5	Rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju	33
4.6	Korelacije između politerapije, potencijalno neprikladnih lijekova, potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju	35
4.7	Povezanost između određenih značajki pacijenata i politerapije	35
4.8	Povezanost između određenih značajki pacijenata i potencijalno neprikladnih lijekova	36
4.9	Povezanost između određenih značajki pacijenata i potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova	37
4.10	Povezanost između određenih značajki pacijenata i rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju	38
5.	Rasprava.....	40
5.1	Politerapija	41
5.2	Potencijalno neprikladni lijekovi	42
5.3	Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova	44

5.4 Rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju	45
5.5 Ograničenja istraživanja	46
6. Zaključak.....	49
7. Literatura.....	51
Popis oznaka, kratica i simbola	68
8. Životopis.....	71

1. Uvod i pregled područja istraživanja

1.1 Sigurnost bolesnika

Sigurnost bolesnika predstavlja temeljno načelo zdravstvene skrbi. Prema definiciji, sigurnost bolesnika predstavlja odsustvo mogućnosti za razvoj štetnih posljedica po pacijenta u zdravstvenom okruženju, a sastoji se od sprječavanja medikacijskih pogrešaka i poduzimanja mjera kojima bi se izbjegle štetne posljedice za pacijenta (1). Medikacijska pogreška se može definirati kao neželjena i štetna posljedica liječenja lijekovima, nastala zbog propusta u medikacijskom ciklusu. Medikacijske pogreške se mogu javiti na različitim razinama medikacijskog ciklusa koji uključuje propisivanje, pripremu i primjenu određenog lijeka, i jedan su od najčešćih uzroka neželjenih štetnih događaja (2). Trećina do polovica neželjenih štetnih događaja povezana je s medikacijskim pogreškama (3). S vremenom, primjenom moderne tehnologije i raspoloživih učinkovitih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti, zdravstvena skrb je postala sve složenijom, a time su zdravstveni radnici uključeni u sve složeniji proces zdravstvene skrbi, a mogućnosti za neželjene događaje su se povećale (4)

Prijelazi između različitih razina zdravstvene zaštite (transfer zdravstvene skrbi) predstavljaju izrazito osjetljive točke u zdravstvenom sustavu, posebice u pogledu farmakoterapije. Prilikom transfera zdravstvene skrbi, pacijenti starije životne dobi posebno su izloženi riziku nastanka neželjenih štetnih događaja. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2017. godine pokrenula projekt "*Medication without harm*". Tri ključna područja projekta SZO su: transfer skrbi, politerapija i visokorizične situacije. Visokorizične situacije uključuju bolničko liječenje, primjenu lijekova u starijih bolesnika, kao i onih s popratnim oštećenjem bubrega. Cilj SZO-a je smanjiti broj ozbiljnih štetnih posljedica povezanih s primjenom lijekova za 50% u sljedećih pet godina (5). Na taj način želi se podići svijest, ali i poduprijeti rješenja koja mogu doprinijeti smanjenju ovog globalnog problema.

1.2 Starija životna dob

Prema kriterijima SZO, starija životna dob podrazumijeva osobe starije od 65 godina. Udio populacije starije životne dobi globalno je u porastu. Prema predviđanjima SZO, populacija stara 60 ili više godina će se udvostručiti do 2050. godine (s 12% na 22%) dok će populacija stara 80 ili više godina porasti s današnjih 125 milijuna na oko 400 milijuna (6). Prema najnovijim podacima, više od jedne petine stanovništva Europske unije (EU) čine osobe starije životne dobi (7). Trend progresivnog starenja prisutan je i u Republici Hrvatskoj. Prema podacima iz 2001. godine, u Hrvatskoj je 15,6% populacije činilo osobe starije životne dobi, a taj je postotak do 2011. godine porastao na 17,7%. Danas je taj postotak 21,4% što nas prema kriterijima Ujedinjenih naroda i SZO smješta među zemlje „vrlo stare populacije“ (8).

Starenje je proces u kojem dolazi do specifičnih promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova. Oni su posljedica brojnih strukturnih i funkcionalnih promjena koje se događaju procesom starenja kao zbir lokalnih učinaka na razini molekule, stanice i tkiva, dovodeći tako do promjena u svim organskim sustavima. Navedene promjene utječu na odabir i doziranje lijeka, ali i povećavaju rizik za pojavu neželjenih djelovanja lijeka (9, 10). Stoga je u takvih pacijenata često korištenje potencijalno neprikladnih lijekova, povećan je rizik od razvoja medikacijskih pogrešaka, nuspojava i neželjenih štetnih događaja, interakcija između lijekova te interakcija između lijekova i komorbiditeta (11-13). S porastom očekivanog trajanja života, raste i vjerojatnost za istodobnu pojavu više kroničnih bolesti, što ima za posljedicu primjenu većeg broja lijekova. Od tri ili više komorbiditeta istodobno boluje 50% populacije starije životne dobi, a pet ili više istovremeno ima 20% osoba starije životne dobi (14). Istraživanja pokazuju kako je kod osoba starije životne dobi češće prisutna politerapija (15-17). Osobe starije životne dobi često su slabije adherentne zbog povećanog broja lijekova koje koriste, oslabljenih motornih vještina i kognitivnih problema (18).

Potencijalne probleme i interakcije mogu uzrokovati i bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani koje pacijenti starije životne dobi često koriste (19,20).

1.3 Politerapija

Primjena lijekova je u stalnom porastu. Prisutan je pozitivan trend u njihovom propisivanju zbog niza razloga: napredak u području farmakoterapije, starenje populacije, veća incidencije kroničnih bolesti (šećerna bolest, hipertenzija), uvođenje novih smjernica. Tijekom razdoblja od 2016. do 2020. godine prisutan je trend povećanja potrošnje lijekova u Hrvatskoj (broj definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika dnevno – DDD/TSD) s prosječnim povećanjem od 6,2 % godišnje (21). U farmkoterapiji je sve češće prisutna politerapija. Politerapija se često definira kao istodobna primjena pet ili više lijekova (22). Primjena deset ili više lijekova se naziva još i pretjerana (engl. *excessive*) politerapija (23). Općenito, prevalencija politerapije uvelike se razlikuje ovisno o dobnoj skupini, korištenoj definiciji, zdravstvenoj zaštiti i zemljopisnom okruženju (24). Prevalencija politerapije raste s dobi. Prema dostupnim podacima, više od 40% populacije u dobi od 65 i više godina uzima 5 ili više, a 12% uzima 10 ili više lijekova (25). Švedska studija koja je uključila 1,7 milijuna stanovnika starijih od 65 godina utvrdila je da je politerapija prisutna kod 44% ispitanika dok je prekomjerna politerapija prisutna kod 11,7% (26). U preglednom radu iz 2020. godine, utvrđen je raspon prevalencije politerapije između 10% i 90% (24). Prema istraživanju provedenom u Hrvatskoj, osobe starije od 70 godina u prosjeku uzimaju 7 lijekova (27). Smjernice često zahtijevaju primjenu većeg broja lijekova u liječenju pojedine kronične bolesti ne uzimajući u obzir kumulativni učinak preporuka u liječenju više bolesti (14, 28). Sukladno porastu u propisivanju lijekova raste i broj medikacijskih pogrešaka i neželjenih štetnih događaja (29, 30). Povećan je rizik od pojave potencijalno neprikladnih lijekova (PNL-ova) i interakcija lijekova (31, 32). Politerapija uzrokuje veće korištenje zdravstvene zaštite, povećava troškove

liječenja te povećava morbiditet i mortalitet (9). Multimorbiditet i politerapija glavni su čimbenici rizika za neprikladno propisivanje lijekova i polipragmaziju. Polipragmazija se definira kao neopravdano, neprikladno i nesvršishodno istodobno propisivanje više lijekova. Poteškoće u razlikovanju nuspojava od simptoma postojećih stanja mogu dovesti do „propisivačke kaskade“ kada se uvode novi lijekovi, umjesto ukidanja lijeka odgovornog za nuspojavu (15).

Kod starijih bolesnika lijekove treba propisivati samo ako su prijeko potrebni (33). Depreskripcija je sastavni dio dobre propisivačke prakse (34). Izraz depreskripcija označava postupak postupnog povlačenja i ukidanja neprikladnih lijekova uz nadzor liječnika, s ciljem smanjenja nepotrebnih lijekova i s njima povezanih problema (35). Ako je moguće, PNL-ove prvenstveno treba isključiti iz farmakoterapije starijih bolesnika (36).

1.4 Potencijalno neprikladni lijekovi

PNL-ovi su lijekovi čija bi se primjena trebala ograničiti u starijih osoba zbog visokog rizika od neželjenih štetnih događaja ili zbog nedovoljno dokaza o njihovim koristima kada postoje sigurnije i učinkovitije alternative (37). Možemo reći da su to lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika (38). Učestalost PNL-ova u farmakoterapiji jedan je od indikatora kvalitete i sigurnosti liječenja osoba starije životne dobi (39). Visoka učestalost PNL-ova u osoba starije životne dobi je važan javno zdravstveni problem. Mnoge studije su utvrdile visoku prevalenciju PNL-ova u propisanim farmakoterapijama, npr. Švedska 45% pacijenata s ≥ 1 PNL, Litva 57,2% (40, 41). Istraživanje provedeno u Belgiji pokazalo je visoku zastupljenost PNL-ova kod pacijenata koji imaju 80 ili više godina (72,8%) (42). Istraživanje provedeno u Hrvatskoj također je utvrdilo visoku zastupljenost PNL-ova u bolničkih pacijenata starijih od 65 godina. Istraživanje je uključilo 276 pacijenata te koristilo tri alata za procijenu PNL-ova,

a prema EU(7)-PIM (engl. *The European Union Potentially Inappropriate Medications*) kriterijima zastupljenost PNL-ova bila je 66,7% (43).

1.4.1 Alati za procjenu prikladnosti propisanih lijekova

Kriteriji za provjeru moguće neprikladnosti propisane terapije mogu biti eksplicitni (temeljeni na kriterijima) i implicitni (temeljeni na procjeni) (39).

Eksplicitni kriteriji su razvijeni prema rezultatima objavljenih istraživanja i mišljenjima stručnjaka korištenjem metode konsenzusa (29, 39, 44). Mogu se primijeniti s malo ili bez kliničke procjene (39). Eksplicitni kriteriji najčešće predstavljaju popise lijekova ili skupine lijekova koje treba izbjegavati kod starijih osoba, općenito ili u prisustvu određenih komorbiditeta. Također, mogu sadržavati i preporuke za sigurnije i učinkovitije alternativne lijekove. Glavna prednost ovih kriterija je što su jednostavni, objektivni i lako primjenjivi na velike uzorke (45).

Implicitni kriteriji uzimaju u obzir obilježja pojedinog pacijenta te zahtijevaju od zdravstvenih djelatnika da procijene prikladnost propisivanja na temelju kliničkih smjernica i informacija vezanih uz određenog bolesnika (39). Implicitni kriteriji potencijalno su osjetljiviji od eksplicitnih, ali njihova primjena zahtijeva znatno više uloženog vremena (9). Ovisi o znanju, iskustvu i stavovima kliničara zbog čega mogu imati nisku pouzdanost (39, 45).

Danas se u kliničkoj praksi koriste različiti kriteriji za provjeru moguće neprikladnosti propisane terapije koji su prikazani u tablici 1 (46).

Tablica 1. Popis najčešće korištenih eksplicitnih kriterija

Eksplicitni kriteriji	Država i godina kada su razvijeni kriteriji
Beers kriteriji	SAD, 1991.
EU(7)-PIM lista	Europska unija, 2015.
STOPP/START (engl. <i>Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment</i>) kriteriji	Irska, 2008.
McLeod kriteriji	Kanada, 1997.
Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih osoba (engl. <i>Improved prescribing in the Elderly Tool, IPET</i>)	Kanada 2000.
Rancourt kriteriji	Kanada, 2004.
French Consensus Panel List	Francuska, 2007.
German PRISCUS list	Njemačka, 2010.
NORGEP (engl. <i>Norwegian General Practice</i>) kriteriji	Norveška, 2009.
Australian Prescribing Indicators Tool	Australija, 2008.

Prvi popis eksplicitnih kriterija za procjenu neprikladnog propisivanja lijekova objavili su 1991. godine Mark Beers i suradnici (47). Prvotno se koristio za utvrđivanje PNL-ova kod pacijenata u domovima za starije osobe. Od tada je Američko gerijatrijsko udruženje (engl. *American Geriatric Society*) revidiralo Beersove kriterije pet puta (1997., 2002., 2012., 2015. i 2019. godine) kako bi se olakšala njihova primjena (48). Beersovi kriteriji su danas najpoznatiji i najkorišteniji kriteriji. Međutim, predmetom su brojnih kritika stručnjaka (45). Glavni razlog njihove otežane primjene diljem svijeta jest činjenica da obuhvaćaju lijekove koji nisu dostupni ili se rijetko koriste izvan tržišta SAD-a.

EU(7)-PIM kriteriji predstavljaju europsku listu potencijalno neprikladnih lijekova koja je nastala u suradnji stručnjaka iz 7 europskih zemalja (Estonija, Finska, Francuska, Njemačka,

Nizozemska, Španjolska i Švedska). Razvijeni su na temelju Beersovih kriterija, German PRISCUS liste te kanadskih i francuskih kriterija. Pokrivaju europsko tržište lijekova zbog čega su prikladni za analizu neprikladnog propisivanja u Europi. Sadrže 282 lijeka i 34 terapijske klase lijekova (49). Nekoliko europskih studija potvrdilo je visoku stopu propisivanja PNL-ova koristeći EU(7)-PIM kriterije (40, 41, 43, 50, 51).

1.5 Interakcije lijekova

Interakcije lijekova (engl. *drug drug interactions*, DDI) mogu se definirati kao promjena u učinkovitosti lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka. Interakcije lijekova su jedan od najčešćih problema povezanih s primjenom lijekova (52). Također su jedan od značajnih uzroka neželjenih učinaka lijekova (53). Interakcije lijekova mogu ugroziti sigurnost pacijenta, komplicirati tijek liječenja i povećati troškove zdravstvene skrbi (32, 54, 55). Dodatno, interakcije lijekova povećavaju nepoželjnu varijabilnost u odgovoru na primijenjenu farmakoterapiju. Interakcije lijekova uzrokuju 2-5% hospitalizacija u starijih osoba (56).

Utvrđivanje i prevencija interakcija lijekova ključni su za provođenje optimalne i racionalne farmakoterapije. Interakcije lijekova mogu imati željeni sinergistički učinak u liječenju određenih bolesti, ali mogu izazvati i nuspojave koje bi mogle dovesti do neželjenih ishoda liječenja te ih stoga treba nastojati spriječiti.

Moguće posljedice interakcija lijekova su povećanje ili slabljenje terapijskog učinka, promjena brzine postizanja terapijskog učinka, povećanje učestalosti ili intenziteta nuspojava te nastanak nove nuspojave lijeka ili intoksikacije (57).

Procjene o učestalosti interakcija u različitim okruženjima i zemljama mogu se značajno razlikovati. Prijavljena učestalost potencijalnih interakcija lijekova također se značajno razlikuje ovisno o dizajna studije, metodologije i uzorku pacijenata, a kreće se između 16,3 i 80% (58-60). U Hrvatskoj je provedeno nacionalno istraživanje o učestalosti potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova u izvanbolničkih pacijenata. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je kod 84% pacijenata utvrđena barem jedna interakcija lijekova (61). Broj potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova daleko nadmašuje broj stvarnih interakcija lijekova. Međutim, incidencija neželjenih štetnih događaja povezanih s interakcijama lijekova je visoka. Dosadašnja istraživanja su pokazala da približno 1% (raspon 0,25% do 25%) potencijalnih interakcija lijekova u izvanbolničkom okruženju ima za posljedicu negativne farmakoterapijske ishode (tj. stvarne interakcije lijekova), bilo kroz smanjenu učinkovitost ili nastanak neželjenih štetnih učinaka lijeka (62).

Starije osobe posebno su osjetljive na nastanak interakcija lijekova zbog specifičnih promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova, većeg broja komorbiditeta i politerapije. Stoga uporaba većeg broja lijekova povećava složenost upravljanja farmakoterapijom, a time i rizik od klinički značajnih interakcija lijekova (54). Općenito, incidencija klinički značajnih interakcija procjenjuje se na oko 6% u bolesnika koji uzimaju 2 do 4 lijeka, na 50% u onih koji uzimaju 5 lijekova i gotovo 100% u onih koji uzimaju 10 lijekova (63). Ponekad je zbog brojnih komorbiditeta opravdana primjena većeg broja lijekova. Međutim, pacijent može nepotrebno uzimati više lijekova. Također, interakcije lijekova koje nisu pravovremeno utvrđene mogu pokrenuti „propisivačku kaskadu“ novih lijekova, što povećava rizik od novih interakcija lijekova i nuspojava.

Učestalost klinički značajnih interakcija lijekova je u porastu i očekuje se da će taj broj nastaviti rasti zbog sve većeg broja novih lijekova i rasta potrošnje lijekova te produljenja životnog vijeka, sve većeg broja komorbiditeta i politerapije.

1.5.1 Vrste interakcija lijekova

Postoji nekoliko podjela interakcija lijekova. Prema mehanizmu nastanka interakcije lijekova se mogu podijeliti u dvije glavne skupine: farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije (54, 64). Interakcije se također razlikuju prema kliničkoj važnosti te ih možemo podijeliti na klinički značajne ili neznačajne. Klinički značajne interakcije lijekova zahtijevaju praćenje i intervenciju dok interakcije koje nisu klinički značajne imaju ograničene kliničke posljedice i ne zahtijevaju promjenu terapije ili pomnije praćenje. Nadalje, interakcije se mogu kategorizirati kao potencijalne ili stvarne. Stvarne interakcije imaju direktne posljedice na stanje pacijenta. Interakcije lijekova mogu promijeniti terapijski učinak jednog ili oba uključena lijeka. Stoga je interakcije lijekova moguće podijeliti i na jednosmjerne i dvosmjerne.

1.5.1.1 Podjela prema mehanizmu nastanka interakcija

Farmakokinetičke interakcije mogu nastati na razini apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije lijeka. Farmakokinetičke interakcije imaju za posljedicu promjenu koncentracije lijeka s naknadnim povećanim učinkom i toksičnošću ili smanjenim učinkom.

Farmakodinamičke interakcije odvijaju se na mjestu djelovanja lijeka (63). Farmakodinamičke interakcije također se mogu definirati kao interakcije u kojima lijekovi izravno utječu na učinke jedni drugih (65). Farmakodinamičke interakcije uključuju sinergistički ili antagonistički učinak lijekova koji djeluju na iste receptore ili fiziološki sustav. Antagonističke interakcije odvijaju se na receptoru kod lijekova suprotnog djelovanja (agonista i antagonista), npr. agonisti β_2 -adrenergičkih receptora (salbutamol) i neselektivni β -blokatori (propranolol). Sinergističke interakcije kao posljedicu imaju povećanje farmakološkog učinka, primjerice primjenom dvaju lijekova koji su depresori središnjeg

živčanog sustava.

Farmakodinamičke interakcije lijekova je teže otkriti i proučavati od farmakokinetičkih interakcija (66). Važno je naglasiti da interakcije lijekova često uključuje više od jednog mehanizma. Sustavno znanje o farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima istodobno primijenjenih lijekova pomaže nam u razumijevanju i prevenciji interakcija lijekova.

1.5.1.2. Podjela interakcija prema kliničkoj značajnosti

Prilikom utvrđivanja interakcija lijekova i razmatranja moguće intervencije, važno je razlikovati klinički značajne od klinički neznčajnih interakcija lijekova. Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC) primarni je izvor informacija o interakcijama lijekova za zdravstvene djelatnike. Nažalost, SmPC može biti nedostatan u pogledu informacija o kliničkom značaju interakcija lijekova. Osim toga, ne ažuriraju se dovoljno često u usporedbi s objavama rezultata istraživanja. Pri utvrđivanju potencijalnih interakcija lijekova mogu biti korisni mnogi drugi alati, poput baza podataka i programa za procjenu interakcija lijekova. No, valja naglasiti da je kritička stručna interpretacija nezamjenjiva (67). Potreban je multidisciplinarni pristup pri procjeni koristi pojedine kombinacije lijekova u usporedbi s potencijalnim rizikom takvog farmakoterapijskog liječenja.

1.5.1.3. Potencijalne i stvarne interakcije lijekova

Važno je razlikovati potencijalne od stvarnih interakcija (33), posebno u kontekstu interpretacije rezultata studija. Manje je dostupnih podataka o učestalosti stvarnih interakcija

lijekova nego o potencijalnim interakcijama. Nadalje, kada se razmatra učestalost stvarnih interakcija lijekova, istraživanja obično mjere samo učestalost interakcija koje su za posljedicu imale nuspojavu, dok drugi mogući učinci, kao što je smanjena učinkovitost lijeka, ostaju neutvrđeni ili se ne smatraju posljedicom interakcija lijekova. Također treba napomenuti da se posljedice stvarnih interakcija lijekova mogu pripisati i pogoršanju bolesti, neučinkovitosti ili toksičnosti lijeka. Praćenje, dokumentiranje i izvješćivanje o potencijalnim ili stvarnim klinički značajnim interakcijama lijekova još uvijek nisu na prihvatljivoj razini. Potrebne su posebno dizajnirane studije kako bi se pratila učestalost potencijalnih i stvarnih interakcija lijekova (60).

1.5.2 Program za probir i procjenu interakcija lijekova

Za prepoznavanje i prevenciju interakcija lijekova zdravstvenim djelatnicima dostupni su različiti programi za probir i procjenu interakcija. Neki od najpoznatijih programa su Micromedex, Lexi-Interact TM, Medscape, iFacts, ePocrates Rx (70). Glavna obilježja ovih programa su specifičnost, osjetljivost, pozitivna prognozirajuća vrijednost, te negativna prognozirajuća vrijednost (68, 69).

Specifičnost je definirana kao sposobnost programa da ne prepozna par lijekova kao par koji stupa u interakcije, ako njihova interakcija nije klinički značajna.

Osjetljivost je sposobnost programa da ispravno prepozna par lijekova čija je interakcija klinički značajna.

Pozitivna prognozirajuća vrijednost predstavlja vjerojatnost da je interakcija lijekova koju je prepoznao program definirana kao klinički značajna interakcija lijekova.

Negativna prognozirajuća vrijednost predstavlja vjerojatnost da program ne prepozna je interakciju lijekova koja nema oznaku klinički značajne interakcije (70).

U istraživanju iz 2016. godine u kojem je uspoređivano pet programa za probir i procjenu interakcija lijekova, Lexi-Interact je pokazao najbolji ukupni rezultat prema svim mjerilima (70). Lexi-Interact TM (Lexicomp, Inc., Hudson, SAD) Online je baza podataka o lijekovima namijenjena zdravstvenim djelatnicima i studentima kojima su potrebne ažurne, sveobuhvatne informacije o lijekovima na recept ili bezreceptnim lijekovima (71). Ovaj program ima osjetljivost 97% i specifičnost 90% u otkrivanju nuspojava, te visoku pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost od 90%, odnosno 97% (68).

Program za procjenu interakcija lijekova može kategorizirati interakcije prema njihovom kliničkom značaju. Na primjer, razlikujemo razinu kliničke važnosti koja zahtijeva pomnije praćenje bolesnika i interakcije lijekova koji zahtijevaju određene promjene u terapiji kako bi se izbjegao ili minimizirao potencijalni rizik od interakcija lijekova. Promjena terapije može, primjerice, uključivati titraciju jednog ili oba lijeka uključena u interakciju, prilagodbu režima doziranja ili intervala doziranja, promjenu načina primjene lijeka ili odabir drugog lijeka iz iste klase koji bi mogao biti na povoljnijoj razini interakcije. Najviši stupanj kliničke značajnosti interakcija lijekova odnosi se na lijekove čija se istodobna primjena smatra kontraindiciranom, odnosno kombinacija koja bi se trebala izbjeći.

1.6 Rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju

Kronična bubrežna bolest (KBB) je značajan javnozdravstveni problem u svijetu. Jedan je od vodećih uzroka smrti u svijetu te predstavlja značajno zdravstveno opterećenje s visokim ekonomskim troškovima za zdravstveni sustav (72, 73). Prema procjeni iz 2017. godine u svijetu je preko 800 milijuna ljudi koji boluju od KBB (74). Incidencija KBB-a je u porastu

zbog starenja stanovništva te porasta prevalencije dijabetesa i hipertenzije, vodećih uzroka KBB-a (75). KBB se definira kao oštećenje bubrega ili smanjenje bubrežne funkcije koja traje ≥ 3 mjeseca, s posljedicama na zdravlje. Jedan od istaknutih kriterija za postavljanje dijagnoze KBB-a je smanjena vrijednost procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Vrijednost eGFR je široko prihvaćena kao najbolji pokazatelj bubrežne funkcije. Trenutno se u kliničkoj praksi, za računanje eGFR koriste jednadžbe MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) i CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Obje u izračun uključuju etničku pripadnost, dob, spol i koncentraciju kreatinina. Ne uključuju tjelesnu masu jer su rezultati već normalizirani za površinu tijela (engl. *body surface area*, BSA) i izražavaju se u mL/min/1,73 m^2 . Dugi niz godina Cockcroft-Gault jednadžba (CG) bila je jedina jednadžba za procjenu bubrežne funkcije. Ona je procjenjivala klirens kreatinina (eCrCl), a ne eGFR za kojeg danas znamo da je bolji pokazatelj prave funkcije bubrega. Prema KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) smjernicama preporučena jednadžba za izračun eGFR u odrasloj populaciji (≥ 18 godina) je CKD-EPI jednadžba (76). Danas postoji sve više dokaza da je CKD-EPI jednadžba najprikladnija jednadžba za računanje eGFR (77, 78). Prema Nacionalnim preporukama za laboratorijsku dijagnostiku i klasifikaciju kronične bubrežne bolesti, laboratoriji u Hrvatskoj su dužni implementirati CKD-EPI jednadžbu iz 2009. godine za izračun vrijednosti eGFR u svoj rutinski rad (79). Kod pacijenata s $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ može se očekivati da će farmakokinetika lijekova kod kojih je izražena eliminacija putem bubrega biti promijenjena te je povećan rizik od razvoja nuspojava lijeka i njegove povećane toksičnosti (80). Također, može doći do pogoršavanja već oštećene bubrežne funkcije primjenom nefrotoksičnih lijekova. Kako bi se izbjegla pojava neželjenih štetnih događaja, za lijekove koji se izlučuju bubrezima i koji su potencijalno nefrotoksični (rizični lijekovi s obzirom na oštećenu

bubrežnu funkciju) potrebno je izvršiti optimalan odabir lijeka i prilagodbu doziranja. Prilikom utvrđivanja rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju valja naglasiti da jedinstvena lista takvih lijekova ne postoji, a podaci o primjeni pojedinog lijeka ovisno o stupnju bubrežnog oštećenja mogu se razlikovati ovisno o tome kojim se izvorom podataka služimo (AHFS, *American Hospital Formulary System*; AMH, *Australian Medicines Handbook*; BNF, *British National Formulary*; DPRF, *Drug Prescribing in Renal Failure*; MIMS, *Monthly Index of Medical Specialties*) (81). SmPC je primarni izvor informacija za utvrđivanje rizičnih lijekova u pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom i davanje preporuka za prilagodbu doze (HALMED). Nedavni sustavni pregledni rad izvijestio je o neprikladnoj primjeni rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju (kontraindicirana primjena ili primjena neprimjereno visokih doza) u rasponu od 9,4 do 81,1% u bolničkom okružju i 13 do 80% u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (82). Glomerularna filtracija fiziološki se smanjuje sa starenjem i to oko 1 mL/min godišnje (83, 84). Osobe starije životne dobi s KBB-om u svojoj farmakoterapiji često zahtijevaju primjenu velikog broja lijekova (85). Procesi starenja i oštećenja bubrežne funkcije imaju velik utjecaj na klinički profil lijekova, što ima za posljedicu 3-10 puta veću incidenciju nuspojava lijekova u starijih osoba s KBB-om nego u onih bez KBB-a (19). Stoga je potreban veliki oprez kod propisivanja lijekova pacijentima starije životne dobi s oštećenom bubrežnom funkcijom.

1.7 Transfer skrbi i usklađivanje farmakoterapije

Prijelazi pacijenta između različitih razina zdravstvene skrbi kritične su točke za nastanak neželjenih štetnih događaja, te je pronalaženje mogućih rješenja jedan od glavnih prioriteta novog projekta SZO (5). Razlog tome su nedostatak integracije i stručne koordinacije o informacijama o lijekovima, uslugama i potrebama pacijenta u zdravstvenom sustavu. Čak

više od 50% svih medikacijskih pogrešaka odnosi se na nenamjerna odstupanja u farmakoterapiji koja se javljaju prilikom transfera skrbi (86). Rezultati meta-analize iz 2016. godine potvrđuju da je usklađivanje terapije koje provodi farmaceut učinkovita strategija u smanjenju medikacijskih pogrešaka (87). Ovakav pristup može donijeti uštede zdravstvenom sustavu te se smatra ekonomski isplativom intervencijom (88, 89).

Usklađivanje farmakoterapije (engl. *medication reconciliation*) predstavlja proces uspoređivanja popisa propisanih lijekova sa svim lijekovima koje pacijent stvarno koristi (90). Prema američkom Institutu za unaprjeđenje zdravstvene zaštite (engl. *Institute for healthcare improvement*, IHI) usklađivanje farmakoterapije definira se kao postupak identificiranja najtočnijeg popisa svih lijekova koje pacijent zaista koristi uključujući ime, dozu, interval i put primjene lijeka te usporedba s propisanom terapijom, identificiranje odstupanja, dokumentiranje promjena te konačno nastajanje potpune liste koja je precizno iskomunicirana (91). Nenamjerna odstupanja se mogu klasificirati prema vrsti i kliničkoj značajnosti. Vrste odstupanja mogu biti izostavljanje, dodavanje ili zamjena lijeka, pogreške u dozi, intervalu doziranja i načinu primjene lijeka. Glavna svrha usklađivanja terapije je izbjeći medikacijske pogreške kao što su izostavljanje lijekova, dupliciranje terapije, interakcije lijekova te pogreške u dozi i intervalu doziranja lijekova. Usklađivanje terapije posebno je važan postupak za visokorizične skupine pacijenata, poput starijih osoba s višestrukim komorbiditetima i politerapijom (92-94).

1.8 Najbolja moguća medikacijska povijest

Najbolja moguća medikacijska povijest (engl. *Best possible medication history*, BPMH) predstavlja precizan popis lijekova koje pacijent koristi. Uključuje i bezreceptne lijekove, vitamine, biljne pripravke, dodatke prehrani i cjepiva. Kako bi dobili što točniju medikacijsku

povijest, potrebno je obaviti detaljan razgovor s pacijentom te koristiti i druge izvore informacija kao što su pregledavanje spremnika lijekova ili pacijentove vlastite liste lijekova, pregledavanje prethodne bolničke dokumentacije, kontaktiranje obitelji ili skrbnika, javnog ljekarnika ili liječnika obiteljske medicine. Lista lijekova bi trebala biti što točnija kako bi se pacijentu u svakom koraku pružanja zdravstvene skrbi mogli osigurati točni lijekovi. Prema smjernicama, u bolničkom okruženju, potrebno je uzeti BPMH unutar 24 sata od prijema, ili ranije, ako je moguće (95).

Nekoliko istraživanja se bavilo usporedbom točnosti uzimanja medikacijske povijesti između različitih zdravstvenih djelatnika. U radu Nestera i Hale-a, farmaceuti su identificirali veći broj bezreceptnih i biljnih lijekova i češće su kontaktirali javne ljekarnike u cilju pojašnjenja terapije u odnosu na medicinske sestre (96). Istraživanje Reedera i Mutnicka pokazalo je da farmaceuti identificiraju značajno veći broj lijekova koje pacijent uzima te su dokumentirali veći broj alergija i statusa cijepljenja u usporedbi s liječnicima (97). Prema istraživanju Mergenhagena i suradnika, farmaceuti su zabilježili statistički značajno veći broj promjena u terapiji nego liječnici (3,6 vs. 0,8) (98). Prema tome, istraživanja su pokazala kako su farmaceuti bili najbolji u izradi medikacijske povijesti i imali najpotpunije podatke u usporedbi s ostalim zdravstvenim radnicima, prije svega zbog svog znanja o lijekovima te su, prema zaključcima većine istraživanja, najprimjereniji za izvođenje ovog postupka (97-99). Zbog specifičnog znanja i stručnosti iz područja farmacije, farmakoterapije i farmakologije, klinički farmaceut ima mogućnosti davanja prijedloga zdravstvenom osoblju o mogućim izmjenama u terapiji pacijenta (100, 101). Sve važnija uloga se nameće kliničkom farmaceutu i u transferu pacijenta između različitih razina zdravstvene zaštite (102, 87). Prema preglednom radu Muellera i suradnika, uključivanje farmaceuta u visokom stupnju u sve procese usklađivanja farmakoterapije je potrebno kako bi se osigurali najbolji ishodi liječenja

kod transfera skrbi (93). Istraživanje Ensing i suradnika također naglašava kako je potrebna što veća prisutnost farmaceuta u svim fazama zdravstvene zaštite (103).

S duljinom boravka u bolnici povećava se broj propisanih lijekova, što čini farmakoterapiju kompleksnijom i rizičnijom za sigurnost bolesnika (104). Utvrđivanje farmakoterapijskih problema kod prijema važno je i za daljnju optimizaciju farmakoterapije u bolnici, kada se u terapiju uvode novi lijekovi.

BPMH je koristan instrument za utvrđivanje nenamjernih odstupanja u farmakoterapiji (izostavljanje, dodavanje ili zamjena lijeka, pogreške u dozi, intervalu doziranja i načinu primjene lijeka) (105, 106). Trebali bismo nastojati proširiti upotrebu BPMH-a za otkrivanje šireg spektra farmakoterapijskih problema (politerapija, PNL-ovi, interakcije lijekova, rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju) kako bismo povećali sigurnost pacijenata.

2. Cilj istraživanja

Transfer skrbi kritična je točka za nastanak neželjenih štetnih događaja, posebice u starijih osoba. Politerapija, PNL-ovi, interakcije lijekova i rizični lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju predstavljaju vrlo važne probleme i izazove u farmakoterapiji starijih osoba. Važno je utvrditi farmakoterapijske probleme primjenom BPMH već kod prijema u bolnicu. Dobiveni podaci ukazat će na mogućnosti optimizacije terapije kod prijema u bolnicu s ciljem proširenja uporabe i primjene BPMH te povećanja sigurnosti pacijenta.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i vrstu politerapije, PNL-ova, potencijalno klinički značajnih interakcije lijekova i rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju primjenom BPMH u bolesnika zaprimljenih na zavodima Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu.

Također, cilj je bio utvrditi povezanost između politerapije, PNL-ova, potencijalno klinički značajnih interakcije lijekova i rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju. Nadalje, cilj je bio utvrditi povezanost pojedinih farmakoterapijskih problema s određenim značajkama pacijenata.

3. Ispitanici i metode

3.1 Dizajn istraživanja

Provedeno je prospektivno opservacijsko istraživanje u Kliničkoj bolnici Dubrava na Klinici za unutarnje bolesti.

Mjesto i vrijeme provođenja

Klinička bolnica Dubrava je nastavna ustanova tercijarne zdravstvene zaštite kapaciteta 600 kreveta čija hitna služba pruža zdravstvenu zaštitu populaciji od oko 350.000 stanovnika. Klinika za unutarnje bolesti sastoji se od osam zavoda: Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Zavod za endokrinologiju, dijabetes, bolesti metabolizma i kliničku farmakologiju, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Zavod za pulmologiju, Zavod za hematologiju, Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju i jedinice intenzivne njege, Zavod za hitnu i intenzivnu medicinu. Istraživanje je provedeno u razdoblju od prosinca 2018. do ožujka 2020.

3.2 Ispitanici

U istraživanju su sudjelovali pacijenti u dobi od 65 ili više zaprimljeni u Kliniku za unutarnje bolesti. Od pacijenata koji su zadovoljili kriterije za uključivanje i/ili od članova obitelji/skrbnika zatražen je informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

3.2.1 Kriteriji uključivanja

U istraživanje su uključeni ispitanici koji su ispunili sljedeće kriterije:

1. Pacijent dobi ≥ 65 godina zaprimljeni u Kliniku za unutarnje bolesti, Kliničke bolnice Dubrava

3.2.2 Kriteriji isključivanja

Bolesnici nisu bili uključeni u istraživanje:

1. Pacijenti kod kojih nije moguće dobiti najbolju moguću medikacijsku povijest zato što ili njihovo kliničko stanje ne dozvoljava dobivanje medikacijske povijesti ili takve podatke ne mogu dati niti članovi obitelji i/ili skrbnici

3.3 Opis i tijek istraživanja

Bolnički klinički farmaceut izradio je BPMH za svakog pacijenta unutar 24 sata od prijema. Standardizirani proces uzimanja BPMH proveden je u skladu s Protokolom za usklađivanje primjene lijekova i Vodičem za njegovu provedbu (107). Klinički farmaceut u razgovoru s pacijentom uzeo je detaljnu farmakoterapijsku anamnezu. BPMH uključuje naziv lijeka, dozu, učestalost i put lijeka. Osim lijekova na recept, uključuje i lijekove bez recepta (OTC, engl. *over-the-counter*), vitamine, biljne pripravke, dodatke prehrani i cjepiva. Farmakoterapijska anamneza upotpunjena je informacijama o demografskim i kliničkim podacima. Svi dostupni izvori informacija korišteni za dobivanje BPMH su zabilježeni, na primjer, prethodna bolnička dokumentacija, otpusna pisma, laboratorijski podaci, pregled spremnika lijekova, pregled pacijentovog popisa lijekova, razgovor sa skrbnikom, komunikacija s javnim ljekarnikom i liječnikom obiteljske medicine

3.4 Prikupljanje podataka

Za svakog bolesnika prikupili su se sljedeći podaci (koji su se ispunjavali na obrascima za BPMH): spol ispitanika, životna dob u godinama, tjelesna težina, socijalni status, stupanj

obrazovanja, dijagnoza zbog koje je bolesnik primljen u bolnicu, ostale dijagnoze (komorbiditeti), podaci o broju prethodnih hospitalizacija u razdoblju jedne godine prije prijema u bolnicu, broj, vrsta, doza i put primjene lijekova koje je bolesnik uzimao prije dolaska u bolnicu, uključujući i sve bezreceptne lijekove, biljne preparate i dodatke prehrani, poznate alergije, podaci o konzumaciji cigareta, alkohola i droga.

3.5 Ishodi

Obradom prikupljenih podataka dobivene su informacije o učestalosti i vrsti politerapije, PNL-ova, interakcija lijekova, rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju.

3.5.1 Analiza politerapije

Lijekovi u BPMH-u navedeni su prema anatomsko-terapijsko-kemijskom (ATK) klasifikacijskom sustavu. Primjena lijekova podijeljena je u sljedeće kategorije: primjena manjeg broja lijekova (<5 lijekova), politerapija (5-9 lijekova) i pretjerana politerapija (≥ 10 lijekova) (23).

3.5.2 Analiza potencijalno neprikladnih lijekova

Primjenom BPMH utvrđeni su PNL-ovi prema EU(7)-PIM listi. Lista EU(7)-PIM posebno je dizajniran alat za europske zemlje na temelju različitih nacionalnih kriterija za utvrđivanje PNL-ova (njemačka PRISCUS lista, PNL lista iz SAD-a, Francuske i Kanade), a objavljena je 2015. godine. EU(7)-PIM lista sadrži 282 kemijske tvari iz 34 terapijske skupine (49).

3.5.3 Analiza interakcija lijekova

Analiza interakcija lijekova obuhvatila je propisane lijekove i bezreceptne lijekove u BPMH. Za obradu interakcija korišten je program Lexicomp® Lexi-Interact™ Online (Lexi-Comp, Inc., Hudson, SAD) koji kategorizira potencijalne interakcije lijekova prema kliničkom značaju u pet kategorija (A, B, C, D i X) (71). Kategorije C, D i X, koje se definiraju kao "potreban je pojačan nadzor", "razmotriti intervenciju u terapiji" i "kontraindicirana primjena" smatraju se klinički značajnim te će samo one biti uključene u analizu.

3.5.4 Analiza rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju

Podaci o bubrežnoj funkciji dokumentirani su prilikom prijema u bolnicu. KDIGO klasifikacija oštećenja bubrežne funkcije uključuje kategorije G1 - G5 na temelju vrijednosti eGFR: stadij G1 (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²), stadij G2 (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), G3a (eGFR 45 -59 ml/min/1,73 m²), G3b (eGFR 30-44 ml/min/1,73 m²), G4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) i G5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) (76). Vrijednost eGFR izračunata je korištenjem jednadžbe CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). CKD-EPI jednadžba je preporučena jednadžba za rutinsko izvještavanje eGFR prema važećim nefrološkim smjernicama (76). Analiza rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju provedena je u pacijenata s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (stadiji G3a, G3b, G4 i G5). Rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju uključuju lijekove koji zahtijevaju prilagodbu doze i lijekove kod kojih je kontraindicirana primjena s obzirom na oštećenje bubrežne funkcije. Neprikladno propisani rizični lijekovi odnose se na lijekove s neprilagođenom dozom i kontraindikacijom s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju. Za analizu rizičnih lijekova (prilagodba doze i kontraindicirana primjena s obzirom na oštećenje bubrežne funkcije) koristit će se sažeteci opisa svojstava lijeka (HALMED). U

analizi rizičnih lijekova, kombinacije lijekova s fiksnom dozom promatrat će se kao jedan lijek s popratnom ATK šifrom.

3.6 Statistička analiza podataka

Sve statističke analize provedene su korištenjem statističkog programa R Core Team (R 4.2.0, Beč, Austrija, 2022) (108). Standardna deskriptivna statistika korištena je za opisivanje demografskih i kliničkih podataka ispitivane populacije, politerapije, broja i vrsta identificiranih PNL-ova, interakcija lijekova i rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju. Medijan i interkvartilni raspon korišteni su za kontinuirane varijable kao mjere središnjice i rasapa. Kategorički podatci su prikazani pomoću udjela ili postotaka. Za utvrđivanje povezanosti između kriterijskih varijabli, izračunat je Spearmanov koeficijent korelacije pomoću funkcije „rcorr“ unutar paketa Hmisc za R 4.2.0. (R Core Team, 2022.) (109). Treba napomenuti da je zbog kolinearnosti unutar politerapije ova varijabla kodirana u tri klase – Ne/Politerapija/Pretjerana politerapija. Logistička regresijska analiza korištena je za ispitivanje kombiniranih učinaka prediktorskih varijabli na odabrane kriterije. Analize su provedene s „glm“ funkcijom unutar R 4.2.0. (R Core Team, 2022.). Nagelkerkeov i Coxov i Snellov pseudo R² izračunat je pomoću paketa DescTools (110). Razina značajnosti za statističke testove, p vrijednost, postavljena je na $p < 0,05$. Analizu podataka je proveo statističar.

4. Rezultati

4.1 Demografski i klinički podaci o ispitanicima

U istraživanje je uključeno 383 ispitanika starije životne dobi zaprimljenih na Kliniku za unutarnje bolesti, Kliničke bolnice Dubrava. Demografski i klinički podaci o ispitanicima prikazani su u tablici 2. Od ukupnog broja ispitanika, njih 52% su bile žene. Medijan dobi iznosio je 76 (70-80) godina. Prema KDIGO klasifikaciji pacijenti su raspodijeljeni u sljedeće kategorije: 44 bolesnika (11,5%) imalo je normalnu bubrežnu funkciju (G1), 172 bolesnika (44,9%) imalo je blago oštećenje bubrega (G2), 68 bolesnika (17,8%) imalo je blago do umjereno oštećenje bubrega (G3a), 44 bolesnika (11,5%) imalo je umjereno do teško oštećenje bubrega (G3b), 30 bolesnika (7,8%) imalo je teško oštećenje bubrega (G4), 25 bolesnika (6,5%) imalo je zatajenje bubrega (G5). Ukupno 43,6% bolesnika imalo je eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (KDIGO stadiji 3a, 3b, 4 i 5).

Tablica 2. Demografska i klinička obilježja ispitanika

Obilježje	Uzorak (N=383)
Dob, godine, medijan (IQR)	76 (70-80)
Spol Žene, n(%)	199 (52)
Tjelesna težina, kg, medijan (IQR)	79 (70-88)
Tjelesna visina, cm, medijan (IQR)	168 (163-175)
Kreatinin u serumu ($\mu\text{mol/L}$), medijan (IQR)	87 (68-125)
CKD-EPI (ml/min/1.73 m^2)	64,4 (43,7 -81,9)
eGFR stadij (KDIGO klasifikacija), n(%)	
G1 Normalna ili visoka	44 (11,5)
G2 Blago snižena	172 (44,9)
G3a Blago do umjereno snižena	68 (17,8)
G3b Umjereno do izrazito snižena	44 (11,5)
G4 Izrazito snižena	30 (7,8)
G5 Zatajenje bubrega	25 (6,5)
Boravište, n (%)	
Živi sam	71 (18,5)
Živi s obitelji/skrbnikom	302 (78,9)
Dom za starije i nemoćne	10 (2,6)
Prijem u bolnicu, n(%)	
hitni	343 (89,6)
naručeni	40 (10,4)
Prethodna hospitalizacija	126 (32,9)
Broj dijagnoza, medijan (IQR)	9 (6-12)
Broj propisanih lijekova (BPMH), medijan (IQR)	8 (5-11)
Propisani lijekovi (BPMH), broj pacijenata (%)	
Primjena manjeg broja lijekova (<5 lijekova)	70 (18,3)
Politerapija (5-9 lijekova)	191 (49,9)
Pretjerana politerapija (≥ 10 lijekova)	122 (31,9)

Kratice: IQR, interkvartilni raspon; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; BPMH, Best possible medication history

Lijekovi koje su koristili pacijenti prije prijema u bolnicu (iz BPMH) navedeni su po skupinama ATK klasifikacije u tablici 3. Najčešće korištene skupine ATK klasifikacije lijekova su bile skupina C (kardiovaskularni sustav), A (probavni sustav i metabolizam), N (živčani sustav), B (krv i krvotvorni organi) i R (sustav dišnih organa). Najčešće propisani lijekovi bili su ACEI (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima), selektivni beta

blokatori, derivati dihidropiridina, statini i inhibitori protonske pumpe (IPP). Ukupno je zabilježeno 98 bezreceptnih lijekova i 88 dodatka prehrani.

Tablica 3. Najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova

Najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova (BPMH)	N (%)
C Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	1317 (42,3)
C09AA ACE inhibitori	195 (6,3)
C07AB Blokatori beta receptora, selektivni	181 (5,8)
C08CA Derivati dihidropiridina	167 (5,4)
C10AA Inhibitori HMG CoA reduktaze (statini)	157 (5)
C03CA Diuretici visokog praga, sulfonamidi, čisti	153 (4,9)
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	595 (19,1)
A02BC Inhibitori protonske pumpe	154 (4,9)
A12BA Kalij	89 (2,9)
A10BA Bigvanidi	84 (2,7)
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	319 (10,3)
N05BA Benzodiazepini	123 (4)
B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvovorne organe	252 (8,1)
B01AC Inhibitori agregacije trombocita	143 (4,6)
R Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	182 (5,8)
M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	159 (5,1)

Kratice: ATK, Anatomska terapijska kemijska klasifikacija lijekova; BPMH, Best possible medication history; ACE inhibitori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; HMG-CoA, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A

4.2 Politerapija

U tablici 2 prikazana je učestalost politerapije utvrđena primjenom BPMH. Kod 49,9% pacijenata utvrđena je politerapija, a 31,8% pacijenata koristilo je 10 ili više lijekova.

4.3 Potencijalno neprikladni lijekovi

PNL-ovi na temelju EU(7)-PIM kriterija utvrđeni su kod 80,7% (n=309) sudionika. Ukupno je utvrđeno 689 PNL-ova s 56 različitih lijekova. Prosječan broj PNL-ova po pacijentu bio je 1,8. Najčešći PNL-ovi bili su pantoprazol, diazepam, tramadol i moksonidin (Tablica 4).

Tablica 4. Najčešći PNL-ovi utvrđeni prema EU(7)-PIM listi primjenom BPMH

ATK	EU(7)-PIM	N=689	%
A02BC02	pantoprazol	121	17,6
N05BA01	diazepam	75	10,9
N02AX02	tramadol	59	8,6
C02AC05	moksonidin	49	7,1
A02BA02	ranitidin	35	5,1
C02CA06	urapidil	27	3,9
C01EB15	trimetazidin	26	3,8
M01AE03	ketoprofen	24	3,5
A02BC05	esomeprazol	22	3,2
N05BA12	alprazolam	20	2,9
M01AB05	diklofenak	18	2,6
B01AF01	rivaroksaban	16	2,3
C01AA08	metildigoksin	16	2,3
A10BH02	vildagliptin	15	2,2
C01BD01	amiodaron	12	1,7
N05BA06	lorazepam	11	1,6

Kratice: ATK, Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova; PNL, potencijalno neprikladni lijek

4.4 Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova

U tablici 5 prikazana je učestalost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova. Primjenom BPMH ukupno je utvrđeno 2629 potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova; njih 2270 (86,3%) zahtijevalo je praćenje bolesnika, dok su 323 (12,3%) interakcije

zahtijevale specifičnu prilagodbu terapije, a 36 (1,4%) je trebalo izbjegavati. Ukupno je 90,6 % pacijenata imalo barem jednu potencijalno klinički značajnu interakciju; 87,5% imalo je najmanje jednu C interakciju, 46,7% imalo je najmanje jednu D interakciju i 8,1% pacijenata imalo je najmanje jednu X interakciju. Prosječan broj potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova bio je 6,9 po pacijentu.

Tablica 5. Učestalost potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova utvrđenih primjenom BPMH

	Ukupno interakcije lijekova	Klasifikacija interakcija lijekova		
		C	D	X
Prosječan broj interakcija po pacijentu	6,9 (0-37)	5,9 (0-35)	0,84 (0-7)	0,1 (0-4)
Ukupno	2629	2270	323	36
Broj (%) pacijenata s ≥ 1 interakcija	347 (90,6)	335 (87,5)	179 (46,7)	31 (8,1)

Najčešće potencijalno klinički značajne interakcije lijekova utvrđene primjenom BPMH prikazane su u tablici 6. Lijekovi s antihipertenzivnim učinkom bili su najčešće uključeni u utvrđene klinički značajne interakcije.

Tablica 6. Najčešće potencijalno klinički značajne interakcije lijekova (BPMH)

Interakcija lijekova		Broj	Sažetak
X interakcije (s ≥ 2 slučaja)			
ipratropij	umeklidinij	3	Rizik od sinergističkih/pretjeranih antikolinergičnih učinaka
ipratropij	glikopironij	3	Rizik od sinergističkih/pretjeranih antikolinergičnih učinaka
ipratropij	tiotropij	2	Rizik od sinergističkih/pretjeranih antikolinergičnih učinaka
ipratropij	loratadin	2	Rizik od sinergističkih/pretjeranih antikolinergičnih učinaka
tamsulozin	urapidil	2	Sinergistički farmakološki učinci (npr. hipotenzija, sinkopa)
doksazosin	tamsulozin	2	Alfa-1 blokatori mogu pojačati hipotenzivni učinak drugih alfa-1 blokatora
karvedilol	salbutamol	2	Blokatori beta receptora (neselektivni) mogu umanjiti bronhodilatatorni učinak beta2-agonista
D interakcije (top 5)			
furosemid	ibuprofen	18	NSAR mogu umanjiti diuretski učinak diuretika Henleove petlje. Diuretici Henleove petlje mogu pojačati nefrotoksični učinak NSAR-a.
moksonidin	bisoprolol	16	Alfa2-agonisti mogu pojačati AV-blokirajući učinak beta-blokatora. Beta-blokatori mogu pojačati povratni („rebound“) učinak na krvni tlak alfa2-agonista. Ovaj učinak se može pojaviti kod naglog prekidanja liječenja alfa2-agonistom.
diazepam	tramadol	14	Povišeni rizik od depresije SŽS
ketoprofen	furosemid	13	NSAR mogu umanjiti diuretski učinak diuretika Henleove petlje. Diuretici Henleove petlje mogu pojačati nefrotoksični učinak NSAR-a.
acetilsalicilna kiselina	ibuprofen	12	NSAR (neselektivni) mogu pojačati neželjeni/toksični učinak salicilata. S primjenom ove kombinacije lijekova može biti povezan i povišeni rizik od krvarenja. NSAR (neselektivni) mogu umanjiti kardioprotektivni učinak salicilata. Salicilati mogu smanjiti serumsku koncentraciju NSAR (neselektivni).
C interakcije			
indapamid	perindopril	53	Indapamid može pojačati nefrotoksični i hipotenzivni učinak ACEI.

Kratice: NSAR, nesteroidni protuupalni lijekovi; AV, atrioventrikularni; SŽS, središnji živčani sustav; ACEI, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

4.5 Rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju

Ukupno 279 rizičnih lijekova utvrđeno je primjenom BPMH u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Od ukupnog broja rizičnih lijekova, njih 183 je zahtijevalo prilagodbu doze, dok je 96 lijekova bilo kontraindicirano s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Kod 47% (n=86) lijekova koji su zahtijevali prilagodbu doze bila je prilagođena doza s obzirom na bubrežnu funkciju bolesnika, dok više od polovice lijekova (53%, n=97)

nije imalo prilagođenu dozu. Kod 64,7% pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom utvrđen je jedan ili više neprikladno propisanih rizičnih lijekova (neprilagođena doza i kontraindicirani lijekovi); 32,3% bolesnika imalo je jedan ili više kontraindiciranih lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju; 47,9% bolesnika imalo je neprilagođenu dozu lijeka, a 41,3% bolesnika imalo je prilagođenu dozu lijeka. U tablici 7 prikazani su najčešći rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju utvrđeni primjenom BPMH. Najzastupljeniji rizični lijekovi bili su: perindopril (posebno i u fiksnim kombinacijama), moksonidin, metformin, ramipril.

Tablica 7. Rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju utvrđeni primjenom BPMH (s < 3 slučaja nisu prikazani)

ATK	Lijek	Uk.	Neprilagođena doza	Prilagođena doza	Kontraindicirana primjena
C02AC05	moksonidin	30	20	10	0
A10BA02	metformin	29	7	16	6
C09AA05	ramipril	17	2	15	0
B01AC06	acetilsalicilna kiselina	15	0	0	15
C01EB15	trimetazidin	15	9	3	3
C08CA13	lerkanidipin	12	3	0	9
C09BA04	perindopril/indapamid	12	8	1	3
C09BX01	perindopril/indapamid/ amlodipin	12	0	0	12
C01AA08	metildigoksin	9	7	2	0
C10AA07	rosuvastatin	9	0	5	4
C03DA04	eplerenon	8	3	1	4
A02BA02	ranitidin	8	3	5	0
C09BA05	ramipril/HTZ	8	2	6	0
M01AE01	ibuprofen	7	0	0	7
C09BB04	perindopril/amlodipin	7	6	0	1
C03BA11	indapamid	5	0	0	5
M01AE03	ketoprofen	5	0	0	5
C09AA04	perindopril	5	5	0	0
C09DA03	valsartan/HTZ	5	0	0	5
M04AA01	alopurinol	4	0	4	0
A10BD08	metformin/vildagliptin	4	2	2	0
C09AA03	lizinopril	3	1	2	0
C09BA03	lizinopril/ HTZ	3	2	0	1
C09BX02	perindopril/bisoprolol	3	2	1	0
A10BH02	vildagliptin	3	0	3	0

Kratice: ATK, Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova; HTZ, hidroklorotiazid

4.6 Korelacije između politerapije, potencijalno neprikladnih lijekova, potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i neprikladno propisanih rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju

Analiza je pokazala pozitivnu korelaciju između politerapije i PNL-ova, potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i neprikladno propisanih rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju. Nadalje, pokazana je pozitivna korelacija između PNL-ova i potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova, te između potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i neprikladno propisanih rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju (Tablica 8).

Tablica 8. Korelacije između politerapije, PNL-ova, potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju (N=383; N_{RRD}=167)

Br	Varijabla	PNL-ovi	Interakcije lijekova	Neprikladno propisani rizični lijekovi
1	PNL	-		
2	Interakcije lijekova	0,114*	-	
3	Neprikladno propisani rizični lijekovi	0,137	0,159*	-
4	Politerapija	0,372***	0,423***	0,261***

*p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Kratice: PNL, potencijalno neprikladni lijek

4.7 Povezanost između određenih značajki pacijenata i politerapije

Povezanost između određenih značajki pacijenata i politerapije opisana je u tablici 9. Rezultati su pokazali da nije bilo značajnih prediktora politerapije (5-9 lijekova). Bolesnici s ozbiljnijim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije, većim brojem dijagnoza i nedavnom hospitalizacijom bili su izloženi većem riziku od pretjerane politerapije. Povezanost pretjerane politerapije i ostalih varijabli nije se pokazala statistički značajnom

Tablica 9. Povezanost između određenih značajki pacijenata i politerapije (referentna vrijednost: < 5 lijekova) (omjer izgleda i interval pouzdanosti)

Prediktor	Politerapija (5-9 lijekova; N=261)	Pretjerana politerapija (>10 lijekova; N=198)	Ukupno politerapija (>4 lijeka; N=383)
(Intercept)	25,44[0,46-1407,99]	0,05[0-5]	6,53[0,15-291,95]
Ženski spol	1,47[0,83-2,59]	1,41[0,73-2,75]	1,34[0,78-2,3]
Dob	0,97[0,93-1,01]	1[0,95-1,05]	0,98[0,94-1,02]
BMI	0,98[0,92-1,04]	1,02[0,95-1,09]	0,99[0,94-1,05]
Stupanj oštećenja bubrežne f.	1,19[0,92-1,53]	1,41[1,08-1,85]*	1,27[1-1,61]
Elektivni prijem	1,62[0,51-5,13]	2,52[0,72-8,76]	1,93[0,64-5,79]
Broj dijagnoza	0,99[0,92-1,07]	1,12[1,02-1,22]*	1,03[0,96-1,11]
Nedavna hospitalizacija	1,51[0,76-2,99]	3,08[1,46-6,49]**	1,96[1,02-3,75]*
Živi (ref. sam)			
s obitelji/skrbnikom	1.1[0,55-2,22]	1,46[0,62-3,45]	1,23[0,63-2,4]
dom za starije	0.92[0,08-11,27]	5,16[0,51-52,7]	2,12[0,24-18,76]
Cox & Snell R ²	0,028	0,184	0,042
Nagelkerke R ²	0,040	0,252	0,069

*p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Kratice: BMI, engl. *Body Mass Index* – Indeks tjelesne mase

4.8 Povezanost između određenih značajki pacijenata i potencijalno neprikladnih lijekova

Povezanost između određenih značajki pacijenata i PNL-ova opisana je u tablici 10. Broj propisanih lijekova značajan je čimbenik rizika za PNL-ove i interakcije lijekova. Pacijenti koji su bili nedavno hospitalizirani izloženi su većem riziku od uporabe PNL-ova. Povezanost PNL-ova i ostalih varijabli nije se pokazala statistički značajnom. Treba napomenuti da boravak u domu za starije ima izuzetno visok omjer izgleda (engl. *odds ratio*) iako nije bio statistički značajan, što je posljedica malog broja ispitanika.

Tablica 10. Povezanost između određenih značajki pacijenata i PNL-ova (omjer izgleda i interval pouzdanosti)

Prediktor	PNL-ovi
(Intercept)	0,28[0,01-14,91]
Ženski spol	1,02[0,57-1,83]
Dob	1[0,96-1,05]
BMI	1[0,94-1,06]
Stupanj oštećenja bubrežne f.	0,87[0,69-1,11]
Elektivni prijem	0,54[0,19-1,52]
Broj dijagnoza	1,01[0,93-1,09]
Nedavna hospitalizacija	2,4[1,14-5,05]*
Živi (ref. sam)	
s obitelji/skrbnikom	1,32[0,66-2,65]
dom za starije	1477386,12[0-Inf]
Broj propisanih lijekova	1,46[1,3-1,64]***
Cox & Snell R ²	0,186
Nagelkerke R ²	0,298

*p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Kratice: BMI, engl. *Body Mass Index* – Indeks tjelesne mase; PNL, potencijalno neprikladan lijek

4.9 Povezanost između određenih značajki pacijenata i potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova

Povezanost između određenih značajki pacijenata i potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova opisana je u tablici 11. Broj propisanih lijekova značajan je čimbenik rizika za interakcije lijekova. Žene imaju veći rizik za D interakcije i manji rizik za X interakcije od muškaraca. Bolesnici s ozbiljnijim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije imaju manji rizik od X interakcija. Povezanost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i ostalih varijabli nije se pokazala statistički značajnom.

Tablica 11. Povezanost između određenih značajki pacijenata i potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova (omjer izgleda i interval pouzdanosti)

Prediktor	Ukupno interakcije	D interakcije	X interakcije
(Intercept)	0,77[0-197,43]	0,29[0,01-8,28]	1,58[0-809,41]
Ženski spol	1,04[0,44-2,46]	2,38[1,49-3,8]***	0,29[0,12-0,73]**
Dob	0,97[0,91-1,03]	0,98[0,95-1,02]	0,95[0,88-1,01]
BMI	1[0,92-1,1]	0,99[0,95-1,04]	0,95[0,87-1,05]
Stupanj oštećenja bubrežne f.	1,04[0,71-1,52]	1,02[0,85-1,22]	0,71[0,51-0,99]*
Elektivni prijem	2,12[0,23-19,82]	0,97[0,44-2,12]	1,44[0,42-4,92]
Broj dijagnoza	1[0,89-1,12]	1,01[0,95-1,08]	1,07[0,97-1,19]
Nedavna hospitalizacija	0,39[0,14-1,05]	0,76[0,45-1,27]	0,46[0,18-1,17]
Živi (ref. sam)			
s obitelji/skrbnikom	1,02[0,38-2,74]	0,67[0,36-1,24]	1,06[0,27-4,09]
dom za starije	671388,78[0-Inf]	0,51[0,11-2,36]	1,54[0,17-13,96]
Broj propisanih lijekova	2,34[1,78-3,09]***	1,35[1,25-1,47]***	1,42[1,24-1,63]***
Cox & Snell R ²	0,215	0,213	0,126
Nagelkerke R ²	0,464	0,285	0,293

*p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Kratice: BMI, engl. *Body Mass Index* – Indeks tjelesne mase

4.10 Povezanost između određenih značajki pacijenata i neprikladno propisanih rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju

Povezanost između određenih značajki pacijenata i neprikladno propisanih rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju opisana je u tablici 12. Broj propisanih lijekova značajan je čimbenik rizika za neprikladno propisane rizične lijekove. Pacijenti s ozbiljnijim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije bili su izloženi većem riziku od neprikladno propisanih rizičnih lijekova. Još jedan prediktor za pojavu rizičnih lijekova bio je ženski spol. Povezanost neprikladno propisanih rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju i ostalih varijabli nije se pokazala statistički značajnom.

Tablica 12. Povezanost između određenih značajki pacijenata i rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju (omjer izgleda i interval pouzdanosti) (N=167)

Prediktor	Neprikladno propisani rizični lijekovi
(Intercept)	0,04[0-13,47]
Ženski spol	2,32[1,07-5]*
Dob	1[0,94-1,06]
BMI	0,95[0,88-1,02]
Stupanj oštećenja bubrežne f.	2,38[1,55-3,67]***
Elektivni prijem	0,54[0,15-1,99]
Broj dijagnoza	1,03[0,93-1,13]
Nedavna hospitalizacija	1,05[0,47-2,35]
Živi (ref. sam)	
s obitelji/skrbnikom	1,03[0,38-2,77]
dom za starije	0,08[0-1,49]
Broj propisanih lijekova	1,2[1,06-1,35]**
Cox & Snell R ²	0,238
Nagelkerke R ²	0,327

*p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Kratice: BMI, engl. *Body Mass Index* – Indeks tjelesne mase

5. Diskusija

Transfer skrbi osjetljiv je proces koji povećava rizik od neželjenih štetnih događaja, osobito kod starijih osoba. U našem je istraživanju klinički farmaceut, koristeći više izvora informacija, uzeo BPMH i proveo njezinu evaluaciju za 383 bolesnika kod prijema u bolnicu. Naše je istraživanje pokazalo vrlo visoku učestalost politerapije, PNL-ova, potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i neprikladno propisanih rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju. Ovo je prvo istraživanje koje je istražilo učestalost i vrstu politerapije, PNL-ova, potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i neprikladno propisanih rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju primjenom BPMH, te utvrdilo moguću povezanost između pojedinih farmakoterapijskih problema i njihovu povezanost s određenim značajkama bolesnika starije životne dobi kod prijema u bolnicu.

5.1 Politerapija

U ispitivanom uzorku utvrđena je visoka učestalost politerapije. U nedavno objavljenom preglednom radu Khezriana i sur. pokazano je da se prevalencija politerapije kreće u rasponu od 10% do 90% (24). Politerapija je jedan od najznačajnijih javnozdravstvenih izazova kod starijih osoba. Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća prisutan je značajan porast incidencije politerapije s obzirom na porast broja osoba starije životne dobi koje često istovremeno boluju od nekoliko kroničnih bolesti (26, 111). U ovom istraživanju utvrđen je veći broj lijekova u BPMH u odnosu na istraživanje koje smo proveli 2016. u općoj populaciji (8 vs. 6) (105). Provedena regresijska analiza pokazala je povezanost pretjerane politerapije s brojem dijagnoza uz stupanj oštećenja bubrežne funkcije i nedavnu hospitalizaciju. U našem istraživanju utvrđene su i pozitivne korelacije između politerapije i utvrđenih farmakoterapijskih problema: PNL-ovi, potencijalno klinički značajne interakcije lijekova i neprikladno propisani rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju. U provedenim korelacijama politerapija je imala najveće vrijednosti Spearmanovog koeficijenta.

5.2 Potencijalno neprikladni lijekovi

BPMH je vrijedan izvor informacija za depreskripciju lijekova. Jedni od važnih instrumenata za depreskripciju su kriteriji za provjeru moguće neprikladnosti propisane terapije. Postoje različiti kriteriji za procjenu PNL-ova. U ovom istraživanju primjenjena je EU(7)-PIM lista. EU(7)-PIM lista predstavlja najnoviji i najpotpuniji alat za procjenu propisivanja PNL-ova u Europi. Posebno je osmišljen kako bi najprikladnije pokrio europsko tržište lijekova u usporedbi s ostalim postojećim kriterijima (49). U našem istraživanju prevalencija PNL-ova iznosila je 80%, što je više od utvrđene prevalencije u drugim europskim studijama u izvanbolničkom okruženju koje su također koristile EU(7)-PIM listu kao alat za utvrđivanje PNL-ova (41, 112). Nedavno objavljeno istraživanje koje je uključilo hospitalizirane starije pacijente na odjelu interne medicine u Portugalu utvrdilo je sličnu prevalenciju EU(7)-PIM-a (79,7%) kao u našem istraživanju (104). Naša regresijska analiza pokazala je da je primjena većeg broja lijekova najjači prediktor za pojavu PNL-ova, što je u skladu s istraživanjem Guillota i sur. (113). Naši su rezultati pokazali da je nedavna hospitalizacija također faktor rizika za primjenu PNL-ova.

Najčešće utvrđeni EU(7)-PIM bio je pantoprazol, glavni predstavnik skupine IPP-ova (40%). Istraživanje Guillota i drugih, objavljeno 2020., također je utvrdilo IPP-ove kao najčešće PNL-ove (113). IPP-ovi se propisuju u indikacijama: refluksni ezofagitis, eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ulkus na želucu i dvanaesniku, Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja. Primjenjuju se i kao gastroprotekcija kod primjene NSAID lijekova, antikogulantnih lijekova i kortikosteroida. Također, koriste se u profilaksi ulkusa kod primjene acetilsalicilne kiseline u niskim dozama u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti. U posljednjem desetljeću svjedoci smo gotovo kontinuiranog rasta njihove upotrebe (114). Pregledom potrošnje lijekova u Hrvatskoj u

razdoblju od 2016. – 2020. godine, vidljiv je stalan trend povećanja potrošnje lijekova iz skupine IPP-ova (od 11,8 % godišnje izraženo u DDD/TSD) pri čemu se potrošnja pantoprazola u navedenom razdoblju povećala za čak 55% (21). Uz povećanu potrošnju svjedočimo i prolongiranoj upotrebi IPP-ova, ponekad doživotnoj, što povećava vjerojatnost od nastanka neželjenih štetnih događaja. Prema EU(7)-PIM listi primjena IPP-ova dulja od 8 tjedana smatra se neprikladnom u starijih osoba te je povezana s povećanim rizikom od infekcije *Clostridium difficile* (*C. difficile*) i prijelomom kuka (49). Potencijalno štetni učinci ove skupine lijekova povezani s produljenom primjenom dobivaju sve veću pozornost. Neke opisane posljedice dugoročne primjene IPP-ova su miopatija uzrokovana hipomagnezijemijom, respiratorne infekcije, tubulointersticijalni nefritis, *C. difficile* kolitis, deficit vitamina B12 i željeza, polipi želuca, prijelomi povezani s osteoporozom (115, 116). Dodatno, smatra se da stariji bolesnici s KBB-om imaju veći rizik za negativan učinak IPP-ova (85). Istraživanje koje je uključilo 2,6 milijuna ispitanika pokazalo je da je uporaba IPP-ova povezana sa značajno povećanim rizikom od razvoja KBB-a (117). Nadalje, IPP-ovi su istaknuti kao jedan od tri specifična cilja za optimizaciju farmakoterapije i depreskripciju u starijih osoba s KBB-om (85). Indikacija za upotrebu IPP-ova nije uvijek jasna. Indikaciju, dozu i trajanje terapije IPP-ovima treba redovito re-evaluirati, osobito u starijih osoba s oštećenjem bubrega (85).

Sljedeći najčešći PNL je bio diazepam. U kliničkoj praksi liječnici starijim pacijentima najčešće propisuju benzodiazepine za indikacije nesanice i anksioznosti. Benzodiazepini su često identificirani kao najčešće propisani PNL-ovi i u drugim studijama (41, 43, 51). Prema EU(7)-PIM kriterijima, benzodiazepini i hipnotici su lijekovi koje treba izbjegavati u starijih osoba zbog rizika od pada i prijeloma kuka, kognitivnih oštećenja i depresije (49).

Na trećem mjestu među PNL-ovima je bio diazepam. Tramadol se koristi kao analgetik u liječenju srednje jake do jake boli. Prema EU(7)-PIM kriterijima, primjenu tramadola u

starijih bolesnika treba revidirati i, ako je moguće, zamijeniti pristupačnijim lijekovima (49). U našem istraživanju, zabilježen je visoki udio dijagnoza bolesti krvožilnog sustava i neoplazma zbog čega je često puta bio uveden tramadol za liječenje boli.

Moksonidin također je naveden među najčešće propisanim PNL-ovima u našem istraživanju. Ovi lijekovi su među najčešćima i u istraživanjima provedenim u Litvi i Švedskoj (41, 50). Povlačenje moksonidina iz farmakoterapije zahtijeva poseban oprez zbog interakcije s beta blokatorima. Podaci o propisivanju moksonidina preporučuju ukidanje beta blokatora nekoliko dana prije povlačenja moksonidina kako bi se smanjio rizik od povratne hipertenzije. Također treba postupno ukidati agoniste alfa-2, smanjujući im dozu tijekom dva tjedna.

5.3 Potencijalno klinički značajne interakcije lijekova

Naše je istraživanje pokazalo visoku prevalenciju potencijalno klinički značajnih (C, D, X) interakcija lijekova utvrđenih primjenom BPMH (90,6%). Od klinički značajnih interakcija, D i X interakcije zahtijevaju promjenu terapije. Provedena logistička regresijska analiza pokazala je razlike u faktoru rizika za D i X interakcije u odnosu na spol. Žene imaju veći rizik za D interakcije, a manji rizik za X interakcije od muškaraca. U D interakcijama najčešće su zastupljeni lijekovi koji djeluju depresorno na SŽS te je primjena ovih lijekova češća kod žena (118). Manji rizik za X interakcije u žena može se objasniti činjenicom da su najčešći interaktanti u X interakcijama bili lijekovi indicirani za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB). Prema podacima Hrvatskoj zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), prevalencija KOPB-a je veća u muškaraca (119). Analiza je također pokazala manji rizik od X interakcija u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, što bi upućivalo na činjenicu da se ovi lijekovi propisuju s oprezom kod ove rizične skupine bolesnika.

Najčešće potencijalne posljedice utvrđenih X interakcija bile su pojačani antikolinergički učinak. Rizik od antikolinergičkih nuspojava posebno je visok u starijih bolesnika.

Antikolinergičke nuspojave uključuju konstipaciju, kognitivnu disfunkciju, delirij, dok produljena izloženost može uzrokovati demenciju, hospitalizaciju ili povećanu smrtnost (120). Najčešće identificirana klinički značajna interakcija bila je ona između perindopрила i indapamida koja je C stupnja kliničke značajnosti. Ova interakcija uz hipotenzivni učinak, ima i povećani rizik od nefrotoksičnosti. Ovaj rezultat je od posebne važnosti jer je više od 40% bolesnika imalo oštećenje bubrežne funkcije kod prijema ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Nedavno istraživanje provedeno u Hrvatskoj koje je uključilo 1211 pacijenata također je pokazalo da je ova interakcija najčešća u propisanoj farmakoterapiji (61). Navedena interakcija se odnosi na sve ACEI u kombinaciji s tiazidnim diureticima ili diureticima Henleove petlje. Rizik od akutnog oštećenja bubrega dodatno raste kada se u terapiju uvedu NSAR (121). NSAR su nefrotoksični lijekovi koji mogu inducirati niz abnormalnosti bubrežne funkcije i povećati rizik od progresije KBB-a (122). U našem istraživanju, NSAR su najčešće bili uključeni u D interakcije. Uzimanjem BPMH, utvrdili smo visoku prevalenciju NSAR kao OTC lijekova. BPMH je također ključni alat za utvrđivanje OTC lijekova koji se obično ne navode u medicinskoj dokumentaciji.

5.4 Neprikladno propisani rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju

U našem istraživanju samo je 11% sudionika imalo normalnu bubrežnu funkciju (KDIGO G1) zbog čega se nameće potreba za analizom rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju primjenom BPMH kod prijemu u bolnicu. Oslabljena bubrežna funkcija zahtijeva prilagodbu terapije za određene lijekove te povećava rizik od nuspojava lijekova (123). Naši rezultati su pokazali da je 64,7% starijih bolesnika sa stadijima bubrežnog oštećenja G3-G5 imalo neprikladno propisani rizični lijek. Utvrđena prevalencija je bila viša od prevalencije utvrđene u američkom istraživanju u kojem su sudjelovali stariji pacijenti s KBB (stadij 3-5),

ali je bila niža od prevalencije utvrđene u istraživanju provedenom u Francuskoj kod pacijenata u dobi od ≥ 75 godina s eGFR < 20 ml/min/1,73 m² (124, 125).

Ovo istraživanje usporedilo je propisivanje neprikladno propisanih rizičnih lijekova u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom s obzirom na spol. Regresijska analiza pokazala je da su žene bile izložene većem riziku od neprikladno propisanih rizičnih lijekova nego muškarci, te su izložene većem riziku od neželjenih štetnih događaja. Epidemiologija KBB razlikuje se s obzirom na spol; KBB se češće javlja u žena nego u muškaraca (126). Brže opadanje bubrežne funkcije kod muškaraca u usporedbi sa ženama i dulji životni vijek kod žena mogu djelomično objasniti razlike u epidemiologiji KBB-a s obzirom na spol (127). Drugi čimbenik rizika za neprikladno propisivanje rizičnih lijekova koji je utvrđen u ovom istraživanju bio je broj lijekova (124).

U ovom istraživanju ACEI su bili najčešće utvrđeni rizični lijekovi s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju. Neprikladno propisivanje ACEI-a u starijih bolesnika s oštećenjem bubrega utvrđeno je i u drugim istraživanjima (128, 129). ACEI su superiorniji od antagonista angiotenzinskih receptora i drugih antihipertenziva u smanjenju neželjenih događaja u nedijaliziranih bolesnika koji imaju KBB stadija 3-5 (130, 131). Međutim preduvjet je da se ACEI koriste na odgovarajući način. Na primjer, perindopril zahtijeva prilagodbu doze u slučaju oštećenja bubrega (2 mg ili 2 mg svaki drugi dan u slučaju teškog oštećenja bubrega) (132).

5.5 Ograničenja istraživanja

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Istraživanje je provedeno u jednoj bolnici, uključivalo je samo jednu kliniku i promatrana je samo jedna točka transfera skrbi. Daljnja istraživanja također bi trebala procijeniti opseg politerapije, PNL-ova, potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova i rizičnih lijekova s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju u

točki transfera skrbi koja se odnosi na otpust iz bolnice. Istraživanje nije uključilo kirurške pacijente koji zahtijevaju kompliciranije terapijsko liječenje te bi buduća istraživanja trebala proširiti fokus istraživanja.

Unatoč ograničenjima, rezultati našeg istraživanja pokazuju da je BPMH koristan alat za otkrivanje šireg spektra farmakoterapijskih problema. Visoka učestalost PNL-ova, interakcija lijekova, rizičnih lijekova ukazuje na potrebu njihovog ranog utvrđivanja. Utvrđivanje farmakoterapijskih problema kod prijema jedan je od ključnih koraka za optimizaciju terapije tijekom boravka u bolnici. Ako se farmakoterapijski problemi pravovremeno ne utvrde kod prijema, mogu generirati nove farmakoterapijske probleme tijekom hospitalizacije. Dodatno, posljedice politerapije, PNL-ova, interakcija lijekova, rizičnih lijekova mogu se pogrešno protumačiti kao novi simptomi ili dijagnoze i pokrenuti „propisivačku kaskadu“. Ulogu kliničkog farmaceuta treba osnažiti kod prijema te omogućiti ispravan prijenos informacija u transferu skrbi o farmakoterapiji. Također, optimizacija terapije i rješavanje farmakoterapijskih problema prilikom prijema u bolnicu može smanjiti rizik od pojave „propisivačke kaskade“, smanjiti troškove farmakoterapije i povećati sigurnost bolesnika.

U ovom istraživanju utvrđene su pozitivne korelacije između politerapije, PNL-ova, interakcija lijekova i neprikladno propisanih rizičnih lijekova. Svojim specifičnim farmakoterapijskim znanjem klinički farmaceut može značajno doprinijeti racionalizaciji farmakoterapije i povećanju sigurnosti bolesnika. Iako postoje različiti informatički sustavi (engl. *decision support systems*) za utvrđivanje farmakoterapijskih problema, oni ne mogu adekvatno zamijeniti profesionalnu interpretaciju podataka od strane kliničkog farmaceuta (133). Informatički sustavi posebno ne mogu zamijeniti kliničkog farmaceuta pri procjeni šireg spektra farmakoterapijskih problema, koji su međusobno povezani i vjerojatno će se pojavljivati istovremeno. Trebali bismo nastojati da uzimanje i evaluacija BPMH-a od strane kliničkog farmaceuta prilikom prijema u bolnicu postane standard zdravstvene skrbi u cilju

spječavanja prijenosa i „cirkulacije“ farmakoterapijskih problema te povećanja sigurnosti pacijenata.

6. Zaključak

Ovo je prvo istraživanje koje je imalo za cilj primjenom BPMH-a utvrditi učestalost i vrstu farmakoterapijskih problema te utvrditi njihovu moguću međusobnu povezanost, kao i povezanost s određenim značajkama bolesnika starije životne dobi kod prijema u bolnicu. Evaluacijom BPMH-a od strane kliničkog farmaceuta, utvrđena je vrlo visoka izloženost politerapiji, PNL-ovima, potencijalno klinički značajnim interakcijama lijekova te rizičnim lijekovima s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju. Ovo istraživanje ukazuje na važnost primjene BPMH kao odgovarajućeg alata za otkrivanje farmakoterapijskih problema kod bolesnika starije životne dobi, prilikom transfera skrbi, posebno zbog utvrđenih pozitivnih korelacija između farmakoterapijskih problema, što označava da oni nisu neovisni, te se može očekivati njihovo istovremeno pojavljivanje. Odrednice racionalne farmakoterapije važno je primjenjivati na svim razinama zdravstvene zaštite.

7.Literatura

1. Pronovost PJ, Thompson DA, Holzmueller CG, Lubomski LH, Morlock LL. Defining and measuring patient safety. *Crit Care Clin.* 2005;21(1):1-19.
2. Vrca V, Becirevic-Lacan M, Bozikov V, Birus M. Prescribing medication errors in hospitalised patients: A prospective study. *Acta Pharm.* 2005;55(2):157-67.
3. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care.* 2004;13(4):306-14.
4. Ministarstvo zdravstva republike Hrvatske. Nacrt: Nacionalni program za sigurnost pacijenata 2019. - 2023. [Internet]. 2019 [Pristupljeno 14.05.2022.]. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/pristup-informacijama/savjetovanje-s-javnoscu/arhiva-otvorena-savjetovanja/nacrt-prijedloga-nacionalnog-programa-za-sigurnost-pacijenata-2019-2023/3576>.
5. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, Kieny MP, Donaldson JL. The third global patient safety challenge: tackling medication-related. *Bull World Health Organ.* 2017;95(8):546-6A.
6. World Health Organisation. Ageing and health. [Internet]. 2018 [Pristupljeno 09.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
7. Eurostat. Population structure and aging. Eurostat. [Internet]. 2022 [Pristupljeno 09.07.2022.]. Dostupno na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing#Median_age_is_highest_in_Italy
8. Eurostat. A look at the lives of the elderly in the EU today. [Internet]. Luxembourg: European Commission; 2017 [Pristupljeno 09.07.2022.]. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/cache/infographs/elderly/index.html>.
9. Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Med flum.* 2011;47(1):15-28.

10. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem*. 2010;17(6):571-84.
11. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalization: are they predictable? *Age Ageing*. 2012;41(6):771-6.
12. Obreli-Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni AO, et al. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the Brazilian primary public health system. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2012;15(2):344-54.
13. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians.
14. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43.
15. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015;13:74.
16. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders CL, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):575-81.
17. Rawle MJ, Richards M, Davis D, Kuh D. The prevalence and determinants of polypharmacy at age 69: a British birth cohort study. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):118.
18. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304-14.

19. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008;300(24):2867-78.
20. Stone JA, Lester CA, Aboneh EA, Phelan CH, Welch LL, Chui MA. A preliminary examination of over-the-counter medication misuse rates in older adults. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(1):187-92.
21. HALMED. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2016. do 2020. [Internet]. [Pristupljeno 29.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2016-2020.pdf>.
22. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: Five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989-95.
23. Zhang X, Zhou S, Pan K, Li X, Zhao X, Zhou Y, et al. Potentially inappropriate medications in hospitalized older patients: a cross-sectional study using the Beers 2015 criteria versus the 2012 criteria. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1697-703.
24. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620933741.
25. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-16.
26. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:289–98.

27. Vlahović-Palčevski Vera, Bergman U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia-computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(3):217-20.
28. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo ME, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ.* 2012;345:e6341.
29. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):641-5.
30. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65.
31. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):1962–8.
32. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(12):1185-1196.
33. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(9):1717-24.
34. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, Zullo AR, Anderson TS, Birtcher KK, et al. Deprescribing in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(20):2584-95.
35. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):827-34.

36. Marinović I, Bačić Vrca V, Samardžić I, Marušić S, Grgurević I. Potentially inappropriate medications involved in drug-drug interactions at hospital discharge in Croatia. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(3):566-76.
37. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med.* 2003;163(22):2716–24.
38. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr.* 2009;9:5.
39. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet.* 2007;370(9582):173-84.
40. Wamil N, Mattsson S, Gustafsson M. Assessment of potentially inappropriate medications using the EU(7)-PIM list and the Swedish quality indicators. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(4):903-12.
41. Grina D, Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM List - a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(2):195-200.
42. Wauters M, Elseviers M, Azermai M, Vander Stichele R. Availability and actual use in the Belgian market of potentially inappropriate medications (PIMs) from the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):243-5.
43. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A, Lukić S, Marić P, Marinović I, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM List, STOPP Version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(8):991-44. O Riordan D, Aubert CE, Walsh KA, Van Dorland A, Rodondi N, Du

- Puy RS, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in a subpopulation of older European clinical trial participants: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(3):e019003.
45. Elliot RA, Stehlik P. Identifying Inappropriate Prescribing for Older People. *JPPR*. 2013;43:312-9.
46. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate Prescribing Criteria, Detection and Prevention. *Drugs Aging*. 2012;29(6):437-52.
47. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1825-32.
48. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94.
49. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-75.
50. Sönnnerstam E, Sjölander M, Gustafsson M. An Evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):735-42.
51. Stojanović M, Vuković M, Jovanović M, Dimitrijević S, Radenković M. Potentially inappropriate medications in nursing home residents: a comparison of two approaches. *Eval Health Prof*. 2021;44(2):180-5.
52. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370:185–191.

53. Huang SM, Strong JM, Zhang L, Reynolds KS, Nallani S, Temple R, et al. New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(6):662–670.
54. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug–drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*. 2013;18(7):601–10. 13.
55. Arnold RJG, Tang J, Schrecker J, Hild C. Impact of definitive drug–drug interaction testing on medication management and patient care. *Drugs Real World Outcomes*. 2018;5(4):217–24.
56. Létinier L, Cossin S, Mansiaux Y, et al. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital Drug Dispensings in France: Results From the DRUG-Drug Interaction Prevalence Study. *Front Pharmacol*. 2019;10:265.
57. Božikov V, Bačić Vrca V. ured. *Klinička farmacija i terapija*. Zagreb, Školska knjiga, 2004, str. 23-30.
58. Zakrzewski-Jakubiak H, Doan J, Lamoureux P, Singh D, Turgeon J, Tannenbaum C. Detection and prevention of drug–drug interactions in the hospitalized elderly: utility of new cytochrome p450- based software. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(6):461–70. 32.
59. Bakken MS, Ranhof AH, Engeland A, Ruths S. Inappropriate prescribing for older people admitted to an intermediate-care nursing home unit and hospital wards. *Scand J Prim Health Care*. 2012;30(3):169–75
60. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug–drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(1):15–27. 31.

61. Samardžić I, Marinović I, Kuča N, Vrca VB. Potential clinically significant drug-drug interactions in prescribed pharmacotherapy in an outpatient setting. *Pharmazie*. 2021;76(8):390-395.
62. Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug-drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Social Adm Pharm*. 2018;14(6):572-580.
63. Patel PS, Rana DA, Suthar JV, Malhotra SD, Patel VJ. A study of potential adverse drug–drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm*. 2014;5(2):44–8.
64. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(2):133-143.
65. Cascorbi I. Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(33-34):546–556.
66. DeVane CL, Nemeroff CB. Guide to psychotropic drug interactions. New York: MedWorks Media Inc.; 2000.
67. Bacic Vrca V, Marusic S, Erdeljić V, Falamic S, Gojo-Tomic N, Rahelic D et al. The incidence of potential drug–drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci*. 2010;32(6):815–821.
68. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:380-5.9.
69. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *PharmWorld Sci* 2008;30:367-74.
70. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(4):257-263.

71. Lexi-Interact. Lexicomp. [Internet]. Hudson, OH: Wolters Kluwer Health; 2022 [Pristupljeno 09.06.2022]. Dostupno na: <http://online.lexi.com>.
72. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-171.
73. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
74. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int*. 2019;96(5):1048-1050.
75. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11.
76. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl*. 2013;3:1-150.
77. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem* 2009;46:205-17.
78. Levey AS, Eckfeldt JH. Using Glomerular Filtration Rate Estimating Equations: Clinical and Laboratory Considerations. Editorial. *Clin Chem* 2015;61(10):1226-9.
79. Radišić-Biljak V, Honović L, Matica J, Krešić B, Šimić Vojak S. Uloga laboratorijske dijagnostike u otkrivanju i klasifikaciji kronične bubrežne bolesti: nacionalne preporuke. Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM). 2017

80. Erratum: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(3):e1.
81. Khanal A, Castelino RL, Peterson GM, Jose MD. Dose adjustment guidelines for medications in patients with renal impairment: how consistent are drug information sources? *Intern Med J.* 2014;44(1):77-85.
82. Tesfaye WH, Castelino RL, Wimmer BC, Zaidi STR. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *Int J Clin Pract.* 2017;71(7):10.1111/ijcp.12960.
83. Chew-Harris J, Florkowski C, Elmslie J, Livesey J, Endre Z, George P. Lean mass and age are strong determinants of glomerular filtration rate in healthy men. Abstract. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:S1090.
84. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:221-24.
85. Triantafylidis LK, Hawley CE, Perry LP, Paik JM. The Role of Deprescribing in Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Drugs Aging.* 2018;35(11):973-984.
86. Rozich JD, Howard RJ, Justeson JM, Macken PD, Lindsay ME, Resar RK. Standardization as a mechanism to improve safety in health care. *Jt Comm J Qual Saf.* 2004;30(1):5-14.
87. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41:128-144.

88. Karnon J, Campbell F, Czoski-Murray C. Model-based cost effectiveness analysis of interventions aimed at preventing medication error at hospital admission (medicines reconciliation). *J Eval Clin Pract.* 2009;15:299-306.
89. Karapinar-Çarkit F, Borgsteede SD, Zoer J, Egberts TC, van den Bemt PM, van Tulder M. Effect of medication reconciliation on medication costs after hospital discharge in relation to hospital pharmacy labor costs. *Ann Pharmacother.* 2012;46:329-338.
90. The Joint Commission. The Joint Commission Accreditation Program: Hospital National Patient Safety Goals. [Internet]. 2011 [Pristupljeno 09.06.2022.]. Dostupno na: <http://www.jointcommission.org>.
91. Institute for Healthcare Improvement. Accuracy at every step: the challenge of medication reconciliation. [Internet]. 2006 [Pristupljeno 09.07.2022.]. Dostupno na: <http://www.ihf.org/IHI/Topics/PatientSafety/MedicationSystems/ImprovementStories/AccuracyatEveryStep.html>.
92. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):894-900.
93. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2012;172(14):1057-69.
94. Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;158 (5 Pt 2):397-403.
95. Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [Internet]. 2015 [Pristupljeno 09.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng5>.

96. Nester TM, Hale LS. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(22):2221–5.
97. Reeder TA, Mutnick A. Pharmacist-versus physician-obtained medication histories. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(9):857–60.
98. Mergenhagen KA, Blum SS, Kugler A, Livote EE, Nebeker JR, Ott MC, et al. Pharmacist- versus physician-initiated admission medication reconciliation: impact on adverse drug events. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(4):242–50.
99. Mongaret C, Quillet P, Vo TH, Aubert L, Fourgeaud M, Michelet-Huot E, et al. Predictive factors for clinically significant pharmacist interventions at hospital admission. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(9):e9865.
100. Marriott JL, Nation RL, Roller L, Costelloe M, Galbraith K, Stewart P, et al. Pharmacy education in the context of Australian practice. *Am J Pharm Educ.* 2008;72(6):131.
101. Sosabowski MH, Gard PR. Pharmacy education in the United Kingdom. *Am J Pharm Educ.* 2008;72(6):130.
102. Alqenae FA, Steinke D, Keers RN. Prevalence and nature of medication errors and medication-related harm following discharge from hospital to community settings: a systematic review. *Drug Saf.* 2020;43(6):517-37.
103. Ensing HT, Stuijt CC, van den Bemt BJ, van Dooren AA, Karapinar-Çarkit F, Koster ES, et al. Identifying the optimal role for pharmacists in care transitions: a systematic review. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(8):614-36.
104. Perpétuo C, Plácido AI, Rodrigues D, et al. Prescription of Potentially Inappropriate Medication in Older Inpatients of an Internal Medicine Ward: Concordance and Overlap Among the EU(7)-PIM List and Beers and STOPP Criteria. *Front Pharmacol.* 2021;12:676020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.676020>.

105. Marinović I, Marušić S, Mucalo I, Mesarić J, Bačić Vrca V. Clinical pharmacist-led program on medication reconciliation implementation at hospital admission: experience of a single university hospital in Croatia. *Croat Med J.* 2016;57(6):572-581.
106. Breuker C, Abraham O, di Trapanie L, et al. Patients with diabetes are at high risk of serious medication errors at hospital: interest of clinical pharmacist intervention to improve healthcare. *Eur J Intern Med.* 2017;38:38–45.
107. WHO High 5s Protocol on Medication Reconciliation and Implementation Guide. [Internet]. 2014 [Pristupljeno 09.05.2022.]. Dostupno na: <http://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/en/>.
108. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Version 4.2.0. In R Foundation for Statistical Computing; R Core Team: Vienna, Austria. [Internet]. 2022[Pristupljeno 09.09.2022.]. Dostupno na: <https://www.R-project.org/>. Accessed 20 July, 2022.
109. Signorell A, Aho K, Alfons A, et al. DescTools: Tools for Descriptive Statistics. R Package Version 0.99.41. [Internet]. 2022 [Pristupljeno 09.09.2022.]. Dostupno na: <https://cran.r-project.org/package=DescTools>. Accessed 20 July, 2022.
110. Harrell Jr FE. Hmisc: Harrell Miscellaneous. R package version 4.7-0. [Internet]. 2022 [Pristupljeno 09.09.2022.]. Dostupno na: <https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>. Accessed 20 July, 2022.
111. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1998-2010. *J Gerontology A Biol Med Sci.* 2015;70(8):989–95.
112. Monteiro C, Canário C, Ribeiro MÂ, Duarte AP, Alves G. Medication Evaluation in Portuguese Elderly Patients According to Beers, STOPP/START Criteria and EU(7)-PIM List - An Exploratory Study. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:795-802.

113. Guillot J, Maumus-Robert S, Marceron A, Noize P, Pariente A, Bezin J. The Burden of Potentially Inappropriate Medications in Chronic Polypharmacy. *J Clin Med*. 2020;9(11):3728.
114. Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1085-6.
115. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(6):448-57.
116. Janett S, Camozzi P, Peeters GG, Lava SA, Simonetti GD, Goeggel SB, et al. Hypomagnesemia induced by longterm treatment with proton-pump inhibitors. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:951768.
117. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):331–42.
118. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2004;49:124-138
119. Croatian Institute of Public Health. Division for Epidemiology and Prevention of Noncommunicable Chronic Diseases. [Internet]. 2019 [Pristupljeno 14.09.2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/svjetski-dan-kronicne-opstruktivne-plucne-bolesti-2/>
120. López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci*. 2019;13:1309.
121. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal antiinflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88:396-403.

122. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med.* 2007;120(3):280.e1-280.e2807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.015>.
123. Castelino RL, Saunder T, Kitsos A, et al. Quality use of medicines in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):216.
124. Chang F, O'Hare AM, Miao Y, Steinman MA. Use of Renally inappropriate medications in older veterans: a National Study. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63(11):2290–7.
125. Roux-Marson C, Baranski JB, Fafin C, et al. Medication burden and inappropriate prescription risk among elderly with advanced chronic kidney disease. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):87.
126. Bikbov B, Perico N, Remuzzi G; on behalf of the GBD Genitourinary Diseases Expert Group. Disparities in Chronic Kidney Disease Prevalence among Males and Females in 195 Countries: Analysis of the Global Burden of Disease 2016 Study. *Nephron.* 2018;139(4):313-318.
127. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(3):151-164.
128. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med J.* 2013;89(1051):247-50
129. Khanal A, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD. Potentially inappropriate prescribing of renally cleared drugs in elderly patients in community and aged care settings. *Drugs Aging.* 2015;32(5):391-400.

130. Zhang Y, He D, Zhang W, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3-5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs*. 2020;80(8):797-811.
131. Foti KE, Wang D, Chang AR, et al. Potential implications of the 2021 KDIGO blood pressure guideline for adults with chronic kidney disease in the United States. *Kidney Int*. 2021;99(3):686-695.
132. Krka – farma d.o.o. Perineva 4 mg: sažetak opisa svojstava lijeka [Internet]. 2022 [Pristupljeno 14.07.2022.]. Dostupno na: https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Perineva-SPC_1.pdf. Accessed July 25, 2022.
133. Cornu P, Steurbaut S, Soštarić S, Mrhar A, Dupont AG. Performance of a clinical decision support system and of clinical pharmacists in preventing drug-drug interactions on a geriatric ward. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(3):519-525.

Popis oznaka, kratica i simbola

ACEI - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

AV, atrioventrikularni

ATK - Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova

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

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

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

DDD/TSD - Definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan

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

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

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

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

HTZ - hidroklorotiazid

HZJZ - Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IQR – engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon

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

IPP - inhibitori protonske pumpe

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

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LOM - liječnik obiteljske medicine

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

MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema

NORGEp - engl. *Norwegian General Practice*

NSAR - nesteroidni protuupalni lijekovi

OTC – engl. *over-the-counter*

PNL - potencijalno neprikladni lijek

SAD - Sjedinjene Američke Države

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

SOP - standardni operativni protokol

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

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav