

# Klinički značajne interakcije kod pacijenata starijih od 65 godina s kroničnom bubrežnom bolesti

---

Karlić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:697567>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-07**



Repository / Repozitorij:

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



Iva Karlić

**Potencijalne klinički značajne interakcije kod  
pacijenata starijih od 65 godina s kroničnom  
bubrežnom bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u KB Dubrava pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Ivane Marinović i doc.dr.sc. Ivane Samardžić.

Zahvaljujem se mentoricama doc. dr. sc. Ivani Marinović i doc. dr. sc. Ivani Samardžić na prenesenom znanju te na vremenu i trudu koje su uložile prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala obitelji i prijateljima na svojoj podršci i razumijevanju koje su mi pružili te na svim divnim trenucima koje smo zajedno proveli.

Najveća hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci koju su mi davali kroz cijelo studiranje. Hvala što ste bili tu za mene, što ste vjerovali u mene i podupirali me na svakom koraku.

# Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Kronična bubrežna bolest .....	1
1.2. Komorbiditeti.....	3
1.2.1. Hipertenzija .....	3
1.2.2. Šećerna bolest tipa 2 .....	4
1.3. Starija životna dob.....	6
1.4. Politerapija.....	7
1.5. Interakcije lijekova.....	7
1.5.1. Farmakokinetičke interakcije .....	8
1.5.2. Farmakodinamičke interakcije .....	9
1.6. Nefrotoksičnost i nefrotoksični lijekovi .....	9
1.7. Usklađivanje terapije tijekom prijelaza skrbi .....	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	13
3. ISPITANICI I METODE .....	14
3.1. Sudionici ispitivanja.....	14
3.1.1. Kriteriji uključivanja i isključivanja .....	14
3.2. Prikupljanje najbolje moguće medikacijske povijesti.....	14
3.3. Obrada prikupljenih podataka.....	15
3.4. Statistička analiza podataka .....	15
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	16
4.1. Demografske i kliničke karakteristike sudionika.....	16
4.2. Interakcije lijekova.....	23
4.2.1. Interakcije kliničke značajnosti C.....	23
4.2.2. Interakcije kliničke značajnosti D .....	28
4.2.3. Interakcije kliničkog značaja X.....	31

5. RASPRAVA .....	32
6. ZAKLJUČCI .....	37
7. POPIS KRATICE, OZNAKA I SIMBOLA .....	38
8. LITERATURA .....	40
9. SAŽETAK/SUMMARY .....	47

*TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA*

*BASIC DOCUMENTATION CARD*

# 1. UVOD

## 1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) stanje je u kojem dolazi do promjene strukture i funkcije bubrega u razdoblju duljem od 3 mjeseca. Bubrezi gube sposobnost uklanjanja štetnih tvari, što dovodi do nakupljanja otpadnih produkata i viška tekućine te može rezultirati oštećenjem drugih organa i organskih sustava. Radi se o ireverzibilnoj i progresivnoj bolesti koja zahvaća sve veći broj ljudi te predstavlja veliki problem za zdravstveni sustav (Damtie i sur., 2018). Kako je bolest u početnom stadiju asimptomatska, često dugo ostaje neprepoznata. Rano otkrivanje oštećenja bubrežne funkcije od velike je važnosti, ono može usporiti progresiju i smrtnost, omogućiti pacijentima bolju kvalitetu života, smanjiti potrebu za dijalizom, a samim time smanjiti i troškove zdravstvenog sustava. Simptomi koji se mogu uočiti u početnom stadiju bolesti uključuju promjenu boje urina, učestalije mokrenje, umor, mučninu, gubitak apetita te smanjenje tjelesne mase. Napredovanjem bolesti javlja se pojačano znojenje, grčenje mišića, kratkoća daha, manjak koncentracije te problemi sa spavanjem (Webster i sur., 2017). Podaci o stanju bubrega dobivaju se analizom krvi i urina. Analizom krvi dobiva se vrijednost kreatinina, otpadnog produkta razgradnje mišića koji se iz organizma uklanja putem bubrega, a njegova povišena vrijednost ukazuje na oštećenje. Vrijednost albumina, kreatinina, klirensa kreatinina i procijenjene bubrežne funkcije neki su od pokazatelja stupnja oštećenja bubrežne funkcije (Radišić i Biljak, 2015). KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) klasifikacija stupnjuje bubrežnu funkciju u 5 glavnih kategorija (G1-G5). Navedena klasifikacija prikazana je u tablici 1.

**Tablica 1. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti**

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

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

KBB češće se javlja kod pacijenata starije životne dobi (> 65 godina) i kod pacijenata s određenim komorbiditetima. KBB dovodi do primjene većeg broja lijekova te povećava mogućnost od pojave neželjenih štetnih učinaka lijekova. Također, KBB češće se javlja kod žena, razlog tomu nije u potpunosti poznat, no smatra se da češće urinarne infekcije te komplikacije u trudnoći mogu pridonijeti razvoju. Usprkos tomu što je bolest češća kod žena, kod muškaraca je ona progresivnija te brže dolaze do završnog stadija bolesti (GFR<15ml/min/1,73m<sup>2</sup>), što se povezuje s višom razinom testosterona te nezdravijim načinom života. Najčešći uzroci KBB-a su šećerna bolest i hipertenzija. Drugi rizični čimbenici uključuju bolesti srca, pretilost, pušenje, obiteljsku sklonost te postojeću akutnu bolest bubrega. Osim navedenog, KBB može biti uzrokovana autoimunim bolestima kao što je lupus, teškim infekcijama koje uključuju sepsu ili hemolitički uremički sindrom, karcinomom te bolestima glomerula (Carrero i sur., 2018).

KBB sa sobom nosi i brojne komplikacije koje dodatno opterećuju pacijenta i sustav. Jedna od komplikacija jest anemija, čija se učestalost povećava sa stadijem bolesti. Pretežno je posljedica smanjene sinteze eritropoetina, glikoproteina koji proizvode bubrezi, a zadužen je za regulaciju eritropoeze. Kombinacija anemije i KBB povećava rizik od kardiovaskularnih komplikacija kao što su angina pectoris i zatajenje srca koji pak mogu dovesti do još većih oštećenja samog bubrega. Anemija često zahtjeva farmakološko liječenje i primjenu preparata željeza ili eritropoetina

Druga važna komplikacija koja se pojavljuje jest hipertenzija, a osim nje uočen je i poremećaj koštanog sustava uzrokovan hiperfosfatemijom i reduciranom sintezom vitamina D, koji dovode do pada razine kalcija u organizmu i pojačane sinteze paratireoidnog hormona (sekundarni hiperparatireoidizam) (Thomas i sur., 2009).

U 21. stoljeću KBB prometnula se u jedan od vodećih uzroka smrtnosti. Prema podacima iz 2022. godine više od 10 % svjetske populacije boluje od KBB-a, što je više od 800 milijuna ljudi (Kovesdy, 2022). Procjenjuje se da u Republici Hrvatskoj od KBB-a boluje oko 300 000 osoba, a 787 osoba umrlo je zbog bubrežnog zatajenja dok su bolesti sustava mokraćnih i spolnih organa na devetom mjestu po smrtnosti (<https://www.hzjz.hr/>).

## 1.2. Komorbiditeti

### 1.2.1. Hipertenzija

KBB nastaje kombinacijom nekoliko rizičnih čimbenika, a dva najčešća jesu hipertenzija i šećerna bolest. Hipertenzija, definirana kao krvni tlak viši od 140/90 mm/Hg, ujedno je uzrok KBB-a i njegova komplikacija (Pugh i sur., 2019). Procjenjuje se da 80-85% pacijenata s KBB-om boluje i od hipertenzije, a incidencija se povećava sa stupnjem oštećenja. Više je mehanizama koji dovode do razvoja hipertenzije kod oboljelih od KBB-a. Jedan od njih pojačana je aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Smanjeni protok krvi kroz bubrege dovodi do pojačanog izlučivanja renina, što za posljedicu ima povećanje razine angiotenzina 2, peptida koji djeluje kao vazokonstriktor. Osim vazokonstriktornog učinka na krvne žile on potiče i reapsorpciju natrija u proksimalnim tubulima, a kako samo smanjenje bubrežne funkcije uzrokuje retenciju soli, krvni tlak dodatno se povećava (Ku i sur., 2019). Iako povišeni krvni tlak često nema vidljivih simptoma, on povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, a taj rizik procjenjuje se prema SCORE modelu. SCORE model procjenjuje rizik od smrti zbog kardiovaskularnih bolesti u narednih 10 godina, a u obzir uzima godine, pušenje, sistolički krvni tlak te vrijednost kolesterola. Pacijenti s KBB već spadaju u visoko rizičnu skupinu te se kod njih SCORE vrijednost ne treba računati, nego se u terapiju, uz nefarmakološke mjere, moraju uvesti i lijekovi (Mach i sur., 2019). Kod pacijenata mlađih od 65 godina cilj je sniziti krvni tlak na vrijednost ispod 130/80 mm/Hg, dok je kod starijih od 65 primarni cilj vrijednost spustiti ispod 140/90 mm/Hg. Nefarmakološke mjere uključuju smanjenje tjelesne mase, povećanje tjelesne aktivnosti, prestanak pušenja i konzumacije alkohola te promjenu prehrane. Prehrana bi trebala uključivati više voća i povrća, vlakana, nemasnog mesa i ribe, dok bi se hrana bogata zasićenim masnim kiselinama i šećerom trebala izbjegavati. Posebnu pozornost važno je usmjeriti na unos soli, čiji bi dnevni maksimum trebao biti 5g.

Pet je osnovnih skupina lijekova koji se preporučuju u terapiji hipertenzije, a to su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI), blokatori angiotenzinskih receptora (ARB-ovi), blokatori kalcijevih kanala, beta blokatori i tiazidni diuretici. Kod pacijenata s KBB-om za postizanje ciljane vrijednosti krvnog tlaka nužna je kombinacija lijekova, pa tako za pacijente čiji je  $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (stadij 1-3) prva linije uključuje kombinaciju ACEi ili ARB-ova s blokatorima kalcijevih kanala ili tiazidnim diureticima. Kod pacijenata čiji je  $eGFR <$



30ml/min/1.73m<sup>2</sup> (stadij 4-5) prvu liniju čine ACEi ili ARB-ovi u kombinaciji s blokatorima kalcijevih kanala ili diureticima Henleove petlje. Ukoliko prva linija ne postigne željeni učinak, ide se na kombinaciju 3 lijeka, dok se kod rezistentne hipertenzije poseže za spironolaktonom kod pacijenata čiji je eGFR $\geq$ 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, odnosno za klortalidonom kod onih čiji je eGFR niži od ove vrijednosti. Kao zadnja linija, u oba slučaja, primjenjuju se beta ili alfa blokatori, odnosno antihipertenzivi centralnog djelovanja (Mancia i sur., 2023).

**Tablica 2. Kategorije krvnog tlaka**

Kategorija	Sistolički tlak (mm/Hg)		Dijastolički tlak (mm/Hg)
<b>Optimalan</b>	<120	i	<80
<b>Normalan</b>	120-129	i	80-84
<b>Visoko normalan</b>	130-139	i/ili	85-89
<b>1. stupanj hipertenzije</b>	140-159	i/ili	90-99
<b>2. stupanj hipertenzije</b>	160-179	i/ili	100-109
<b>3. stupanj hipertenzije</b>	$\geq$ 180	i/ili	$\geq$ 110
<b>Izolirana sistolička hipertenzija</b>	$\geq$ 140	i	<90
<b>Izolirana dijastolička hipertenzija</b>	<140	i	$\geq$ 90

### 1.2.2. Šećerna bolest tipa 2

Šećerna bolest kronična je metabolička bolest karakterizirana povišenom razinom glukoze u krvi, a dijeli se na 2 tipa. Tip 1, o inzulinu ovisna šećerna bolest, stanje je u kojem gušterača ne proizvodi dovoljne količine inzulina, posljedica je genskih i okolišnih faktora koji dovode do destrukcije beta stanica. Ovo je rjeđi tip šećerne bolesti, predstavlja oko 10 % svih slučajeva, a prvi znakovi obično se javljaju već u djetinjstvu. Simptomi koji ukazuju na ovaj tip šećerne bolesti jesu žed, smanjenje tjelesne mase uz povećani apetit, učestalo mokrenje, zamućen vid te slabost (de Boer i sur., 2022).

Tip 2 čini 90 % svih slučajeva šećerne bolesti u svijetu, a nastaje zbog smanjene funkcije gušterače i/ili inzulinske rezistencije, nemogućnosti stanica da iskoriste inzulin. Simptomi ovog tipa slični su kao kod tipa 1, ali manje izraženi, zbog čega bolest nerijetko bude kasno

dijagnosticirana. Rano otkrivanje bolesti, kao i dostupnost sigurne i učinkovite terapije, od iznimne su važnosti kako bi se smanjila smrtnost od komplikacija uzrokovanih šećernom bolesti (Chatterjee i sur., 2017). Unatoč tomu što se svijest o bolesti znatno povećala, broj oboljelih iz godine u godinu raste. Prema podacima iz 2021. broj oboljelih u svijetu prešao je 500 milijuna, što je više od 10,5 % populacije u dobi između 20 i 79 godina (Sun i sur., 2021). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj je 2022. bilo 388.213 oboljelih, a procjenjuje se da otprilike 40 % pacijenata još nema postavljenu dijagnozu, što taj broj čini još i većim ([www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)). Procjenjuje se da je ukupan broj oboljelih oko 500.000.

Danas je šećerna bolest vodeći uzrok oštećenja bubrega, svaka treća osoba koja od njega boluje ima i bubrežnu bolest. Šećerna bolest uzrokuje razne mikrovaskularne komplikacije, od kojih je jedna dijabetička nefropatija koja doprinosi razvoju bolesti, a karakterizirana je hiperfiltracijom i albuminurijom. S druge strane, KBB može pridonijeti razvoju šećerne bolesti zbog poremećenog metabolizma glukoze, što povećava inzulinsku rezistenciju (Gupta i sur., 2023). Osim na krvožilni sustav visoke razine glukoze djeluju i na živčani. Visoke razine glukoze mogu oštetiti periferne živce pri čemu se javlja disfunkcija mokraćnog mjehura, što za posljedicu može imati razvoj infekcija koje mogu prijeći i na bubrege (Burakgazi i sur., 2012).

Važno je voditi računa o prilagodbi doziranja lijekova za šećernu bolest u oštećenoj bubrežnoj funkciji. Primjerice maksimalna preporučena dnevna doza metformina kod normalne bubrežne funkcije je 3 g, uzetih u 3 podijeljene doze. Metformin se preporuča pacijentima čiji je  $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , s time da se kod pacijenata čiji je  $eGFR 30\text{-}44 \text{ ml/min/1.73m}^2$  doza prilagođava do maksimalnih 1 g dnevno. Kod pacijenata čiji je  $eGFR 45\text{-}59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , doza se prilagođava s obzirom na rizik od razvoja laktatne acidoze do 2 g/dnevno. Inhibitori natrij-glukoznog transportera 2 (SGLT2) dokazano imaju pozitivne učinke na bubrege i kardiovaskularni sustav, a preporučuju se pacijentima s  $eGFR$  većim od  $25 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Ukoliko se željene vrijednosti glukoze ne postignu ovim lijekovima, poseže se za GLP-1 agonistima.

Osim lijekova za šećernu bolest kod pacijenata s KBB-om i šećernom bolesti primjenjuju se i statini kako bi se spriječio razvoj aterosklerotskog plaka (de Boer i sur., 2022).

### 1.3. Starija životna dob

Pojam starija životna dob odnosi se na osobe starije od 65 godina, a njihov se broj povećava iz godine u godinu. Starenje stanovništva zahvaća veći dio svijeta, a izraženiji je u razvijenim zemljama. Prema podacima iz 2019. u Europskoj uniji živjelo je 446.8 milijuna ljudi, od čega je 90.5 milijuna bilo starije od 65, a pretpostavlja se da će taj broj 2050. narasti na 129.8 milijuna. U tom periodu postotak ljudi između 65 i 74 godina narast će za 16,6 %, a onih između 75 i 84 za čak 56,1 % (<https://ec.europa.eu/eurostat>).

Prema zadnjem popisu stanovništva Republike Hrvatske iz 2021. godine udio stanovništva starijeg od 65 činio je 22,45 %. 25,3 % stanovništva činile su ženske osobe starije od 65, što je povećanje za 4,4 % u odnosu na 2011., dok su muškarci stariji od 65 godina činili 19,4 % stanovništva, 5,1 % više u odnosu na 2011 (<https://dzs.gov.hr/>).

Starenje utječe na sve fiziološke procese u organizmu. Dovodi do ireverzibilnih promjena u funkciji organa i sustava što rezultira promjenom u farmakodinamici i farmakokinetici lijekova. Farmakodinamičke promjene uključuju procese na ciljnim mjestima djelovanja lijeka dok farmakokinetičke promjene obuhvaćaju promjene u procesima apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije. Do promjene u apsorpciji dovodi povećanje pH želučanog soka, češća prisutnost atrofičnog gastritisa, smanjenje površine za apsorpciju te usporavanje motiliteta crijeva. Dolazi i do usporavanja aktivnog transporta lijekova, dok prijenos pasivnom difuzijom ostaje nepromijenjen.

Distribucija se lijekova smanjuje, a neki od razloga za to jesu smanjeni minutni volumen, smanjen protok krvi kroz bubrege i jetru te smanjenje ukupne količine vode u organizmu. Važnu ulogu u distribuciji igra serumski albumin, protein koji ima skladišnu i transportnu ulogu u organizmu. Njegova se koncentracija s godinama smanjuje, što dovodi do povećanja slobodne frakcije lijeka.

Metabolički procesi, kojima se lijekovi većinski prevode u manje aktivne ili neaktivne spojeve, također se mijenjaju. Reakcije 1. faze kao što su hidrosilacija, N-dealkilacija ili hidroliza smanjuju se s godinama, dok kod reakcija 2. faze kao što je konjugacija, nisu zabilježene značajne promjene. Najvažniji put eliminacije lijekova jest preko bubrega, sa starijom životnom dobi njihova funkcija opada, a kako starije osobe češće boluju od KBB, nuspojave i toksičnost lijekova sve su učestalije.

S godinama se reducira udio vode u organizmu, a povećava udio tjelesne masti što dovodi do povećanja volumena distribucije lipofilnih i smanjenja volumena distribucije hidrofилnih

lijekova što za posljedicu ima njihovo brže izlučivanje iz organizma (Duraković i Vitezić, 2013). Navedene promjene dovode do promjene koncentracije lijekova u organizmu što može pridonijeti razvoju nuspojava i povećati toksičnost lijekova.

#### **1.4. Politerapija**

Starenjem stanovništva javlja se sve veća potreba za primjenom lijekova. Pojam politerapija označava istovremenu primjenu više od 5 lijekova. Primjena 10 ili više lijekova definira se kao prekomjerna politerapija. Pojam polipragmazija obuhvaća neopravdano, neprikladno i nesvršishodno istodobno propisivanje više lijekova. Veći broj lijekova povećava rizik od interakcija i nuspojava lijekova te loše adherencije pacijenta (Alhumaidi i sur., 2023).

Poteškoće u razlikovanju nuspojava od simptoma postojećih stanja mogu dovesti do „propisivačke kaskade“. „Propisivačka kaskada“ se odnosi na uvođenje novog lijeka u terapiju s ciljem liječenja neželjenog učinka ranije propisanog lijeka. Propisivanje terapije starijima veliki je izazov današnjice te zahtjeva posebne smjernice i protokole. Važno je provoditi intervencije u cilju smanjenja propisivanja nepotrebne terapije, prilagođavanja doze, izbjegavanja lijekova s velikim potencijalom za interakcije te povećanja adherencije pacijenata. Neki od načina kojima bi se to moglo postići jesu ažuriranje povijesti bolesti, povezivanje svakog lijeka s dijagnozom, praćenje smjernica, poticanje pacijenata na nošenje medikacijske liste te kvalitetnija komunikacija s njima (Varghese i sur., 2024). Depreskripcija označava postupak postupnog povlačenja i ukidanja neprikladnih lijekova uz nadzor liječnika, s ciljem smanjenja nepotrebnih lijekova i s njima povezanih problema te je od osobite važnosti za starije pacijente.

#### **1.5. Interakcije lijekova**

Istovremena primjena lijekova može dovesti do interakcija između njih te pojave ozbiljnih posljedica za pacijenta. Osim interakcije s drugim lijekovima, lijekovi mogu interferirati i s bolestima, hranom, alkoholom i dodacima prehrani. Prema mehanizmu nastanka interakcije se mogu podijeliti na farmakodinamičke i farmakokinetičke. Farmakokinetičke su one u kojima dolazi do promjena u procesima apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije, dok se

farmakodinamičke odnose na promjenu aktivnosti lijeka bez utjecaja na njegovu koncentraciju u organizmu (Cascorbi I., 2012).

### **1.5.1. Farmakokinetičke interakcije**

Farmakokinetičke interakcije nastaju kao posljedica utjecaja jednog lijeka na procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije drugog te su najčešći tip interakcija. Apsorpcija može biti smanjena zbog povišenja pH želučanog soka, smanjenog motiliteta crijeva ili formiranja kompleksa. Lijekovi kao što su H<sub>2</sub>-antagonisti i inhibitori protonske pumpe smanjuju sekreciju kiseline u želucu i tako povisuju pH, što smanjuje apsorpciju nekih lijekova kao što je ketokonazol zbog čega je ove lijekove potrebno uzimati odvojeno, u razmaku od barem 2 do 3 sata. Antikolinergici mogu usporiti motilitet crijeva te tako utjecati na bioraspoloživost lijekova, dok kombinacija nekih lijekova s metalima može dovesti do formiranja kompleksa. Utjecaj na djelovanje lijekova imaju i efluksni proteini kao što je P-glikoprotein (P-gp), transporteri široko rasprostranjeni na membranama raznih tkiva, koji mogu eliminerati lijekove i smanjiti im učinak dok inhibitori P-gp-a mogu povećati unos drugih lijekova u stanice.

Na distribuciju lijekova može utjecati povećanje masnog tkiva i smanjenje udjela vode te smanjenje razine serumskog albumina. Lipofilnim lijekovima kao što je diazepam povećat će se volumen distribucije (V<sub>d</sub>), dok će se hidrofilnim, kao što je digoksin, smanjiti. Smanjenje razine serumskog albumina može dovesti do povećanja slobodne frakcije lijekova. Lijekovi kao što su varfarin, fenitoin i tolbutamin natječu se za vezno mjesto na proteinu, što dovodi do istiskivanja jednog lijeka drugim i povećane opasnosti od njihove toksičnosti (Delafuente, 2003)

Najveći broj interakcija odnosi se na promjenu metabolizma lijekova, a povezan je s indukcijom i inhibicijom citokrom 450 enzima. Neki od najčešćih CYP enzima uključenih u interakcije lijekova su CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 i CYP1A2. Indukcija enzima dovodi do pojačanog metabolizma lijeka, što rezultira smanjenom koncentracijom u plazmi, primjer takve interakcije istovremena je primjena atorvastatina i rifampicina koji inducira aktivnost CYP3A4 enzima. Inhibicijom enzima moguće je povećati koncentraciju lijeka u plazmi pa tako klaritromicin, itrakonazol i ritonavir mogu povećati rizik od nuspojava atorvastatina kao što je miopatija (Cascorbi I., 2012).

### **1.5.2. Farmakodinamičke interakcije**

Pojam farmakodinamičke interakcije označava interakcije u kojima lijekovi direktno utječu jedan na drugoga, odnosno djelovanje jednog mijenja se zbog prisutnosti drugog lijeka na mjestu djelovanja. Ovaj tip interakcije može se podijeliti na sinergističke, aditivne i antagonističke.

Aditivne interakcije dovode do pojačavanja učinka lijekova, odnosno konačni učinak zbroj je farmakoloških učinaka svakog lijeka pojedinačno. Sinergizam znači da je učinak kombinacije lijekova veći nego kod aditivnih reakcija. Ova dva tipa reakcija često su poželjni pa se tako u liječenju infekcija ili u terapiji boli lijekovi kombiniraju s ciljem postizanja upravo takvih učinaka. Na taj način reduciraju se doze lijekova te se smanjuje rizik od nuspojava, a u slučaju antimikrobnih lijekova sprječava se razvoj rezistencije. Antagonizam označava suprotno djelovanje u kojem kombinacija lijekova dovodi do smanjenja učinka. Ova reakcija najčešće nastaje kao posljedica vezanja dva lijeka na isto vezno mjesto na receptoru. Primjer takve interakcije istovremena je primjena naloksona, kompetitivnog antagonista, i opioidnog analgetika koji djeluje kao agonist receptora (Delafuente, 2003).

### **1.6. Nefrotoksičnost i nefrotoksični lijekovi**

Čimbenici rizika za nefrotoksičnost mogu biti povezani s osobinama bolesnika, bubrežnom funkcijom te samim lijekom. Starija životna dob, ženski spol, oslabljena bubrežna funkcija, veći broj komorbiditeta te potreba za uzimanjem više lijekova istovremeno doprinose razvoju nefrotoksičnosti. Starenjem glomerularna filtracija se smanjuje. Nakon 40. godine života ona opada za 10ml/min svakih 10 godina. Javlja se i hipoalbuminemija, što može imati za posljedicu povećanje slobodne frakcije nefrotoksičnog lijeka u plazmi. Genski čimbenici, kao što su polimorfizam gena, posebno gena za enzime koji sudjeluju u metabolizmu lijekova (CYP450), popravku DNA i sprječavanju oksidativnog stresa te mutacije proteinskih nosača mogu imati ulogu u nastanku oštećenja. Čimbenici rizika povezani sa samom funkcijom bubrega obuhvaćaju povećanu resorpciju toksina, njihovo nakupljanje u meduli i intersticiju te smanjeno izlučivanje, dok biotransformacijom istih mogu nastati slobodni radikali koji dodatno doprinose oštećenju. Njihova štetnost ovisi o karakteristikama same tvari kao što su struktura, naboj i topljivost, primijenjena doza i vrijeme izloženosti te kombinacije lijekova. Lijekovi netopljivi u urinu mogu se taložiti u distalnom tubulu, što dovodi do razvoja nefropatije, a neki od lijekova

koji ju uzrokuju jesu metotreksat, aciklovir te sulfadiazin. Pozitivno nabijeni lijekovi kao što su aminoglikozidi vežu se za negativno nabijene fosfolipide koji grade membranu proksimalnog tubula te na taj način dovode do oštećenja. Još jedan rizični čimbenik kombinacija je lijekova. Lijekovi se mogu natjecati s drugim lijekovima ili endogenim tvarima za transportne kao i za influksne/efluskne proteine, što može dovesti do povećanja njihove koncentracije u plazmi i cjelokupne toksičnosti (Perazella, 2018).

**Tablica 3. Potencijalno nefrotoksične tvari**

<b>Antimikrobni lijekovi</b>	<b>Citostatici</b>	<b>Analgetici</b>	<b>Imunosupresivi</b>
aminoglikozidi	metotreksat	NSAID	inhibitori
antiviroci	cisplatin	selektivni inhibitori	kalcineurina
amfotericin B	interleukin 2	COX-2	sirolimus, everolimus
vankomicin			
<b>Ostali</b>	<b>Primjese</b>	<b>Radiološki kontrast</b>	<b>Toksini iz okoliša</b>
ACEI, ARB	melanin	hiperosmolarni	teški metali
SGLT-2 inhibitori	kadmij	izoosmolarni	silikon
topiramet	dihromat	hipoosmolarni	
statini		jodni kontrast	
Objašnjenje kratica: <sup>a</sup> NSAID – nesteroidna protuupalni lijekovi, <sup>b</sup> COX-2 – ciklooksigenaza 2, <sup>c</sup> ACEI – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, <sup>d</sup> ARB – blokatori receptora za angiotenzin 2, <sup>e</sup> SGLT-2 – natrij-glukočni transporter 2			

Kako pacijenti s KBB uglavnom boluju i od hipertenzije te šećerne bolesti tipa 2, treba posebice paziti na primjenu antihipertenziva, antidiijabetika, statina te analgetika koji spadaju u potencijalno nefrotoksične lijekove (Tablica 3) (Popović i sur., 2016). NSAID djeluju kao inhibitori COX enzima koji prevodi arahidonsku kiselinu u prostaglandine E2, prostacikline i tromboksane. Prostaglandini u bubrezima djeluju kao vazodilatatori te tako reguliraju djelovanje renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Osim vazodilatacije oni potiču natriurezu i diurezu pa inhibicija njihovog stvaranja može dovesti do razvoja hipertenzije i edema, a rizik se povećava upotrebom visokih doza kroz dulji vremenski period (Lucas i sur., 2019). ACEI i ARB-ovi mogu uzrokovati nastanak bilateralne stenoze bubrežne arterije. Angiotenzin 2 djeluje na aferentne i eferentne arteriole tako što povećava intraglomerularni tlak i utječe na glomerularnu filtraciju. Mehanizam toksičnosti aminoglikozida povezan je s njihovim nabojem,

a najtoksičniji lijek iz ove skupine je gentamicin. Pozitivno nabijene molekule lijeka stupaju u interakciju s negativno nabijenim fosfolipidima membrane tubula i dovode do oštećenja koje dovodi do povećanog dotoka vode i elektrolita u distalne dijelove. Trimetoprim, koji se daje u kombinaciji sa sulfometoksazolom, inhibira sekreciju kreatinina, čime se povećava njegova koncentracija u serumu dok se ciprofloksacin, najčešće propisivani fluorokinolon, taloži u alkalnom urinu. Cisplatin pripada skupini citostatika koji se zbog svog direktnog i indirektnog nefrotoksičnog učinka mora se koristiti s oprezom. Direktno oštećuje stanice tubula i krvne žile, dok indirektno dovodi do upale bubrežnog intersticija (Popović i sur., 2016).

Studije pokazuju da su lijekovi uzrok akutnog oštećenja bubrega u 14-26 % slučajeva kod odrasle populacije, a čak 16 % hospitalizacija zbog akutnog oštećenja u pedijatrijskoj populaciji, povezano je s učinkom lijekova. Bubrežna se funkcija može oporaviti ako se oštećenje na vrijeme prepozna. Lijekove koji su nefrotoksični ili zahtijevaju prilagodbu doziranja sukladno bubrežnoj funkciji treba pažljivo pratiti. Treba težiti individualiziranom pristupu u odabiru lijekova (Perazella, 2018).

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

Usklađivanje terapije (engl. *medication reconciliation*) tijekom prijelaza zdravstvene skrbi važan je alat za utvrđivanje i sprječavanje odstupanja u farmakoterapiji i povezanih neželjenih događaja (Mekonnen i sur., 2016). Prema provedenim istraživanjima neodgovarajuće usklađivanje terapije prilikom prijema, premještaja i otpusta uzrokom je više od 40 % medikacijskih pogrešaka utvrđenih kod hospitaliziranih pacijenata (Barnsteiner, 2008). Neželjeni učinci lijekova, povezani s nenamjernim odstupanjima u farmakoterapiji, mogu produžiti vrijeme boravka pacijenata u bolnici ili dovesti do ponovnih hospitalizacija. Najčešće utvrđena odstupanja u farmakoterapiji bila su izostavljanje lijeka te pogreške u doziranju (Marinović i sur., 2016). Važno je provoditi usklađivanje terapije prilikom svakog prijelaza zdravstvene skrbi (Barnsteiner, 2008).

Prvi korak procesa usklađivanja terapije predstavlja uzimanje najbolje moguće medikacijske povijesti (NMMP). NMMP precizan je popis lijekova koji obuhvaća sve receptne i bezreceptne lijekove, biljne pripravke i dodatke prehrani koje pacijent koristi (Johnston i sur., 2010). U cilju uzimanja što točnije NMMP potrebno je provesti razgovor s pacijentom, najbolje unutar 24 sata od prijema u bolnicu te koristiti i druge izvore informacija koji uključuju pregledavanje



spremnika lijekova ili pacijentove vlastite liste, pregledavanje prethodne bolničke dokumentacije, razgovor s obitelji ili skrbnikom te liječnikom i ljekarnikom. Usklađivanjem terapije povećava se kvaliteta zdravstvene zaštite (Marinović, 2016).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

KBB progresivno je stanje koje zahvaća više od 10 % svjetske populacije te se predviđa da će uskoro postati peti vodeći uzrok smrti u svijetu. Bolest je češća u starijih pacijenata, a kako udio populacije starije od 65 godina intenzivno raste, ona postaje važan javnozdravstveni problem. Starija životna dob sa sobom nosi primjenu velikog broja lijekova koji dovode do oštećenja bubrežne funkcije, simptomi takvog oštećenja razvijaju se polako i postupno te nerijetko ostanu neprepoznati. Velik broj lijekova sa sobom nosi opasnost od njihovih interakcija pa su ovi pacijenti pod povećanim rizikom od samih interakcija, ali i od intenziteta i razmjera njihovih posljedica. Kako bi se smanjio rizik od neželjenih interakcija i štetnih učinaka lijeka, pozornost je potrebno usmjeriti na politerapiju, koja se obično povezuje upravo sa starijim pacijentima.

Cilj ovog diplomskog rada bio je utvrditi potencijalne klinički značajne interakcije kod pacijenata starijih od 65 godina s KBB-om. Također, utvrditi koji lijekovi najčešće stupaju u interakcije te moguće posljedice interakcija.

## **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Sudionici ispitivanja**

U istraživanje su uključeni pacijenti starije životne dobi ( $\geq 65$  godina) s KBB, hospitalizirani u KB Dubrava na Odjelu za nefrologiju. Kako bi sudjelovali u istraživanju, pacijenti su morali potpisati informativni pristanak.

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

Pacijenti starije životne dobi ( $\geq 65$  godina) koji boluju od KBB, zaprimljeni na Odjelu za nefrologiju KB Dubrava, uključeni su u istraživanje.

U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti kod kojih nije bilo moguće prikupiti najbolju moguću medikacijsku povijest.

### **3.2. Prikupljanje najbolje moguće medikacijske povijesti**

Sve analize u ovom diplomskom radu izrađene su na temelju prikupljenih NMMP u razdoblju od studenog 2023. do travnja 2024. Obrazac za NMMP sadrži sljedeće podatke: dob, spol, tjelesna masa, socijalni status, stupanj obrazovanja, razlog prijema u bolnicu, ostale dijagnoze, prethodne hospitalizacije (unutar jedne godine od prijema), podatke o lijekovima koje je pacijent uzimao prije prijema, a oni uključuju broj, vrstu, dozu i put primjene te se odnose na sve receptne i bezreceptne lijekove, dodatke prehrani i biljne pripravke, životne navike (alkohol, cigarete i droge) te poznate alergije. Prilikom prijema u bolnicu dobiveni su podaci o bubrežnoj funkciji pacijenata. Pomoću CKD-EPI jednadžbe dobivena je vrijednost eGFR. Na temelju eGFR i KDIGO klasifikacije podaci su kategorizirani u 5 skupina:

- stadij G1 (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- stadij G2 (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- stadij G3a (eGFR 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- stadij G3b (eGFR 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

- stadij G4 ((eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- stadij G5 (eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

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

Prema NMMP dobiveni su podaci o korištenim lijekova. Analiza potencijalnih interakcija, kao i njihovih posljedica, napravljena je pomoću programa Lexicomp® u kojem su interakcije svrstane u 5 kategorija:

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

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

### **3.4. Statistička analiza podataka**

Podaci su obrađeni pomoću računalnog programa Microsoft Excel. Korištena je standardna deskriptivna statistika za opisivanje demografskih i kliničkih podataka ispitanika, interakcije lijekova i rizičnih lijekova kod smanjenje bubrežne funkcije. Intervalne varijable prikazane su medijanom i interkvartalnim rasponom, a kategorički podaci prikazani su udjelom ili postotkom.

## **4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA**

### **4.1. Demografske i kliničke karakteristike sudionika**

U istraživanju je sudjelovalo 40 ispitanika starije životne dobi ( $\geq 65$  godina) s KBB, koji su zaprimljeni na Odjel nefrologije KB Dubrava. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata prikazane su u Tablici 3. Medijan dobi iznosio je 75 (71-80) godina.

Prema KDIGO klasifikaciji bolesnici su svrstani u slijedeće kategorije: 3 (7,5 %) pacijenta imala su blago sniženu bubrežnu funkciju (G2), 2 (5 %) su imala blago do umjereno sniženu (G3a) dok je njih 5 (12,5 %) imalo umjereno do izrazito sniženu bubrežnu funkciju (G3b). 9 (22,5 %) ispitanika imalo je izrazito sniženu bubrežnu funkciju (G4), a 21 (52,5 %) pacijent imao je zatajenje bubrega (G5).

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

Obilježje	Uzorak (N=40)
Dob, godine, medijan (IQR)	75 (71-80)
65-74	20
75-84	15
≥ 85	5
Spol	
Žene, n(%)	16 (40)
Tjelesna težina, kg, medijan (IQR)	78 (71-80)
Tjelesna visina, cm, medijan (IQR)	172,5 (164-178)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), medijan (IQR)	25,5 (24,0-28,1)
Kreatinin u serumu (μmol/L), medijan (IQR)	311 (149-517)
CG (mL/min), medijan (IQR)	20,7 (10,3-34,8)
CKD-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), medijan (IQR)	14 (10-35)
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) medijan (IQR)	15 (9-29)
eGFR stadij (KDIGO klasifikacija), n (%)	
G1 Normalna ili visoka (više od 90)	0
G2 Blago snižena (60-89)	3 (7,5)
G3a Blago do umjereno snižena (45-59)	2 (5)
G3b Umjereno do izrazito snižena (30-44)	5 (12,5)
G4 Izrazito snižena (15-29)	9 (22,5)
G5 Zatajenje bubrega (ispod 15)	21 (52,5)
Prijem u bolnicu, n (%)	
hitni	39 (97,5)
elektivni	1 (2,5)
Trajanje boravka u bolnici/dan, medijan (IQR)	11,5 (8,0-16,3)
Broj komorbiditeta, medijan (IQR)	11 (9,0-15,3)
Broj propisanih lijekova (NMMP), medijan (IQR)	10 (7-14)

<sup>a</sup> IQR - interkvartilni raspon; <sup>b</sup> BMI - Body Mass Index; <sup>c</sup> CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; <sup>d</sup> eGFR - estimated glomerular filtration rate; <sup>e</sup> KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes; <sup>f</sup> NMMP – Najbolja moguća medikacijska povijest.

Tablica 4 prikazuje osnovne dijagnoze zbog kojih su ispitanici zaprimljeni u bolnicu. Najčešće osnovne (ulazne) dijagnoze bile su KBB, pneumonija, akutni pijelonefritis i urosepsa.

**Tablica 4. Osnovne (ulazne) dijagnoze**

<b>MKB</b>	<b>Dijagnoza</b>	<b>N (%)</b>
N18	KBB	15 (37,5)
J18	Pneumonija	5 (12,5)
N10	Akutni pijelonefritis	3 (7,5)
A41	Urosepsa	3 (7,5)
N39	Uroinfekcija	2 (5,0)
I50	Insuficijencija srca	1 (2,5)
D64	Mikrocitna anemija	1 (2,5)
M31	Ostale nekrotizirajuće vaskulopatije	1 (2,5)
I10	Arterijska hipertenzija	1 (2,5)
J15	Bakterijska pneumonija	1 (2,5)
J44	Kronični bronhitis	1 (2,5)
I26	Plućna embolija	1 (2,5)
N04	Nefrotski sindrom	1 (2,5)
R04	Alveolarna hemoragija	1 (2,5)
A98	Hemoragijska groznica	1 (2,5)
E87	Hipoosmolalnost i hiponatremija	1 (2,5)
J85	Plućni apsces s pneumonijom	1 (2,5)

Komorbidity pacijenata prikazani su po skupinama prema MKB klasifikaciji (Tablica 5). Ukupno je zabilježeno 495 komorbiditeta, a prosječan broj po pacijentu iznosio je 12,4. Od ukupnog broja zabilježeno je 250 različitih komorbiditeta po MKB klasifikaciji.

Najčešće prisutni komorbidity bili su iz skupine I00-I99 - bolesti krvožilnog sustava (23,2 %), zatim skupina N0-N99 - bolesti genitalno-urinarnog sustava (13,9 %), skupina E0-E90 - endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti (11,9 %) te skupina Z0-Z99 - čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama (11,1 %).

**Tablica 5. Komorbiditeti ispitanika razvrstani po skupinama prema MKB klasifikaciji**

<b>Komorbiditeti (MKB klasifikacija)</b>	<b>N (%)</b>
<b>A00-B99</b> Određene infekcije i parazitske bolesti	8 (1,6)
<b>C00-D48</b> Neoplazme	15 (3,0)
<b>D50-D89</b> Bolesti krvi i krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	9 (1,8)
<b>E00-E90</b> Endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti	59 (11,9)
<b>F00-F99</b> Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	16 (3,2)
<b>G00-G99</b> Bolesti živčanog sustava	4 (0,8)
<b>H00-H95</b> Bolesti oka i adneksa	6 (1,2)
<b>I00-I99</b> Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	115 (23,2)
<b>J00-J99</b> Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	40 (8,1)
<b>K00-K93</b> Bolesti probavnog sustava	24 (4,8)
<b>L00-L99</b> Bolesti kože i potkožnog tkiva	5 (1,0)
<b>M00-M99</b> Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	13 (2,6)
<b>N00-N99</b> Bolesti genitalno-urinarnog sustava	69 (13,9)
<b>Q00-Q99</b> Prirodne malformacije, deformacije i kromosomske abnormalnosti	3 (0,6)
<b>R00-R99</b> Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	19 (3,8)
<b>S00-T98</b> Ozljeđe, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	5 (1,0)
<b>U00-U99</b> Kodovi za posebne svrhe	1 (0,2)
<b>V01-Y98</b> Vanjski uzroci pobola i smrtnosti	1 (0,2)
<b>Z00-Z99</b> Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama	55 (11,1)



<b>UKUPNO</b>	495
---------------	-----

Popis najčešće utvrđenih pojedinačnih komorbiditeta prikazan je u Tablici 6. Najčešći komorbiditet bila je I10 - esencijalna hipertenzija koju je imalo 35 pacijenata, KBB (N18) koju je imalo 25 pacijenata, slijede različiti oblici anemije (D50-D64) koju su imala 24 pacijenta i šećerna bolest tipa 2 (E11) koju je imalo 19 pacijenata.

**Tablica 6. Najčešći pojedinačni komorbiditeti prema MKB klasifikaciji**

<b>MKB</b>	<b>Komorbiditet</b>	<b>N (%)</b>
I10	Esencijalna hipertenzija	35 (87,5)
N18	KBB	25 (62,5)
D50-D64	Anemija	24 (60)
	normocitna	14
	sekundarna	5
	mikrocitna	2
	sekundarna normocitna	2
	makrocitna	1
E11	Šećerna bolest tip 2	19 (47,5)
E78	Hiperlipidemija	10 (25,0)
R77	Hipoalbuminemija	10 (25,0)
I50	Srčano zatajenje	9 (22,5)
J91	Pleuralni izljev	9 (22,5)
I48	Fibrilacija atriya	8 (20,0)
J96	Akutna respiratorna insuficijencija	7 (17,5)
J43	Emfizem pluća	6 (15,0)

Tablica 7 prikazuje najčešće skupine i terapijske podskupine prema ATK klasifikaciji. Najčešće propisivani lijekovi u bolnici bili su oni s djelovanjem na kardiovaskularni sustav koji su činili 44,2 % svih lijekova. Odmah iza njih bili su lijekovi koji djeluju na probavni sustav i mijenu tvari (26,5 %), lijekovi koji djeluju na živčani sustav (10,8 %) i lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe (3,4 %). Najčešće korišteni lijekovi bili su sulfonamidi, opiodi u kombinaciji s neopiodnim analgeticima, selektivni blokatori beta-receptora te inhibitori protonske pumpe.

**Tablica 7. Najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji u NMMP**

<b>Najčešće skupine i terapijske podskupine lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova (NMMP)</b>	<b>N (%)</b>
C Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav	182 (44,2)
C03CA Sulfonamidi, čisti	28 (6,8)
C07AB Blokatori beta-receptora, selektivni	17 (4,1)
C02AC Selektivni agonisti imidazolinskih receptora	13 (3,2)
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	109 (26,5)
A02BC Inhibitori protonske pumpe	16 (3,9)
A01AD Ostali pripravci za lokalnu oralnu terapiju	15 (3,6)
A10BD Kombinacije oralnih antidijabetika	12 (2,9)
A12BA Kalij	10 (2,4)
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	45 (10,8)
N02AJ Opioidi u kombinaciji s neoploidnim analgeticima	22 (5,3)
N05BA Derivati benzodiazepina	11 (2,7)
B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	14 (3,4)
M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	13 (3,2)
V Različito	13 (3,2)
G Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	11 (2,7)
R Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	7 (1,7)
D Lijekovi s djelovanjem na osjetila	5 (1,2)
J Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	5 (1,2)
H Sustavni hormonski pripravci, izuzev spolnih hormona i inzulina	4 (1,0)
L Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	3 (0,7)
S Lijekovi s djelovanjem na osjetila	1 (0,2)

Ukupan broj lijekova utvrđenih primjenom NMMP iznosio je 412, što je uključivalo 118 različitih lijekova. Najučestaliji lijek bio je amlodipin, koji se u terapiji pojavio 24 puta, odmah iza njega bili su furosemid koji su koristila 22 pacijenta, atorvastatin uzimalo je njih 18, a pantoprazol i acetilsalicilnu 15. Nadalje, bisoprolol se pojavio 14 puta, moksonidin 13, a paracetamol i tramadol 11 puta, dok je kombinaciju kalijevih soli (kalijev hidrogenkarbonat i

kalijev citrat) uzimalo 10 pacijenata, isto kao i perindopril. Najčešće utvrđeni pojedinačni lijekovi u NMMP prikazani su u Tablici 8.

**Tablica 8. Najčešće utvrđeni pojedinačni lijekovi u NMMP**

ATK	Lijek	N (%)
C07FB	Amlodipin	24 (5,8)
C03CA	Furosemid	22 (5,3)
C010A	Atorvastatin	18 (4,4)
A02BC	Pantoprazol	15 (3,6)
A01AD	Acetilsalicilatna kiselina	15 (3,6)
C07AB	Bisoprolol	14 (3,4)
C02AC	Moksonidin	13 (3,2)
N02AJ	Tramadol	11 (2,7)
N02AJ	Paracetamol	11 (2,7)
A12BA	Kalijeve soli	10 (2,4)
C09BBU	Perindopril	10 (2,4)
C09BX	Indapamid	8 (1,9)
A11CC	Kalcitriol	8 (1,9)
M04AA	Alopurinol	7 (1,7)
V03AE	Kalcijev polistirensulfonat	7 (1,7)
C02CA	Urapidil	7 (1,7)
C09DA	Valsartan	7 (1,7)
N05BA	Diazepam	6 (1,5)
C03AB	Hidroklorotiazid	6 (1,5)
C037B	Nebivolol	6 (1,5)
G04CA	Tamsulozin	6 (1,5)
C03CA	Torasemid	6 (1,5)
C01EB	Trimetazidin	6 (1,5)
M01AE	Esomeprazol	5 (1,2)

## 4.2. Interakcije lijekova

Tablica 9 prikazuje učestalost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova utvrđenih primjenom NMMP. Utvrđeno je ukupno 475 interakcija, 431 interakcija pripadala je stupnju C kliničke značajnosti i zahtijevala je pojačano praćenje pacijenta (90,7 %), 42 interakcije zahtijevale su intervenciju (8,8 %), a 2 interakcije su kontraindicirane (0,4 %). Prosječan broj interakcija po pacijentu iznosio je 11,9. Minimalno jednu interakciju kliničkog značaja C imalo je 38 pacijenata (95 %), njih 25 (62,5 %) imalo je barem jednu D interakciju dok je kod 2 (5 %) pacijenta utvrđena X interakcija.

**Tablica 9. Učestalost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova utvrđenih primjenom BPMH**

	Ukupno interakcija lijekova	Klasifikacija interakcije lijekova		
		C	D	X
Prosječan broj interakcija po pacijentu	11,9 (0-48)	10,8 (0-46)	1,1 (0-3)	0,05 (0-1)
Ukupno	475	431	42	2
Broj (%) pacijenata s $\geq 1$ interakcija	38 (95)	38 (95)	25 (62,5)	2 (5)

### 4.2.1. Interakcije kliničke značajnosti C

Ukupno je utvrđeno 431 interakcija kliničkog značaja C, od čega je bilo 266 različitih kombinacija lijekova. U interakcijama C stupnja sudjelovalo je 118 različitih lijekova. Najčešće ATK skupine lijekova koje sudjeluju u interakcijama kliničkog značaja C prikazane su u Tablici 10. U interakcije su najčešće stupali lijekovi skupine C koji djeluju na kardiovaskularni sustav (48,4 %), zatim lijekovi skupine A koji djeluju na probavni sustav i mijenu tvari (29,4%) te skupine N koji djeluju na živčani sustav (7,2 %). Nakon njih slijede lijekovi skupine R koji djeluju na dišni sustav te skupine D koji djeluju na kožu, oni se javljaju 10 puta (1,9 %).

**Tablica 10. Najčešće skupine lijekova prema ATK klasifikaciji koje sudjeluju u interakcijama kliničkog značaja C**

ATK skupina	N (%)
C Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav	255 (48,4)
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	155 (29,4)
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	38 (7,2)
G Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	28 (5,3)
R Lijekovi s djelovanjem na dišni sustav	10 (1,9)
D Lijekovi s djelovanjem na kožu	10 (1,9)
M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	8 (1,5)
B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	7 (1,3)
V Različito	7 (1,3)
H Sustavni hormonski pripravci, izuzev spolnih hormona i inzulina	4 (0,8)
L Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	4 (0,8)
J Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	1 (0,2)

Tablica 11 prikazuje lijekove koji najčešće stupaju u interakcije stupnja kliničke značajnosti C. Furosemid (9,9 %) je najčešće bio utvrđen u interakcijama C stupnja, a odmah iza njega je indapamid (4,9 %). Acetilsalicilatna kiselina stupila je u interakciju 22 puta (4,2 %), torasemid 21 (4,0 %), bisoprolol 18 (3,4 %), a tramadol 16 puta (3,0 %). Hidroklorotiazid i perindopril našli su se 13 puta (2,5 %) u interakcijama, a amlodipin 12 (2,3 %)

**Tablica 11. Lijekovi koji najčešće stupaju u interakcije kliničkog značaja C**

ATK	Lijek	N (%)
C03CA	Furosemid	52 (9,9)
C09BX	Indapamid	26 (4,9)
A01AD	Acetilsalicilatna kiselina	22 (4,2)
C03CA	Torasemid	21 (4,0)
C07AB	Bisoprolol	18 (3,4)
N02AJ	Tramadol	16 (3,0)
C03AB	Hidroklorotiazid	13 (2,5)

C09AA	Perindopril	13 (2,5)
C07FB	Amlodipin	12 (2,3)
A10BD	Metformin	11 (2,1)
A10BX	Repaglinid	11 (2,1)
C02CA	Urapidil	11 (2,1)
C037B	Nebivolol	11 (2,1)
A10BB	Gliklazid	10 (1,9)
A10BD	Pioglitazon	10 (1,9)
C02AC	Moksonidin	10 (1,9)
A10BB	Glikvidon	9 (1,7)
C09DA	Valsartan	9 (1,7)
G04CA	Tamsulozin	9 (1,7)
A10AE	Inzulin glargin	8 (1,5)
G0ACC	Ibuprofen	8 (1,5)

Najčešće interakcije stupnja kliničke značajnosti C prikazane su u Tablici 12. Najčešće utvrđena interakcija bila je između amlodipina i furosemida, a pojavila se 14 puta, slijede interakcije između furosemida i moksonidina (10) te bisoprolola i furosemida (8). Furosemid i perindopril u interakciju su stupili 7 puta, isto kao i acetilsalicilatna kiselina i furosemid, odnosno indapamid i perindopril. Po 6 puta javile su se interakcije između moksonidina i urapidila, odnosno kalijevih soli i perindoprila.

**Tablica 12. Najčešće interakcije stupnja kliničke značajnosti C**

<b>Kombinacija lijekova</b>	<b>N (%)</b>
Amlodipin – furosemid	14 (3,2)
Furosemid – moksonidin	10 (2,3)
Bisoprolol – furosemid	8 (1,9)
Furosemid – perindopril	7 (1,6)
Acetilsalicilatna kiselina – furosemid	7 (1,6)
Indapamid – perindopril	7 (1,6)
Moksonidin – urapidil	6 (1,4)

Kalijeve soli – perindopril	6 (1,4)
Alopurinol – furosemid	5 (1,2)
Amlodipin – urapidil	5 (1,2)
Furosemid – urapidil	5 (1,2)
Furosemid – indapamid	5 (1,2)
Acetilsalicilatna kiselina – perindopril	5 (1,2)
Amlodipin – tamsulozin	5 (1,2)
Furosemid – tramadol	4 (0,9)
Eplerenon – furosemid	4 (0,9)
Furosemid – tamsulozin	4 (0,9)
Furosemid – nebivolol	4 (0,9)

Potencijalne posljedice najčešće utvrđenih interakcija stupnja kliničke značajnosti C prikazane su u Tablici 13. S obzirom da u interakcijama kliničkog značaja C najčešće sudjeluju lijekovi iz skupine antihipertenziva koji, primijenjeni istovremeno, imaju aditivni učinak, najčešća posljedica interakcija bila je hipotenzija. Interakcije u kojima sudjeluju ACEi, kao što su one između perindoprila i furosemida, indapamida i acetilsalicilatne kiseline, mogu dovesti do nefrotoksičnosti, dok perindopril inhibicijom aldosterona može uzrokovati hiperkalemiju ako se istovremeno primjeni s kalijevim solima. Furosemid može povećati koncentraciju alopurinola u tijelu i dovesti do pojave nuspojava kao što su omaglica, mučnina i proljev, dok interakcija furosemida s tramadolom može povećati rizik od nuspojava i toksičnih učinaka diuretika.

**Tablica 13. Potencijalne posljedice najčešće utvrđenih interakcija kliničkog značaja C**

<b>Interakcije</b>	<b>Objašnjenje interakcije</b>	<b>Posljedica</b>
Amlodipin – furosemid	aditivni hipotenzivni učinak	hipotenzija
Furosemid - moksonidin	aditivni hipotenzivni učinak	hipotenzija
Bisoprolol – furosemid	aditivni hipotenzivni učinak	hipotenzija
Furosemid - perindopril	smanjen ukupni volumen tekućina u tijelu i periferna vazodilatacija u kombinaciji sa	hipotenzija nefrotoksičnost

	smanjenim bubrežnim protokom krvi uzrokovanim ACEi	
Acetilsalicilatna kiselina – furosemid	veća šansa pri velikom velikim dozama acetilsalicilatne kiseline (600mg), afinitet vezanja za transportere organskih kiselina u bubrežnim tubulima što rezultira smanjenom eliminacijom	salicilati smanjuju učinkovitost furosemda dok furosemid može povećati koncentraciju salicilata
Indapamid – perindopril	smanjen ukupni volumen tekućina u tijelu i periferna vazodilatacija u kombinaciji sa smanjenim bubrežnim protokom krvi uzrokovanim ACEi	hipotenzija i nefrotoksičnost
Moksonidin – urapidil	aditivni hipotenzivni učinak	hipotenzija
Kalijeve soli - perindopril	inhibicija aldosterona od strane ACEi može uzrokovati retenciju kalija	hiperkalemija
Alopurinol - furosemid	furosemid utječe na bubrežni transport alopurinola	povećana koncentracija alopurinola i veće šanse za nuspojave alopurinola (mučnina, proljev, omaglica...)
Amlodipin – urapidil	aditivni hipotenzivni učinak	hipotenzija
Furosemid – urapidil	aditivni hipotenzivni učinak	hipotenzija
Furosemid - indapamid	aditivni hipotenzivni učinak	hipotenzija
Acetilsalicilatna kiselina – perindopril	ACEi stimuliraju proizvodnju prostaglandina dok salicilati to sprječavaju, dodatna posljedica inhibicije prostaglandina jest vazokonstrikcija aferentne bubrežne arteriole, ACEi uzrokuju vazodilataciju eferentne arteriole što dovodi do	nefrotoksičnost, smanjeno djelovanje ACEi



	smanjenja glomerularne filtracije i smanjene funkcije bubrega	
Amlodipin – tamsulozin	aditivni hipotenzivni učinak	hipotenzija
Furosemid – tramadol	opioidi uzrokuju otpuštanje antidiuretskog hormona i imaju hiponatrijemijski učinak	povećane šanse za pojavu nuspojava i toksičnih učinaka diuretika te smanjen učinak furosemida
Eplerenon – furosemid	aditivni hipotenzivni učinak	hipotenzija
Furosemid - tamsulozin	aditivni hipotenzivni učinak	hipotenzija
Furosemid – nebivolol	aditivni hipotenzivni učinak	hipotenzija

#### 4.2.2. Interakcije kliničke značajnosti D

Ukupno su zabilježene 42 interakcije kliničkog značaja D. Utvrđeno je 28 različitih kombinacija lijekova u interakcijama D stupnja, u kojima je sudjelovalo 36 različitih lijekova. Zastupljenost glavnih skupina ATK klasifikacije u ukupnom broju interakcija D stupnja kliničke značajnosti prikazana je u Tablici 14. U interakcijama najčešće su sudjelovali lijekovi skupine A koji djeluju na probavni sustav i mijenu tvari (46,3 %), potom lijekovi skupine C koji djeluju na kardiovaskularni sustav (25 %) te skupine N koji djeluju na živčani sustav (12,5 %). Acetilsalicilatna kiselina (12,5 %) je najčešće utvrđena u interakcijama D stupnja, a slijede ju urapidil (8,9 %), glikvidon (5,4 %) te dapagliflozin (5,4 %). Inzulin aspart, inzulin humani, varfarin, ciprofloksacin, alopurinol i zolpidem stupili su u interakciju po 2 puta (3,6 %) (Tablica 15).

**Tablica 14. Najčešće skupine lijekova prema ATK klasifikaciji koje sudjeluju u interakcijama kliničkog značaja D**

Skupine lijekova prema ATK klasifikaciji	N (%)
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	26 (46,3)
C Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav	14 (25)
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	7 (12,5)

B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	2 (3,6)
J Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	2 (3,6)
M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	2 (3,6)
D Lijekovi s djelovanjem na kožu	1 (1,8)
G Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	1 (1,8)
V Različito	1 (1,8)

**Tablica 15. Lijekovi koji najčešće sudjeluju u interakcijama kliničkog značaja D**

ATK	Lijek	N (%)
A01AD	Acetilsalicilatna kiselina	7 (12,5)
C02CA	Urapidil	5 (8,9)
A10BB	Glikvidon	3 (5,4)
A10BD	Dapagliflozin	3 (5,4)
A10AB	Inzulin aspart	2 (3,6)
A10AF	Inzulin humani	2 (3,6)
B01AA	Varfarin	2 (3,6)
J01MA	Ciprofloksacin	2 (3,6)
MO4AA	Alopurinol	2 (3,6)
N05CF	Zolpidem	2 (3,6)

U Tablici 16 prikazane su najčešće utvrđene interakcije stupnja kliničke značajnosti D. Najučestalije interakcije bile su one između moksonidina i tramadola te bisoprolola i moksonidina, koje su se pojavile 4 puta.

**Tablica 16. Najčešće interakcije kliničkog značaja D**

Interakcija	N (%)
Moksonidin – tramadol	4 (9,5)
Bisoprolol – moksonidin	4 (9,5)
Diazepam – tramadol	3 (7,1)
Glikvidon – pioglitazon	2 (4,8)

Empagliflozin - inzulin glargin	2 (4,8)
Oksazepam – tramadol	2 (4,8)
Kalijeve soli – eplerenon	2 (4,8)
Gliklazid – pioglitazon	2 (4,8)
Alprazolam – tramadol	2 (4,8)

Potencijalne posljedice najčešće utvrđenih interakcija stupnja kliničke značajnosti D prikazane su u Tablici 17. Posljedica interakcija u kojima sudjeluju tramadol i benzodiazepini najčešće je povećana vjerojatnost pada zbog depresije SŽS-a, dok kombinacija lijekova za šećernu bolest može uzrokovati hipoglikemiju. Moksonidin povećava rizik od AV-bloka ako se kombinira s bisoprololom, a kalijeve soli i eplerenon zajedno mogu dovesti do hiperkalemije.

**Tablica 17. Potencijalne posljedice najčešće utvrđenih interakcija kliničkog značaja D**

<b>Interakcije</b>	<b>Objašnjenje interakcija</b>	<b>Posljedica</b>
Moksonidin - tramadol	depresija SŽS-a	veća vjerojatnost pada
Bisoprolol - moksonidin	moksonidin pojačava AV-blok bisoprolola	AV-blok
Diazepam - tramadol	depresija SŽS-a	veća vjerojatnost pada
Glikvidon - pioglitazon	povećana osjetljivost na inzulin	hipoglikemija
Empagliflozin - inzulin glargin	snižavanje razine glukoze u krvi	hipoglikemija
Oksazepam - tramadol	depresija SŽS-a	veća vjerojatnost pada
Kalijeve soli - eplerenon	retencija kalija	hiperkalemija
Gliklazid - pioglitazon	povećana osjetljivost na inzulin	hipoglikemija
Alprazolam - tramadol	depresija SŽS-a	veća vjerojatnost pada

### 4.2.3. Interakcije kliničkog značaja X

Utvrđene su ukupno dvije interakcije stupnja kliničke značajnosti X. U njima su sudjelovala dva lijeka iz skupine C s djelovanjem na kardiovaskularni sustav, to su urapidil (2) i doksazosin (1) te jedan iz skupine G, tamsulozin (Tablica 18).

**Tablica 18. Lijekovi koji su sudjelovali u interakcijama stupnja kliničke značajnosti X**

ATK skupine i podskupine	N (%)
C Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav	3 (75)
C02CA urapidil	2 (50)
C02CA doksazosin	1 (25)
G Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	1 (25)
G04CA tamsulozin	1 (25)
Ukupno	4 (100)

Tablica 19. prikazuje interakcije kliničkog značaja X. Radi se o interakcijama tamsulozina i urapidila te doksazosina i urapidila. Potencijalne posljedice interakcija stupnja kliničke značajnosti X prikazane su u Tablici 20. Interakcije između doksazosina i urapidila, odnosno urapidila i tamsulozina mogu dovesti do razvoja hipotenzije i sinkope uzrokovanih aditivnih učinkom ovih lijekova na snižavanje krvnog tlaka.

**Tablica 19. Interakcije kliničkog značaja X**

Interakcija	N (%)
Doksazosin – urapidil	1 (50)
Tamsulozin – urapidil	1 (50)

**Tablica 20. Potencijalne posljedice interakcija kliničkog značaja X**

Interakcija	Objašnjenje interakcija	Posljedica
Doksazosin - urapidil	aditivni učinak na hipotenziju	hipotenzija, sinkopa
Tamsulozin - urapidil	aditivni učinak na hipotenziju	hipotenzija, sinkopa

## 5. RASPRAVA

KBB jedan je od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu, a povezana je s nizom komplikacija koje zahvaćaju cijeli organizam. Uz nju se usko vežu pojmovi politerapije i komorbiditeta, koji se pojavljuju već u ranim stadijima bolesti, a njihovu visoku zastupljenost kod starijih pacijenata s KBB pokazuje i ovo istraživanje. Prosječan broj komorbiditeta po pacijentu iznosio je 12,4, a najčešće komorbiditeti bili su oni iz skupine bolesti krvožilnog sustava. Najčešća pojedinačna dijagnoza bila je esencijalan (primarna) hipertenzija. Kod više od polovice utvrđena je anemija, a visoko zastupljeni komorbiditet bila je i šećerna bolest tipa 2. I druga istraživanja koja su promatrala starije pacijente s KBB-om utvrdila su iste komorbiditete kod oboljelih (MacRae i sur., 2021, Tonelli i sur., 2015). S obzirom na utvrđene komorbiditete najzastupljeniji su bili lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav (ATK skupina C). Pojedinačno najčešće propisan lijek bio je amlodipin. Amlodipin blokator je kalcijevih kanala koji se koristi u terapiji hipertenzije te stabilne angine pectoris, a djeluje tako što inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila. Odmah iza njega bio je furosemid, sulfonamidski diuretik koji djeluje kao inhibitor  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  kotransportera u uzlaznom dijelu Henleove petlje te atorvastatin, inhibitor HMG-CoA reduktaze koji smanjuje sintezu kolesterola te se primjenjuje u liječenju hiperkolesterolemije i prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Velik broj komorbiditeta u starijih pacijenata s KBB zahtijeva primjenu i većeg broja lijekova. Sudionici ovog istraživanja imali su u prosjeku 10,3 lijekova u propisanoj farmakoterapiji, a samo kod dva uključena pacijenta utvrđeno je manje od pet propisanih lijekova. Porastom broja propisanih lijekova povećava se rizik od nastanka interakcija lijekova. Stariji pacijenti najosjetljivija su skupina pacijenata za nastanak interakcija lijekova zbog niza fizioloških promjena uvjetovanih starenjem. Zbog svega navedenog, stariji pacijenti oboljeli od KBB pod povećanim su rizikom od nastanka stvarnih interakcija lijekova koje dodatno mogu komplicirati tijek liječenja. Kod 95 % ispitanika zabilježena je barem jedna potencijalna interakcija kliničkog značaja interakcija, dok je prosjek po pacijentu iznosio je 11,9 interakcija. Prema istraživanjima povezanost potencijalnih i stvarnih interakcija je značajna. Istraživanje objavljeno 2021. utvrdilo je povezanost između potencijalnih i stvarnih interakcija lijekova veću od 30% (Wolff i sur., 2021)

Pacijenti u ovom istraživanju imali su i veći prosjek interakcija u usporedbi sa sličnim istraživanjima provedenim ranije, što je ponovno povezano s trendom propisivanja većeg broja

lijekova i s višim stadijem same bolesti. Za usporedbu, u istraživanju provedenom u Brazilu 2014. godine, u kojem su sudjelovali pacijenti s KBB-om, prosječan broj lijekova iznosio je 5,6 dok je prosjek interakcija iznosio 3,4 što je skoro 4 puta manje interakcija nego kod pacijenata u ovom istraživanju, ali i 2 puta manje lijekova u terapiji. Spomenuto istraživanje pokazalo je da vjerojatnost za interakcije raste 2,5 % dodatkom jednog novog lijeka u terapiju (Marquito i sur., 2014).

Jedan od razloga politerapije i pretjerane politerapije potreba je za većim brojem lijekova u postizanju normalnog krvnog tlaka kao i normoglikemije. U najčešćim potencijalnim klinički značajnim interakcijama utvrđen je velik broj antihipertenziva te antidijabetika. Hipertenzija, kod većine pacijenata, zahtijeva politerapiju zbog mogućnosti brzog razvoja rezistencije na monoterapiju. Osim toga, uvođenjem politerapije često nam omogućava i primjenu manjih doza antihipertenziva čime se smanjuje i rizik od nuspojava. Prvi izbor u liječenju hipertenzije su najčešće ACEI, međutim nisu prvi izbor kod pacijenata s KBB. ACEI pokazuju određene nefrotoksične učinke te je njihova sigurnost upitna kod pacijenata s KBB-om. ACEI reduciraju eGFR zbog vazodilatatornog učinka na eferentne arteriole i smanjenja intraglomerularnog tlaka koji se javlja zbog inhibitornog učinka na angiotenzin II, a osim toga povećavaju rizik od razvoja hiperkalemije (Mancia i sur., 2023.).

Diuretici su utvrđeni kao najpropisivaniji antihipertenzivi u pacijenata s KBB te su upravo oni i najčešće utvrđeni u interakcijama lijekova C stupnja kliničke značajnosti. Najzastupljenije interakcije C stupnja kliničke značajnosti bile su interakcije između diuretika i drugih antihipertenziva. Pojedinačno najzastupljenija interakcija bila je između furosevida i amlodipina. Interakcija povećava rizik od nastanka hipotenzije. Najčešći simptomi hipotenzije su vrtoglavica, osjećaj opće slabosti, umor, zamućen vid, mučnina, glavobolja, zujanje u ušima, bolovi u vratu i ramenima, pritisak u prsima, ubrzan rad srca, osjećaj hladnoće u nogama, trnci u nogama. Pacijente je potrebno savjetovati o rizicima i simptomima hipotenzije, posebice kada se terapija propisuje prvi put te kada se povećavaju pojedinačne doze lijekova.

U drugim istraživanjima najčešći antihipertenzivi utvrđeni u potencijalnim interakcijama lijekova bili su ACEI. ACEI su prema godišnjim Izvješćima HALMED-a o potrošnji lijekova najčešće korišteni antihipertenzivi.

Uz hipertenziju uočena je i visoka prevalencija šećerne bolesti tipa 2. Antidijabetici su najčešće bili utvrđeni u interakcijama D stupnja kliničke značajnosti. Interakcije antidijabetika uglavnom su za posljedicu imale povećan rizik od hipoglikemije, stanje u kojem razina glukoze iznosi

<2,5-2,8 mmol/L. Simptomi koji se javljaju dijele se na autonomne i neuroglikopenične. Pod autonomne spadaju adrenergičke i kolinergičke. Adrenergičke nuspojave su palpitacije, tremor i anksioznost, dok se u kolinergičke ubrajaju glad, znojenje i parestezije. Pod neuroglikopenične simptome spadaju promjene ponašanja, umor, konvulzije i gubitak svijesti (Cryer, 1999). Hipoglikemija je najčešća akutna komplikacija šećerne bolesti. Najčešći antidijabetici utvrđeni u interakcija lijekova bili su derivati sulfonilureje, pioglitazon i gliflozini. Hipoglikemija je osobito opasna za pacijente starije životne dobi te kombiniranje antidijabetika kod takvih pacijenata zahtijeva poseban oprez. Prema Hrvatskim smjernicama za liječenje šećerne bolesti tipa 2 preporučuju se nešto više vrijednosti glikoliziranog hemoglobina starijim pacijentima u odnosu na mlađe pacijente upravo zbog rizika od hipotenzije. Šećerna bolest također često zahtijeva više od jednog lijeka za postizanje normoglikemije. Većina hipoglikemika eliminira se putem bubrega te zahtijeva prilagodbu dozu kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega. Među njima je i metformin, zlatni standard u liječenju šećerne bolesti tipa 2 koji zahtijeva prilagodbu doze od stadija 3a, dok je kod pacijenata s eGFR vrijednosti nižom od 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> kontraindiciran. Pioglitazon i glikividon ne zahtijevaju prilagodbu u oštećenoj bubrežnoj funkciji pa se češće propisuju u pacijenata s KBB.

Zabilježeno je ukupno 56 interakcija kliničkog značaja D. Najčešća utvrđena potencijalna D interakcija je bila između moksonidina i tramadola. Kombinacija tramadola, opioidnog analgetika s antihipertenzivima centralnog djelovanja kao što je moksonidin može dovesti do simptoma mučnine, konfuzije i smanjenja koncentracije, a posebno je opasna kod starijih pacijenata koji mogu uočiti i poremećaje u pamćenju, prosudbi i motorici. Osim s tramadolom moksonidin ulazi u interakciju i s bisoprololom. Bisoprolol selektivni je blokator beta-receptora koji se koristi u terapiji hipertenzije i stabilnog kroničnog srčanog zatajenja. Kombiniranje ovih lijekova može pogoršati simptome srčanog zatajenja tako što će smanjiti srčanu frekvenciju i minutni volumen srca, a može dovesti i do pojave hipotenzije. Simptomi koje pacijenti mogu uočiti uključuju mučninu, glavobolju te usporene otkucaje srce.

Treća interakcija po učestalosti bila je ona između lijekova skupine N koji djeluju na živčani sustav. Radi se o diazepamu, lijeku iz skupine benzodiazepina koji ima anksiolitičko djelovanje te tramadolu. Ova dva lijeka mogu uzorkovati depresiju SŽS-a, pri čemu se može javiti sedacija, respiratorna depresija, koma i smrt. Jednak učinak ima i kombinacija tramadola s oksazepamom odnosno alprazolamom koji također spadaju u skupinu benzodiazepina. Benzodiazepini djeluju kao alosterički modulatori GABA receptora te tako pojačavaju učinak GABA-e, inhibitornog neurotransmitora što rezultira sedativnim i anksiolitičkim učinkom. Radi se o lijekovima koji

se propisuju starijim pacijentima za liječenje insomnije, međutim istraživanja pokazuju da se njihov učinak u liječenju ovog poremećaja smanjuje nakon četiri tjedna, dok u terapiji ostaju trajno zbog čega raste rizik od neželjenih događaja. Kako bi se to izbjeglo, nužna je depreskripcija, ona uključuje redukciju doze benzodiazepina za 25 % svaka 2 tjedna, odnosno 12,5 % pred sami kraj procesa. Postepeno smanjenje doze ključno je u sprječavanju sindroma ustezanja, koji je praćen simptomima poput glavobolje, napetosti i bolova u mišićima dok se u težim slučajevima javljaju halucinacije, ukočenost i epileptički napadi (Potie i sur., 2018). Umjesto benzodiazepina, u terapiju nesаницe mogu se uvesti preparati s melatoninom ili odoljenom. Kako je ranije navedeno, tramadol je opioidni analgetik koji se koristi u liječenju umjerene do jake boli, no njegova primjena kod pacijenata starije životne dobi, kao i onih s KBB-om nije u potpunosti opravdana. Kod pacijenata s KBB-om eliminacija je usporena, zbog čega treba odrediti pravilnu dozu i interval doziranja, dok je kod starijih pacijenata povećan rizik od konfuzija, vrtoglavice i mučnine. Umjesto tramadola pacijenti mogu koristiti druge analgetike, a njihov izbor ovisi o vrsti i jačini same boli. Ukoliko se radi o nociceptivnoj boli, izbor su paracetamol i NSAID, dok su kod neuropatske boli to nortriptilin, gabapentin i valproična kiselina uz prilagodbu doze ovisno o stadiju bubrežne bolesti (Davis i Srivastava, 2003).

U ovom ispitivanju tri su pacijenta imala interakcije kliničkog značaja X. Interakcije X stupnja kliničke značajnosti smatraju se kontraindiciranim kombinacijama lijekova. Jedan od lijekova treba isključiti sukladno kliničkom statusu pacijenta i kliničkim prioritetima. Mali broj interakcija X stupnja u starijih pacijenata s KBB može ukazivati na veći oprez kod propisivanja. U X interakcijama utvrđena su sveukupno 4 lijeka: tamsoluzin, urapidil, kalijeve soli, doksazosin.

Urapidil i doksazosin lijekovi su koji djeluju kao blokatori alfa-adrenergičkih receptora te se koriste u terapiji hipertenzije, s tim da doksazosin ima ulogu i u terapiji benigne hiperplazije prostate zahvaljujući selektivnoj blokadi receptora na prostati i vratu mjehura. Tamsulozin također djeluje kao blokator alfa-adrenergičkih receptora, ali on primjenu nalazi isključivo kod bolesti prostate. Kombinacija urapidila i doksazosina, odnosno urapidila i tamsulozina, može dovesti do pojave hipotenzije ili ortostatske hipotenzije, zbog čega se ovi lijekovi ne bi smjeli naći u terapiji istovremeno.

Interakcija između kalijevih soli i tamsulozina, može rezultirati da tamsulozin smanji izlučivanje kalijevih soli iz organizma i dovede do stanja hiperkalemije. Iako neki bolesnici osjećaju slabost uslijed hiperkalijemija, ona je najčešće asimptomatska sve dok se ne razvije



kardiotoksičnost. Hiperkalijemija je po život opasno stanje koje zahtijeva hitnu dijagnostiku i što raniji početak liječenja. Razlikujemo blagu, umjerenu te tešku hiperkalijemiju. Vrijednosti hiperkalijemije te klinička slika određuju potrebne kliničke intervencije.

Ovo istraživanje ukazalo je na velik broj interakcija kod pacijenata starije životne dobi s KBB-om koje mogu dovesti do ozbiljnih posljedica. Većina interakcija zahtijevala je povećano praćenje pacijenta, međutim u određenim interakcijama važno razmotriti primjenu što nižih doza lijekova, duljinu primjene lijeka te mogućnosti depreskripcije jednog od interaktanata. Iako je utvrđen velik broj potencijalnih kliničkih značajnih kombinacija lijekova koje mogu interferirati s negativni posljedicama, uključivanje većeg broja pacijenta dobio bi se i uvid u interaktante i interakcije lijekova koje se rjeđe propisuju a čiji klinički značaj može biti važan u optimizaciju farmakoterapije u starijih pacijenata oboljelih od KBB.

Kreiranje smjernica za upravljanje interakcijama lijekova bile bi od iznimnog značaja za oboljele i propisivače. Posebnu pozornost s obzirom na interakcije lijekova treba obratiti u transferu skrbi, na prijemu i otpustu pacijenata. Najbolja moguća medikacijska povijest i otpusni plan trebaju sadržavati evaluaciju potencijalnih interakcija lijekova i preporučene intervencije.

## 6. ZAKLJUČCI

Ovo istraživanje utvrdilo je velik broj klinički značajnih interakcija kod hospitaliziranih pacijenata starije životne dobi s KBB-om. Čak 95 % pacijenata imalo je barem jednu klinički značajnu interakciju, a prosječan broj iznosio je 11,9 interakcija po pacijentu. Najčešće utvrđeni komorbiditeti bili su hipertenzija, anemija i šećerna bolest tipa 2, dok su najčešće propisani lijekovi bili iz ATK skupine C. U interakcijama kliničkog značaja C najčešće su sudjelovali antihipertenzivi dok je najučestalija interakcija bila između amlodipina i furosemida. Hipotenzija, hiperkalijemija i nefrotoksičnost najčešće su potencijalne posljedice interakcija C stupnja kliničke značajnosti.

Najučestalije interakcije D stupnja kliničke značajnosti bile su između moksonidina i tramadola, diazepam i tramadola te bisoprolola i moksonidina, odnosno diazepam i tramadola. U interakcijama D stupnja potrebno je razmotriti mogućnost depreskripcije benzodiazepina i tramadola.

Utvrđene su 2 interakcije X stupnja kliničke značajnosti urapidila s doksazosinom i . sukladno kliničkom statusu pacijenta i prioritetima potrebno je razmotriti isključivanje jednog od interaktanata. Posebnu pozornost treba usmjeriti na transfer skrbi starijih pacijenata s KBB na prijemu i otpustu. Najbolja moguća medikacijska povijest i otpusni plan trebaju sadržavati evaluaciju potencijalnih interakcija lijekova i preporučene intervencije. Upravljanjem interakcijama lijekova povećava se kvaliteta zdravstvene skrbi.

## 7. POPIS KRATICE, OZNAKA I SIMBOLA

ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora

ASK – acetilsalicilna kiselina

ATK – anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova

BMI – indeks tjelesne mase (*Body Mass Indeks*)

NMMP – najbolja moguća povijest lijekova

CG – Cockcroft-Gault

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

SŽS – središnji živčani sustav (*Central nervous system, CNS*)

COX2 – ciklooksigenaza 2

CYP – citokrom P450

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

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

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

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

GLP1 – glukagonu sličan peptid 1 (*glucagon-like peptide 1*)

HALEMD – agencija za lijekove i medicinske proizvode

HMG-CoA – 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A

KBB – kronična bubrežna bolest

KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)

KOPB – kronična opstruktivna bolest pluća

MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)

MKB – međunarodna klasifikacija bolesti

NSAIL – nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAR – nesteroidni antireumatici

P-gp – P-glikoprotein

PPAR gama – receptor gama aktiviran peroksizomskim proliferatorom (*peroxisome proliferator-activated receptor*)

SGLT2 – natrij-glukozni transporter 2

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

## 8. LITERATURA

Ageing Europe – statistics on population developments, 2020., <https://ec.europa.eu/eurostat> , pristupljeno 15.3.2024.

Alhumaidi RM, Bamagous GA, Alsanosi SM, Alqashqari HS, Qadhi RS, Alhindi YZ, Ayoub N, Falemban AH. Risk of Polypharmacy and Its Outcome in Terms of Drug Interaction in an Elderly Population: A Retrospective Cross-Sectional Study. *J Clin Med*, 2023, 12(12), 3960.

Alopurinol Belupo 100mg tablete, 2022., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Alopurinol-Belupo-SPC.pdf>, pristupljeno 24.5.2024.

Andol 100mg tablete, 2022., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Andol-SPC.pdf>, pristupljeno 24.5.2024.

Barnsteiner JH. Medication Reconciliation. U: Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Huges RG, urednik, Rockville, Agency for Healthcare Reacearch and Quality (US), 2008, 459-468.

Burakgazi AZ, Alsowaity B, Burakgazi ZA, Unal D, Kelly JJ. Bladder dysfunction in peripheral neuropathies. *Muscle Nerve*, 2012, 45(1), 2-8.

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.

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

Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*, 2017, 389(10085), 2239-2251.

Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999, 28(3), 495-500.

Damtie S, Biadgo B, Baynes HW, Ambachew S, Melak T, Asmelash D, Abebe M. Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors Assessment among Diabetes Mellitus Patients at A Tertiary Hospital, Northwest Ethiopia. *Ethiopian journal of health sciences*, 2018, 28(6), 691–700.

Davis MP, Srivastava M. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging*, 2003, 20(1), 23-57.

de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*, 2022, 45(12), 3075-3090.

Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003, 48(2), 133-43

Diabetes, 2023., (<https://www.who.int>), pristupljeno 8.3.2024.

Dijabetes, 2022., <https://hzjz.hr>, pristupljeno 13.3.2024

Doxa 2 mg tablete, 2019., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Doxa-SPC.pdf>, pristupljeno 24.5.2024.

Duraković Z, Vitezić D. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly. *Periodicum biologorum*, 2013, 115 (4), 517-520.

Fursemid 40 mg tablete, 2021., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Fursemid-SPC.pdf>, pristupljeno 24.5.2024.

Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic Kidney Disease: An Update. *Med Clin North Am*, 2023, 107(4), 689-705.

Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2022. godini, 2023., <https://www.halmed.hr/>, pristupljeno 24.5.2024.

Johnston R, Saulnier L, Gould O. Best possible medication history in the emergency department: comparing pharmacy technicians and pharmacists. *Can J Hosp Pharm*, 2010, 63(5), 359-65.

Kalinor šumeće tablete, 2023., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Kalinor-SPC.pdf>, pristupljeno 24.5.2024.

Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl*, 2022, 12(1), 7-11.

Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019, 74(1), 120-131.

Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*, 2019, 41(1), 124-130.

Macdougall IC. Anaemia in CKD-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(5), 770-777.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020, 41(1), 1-15.

MacRae C, Mercer SW, Guthrie B, Henderson D. Comorbidity in chronic kidney disease: a large cross-sectional study of prevalence in Scottish primary care. *Br J Gen Pract*, 2021, 71(704), 243-249.

Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*, 2023, 41(12), 1874-2071.

Marinović I. Utvrđivanje terapijskih problema primjenom "najbolje moguće medikacijske povijesti" u starijih pacijenata kod prijema u bolnicu [Završni specijalistički]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2022 [pristupljeno 8.4.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:399524>.



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.

Marquito AB, Fernandes NM, Colugnati FA, de Paula RB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica [Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients]. *J Bras Nefrol*. 2014, 36(1), 26-34.

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(2), 128-144.

Objavljeni konačni rezultati Popisa 2021., 2022., <https://dzs.gov.hr/>, pristupljeno 15.3.2024.

Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2018, 13(12), 1897-1908.

Pioglitazon Pliva 15 mg tablete, 2024., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Pioglitazon-Pliva-tablete-SPC.pdf>, pristupljeno 24.5.2024.

Popović B, Šutić I, Bašić Marković N. Nefrotoksični lijekovi. *Acta medica Croatica*. 2016, 4-5, 309-314.

Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson R, Ma A, Farrell B. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 2018, 64(5), 339–351.

Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*, 2019, 79(4), 365-379.

Radišić Biljak V. Procjena glomerularne filtracije - teorija i praksa. 8. kongres Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu s međunarodnim sudjelovanjem, Rijeka, 2015, 27-29.

Svjetski dan bubrega, 2024., <https://www.hzjz.hr/>, pristupljeno 3.6.2024.

Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022, 183, 109-119.

Tamsulozin PharmaS 0,4mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem, 2023., <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Tamsulozin-PharmaS-04-mg-tvrde-kapsule-s-prilagodjenim-oslobadjanjem-SPC.pdf>, pristupljeno 24.5.2024.

Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care*, 2008, 35(2), 329-44.

Tonelli M, Wiebe N, Guthrie B, James MT, Quan H, Fortin M, Klarenbach SW, Sargious P, Straus S, Lewanczuk R, Ronksley PE, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease. *Kidney International*, 2015, 859-866.

Tramal 100mg tablete s produljenim oslobađanjem, 2021., [https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Tramal-SPC\\_5.pdf](https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Tramal-SPC_5.pdf), prisupljeno 24.5.2024.

Varghese D, Ishida C, Patel P, Haseer Koya H. Polypharmacy. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls publishing, 2024.

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

Wolff J, Hefner G, Normann C, Kaier K, Binder H, Hiemke C, Toto S, Domschke K, Marschollek M, Klimke A. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions and potentially inappropriate medications in hospital psychiatry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2021, 30(9), 1258-1268.

## 9. SAŽETAK/SUMMARY

Kronična bubrežna bolest stanje je u kojem dolazi do promjene strukture i funkcije bubrega koje traje dulje od 3 mjeseca. KBB sa sobom nosi i brojne komplikacije koje dodatno opterećuju pacijenta i sustav, a najčešće su hipertenzijska, šećerna bolest tipa 2 te anemija. U ovom istraživanju sudjelovali su pacijenti s KBB-om starije životne dobi čiji se broj iz godine u godinu povećava. Starenje i KBB često su povezani s primjenom politerapije. Veliki broj lijekova u propisanoj farmakoterapiji povećava rizik za nastanak interakcija lijekova. Interakcije lijekova mogu komplicirati tijek liječenja i ugroziti sigurnost pacijenta.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi klinički značajne interakcije lijekova kod pacijenata starijih od 65 godina koji boluju od KBB. Interakcije lijekova su analizirane pomoću programa Lexicomp® koji svrstava interakcije u 5 kategorija (A, B, C, D, X) prema kliničkom značaju. Istraživanje je pokazalo visoku zastupljenost interakcija. Čak 95% pacijenata imalo je barem jednu potencijalnu klinički značajnu interakciju. Najčešće utvrđene interakcije bile su C stupnja kliničke značajnosti i zahtijevale su povećano praćenje pacijenata. U njima su najčešće sudjelovali lijekovi iz ATK skupine C koji djeluju na kardiovaskularni sustav te pripadaju podskupini antihipertenziva. Furosemid je pojedinačno bio najčešći interaktant u interakcijama C stupnja kliničke značajnosti dok je najčešća interakcija C stupnja bila između amlodipina i furosemida. Navedena interakcija ima povećani rizik od hipotenzije. Uvođenje ove kombinacije lijekova te promjene doza zahtijevaju dodatno savjetovanje pacijenta. Najčešća interakcija D stupnja kliničke značajnosti bila je između moksonidina i tramadola te je nosila povećani rizik od depresije SŽS-a. Utvrđene su dvije interakcije X stupnja kliničke značajnosti. Radi se o interakcijama urapidila s doksazosinom i tamsulozinom. Ovi lijekovi imaju aditivni hipotenzivni učinak te mogu dovesti do pretjeranog pada krvnog tlaka i pojave sinkope. Upravljanje interakcijama lijekova od osobite je važnosti kod starijih pacijenata.

Chronic kidney disease is a condition with a change in the structure and function of the kidneys, which lasts longer than three months. CKD brings numerous complications that additionally burden the patient and the system, and the most common are hypertension, type 2 diabetes, and anemia. In this study, elderly patients with CKD were included, whose number increases year by year. Aging and CKD are often associated with the application of polytherapy. Many drugs prescribed increases the risk of drug interactions. Drug interactions can complicate the course of treatment and jeopardize patient safety.

This research aimed to determine clinically significant interactions in patients older than 65 with chronic kidney disease. Interactions have been analyzed with the Lexicomp® program that classifies interactions into five categories (A, B, C, D, X) according to clinical significance. The research showed a high prevalence of interactions. As many as 95% of patients had at least one interaction. Most were those of clinical significance C, which requires additional monitoring of patients. Medications from group C, which act on the cardiovascular system and belong to the subgroup of antihypertensive, most often, participated in them. Furosemid was the most common interactor in type C interactions, while the most common interaction was between amlodipine and furosemide. This interaction has an increased risk of hypotension. The initiation of this combination of drugs and dose adjustment require additional patient counseling. The most common type D interaction was between moxonidine and tramadol, which carried an increased risk of CNS depression. Interactions of clinical significance X were identified twice. Those were interactions of urapidil with doxazosin and tamsulosin. These drugs have an additive hypotensive effect and can lead to an excessive drop in blood pressure and the appearance of syncope. Managing drug interactions is especially important in elderly patients.

*TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/  
BASIC DOCUMENTATION CARD*

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Klinička bolnica Dubrava  
Avenija Gojka Šuška 6, 10000, Zagreb

Diplomski rad

## POTENCIJALNE KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE KOD PACIJENATA STARIJIH OD 65 GODINA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

Iva Karlić

### SAŽETAK

Kronična bubrežna bolest stanje je u kojem dolazi do promjene strukture i funkcije bubrega koje traje dulje od 3 mjeseca. KBB sa sobom nosi i brojne komplikacije koje dodatno opterećuju pacijenta i sustav, a najčešće su hipertenzija, šećerna bolest tipa 2 te anemija. U ovom istraživanju sudjelovali su pacijenti s KBB-om starije životne dobi čiji se broj iz godine u godinu povećava. Starenje i KBB često su povezani s primjenom politerapije. Veliki broj lijekova u propisanoj farmakoterapiji povećava rizik za nastanak interakcija lijekova. Interakcije lijekova mogu komplicirati tijek liječenja i ugroziti sigurnost pacijenta. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi klinički značajne interakcije lijekova kod pacijenata starijih od 65 godina koji boluju od KBB. Interakcije lijekova su analizirane pomoću programa Lexicomp® koji svrstava interakcije u 5 kategorija (A,B,C,D,X) prema kliničkom značaju. Istraživanje je pokazalo visoku zastupljenost interakcija. Čak 95% pacijenata imalo je barem jednu potencijalnu klinički značajnu interakciju. Najčešće utvrđene interakcije bile su C stupnja kliničke značajnosti i zahtijevale su povećano praćenje pacijenata. U njima su najčešće sudjelovali lijekovi iz ATK skupine C koji djeluju na kardiovaskularni sustav te pripadaju podskupini antihipertenziva. Furosemid je pojedinačno bio najčešći interaktant u interakcijama C stupnja kliničke značajnosti dok je najčešća interakcija C stupnja bila između amlodipina i furosemida. Navedena interakcija ima povećani rizik od hipotenzije. Uvođenje ove kombinacije lijekova te promjene doza zahtijevaju dodatno savjetovanje pacijenta. Najčešća interakcija D stupnja kliničke značajnosti bila je između moksonidina i tramadola te je nosila povećani rizik od depresije SŽS-a. Utvrđene su dvije interakcije X stupnja kliničke značajnosti. Radi se o interakcijama urapidila s doksazosinom i tamsulozinom. Ovi lijekovi imaju aditivni hipotenzivni učinak te mogu dovesti do pretjeranog pada krvnog tlaka i pojave sinkope. Upravljanje interakcijama lijekova od osobite je važnosti kod starijih pacijenata.

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

Rad sadrži: 48 stranica, 0 grafičkih prikaza, 20 tablica i 49 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Kronična bubrežna bolest, starije osobe, politerapija, interakcije lijekova

Mentor: **Dr. sc. Ivana Marinović**, naslovna docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr.sc. Ivana Samardžić**, naslovna docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

:

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivana Marinović**, naslovna docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta..

**Dr. sc. Ivana Samardžić**, naslovna docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta.

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

Rad prihvaćen: lipanj, 2024.

Basic documentation card

## POTENTIALLY CLINICAL SIGNIFICANT DRUG INTERACTIONS IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Iva Karlić

### SUMMARY

Chronic kidney disease is a condition with a change in the structure and function of the kidneys, which lasts longer than three months. CKD brings numerous complications that additionally burden the patient and the system, and the most common are hypertension, type 2 diabetes, and anemia. In this study, elderly patients with CKD were included, whose number increases year by year. Aging and CKD are often associated with the application of polytherapy. Many drugs prescribed increases the risk of drug interactions. Drug interactions can complicate the course of treatment and jeopardize patient safety. This research aimed to determine clinically significant interactions in patients older than 65 with chronic kidney disease. Interactions have been analyzed with the Lexicomp® program that classifies interactions into five categories (A, B, C, D, X) according to clinical significance. The research showed a high prevalence of interactions. As many as 95% of patients had at least one interaction. Most were those of clinical significance C, which requires additional monitoring of patients. Medications from group C, which act on the cardiovascular system and belong to the subgroup of antihypertensive, most often, participated in them. Furosemid was the most common interactor in type C interactions, while the most common interaction was between amlodipine and furosemide. This interaction has an increased risk of hypotension. The initiation of this combination of drugs and dose adjustment require additional patient counseling. The most common type D interaction was between moxonidine and tramadol, which carried an increased risk of CNS depression. Interactions of clinical significance X were identified twice. Those were interactions of urapidil with doxazosin and tamsulosin. These drugs have an additive hypotensive effect and can lead to an excessive drop in blood pressure and the appearance of syncope. Managing drug interactions is especially important in elderly patients.

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

Thesis includes: 48 pages, 0 figures, 20 tables and 49 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Chronic kidney disease, elderly patients, polypharmacy, drug interactions

Mentor: **Ivana Marinović, Ph.D.** *Assistant Professor*; University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Ivana Samardžić, Ph.D.** *Assistant Professor*; University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ivana Marinović, Ph.D.** *Assistant Professor*; University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Ivana Samardžić, Ph.D.** *Assistant Professor*; University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Associate Professor*; University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June, 2024..