

# Nuspojave lijekova kod osoba starije životne dobi

---

Novaković, Ivan

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:938346>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-03**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivan Novaković

NUSPOJAVE LIJEKOVA KOD OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr.med.

Specijalistički rad obranjen je dana 29.4.2022. u/na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1) doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2) doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović

Klinički bolnički centar Osijek

3) prof. dr. sc. Vesna Bačić Vraća

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 87 listova.

## PREDGOVOR

Ovaj je rad zamišljen kao pregled podataka i rasprava o nuspojavama lijekova kod osoba starije životne dobi i napravljen je unatoč izazovnim uvjetima koji su posljedica globalne pandemije Covid-19. Ovim putem se zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Suzani Mimica, dr. med. s Medicinskog fakulteta u Osijeku na pomoći prilikom pisanja rada te Morani Pavičić, mag.pharm., glavnoj koordinatorici Nacionalnog centra za nuspojave i farmakoepidemiologiju pri Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode na pruženim podacima o nuspojavama lijekova koji su obogatili ovaj rad.

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Glavni cilj istraživanja bio je pregled problematike nuspojava lijekova kod osoba starije životne dobi, kao i pregled prijava nuspojava podnesenih Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode o broju i vrsti nuspojava koje zahvaćaju stariju populaciju u Republici Hrvatskoj.

**Materijal i metode:** Materijali korišteni za izradu ovog rada obuhvaćali su podatke Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode o prijavljenim nuspojavama od 1993. godine do 21.2.2021. koji se odnose na osobe starije od 65 godina. Nadalje, podaci iz ovog rada dobiveni su i iz Popisa stanovništva, kućanstva i stanova 2011., iz Izvješća o smrtnosti prema listi odabranih uzroka u 2019., iz Izvješća o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj 2020. godine, iz Potrošnje lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini i iz Izvješća o nuspojavama u 2019. godini. Naposljetku, materijale za izradu ovog rada činili su znanstveni radovi pronađeni na web stranici PubMed kao i znanstveni radovi na koje se prethodni referiraju. Izrazi korišteni za pronalazak radova su: „Adverse effect“, „Ageing“, „Chronic disease“, „Drug“, „Elderly“, „Polypharmacy“ i „Potentially inappropriate drugs“.

**Rezultati:** Znanstveni radovi ukazuju da starenjem slabe homeostatski sustavi i dolazi do pojave kroničnih bolesti. Istraživanja ukazuju da značajan broj oboljelih starijih od 65 godina ima rastući broj komorbiditeta i u zamjetnom postotku koriste potencijalno neodgovarajuće lijekove. Politerapija je prisutna u značajnom udjelu bolesnika. Navedeni čimbenici pogoduju nastanku nuspojava. Pregled podataka HALMED-a o nuspojavama daje informaciju da se nuspojave češće javljaju kod žena, u dobi od 65-74 godine. 29,2% nuspojava karakterizirano je kao ozbiljno. Od 11528 prijava 3623 se odnosilo na lijekove s djelovanjem na srce i krvožilje, a 1689 na lijekove s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari što približno odgovara

potrošnji tih skupina lijekova. 29,2% nuspojava pogađalo je gastrointestinalni sustav. Opće reakcije i reakcije na mjestu primjene su 27,5%, poremećaji kože i potkožnog tkiva 23,5%, a poremećaji središnjeg živčanog sustava 18,1% svih nuspojava. Među lijekovima koji su najčešće prijavljivani za sumnju izazivanja nuspojava su acetilsalicilna kiselina, amlodipin, atorvastatin, varfarin i rivaroksaban. Široka primjena acetilsalicilne kiseline može objasniti veliki broj prijavi. Broj prijavi amlodipina je srazmjeran njegovoj potrošnji, no čini se da u usporedbi s drugim blokatorima kalcijevih kanala ne nosi viši rizik izazivanja nuspojava. Broj prijavi varfarina nije srazmjeran njegovoj potrošnji, ali se može objasniti njegovom farmakokinetikom i uskom terapijskom širinom. Rivaroksaban i novi oralni antikoagulansi imaju velik broj prijavi iako nisu u širokoj primjeni. Acetilsalicilna kiselina i varfarin su lijekovi čije korištenje alati za određivanje PNL-ova smatraju rizičnim. Važna je prevencija nuspojava. Uz liječničke intervencije ljekarnici mogu razgovorom s pacijentima i pregledom uzimanih lijekova i preparata uočiti potencijalne probleme i uz to pružiti odgovore na pitanja pacijenta s ciljem poboljšanja adherencije čime se smanjuje rizik nuspojava.

**Zaključak:** Politerapija i korištenje potencijalno neodgovarajućih lijekova je rašireno u starijoj populaciji. Iako ima mjesta za napredak prijavljivanje nuspojava lijekova u Republici Hrvatskoj je na zadovoljavajućoj razini. Broj prijavi nuspojava lijekova je uglavnom proporcionalan njihovoj potrošnji. Samo oralni antikoagulansi imaju značajno veći broj prijavi nuspojava lijekova usprkos njihovoj relativno maloj potrošnji. Općenito je većina nuspojava blaga. Potreban je daljnji razvitak mjera za prevenciju nuspojava koje mogu uključivati ljekarnike u javnim ljekarnama.

## SUMMARY

**Objectives:** The main objective of this research will be overview of adverse drug effects in the elderly as well as overview of adverse drug effects reported to Croatian agency for medicines and medicinal products which encompass number and type of adverse effects in Croatian elderly population.

**Materials and Methods:** Materials used for this overview encompass data from Croatian agency for medicines and medicinal products on reported adverse effects from 1993. to 21.2.2021 in population older than 65. Furthermore, data in this overview was obtained from Population census of 2011, Report of mortality in 2019; Annual Report on Drug Utilization for 2020; document of Drug Utilization in Republic of Croatia in 2019. and Adverse Drug Reaction Report of 2019. Finally, materials used in this overview are scientific papers found on the web-page Pubmed and scientific papers which they refer to. Keywords used to find scientific papers are: „Adverse effect“, „Ageing“, „Chronic disease“, „Drug“, „Elderly“, „Polypharmacy“ i „Potentially inappropriate drugs“.

**Results:** Scientific papers indicate that ageing weakens homeostatic systems, which leads to chronic diseases. Research shows that a notable number of people older than 65 have a growing number of comorbidities and use potentially inappropriate drugs in a significant percentage. Polypharmacy is found in a significant number of patients. These factors all contribute to side effects. Overview of data from HALMED on adverse effects gives us information that side effects are more common in women, in people aged 65-74. 29,2% of adverse effects are characterized as serious. Of 11528 reports, 3623 reports were about cardiovascular medicines and 1689 reports were about digestive and metabolic medicines which roughly corresponds to their respective utilization. 29,2% of adverse effects involved the gastrointestinal system.

General reactions and local reactions are 27,5% of all adverse effects. Skin reactions and reactions of underlying tissue are 23,5% of all adverse reactions. Central nervous system disorders are 18,1% of all adverse effects. The most commonly reported medicines are acetylsalicylic acid, amlodipine, atorvastatin, warfarin, and rivaroxaban. A large number of reports on acetylsalicylic acid can be explained by its wide utilisation. The number of reports on amlodipine is proportional to its utilization, but it seems that it does not carry a greater risk of adverse effects. The number of reports on warfarin is not proportional to its utilization but can be explained by its pharmacokinetics and narrow therapeutic width. Rivaroxaban and new oral anticoagulants have large numbers of reports despite not being widely used. Acetylsalicylic acid and warfarin are characterized as potentially inappropriate drugs by tools to determine such medicines. Prevention of adverse effects is important. In addition to doctor's interventions pharmacists can, through patient interview and review of utilized medicines and supplements, find potential problems and offer answers to any question patients may have with a goal of improving adherence which may reduce the risk of adverse effects.

**Conclusions:** Polypharmacy and the utilization of potentially inappropriate drugs is widespread in the elderly population. Although there is space for improvement reporting of adverse drug reactions in Republic of Croatia is on satisfactory level. The number of reports on adverse drug effects is generally proportionate to drug utilization. Only oral anticoagulants have significantly more reports of adverse drug effects despite their relatively small utilization. Generally, most adverse effects are mild. Further development of measures for the prevention of adverse drug effects is necessary and those may include pharmacists in public pharmacies.



## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	3
3. MATERIJAL I METODE.....	4
4. NUSPOJAVE LIJEKOVA KOD OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI.....	5
4.1. UČINAK STARENJA NA ORGANSKE SUSTAVE .....	5
4.2. KRONIČNE BOLESTI .....	12
4.3. NUSPOJAVE I FARMAKOVIGILANCIJA .....	18
4.4. POLITERAPIJA I POTENCIJALNO NEODGOVARAJUĆI LIJEKOVI.....	22
4.5. NUSPOJAVE LIJEKOVA S VEĆOM PREVALENCIJOM KOD STARIJIH OSOBA .....	32
4.6. PREVENCIJA NUSPOJAVA .....	41
4.7. POTROŠNJA LIJEKOVA U HRVATSKOJ .....	43
4.8. PODACI HRVATSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE O NUSPOJAVAMA U POPULACIJI OSOBA STARIJIH OD 65 GODINA .....	47
5. RASPRAVA.....	55
6. ZAKLJUČAK .....	73
7. LITERATURA.....	76
8. ŽIVOTOPIS .....	87

## 1. UVOD

Ujedinjeni Narodi definiraju stariju životnu dob kao dio života nakon navršene 65 godine. Svaki jedanaesti stanovnik svijeta u 2019. spada u tu kategoriju. Do 2050. godine svaki šesti stanovnik bit će stariji od 65 godina (1).

Stanovništvo Republike Hrvatske stari. Od 4284889 stanovnika koliko ih je zabilježeno u popisu stanovništva 2011. godine njih 758633 je bilo starije od 65 godina što je 17,7% ukupnog stanovništva. Od tog broja njih 296208 su muškarci, a 462425 žene. Od 1961. godine do 2011. godine prosječna starost se povećala za desetak godina na 41,7 godina. Trend starenja stanovništva se nastavlja (2).

Starenje se može definirati kao deregulacija samoorganizirajućih sustava u tijelu gdje dolazi do smanjenja sposobnosti prilagodbe organizma na okoliš (3). Ne zna se točan razlog starenja. Teorije govore o tome da je starenje proces programiran genima ili govore da je ono posljedica nakupljanja oštećenja u tjelesnim stanicama uzrokovanih štetnim djelovanjem slobodnih radikala kisika na DNA, lipide i proteine (4). Promjene na staničnoj razini dovode do promjena na organima i organskim sustavima (5).

Homeostatski mehanizmi starenjem slabe što za posljedicu ima smanjenje sposobnosti odgovora organizma na promjenu okolišnih čimbenika. Uz to odvija se degeneracija tkiva te se javljaju mnogobrojne bolesti koje narušavaju kvalitetu života i zahtijevaju terapiju. Kako se starija osoba fiziološki razlikuje od mlađe osobe tako se razlikuju učinci i nuspojave lijekova koji se na njima primjenjuju.

Povećanjem broja kroničnih bolesnika raste i potrošnja lijekova. S porastom potrošnje lijekova češće se javljaju nuspojave. U Republici Hrvatskoj Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprima i analizira prijave o nuspojavama lijekova što nam omogućuje brz i jednostavan uvid u broj i vrstu nuspojava koje zahvaćaju stariju populaciju.

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja je pregled problematike nuspojava lijekove kod osoba starije životne dobi, kao i pregled prijava nuspojava podnesenih Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode o broju i vrsti nuspojava koje zahvaćaju stariju populaciju u Republici Hrvatskoj.

### 3. MATERIJAL I METODE

Materijali korišteni za izradu ovog rada obuhvaćali su podatke Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode o prijavljenim nuspojavama od 1993. godine do 21.2.2021. koji se odnose na osobe starije od 65 godina. Ti su podaci podijeljeni u dvije kategorije koje sadrže osobe starosti od 65-74 godine te osobe starije od 75 godina. Postoji 11528 prijava. Nadalje, podaci iz ovog rada dobiveni su i iz Popisa stanovništva, kućanstva i stanova 2011., iz Izvješća o smrtnosti prema listi odabranih uzroka u 2019., iz Izvješća o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj 2020. godine, iz Potrošnje lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini i iz Izvješća o nuspojavama u 2019. godini. Naposljetku, materijale za izradu ovog rada činili su znanstveni radovi pronađeni na web stranici PubMed kao i znanstveni radovi na koje se prethodni referiraju. Izrazi korišteni za pronalazak radova su: „Adverse effect“, „Ageing“, „Chronic disease“, „Drug“, „Elderly“, „Polypharmacy“ i „Potentially inappropriate drugs“.

Radi boljeg razumijevanja materijala pregledani su radovi na temu fizioloških promjena uzrokovanih starenjem te radovi na temu prevalencije kroničnih bolesti u Hrvatskoj i drugim državama te Izvješće o umrlima. Pregledani su domaći i strani radovi na temu potencijalno neodgovarajućih lijekova (nadalje PNL, u engl. literaturi PIM) u starijih osoba te domaći i strani radovi na temu nuspojava lijekova koji češće pogađaju stariju populaciju. Pregledano je izvješće o potrošnji lijekova te su dobivena saznanja protumačena uz saznanja iz prethodno dobivenih materijala. Raspravljeno je o broju nuspojava u skladu s potrošnjom lijekova, prevalencijom kroničnih bolesti i podacima znanstvenih radova koji se tiču lijekova s većom šansom izazivanja nuspojava kod starijih osoba. Komentirana je sigurnost primjene lijekova kod starijih osoba u Republici Hrvatskoj.

## 4. NUSPOJAVE LIJEKOVA KOD OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

### 4.1. UČINAK STARENJA NA ORGANSKE SUSTAVE

#### **Kardiovaskularni sustav**

Tkivo krvne žile starenjem gubi na elastinu, a dobiva na kolagenu čija se manja elastičnost spram elastina dodatno smanjuje neenzimatskim unakrsnim povezivanjem njegovih lanaca. Na stijenkama žila stvaraju se aterosklerotski plakovi i kalcifikati. Ovim procesom stvrđavaju se krvne žile (6). Stvrđavanjem stijenki vena smanjuje se sposobnost regulacije količine krvi u opticaju (4). Povećanje krutosti središnjih arterija pogoduje povišenju sistoličkog, a smanjenju dijastoličkog tlaka (6) što za posljedicu ima smanjenje koronarne opskrbe krvi. Slabi funkcija endotela zbog čega se smanjuje sposobnost dilatacije žila posredovane dušikovim oksidom (6). Starenjem se povećava količina noradrenalina u krvotoku koji uzrokuje kontrakciju arteriola (4). Ova dva procesa pogoduju porastu perifernog otpora. U miokardu također dolazi do stvrđavanja tkiva uslijed zamjene kolagena elastinom, a lijevi ventrikul jača kako bi nadvladao povećan periferni otpor (4,6).

Smanjuje se osjetljivost  $\beta$ -adrenergičnih receptora i odgovor na stimulaciju  $\alpha$ -adrenergičnih receptora što reducira maksimalnu frekvenciju srca pa je tako najviši puls kod 85-ogodišnje osobe tek 70% onoga u 20-ogodišnjaka, no puls zdravog srca u mirovanju ostaje približno isti. Vrijeme kontrakcije miokarda se produljuje. Ukupni rad kojeg obavlja srce se smanjuje (6). Posljedično se smanjuje mogućnost srčanog odgovora na pojačan napor (4).

## **Sustav organa za izlučivanje urina**

Masa bubrega se smanjuje s oko 250 g na oko 180 g. Nakon 40. godine života slabi prokrvljenost bubrega i to za 10% po navršenom desetljeću. Faktori koji pogoduju ovom procesu su dijabetes, hipertenzija i ateroskleroza. Brzina glomerularne filtracije opada za 1 mL/min svake godine (6). Bubrežna funkcija propada brže kod muškaraca (4). Razina kreatinina u krvi ostaje nepromijenjena uslijed istodobnog smanjenja stvaranja kreatinina u mišićima (6). Ukupna sposobnost bubrega da koncentrira ili razrijedi urin se smanjuje (4). Slabi sposobnost resorpcije elektrolita. Smanjuje se plazmatska aktivnost renina (naročito nakon 6. desetljeća života), antidiuretskog hormona i koncentracija aldosterona. Acidobazni disbalansi i disbalansi koncentracije elektrolita su stoga češći kod starijih osoba (6), a promjene volumena krvi sporije se kompenziraju (4). Smanjenje protoka krvi kroz bubrege i njihove eliminacijske sposobnosti rezultira značajnim promjenama u farmakokinetici onih lijekova koji se renalno eliminiraju iz tijela (4).

## **Sustav organa za disanje**

Anatomske promjene na plućnom tkivu rezultiraju smanjenjem površine za izmjenu plinova za oko 15% do 7. desetljeća života, a stvrdnjavanje krvnih žila i zadebljanje bazalne membrane alveola otežava difuziju plinova (6). Da bi se osigurala adekvatna oksigenacija krvi ubrzava se frekvencija disanja (4), ali sposobnost odgovora na hipoksiju i hiperkapniju slabi

(6). Volumen i elastičnost prsnog koša se smanjuje, a dijafragma slabi iako mora obavljati više rada (6).

Forsirani ekspiratorni volumen u jednoj sekundi (FEV1) smanjuje se brzinom od 20-30 mL/godišnje. Taj je proces brži kod muškaraca. Forsirani ekspiratorni volumen (FEV) se može smanjivati za 10% po navršenom desetljeću života. Forsirani vitalni kapacitet (FVC) se smanjuje, a ostalni volumen se povećava pa ukupni plućni volumen ostaje isti. FVC se smanjuje 15-30 mL godišnje te se do 70. godine života može smanjiti za 25-40% (4,6).

### **Probavni sustav**

Probavni sustav prolazi kroz anatomske i funkcionalne promjene. Starenjem slabi miškulatura gornjeg probavnog trakta što otežava gutanje te može rezultirati gastroezofagealnim refluksom. Slabi peristaltika što može biti posljedica neurodegenerativnih bolesti ili neuroloških oštećenja. Lučenje želučane kiseline i pepsina slabi (6). Produljuje se vrijeme želučanog pražnjenja (4). U tankom crijevu se smanjuje ukupna površina za upijanje nutrijenata, poglavito nakon šezdesete godine života. Mogu se javiti uvertaji crijeva. Česta je konstipacija. Odgoda u želučanom pražnjenju i slabljenje apsorptivne moći crijeva može imati utjecaja na farmakokinetiku lijekova (6). Appetit slabi na što značajan učinak imaju promjene u razini hormona grelina, kolekistokinina i leptina (7). Količina izlučene sline se smanjuje (5).



## **Jetra i bilijarni sustav**

Jetrena masa se starenjem smanjuje za 20-40% s 2,5% tjelesne mase na 1,5% tjelesne mase (4,6). Paralelno se smanjuje jetrena prokrvljenost. Unatoč tome smanjenje funkcije jetre ne očituje se na laboratorijskim testovima. Smanjenje hepaticke funkcije ima nepredvidljiv, ali značajan učinak na metabolizam lijekova (4). Bilijarni sustav se uglavnom ne mijenja iako je uočena povećana incidencija kolelitijaze (6).

## **Sustav organa za kretanje**

Starenje podrazumijeva smanjenje koštane, mišićne i vodene mase te povećanje udjela masnog tkiva u tijelu. Gubitak mišićnih vlakana rezultat je smanjene sposobnosti sinteze proteina u mišićnim stanicama. Sedentarni način života pogoduje slabljenju mišića, smanjenju pokretljivosti i podložnosti ozljedama. Godišnje se gubi 1,5% snage da bi se nakon 60. godine gubilo i do 3% snage godišnje. Stanje gubitka mišićne mase i funkcije zahvaća 7% starijih osoba u dobi iznad 70 godina i 20% osoba starijih od 80 godina (5).

Smanjenje koštane mase i propadanje arhitekture kosti pogoduje frakturama, naročito kod žena koje nakon menopauze gube protektivni utjecaj estrogena na kosti (7). Tjelesna visina se smanjuje za jedan centimetar svakih 10 godina i to brže nakon 70. godine života. Za smanjenje visine djelomično je odgovorno stanjenje i kolaps međukralježničkih diskova (5).

Zglobovima se smanjuje pokretljivost (5). Reducira se udio vode u hrskavici, a strukturni proteini se fragmentiraju što uzrokuje smanjenje njene elastičnosti (8).

## **Živčani sustav**

Starenjem dolazi do redukcije moždane mase za 6-11% (6). Smanjuje se broj, volumen i povezanost neurona (5). Kod muškaraca smanjenje moždane mase nastupa ranije, ali je kod žena ono brže. Smanjuje se opskrbljenost mozga krvlju i kisikom (5) čemu pogoduje ateroskleroza. Propada funkcija krvno-moždane barijere koja postaje propusnija za medijatore koji mogu pogodovati upali te promjeni lučenja neurotransmitora i ekspresiji receptora za njih (4). Javljaju se neurodegenerativne bolesti, demencija te moždani udari (5). Slabi lučenje dopamina (10% za svako desetljeće života) i serotonina što se povezuje sa smanjenjem motoričkih i kognitivnih sposobnosti, plastičnosti mozga te neurogeneze (4). Uslijed navedenih procesa slabi mogućnost brige za sebe te se povećava rizik od ozljeda. Smanjenje moždane funkcije i promjena životne uloge mogu dovesti do depresije (5).

Osjetilni organi gube svoju funkciju. Javljaju se smetnje vida te slabi mogućnost prepoznavanja kontrasta. Gubi se sluh za visoke tonove. Slabi osjet njuha i okusa. Osjetilo dodira slabi zbog promjena na koži i redukcije dotoka krvi receptorima za dodir (5).

## **Endokrini sustav**

Generalno slabi lučenje hormona i osjetljivost tkiva na njih (9). Najuočljivija promjena uzrokovana smanjenjem lučenja hormona je menopauza koja je posljedica prestanka stvaranja estrogena. Njegov gubitak je odgovoran za daleko izraženije smanjenje koštane mase u žena nego kod muškaraca. Gubi se protektivni učinak estrogena na kardiovaskularni sustav te se

povećavaju razine LDL-a i smanjuju razine HDL-a. Javljaju se vazomotorni simptomi, promjene raspoloženja te urogenitalna atrofija. Kod muškaraca dolazi do smanjenja razina androgena. Zbog povećanja koncentracije globulina koji veže androgene dolazi do dodatnog smanjenja razine slobodnog testosterona. Posljedica smanjenja koncentracije slobodnog testosterona su gubitak mišićne mase, smanjenje hematokrita i osteoporoza (6).

Lučenje hormona rasta i inzulinu sličnog faktora rasta-1 (6) se gotovo prepolovi (9), što se očituje smanjenjem koštane i mišićne mase (7). Osjetljivost tkiva na inzulin se smanjuje (6), čemu pogoduje nepravilna ishrana, pretilost, smanjena aktivnost te povećanje količine masnog tkiva u tijelu. Nakon navršenog četvrtog desetljeća života povećava se razina glukoze u krvi natašte i to za 0,055 mmol/L po desetljeću (7). Smanjuje se tolerancija na glukozu u preko 50% pojedinaca starijih od 50 godina.  $\beta$ -stanice Langerhansovih otočića gušterače smanjuju produkciju inzulina za 0,5% godišnje (4,9).

Štitnjača starenjem lagano atrofira te se smanjuje veličina folikula i povećava količina fibrotičnog tkiva (6). Razine tiroksina, trijodtironina i tireostimulacijskog hormona se mogu mijenjati starenjem, no razdvojiti promjene hormonskog statusa uzrokovane starenjem od bolesti štitnjače nije uvijek lako. Općenito funkcija štitnjače starenjem slabi, ali vjerojatno nema značajnijeg negativnog učinka na opće stanje organizma (7). Lučenje paratireoidnog hormona raste (6).

Nadbubrežne žlijezde mijenjaju ritam lučenja kortizola te se on oslobađa ranije ujutro i navečer što utječe na ritam spavanja. Tako se starije osobe bude i liježu ranije čemu pogoduje i slabljenje lučenja melatonina u epifizi. Također se luči više adrenalina i noradrenalina, no tjelesni odgovor na te hormone slabi (6).

## **Imunosni sustav**

Starenjem propadaju urođene barijere, a komunikacija i funkcija imunskih stanica slabe. Tijelo postaje podložnije infekcijama i malignim oboljenjima. Za to se vrijeme javljaju kronična upala i autoimune bolesti. Procesi putem kojih dolazi do ovakvih stanja nisu do kraja razjašnjeni (10). Dendritičke stanice pokazuju izražene znakove mitohondrijske disfunkcije i više ne stimuliraju B i T limfocite kao prije. Stanice NK teže sazrijevaju i djeluju oslabljeno zbog čega slabi urođena imunost kao i stvaranje signala kojima se razrješava upala. Neutrofili sporije migriraju na mjesto infekcije. Mijenja se funkcija makrofaga te oni slabije luče citokine, a i sami slabije reagiraju na stanične signale. Smanjuje se stvaranje i raznolikost B i T limfocita čime slabi funkcija stečene imunosti. Padom broja B limfocita slabi imunski odgovor na bakterije i viruse kao i stjecanje imunosti cijepljenjem. Mikroglia stanice u mozgu u prisustvu pogrešno svijenih proteina i upalnih signala iz ostatka tijela prelaze u aktivirano stanje što pogoduje upali u mozgu (10).

## 4.2. KRONIČNE BOLESTI

Starenjem se javljaju kronične bolesti. Povećanjem prosječne dobi raste broj kroničnih bolesti kod pojedinca i unutar populacije. U svijetu je provedeno nekoliko istraživanja kojima je cilj bio utvrditi prevalenciju kroničnih bolesti unutar starije populacije. U Republici Hrvatskoj ne postoji tijelo koje se bavi praćenjem kroničnih bolesti građana. Hrvatski zavod za javno zdravstvo objavljuje godišnja izvješća o smrtnosti. Takvo izvješće sadrži podatak o uzroku smrti među kojima su i one smrti koje su posljedica kroničnih bolesti. U 2019. godini najviše smrtnih slučajeva zbog kroničnih bolesti uzrokovano je novotvorinama, ishemijskim bolestima srca, cerebrovaskularnim bolestima te dijabetesom melitusom (Tablica 1) (11).

**Tablica 1:** Broj smrtnih slučajeva u Hrvatskoj 2019. godine po praćenim kroničnim bolestima i spolu (11).

<b>UZROK SMRTI</b>	<b>BROJ UMRLIH (muški/ženski)</b>
<b>Novotvorine</b>	13718 (7787/5674)
<b>Ishemijska bolest srca</b>	7965 (3709/4256)
<b>Cerebrovaskularne bolesti</b>	5180 (2191/2989)
<b>Ostale ishemijske bolesti srca</b>	5040 (1965/3075)
<b>Dijabetes melitus</b>	4017 (1704/2313)
<b>Ostali oblici srčane bolesti</b>	3243 (1424/1819)
<b>Ostale kronične bolesti donjeg dišnog sustava</b>	1852 (1101/751)
<b>Ciroza, fibroza i kronični hepatitis</b>	967 (778/189)
<b>Demencija</b>	615 (160/455)
<b>Ostali duševni poremećaji i poremećaji ponašanja</b>	389 (134/255)
<b>Parkinsonova bolest</b>	458 (237/221)
<b>Alzheimerova bolest</b>	439 (148/291)
<b>Astma</b>	56 (23/33)
<b>Reumatoidni artritis i osteoartroza</b>	35 (6/29)

Američko istraživanje Salive koje je objavljeno 2013. godine navodi najčešće kronične bolesti u populaciji od oko 30 milijuna korisnika Medicare-a (vrsta zdravstvenog osiguranja) u 2008. godini. To su hipertenzija, hiperlipidemija i ishemijska bolest srca, a slijede ih dijabetes melitus, artritis i srčano zatajenje (Tablica 2). Bez obzira na dob bolesnika kod svih vrsta bolesti u barem 90% oboljelih postoji još barem jedna kronična bolest. 62% osoba u dobi od 65-74 godine ima više od jedne kronične bolesti, dok taj postotak u skupini osoba starijih od 85 godine raste na 81,5% (12).

**Tablica 2:** *Prevalencija kroničnih bolesti i postotak oboljelih s komorbiditetima među korisnicima Medicare-a u 2008. godini po istraživanju Salive iz 2013. godine (12).*

Prevalencija / %			
Kronično oboljenje	Ukupno / %	Dob ≥65 / %	% s komorbiditetom
Hipertenzija	56,2	59,6	93,5
Hiperlipidemija	42,8	45,4	94,9
Ishemijska bolest srca	32,0	34,5	96,1
Dijabetes	26,6	26,9	95,1
Artritis	20,8	22,2	93,6
Zatajenje srca	16,8	18,0	98,7
Depresija	13,1	10,7	90,0
Kronična bubrežna bolest	12,7	13,1	98,1
Osteoporoza	12,4	13,9	92,4
Alzheimerova bolest	11,0	12,6	94,0
KOPB	10,9	11,1	96,6
Fibrilacija atriya	7,7	8,9	97,9
Karcinom	6,5	7,4	91,3
Astma	4,5	4,0	95,4
Moždani udar	4,3	4,6	98,5

*Odvojeno je prikazana prevalencija kroničnih bolesti u ukupnoj populaciji kronično oboljelih i prevalencija kroničnih bolesti u populaciji kronično oboljelih starijoj od 65 godina. Kategorija „Karcinom“ sadrži oboljele od karcinoma dojke, kolona, pluća i prostate (12).*



Slična studija iz 1999. godine koju su proveli Rapoport i sur. u Kanadi daje uvid u strukturu 17244 kronično oboljelih ispitanika te zemlje. Broj zdravih pojedinaca opada starenjem, a broj kroničnih bolesti raste te postotak oboljelih od 4 ili više bolesti doseže gotovo 25% u skupini osoba starijih od 80 godina. Promatrajući kronična bolesti vidimo da postotak oboljelih starenjem raste za sve bolesti, osim kod osoba oboljelih od migrene. Udio osoba oboljelih od poremećaja rada crijeva i Alzheimerove demencije ostaje isti. Najčešće kronične bolesti kod starijih od 60 godina su artritis tj. reumatizmi od kojih boluje gotovo polovica bolesnika i hipertenzija od koje boluje nešto više od trećine bolesnika. Bolove u leđima osjeća nešto manje od petine bolesnika. Bolesti srca i katarakte ima oko 15% bolesnika dok dijabetes i poremećaje rada štitnjače ima oko 10% bolesnika (13).

Irsko istraživanje kojeg su proveli Naughton i sur. 2006. godine na 316928 ispitanika starijih od 70 godina pokazalo je da 27% populacije ima dvije kronične bolesti, 19% tri, a 14% četiri ili više kroničnih bolesti. Ova je studija prikazala prevalenciju kroničnih bolesti izraženu kao broj oboljelih na 1000 stanovnika. Najčešća bolest je hipertenzija sa 625 oboljelih na 1000 stanovnika. Ishemijska bolest srca, periferna vaskularna bolest i cerebrovaskularna ishemija zajedno zahvaćaju 434 osobe na 1000 stanovnika. Od hiperkolesterolemije boluje 282 osoba na 1000 stanovnika, a reumatološke poremećaje ima 243 osobe na 1000 stanovnika. Poremećaje gornjeg probavnog sustava ima 239 osoba na 1000 stanovnika. Poremećaje sna ima 214, a druge psihijatrijske poremećaje ima 211 osoba na 1000 stanovnika (14). Nagel i sur. su u Njemačkoj promatrali učinak stupnja obrazovanja na stopu kroničnih bolesti u populaciji dobi od 50 do 75 godina. To je studija na 13781 ispitanika, no ova studija ne zahvaća sve osobe starije od 65 godina, a obuhvaća osobe između 50 i 65 godina. Studija daje informaciju o udjelu kroničnih oboljenja u ukupnom broju oboljelih. Kod oba spola najčešće su bolesti dislipidemija, hipertenzija te bolesti probavnog sustava. Kod muškaraca se samo još druge srčane bolesti

javljaju u više od 20% oboljelih, dok se kod žena u više od 20% oboljelih javljaju bolesti štitnjače te bolesti kosti i mišića (15).

#### 4.3. NUSPOJAVE I FARMAKOVIGILANCIJA

Zakon o lijekovima i prateći Pravilnik o farmakovigilanciji definira obavezu svih zdravstvenih radnika i nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet da prijave sve nuspojave lijekova Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode koja je dužna te prijave pratiti. Pacijenti koji koriste lijek, članovi njihovih obitelji ili skrbnici također mogu Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode prijaviti nuspojavu. Skup aktivnosti vezane za otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojave lijekova naziva se farmakovigilancija (16). Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode navodi sljedeće definicije vezane za farmakovigilanciju:

- **Nuspojava (engl. adverse reaction)** je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. To uključuje i nuspojave koje nastaju kao posljedica predoziranja, primjene izvan uvjeta odobrenja ("off-label"), pogrešne primjene, zlouporabe, medikacijskih pogrešaka, kao i nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti (16).
- **Neočekivana nuspojava (engl. unexpected adverse reaction)** jest svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka, odnosno u uputi za ispitivača za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima (16).
- **Štetan događaj (engl. adverse event)** jest svaki štetan i neželjen znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima) vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji uzročno-posljedično ne mora biti povezan s primjenom lijeka.
- **Ozbiljna nuspojava/ozbiljan štetni događaj (engl. serious adverse reaction/event)** jest svaka nuspojava/štetni događaj koji uključuje sljedeće: smrt osobe, po život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje postojećega bolničkog liječenja,

trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju/manu od rođenja i ostala medicinski značajna stanja (16).

Nuspojave se tradicionalno svrstavaju u skupine. Skupina A su nuspojave ovisne o dozi te su predvidljive na temelju farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava lijeka. Nuspojave ove skupine se mogu prevenirati. Skupina B sadržava idiosinkrazijske reakcije koje se ne mogu predvidjeti na osnovi farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava lijeka. Nedostatak ove jednostavne klasifikacije je da ne obuhvaća nuspojave lijekova kao što su posljedice kroničnog izlaganja lijeku, simptome ustezanja, mutagenost i teratogenost lijeka kao i neuspjeh terapije. Novija alternativna DoTS metodologija nuspojava uzima u obzir tri faktora: dozu lijeka, trajanje primjene lijeka te podložnost učinku lijeka (17).

Farmakovigilancija je skup radnji koji upotpunjava sliku o sigurnosti određenog lijeka. Pretklinička i klinička istraživanja ne mogu služiti kao jedini izvor podataka o nuspojavama koji lijek može izazvati jer se izvode na biranim ispitanicima i u kontroliranim uvjetima dok se u stvarnosti lijekovi ne koriste u uvjetima u kojima su ispitivani. Ispitivanja se provode na manjem broju ljudi i u kraćem vremenu od onog u kojem će pacijenti trošiti lijek. Stoga pretklinička i klinička istraživanja ne daju uvid o rijetkim nuspojavama i o nuspojavama koje su posljedica dugotrajnog uzimanja lijeka. Podaci o interakcijama lijekova kao i primjeni lijekova u posebnim populacijama također nisu potpuni. Farmakovigilancija stoga prati primjenu lijekova u svakodnevnoj praksi i uočava dosad neprepoznate nuspojave. Na temelju dobivenih informacija poduzima mjere te daje ocjenu rizika i koristi primjene lijekova. Daje informaciju pacijentima i zdravstvenim djelatnicima o učinkovitoj i sigurnoj primjeni lijekova te prati učinak poduzetih mjera i postupaka.

Za učinkovitu farmakovigilanciju koriste se razni izvori podataka, a uključuju medicinsku literaturu, registre, informacije dobivene od farmaceutske industrijske te drugih regulatornih tijela, kliničke i epidemiološke studije te spontane prijave nuspojava. Analize podataka iz navedenih izvora mogu rezultirati ograničenjem primjene lijeka, promjenom doziranja te izmjenom Sažetka opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku kao i drugim regulatornim akcijama (18).

U Republici Hrvatskoj nuspojavu su obvezni prijaviti proizvođač lijeka, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili paralelni uvoz, uvoznik, veleprodaja, zdravstveni radnici koji dolaze u doticaj s pacijentom ili korisnikom lijeka te zdravstveni radnik koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju. Sumnju na nuspojavu može prijaviti pacijent, roditelj, skrbnik ili zakonski zastupnik izravno ili putem zdravstvenog radnika. Sumnja na nuspojavu može se prijaviti putem On-line prijave na web stranicama Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode, mobilne aplikacije HALMED, OPeN sustava za zdravstvene radnike kao i Obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu koji se dostavlja Agenciji poštom, elektroničkom poštom, telefaxom ili osobno. Primjećivanje nuspojave koja može dovesti do povlačenja lijeka iz prometa može se prijaviti telefonskim putem (19).

Europska agencija za lijekove je ustrojila sustav EudraVigilance koji upravlja i analizira informacije o prijavljenim sumnjama na nuspojavu za one lijekove koji su stavljeni u promet na području Europske ekonomske zone. EudraVigilance potiče razmjenu podataka o sigurnosti primjene lijekova između Europske agencije za lijekove, nacionalnih agencija, nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet te provoditelja kliničkih ispitivanja. Druge zadaće EudraVigilance uključuju rano otkrivanje i procjenu mogućih sigurnosnih signala te sastavljene informacija za stvaranje boljih Uputa o lijeku i drugih dokumenata (20).

Europska agencija za lijekove ustrojila je PRAC (engl. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) – vijeće koje je zaduženo za procjenu i nadzor sigurnosti primjene lijekova kod ljudi. Ono se također bavi i upravljanjem rizika korištenja lijekova što uključuje otkrivanje, procjenu, minimalizaciju i komunikaciju rizika nuspojava uzimajući u obzir dobrobiti primjene lijeka. PRAC dizajnira i procjenjuje studije o sigurnosti nakon registracije lijeka kao i farmakovigilancijsku reviziju. U skladu s dobivenim podacima PRAC daje preporuke drugim tijelima EMA-e i EU na poljima farmakovigilancije i sustava upravljanja rizikom (21).

#### 4.4. POLITERAPIJA I POTENCIJALNO NEODGOVARAJUĆI LIJEKOVI

Starije osobe sklonije su nuspojavama. Vezu između dobi pacijenta i nuspojava prikazala je britanska studija na 18820 pacijenata koju su proveli Pirmohamed i suradnici u dvije velike opće bolnice u šestomjesečnom razdoblju. Promatrani su uzroci zaprimanja pacijenata starijih od 16 godina. 1225 pacijenata zaprimljeno je zbog nuspojava. Srednja dob tih pacijenata bila je 76 godina, dok je ukupna srednja dob zaprimljenih pacijenata bila 66 godina. Autori smatraju da je većinu nuspojava bilo moguće izbjeći. 2% osoba zaprimljenih zbog nuspojave lijeka je preminulo (22).

Na učinak lijeka osim dobi utjecaj imaju spol, funkcija bubrega i jetre, interakcija između lijekova te interakcija između lijekova i hrane. Na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka važan utjecaj ima genska varijabilnost. Razlike u repertoaru enzima, receptora i transportnih proteina kojim osoba raspolaže može rezultirati promjenom duljine i jačine učinka lijeka. Učinak zbog toga može biti smanjen ili u potpunosti izostati, a može doći do pojačanja i produljenja učinka lijeka. To može rezultirati pojavom toksičnog učinka pri standardnim dozama lijeka. Smatra se da je 20-40% varijabilnosti u učincima lijekova posljedica genetske varijabilnosti dok je ona kod nekih lijekova odgovorna za do 90% razlike u učinku (23).

Svi navedeni čimbenici utječu na incidenciju nuspojava lijeka. Također je uočeno da su nuspojave češće kod žena, kod podmakle dobi te kod osoba slabijeg socioekonomskog statusa. Incidencija nuspojava ovisi i o oboljenju te su one češće kod kardiovaskularnih bolesti, hiperlipidemije, dijabetesa melitusa, raka, depresije, te kod oštećenja funkcije jetre i bubrega. Starije osobe s multimorbiditetima imaju veću incidenciju nuspojava iako je u njihovom slučaju teže odrediti da li je neka pojava posljedica djelovanja lijeka, bolesti ili starosti (24). 95,1%

ljudi starijih od 65 godina ima multimorbiditete (25). Kod osoba koje su ograničene u tjelesnim aktivnostima te koje su pretrpjele padove zamijećena je viša incidencija nuspojava (24). Za liječenje većeg broja bolesti koristi se veći broj lijekova. Ta se pojava naziva politerapija (26).

Politerapija je pojam koji nije jasno definiran tj. ne postoji konsenzus o točnom broju lijekova iznad kojeg bi se ustanovila politerapija. Neki izvori uzimaju proizvoljan broj korištenih lijekova, uglavnom njih 5. Drugi izvori politerapijom smatraju korištenje većeg broja lijekova od onog koji je klinički indiciran zdravstvenim stanjem bolesnika. Nepostojanje jasne definicije politerapije dovodi do znatne razlike u zaključcima studija koje ne razmatraju jednako lijekove koji se koriste za terapiju akutnih bolesti od lijekova za terapiju kroničnih bolesti (27). Politerapiji dodatno pogoduju smjernice za terapiju bolesti koje ne uzimaju u obzir komorbiditete pa se korištenjem zasebnih smjernica za terapiju pojedine bolesti broj uzimanih lijekova znatno povećava (28). Postoji bojazan da politerapija kod starijih pogoduje nizu neželjenih štetnih događaja koji uključuju povećanu incidenciju padova, delirija, infekcija, povećanu ukupnu smrtnost te povećanu pojavnost krhkosti (27).

Politerapija se povezuje s povećanim brojem hospitalizacija radi svih uzroka. Ta veza opstaje i onda kada se u obzir uzme korištenje PNL-ova i antikolinergika. Uočeno je da se rizik od neplaniranih posjeta bolnici povećava s brojem primijenjenih lijekova, no taj je učinak manje izražen kod osoba s više kroničnih bolesti (27).

Povećan rizik nuspojave lijeka je viši kod osoba koje uzimaju više od 4 lijeka (26). Rizik nuspojave iznosi 13% kod uzimanja dva lijeka, 58% kod uzimanja 5 lijekova i 82% kod uzimanja 7 ili više lijekova (25). U istraživanju Alhawassia koji je pratio bolničke pacijente prevalencija nuspojava kod starijih osoba je bila 11%, dakle 1 od 10 bolničkih pacijenata doživjelo je nuspojavu lijekova za vrijeme hospitalizacije ili je hospitalizaciju uzrokovala



nuspojava. Najčešće skupine lijekova kod kojih su se javljale nuspojave su: antihipertenzivi, antitrombotici, antibiotici, nesteroidni antireumatici, antidijabetici i psiholeptici (24).

Kada se promatraju stariji pacijenti koji su hospitalizirani radi nuspojave kod njih 90% primijećena je politerapija. Ona je rastući trend te se u razvijenim društvima sve češće pojavljuje. Primjerice u Švedskoj je njena prevalencija u osoba starijih od 75 godina bila 27% 1988. godine i 65% 2006. godine (27).

Prethodno je spomenuto da politerapija pogoduje nizu neželjenih štetnih događaja. Kod osoba koje koriste veći broj lijekova primijećena je povećana incidencija padova i lomova kostiju. Jasna veza uočena je samo za određen broj lijekova koji povećavaju rizik od padova (27). 1 u 5 padova zahtijevaju pregled, a 1 u 10 uzrokuje lomove kostiju. Oko 10% ljudi s lomom kuka umire unutar mjesec dana, a trećina unutar godine dana. Lijekovi koji se povezuju s padovima su kardiovaskularni i psihotropni lijekovi (25).

Delirij je još jedna neželjen događaj kojem pogoduje korištenje većeg broja lijekova. On se javlja u 10-30% bolničkih pacijenata, a politerapija i korištenje PNL-ova uočeno je u 12-39% slučajeva. Produljuje boravak u bolnici, povećava mortalitet, usporava oporavak i pogoduje nastupu demencije. Lijekovi koji se povezuju s nastankom delirija su opioidi, benzodiazepini, blokatori kalcijevih kanala (nadalje Ca-blokatori) i antihistaminici (25).

Primjenom antibiotika i/ili inhibitora protonske pumpe riskira se razvitak infekcije s *Clostridium difficile*. Ta infekcija posebno pogađa starije ljude i ljude s više komorbiditeta. Kod takvih češće uzrokuje zatajenja organa i smrt (25). Manja studija na 138 hospitaliziranih pacijenata u Ujedinjenom Kraljevstvu je uočila da 63% svih osoba oboljelih od infekcije s *C.difficile* imaju propisan inhibitori protonske pumpe bez valjane indikacije (29).

Neke studije su promatrale učinak politerapije na tjelesnu krhkost (eng. *frailty*) (27). Osmogodišnja studija provedena u Sjevernoj Americi nastojala je ustanoviti da li je politerapija povezana s višom incidencijom krhkosti. Pratilo se 4402 pacijenta visokog rizika za razvitak krhkosti. Nakon 8 godina promatrala se incidencija krhkosti po skupinama. Od 4402 sudionika njih 361 su razvili stanje karakterizirano kao krhkost. U usporedbi s ljudima koji su uzimali do tri lijeka incidencija krhkosti je bila dvostruko viša kod osoba koji su uzimali 3-6 lijekova te šest puta viša kod osoba koji su uzimali više od 7 lijekova. Nakon razmatranja 11 zbunjujućih (eng. *confounding*) faktora ljudi koji su uzimali 4-6 lijekova imali su 55% veću incidenciju krhkosti, dok su oni koji su uzimali više od 7 lijekova imali 147% višu incidenciju krhkosti. Svaki dodatni lijek koji se koristio na početku studije povećao je rizik od krhkosti na kraju studije za 11% (30).

Politerapija ima negativan učinak na misaone funkcije pa je tako uočeno da je korištenje većeg broja lijekova povezano sa slabijim kognitivnim funkcijama i demencijom. Ta veza postoji i onda kada se u obzir uzmu druga zdravstvena stanja i PNL. Politerapija ubrzava kognitivno propadanje, ali treba uzeti u obzir koji su lijekovi uzimani pa je prepoznato da psihotropni lijekovi i antikolinergici izraženije narušavaju misaone funkcije (27).

Pregled radova na temu politerapije Mohameda i sur. kod starijih pacijenata oboljelih od malignih bolesti uočio je poveznicu između politerapije i toksičnosti terapije, padovima, funkcionalnim propadanjem, smanjenjem ukupnog preživljenja i postoperativnih komplikacija (31).

Posljedice politerapije su brojne. Uzroci politerapije su mnogobrojni te rad Halli-Tierney i sur. navodi da skrb većeg broja specijalista ili subspecijalista za istog pacijenta, boravak u njegovalištimu te kronične duševne bolesti pogoduju nastanku politerapije.

Neprikladno vođena dokumentacija i automatsko propisivanje lijekova za kroničnu terapiju su neki od tehničkih uzroka koji mogu pogodovati nastanku politerapije (32).

U svrhu rješavanja problema politerapije i provođanja procesa depreskripcije – uklanjanja lijekova iz kronične terapije, osmišljeni su alati koji mogu pomoći liječnicima u procijeni prikladnosti korištenih lijekova. Najčešće su korišteni: Beers lista (Beersovi kriteriji za korištenje PNL-ova kod starijih odraslih osoba), STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions)(33), START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) kriteriji te Indeks prikladnosti lijeka (Medication Appropriateness Index - MAI) (32). MAI je jedini implicitni protokol temeljen na prosudbi, dok su svi ostali protokoli temeljeni na kriterijima (eksplicitni su) (34). Postoje i drugi kriteriji koji se koriste u manjem opsegu: FORTA (Fit FOR The Aged), PRISCUS (latinski riječ za star)(35) i NORGEP-NH (The Norwegian General Practice-Nursing Home criteria)(36) koji su nastali zbog specifičnih situacija u pojedinim nacionalnim zdravstvenim sustavima.

U Republici Hrvatskoj je suradnjom Mimice Matanović i Vlahović-Palčevski stvoren novi protokol (nadalje: „protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski“) kombinacijom prilagođene Beersove liste, Francuske liste konsenzusa, McLeodove liste i Linblandove liste klinički važnih interakcija bolesti i lijeka (34). Svi navedeni kriteriji pomažu u identifikaciji PNL-ova. To su oni lijekovi kod kojih rizik od neželjenih događaja nadmašuje potencijalnu dobit prilikom primjene na starijim osobama. U sklopu lista se navode lijekovi koje treba izbjegavati u određenim bolestima kao i lijekove koje u određenim bolestima treba primjenjivati. Navode se lijekovi koji zahtijevaju praćenje tijekom primjene kao i kombinacije lijekova čiju istodobnu primjenu treba izbjegavati (32).

Alati za pronalaženje PNL su tema znanstvenih radova unutar nekoliko desetljeća pa su trenutno aktualni alati stvoreni u periodu od 1991. godine do danas. S obzirom na to da se neki od alata koriste tridesetak godina za zaključiti je da obuhvaćaju neke danas opsolentne lijekove kao i one lijekove koji nisu dostupni u svim državama. Nove znanstvene spoznaje su također imale utjecaja na primjenjivost nekih od kriterija. Populacija za koju su ti alati namijenjeni su osobe starije od 65 godina. Neki od kriterija ne razmatraju interakcije među lijekovima kao ni duplikacije terapije (34).

Mnogobrojni radovi daju uvid u vrstu PNL-a te njihovu učestalost kod pacijenata. Praćenje kronične terapije bolesnika s više od 5 lijekova u 12 staračkih domova u Njemačkoj kojeg su proveli Bitter i sur. uočilo je da od 94 bolesnika njih 16% primalo PNL, njih 14% je primalo neprikladnu dozu lijeka, a njih 40% je imalo interakcije među lijekovima (37). U 17 staračkih domova Australije Harrison i sur. su pratili da li su pacijenti dobivali PNL (po Beers kriterijima) u periodu od godine dana. 15,9% svih primijenjenih lijekova bili su potencijalno neodgovarajući, a 81,4% pacijenata primilo je barem jedan PNL (38). Norveško istraživanje kojeg su proveli Nyborg i sur. u periodu od 2009.-2011. godine u staračkim domovima pratilo je prikladnost korištenih lijekova u skladu s nacionalnim NORGEP-NH kriterijima. Od 881 korisnika čija je srednja dob bila 85,9 godina njih 43,8% imalo je barem jedan PNL u kroničnoj terapiji, a 9,9% imalo ih je 3 ili više. Kada su se u obzir uzimali lijekovi koji se uzimaju po potrebi onda postotak pacijenata koji su radi uzimanja lijekova trebali biti pod pojačanim praćenjem iznosi 92,7% (36).

Drugi radovi daju uvid u opseg korištenja PNL-a u raznim populacijama. U Hrvatskoj je provedena nekolicina studija na tu temu. Mimica Matanović i sur. su proveli studiju na 454 uzastopna pacijenta starija od 65 godina zaprimljenih na Odjel interne medicine KBC Osijek.

Koristeći novi protokol procijenjena je terapija zaprimljenih bolesnika te su se tražili PNL-ovi i potencijalno ozbiljne interakcije lijekova te njihova poveznica s neželjenim događajima na lijekove. Studija je pokazala da 44% prima barem jedan PNL, dok je 33% pacijenata primalo lijekove s potencijalno ozbiljnim interakcijama. 11% pacijenata je zaprimljeno radi nuspojave na lijek, a 44% lijekova iz njihove terapije bilo je neodgovarajuće prema novom protokolu. Gastrointestinalno krvarenje je bilo najčešći uzrok hospitalizacije prilikom koje je utvrđeno da je u 72% slučajeva korišten PNL ili kombinacija lijekova s potencijalno ozbiljnom interakcijom (39). Marušić i sur. proveli su 2012. godine studiju koja je proučavala incidenciju i vrstu nuspojava na lijekove kod pacijenata starijih od 65 godina u periodu od 30 dana nakon otpuštanja s odjela interne medicine KB Dubrava. Od 209 pacijenata uključenih u studiju njih 63 je razvilo ukupno 72 nuspojave na lijekove. Najčešća nuspojava lijeka bila je poremećaj krvarenja pri terapiji varfarinom te hipoglikemija pri terapiji antidijabeticima. 5 reakcija je ocijenjeno kao ozbiljno. Korištenje 4 ili više lijekova, terapija varfarinom te furosemidom povezuje se s povećanim rizikom za razvitak nuspojave Ovo istraživanje je promatralo pojavnost nuspojave, a ne raširenost PNL-ova, međutim uočilo je stanovitu raširenost korištenja varfarina koji ima uzak terapijski indeks i stupa u interakcije s drugim lijekovima (40). Popović i sur. proveli su studiju na 29418 osoba Primorsko-Goranske županije u kojoj su procijenjene njihove terapije u skladu s protokolom Mimica Matanović / Vlahović Palčevski. 62,4% je primilo barem jedan lijek s nepovoljnim omjerom koristi i rizika. Žene su češće primale PNL-ove od muškaraca i to benzodiazepine, antidepresive i nesteroidne antireumatike. Kod muškaraca je uočeno značajno više potencijalno štetnih interakcija s varfarinom, teofilinom te lijekovima s učinkom na kardiovaskularni sustav kao što su inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima i amiodaron (41).

Storms i sur. napravili su veliki pregledni rad koji je obuhvaćao radove od 2004.-2016. godine koji je obuhvaćao 21 rad na temu praćenja korištenja PNL-ova koji su definirani u sklopu kriterija Beers, STOPP, START, PRISCUS i MAI. 17 radova koristilo je Beers kriterije gdje je prevalencija korištenja PNL-ova kod pacijenata bila od 21,3%-63% (medijan 46,5%). STOPP kriterije koristilo je 7 studija gdje je prevalencija bila od 23,7%-79,8% (medijan 61,1%). START kriteriji su u 4 rada ukazali na prevalenciju od 30,5%-74% (42).

Hunkins i sur. opisuju 26 radova koji su koristili alate za prevenciju korištenja PNL-a kod oboljelih od demencije i barem 15 radova je koristilo barem dio Beers kriterija. Prevalencija PNL-a u oboljelih se kretala od 14%-75%. Hipnotici, benzodiazepini i antikolinergici navedeni su kao najčešći PNL-ovi (43).

Magalhães i sur. u svojoj studiji na 255 starijih osoba uočavaju da je njih 58,4% primalo PNL-ove. Takve lijekove su češće dobivali oboljeli od depresije i oni koji su uzimali više lijekova (44).

Simões i sur. procijenili su 2018. godine kronične terapije 757 Portugalaca u skladu s Beers kriterijima iz 2015. godine. 68,6% pacijenata je uzimalo jedan PNL, a 46,1% ih je uzimalo 2 ili više. Dobivanje PNL-ova bilo je vjerojatnije kod osoba ženskog spola, multimorbidnih pacijenata i kod onih pacijenata kojima je terapiju ordinirao veći broj doktora. Najčešći PNL-ovi su bili inhibitori protonske pumpe, nesteroidni antireumatici i benzodiazepini (45).

Pregledni rad Nothellea daje uvid u 22 studije koje su obuhvaćale osobe starije životne dobi SAD-a koje su boravile u zajednici. Uočeno je da je šansa za uzimanje PNL-ova viša kod ženskog spola i prilikom uzimanja većeg broja lijekova (46).

U Rumunjskoj su Primejdie i sur. proveli opservacijsku studiju na razini dvije ljekarne u periodu od mjesec dana. Terapije su procijene u skladu sa STOP/START i PRISCUS kriterijima. Razmotreno je 325 recepta iz ljekarne i podaci iz 91 zdravstvenog kartona pacijenata dobivenih od zdravstvenih ustanova. Među izdanim receptima pronađeno je ukupno 159 PNL-ova kod 34,49% pacijenata. 82,41% pacijenata iz zdravstvenih ustanova primalo je barem jedan PNL. Najčešći PNL-ovi bili su nesteroidni antireumatici i benzodiazepini (47).

Nekoliko je studija pratilo promjenu broja PNL-ova u više vremenskih točaka. Studija koju su proveli Wallace i sur. u Irskoj dala je uvid u korištenje lijekova u 605 pacijenata srednje dobi od 77 godina. Njihove terapije procijenjene su u skladu s STOPP i Beers kriterijima. Po Beers kriterijima na početku studije 74% pacijenata nije imalo nijedan PNL, 16% ih je imalo 1, a 10% više od 2 PNL-a. Nakon dvije godine ti su postotci bili 77% za nijedan, 19% za jedan te 4% za više od 2 PNL-a. Procjena po STOPP kriterijima dala je sljedeće podatke; na početku studije 58% nije imalo PNL, 24% ih je imalo 1, a 18% je imalo više od dva lijeka. Na kraju studije 53% ih je bilo bez PNL-ova, 26% ih je imalo 1, a 21% više od dva takva lijeka. Najčešći PNL-ovi spadali su u skupine benzodiazepina, antipsihotika i nesteroidnih antireumatika. Ova studija potvrdila je da postoji šansa za povećanjem učestalosti nuspojava samo za one pacijente koji su uzimali više od dva PNL-a po STOPP kriterijima (48).

Wickopova studija pratila je kako se mijenja broj PNL-ova u terapiji prilikom primanja u bolnicu, za vrijeme boravka i prilikom otpuštanja iz bolnice. Korišteni su FORTA, PRISCUS i STOPP kriteriji. Svi pacijenti imali su više od 65 godina života. Od 200 pacijenata njih 176 (88%) primilo je barem jedan PNL po primitku, boravku ili odlasku iz bolnice (35).

Santos i sur. u svojem radu daju pregled znanstvenih radova koji su se bavili tematikom depreskripcije lijekova, to jest koje se metode mogu primijeniti s tim ciljem. Zahvati koji potiču

depreskripciju uključuju usluge pregleda i procijene terapije, farmaceutske intervencije, kompjuterizacija sustava, edukacije osoblja i druge. Sve intervencije pokazale su dobre rezultate i većina je pomogla smanjiti broj PNL-ova (49).

Studija Thorella i sur. u razdoblju od 2011.-2013. godine na dvije kohorte koje su brojale oko 15 tisuća ljudi promatrala je broj kroničnih bolesti i učestalost politerapije (korištenje više od 5 lijekova). Ovdje je korištenje PNL-ova palo s 10,6% na 7,04% dok je prevalencija 5-7 kroničnih bolesti porasla s 20,55% na 23,66%. Upotreba PNL-ova opala je u svim skupinama osim kod muškaraca u dobi od 80-84 godine. Ova studija pokazuje da se broj PNL-ova u terapiji može reducirati ciljanim djelovanjem, ali da su na tom području potrebna daljnja djelovanja (50).



## 4.5. NUSPOJAVE LIJEKOVA S VEĆOM PREVALENCIJOM KOD STARIJIH OSOBA

### 4.5.1. Antihipertenzivi i diuretici

Svi lijekovi za hipertenziju kod starijih osoba češće izazivaju neželjene događaje zbog oslabljenog barorefleksa i starenjem promijenjene fiziologije, a te nuspojave uključuju ortostatsku hipotenziju i sinkopu (51,52,53). Diuretici mogu uzrokovati depleciju volumena krvi i sinkopu, češće kod starijih osoba sa zatajenjem srca. Lijekovi koji uzrokuju dilataciju žila (inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, blokatori angiotenzinskih receptora, Ca-blokatori, hidralazin, nitrati, alfa blokatori) smanjuju sistemski otpor pa tako i krvni tlak. Beta-blokatori kod starijih češće izazivaju hipotenziju čemu dodatno pogoduje istodobna terapija s drugim antihipertenzivima i komorbiditeti (54).

Za održavanje normalnog tlaka i volumena krvi važna je adekvatna koncentracija natrija u krvi. Neadekvatna prehrana kao i antihipertenzivna terapija mogu uzrokovati pad razina natrija ispod referentne razine od 135-142 mmol/L. Prevalencija hiponatremije u zajednici je oko 8% i raste značajno sa starenjem. U Rotterdamskoj studiji 7,7% sudionika starijih od 55 godina imalo je hiponatremiju, dok je taj postotak za starije od 75 godina iznosio 11,6%. Lijekovi koji često uzrokuju hiponatremiju su diuretici. Tiazidni diuretici izazivaju hiponatremiju češće od diuretika Henleove petlje. Kod terapije tiazidima 14% pacijenata imalo je hiponatremiju dok je kod osoba starijih od 70 godina udio bolesnika s hiponatremijom bio 4 puta viši. Rizik od te nuspojave češći je kod osoba koje boluju od zatajenja srca, jetre i malignih bolesti (55) te kod osoba koje istodobno uzimaju visoke doze tiazidnih diuretika, nesteroidnih

antireumatika, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (u engl. literaturi „*selective serotonin reuptake inhibitors*“) i tricikličke antidepresive (56).

#### 4.5.2. Lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav

Studija koju su proveli Lee i sur. u Taiwanu uočava da je primjena antikolinergičkih lijekova kod starijih osoba pogoduje razvoju pneumonije. Ona se je javljala češće kod starijih osoba, a posebno kod onih s komorbiditetima koji uključuju dijabetes melitus, moždani udar, Parkinsonovu bolest, kroničnu bolest bubrega, astmu, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (nadalje KOPB), zatajenje srca, infekciju gornjeg dišnog sustava, gastroezofagealnu refluksnu bolest i epilepsiju (57).

Izloženost antikolinergicima povećava rizik nastanka demencije što je objavljeno u jednoj engleskoj studiji 2019. godine (58). Drugi lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav kod starijih mogu češće izazivati niz različitih nuspojava kao što su dijareja (duloksetin), osipi (karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin), debljanje (valproat, pregabalin), gubitak na težini (topiramet, zonisamid), encefalopatija (valproat), tremor (valproat), kognitivne nuspojave (topiramet, zonisamid), glaukom (topiramet), umor (najčešće karbamazepin, gabapentin, lamotrigin) (59), bubrežni kamenci (zonisamid), aritmije (zonisamid, lakozamid) i vrtoglavica (lakozamid) (60).

Antipsihotici, benzodiazepini, antidepresivi (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina te mirtazapin) i neki antiepileptici (karbamazepin, okskarbazepin (60), valproat, topiramet) mogu uzrokovati hiponatremiju (61,62). Ova nuspojava antidepresiva

javlja se pri nižim dozama, a razvitku hiponatremije pogoduje i sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (63).

Antipsihotici mogu izazvati ortostatsku hipertenziju (64). Ortostatska hipotenzija i hiponatremija pogoduju nastanku padova, a primjenom benzodiazepina samostalno ili u kombinaciji s antihipertenzivima i antidepresivima rizik raste za barem 50%. Antidepresivi s učinkom serotoninški signalni put povećavaju vjerojatnost fraktura (63). Antipsihotici risperidon i olanzapin povećavaju rizik od cerebrovaskularnih događaja kod starih osoba s demencijom, a rizik nastanka duboke venske tromboze i ukupni mortalitet rastu prilikom primjene antipsihotika. Starije osobe koje za terapiju demencije primaju inhibitore kolinesteraze imaju povećan rizik od infarkta miokarda (64).

#### 4.5.3. Hipolipemici

Primjena statina povećava rizik od razvoja dijabetesa te su starija životna dob i ženski spol bolesnika prepoznati kao faktori rizika za razvoj navedene nuspojave. Miopatija i rabdomioliza su rijetke, ali teške nuspojave koje se također javljaju češće kod starijih osoba. Politerapija i drugi komorbiditeti prepoznati su kao faktori rizika. Komorbiditeti uključuju zatajenje jetre, bubrega, bolesti mišića, hipotireoidizam i dijabetes melitus (65).

#### 4.5.4. Antikoagulansi i antitrombotici

Sigurnost novih oralnih antikoagulanasa podrazumijeva zdravu bubrežnu funkciju jer se njenim smanjenjem rizik krvarenja povećava. Čini se da je porast rizika ekstrakranijalnog krvarenja kod primjene dabigatrana vezan za starost. Primjena rivaroksabana kod starijih sa sobom nosi viši rizik od moždanog udara i embolije kao i obilnog ekstrakranijalnog krvarenja nego kod mlađih osoba. Profil gastrointestinalne sigurnosti novih oralnih antikoagulanasa se pogoršava starenjem (66,67).

#### 4.5.5. Lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, analgetici, lijekovi za liječenje hiperuricemije te imunomodulatori

Pregledni rad Wongrakpanich i sur. daje detaljan uvid u rizike primjene nesteroidnih antireumatika kod starijih osoba. Nefrotoksičnost je inače rijetka nuspojava ovih lijekova, no starenjem slabi bubrežna funkcija i raste rizik njenog nastanka (68). Studija Goocha i sur. uočila je poveznicu između visoke kumulativne doze nesteroidnih antireumatika i povećanog rizika ubrzanja napretka kronične bubrežne bolesti (69). Kombinacija nesteroidnih antireumatika i diuretika može uzrokovati akutnu bubrežnu ozljedu (70).

Nesteroidni antireumatici imaju potencijal izazivanja gastrointestinalnog krvarenja koji je kod starijih četiri puta veći nego kod mladih (71). Studija Page i sur. uočila je poveznicu između korištenja nesteroidnih antireumatika i povećanog rizika od hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca (72). Studija Walkera i sur. sugerira da korištenje nesteroidnih antireumatika uključujući i nisku dozu acetilsalicilne kiseline povećava rizik od padova 10 puta

(73). Jasna poveznica primjene nesteroidnih antireumatika i moždanog udara uočena je kod primjene diklofenaka u radu Garcia-Posa i sur. (74). Onder i sur. pregledom 453 slučajeva pacijenata koji su koristili nesteroidne antireumatike i razvili psihijatrijske nuspojave uočavaju da je većina pacijenata starije životne dobi. Nuspojave uključuju psihozu, agitaciju, depresiju, tjeskobu, paranoju, delirij, maniju i halucinacije (75). Jedna japanska studija uočava da celekoksib češće izaziva eritema multiforme. Alopurinol češće izaziva reakciju s eozinofilijom i Stevens-Johnsonov sindrom. Peginterferon Alfa-2a češće izaziva anemiju (26).

Primjena opioida kod starijih osoba je problematična zbog smanjene eliminacijske sposobnosti bubrega i povećane osjetljivosti opioidnih receptora zbog čega se nuspojave javljaju pri nižim dozama opioida (76). Meta-analizom uočeno je 38% viša vjerojatnost fraktura (77) kod primjene opioida što je još izraženije prilikom koadministracije s drugim lijekovima s djelovanjem na središnji živčani sustav (78,79). Uočena je poveznica između primjene opioida s pojačanim kognitivnim propadanjem (80) i povećanim rizikom od delirija (81).

#### 4.5.6. Lijekovi za poremećaj kiselosti

Inhibitori protonske pumpe pogoduju nastanku fraktura kosti kod starijih osoba. Studije sugeriraju rast rizika nastanka frakture kuka s primjenjivanom dozom (82) i duljinom trajanja primjene inhibitora protonske pumpe (83). Znanstveni radovi ukazuju na povećanje rizika od infekcije s *C.difficile* za vrijeme korištenja ove skupine lijekova. Taj je rizik kod starijih gotovo dvostruko veći, a rizik za rekurentne infekcije spomenutim uzročnikom raste 1,5 puta. Čini se da je tijekom korištenja ovih lijekova rizik za oboljenje od upale pluća za oko 30% viši (82).

#### 4.5.7. Sistemski antibiotici i antimikotici

Rad Faulknera i sur. navodi da je starost predisponirajući čimbenik za razvoj nuspojava antibiotske terapije zbog promijenjene fiziologije starih osoba. Aminoglikozidi mogu oštetiti bubrege i organ sluha.  $\beta$ -laktami mogu izazvati dijareju, povišenu tjelesnu temperaturu, intersticijski nefritis, osip, trombocitopeniju, anemiju i neutropeniju. Eritromicin i klaritromicin mogu izazvati gastrointestinalne smetnje, produljenje QT intervala i oštetiti sluh. Fluorokinoloni češće izazivaju mučninu, povraćanje, smetnje SŽS-a, sniženje praga za izazivanje epileptičnog napada i produljenje QT intervala. Levofloksacin češće izaziva hipoglikemiju (26). Itrakonazol i vorikonazol se povezuju s gastrointestinalnim smetnjama i hepatotoksičnošću, a vorikonazol dodatno može izazvati fotosenzitivnost i smetnje vida. Izonijazid uzrokuje perifernu neuropatiju. Karbapenemi mogu uzrokovati epileptični napad. Klindamicin uzrokuje osip, a može izazvati kolitis povezan s *C.difficile*. Linezolid se povezuje s trombocitopenijom i anemijom. Kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima može izazvati povišenu tjelesnu temperaturu, krvne diskrazije, hiperkalemiju i osip. Tetraciklini uzrokuju fotosenzitivnost, a minociklin vrtoglavicu (84).

#### 4.5.8. Sistemski kortikosteroidi, kortikosteroidi u topikalnoj primjeni te antihistaminici

Studija Yoshiia i sur. promatrala je uspješnost i nuspojave terapije reumatoidnog artritisa kod starijih osoba. Neki od ispitanika su za terapiju primali kortikosteroide. Uočeno je

da je pojavnost infekcija prilikom primjene kortikosteroida češća u starijim skupina pacijenata (85). Prednizolon češće izaziva pneumocističnu upalu pluća (26).

Starije osobe imaju osjetljiviju kožu pa se topikalnom primjenom kortikosteroida brže razvijaju atrofija kože, teleangiektazije i steroidna purpura (86).

Kod starijih osoba je primjena prve generacije antihistaminika problematična jer izazivaju antikolinergične nuspojave koje uključuju pospanost, gubitak ravnoteže, retenciju urina i glaukom (86).

#### 4.5.9. Lijekovi za liječenje bolesti kostiju

Terapija osteoporoze se uglavnom dobro podnosi, a nuspojave variraju od blagih do umjerenih. Starenjem slabi bubrežna funkcija, a kako se oko 50% bisfosfonata eliminira bubrezima može doći do pojave toksičnog učinka (87). Zoledronska kiselina spram placeba pokazala je značajno viši rizik nuspojava unutar tri dana od primjene, a one su povišena tjelesna temperatura, mialgija, simptomi slični gripi, bolovi u kostima i zimica (88). Denosumab se povezuje s većom učestalošću teške hipokalcemije kod uznapredovale kronične bolesti bubrega. Stroncij ranelat kod starijih značajno povećava rizik od glavobolja, tromboembolijskih događaja i epileptičnih napadaja. Povećava se rizik od infarkta miokarda. Teriparatid kod starije populacije češće izaziva dijareju (87).

#### 4.5.10. Imunosupresivi

Peroralna primjena ciklosporina nosi viši rizik za razvitak maligniteta (nemelanomski rak kože i limfomi) i organotoksičnosti (srce i bubrezi) kod starijih osoba.

Rad Lobatona i sur. uočava da su teške nuspojave anti-TNF terapije (adalimumab, infliksimab) češće u skupini osoba starijih od 65 godine. One uključuju teške infekcije, malignitete, hospitalizaciju i smrt (89). Takrolimus i infliksimab češće izazivaju pneumoniju što je uočeno u jednoj japanskoj studiji (26).

#### 4.5.11. Antineoplastici

Kardiotoksičnost antraciklina je izraženija kod osoba starijih od 65 godina i rizik raste s dozom. Dvostruko je viši rizik razvitka kardioloških nuspojava kod primjene niskih i trostruko viši rizik prilikom primjene viših doza doksorubicina. Rizik razvitka kardioloških nuspojava trastuzumaba je viši kod osoba starijih od 80 godina. Jedna američka studija pokazuje da je rizik nastanka srčanog zatajenja i kardiomiopatije viši je kod primjene trastuzumaba (incidencija 12,1%) nego kod primjene antraciklina (incidencija 4,3%) dok je taj rizik značajno viši kod istodobne primjene oba lijeka (incidencija 20,1%) (90). Metotreksat ima veću vjerojatnost da kod starijih osoba izazove pancitopeniju, pneumocističnu pneumoniju, limfoproliferativne poremećaje, zatajenje koštane srži, limfome, limfom difuznih velikih B-stanica. Irinotekan hidroklorid hidrat kod starijih češće izaziva leukopeniju, a cetuksimab infuzijske reakcije. Imatinib mesilat kod starijih osoba češće izaziva pleuralnu efuziju (26).



#### 4.5.12. Anestetici

Oko 10% starih pacijenata razvije postoperativni delirij koji je još češći nakon nekih vrsta operacija kao što su hitne operacije, operacije kuka i srca. Postoperativna kognitivna disfunkcija je jedna od nuspojava koja se češće javlja kod starijih pacijenata (91).

#### 4.6. PREVENCIJA NUSPOJAVA

Radovi daju pregled načina prevencije nuspojava, no rijetko daju konkretne smjernice. Davies i sur. navode načine na koje se nuspojave mogu prevenirati. Predlažu detaljno dokumentiranje dijagnoza, terapija i prethodnih nuspojava. Kod uvođenja novog lijeka predlažu titriranje doze i nadziranje pacijenta u svrhu pravovremenog uočavanja nuspojava. Kod pojave novih simptoma treba razmisliti da li je on uzrokovan bolešću ili lijekom. Prilikom prijenosa skrbi među ustanovama valja paziti da ne dođe do grešaka kao što je izostavljanje dijela redovne terapije (25). Drugi radovi navode opće mjere koje uključuju redukciju politerapije i troškova terapije, povećavanje upotrebe lijekova preporučenih smjernicama, poticanje adherencije kao i poduzimanje koraka za povećanje učinkovitosti i sigurnosti terapije (92).

Procjenu terapije se predlaže učiniti jednom godišnje kod starijih od 75 godina ili dva puta godišnje u slučaju terapije s 4 ili više lijekova (25), no procjena se može raditi prilikom svakog posjeta liječniku, kod uvođenja novog lijeka te kod promjene mjesta zdravstvene skrbi (92). Predlaže se redovita komunikacija s pacijentom s ciljem poboljšanja adherencije. Kao mjesta gdje se mogu poduzeti ove intervencije navode se ordinacije obiteljske medicine, ali i bolnice i starački domovi (92). Na razini javne ljekarne može se organizirati procjena terapije tako da pacijent donese sve svoje lijekove, OTC preparate, biljne preparate i dodatke prehrani koje uzima kako bi farmaceut mogao uočiti potencijalne probleme (25).

Kao pomoć kod odabira lijeka radovi predlažu korištenje kompjuteriziranih sustava koji predočavaju smjernice za liječenje bolesti, sugeriraju terapijski režim i alternativne terapije, ukazuju na moguće interakcije te upozoravaju na problematične lijekove (25). Kod odabira lijeka treba promisliti o prikladnosti lijeka, njegovoj učinkovitosti i ukupnoj dobrobiti. Valja

izbjegavati lijekove koji nisu indicirani i koji su upitne djelotvornosti. Kod terapije bolesti s više lijekova treba uzeti u obzir da ovdje vrijedi zakon opadajuće dobiti tj. da ukupni učinak lijekova nije jednak zbroju njihovih pojedinačnih djelovanja. Treba procijeniti da li korist uvođenja dodatnog lijeka nadmašuje rizik od interakcija i nuspojava. U takvim se slučajevima može odlučiti za korištenje samo najkorisnijeg lijeka. Valja uzeti u obzir očekivan životni vijek pacijenta. Lijekovi koji se dugoročno koriste za prevenciju štetnih događaja imaju malo smisla kod terminalno bolesnih ili vrlo starih osoba (25).

Jedan od načina prevencije nuspojava je depreskripcija. Kod tog postupka potrebno je identificirati potencijalno neodgovarajuće lijekove, odrediti da li je lijek moguće prestati koristiti, napraviti i izvršiti plan prestanka uzimanja lijeka, a pacijentu pružiti sve potrebne informacije (92). Pitanja koja se mogu postaviti kao pomoć kod odabira lijeka za isključivanje su: „Da li je ovo neodgovarajući lijek s obzirom na indikacije i kontraindikacije?“; „Da li lijek uzrokuje nuspojave ili interakcije čiji učinci nadmašuju koristi?“; „Da li je lijek uzet za olakšanje simptoma, a oni su usprkos tome postojani?“; „Da li je namjena lijeka prevencija ozbiljnog događaja u budućnosti, ali nije vjerojatno da će se ta dobrobit ostvariti s obzirom na ograničen životni lijek pacijenta?“. Ako je i na jedno od ovih pitanja odgovor pozitivan treba razmisliti o depreskripciji lijeka. (92)

Smjernice naglašavaju važnost pacijenta u postupku terapije i depreskripcije. Važno je da pacijent razumije svoju bolest. Preporučuje se s pacijentom ustanoviti ciljeve terapije; odrediti esencijalne i nepotrebne lijekove, ustanoviti da li su terapijski ciljevi postignuti, prepoznati moguće i stvarne nuspojave, pokušati minimalizirati trošak terapije te provjeriti da je pacijent voljan slijediti predložen plan terapije (92).

#### 4.7. POTROŠNJA LIJEKOVA U HRVATSKOJ

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode prati potrošnju lijekova u Republici Hrvatskoj u skladu sa Zakonom o lijekovima (NN 76/13., 90/14.,100/18.) i Pravilnikom o vrsti podataka i načinu izrade izvješća o potrošnji lijekova (NN 122/14.). Podatke o potrošnji lijekova dostavljaju pravne i fizičke osobe koje obavljaju promet lijekovima na veliko ili promet na malo. Izvješće o potrošnji lijekova objavljuje se na godišnjoj bazi. Višegodišnja izvješća se objavljuju za period od 4 godine i zadnje je izvješće obuhvaćalo razdoblje od 2014.-2018. godine te je objavljeno 2019. godine (93,94).

U izvješću su lijekovi razvrstani po ATK klasifikacijskom sustavu, mjerna jedinica potrošnje je definirana dnevna doza (nadalje DDD). Potrošnja lijekova se izražava kao definirane dnevne doze po 1000 stanovnika i danu (nadalje DDD/TSD) (93,94).

Godišnja potrošnja lijekova bilježi trend rasta te je u razdoblju od 2014.-2018. financijski trošak narastao s 5 na oko 6,6 milijardi kuna, a potrošnja porasla s 972,47 DDD/TSD na 1105,11 DDD/TSD. U 2019. godini financijski trošak lijekova iznosio je oko 7,6 milijardi kuna, a potrošnja lijekova iznosila je 1280,5 DDD/TSD (95). U 2020. godini financijski trošak lijekova iznosio je oko 8,4 milijardi kuna, a potrošnja lijekova iznosila je 1321,16 DDD/TSD (93).

U tablici 3 prikazana je potrošnja lijekova u 2020. godini po glavnim skupinama ATK klasifikacije. U tablici 4 prikazano je prvih 40 skupina lijekova u potrošnji po glavnim terapijskim skupinama ATK klasifikacije. Tablica 5 prikazuje 50 najkorištenijih lijekova u 2020. godini (93).

**Tablica 3:** *Potrošnja lijekova u 2020. godini u DDD/TSD po glavnim skupinama ATK klasifikacije*

Naziv glavne skupine ATK klasifikacije (kratica)	DDD/TSD
Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav (C)	518,40
Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (A)	234,33
Lijekovi koji djeluju na živčani sustav (N)	202,70
Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe (B)	101,74
Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav (M)	80,99
Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav (R)	74,16
Sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona (H)	38,16
Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni (G)	36,90
Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (J)	19,74
Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori (L)	10,36
Lijekovi koji djeluju na osjetila (S)	2,24
Lijekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima (P)	0,66
Lijekovi koji djeluju na kožu – dermatici (D)	0,47
Različito (V)	0,32
<b>UKUPNO:</b>	<b>1321,16</b>

**Tablica 4:** Prvih 40 skupina lijekova u potrošnji po glavnim terapijskim skupinama ATK klasifikacije iskazano u DDD/TSD

Glavna terapijska skupina ATK klasifikacije (šifra)		DDD/TSD	Glavna terapijska skupina ATK klasifikacije (šifra)		DDD/TSD
1.	Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (C09)	211,70	21.	Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu (J01)	18,37
2.	Psiholeptici (N05)	113,86	22.	Kortikosteroidi za sustavnu primjenu (H02)	12,68
3.	Hipolipemici (C10)	97,52	23.	Lijekovi za liječenje bolesti nosa (R01)	11,61
4.	Antidijabetici (A10)	79,54	24.	Antiepileptici (N03)	11,56
5.	Antitrombotici (B01)	77,42	25.	Ostali lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav, uključujući parasimpatomimetike (N07)	11,29
6.	Lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem (M01)	67,95	26.	Stomatološki lijekovi (A01)	8,66
7.	Lijekovi za poremećaje kiselosti (A02)	67,78	27.	Spolni hormoni i ostali lijekovi koji djeluju na spolni sustav (G03)	6,62
8.	Blokatori kalcijevih kanala (C08)	64,39	28.	Lijekovi za liječenje bolesti kostiju (M05)	6,61
9.	Vitamini (A11)	60,85	29.	Laksativi (A06)	6,57
10.	Diuretici (C03)	51,08	30.	Lijekovi za liječenje gihta (M04)	5,91
11.	Blokatori beta-adrenergičkih receptora (C07)	47,41	31.	Lijekovi za liječenje kašlja i prehlade (R05)	5,91
12.	Psihoanaleptici (N06)	36,49	32.	Endokrina terapija (L02)	5,48
13.	Antihistaminici za sustavnu primjenu (R06)	28,75	33.	Antiparkinsonici (N04)	4,56
14.	Lijekovi koji djeluju na mokraćni sustav (G04)	28,53	34.	Imunosupresivi (L04)	4,26
15.	Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova (R03)	27,94	35.	Lijekovi za funkcionalne GIT poremećaje (A03)	4,21
16.	Analgetici (N02)	27,94	36.	Antidijaroiici i lijekovi s antiinflamatornim i antiinfektivnim djelovanjem (A07)	3,80
17.	Lijekovi za liječenje bolesti štitnjače (H03)	24,82	37.	Oftalmici (S01)	2,24
18.	Antianemici (B03)	24,21	38.	Ginekološki antiinfektivi i antiseptici (G01)	1,49
19.	Lijekovi koji djeluju na srce (C01)	23,90	39.	Minerali (A12)	1,29
20.	Antihipertenzivi (C02)	22,16	40.	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija (J05)	0,88

**Tablica 5: 50 najkorištenijih lijekova u 2020. godini izraženo kao DDD/TSD**

Međunarodno nezaštićeno ime (ATK)		DDD/TSD	Međunarodno nezaštićeno ime (ATK)		DDD/TSD
1.	Acetilsalicilna kiselina (B01AC06)	53,32	26.	Ramipril i amlodipin (C09BB07)	11,60
2.	Ramipril (C09AA05)	52,99	27.	Gliklazid (A10BB09)	11,52
3.	Atorvastatin (C10AA05)	51,62	28.	Lerkanidipin (C08CA13)	11,10
4.	Kolekalciferol (A11CC05)	51,37	29.	Perindopril (C09AA04)	11,05
5.	Pantoprazol (A02BC02)	47,68	30.	Loratadin (R06AX13)	10,49
6.	Diazepam (N05BA01)	40,76	31.	Ketoprofen (M01AE03)	10,37
7.	Amlodipin (C08CA01)	39,26	32.	Lizinopril (C09AA03)	9,64
8.	Furosemid (C03CA01)	38,33	33.	Trimetazidin (C01EB15)	8,86
9.	Ibuprofen (M01AE01)	32,94	34.	Lizinopril i diuretici (C09BA03)	8,84
10.	Alprazolam (N05BA12)	28,33	35.	Lacidipin (C08CA09)	8,72
11.	Rosuvastatin (C10AA07)	24,56	36.	Valsartan (C09CA03)	8,64
12.	Metformin (A10BA02)	24,35	37.	Mikonazol (A01AB09)	8,63
13.	Levotiroksin natrij (H03AA01)	23,38	38.	Desloratadin (R06AX27)	8,30
14.	Perindopril i diuretici (C09BA04)	21,32	39.	Escitalopram (N06AB10)	8,08
15.	Bisoprolol (C07AB07)	19,82	40.	Sertralin (N06AB06)	7,98
16.	Moksonidin (C02AC05)	18,93	41.	Varfarin (B01AA03)	7,94
17.	Perindopril i amlodipin (C09BB04)	17,59	42.	Folna kiselina (B03BB01)	7,85
18.	Nebivolol (C07AB12)	17,28	43.	Askorbinska kiselina (A11GA01)	7,59
19.	Tamsulozin (G04CA02)	16,91	44.	Losartan (C09CA01)	7,49
20.	Perindopril, amlodipin i indapamid (M01AB05)	16,87	45.	Naproksen (M01AE02)	7,48
21.	Ramipril i diuretici (C09BA05)	13,81	46.	Indapamid (C03BA11)	7,16
22.	Esomeprazol (A02BC05)	13,11	47.	Željezo (II)-fumarat (B03AA02)	7,03
23.	Zolpidem (N05CF02)	12,98	48.	Valsartan i diuretici (C09DA03)	6,86
24.	Tramadol, komb. (N02AJ13)	12,22	49.	Paracetamol (N02BE01)	6,84
25.	Diklofenak (M01AB05)	11,63	50.	Losartan i diuretici (C09DA01)	6,17

#### 4.8. PODACI HRVATSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE O NUSPOJAVAMA U POPULACIJI OSOBA STARIJIH OD 65 GODINA

Podaci sadržavaju sve nuspojave prijavljene Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode od 1993. godine do 21.2.2021., a koje se odnose na osobe starije od 65 godina, podijeljene u kategorije koje sadrže osobe starosti od 65-74 godine i osobe stare 75 ili više godina. Pronađeno je 11528 prijava. 7136 prijava se odnosi na nuspojave pacijenata u dobi od 65-74 godina (61,9% prijava), a 4392 prijave nuspojava se odnose na osobe starije od 75 godina (38,1%).

Među 11528 prijava 7021 se puta (60,9%) radilo o nuspojavi kod osobe ženskog spola, a 4364 puta (37,9%) se radilo o nuspojavi kod osobe muškog spola. U 143 prijave (1,2%) spol osobe je bio nepoznat.

Od ukupnog broja nuspojava njih 3370 (29,2%) kategorizirano je kao ozbiljno, njih 6504 (56,4%) nije bilo kategorizirano kao ozbiljno, a u 1654 slučaja (14,3%) nije poznato da li je nuspojava bila ozbiljna ili nije.

Bilježen je broj nuspojava po glavnim skupinama ATK klasifikacije. Tablica 6 sadrži te podatke, kao i udio kojeg određena skupina ATK klasifikacije ima u ukupnom broju nuspojava.



**Tablica 6:** Podaci o broju prijava sumnji na nuspojave u razdoblju od 1993. do 21.2.2021. Prijave su razvrstane po glavnim skupinama ATK klasifikacije te su izražene kao broj ili kao udio prijava nuspojava lijekova određene skupine ATK klasifikacije u ukupnom broju prijava na nuspojave.

Glavna skupina ATK klasifikacije	Broj	Postotak
C - Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	3.623	31,4%
A - Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	1.689	14,7%
B - Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	1.666	14,5%
N - Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	1.609	14,0%
L - Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	1.495	13,0%
J - Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (osim antiparazitika)	1.466	12,7%
S - Lijekovi s djelovanjem na osjetila	1.288	11,2%
D - Lijekovi s djelovanjem na kožu	1.189	10,3%
M - Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	946	8,2%
G - Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	848	7,4%
R - Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	727	6,3%
H - Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim izlučivanjem (osim spolnih hormona i inzulina)	418	3,6%
V - Ostali lijekovi	284	2,5%
P - Lijekovi za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima	55	0,5%

Praćen je broj nuspojava po skupini nuspojava. Tablica 7 sadrži te podatke kao i udio koji određena skupina nuspojava ima u ukupnom broju nuspojava.

**Tablica 7:** Podaci o broju prijava sumnji na nuspojave u razdoblju od 1993. do 21.2.2021. Prijave su razvrstane po skupinama nuspojave te su izražene kao broj ili kao udio prijava određene skupine nuspojave u ukupnom broju prijava na nuspojave.

Skupina nuspojave	Broj	Postotak
Gastrointestinalni poremećaji	3.362	29,2%
Reakcija na mjestu primjene i opće reakcije	3.173	27,5%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	2.707	23,5%
Poremećaji središnjeg živčanog sustava	2.087	18,1%
Dišni poremećaji, poremećaji prsišta i medijastinuma	1.442	12,5%
Poremećaji kosti, mišića i vezivnog tkiva	1.064	9,2%
Promjene nalaza laboratorijskih pretraga	995	8,6%
Vaskularni poremećaji	762	6,6%
Psihijatrijski poremećaji	700	6,1%
Srčani poremećaj	644	5,6%
Poremećaji oka	616	5,3%
Ozljede, otrovanja, komplikacije pri zahvatu	562	4,9%
Poremećaji krvi i limfe	536	4,6%
Bubrežni i urinarni poremećaji	474	4,1%
Infekcije i infestacije	371	3,2%
Poremećaji metabolizma i prehrane	358	3,1%
Poremećaj uha i organa za ravnotežu	356	3,1%
Poremećaj imunskog sustava	244	2,1%
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	186	1,6%

Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uklj. ciste i polipe)	180	1,6%
Hepatobilijarni poremećaji	126	1,1%
Endokrini poremećaji	37	0,3%
Operativni i medicinski zahvati	28	0,2%
Promjena svojstava lijeka	23	0,2%
Zlorabe i ovisnosti	18	0,2%
Kongenitalni i nasljedni poremećaji	2	0,0%

Bilježen je broj nuspojava koji se pripisuje određenoj djelatnoj tvari. Bilježile su se i sumnja na nuspojavu, sumnja na interakciju lijekova i broj konkomitantnih prijavi promatrane tvari s drugim lijekovima. Tablica 8 sadrži te podatke koji su osim količinski izraženi i kao udio kojeg nuspojava određene djelatne tvari ima u ukupnom broju prijavljenih nuspojava.

**Tablica 8:** Djelatne tvari za koje je prijavljena nuspojava, broj i udjeli sumnji na nuspojave, interakciju te broj i udio prijave gdje je navedena djelatna tvar bila u konkomitantnoj primjeni (kratice: S-sumnja, I-interakcija, K-konkomitantna primjena). Zbroj svih prijava izražen je kao broj i postotak.

Prijavljena djelatna tvar		S/I	K	Ukupno	S/I / %	K / %	Ukupno /%
1.	Amlodipin	348	691	1.039	3,0	6,0	7,07
2.	Varfarin	338	336	674	2,9	2,9	4,59
3.	Atorvastatin	276	731	1.007	2,4	6,3	6,85
4.	Rivaroksaban	243	41	284	2,1	0,4	1,93
5.	Acetilsalicilna kiselina	225	640	865	2,0	5,6	5,89
6.	Levotiroksin	207	484	691	1,8	4,2	4,70
7.	Metformin	208	466	674	1,8	4,0	4,59
8.	Amoksicilin; klavulanska kis.	203	54	257	1,8	0,5	1,75
9.	Dabigatran	203	37	240	1,8	0,3	1,63
10.	Stanice ljudske krvi	197	1	198	1,7	0,0	1,35
11.	Ramipril	185	626	811	1,6	5,4	5,52
12.	Bisoprolol	156	1.396	1.552	1,4	12,1	10,56
13.	Ciprofloksacin	157	25	182	1,4	0,2	1,24
14.	Pantoprazol	150	814	964	1,3	7,1	6,56
15.	Rosuvastatin	153	227	380	1,3	2,0	2,59

<b>16.</b>	Amlodipin; Perindopril	150	181	331	1,3	1,6	2,25
<b>17.</b>	Lizinopril	137	329	466	1,2	2,9	3,17
<b>18.</b>	Paracetamol; Tramadol	144	265	409	1,2	2,3	2,78
<b>19.</b>	Diklofenak	138	203	341	1,2	1,8	2,32
<b>20.</b>	Simvastatin	125	350	475	1,1	3,0	3,23
<b>21.</b>	Lacidipin	114	323	437	1,0	2,8	2,97
<b>22.</b>	Amiodaron	121	173	294	1,0	1,5	2,00
<b>23.</b>	Sulfametoksazol; Trimetoprim	117	28	145	1,0	0,2	0,99
<b>24.</b>	Tamsulosin	105	293	398	0,9	2,5	2,71
<b>25.</b>	Ibuprofen	88	222	310	0,8	1,9	2,11
<b>26.</b>	Hidroklorotiazid; Lizinopril	86	317	403	0,7	2,7	2,74
<b>27.</b>	Moksonidin	78	224	302	0,7	1,9	2,06
<b>28.</b>	Lerkanidipin	80	184	264	0,7	1,6	1,80
<b>29.</b>	Tramadol	84	117	201	0,7	1,0	1,37
<b>30.</b>	Cefuroksim	79	19	98	0,7	0,2	0,67
	UKUPNO	4895	9797	14692			

Bilježen je broj i vrsta nuspojava. Tablica 9 sadrži te podatke izražene kao broj i kao udio kojeg određena nuspojava ima u ukupnom broju nuspojava.

**Tablica 9:** Prijave sumnji na nuspojave u razdoblju od 1993. do 21.2.2021. razvrstane po nuspojavi, izražene kao broj ili udio prijava u ukupnom broju prijava na nuspojave.

Nuspojava	Broj	Postotak
Mučnina	1.002	8,7%
Pruritus	925	8,0%
Dijareja	729	6,3%
Osip	632	5,5%
Eritem	587	5,1%
Glavobolja	584	5,1%
Kašalj	544	4,7%
Povraćanje	509	4,4%
Vrtoglavica	490	4,3%
Periferni edem	431	3,7%
Dispneja	413	3,6%
Astenija	395	3,4%
Umor	394	3,4%
Mialgija	361	3,1%
Abdominalna bol	340	2,9%
Urtikarija	323	2,8%
Pireksija	318	2,8%
Zimica	278	2,4%
Bol u gornjem abdomenu	246	2,1%
Vertigo	237	2,1%

Suhoća usta	227	2,0%
Zatvor	221	1,9%
Interakcija lijeka	200	1,7%
Periferni otok	189	1,6%
Alopecija	188	1,6%
Nesanica	176	1,5%
Hiperhidroza	171	1,5%
Hipertenzija	171	1,5%
Bol u prsima	168	1,5%
Parestezija	166	1,4%

## 5. RASPRAVA

Literatura navodi mnogobrojne promjene organizma uzrokovane starenjem koje imaju značajan učinak na slabljenje homeostatskih mehanizama. Takve promjene pogoduju nastanku kroničnih bolesti koje dovode do daljnjeg slabljenja organizma s raznim posljedicama za bolesnika. Sve navedeno ima učinak na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova. Navedeno treba uzeti u obzir kod razmatranja farmakoterapije u svrhu izbjegavanja nuspojava lijekova. Propadanje kognitivnih sposobnosti bolesnika ima izravan utjecaj na adherenciju kod osoba koje brinu same za sebe. Kod takvih je nemoguće znati da li su uzeli svoju redovnu terapiju u propisanim ili pretjeranim količinama.

Teže je predvidjeti farmakokinetiku lijekova kod osoba oboljelih od većeg broja kroničnih bolesti koje zahvaćaju bubrege i jetru. Kod takvih osoba možemo očekivati toksične učinke lijekova ili njihov izostanak ako je farmakokinetika lijeka određena funkcijom zahvaćenih organa. Primjenom većeg broja lijekova opterećuju se kapaciteti metabolizma i eliminacije lijekova te je teško predvidjeti ukupan učinak i potencijalne nuspojave.

Iako u Republici Hrvatskoj ne postoji ustanova koja prati prevalenciju kroničnih bolesti promatranjem broja umrlih možemo dobiti predodžbu o tome. Proučavanjem istraživanja o kroničnim oboljenjima u drugim sličnim nam zapadnjačkim društvima možemo sa zadovoljavajućom točnošću dopuniti sliku o tome koja su kronična bolesti najzastupljenija u Republici Hrvatskoj.

Izješće o umrlima iz 2019. godine koje je objavio Hrvatski zavod za javno zdravstvo daje informaciju o oko 44 tisuće preminulih osoba koje su bolovali od kroničnih bolesti. S



obzirom na starost hrvatske populacije, manjak tjelesne aktivnosti i neadekvatne prehrane nije iznenađujuće da je su smrti vezane za srčane bolesti najzastupljenije.

Problem razmatranja Izvješća o umrlima jest da razmatramo smrtne slučajeve, a bolesti navedene u Izvješću ne rezultiraju smrću u jednakoj mjeri. Nemamo informaciju o tome koliko je bolesnika s dobro kontroliranom bolešću. Hipertenzija i dijabetes mogu dosta vremena biti nedijagnosticirani i takve osobe nisu uključene u statistike. K tome ne znamo točne uzroke smrti jer Izvješće o umrlima ne detaljizira o specifičnom oboljenju koje je do nje dovelo.

Inozemna istraživanja o prevalenciji kroničnih bolesti omogućit će nam potpuniji uvid u stanje u Republici Hrvatskoj. Istraživanje Salive i sur. koje je provedeno u SAD-u obuhvaćalo je 30 milijuna oboljelih osoba. U usporedbi s Izvješćem o umrlima ovo daje potpuniju sliku jer uzima u obzir sve osobe koje primaju terapiju, a registrirane su u sklopu američkog Medicare zdravstvenog osiguranja. S druge strane ovo istraživanje daje uvid samo u one kronične bolesti koje se mogu liječiti farmakoterapijom. Nemamo podatak o bolesnicima koji nisu pokriveni tim osiguranjem. Ovo istraživanje je iz 2008. godine te se situacija u posljednjem desetljeću mogla izmijeniti. Oko 60% oboljelih boluje od hipertenzije, 45% ima dislipidemiju, a oko 35% oboljelih pati od ishemijske bolesti srca. Oko 27% bolesnika imalo je dijabetes dok je oko 22% bolovalo od artritisa. Možda najvažniji dio ovog istraživanja utvrdio je da tek mali udio bolesnika ima samo jednu kroničnu bolest. Velik postotak oboljelih istovremeno boluje od dvije ili više kronične bolesti, a taj udio sa starenjem raste.

Kanadsko istraživanje koje je proveo Rapoport te irsko istraživanje koje je proveo Naughton daju uglavnom iste zaključke. Nagelovo istraživanje u Njemačkoj još dodatno uočava da zastupljenost kroničnih bolesti ovisi i o spolu. U demografskoj piramidi Hrvatske uočavamo da je omjer svih muškaraca i žena starijih od 65 godina približno 1 : 1,5 u korist

žena. Udio je žena u svim dijelovima piramide veći od udjela muškaraca, a starenjem se taj udio dodatno povećava. Nagelovo istraživanje sugerira da se broj kronično bolesnih razlikuje po spolu što može imati utjecaj na količinu trošenih lijekova kao i broj nuspojava u ovisnosti o spolu.

Kada promatramo sva navedena istraživanja uočavamo nekoliko nedostataka. Metodologija je neujednačena i istraživanja ne uzimaju u obzir sve bolesti tj. Rapoportovo istraživanje prati broj katarakti u populaciji, a druga istraživanja jednu takvu bolest ne prate. To je posljedica toga da neka istraživanja kao osnovu koriste podatke o propisivanim lijekovima dok druga koriste upitnike za pacijente kojima se može dobiti podatak o kroničnim bolestima koje se ne liječe lijekovima. Stanoviti dio populacije zbog financijski nepovoljne situacije možda ne dobiva indiciranu terapiju te nije vidljiv istraživačima koji pretražuju baze podataka osiguravajućih društava. Ipak, s obzirom na to da osobe koje iz bilo kojeg razloga lijekove ne uzimaju neće razviti nuspojave ovaj nedostatak nije toliko bitan za ovaj rad.

Suvremena medicina omogućuje terapiju kroničnih bolesti s više različitih skupina lijekova koje se mogu kombinirati u svrhu postizanja zadovoljavajuće kontrole bolesti. Potrošnju lijekova u Republici Hrvatskoj prati Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode koji svake godine objavljuje Izvješće o potrošnji lijekova te Izvješća o potrošnji lijekova za četverogodišnja razdoblja. Takva izvješća su dobar pokazatelj zastupljenosti kroničnih bolesti u populaciji kao i koje su skupine lijekova najzastupljenije u terapiji tih bolesti.

Očekivano je u ukupnoj potrošnji lijekova najzastupljenija skupina lijekova za terapiju bolesti kardiovaskularnog sustava. Potrošnja ove skupine lijekova nadmašuje potrošnju naredne skupine lijekova za više od dva puta. Slijede ju lijekovi za terapiju bolesti probavnog sustava.

Slijede lijekovi za terapiju bolesti živčanog sustava, lijekovi za terapiju bolesti krvotvornih organa i lijekovi za terapiju bolesti respiratornog sustava. Iako daje precizne podatke Izvješće o potrošnji lijekova ne daje informaciju o dobnoj i spolnoj strukturi populacije pacijenata koji lijekove koriste. Manjak informacije o dobnoj strukturi korisnika farmakoterapije predstavlja stanoviti problem s obzirom na to da smjernice preporučuju jednu skupinu lijekova za mlađu, a drugu za stariju populaciju. Vrijednosti iskazane u Izvješću o potrošnji lijekova odnose se na potrošnju u cjelokupnoj populaciji unutar jedne godine.

Prilikom razmatranja potrošnje lijekova i posljedično šansi javljanja neželjenog učinka treba uzeti u obzir da praćenje potrošnje lijekova staje na razini izdavanja lijeka. Nemamo informaciju o primjeni lijekova, tj. adherenciji. Stanovita količina lijekova se ne troši, nego biva bačena.

Iz navedenih materijala za prosječnu osobu starije životne dobi možemo reći da je to češće osoba ženskog nego muškog spola. Kod svih slabe homeostatski mehanizmi. Uz to općenito se smanjuje sposobnost za samostalan život. Najčešće bolesti u starijoj populaciji su kardiovaskularne bolesti, bolesti probavnog sustava i metaboličke bolesti, bolesti živčanog sustava, bolesti krvi i krvotvornih organa, respiratorne bolesti te bolesti kosti i mišića. Od navedenih bolesti najčešće se umire od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, astme i KOPB-a. Pregledom skupina najčešće trošenih lijekova dobivamo podatak da su najčešće bolesti hipertenzija, duševne bolesti, dislipidemija, dijabetes, tromboembolijske sklonosti, bol i poremećaji lučenja želučane kiseline. Promatrana populacija pretežito ima više od jedne kronične bolesti. Što je dio promatrane populacije stariji veći je udio žena i veći broj kroničnih bolesti. Takva populacija osoba starijih od 65 godina primat će farmakoterapiju za svoje bolesti. Za bolje razumijevanje broja i prirode prijavljenih nuspojava i neželjenih reakcija na lijekove

treba uzeti u obzir navedena svojstva populacije koja je primala lijekove i prijavila nuspojavu na njih.

Starije osobe imaju povećanu sklonost razvitku neželjenih reakcija i nuspojava čemu osim dobi pogoduju spol, genetska predispozicija, kronična bolesti te vrsta i broj primjenjivanih lijekova. Interakcije lijekova mogu biti uzročnici neželjenih reakcija na lijekove. Već je spomenuto da kronična bolest rijetko nastupa sama, a rastom njihovog broja raste i vjerojatnost razvitka nuspojava. Istraživanja sugeriraju da je oko 10% hospitalizacija starijih osoba uzrokovano nuspojavom, ali i da je većinu nuspojava bilo moguće izbjeći.

Terapija kroničnih bolesti nastoji se usmjeravati stvaranjem smjernica, no ponekad to rezultira kaskadom propisivanja lijekova. Pojava korištenja većeg broja lijekova nego li je indicirano naziva se politerapijom i ta je pojava sve raširenija, a istraživanja su uočila poveznicu između politerapije i veće šanse nastanka nuspojava. Politerapija može imati nepovoljan utjecaj na ishode terapije. Pacijent može imati problem s pravilnim uzimanjem složene kronične terapije, pogotovo oni pacijenti u podmakloj dobi i oštećenih kognitivnih sposobnosti. Mnoštvo lijekova može smanjiti povjerenje pacijenta u terapiju koji će uzimati lijekove po vlastitom nađenju. Takva povećana varijabilnost u uzimanju lijekova može pogodovati nastanku nuspojava i neželjenih događaja.

U svrhu usmjeravanja potrošnje lijekova nastoji se stvoriti kriterije koji pomažu propisivačima u odabiru optimalne terapije. Takvi kriteriji navode PNL-ove. To su lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika te bi ih se kod starijih osoba i bolesnika s određenim kroničnim oboljenjima trebalo izbjegavati.

Istraživanja na temu zastupljenosti PNL-ova koji se primjenjuju u starijoj populaciji su teško usporediva jer koriste različite kriterije, provedena su u različitim državama, ustanovama,

uvjetima i ne koriste istu metodologiju. Istraživanja provedena u Republici Hrvatskoj i inozemstvu ukazuju na znatno korištenje PNL, no treba imati na umu da postoje velika odstupanja u rezultatima koja su posljedica navedenih nedostataka.

Konkretno podatke o broju sumnji na nuspojave bilježi Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Podaci dobiveni iz Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode broje 11528 prijava o sumnji na nuspojavu u periodu od 1993. godine do veljače 2021. godine što u prosjeku znači da je svake godine prijavljeno malo više od 400 nuspojava, no važno je napomenuti da je učestalost prijave nuspojava na početku razdoblja bila niska te se s vremenom povećavala. Ako uzmemo u obzir veliku potrošnju lijekova i učestalost kroničnih bolesti može se reći da se nuspojave ne prijavljuju u zadovoljavajućem broju zbog manjka svjesnosti o potrebi za time te zbog neprepoznavanja blažih nuspojava.

Možemo usporediti dobivene podatke iz Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode s onima prikazanim u radu Chisakia i sur. Oni su promatrali nuspojave prijavljene u Japansku bazu podataka za prijavljivanje nuspojava (JADER) u periodu od travnja 2004. do rujna 2015. godine. Ukupno 124771 prijava se odnosilo na osobe starije od 70 godina. U približnom razdoblju od početka 2004. do kraja 2015. Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode je prijavljeno 5236 sumnji na nuspojavu. Ako uzmemo u obzir da je populacija Japana ugrubo 30 puta brojnija od populacije Hrvatske onda bi broj prijava na nuspojave u Hrvatskoj trebao iznositi oko 1/30 onog u Japanu tj. oko 4100 prijava. Kako u tom periodu u Republici Hrvatskoj ima oko 5200 prijava možemo reći da iako bi na prijavi nuspojava trebalo poraditi ipak imamo bolje rezultate nego jedno razvijeno japansko društvo. Ipak, moramo uzeti u obzir da Chisakijevo istraživanje proučava nekoliko mjeseci kraće razdoblje te da ono kao staru populaciju definira osobe starije od 70 godina. Imajmo još na umu

da je udio starije populacije u Japanu viši nego u Hrvatskoj. Navedeni razlozi imaju utjecaj na broj prijavljenih nuspojava te ovu usporedbu stoga treba uzeti s rezervom.

Pregledom prijava o sumnji na nuspojavu i interakciju vidimo da se one uglavnom odnose na pripadnice ženskog spola što nije iznenađujuće kad uzmemo u obzir da žene prevladavaju u vrhu demografske piramide.

Postoji veći broj znanstvenih radova koji proučavaju koji će lijekovi kod starijih pogodovati nastanku nuspojava, a koje možemo usporediti s podacima dobivenih iz Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode. Radovi koji proučavaju nuspojave uzrokovane antihipertenzivima i diureticima naglašavaju tri nuspojave: hipotenziju, hiponatremiju i sinkopu.

Povećana šansa za hipotenziju izražena je tijekom terapije s  $\beta$ -blokatorima. Oni su često korišteni lijekovi. Najčešće korišten  $\beta$ -blokator u 2020. godini je bisoprolol s potrošnjom od 19,82 DDD/TSD te je 15. najkorišteniji lijek. Bisoprolol ima 156 prijavi sumnji na nuspojavu ili interakciju te se nalazi na 12. mjestu po broju prijava na nuspojave i jedini je  $\beta$ -blokator među 30 najprijavljivanih lijekova. Zanimljivo je primijetiti da je bisoprolol bio u konkomitantnoj terapiji u ukupno 1369 prijava što je najviši broj u toj kategoriji. Protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski ne navodi bisoprolol kao PNL, ali savjetuje izbjegavanje drugih neselektivnih  $\beta$  blokatora kod KOPB-a. Isti podatak dobivamo pregledom STOPP kriterija. S obzirom na široku primjenu bisoprolola bilo bi zanimljivo istražiti koliko se on primjenjuje kod osoba s navedenom bolešću.

Hipotenzija može biti posljedica hiponatremije uzrokovane diureticima. Diuretike nalazimo uglavnom u multikomponentnim pripravcima. Na ljestvici najprijavljivanih lijekova nalazimo samo kombinaciju lizinopрила s hidroklorotiazidom. Tiazidni diuretici se po protokolu

Mimica Matanović / Vlahović Palčevski i STOPP kriterijima preporučuju izbjegavati samo kod oboljelih od gihta. Pregledom liste prijavljivanih nuspojava ne nalazimo da su hipotenzija, hiponatremija i sinkopa često prijavljivane nuspojave. Djelom se to može objasniti primjenom kombiniranih pripravaka za kontrolu hipertenzije koji će dobar terapijski učinak ostvariti i pri nižim dozama diuretika i antihipertenziva pa je stoga vjerojatnost nuspojava niža. Velik broj antihipertenziva raznovrsnih mehanizama djelovanja i farmakokinetičkih profila omogućuje odabir adekvatne terapije za većinu starijih osoba bez obzira na komorbiditete što također omogućava izbjegavanje nuspojava.

O sljedećim lijekovima koji se nalaze na listi najprijavljivanih lijekova na sumnju nuspojave znanstvena literatura ne daje podatke o tome da oni češće kod starijih izazivaju nuspojave, no radi broja prijava ih treba razmotriti.

Amlodipin spada u skupinu Ca-blokatora. On je lijek s najviše prijava na sumnju nuspojave ili interakcije, njih 348 (3% svih prijava). Po potrošnji je 7. lijek, a od ostalih Ca-blokatora često su trošeni lacidipin i lerkanidipin. Možemo se osvrnuti na potrošnju navedenih lijekova u 2020. godini i ukupni broj prijava na nuspojave. Iako je ovakav osvrt daleko od idealnog ipak može ilustrirati potencijal lijekova da izazovu nuspojave. Dok se razmatraju podaci treba držati na umu da lijekovi koje uspoređujemo nisu u upotrebi jednako razdoblje, nemaju isti financijski trošak niti farmakokinetičke parametre. K tome pokušavamo uspostaviti poveznicu između potrošnje u jednoj godini s brojem prijava u 20 godina koje k tome nisu pristizale ravnomjernim tempom. Naposljetku broj prijava ne pozna razliku između lakih i teških nuspojava. Ipak, pokušat ćemo napraviti usporedbu i jednostavnim računom dobivamo naredne rezultate; omjer potrošnji lacidipina, lerkanidipina i amlodipina je 1 : 1,27 : 4,5, a omjer broja prijavi na nuspojave je 1,43 : 1 : 4,35. Ovakvi omjeri sugeriraju na stanovitu sličnost u

potencijalu izazivanja nuspojava Ca-blokatora jer se dobiva dojam da je velik broj prijava sumnji na nuspojavu amlodipina uglavnom posljedica njegove raširene potrošnje. Po STOPP kriterijima i protokolu Mimica Matanović / Vlahović Palčevski amlodipin nije imenovan kao PNL, ali se savjetuje izbjegavanje kalcijevih blokatora kod kronične konstipacije.

Prijavljivani su i multikomponentni pripravci s amlodipinom za terapiju hipertenzije iako je vidljivo da u kombinaciji s drugim lijekom amlodipin rjeđe izaziva nuspojave, vjerojatno zato što se onda primjenjuje pri nižim dozama.

Od inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima na listi prijava sumnji na nuspojavu nalazimo ramipril i lizinopril. Ramipril je 2., a lizinopril 32. lijek po potrošnji. Usporedbom potrošnje i broja nuspojava inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima na isti način kao i kod Ca-blokatora dolazi se do određenih podataka. Zanimljivo je primijetiti da je omjer potrošnje ramiprila i lizinoprila 5,5 : 1, a omjer broja prijava na nuspojavu tih lijekova 1,35 : 1 što sugerira da ramipril rjeđe uzrokuje nuspojave. Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima se ne navode kao PNL-ovi u protokolu Mimica Matanović / Vlahović Palčevski, no upozorava se na interakciju između njih i diuretika koji štede kalij, suplemenata kalija i litija. STOPP kriteriji ne navode skupinu inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima kao PNL-ove.

Često prijavljivani lijek je moksonidin. Tamsulozin je blokator  $\alpha$ -adrenergičkih receptora koji nije prvi lijek izbora za terapiju hipertenzije, već se pretežito koristi za terapiju simptoma benigne hiperplazije prostate. U protokolu Mimica Matanović / Vlahović Palčevski moksonidin se navodi kao lijek s nepovoljnim omjerom rizika i koristi te se savjetuje korištenje alternativnih terapijskih opcija kako bi se izbjegla mogućnost nastanka glavobolje, vrtoglavice



i astenije. STOPP kriteriji ne prepoznaju moksonidin kao PNL. U STOPP kriterijima i protokolu Mimica Matanović / Vlahović Palčevski tamsulozin se ne navodi kao PNL.

Od lijekova za terapiju bolesti kardiovaskularnog sustava po broju prijava ističe se amiodaron, no on se ne nalazi na listi 50 najčešće trošenih lijekova. Brojnost prijava može se objasniti velikim potencijalom amiodarona da stupi u klinički značajne interakcije s drugim lijekovima na što upozorava protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski koji amiodaron navodi kao PNL. Protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski upozorava na smanjenu učinkovitost amiodarona i opasnost od izazivanja „*torsades de pointes*“ i produljenja QT intervala. STOPP kriteriji ne smatraju da je amiodaron PNL nego da je kod određenih slučajeva učinkovit, iako možda ne lijek prvog izbora.

Lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav imaju više predstavnika na listi 50 najkorištenijih lijekova od kojih se ističu diazepam, alprazolam, zolpidem, sertralin i escitalopram. Vrlo je zanimljivo da bez obzira na njihovu raširenu primjenu kao i potencijal za izazivanje nuspojava ni jedan od navedenih lijekova se ne nalazi među prvih 30 lijekova po broju prijava sumnji na nuspojave, no ne možemo sa sigurnošću zaključiti da nisu doprinijeli nastanku nuspojave prilikom korištenja s drugim lijekovima. Protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski preporučuje izbjegavanje dugodjelujućih benzodiazepina te visokih doza kratkodjelujućih benzodiazepina. Dugodjelujuće benzodiazepine valja izbjegavati kod KOPB-a, depresije te osoba koje pate od sinkope i padova. STOPP kriteriji ne preporučuju dugotrajno korištenje benzodiazepina dugog djelovanja.

Hiponatremija je stanje koje uglavnom povezujemo s diureticima, no njenom nastanku može pogodovati primjena antipsihotika, benzodiazepina i antiepileptika. Kada uzmemo u obzir da neki antipsihotici pogoduju ortostatskoj hipotenziji, da se mogu primjenjivati s

benzodiazepinima i antihipertenzivima jasno je koliko je mogućnost padova veća kod takvih pacijenata.

Znanstveni radovi upućuju na to da primjena statina u starijoj životnoj dobi pogoduje razvoju dijabetesa, miopatije i rabdomiolize. Zanimljivo je osvrnuti se na istraživanje Nagela i sur. kojim je primijećena povećana incidencija bolesti štitnjače kod žena. Kako hipotireoidizam nepovoljno utječe na lipidni profil veća je šansa da će žene koristiti statine. Dominacija žena pri vrhu demografske piramide te sklonost razvitka bolesti štitnjače i dislipidemije zasigurno imaju utjecaj na povećanje broja prijava statinima uzrokovanih nuspojava kod žena. Po broju prijava sumnji na nuspojave statini zauzimaju visoka mjesta i ističu se atorvastatin, rosuvastatin te simvastatin. Usporedit ćemo potrošnje statina i broj prijava na nuspojave na isti način kojim smo usporedili navedene vrijednosti za Ca-blokatore i inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima; potrošnje rosuvastatina i atorvastatina su u omjeru 1 : 2,1. Omjer broja prijava sumnji na nuspojavu za navedene statine su 1:1,8. Uspoređujući potrošnje i broj prijava sumnji na nuspojave dobiva se dojam da je veći broj prijava atorvastatina naspram rosuvastatina posljedica samo njegove raširenije primjene. Gledajući listu 30 najprijavljivijih vrsta nuspojava ne nalazimo dijabetes melitus, miopatiju ni rabdomiolizu. Protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski ne prepoznaje statine kao PNL-ove, ali navodi da je interakcija atorvastatina s amiodaronom ili makrolidima klinički značajna. STOPP kriteriji ne navode statine kao PNL-ove.

U terapiji kardiovaskularnih bolesti važno mjesto imaju antikoagulansi i antiagregacijski lijekovi. Pregledom broja prijava na nuspojave uočavamo dominaciju navedenih skupina lijekova. Na žalost istraživanja sugeriraju da se sigurnosni profil novih oralnih antikoagulansa pogoršava starenjem. Rivaroksaban i dabigatran ne nalaze se na listi 50

najkorištenijih lijekova, ali se nalaze na listi najčešće prijavljivanih lijekova. Velik broj prijava acetilsalicilne kiseline dijelom se može objasniti raširenošću i dugotrajnošću njene primjene što samo dodatno naglašava velik potencijal izazivanja nuspojava kod novih oralnih antikoagulansa koji se troše u manjoj količini i kraće razdoblje. Varfarin je lijek uske terapijske širine koji lako stupa u interakcije te zahtjeva gotovo savršenu adherenciju, kontrolu krvi i prehrane kako bi se izbjegle nuspojave. Srećom, krvarenje se ne navodi na listi 30 najprijavljivanih nuspojava.

Protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski navodi da je korištenje acetilsalicilne kiseline kod starijih osoba nepreporučljivo ako osoba boluje od želučanih ili duodenalnih ulkusa. Također se ne preporučuje njeno korištenje kod poremećaja grušanja krvi i korištenja antikoagulansa. STOPP kriteriji ne preporučuju korištenje acetilsalicilne kiseline u dnevnoj dozi višoj od 150 mg, kod pacijenata bez povijesti srčanih, moždanih ili perifernih vaskularnih simptoma ili okluzivnih događaja. Kod osoba koje su imale želučani ulkus korištenje acetilsalicilne kiseline se preporučuje samo u kombinaciji s antagonistima histaminskih H2 receptora ili inhibitorima protonске pumpe.

Za terapiju boli primjenjuje se nekoliko skupina lijekova, a najčešće nesteroidni antireumatici. Nekoliko radova upozorava na nepovoljan učinak te skupine lijekova na bubrege, gastrointestinalnu sustav te učestalost padova. Ako uzmemo u obzir raširenost korištenja benzodiazepina i lijekova s antikolinergičnim učincima vidljivo je da kombinacija nesteroidnih antireumatika s takvim lijekovima možda nije optimalan izbor za starije osobe. Protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski preporučuje izbjegavanje istovremenog korištenja dvaju nesteroidnih antireumatika, dugotrajno korištenje maksimalne doze nesteroidnih antireumatika s dugim poluvremenom eliminacije (piroksikam, naproksen) te općenito

korištenje indometacina. Stanja kod kojih se preporučuje izbjegavanje dugotrajne primjene nesteroidnih antireumatika uključuju srčano zatajenje, hipertenziju, kronično bubrežno zatajenje i osteoartritis. Izbjegavanje korištenja nesteroidnih antireumatika se preporučuje kod želučanog i duodenalnog ulkusa te poremećaja koagulacije. STOPP protokol daje slične preporuke; preporučuje korištenje inhibitora protonske pumpe ili antagonista histaminskih H2 receptora kod osoba s poviješću želučanog ulkusa ili gastrointestinalnog krvarenja, izbjegavanje nesteroidnih antireumatika kod osoba sa srednje teškom do teškom hipertenzijom, zatajenjem srca i zatajenjem bubrega. Također se ne preporučuje dugotrajno korištenje nesteroidnih antireumatika kao terapija blage do umjerene boli kod osteoartritisa ili gihta (ako ne postoji kontraindikacija za upotrebu alopurinola). STOPP kriteriji ne preporučuju istodobno korištenje nesteroidnih antireumatika i varfarina. Opioidi se koriste kao terapija jake boli, no primjena kod starijih se komplicira promjenom funkcije jetre i bubrega. Iako broji veći broj prijava na nuspojave kombinacija tramadola s paracetamolom je vjerojatno sigurniji izbor jer se tramadol primjenjuje u nižoj dozi. Veći je broj prijava sumnji na nuspojave kod kombiniranog pripravka što je vjerojatno posljedica daleko češće primjene tramadola s paracetamolom od čistog tramadola. Protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski navodi interakciju između tramadola i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina kao klinički značajnu. STOPP protokol ne smatra da je tramadol PNL, ali navodi da jake opioide ne treba koristiti kao dugotrajnu terapiju blage do umjerene boli, kod pacijenata s kroničnom konstipacijom te kod dementnih pacijenata osim ako ne postoji jasan razlog.

Lijekovi za poremećaje kiselosti – inhibitori protonske pumpe su često korišteni lijekovi. Najviše se koristi pantoprazol te se jedino od ističe po broju prijava sumnji na nuspojave. Lomovi kuka, infekcija s *C.difficile* te pneumonije se ne nalaze na listi čestih nuspojava. Protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski prepoznaje interakciju inhibitora

protonske pumpe i klopidogrela kao klinički značajnu. STOPP kriteriji ne preporučuju korištenje inhibitora protonske pumpe u punoj dozi dulje od 8 tjedana za terapiju želučanog ulkusa.

Antibiotici su heterogena skupina lijekova i oni se međusobno razlikuju po farmakokinetici, farmakodinamici te vrstama nuspojava koje mogu izazvati. Potrošnju antibiotika je teže uspoređivati jer se oni koriste kao terapija akutnih bolesti i ne može im se pripisati vrijednost definirane dnevne doze kao drugim lijekovima. Protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski navodi da ciprofloksacin ulazi u klinički značajne interakcije s varfarinom i teofilinom, da sulfametoksazol stupa u klinički značajnu reakciju s varfarinom, a trimetoprim s prokainamidom i metotreksatom te da primjenu navedenih kombinacija valja izbjeći.

Sistemska primjena kortikosteroida nije raširena pa se oni ne nalaze na listi najkorištenijih lijekova. To može biti razlog zbog kojeg kortikosteroide ne nalazimo na listi najčešće prijavljivanih lijekova za sumnju na nuspojavu. Protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski preporučuje izbjegavanje istovremene primjene kortikosteroida s nesteroidnim antireumaticima i acetilsalicilnom kiselinom. Također se preporučuje izbjegavanje primjene kortikosteroida kod dijabetičara. STOPP kriteriji ne preporučuju dugotrajno korištenje kortikosteroida kao monoterapiju reumatoidnog artritisa i osteoartritisa.

Lijekovi za liječenje poremećaja kostiju, u ovom slučaju osteoporoze koriste se uglavnom kod postmenopauzalnih žena iako nisu ograničeni na tu indikaciju. Ako se doziraju u skladu s uputama rijetko izazivaju nuspojave. Zbog visokog sadržaja soli protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski ne preporučuje korištenje bisfosfonata kod pacijenata sa srčanim zatajenjem.

Korištenje antineoplastika popraćeno je povećanim rizikom za nuspojave. Iako nisu najkorišteniji niti najprijavljiviji lijekovi povećan broj malignih bolesti kod starijih osoba povećat će njihovu primjenu. Metotreksat je lijek za kojeg je jedna japanska studija odredila da najviše od svih drugih lijekova ima potencijal za izazivanje nuspojava kod starijih bolesnika.

Anestetici kod starijih osoba češće izazivaju delirij iako je važno napomenuti da starije osobe bivaju operirane uglavnom kod težih stanja pa je i razumljivo da teže podnose operaciju.

Sam broj prijavi sumnji na nuspojavu ne treba uzeti kao konačno mjerilo potencijala lijeka da izazove nuspojave kod starijih osoba. Period bilježenja nuspojava je od 1993. godine do danas, a neki lijekovi koji se navode u prijavama su na tržištu kraće razdoblje. Naravno, ne propisuju se svi lijekovi u istoj količini pa će stoga češće propisivani lijek imati veću šansu za izazivanje nuspojava.

Broj korištenih lijekova jedan je od glavnih čimbenika koji povećavaju šansu nastanka nuspojave i neželjene reakcije na lijekove. Smanjenje broja i doze lijekova u terapiji jedan je od načina prevencije nuspojava. Korištenje kompjuteriziranih sustava za pronalazak PNL-ova i korištenja alternativnog lijeka s povoljnijim omjerom rizika i koristi može biti jedan od načina na koji možemo smanjiti broj lijekova u terapiji. Organiziranje usluga procjene terapije na nacionalnoj razini omogućio bi pronalazak PNL-ova kod većeg broja ljudi. S obzirom na raširenost korištenja PNL-ova na koju upućuju domaći i inozemni radovi optimizacijom i manjeg postotka terapija smanjio bi se ukupan broj nuspojava.

Edukacijom pacijenata o bolesti i načinima kontrole istih možda bi se moglo postići i najbolje rezultate. Farmakoterapija kardiovaskularnih bolesti koje su najzastupljenije, kao i terapija dijabetesa mogla bi se u određenoj mjeri reducirati ako ne i izbjeci poštovanjem nefarmakoloških mjera kontrola bolesti. Pravilna prehrana i tjelovježba mogu imati blagotvorno

djelovanje kod određenih bolesnika, no takve se mjere uglavnom ne provode. Edukacijom o uzimanoj terapiji može se poboljšati terapijski ishod pa ne bi postojala potreba za uvođenjem dodatnih lijekova za kontrolu bolesti te bi se ukupni broj indiciranih lijekova držao na minimumu. Dobro kontrolirana bolest ima manje šanse od komplikacija koje bi onda trebalo liječiti dodatnom terapijom čime bi se prevenirale buduće nuspojave i neželjeni događaji.

Podaci Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode navode da je otprilike trećina nuspojava karakterizirana ozbiljnim, no nemamo podatak o ishodima ozbiljnih nuspojava. Ukupni udio ozbiljnih nuspojava bi mogao biti manji, ako uzmemo u obzir da se lakše nuspojave mogu teže primjećivati npr. blaža nesanica ili mučnina. Kod težih nuspojava postoji stanovita težnja da se one prijave dok je kod lakših nuspojava ta težnja ponešto manja. Dodatan problem predstavlja činjenica da se nuspojave Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode prijavljuju putem obrasca za popunjavanje kojeg je potrebna stanovita razina razumijevanja. U ruralnim područjima gdje teže doći do zdravstvene skrbi je teže doći do pojašnjenja nedoumica oko popunjavanja obrasca, dakako teže je doći i do samog obrasca. Zbog navedenih razloga moguće je da određen broj blagih nuspojava prolazi nedetektirano što nam ostavlja nesrazmjerno velik broj ozbiljnih nuspojava.

Usporedbom liste prijavljivanih nuspojava s nuspojavama lijekova koje nalazimo u znanstvenim radovima vidimo da se teže nuspojave kod nas ipak ne javljaju toliko često (ili se ne prepoznaju) što sugerira da stariji pacijenti primaju uglavnom sigurnu terapiju. S druge strane, ako uzmemo u obzir razmjere primjene PNL-ova na koju ukazuju domaći i inozemni znanstveni radovi kao i posljedice primjene istih ne može se sa sigurnošću reći da je primjenjivana terapija kod svih u potpunosti prikladna.

Prevenција nuspojava je od iznimne važnosti za zdravlje pacijenta. One se mogu prevenirati na više načina. Uvijek treba razmotriti isključivanje iz terapije nepotrebnih ili neučinkovitih lijekova. Visokorizične lijekove potrebno je izbjegavati ondje gdje je to moguće. Prilikom uvođenja svakog lijeka trebaju se provjeriti moguće interakcije. Ondje gdje je to korisno može se provjeriti genotip pacijenta kako bi se utvrdila aktivnost metaboličkih enzima bitnih za farmakokinetiku primjenjivanog lijeka. Put primjene i dozu potrebno je prilagoditi zdravstvenom stanju pacijenta s posebnim naglaskom na bubrežnu i jetrenu funkciju. Kod lijekova uske terapijske širine može se nadzirati koncentracija lijeka u plazmi te u skladu s rezultatima prilagođavati dozu lijeka. Nakon uvođenja lijeka treba pratiti razvija li pacijent nove simptome te procijeniti jesu li oni posljedica lijeka ili bolesti.

Vrlo je važna edukacija pacijenta o njegovoj bolesti te ulozi lijeka u liječenju iste. Valja komunicirati na način razumljiv pacijentu i uputno je provjeriti razumije li pacijent svoju bolest i terapiju. Prilikom razgovora s pacijentom treba uočiti potencijalne prepreke adherenciji kao što su financijski trošak lijeka, složenost terapijskog režima ili nemogućnost samostalne primjene terapije. Naposljetku, iznimno je važno pravilno dokumentiranje podataka koji uključuju dosadašnju medikacijsku povijest, uzimanje dodataka prehrani te prethodne nuspojave ili alergije na lijekove. Tako dokumentirani podaci trebaju biti dostupni svim zdravstvenim djelatnicima uključenima u liječenje pacijenta.

Mjesta gdje se mogu vršiti intervencije s ciljem prevencije nuspojave su i ljekarne. Kao najdostupniji zdravstveni djelatnici ljekarnici su u povoljnom položaju da uoče potencijalne probleme koji bi mogli rezultirati nuspojavama. Povećanjem broja za to specijaliziranih farmaceuta usluge procjene terapije postale bi dostupnije, a uočavanje potencijalnih problema brže, pogotovo kod onih problema koji se tiču lijekova dostupnih u slobodnoj prodaji, biljnih



lijekova i drugih dodataka prehrani. Kako se kronično bolesne osobe susreću s ljekarnicima na mjesečnoj bazi ljekarnici bi mogli vršiti kratke i ciljane razgovore sa svrhom detekcije nuspojava kao i otkrivanjem prepreka u uzimanju propisane terapije. Na taj bi način pacijentu bili dostupni odgovori na pitanja u vezi lijekova kao i ciljevima terapije čime bi se mogla poboljšati adherencija, a time i smanjila mogućnost nastanka nuspojava.

## 6. ZAKLJUČAK

Stanovništvo Republici Hrvatskoj stari što povećava broj kroničnih bolesti, kako kod pojedinca tako i u populaciji. Potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj i drugi izvori upućuju da su najčešće kronične bolesti hipertenzija, dislipidemija, bolesti srca, dijabetes te kronična bol. Od primijenjenih lijekova dominiraju lijekovi za terapiju bolesti kardiovaskularnog i probavnog sustava te mijene tvari. Njihova potrošnja zauzima više od polovice ukupne potrošnje lijekova u 2020 godini. Istraživanja upozoravaju na sve rašireniju pojavu politerapije. Daljnja istraživanja su pokazala da osobe starije životne dobi u značajnoj mjeri koriste lijekove s nepovoljnim omjerom koristi i rizika. Za izbjegavanje primjene takvih lijekova stvoreno je više alata poput STOPP kriterija, Beersovih kriterija te protokola Mimica Matanović/Vlahović Palčevski.

Brojni radovi navode dob, spol, broj i vrstu kroničnih bolesti, broj i vrstu lijekova, genetske i socioekonomske faktore kao čimbenike koji imaju utjecaj na rizik nastanka nuspojava kod starijih osoba. Od najčešćih neželjenih događaja tijekom primjene lijekova navode se padovi, delirij, krhkost, infekcije, demencija i kognitivno propadanje. Skupine lijekova koje kod starijih češće izazivaju nuspojave i neželjene događaje uključuju acetilsalicilnu kiselinu, anestetike, antibiotike, antikolinergike, antineoplastike, antipsihotike,  $\beta$ -blokatore, diuretike, imunosupresive, inhibitore protonske pumpe, kortikosteroide, lijekove za terapiju osteoporoze, nove oralne antikoagulanse, nesteroidne antireumatike statine i opioide.

Pregled podataka o nuspojavama daje informaciju da se nuspojave češće javljaju kod osoba ženskog spola, u dobnoj skupini od 65-74 godine. 29,2% nuspojava karakterizirano je

kao ozbiljno. Od 11528 prijava 3623 se odnosilo na lijekove s djelovanjem na srce i krvožilje, a 1689 na lijekove s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari što približno odgovara potrošnji tih skupina lijekova. 29,2% nuspojava pogadalo je gastrointestinalni sustav. Opće reakcije i reakcije na mjestu primjene su 27,5%, poremećaji kože i potkožnog tkiva 23,5%, a poremećaji središnjeg živčanog sustava 18,1% svih nuspojava.

Među lijekovima koji su najčešće prijavljivani za sumnju izazivanja nuspojava su acetilsalicilna kiselina, amlodipin, atorvastatin, varfarin i rivaroksaban. Široka primjena acetilsalicilne kiseline može objasniti veliki broj prijava. Broj prijava amlodipina je srazmjeran njegovoj potrošnji, no čini se da u usporedbi s drugim blokatorima kalcijevih kanala ne nosi viši rizik izazivanja nuspojava. Broj prijava varfarina nije srazmjeran njegovoj potrošnji, ali se može objasniti njegovom farmakokinetikom i uskom terapijskom širinom. Rivaroksaban i novi oralni antikoagulansi imaju velik broj prijava iako nisu u širokoj primjeni. Acetilsalicilna kiselina i varfarin su lijekovi čije korištenje alati za određivanje PNL-ova smatraju rizičnim u određenim situacijama.

Od drugih lijekova na listi često prijavljivanih lijekova amiodaron i moksonidin su dva lijeka koje protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski navodi kao neodgovarajuće. Moksonidin je često korišten lijek, a amiodaron ne spada u tu skupinu, no svejedno ga nalazimo u većem broju prijava vjerojatno zbog njegove uske terapijske širine i mogućnosti stupanja u interakcije.

Među drugim lijekovima s većim brojem prijava nalazimo ramipril čija je raširena potrošnja vjerojatno odgovorna za velik broj prijava, no u usporedbi s drugim inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima se čini da je on lijek s nižim rizikom izazivanja nuspojava.

Isti zaključak vrijedi za atorvastatin i druge statine na listi često prijavljivanih i korištenih lijekova.

Protokol Mimica Matanović / Vlahović Palčevski i STOPP kriteriji preporučuju ograničavanje korištenja određenih skupina lijekova kao što su nesteroidni antireumatici, opioidi te inhibitori protonske pumpe. Od tih skupina lijekova najčešće su u 2020. godini bili korišteni ibuprofen, diklofenak, tramadol s paracetamolom te pantoprazol. Oni broje veći broj prijave sumnji na nuspojavu no njihov broj nije disproporcionalan njihovoj potrošnji.

Povećanje svjesnosti o potrebi prijave nuspojava dalo bi potpuniju sliku o istima kod osoba starije životne dobi. S obzirom na pronalaskе znanstvenih radova bilo bi uputno racionalizirati korištenje lijekova što uključuje prestanak korištenja neučinkovitih ili rizičnih lijekova te razmatranje interakcija lijekova. Terapiju treba kontinuirano nadzirati te ju prilagoditi odgovoru te zdravstvenom stanju pacijenta, a istom treba pružiti prikladnu edukaciju. Od velike je važnosti pravilno dokumentiranje i dijeljenje svih relevantnih podataka među zdravstvenim djelatnicima. Stvaranje konkretnih smjernica za liječenje multimorbidnih pacijenata i provođenje depreskripcije pogodovalo bi prevenciji nuspojava. Uključivanje za to specijaliziranih farmaceuta u procese procjene terapije i depreskripcije lijekova povećalo bi dostupnost takvih intervencija čime bi se mogao reducirati broj nuspojava lijekova.

## 7. LITERATURA

1. Global issues – Ageing, 2021. Dostupno na: <https://www.un.org/en/global-issues/ageing/>. Pristupljeno 1.6.2021.
2. Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011. Stanovništvo prema spolu i starosti, 2013. Dostupno na: <https://www.dzs.hr/hrv/censuses/census2011/censuslogo.htm> . Pristupljeno 1.5.2021.
3. Da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev.* 2016; 29:90-112.
4. Alvis BD, Hughes CG. Physiology Considerations in the Geriatric Patient. *Anesthesiol Clin.* 2015;33(3):447-456.
5. Amarya S, Singh K, Sabharwal M. Ageing Process and Physiological Changes. U: D’Onofrio G, Greco A, Sancarolo D, ur. *Gerontology*, IntechOpen,DOI: 10.5772/intechopen.76249, 2018.
6. Aalami OO, Fang TD, Song HM, Nacamuli RP. Physiological Features of Aging Persons. *Arch Surg.* 2003;138:1068-1076.
7. Van den Beld A, Kaufman JM, Zillikens MC, Lamberts SWJ, Egan JM, van der Lely AJ. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(8):647-658.
8. Roberts S, Colombier P, Sowman A, Mennan C, Roling JHD, Guicheux J, Edwards JR. Ageing in the musculoskeletal system. *Acta Orthopaedica.* 2016;87 (eSuppl 363):15-25.
9. Jones CM, Boelaert K. The Endocrinology of Ageing: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015;61:291-300.

10. Fuentes E, Fuentes M, Alarcon M, Palomo I. Immune System Dysfunction in the Elderly. *An Acad Bras Cienc.* 2017;89(1):285-299.
11. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2019. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/izvjesce-o-smrtnosti-prema-listi-odabranih-uzroka-smrti-u-2019/> . Pristupljeno 3.5.2021.
12. Salive ME. Multimorbidity in Older Adults. *Epidemiol Rev.* 2013;35:75–83.
13. Rapoport J, Jacobs P, Bell NR, et al. Refining the measurement of the economic burden of chronic diseases in Canada. *Chronic Dis Can.* 2004;25(1):13–21.
14. Naughton C, Bennett K, Feely J. Prevalence of chronic disease in the elderly based on a national pharmacy claims database. *Age Ageing.* 2006;35(6):633–636.
15. Nagel G, Peter R, Braig S, et al. The impact of education on risk factors and the occurrence of multimorbidity in the EPIC-Heidelberg cohort. *BMC Public Health.* 2008;8:384.
16. Izvješće o nuspojavama u 2019. godini. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-nuspojavama/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2019/> . Pristupljeno 15.5.2021.
17. Aronson J, Ferner R. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ.* 2003;327:1222–1225.
18. Što je farmakovigilancija?. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Kako-pratimo-sigurnost-lijekova/>. Pristupljeno 4.1.2022.
19. Obrasci za prijavu sumnje na nuspojave lijekova i cjepiva. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/O-HALMED-u/Obrasci/2/#Obrasci-za-prijavu-sumnje-na-nuspojave-lijekova-i-cjepiva>. Pristupljeno 4.1.2022.

20. Što je EudraVigilance? Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>. Pristupljeno 4.1.2022.
21. PRAC. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>. Pristupljeno 4.1.2022.
22. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004;329:15-19.
23. Božina N, Vrkić Kirhmajer M, Ganoci L, Mirošević Skvrce N, Klarica Domjanović I, Merčep I. Use of pharmacogenomics in elderly patients treated for cardiovascular diseases. *Croat Med J*. 2020;61:147-158.
24. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A Systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2079-2086.
25. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(4):796-807.
26. Chisaki Y, Aoji S, Yano Y. Analysis of Adverse Drug Reaction Risk in Elderly Patients Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Biol. Pharm. Bull*. 2017; 40:824-829.
27. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018; 17(12):1185-1196.
28. Duncan P, Duerden M, Payne RA. Deprescribing: a primary care perspective. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24:37– 42.

29. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. *Q J Med.* 2008;101:445-448.
30. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Pilotto A, Vaona A, Demurtas J, Mueller C, Huntley J, Crepaldi G, Maggi S. Polypharmacy Is Associated With Higher Frailty Risk in Older People: An 8-Year Longitudinal Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(7):624-628.
31. Mohamed MR, Ramsdale E, Loh KP, Arastu A, Xu H, Obrecht S, Castillo D, Sharma M, Holmes HM, Nightingale G, Juba KM, Mohule SG. Associations of Polypharmacy and Inappropriate Medications with Adverse Outcomes in Older Adults with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.* 2020;25:e94–e108.
32. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician.* 2019;100(1):32-38.
33. Gallagher P, O'Mahony. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Ageing.* 2008;37:673–679.
34. Mimica Matanović S, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *E J Clin Pharmacol.* 2012;68(8):1123-38.
35. Wickop B, Harterich S, Sommer C, Daubmann A, Baehr M, Langebrake C. Potentially Inappropriate Medication Use in Multimorbid Elderly Inpatients: Differences Between the FORTA, PRISCUS and STOPP Ratings. *Drugs - Real World Outcomes.* 2016;3:317–325.



36. Nyborg G, Brekke M, Straand J, Gjelstad S, Romøren M. Potentially inappropriate medication use in nursing homes: an observational study using the NORGEP-NH criteria. *BMC Geriatrics*. 2017;17:220.
37. Bitter K, Pehe C, Krüger M, Heuer G, Quinke R, Jaehde U. Pharmacist-led medication reviews for geriatric residents in German long-term care facilities. *BMC Geriatrics*. 2019;19:39.
38. Harrison SL, O'Donnell LK, R. Milte R, Dyer SM, Gnanamanickam ES, Bradley C, Liu E, Hilmer SN, Crotty M. Costs of potentially inappropriate medication use in residential aged care facilities. *BMC Geriatrics*. 2018;8:9.
39. Mimica Matanović S, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing to the elderly: comparison of new protocol to Beers criteria with relation to hospitalizations for ADRs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(4):483-90.
40. Marušić S, Sicaja M, Ovrelj Neto PR, Franić M, Marinović I, Bačić-Vrca V. Adverse drug reactions in elderly patients following discharge from an internal medicine clinic. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52:906-913.
41. Popović B, Radošević Quadranti N, Mimica Matanović S, Diminić Lisica I, Ljubotina A, Pezelj Duliba D, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):737-744.
42. Storms H, Marquet K, Aertgeerts B, Claes N. Prevalence of inappropriate medication use in residential long-term care facilities for the elderly: A systematic review. *Eur J Gen Pract*. 2017;23(1):69-77.
43. Hunkins D, Macleod U, Boland JW. Identifying potentially inappropriate prescribing in older people with dementia: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:467–481.

44. Magalhães MS, Santos FS, Reis AM. Factors associated with the use of potentially inappropriate medication by elderly patients prescribed at hospital discharge. *einstein (São Paulo)*. 2020;18:eAO4877.
45. Simões PA, Santiago LM, Maurício K, Simões JA. Prevalence Of Potentially Inappropriate Medication In The Older Adult Population Within Primary Care In Portugal: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1569–1576.
46. Nothellea SK, Sharmab R, Oakesb A, Jacksonb M, Segala JB. Factors associated with potentially inappropriate medication use in community-dwelling older adults in the United States: a systematic review. *Int J Pharm Pract*. 2019;27:408–423.
47. Primejdie DP, Bojita MT, Popa A. Potentiall inappropriate medications in elderly ambulatory and institutionalized patients: an observational study. *Pharmacol Toxicol*. 2016;17:38.
48. Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Impact of Potentially Inappropriate Prescribing on Adverse Drug Events, Health Related Quality of Life and Emergency Hospital Attendance in Older People Attending General Practice: A prospective Cohort Study. *J Gerontol A Biol Med Sci*. 2017;72(2):271-277.
49. Santos NS, Marengo LL, Moraes FS, Barberato-Filho S. Interventions to reduce the prescription of inappropriate medicines in older patients. *Rev Saude Publica*. 2019;53:7.
50. Thorell K, Midlöv P, Fastbom J, Halling A. Use of potentially inappropriate medication and polypharmacy in older adults: a repeated cross-sectional study. *BMC Geriatrics*. 2020;20:73.
51. Robbins AS, Rubenstein LZ. Postural hypotension in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1984;32:769-774.

52. Lipsitz LA, Nyquist Jr RP, Wei JY, et al. Postprandial reduction in blood pressure in the elderly. *N Engl J Med.* 1983;309:81-83.
53. Aronow WS. Treating hypertension in older adults: safety considerations. *Drug Saf.* 2009;32:111-118.
54. Imprialos KP, Boutari C, Stavropoulos K, Doumas M, Athyros VG, Karagiannis AI. Current challenges in antihypertensive treatment in the elderly. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2016;126(7-8):540-551.
55. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1957-1965.
56. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(2):175–182.
57. Lee CY, Cheng YD, Cheng WY, Tsai TH, Huang KH. The prevalence of Anticholinergic Drugs and Correlation with Pneumonia in Elderly Patients: A Population-Based Study in Taiwan. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:6260.
58. Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morriss R, Moore M, Hippesley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia. A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med.* 2019;179(8):1084-1093.
59. Werhahn KJ. Epilepsy in the Elderly. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(9):135–42.
60. Lee SK. Epilepsy in the Elderly: Treatment and Consideration of Comorbid Diseases. *J. Epilepsy Res.* 2019;9(1):2233-6249.
61. Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-induced hyponatremia in older adults. *Consult Pharm.* 2016;31(3):139–150.
62. Gandhi S, McArthur E, Mamdani MM, et al. Antiepileptic drugs and hyponatremia in older adults: two population-based cohort studies. *Epilepsia.* 2016;57(12):2067–2079.

63. Šagud M, Vuksan Ćusa B, Mihaljević-Peleš A. Antidepresivi u starijih osoba. *Soc.Psihijat.* 2015;47:335-343.
64. Gareri P, Segura-Garcia C, Manfredi VGL, Bruni A, Ciambrone P, Cerminara G, De Sarro G, De Fazio P. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1363-73.
65. Horodinschi RN, Stanescu AMA, Bratu OG, Stoian AP, Radavoi DG, Diaconu CC. Treatment with Statins in Elderly Patients. *Medicina.* 2019;55;721.
66. Cavallari I, Patti G. Efficacy and safety of oral anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol.* 2018;19;67-71.
67. Abraham SN, Noseworthy PA, Yao G, Sangarallingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2017;152:1014-1022.
68. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018;9(1):143-150.
69. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. (2007). NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med.* 120:280e281-287.
70. Kate RJ, Perez RM, Mazumdar D, Pasupathy KS, Nilakantan V. Prediction and detection models for acute kidney injury in hospitalized older adults. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2016;16:39.
71. Sabzwari SR, Qidwai W, Bhanji S. Polypharmacy in elderly: a cautious trail to tread. *J Pak Med Assoc.* 2013;63:624-627.

72. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med.* 2000;160:777-784.
73. Walker PC, Alrawi A, Mitchell JF, Regal RE, Khanderia U. Medication use as a risk factor for falls among hospitalized elderly patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62:2495-2499.
74. Garcia-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacon A, Bryant V, Garcia-Rodriguez LA. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2015;13: 708-718.
75. Onder G, Pellicciotti F, Gambassi G, Bernabei R. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? *Drugs.* 2004;64:2619-262.
76. Greene Naples J, Gellad WF, Hanlon JT. Managing Pain in Older Adults: The Role of Opioid Analgesics. *Clin Geriatr Med.* 2016;32(4):725-735.
77. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, et al. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf.* 2007;30:171-84.
78. Boudreau RM, Hanlon JT, Roumani YF, et al. Central nervous system medication use and incident mobility limitation in community elders: the Health, Aging, and Body Composition study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:916-22.
79. Hanlon JT, Boudreau RM, Roumani YF, et al. Number and dosage of central nervous system medications on recurrent falls in community elders: the Health, Aging and Body Composition study. *J Gerontol Med Sci.* 2009; 64A:492–8.39.
80. Puustinen J, Nurminen J, Löppönen M, et al. Use of CNS medications and cognitive decline in the aged: a longitudinal population-based study. *BMC Geriatr.* 2011;11:70.

81. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 2011;40:23–9.
82. Maes M, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2017; 8(9):273-297.
83. Adams A, Black, M, Zhang, J. Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. *Ann Epidemiol* 2014; 24: 286–290.
84. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique Aspects of Antimicrobial Use in Older Adults. *Clin. Infect. Dis*. 2005;40:997–1004.
85. Yoshii I, Chijiwa T, Sawada N. Efficacy and Safety of Targeted Strategy for Treating Rheumatoid Arthritis Patients Aged 75 Years or Older. *Tohoku J. Exp. Med*. 2020;250:13T-2re3.
86. Tanei R. Atopic Dermatitis in older Adults: A Review of Treatment options. *Drugs Aging*. 2020;37:149-160.
87. Vandembroucke A, Luyten FP, Flamaing J, Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1065-1077.
88. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(2):292–299.
89. Lobaton T, Ferrante M, Rutgeerts P, V. Ballet, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42: 441–451
90. Accordino MK, Neugut AI, Hershman DL. Cardiac Effects of Anticancer therapy in the Elderly. *J Clin Oncol*. 2014;32:2654-2661.

91. Strom C, Rasmussen LS, Sieber FE. Should general anesthesia be avoided in the elderly? *Anesthesia*. 2014;69:35-44.
92. Kurczewska-Michalak M, Lewek P, Jankowska-Polańska B, Giardini A, Granata N, Maffoni M, Costa E, Midão L, Kardas P. Polypharmacy Management in the Older Adults: A Scoping Review of Available Interventions. *Front Pharmacol*. 2021;12:734045.
93. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj 2020. godine. Dostupno na: <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/> . Pristupljeno 4.1.2022.
94. Potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj od 2014. do 2018. godine. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2014-2018.pdf> . Pristupljeno 20.5.2021.
95. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj 2019. godine. Dostupno na: <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/> . Pristupljeno 20.5.2021.