

# Najčešći štetni učinci lijekova u hitnoj službi

---

**Matijević, Branimir**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:861430>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-01**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Branimir Matijević**

# **Najčešći štetni učinci lijekova u hitnoj službi**

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

## Kratice

ACE – angiotenzin converting enzyme, angiotenzin konvertirajući enzim

ADR – eng. adverse drug reaction, hrv. štetni učinci lijekova

AIN – akutni intersticijski nefritis

ATN – akutna tubularna nekroza

ITM – indeks tjelesne mase

CRP – C-reaktivni protein

DDD – definirana dnevna doza

DM – diabetes mellitus, šećerna bolest

DoTS – eng. Dose-related, time related, susceptibility; doza, vrijeme osjetljivost

eCL<sub>CR</sub> – eng. estimated creatinine clearance, procjenjen klirens kreatinina

eGFR – eng. estimated glomerular filtration rate, procjena glomerularne filtracije

FADR – fatal adverse drug reaction, štetni učinci lijekova koji su doveli do smrtnog ishoda

GI – gastro-intestinalni

GF – glomerularna filtracija

KBB – kronična bubrežna bolest

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

OR – odds ratio

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sustav

SGLT-2 – sodium-glucose cotransporter-2, natrij-glukoza kotransporter 2

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	<b>II</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>III</b>
<b>UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>NAJČEŠĆE KORIŠTENI LIJEKOVI U REPUBLICI HRVATSKOJ:</b> .....	<b>1</b>
<b>ŠTETNOST LIJEKOVA</b> .....	<b>2</b>
<b>KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST:</b> .....	<b>3</b>
<b>ANTIDIJABETICI</b> .....	<b>5</b>
Metformin:.....	5
Sulfonilureja .....	7
SGLT-2 inhibitori: .....	8
<b>ANTIMIKROBNI LIJEKOVI</b> .....	<b>9</b>
<b>Antibiotici</b> .....	<b>9</b>
AMINOGLIKOZIDI .....	9
B-LAKTAMSKI ANTIBIOTICI.....	10
GLIKOPEPTIDNI ANTIBIOTICI: .....	10
FLUOROKINOLONI .....	11
<b>Antimikotici</b> .....	<b>11</b>
<b>Antiviralni Lijekovi</b> .....	<b>12</b>
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI – TENOFOVIR I INDINAVIR .....	12
ACIKLOVIR .....	12
<b>NAJČEŠĆI ŠTETNI UČINCI U HITNOJ SLUŽBI</b> .....	<b>13</b>
<b>LIJEČENJE ŠTETNIH UČINAKA</b> .....	<b>17</b>
<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>18</b>
<b>ZAHVALE</b> .....	<b>19</b>
<b>LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>25</b>

# SAŽETAK

## **Najčešći štetni učinci lijekova u hitnoj službi**

Starenjem stanovništva dobivamo populaciju u kojoj je prisutno sve više komorbiditeta koje je potrebno farmakološki nadzirati. Zbog toga je potrošnja lijekova u stalnom porastu. Povećanom potrošnjom lijekova povećana je mogućnost javljanja štetnih učinaka lijekova. Štetni učinci lijekova mogu se javljati kao širok spektar simptoma i znakova – od običnog kašlja do životno ugrožavajućih stanja. Prisutnost pridruženih bolesti (komorbiditeta) i polimedikacije također pridonosi većoj pojavnosti neželjenih štetnih učinaka. Kombinacijom više vrsta i tipova lijekova s malo znanja o njihovim međusobnim interakcijama može se nehotično naštetiti pacijentima pogotovo kada većinu slučajeva čine starije osobe s promijenjenim mehanizmima izlučivanja lijekova. Najčešći su štetni učinci koji se javljaju u hitnoj službi različita krvarenja uzrokovana antikoagulantnim lijekovima ili antitromboticima. Različiti radovi navode kako su rizični čimbenici za razvoj štetnih događaja starija dob, ženski spol, polimedikacija i komorbiditetne bolesti. Posebnu pažnju potrebno je usmjeriti na razvoj potencijalnih štetnih učinaka lijekova u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti. Bubrež kao organ sustava za izlučivanje bitan je faktor u odstranjenju raznih nusprodukata staničnog metabolizma, ali i raznih ksenobiotika. Postoje brojni lijekovi koji se izlučuju bubrežnim putem. Oštećenja bubrežnog parenhima mogu uvelike otežati izlučivanje tih lijekova i time povećati koncentraciju aktivnih metabolita u plazmi. Neprilagođena doza lijekova najčešći je uzročnik štetnih učinaka lijekova te se u Rawlins-Thompson klasifikaciji navodi kao tip A, odnosno tip ovisan od dozi. Rawlins-Thompson klasifikacija također navodi kako je za razliku od tipa B, tip A potpuno preventabilan jer je farmakokinetika i farmakodinamika potpuno poznata. Važnost ove spoznaje je u tome što se pravilnom edukacijom i pravilnijim doziranjem može smanjiti većina neželjenih štetnih učinaka lijekova koji uzrokuju velike troškove za zdravstveni sustav i predstavljaju veliki zdravstveni rizik za starije građane.

**Ključne riječi: štetni učinci lijekova, kronična bubrežna bolest, komorbiditeti**

# SUMMARY

## **The most common adverse effects of drugs used in emergency medicine**

The population is getting older and therefore has many comorbidities which need to be treated. This means that drug consumption is increasing year after year and with it, the opportunity for adverse drug reactions rises. Adverse drug reactions can vary from benign like a common cough to life-threatening conditions. Comorbidities and polymedication contribute to adverse drug reactions incidence. Combining multiple drugs and various drug types can be pernicious to patients because we are often unaware of potential drug-to-drug interaction. Also, patients with several comorbidities have altered mechanisms of drug clearance. The most common problem is bleeding caused by an antithrombotic or anticoagulant agent. Studies have shown that risk factors are old age, female sex, polymedication and comorbidities. We will give special attention to adverse drug reactions in patients with chronic kidney disease. Kidneys are the main organs in the excretory system and are very important in the clearance of byproducts of cell metabolism, but also in xenobiotics clearance. Many drugs are excreted by the kidney, hence kidney insufficiency leads to the accumulation of active metabolites in blood. This accumulation can cause drug toxicity. Inappropriate drug dosage is the most common cause by Rawlins-Thompson classification, and it is classified as type A or dose-related adverse drug reactions. In type A reaction we know drugs pharmacodynamic and pharmacokinetic behavior therefore it is preventable just by right dosing of medications. Adverse drug reactions presents as a heavy burden for financial stability due to the great cost of treatment and are a big health hazard for our senior population..

**Key-word: adverse drug reaction, chronic kidney disease, comorbidities**

## UVOD

Potrošnja lijekova u stalnom je porastu. Lijek je supstanca koja mijenja funkciju biološkog sustava, a djeluje na razini molekula (1). HALMED (Agencija za Lijekove i MEDicinske proizvode) godišnje objavljuje podatke o potrošnji lijekova u Hrvatskoj tako je u razdoblju od 2014. do 2018. godine navela kako postoji trend rasta koji je u prosjeku iznosio oko 3,3% definirane dnevne doze godišnje. Definirana dnevna doza (DDD) označava prosječnu dnevnu dozu održavanja za lijekove korištene u njihovoj glavnoj indikaciji kod odraslih osoba (2). Povećanjem populacije koja koristi lijekove povećava se mogućnost razvijanja štetnih, odnosno neželjenih posljedica na organizam. Štetni učinci ili nuspojave lijekova pojmovi su koji se često koriste u javnom prostoru. Štetni učinci pojedinog lijeka ovise o njihovim svojstvima i primarnom mjestu djelovanja te obuhvaćaju simptome od suhog kašlja pa sve do ozbiljnih posljedica kao što je tjelesna oštećenost ili smrt. Također lijekovi, ovisno o njihovim farmakodinamičkim osobinama, specifičnije i jače štetno djeluju na pojedine organe. Tako na primjer lijekovi koji se primarno izlučuju bubrezima češće imaju štetne učinke pogotovo kod pacijenata s već postojećim bubrežnim oštećenjima. Cilj ovog diplomskog rada je sagledati najčešće štetne učinke lijekova u hitnoj službi kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti te povisiti svjesnost problema i pojasniti moguće preventabilne mjere.

## NAJČEŠĆE KORIŠTENI LIJEKOVI U REPUBLICI

### HRVATSKOJ:

Prema HALMED-u u 2019. godini od glavnih skupina lijekova najviše su bili korišteni lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav, potom lijekovi koji djeluju na probavni sustav, živčani sustav, krv i krvotvorne organe itd., respiratorni i koštano-mišićni sustav itd. Prema terapijskim skupinama najčešće korišteni su bili antihipertenzivi iz skupine RAAS inhibitora, potom psiholeptici, hipolipemici, antitidijabetici, antitrombotici, blokatori kalcijevih kanala, protuupalni lijekovi, lijekovi za poremećaje kiselosti, diuretici i vitamini kao prvih 10 skupina. Najkorišteniji lijek u 2019. godini bio je antihipertenziv ramipril, a slijedili su ga acetil salicilna kiselina, atorvastatin, pantoprazol, kolekalciferol, amlodipin, diazepam, furosemid, ibuprofen i alprazolam kao 10 najkorištenijih pojedinačnih lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini (3).



## ŠTETNOST LIJEKOVA

Štetnost lijekova karakteriziramo u dva tipa – tip A i tip B. Takvu vrstu klasifikacije nazivamo Rawlins-Thompson klasifikacija. Tip A karakteriziraju reakcije koje su u skladu s farmakodinamikom lijeka i ovisne su o dozi. Što je veća doza, veća je i štetnost lijeka. Tip B karakteriziraju bizarne reakcije, jer za razliku od tipa A ne možemo predvidjeti njihovu štetnost prema farmakodinamici lijeka. Također tip B ne podliježe ovisnosti o dozi (4). Postoje i drugi oblici štetnosti po tipu C, D i E. Tip C (kronični tip) javlja se nakon što se određeni lijek koristi duži vremenski period. Tip D ili zakašnjeli tip javlja se nakon završetka ekspozicije. Tip E karakteriziraju reakcije koje se javljaju zbog prestanka uzimanja nekog lijeka ili sredstva (5). Iako vrlo korisna, ova podjela ADR-a ne pruža kompletnu sliku jer postoje reakcije koje mogu pripadati u više skupina reakcija. Tako je razvijena nova tehnika nazvana DoTS (Dose-related, time related, susceptibility). Ovisnost o dozi gleda se na krivulji. Ako je doza u terapijskim vrijednostima, štetni učinci lijekova (eng. Adverse drug reaction ili ADR) se nazivaju one koje su prihvatljive. Ukoliko je doza manja od terapijske, a pojavljuju se ADR, dolazi do preosjetljivosti. S druge strane ako je doza viša od terapijske, dolazi do toksičnosti. U vremenskom aspektu postoje o vremenu ovisne i neovisne ADR. O vremenu ovisne ADR možemo podijeliti na rapidne, pri prvoj dozi, rane, srednje, kasne i zakašnjele. Osjetljivost se odnosi na pacijenta kod kojeg se u konačnici i događaju ADR. Osjetljivost ovisi o dobi, spolu, reakcijama između lijekova, genatici, komorbiditetima i stanju trudnoće.

## KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST:

Kronična bubrežna bolest (KBB) označava ireverzibilno propadanje bubrežnog parenhima i u pravilu se događa neprepoznato tijekom godina. Definira se kao progresivni poremećaj bubrežne funkcije koji traje duže od tri mjeseca s posljedicama na zdravlje. Čimbenici rizika za nastanak KBB-a su arterijska hipertenzija, šećerne bolest, obiteljska predispozicija, pretilost, pušenje, dob > 50 godina kao i nekontrolirano uzimanje lijekova bez savjeta liječnika. Klasificira se procjenom glomerularne filtracije (eGFR) i stupnjem albuminurije. Fiziološki se eGFR smanjuje starenjem za prosječno 5-8ml/min/1,73m<sup>2</sup> kroz period od 10 godina. Procjenjuje se da čak 10% stanovništva boluje od KBB pri čemu kriterije za KBB zadovoljava preko 30% osoba starijih od 75 godina. Od osobite je važnosti znati da je najveći mortalitet zabilježen u G3 stadiju što vrlo često ne percipiramo kao stanje visokog kardiovaskularnog rizika, ali i da 9 od 10 oboljelih uopće nema postavljenu dijagnozu KBB-a u medicinskoj dokumentaciji. U početku, jedini i kasni pokazatelj bubrežnih promjena su biokemijski čimbenici – povećana urea i kreatinin. Posljedice KBB-a se ne primjećuju najčešće do 4 stadija bubrežne bolesti, odnosno kada glomerularna filtracije ne padne ispod 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Prema procjeni glomerularne filtracije KBB možemo podijeliti u 5 stadija (tablica 1.). Progresijom bolesti i daljnjim smanjenjem GF-e dolazi do ekskretornih problema u vidu promijenjenog metabolizma elektrolita (natrija i kalija te ostalih elektrolita) i vode. Također javljaju se i endokrinološke promjene koje dovode do anemije i smanjene gustoće kosti zbog smanjene aktivacije vitamina D3 koja se inače normalno odvija u bubregu. Uzroci kronične bubrežne bolesti su brojni. Među najčešćim su uzročnicima šećerna bolest, hipertenzija, intersticijske i glomerularne bolesti, dok su drugi uzročnici poput nasljednih bolesti, kongenitalnih malformacija i sistemskih bolesti značajno rjeđe (6). Liječenje kronične bubrežne bolesti je kompleksno. Cilj je spriječiti progresiju bolesti i smanjiti daljnje propadanje glomerularne filtracije te usporiti bubrežno zatajivanje, a ukoliko je bubrežna bolest uzrokovana nekim drugim stanjem liječenje je etiološko, odnosno rješava se primarna bolest. Tu nastaje problem jer liječenjem srži problema pacijenti koriste više lijekova koji se većinom izlučuju bubregom, a promjena u bubrežnoj funkciji znači i promjena u farmakodinamici i farmakokinetici tih lijekova (7). Ti su pacijenti podložniji štetnim posljedicama jer svaka promjena u bubrežnom izlučivanju sa sobom bi trebala nositi i promjenu doze lijeka te stoga dolazi do pojave neželjenih štetnih događaja (nuspojava) lijekova. Komplikacije KBB-a odražavaju se na svim organskim sustavima te KBB predstavlja neovisni čimbenik rizika za kardiovaskularnu bolest, povećani rizik i za druga stanja koja često pogađaju naročito stariju populaciju, primjerice infekcije smanjujući tjelesnu

aktivnost i utičući na kognitivne funkcije. Stoga je KBB povezana i s povećanim rizikom za neželjene štetne događaje različitih lijekova koji se bubregom izlučuju.

Prema KDIGO klasifikaciji KBB se dijeli u 5 stadija prema brzini procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) prikazanih u tablici 1.

Kronična bubrežna bolest se smatra ukoliko je  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

**TABLICA 1. PROGNOZA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI PREMA KATEGORIJAMA GFR I ALBUMINURIJE**

Proгноza KBB prema pGFR i kategorijama albuminuriji: KDIGO 2012, 2020.				Kategorije perzistentne albuminurije Omjer i raspon		
				A1	A2	A3
				Normalno do blago povišena	Umjereno povišena	Značajno povišena
				< 30 mg/g < 3mg/mmol	30 – 300 mg/g 3 – 30 mg/mmol	>300 mg/g > 30 mg/mmol
Kategorije GFR (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> ) Opis i raspon	G1	Normalna ili visoka	≥ 90			
	G2	Blago snižena	60-89			
	G3a	Blago do umjereno snižena	45-59			
	G3b	Umjereno do značajno snižena	30-44			
	G4	Značajno snižena	15-29			
	G5		< 15			

GFR = brzina glomerularne filtracije. Crvenom bojom označen je vrlo visoki rizik, Narančastom visoki rizik, žutom srednji rizik a zelenom niski rizik.

Prilagođeno prema: KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 3: 5-14. (6)

## ANTIDIJABETICI

Antidijabetici jedna su od najčešće korištenih skupina lijekova u svijetu. 2019. godine u Hrvatskoj bili su 4 najkorištenija skupina lijekova s 77,77 DDD/1000/dan (3). S obzirom na to da je šećerna bolest vrlo rasprostranjena i prisutna kao komorbiditet kod mnogo pacijenata, potrebno je pripaziti na moguće štetne učinke antidijabetika u pacijenata s izraženom bubrežnom bolesti.

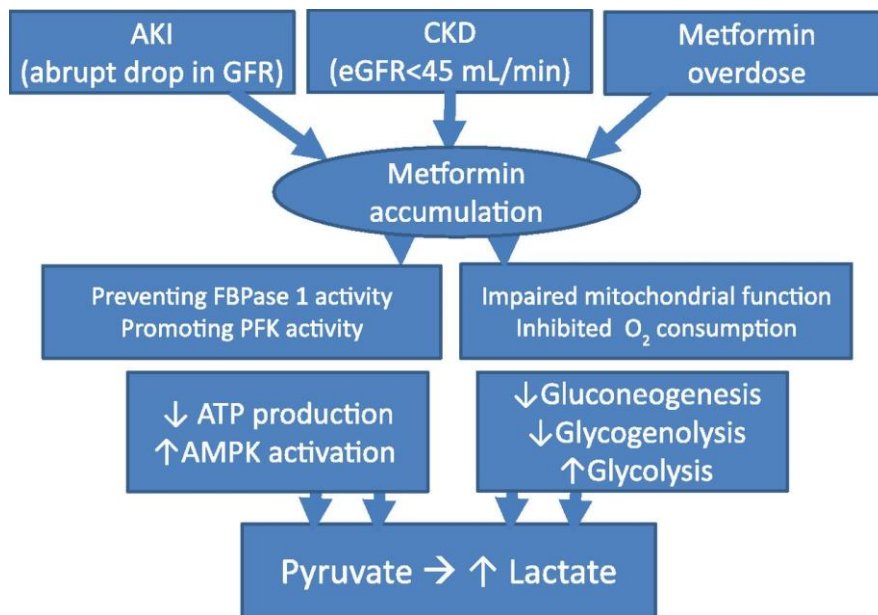
### METFORMIN:

Metformin pripada skupini bigvanida i koristi se za liječenje šećerne bolesti (*diabetes mellitus* - DM) tipa II povezane uz inzulinsku rezistenciju. Spada u prvu liniju terapije za DM te je jedan od najpropisivanijih lijekova na svijetu. WHO je 2015. godine izdao WHO Model List of Essential medicine – listu najvažnijih lijekova koje bi svaki zdravstveni sustav trebao imati i metformin je uz inzulin, glikazide i glukagon esencijalan lijek za liječenje DM (8). U Hrvatskoj je 2019. godine metformin bio na 12. mjestu najkorištenijih lijekova (3). Smatra se kako mu je primarni učinak smanjenje proizvodnje glukoze u jetri. Također je uočeno kako smanjuje glukoneogenezu u bubregu, usporava apsorpciju glukoze u tankom crijevu, stimulira glikolizu i potiče osjetljivost tkiva na inzulin (9). Globalnu popularnost stekao je zbog toga što smanjuje vrijednosti glukoze u krvi bez povećanog lučenja inzulina te tako smanjuje mogućnost hipoglikemije koja je izražena u drugih antidijabetika posebno inzulinskih sekretaloga. Najčešći štetni učinci metformina predstavljaju smetnje u probavnom sustavu (mučnina, povraćanje, proljev, anoreksija itd.), a pojavljuju se u manje od 20% slučajeva (1). Kako se metformin nepromijenjen eliminira bubrezima, oprez je potreban kao i praćenje bubrežne funkcije kod bolesnika s KBB-om. Prilikom primjene metformina vrlo rijedak no ozbiljan problem predstavlja laktacidoza koja se javlja kao posljedica inhibicije hepatske glukoneogeneze i ometanjem funkcije mitohondrija što povećava količinu laktata u krvi te tako stvara acidozu (slika 1.). Bigvanid uzrokovana laktacidoza u 50% slučajeva završava smrtno (10). U terapijskim dozama incidencija laktacidoze iznosi 1 na 10000 osoba-godina (11) dok se na drugom mjestu navodi kako iznosi 3 – 10 na 100000 osoba godina (9). Usporedbe radi, incidencija metformin uzrokovane laktacidoze u ne-bubrežnih bolesnika iznosi 2,2 na 100000 osoba godina (12). Kako bi se spriječilo nastajanje laktacidoze u bolesnika s KBB-om smatralo se kako je potrebno da klirens kreatinina bude veći od 1,5mg/dL, no zadnjih godina je viđena sveukupna korist metformina, te je predloženo da se umjesto klirensa kreatinina uzima procjena glomerularne filtracije (eGFR – estimated glomerular filtration rate; tablica 2.). To je omogućilo korištenje metformina u pacijenata sa srednje teškim bubrežnim oštećenjima bez straha za

nastajanje laktacidoze (9). Ostali pripadnici bigvanida (fenformin) koji su u prošlosti često bili korišteni, imali su često značajne štetne događaje poput laktacidoze te su danas opsolentni. Hanna i sur. smatraju kako bi se u kroničnih bubrežnih bolesnika s kardiovaskularnim rizikom i prisutnom šećernom bolesti trebalo osigurati najbolji izbor lijekova koji su sigurniji od metformina i smatraju da je prava skupina lijekova upravo skupina SGLT-2 inhibitora koji će biti obrađeni u sljedećem poglavlju (12).

Tablica 2. Procjena glomerularne filtracije (eGFR) i smjernice za propisivanje metformina

eGFR	Metformin u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti
< 30 mL/min	Kontraindiciran
<50 mL/min	Smanjiti dozu za 50% ako je propisan ranije metformin
	Procijeniti koristi i rizike i pratiti eGFR



Slika 1. Mehanizam nastanka laktacidoze u trovanju metforminom kod kroničnih bubrežnih bolesnika. FBPase 1, fruktoza-2-6-bisfosfataza 1, PFK, fosforilirana fosfofruktokinaza 1

Prema Kalantar-Zadeh and Kovesdy, 2016., Diabetes Care 2016. (10).

## SULFONILUREJA

Sulfonilureja je prvi otkriveni lijek za dijabetes te je u upotrebi od 1956. godine (9). Glavni je učinak sulfonilureje povećano lučenje inzulina iz gušterače te zbog toga spadaju u skupinu inzulinskih sekretagoga. Sulfonilureja veže se za sulfonilureja receptor vezan uz kalijске kanale ovisne o ATP-u te sprječava izlazak kalijevih iona što dovodi do depolarizacije stanice i do aktiviranja naponskih kalcijjskih kanala i otpuštanja inzulina (1). Derivati sulfonilureje mogu se klasificirati u prvu i drugu generaciju. Prvoj generaciji pripadaju tolbutamid, klorpropamid i tolazamid. Ovi lijekovi polako nestaju iz kliničke upotrebe zbog velikih nuspojava koje razvijaju i to ne samo kod bubrežnih bolesnika. Svi se metaboliziraju u jetri te su kontraindicirani kod jetrenih bolesnika. Također pokazuju veliku interakciju s drugim lijekovima (npr. dikumarol i fenilbutazon) koji inhibiraju jetrenu metaboličku sposobnost. U drugu generaciju derivata sulfonilureje pripadaju glibenklamid, glipizid i glimepirid. Smatraju se dijelom druge generacije jer pokazuju manje nuspojava i manje interakcija s drugim lijekovima što ih čini sigurnima kod upotrebe u starijih pacijenata (1). Gliklazid je 2019. godine bio na 24. mjestu najkorištenijih lijekova u Hrvatskoj s 11,69 DDD/1000/dan (3). S obzirom na to da sulfonilureja potiče izlučivanje inzulina, neovisno o koncentraciji glukoze u krvi, veća je vjerojatnost hipoglikemijskih epizoda (13) koje mogu prouzročiti padove pacijenata koji su daljnja komplikacija u liječenju. Hipoglikemijske epizode češće su kod starijih i kod pacijenata s KBB zbog slabije ekskrecije aktivnih metabolita koji se potom akumuliraju u tijelu i tako povećavaju vjerojatnost hipoglikemije (9). Također je pokazano kako teške hipoglikemijske epizode mogu prouzročiti neželjene kardiovaskularne događaje (14). Kardiovaskularna je sigurnost već dugo tema koja se provlači uz primjenu sulfonilureje. Brojne su metaanalize provedene kako bi se dokazala povezanost sulfonilureje s kardiovaskularnim događajima, ali bez konkretnih zaključaka. Bain S. i sur. navode kako postoji povećani rizik opće smrtnosti i kardiovaskularne smrtnosti kod primjene sulfonilureje (15). Monami M. i sur. tvrde kako korištenje sulfonilureje povećava smrtnost i rizik za srčani udar, ali ne povećava incidenciju težih kardiovaskularnih događaja (MACE – Major Cardiovascular Events) (16). Obje se metaanalize slažu kako je potrebno jedno dugoročno planirano istraživanje kako bi se konačno potvrdila ili odbacila teza o kardiovaskularnim rizicima sulfonilureje.

## SGLT-2 INHIBITORI:

SGLT-2 inhibitori (Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitori) djeluju na reapsorpciju glukoze u bubrežima stoga je njihovo korištenje u početku bilo vrlo upitno u pacijenata koji boluju od kroničnih bubrežnih bolesti. Predstavnicima su canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin i ertugliflozin. Najčešće se koriste kao dodatna terapija u liječenju šećerne bolesti tip 2 ili rijetko kao monoterapija u pacijenata u kojih je terapija metforminom kontraindicirana.

Zbog dodatnih benefita na usporavanje kardioresalnog modeliranja predstavljaju najznačajniju novu skupinu lijekova iz područja dijabetesa ali i šire. Ova skupina lijekova inhibira natrij-glukoza kotransporter-2 koji se nalazi u proksimalnim kanalčićima nefrona što dovodi do ekskrecije glukoze urinom i smanjenja glukoze u krvi (1). Inhibicijom SGLT-2 povećava se koncentracija natrija u području makule dense što dovodi do konstrikcije aferentne arteriole i posredno do smanjene glomerularne filtracije koje u dehidriranih pacijenata može dovesti do akutnog bubrežnog zatajenja (9). Smanjena glomerularna filtracija oporavlja se nakon par tjedana. Ostale nuspojave vezane su uz povećanu koncentraciju glukoze u urinu. Tako su zabilježene povećane gljivične i bakterijske upale genitalne regije, češće urinarne infekcije, dijabetička ketoacidoza i povećana amputacija donjih ekstremiteta. Brojne randomizirane kontrolne studije pokazale su kako su SGLT-2 inhibitori sigurni za upotrebu ukoliko je kontrolirana eGFR i volumen plazme. Kako bi se spriječile eventualne nuspojave preporučeno je da se SGLT-2 inhibitori ne započinju ukoliko je  $eGFR < 45 \text{ mL/min}$  (12).

# ANTIMIKROBNI LIJEKOVI

U modernom svijetu se smatra da su akutne zarazne bolesti ili infekcije značajno manje izražene u odnosu na nezarazne kronične bolesti i stanja tako da bi se očekivalo kako je korištenje antibiotika u padu, no prema HALMED-u između 2014. i 2018. nije došlo do pretjeranog pada potrošnje antibiotika (2). Antibiotici imaju specifičan mehanizam djelovanja koji djeluje na posebne enzime koji nisu prisutni u ljudskom organizmu stoga bi se moglo zaključiti kako nemaju puno neželjenih štetnih događaja. To nažalost nije istina. Antibiotici i ostali antimikrobni lijekovi imaju brojne štetne učinke pogotovo vezano za oštećenje bubrega te sežu od blagih oblika (distalna tubularna acidoza i nefrogeni diabetes insipidus) pa sve do teške tubularne nekroze i stanične smrti (17). Antimikotici su zaslužni za 20 – 40% akutnih bubrežnih ozljeda kao što su akutna tubularna nekroza (ATN) i akutni intersticijalni nefritis (AIN) (17). Intratubularno formiranje kristala nastalih od slabo topivih antibiotika, glomerularno oštećenje intramembranskim depozitima i mikroangiopatije uzrokovane mikrotrombima samo su neki od predloženih mehanizama kojima antimikrobni lijekovi mogu uzrokovati bubrežno oštećenje (17).

## ANTIBIOTICI

### AMINOGLIKOZIDI

Aminoglikozidi pripadaju skupini antibiotika koji djeluju na sintezu proteina. Streptomycin, neomicin, amikacin i tobramicin samo su neki od lijekova koji pripadaju skupini aminoglikozida. Najdjelotvorniji su protiv gram-negativnih mikroorganizama, a djeluju kao ireverzibilni inhibitori sinteze proteina vežući se na 30S podjedinicu ribosoma (1). Klinički se često koriste zajedno s  $\beta$ -laktamskim antibioticima kako bi se proširio spektar djelovanja i ojačao sinergistički učinak (1). Imaju veliko ototoksično, vestibulotoksično i nefrotoksično djelovanje kada se primjenjuju u dužem vremenskom periodu i kada koncentracija prijeđe određeni prag – smatra se da je toksična doza kada je koncentracija prije davanja sljedeće doze viša od  $2\mu\text{g/mL}$  te se zbog toga preporuča davati aminoglikozide u jednoj dozi (1). Neomicin i amikacin imaju najjače ototoksično djelovanje, streptomycin i gentamicin vestibulotoksično, a neomicin, tobramicin i gentamicin najjače nefrotoksično djelovanje (1). Nefrotoksičnost se očituje u proksimalnom kanaliću gdje se aminoglikozidi nakupljaju te sprječavaju sintezu proteina što potom uzrokuje disfunkciju mitohondrija (18). Klinički se nefrotoksičnost manifestira kao neoligurično bubrežno zatajenje, sa sporim rastom kreatinina i



hiposmolarnošću (19). Za razliku od ireverzibilne ototoksičnosti, nefrotoksičnost je reverzibilna i u pravilu se bubrežna funkcija oporavlja nakon 20-ak dana (17).

#### B-LAKTAMSKI ANTIBIOTICI

U skupinu  $\beta$ -laktamskih antibiotika spadaju penicilini, cefalosporini, karbapenemi i monobaktami. Ove skupine antibiotika djeluju na sintezu stanične stijenke bakterija ometajući reakciju transpeptidacije (1). Kao najčešći mehanizmi ozljede navode se lipidna peroksidacija, acetilacija proteina i transport u tubularne stanice, a klinički se najčešće vide akutni glomerulonefritis, akutnu tubularnu nekrozu (ATN) i akutni intersticijski nefritis (AIN). Penicilini su vrlo sigurni što se tiče bubrežnih štetnih učinaka. Najčešći su štetni učinci penicilina preosjetljivosti. 5 – 8% posto pacijenata tvrdi da ima preosjetljivost na penicilin. Najteža komplikacija metecilina bila je akutni intersticijski nefritis zbog čega se više ne koristi (1).

Cefalosporini su velika skupina lijekova koja je rasprostranjena u 5 generacija ovisno o svojim baktericidnim svojstvima. Najčešći štetni učinci su alergijske reakcije koje su u 5 – 10% ukrižene s penicilinom, tako da osobe alergične na penicilin ne bi smjele koristiti cefalosporine. Opisane su nefrotoksične reakcije – intersticijski nefritis i tubularna nekroza te je zbog toga cefaloridin povučen iz upotrebe (1). Karbapenemi, ukoliko je prisutna bubrežna insuficijencija, mogu uzrokovati epileptične napadaje (1). S obzirom na to da se svi lijekovi ove skupine izlučuju putem mokraće, bitno je naglasiti kako je u bubrežnih bolesnika potrebno prilagoditi dozu kako ne bi došlo do daljnje progresije bubrežne bolesti.

#### GLIKOPEPTIDNI ANTIBIOTICI:

Vankomicin je antibiotik koji se specifično koristi u liječenju MRSA-e (*Methicilin-resistant Staphylococcus aureus*) i *C. difficile* kolitisa. Kao i  $\beta$ -laktamski antibiotici inhibira sintezu stanične stijenke sprječavanjem elongacije peptidoglikana u staničnoj stijenci čime oslabljuje stijenku i ubija bakteriju (1). Vankomicin svojim djelovanjem oštećuje mitohondrijsku funkciju u bubregu što stanicu odvodi u apoptozu te radi ozljedu proksimalnih kanalića, a u ekstremnim uvjetima i akutnu tubularnu nekrozu (17). Također je dokazano da vankomicin povećava rizik akutne bubrežne ozljede za RR 2,45 (95% CI 1,69 – 3,55) (20). Bubrežna funkcija vraća se u normalu nakon par dana nakon prekida terapije. Preporuča se određivanje doze vankomicina u krvi i prema tome usklađivanje doze lijeka. Zajedničko korištenje s aminoglikozidima također povećava rizik za nastajanje akutne bubrežne ozljede (17).

## FLUOROKINOLONI

Fluorokinoloni su skupina antibiotika koji inhibiraju sintezu bakterijske DNA djelujući na topoisomerasu II i IV. Ovisno o lijeku mogu djelovati i na gram-pozitivne i na gram-negativne mikroorganizme. Prvu skupinu kinolona predstavlja norfloksacin koji je jedan od najslabijih kinolona. Drugoj skupini međusobno sličnih lijekova pripadaju ciprofloksacin, levofloksacin, enoksacin, itd. koji odlično djeluju na gram-negativne bakterije dok umjereno na gram-pozitivne. Treću skupinu predstavljaju gatifloksacin, moksifloksacin, itd. koji imaju poboljšanu aktivnost na gram-pozitivne bakterije. Najčešći su štetni učinci povraćanje, mučnina i proljev, a prijavljene su i produljenja QTc-intervalu te tendinopatije (1). Prijavljeni su i određeni slučajevi u kojima je došlo do akutne bubrežne ozljede. Bird S. i sur. u svojoj ugniježdenoj kohorti pokazali kako je trenutno korištenje kinolona uzrokovalo povećani RR od 2,18 (95% CI 1,74 – 2,73) za nastajanje akutne bubrežne ozljede u usporedbi s nekorisćenjem kinolona. Također su ustvrdili kako korištenje kinolona zajedno s inhibitorima RAAS-a povećava relativni rizik za nastanak akutne bubrežne ozljede od 4,46 (95% CI 2,84–6,99). Nije nađena nikakva povezanost između nedavnog ili davnog korištenja kinolona (21). Primarni je mehanizam bubrežne ozljede akutni intersticijski nefritis i formiranje kristala ukoliko je pH urina veći od 6,8 (17).

## ANTIMIKOTICI

Amfotericin B jedan je od najpotentnijih antimikotika i svoju kliničku važnost pokazuje jer je i dalje jedan od glavnih izbora u liječenju sustavnih gljivičnih infekcija. Iako su na tržište došli novi i manje toksični spojevi, amfotericin B se i dalje koristi kao prva linija liječenja sistemskih gljivičnih infekcija. Amfotericin B svoj fungicidan učinak ostvaruje vezivanjem za ergosterol (sterol koji je prisutan u membrani gljivica) te u staničnoj membrani stvara pore kroz koje izlaze stanični elementi, ioni i makromolekule što dovodi do smrti stanice (1). Primjenjuje se intravenski, a u krvi se veže za albumine. Izlučuje se bubregom, a poluvijek eliminacije iznosi 15 dana. Iako je vrlo učinkovit antimikotik, nažalost je i vrlo nefrotoksičan. Vezanjem za sterole (prisutni u staničnim membranama stanica distalnih kanalića) radi pore u staničnoj membrani što ima dva generalna učinka – dolazi do lipidne peroksidacije stanične membrane i do nesmetanog prolaza iona između parenhima i unutrašnjosti stanice što dovodi do njene smrti (22). Dovodi do nastanka distalne tubularne acidoze koja se klinički manifestira acidozom, hipomagnezijom i hipokalemijom (1, 17). U težim slučajevima bubrežnog zatajenja potrebna je nadomjestna terapija dijalizom. Toksičnost se pojavljuje u gotovo svih pacijenata i usko korelira s dozom. Rizični čimbenici za nastanak bubrežnog zatajenja jesu kumulativna

doza (veća od 4g), prosječna dnevna doza, korištenje diuretika, visoke bazalne vrijednosti kreatinina i istovremeno uzimanje drugih nefrotoksičnih lijekova (1, 22). Neke metaanalize pokazuju kako bi se u sprječavanju neželjenih toksičnih učinaka mogli koristiti lipidni pripravci amfotericina B – liposomalni amfotericin B i amfotericin B lipidnog kompleksa. Oba pripravka pokazala su da smanjene plazmatske i renalne koncentracije te također smanjenje općeg mortaliteta za 28% (odds ratio [OR], 0,72; 95% CI, 0,54 – 0,97) (23) kao i smanjenu nefrotoksičnost (odds ratio [OR], 0,42, 95% CI 0,33 – 0,54) (17).

## ANTIVIRALNI LIJEKOVI

### ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI – TENOFOVIR I INDINAVIR

Tenofovir je nukleozidni analog adenzina i kompetitivni je inhibitor reverzne transkriptaze. Prvotno je postojao predlijevak tenofovira koji je pokazivao brojne nuspojave kao što su GI tegobe, bolesti bubrega, laktacidoza i gubitak koštane mase koje su u korelaciji s visokom koncentracijom u plazmi. Tako je razvijena nova vrsta TAF-a (tenofovir alafenamid) koji pokazuje puno niže koncentracije u plazmi. Procjenjuje se da je incidencija s TAF-om 17 – 22% dok je rizik za razvitak akutnog intersticijskog nefritisa 1%. (17)

Indinavir je inhibitor proteaze te se zajednički koristi s tenofovirom u liječenju HIV infekcija. Izlučuje se bubrezima, a zbog svoje topivosti u kiselom mediju (3,5) slabo se otapa u urinu te dolazi do kristalizacije u distalnom tubulu (17). Oko 20% pacijenata je imalo asimptomatsku kristaluriju, 9% razvilo je urološke simptome dok je 3% imalo nefrolitijazu (24). Kako bi se spriječilo nastajanje kristala i danjih smetnji preporuča se piti oko 1,5L vode.

### ACIKLOVIR

Aciklovir je lijek koji se koristi u sprječavanju replikacije herpes virusa inhibirajući DNA polimerazu. Između 60 i 90% aciklovira se izlučuje bubrezima, a klirens je veći od klirensa kreatinina što znači da u bubregu dolazi do aktivne sekrecije lijeka. Kao i indinavir, slabo je topiv u urinu, a dobro u kiselom mediju tako da stvara kristale u distalnim kanalićima. Vrlo rijetko je opisano nastajanje intersticijskog nefritisa koji uglavnom nastaje kao posljedica direktne citotoksičnosti (17).

## NAJČEŠĆI ŠTETNI UČINCI U HITNOJ SLUŽBI

Štetni učinci lijekova (ADR – adverse drug reaction) u modernom društvu odgovorni su za sve veći broj hospitalizacija. Procjenjuje se da je trošak liječenja štetnih učinaka lijekova 2008. godine u Europi iznosio 79 milijardi eura. Brojna istraživanja navode kako su ADR odgovorni za 5 – 10% hospitalizacija. Lazarou J. i sur. navode kako ADR u hospitaliziranih pacijenata variraju između 4 i 6 uzroka smrtnosti u SAD-u (25). Europska komisija procjenjuje kako je u Europi ADR zaslužni za 5% hospitalizacija, broj štetnih učinaka u već hospitaliziranih također 5% i da su ADR 5. uzrok smrtnosti u Europi (26). Dokazano je kako se incidencija ADR povećava s godinama – od 0,8% u populaciji mlađoj od 18 godina do 3,2% u starijih od 80 godina (27). Kako stariji ljudi troše sve više lijekova, polimedikacija je jedan od važan čimbenika koji potpomažu nastanak ADR. Ženski je spol također detektiran kao rizični faktor (26, 27). Giardina C. i sur. (26) proveli su istraživanje kako bi usporedili broj hospitalizacija i komplikacije već hospitaliziranih bolesnika koje su uzrokovane ADR s pacijentima koji nisu imali nuspojave lijekova. Navode kako je prevalencija ADR koji su bili uzrokom hospitalizacije iznosila 6,2% (95% CI 5,5 – 6,8), a prevalencija 3,2% (95% CI 2,7 – 3,7) u već hospitaliziranih. U obje skupine prediktivni čimbenici bili su ženski spol i politerapija. U unutarbolničkih pacijenata najčešći ADR klasificirani su kao kožni (27%), generalni (13,4%), vaskularni (13,4%) i srčani poremećaji (11,5%). Najčešće korišteni lijekovi pripadali su skupini antimikrobnih lijekova (38,2%) i antitrombotskih lijekova (21,7%) dok su manje bili zastupljeni kardiovaskularni lijekovi, antidijabetici, RAAS inhibitori i diuretici. Od antimikrobnih lijekova kinoloni i penicilini bili su najzastupljeniji od čega je levofloksacin bio najzastupljeniji s 15,3%. 46% slučajeva je klasificirano kao ozbiljno dok se 95% pacijenata se kompletno oporavilo. U pacijenata koji su zaprimljeni u hitnu službu štetni učinci lijekova bili su posljedica predoziranja, nerazumijevanja terapije i zloupotrebe lijekova. Novonastali poremećaji klasificirani su kao gastrointestinalni (27,7%), hematološki (26,5%), metabolički (18,1%) i neurološki (16,1%), a najčešće korišteni lijekovi klasificirani su kao antitrombotski (39%), RAAS inhibitori (13,9%), NSAIL (11,9%) i diuretici (9%). 87% pacijenata se potpuno oporavilo, dok je 2,9% imalo posljedice nakon liječenja. Navode kako je 69,4% slučajeva unutarbolničkih ADR najvjerojatnije bilo moguće spriječiti, 6,4% je sigurno bilo preventabilno, a 24,2% nije bilo moguće spriječiti. Kod pacijenata zaprimljenih u bolnicu zbog ADR također je 63,9% vjerojatno moglo spriječiti, bilo je 23,2% slučajeva koji su se sigurno mogli spriječiti (26). Brojne druge studije također govore o mogućnosti prevencije ADR i o njenoj važnosti. Van der Hooft i sur. (27) u svojoj analizi opisuju kako se većina pacijenata dolazila zbog

krvarenja (8,6%), a slijedile su neželjene posljedice lijekova (3,6%), hipoglikemijske epizode (3,1%), temperatura (2,8%), agranulocitoza (2,2%) i dehidracija (2,1%). Najčešće skupine lijekova pripadaju antikoagulansima (17,8%), potom slijede citostatici (14,8%), diuretici (8,0%), antidijabetici (4,4%), salicilati (4,2%) i antireumatici (4,1%). Posebno je bitno naglastiti kako 80% ADR pripada tipu A (reakcija ovisna o dozi) kod lijeka čija je farmakokinetika poznata. Vrlo je bitno uočiti česte štetne učinke kako bi mogli promatrati kada i zašto se događaju i tako smanjiti njihovu pojavnost (27). Ranije je spomenuto kako ADR može prouzročiti i smrtne ishode. Brojne studije navode različite incidencije FADR (fatal adverse drug reaction) ovisno radi li se o prijemu u hitnu službu ili o već hospitaliziranim bolesnicima. Tako navode kako je incidencija FADR u pacijenata zaprimljenih u hitnu službu između 0,05 i 0,44%. Incidencija unutarbolničkih FADR iznosila je između 0,05 i 0,19% (28). Švedska studija navodi kako je incidencija smrtnih slučajeva uzrokovana ADR 3,1%. Većina smrtnih slučajeva povezana je s krvarenjima što je slučaj i u ostalim studijama prikazanim u ovom radu. Najčešće korišteni lijekovi bili su antitrombotici i NSAIL-i (28). Što se tiče Hrvatske, Marušić i sur. proveli su istraživanje o incidenciji ADR po otpustu iz klinike za internu medicinu KB Dubrava. Od ukupno 209 pacijenata, u 30% otkrivena su 72 ADR. Najčešći simptomi bili su krvarenje uzrokovano varfarinom i hipoglikemijske epizode uzrokovane antidijabeticima. 5 slučaja karakterizirana su kao ozbiljna (29). Svi ovi slučajevi promatrali su ADR u općoj populaciji, no što se događa ako u jednadžbu uvrstimo i kroničnu bubrežnu bolest? Sličnu studiju proveli su Hellden i sur. (30) Promatrali su učinke ADR kod pacijenata koji su imali KBB. Proučavali su zatvorenu kohortu osoba starijih od 65 godina koji su bili korisnici kućne njege. Ukupan broj ljudi iznosio je 1425 od kojih je 16% došlo u bolnicu, a 154 (10,8%) je moralo biti hospitalizirano. Od 154 slučaja, u 22 (14%) je primarni uzrok hospitalizacije bio ADR. U 7 slučaja (32%) korišteni su lijekovi koji su kontraindicirani u kroničnoj bubrežnoj bolesti. U kontroli su nađena 4 takva slučaja. Najčešći simptomi, time i uzroci hospitalizacije bili su vrtoglavica (vertigo) i ortostatska hipotenzija koje su dovele do pada u 5 pacijenata. Krvarenje je bilo prisutno u 4 pacijenta, a konfuzija i sedacija u 3 pacijenta. Najčešće korišteni lijek bio je tramadol. Tramadol i njegovi metaboliti (koji su također aktivni spojevi) izlučuju se bubregom. Kronična bubrežna bolest produljuje poluvrijeme eliminacije i time povećava koncentraciju tramadola u plazmi, a time i šansu za njegove štetne učinke. Ova studija je također pokazala je kako su godine i KBB prediktivni čimbenici za razvoj ADR. Naime svi pacijenti koji su imali ADR povezan s KBB-i imali su više od 80 godina. Također većina su bile žene što se slaže s ostalim studijama navedenim u ovom radu. Od ostalih rizičnih čimbenika navodi se i polimedikacija. Naime prosječan broj lijekova u populaciji koja je imala ADR bio je 7 što

ukazuje na veliki problem koji se pojavljuje u starijoj populaciji. Također napominju kako većina ADR pripada tipu A. Dokazali su jednu reakciju koja je spadala u tip B, odnosno bizarne reakcije. Bila je to anafilaktoidna reakcija na ACE inhibitor. Problem na koji ukazuje ova studija je taj da starija populacija ima smanjenu bubrežnu funkciju čak iako nema vidljivih kliničkih promjena. Prosječan  $eCL_{CR}$  iznosio je 40mL/min u navedenoj studiji (30). Slična studija provedena je u Italiji (31). Tamošnje istraživače je zanimalo u kojoj mjeri oslabljena bubrežna funkcija dovodi do ADR za vrijeme bolničkog liječenja. Svoje su istraživanje zamislili tako da podijele skupinu starijih ljudi u 3 skupine ovisno o procjeni bubrežne funkcije (eGFR) i vrijednostima kreatinina. Prva skupina imala je uredne vrijednosti eGFR i serumskog kreatinina prema referentnim vrijednostima. Druga skupina imala je uredne (normalne) vrijednosti eGFR, ali povećane vrijednosti razine serumskog kreatinina. Tu su skupinu nazvali skupina s prikrivenim bubrežnim problemima jer prema vrijednostima eGFR nemaju bubrežnih bolesti. Treća skupina imala je snižene vrijednosti i eGFR i povišene vrijednosti serumskog kreatinina i ta je skupina imala jasnu KBB. U dodatne promatrane kriterije uvršteni su dob, spol, komorbiditeti, serumski albumin i ITM. ADR su podijelili ovisno o farmakokinetičkim svojstvima lijeka. Hidrosolubilni lijekovi bili su zaslužni za 301 ADR, dok su ne-hidrosolubilni zaslužni za 640 slučajeva ADR. Najčešći štetni učinci hidrosolubilnih lijekova bili su hipoglikemija (antidiabetici 13,9%), hipotenzija (ACE-inhibitori s 17,9% i diuretici s 15,3%) te bradikardija (digitalis 16,3%) i hipokalemija (diuretici). Ostali lijekovi uzrokovali su gastrointestinalne simptome (antitrombotici 8,0%), glavobolja i hipotenzija (nitrati 13,7%) i pospanost (psiholeptici 7,6%). Dokazali su kako hidrosolubilni lijekovi povećavaju rizik za nastajanje ADR u pacijenata s prikrivenim bubrežnim bolestima OR 1,78 (95% CI 1,27 – 2,48) za hidrosolubilne lijekove naspram ostalim lijekovima OR 0,92 (95%, CI 0,71 – 1,18). Zanimljivo je da u pacijenata s prekrivenim bubrežnim bolestima OR za sve ADR iznosi 0,97 (95% CI 0,78 – 1,19) što dodatno pokazuje kako hidrosolubilni lijekovi povećavaju rizik za pojavu ADR. Od ostalih rizičnih čimbenika prepoznati su komorbiditeti, politerapija i duljina boravka na odjelu. Godine nisu pokazale statički značajan utjecaj na pojavu ADR. Kao najvažniju poruku svoga istraživanja navode važnost mjerenja eGFR, odnosno procjenu bubrežne funkcije. Adaptiranjem doze lijekova s obzirom na smanjenje bubrežnu funkciju može se uspješno spriječiti ili barem smanjiti mogućnost javljanja ADR. Smatraju kako bi se doze lijekova trebale smanjiti na najmanju moguću dozu koja još uvijek pokazuje učinak (31). Drugo istraživanje napominje kako bi se doze lijekova koje se izlučuju bubrežima i jetrom trebale smanjiti za 30% od uobičajene doze propisivane odraslima (32). Oštećena bubrežna funkcija je rizični čimbenik za pojavu ADR što su dokazale brojne studije. No nažalost niti

jedna od njih ne govori kako procijeniti koja je osoba u opasnosti od razvijanja ADR. Upravo tim pitanjem vodila se studija iz Dubaija (33). Cilj je bio napraviti procjenu rizika kojom bi se olakšao pristup pacijentima s KBB i smanjiti njihovu mogućnost dobivanja ADR. Kao rizične čimbenike koristili su se znanjem dobivenim iz prijašnjih studija kao što su godine, spol, komorbiditeti, fizikalni i laboratorijski pregled te korišteni lijekovi. Od procijenjenih 512 slučajeva u 62 je komplikacija hospitalizacije bio ADR, što je incidencija od 12,1% (95% CI, 9,2 – 14,9). Najčešći štetni učinak bio je krvarenje uzrokovano antikoagulansima (70% svih ADR) i to s heparinom u 28%, enoksaparinom u 26% i varfarinom u 13% slučajeva. Sljedeći štetni učinak bila je hipoglikemija uzrokovana sulfonilurejom u 6% slučajeva. Kao najveći rizični čimbenici za razvoj ADR pokazala se polimedikacija i to ukoliko se koristi više od 8 lijekova te je taj podatak vrednovan s 4 boda. S jednim bodom vrednovani su starost veća od 65 godina i ženski spol. Rizični čimbenici s vrijednosti od 2 boda su zadnji stadij bubrežne bolesti, kardiovaskularne bolesti, serumski albumin < 3,5 g/dL i CRP > 10 mg/L. Raspodjelom u tablicu dobili su rezultat prema kojem 47% ispitanika s ADR ima 10 ili više bodova. Sa svim ovim podacima koji se ionako uzimaju pri prijemu u bolnicu mogla bi se lakše raditi procjena koji su pacijenti pod većim rizikom za razvitak štetnih neželjenih učinaka koji kompliciraju liječenje, produžuju boravak u bolnici i stvaraju dodatni trošak zdravstvenom sustavu (33).

## LIJEČENJE ŠTETNIH UČINAKA

Svako liječenje započinje procjenom kliničkog stanja pacijenta (disanje, febrilitet, kardijalni status, cirkulacija, neurološki status...). Iako nije prisutan u ABCDE (airway, breathing, circulation, disability i exposure) pristupu, bubrežna funkcija je iznimno bitna i potrebno je pratiti parametre bubrežne funkcije kako bi mogli na vrijeme započeti s liječenjem. Ukoliko je došlo do ADR bitno je prepoznati koji je lijek uzročnik novonastalih problema te koliko je vremena prošlo od njegovog zadnjeg uzimanja. Ako postoji antidot za lijek koji je prouzročio ADR, bitno ga je administrirati što prije moguće. U određenih lijekova kao što su salicilati ili visoke doze metotreksata treba imati na umu da se lijeka možemo riješiti ionskim zarobljavanjem. Ako se lijek nalazi u ionskoj formi, ne može doći do njegove reapsorpcije u bubregu. Tako povišenjem lužnatosti dolazi do ekskrecije kiselina i obrnuto. Treba napomenuti kako kod alkalizacije i acidifikacije urina može doći do tetanije i hipokalemije ili rabdomijelize i bubrežnog oštećenja. Kod akutnog bubrežnog oštećenja i ozljede klirens lijekova koji se izlučuju bubregom je značajno smanjen. Nadomjesna bubrežna terapija hemodijalizom omogućuje eliminaciju toksičnih spojeva pa tako i lijekova iz organizma. Problem koji se može javiti je veličina molekula lijeka koji moraju biti manji od 500 Da. Za sve veće molekule koristi se hemoperfuzija koja omogućava odstranjenje molekula veličine do 40000 Da. Negativne strane hemoperfuzije su nužnost korištenja antikoagulantne terapije i nemogućnost metaboličke kontrole supstrata s obzirom na veličinu pora. Danas je „high-flux“ hemodijaliza zamijenila hemoperfuziju jer omogućava eliminaciju većim molekulama, jeftinija je i pacijenti je bolje podnose (35).

Sve nove spoznaje omogućuju danas sigurnije propisivanje doza lijekova, individualno doziranje s praćenjem ne samo štetnih neželjenih događaja nego i različitih interakcija između lijekova te pravovremeno liječenje (36).

Sve češće se spominje važnost suradnje između različitih struka a posebice kliničkog farmakologa no i uvođenje kliničkog farmaceuta u multidisciplinarno zbrinjavanje većine bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, a koji su najvećim dijelom kontrolirani od liječnika primarne zdravstvene zaštite koji trebaju uočiti problem na razini primarne zdravstvene zaštite te pravovremeno uputiti na rješavanje i liječenje neželjenih posljedica štetnih učinaka lijekova (37).



## ZAKLJUČAK

Potrošnja lijekova u stalnom je porastu. Stanovništvo je sve starije i prisutno je sve više komorbiditeta koje je potrebno farmakološki nadzirati. Korištenjem više vrsta lijekova dolazi do potencijalnih interakcija između lijekova koje mogu prouzročiti ozbiljne posljedice. U sve to treba uzeti u obzir kako je u starijih mehanizam odstranjenja lijekova usporen. Bubrežno oštećenje, pogotovo KBB usporava eliminaciju lijekova i dovodi do nakupljanja lijekova u organizmu. Bitno je napomenuti kako se na prisutnost bubrežnog oštećenja mora misliti te obavezno u hitnim službama uvijek izračunati eGFR te racionalno prilagođavati doze lijekova kako bi se izbjegle neželjene štetne posljedice. Štetni učinci lijekova ili ADR sve su prisutniji u medicinskoj praksi. Najčešće se događaju krvarenja i to u gastrointestinalnom sustavu, a najčešći lijekovi su antitrombotici i NSAIL-i. Potrebno je osvijestiti kako 80% ADR predstavlja tip A, odnosno lijek koji uzrokuje štetne učinke zbog prevelike i neprilagođene doze u organizmu. Smanjenje i prilagodba doze lijeka bubrežnoj funkciji bi u tome slučaju smanjilo ADR, a time i troškove zdravstvenog sustava koji je na razini Europske unije 2008. godine iznosio 78 milijardi eura. Zbog toga je farmakovigilancija od iznimne važnosti za kliničare jer omogućava praćenje lijekova i njihovih potencijalnih najčešćih neželjenih štetnih događaja. Sve navedeno omogućuju sigurnije propisivanje doza lijekova uz individualno doziranje prilagođeno procijenjenoj bubrežnoj funkciji s posebnim osvrtom na sigurnost pacijenata vezano za terapiju, učinkovitost liječenja te manje neželjenih štetnih događaja za samog pacijenta kao i manje nepotrebnih troškova za preopterećeni zdravstveni sustav.

## ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ingrid Prkačin za priliku za pisanje ovog diplomskog rada te na pomoći u pisanju istog.

Zahvaljujem se svojoj obitelji. Majci i ocu što nisu odustajali u ohrabrivanju i što su mi omogućili da izrastem u čovjeka. Braći na slušanju problema i pomaganju u kući kada ja to nisam mogao. Jedinoj sestri na ljubavi koju je pokazala i na svemu što je učinila za mene. Hvala što ste mi uvijek bili podrška i što sam se na vas uvijek mogao osloniti u teškim trenucima.

Veliko hvala i mojoj zaručnici koja je izdržala sa mnom sve ove godine i koja nikad nije odustala od mene. Hvala što si me uvijek poticala da postignem više i da dajem sve od sebe. Hvala na vjerovanju u mene i kada ja nisam, što se nikad nisi umorila slušajući moje probleme, što si uvijek bila tu za mene. U svakom si mi trenutku bila oslonac i utjeha. Također veliko hvala i tvojoj obitelji jer ste u svim trenucima bili moj oslonac.

Zahvaljujem se i svojem kumu, prijateljima i prijateljicama, kolegama i kolegicama koji su mi pomogli.

## LITERATURA

1. Katzung B, Trevor A, 2017., Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill Education, 14 edition
2. Draganić P., Škribulja M., Oštarčević S. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2014. – 2018. [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode [pristupljeno 1.6.2021.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2014-2018.pdf>
3. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode - HALMED; Zagreb 2019. [pristupljeno 1.6.2021.] Dostupno na: <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/>
4. van der Hooft, C. S., Sturkenboom, M. C., van Grootheest, K., Kingma, H. J., & Stricker, B. H. (2006). Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug safety*, 29(2), 161–168. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629020-00006>
5. Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet (London, England)*, 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
7. Laville, S. M., Gras-Champel, V., Moragny, J., Metzger, M., Jacquelinet, C., Combe, C., Fouque, D., Laville, M., Frimat, L., Robinson, B. M., Stengel, B., Massy, Z. A., Liabeuf, S., & Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) Study Group (2020). Adverse Drug Reactions in Patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 15(8), 1090–1102. <https://doi.org/10.2215/CJN.01030120>
8. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO). WHO Model list of Essential Medicine (April 2015.) [Internet]. World Health organisation 2015. [Pristupljeno 4.6.2021.]. Dostupno na:

[https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_NOV2015.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf?ua=1)

9. Akhter, M. S., & Uppal, P. (2020). Toxicity of Metformin and Hypoglycemic Therapies. *Advances in chronic kidney disease*, 27(1), 18–30.  
<https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.004>
10. Kalantar-Zadeh, K., & Kovesdy, C. P. (2016). Should Restrictions Be Relaxed for Metformin Use in Chronic Kidney Disease? No, We Should Never Again Compromise Safety!. *Diabetes care*, 39(7), 1281–1286. <https://doi.org/10.2337/dc15-2327>
11. E Rowden, A. K., & Fasano, C. J. (2007). Emergency management of oral hypoglycemic drug toxicity. *Emergency medicine clinics of North America*, 25(2), 347–viii. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2007.02.010>
12. Hanna, R. M., Rhee, C. M., & Kalantar-Zadeh, K. (2020). Metformin in chronic kidney disease: a strong dose of caution. *Kidney international*, 98(5), 1101–1105.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.060>
13. Hirst, J. A., Farmer, A. J., Dyar, A., Lung, T. W., & Stevens, R. J. (2013). Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 56(5), 973–984. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2856-6>
14. Kelly, T. N., Bazzano, L. A., Fonseca, V. A., Thethi, T. K., Reynolds, K., & He, J. (2009). Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*, 151(6), 394–403. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-6-200909150-00137>
15. Bain, S, Druyts, E, Balijepalli, C, Baxter, CA, Currie, CJ, Das, R, Donnelly, R, Khunti, K, Langerman, H, Leigh, P, Siliman, G, Thorlund, K, Toor, K, Vora, J and Mills, EJ. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data, *Diabetes Obes Metab*, 2017; 19( 3): 329– 335.
16. Monami, M., Genovese, S., & Mannucci, E. (2013). Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*, 15(10), 938–953. <https://doi.org/10.1111/dom.12116>

17. Morales-Alvarez M. C. (2020). Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Advances in chronic kidney disease*, 27(1), 31–37.  
<https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.001>
18. Nagai, J., & Takano, M. (2004). Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 19(3), 159–170. <https://doi.org/10.2133/dmpk.19.159>
19. Mingeot-Leclercq, M. P., & Tulkens, P. M. (1999). Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43(5), 1003–1012.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.43.5.1003>
20. Sinha Ray, A., Haikal, A., Hammoud, K. A., & Yu, A. S. (2016). Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 11(12), 2132–2140.  
<https://doi.org/10.2215/CJN.05920616>
21. Bird, S. T., Etminan, M., Brophy, J. M., Hartzema, A. G., & Delaney, J. A. (2013). Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 185(10), E475–E482. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121730>
22. Fanos, V., & Cataldi, L. (2000). Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 12(6), 463–470.  
<https://doi.org/10.1179/joc.2000.12.6.463>
23. Barrett, J. P., Vardulaki, K. A., Conlon, C., Cooke, J., Daza-Ramirez, P., Evans, E. G., Hawkey, P. M., Herbrecht, R., Marks, D. I., Moraleda, J. M., Park, G. R., Senn, S. J., Viscoli, C., & Amphotericin B Systematic Review Study Group (2003). A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clinical therapeutics*, 25(5), 1295–1320. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80125-x](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80125-x)
24. Kopp, J. B., Miller, K. D., Mican, J. A., Feuerstein, I. M., Vaughan, E., Baker, C., Pannell, L. K., & Falloon, J. (1997). Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Annals of internal medicine*, 127(2), 119–125.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-2-199707150-00004>

25. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200–1205. doi:10.1001/jama.279.15.1200
26. Giardina, C., Cutroneo, P. M., Mocciano, E., Russo, G. T., Mandraffino, G., Basile, G., Rapisarda, F., Ferrara, R., Spina, E., & Arcoraci, V. (2018). Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Frontiers in pharmacology*, 9, 350. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00350>
27. van der Hooft, C. S., Sturkenboom, M. C., van Grootheest, K., Kingma, H. J., & Stricker, B. H. (2006). Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug safety*, 29(2), 161–168. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629020-00006>
28. Wester, K., Jönsson, A. K., Spigset, O., Druid, H., & Hägg, S. (2008). Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *British journal of clinical pharmacology*, 65(4), 573–579. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03064.x>
29. Marusic, S., Sicaja, M., Obreli Neto, P. R., Franic, M., Marinovic, I., & Bacic-Vrca, V. (2014). Adverse drug reactions in elderly patients following discharge from an internal medicine clinic. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 52(10), 906–913. <https://doi.org/10.5414/CP202041>
30. Helldén, A., Bergman, U., von Euler, M., Hentschke, M., Odar-Cederlöf, I., & Ohlén, G. (2009). Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. *Drugs & aging*, 26(7), 595–606. <https://doi.org/10.2165/11315790-000000000-00000>
31. Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al. Concealed Renal Insufficiency and Adverse Drug Reactions in Elderly Hospitalized Patients. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):790–795. doi:10.1001/archinte.165.7.790
32. Sotaniemi, E. A., Arranto, A. J., Pelkonen, O., & Pasanen, M. (1997). Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 61(3), 331–339. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(97\)90166-1](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90166-1)

33. Sharif-Askari, F. S., Syed Sulaiman, S. A., Saheb Sharif-Askari, N., & Al Sayed Hussain, A. (2014). Development of an adverse drug reaction risk assessment score among hospitalized patients with chronic kidney disease. *PloS one*, 9(4), e95991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095991>
34. Ornillo, C., & Harbord, N. (2020). Fundamentals of Toxicology-Approach to the Poisoned Patient. *Advances in chronic kidney disease*, 27(1), 5–10. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.12.001>
35. Helldén, A., Bergman, U., von Euler, M., Hentschke, M., Odar-Cederlöf, I., & Ohlén, G. (2009). Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. *Drugs & aging*, 26(7), 595–606. <https://doi.org/10.2165/11315790-000000000-00000>
36. Prkačin, I., Neseck Adam, V., Cavrić, G., Svaguša, T., Kovačić, M., Kovačević, I. (2017). Direct oral anticoagulant therapy and drug interactions in patients with atrial fibrillation. *Signa Vitae* 13, 68-70.
37. Prkačin, I., Bergman -Marković, B. (2020). Smjernice za liječenje kronične bubrežne bolesti – primjena u obiteljskoj medicini. U: Bergman Marković B, Diminić Lisica I, Katić M i suradnici. Smjernice u praksi obiteljskog liječnika. Zagreb: Medicinska naklada, 193-204.

# ŽIVOTOPIS

Branimir Matijević, 10.3.1996.

## **Edukacija**

2003 – 2011. Osnovna škola kralja Tomislava

2011 – 2015. II. gimnazija

2015 – 2021. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

## **Osobne vještine**

Materinski jezik: Hrvatski

Ostali jezici: Engleski

Digitalne vještine: dobro vladam Microsoft Officeom, imam iskustva u uređivanju internetskih stranica

Vozačka dozvola B kategorije

## **Dodatne informacije**

2005 – 2011. pohađao glazbenu školu za gitaru

Od 2015. aktivni član EMSA Zagreb i SSSLZ-a. Sudjelovao sam u organizacijskom odboru ZIMS 16, ZIMS 17, ZIMS 18 i ZIMS 19 (od 2016. do 2019. godine), te u organizacijskom odboru DSS (Dubrovnik Summer School) 2018. godine i EMSS (Emergency Medicine Summer School) 2019. i 2021. godine.

Za sudjelovanje u projektu ZIMS 18, 2019. godine dobitnik Posebne dekanove nagrade