

Pregled potencijalno neprikladnog propisivanja lijekova osobama starije životne dobi u Domu zdravlja Zagreb-Centar: usporedba Beersovih kriterija, Stopp kriterija i EU (7)-PIM liste

Herjavec Garafolić, Ena

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:178743>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ena Herjavec Garafolić

**PREGLED POTENCIJALNO NEPRIKLADNOG PROPISIVANJA LIJEKOVA
OSOBAMA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U DOMU ZDRAVLJA ZAGREB-CENTAR:
USPOREDBA BEERSOVIH KRITERIJA, STOPP KRITERIJA I EU(7)-PIM LISTE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ena Herjavec Garafolić

**PREGLED POTENCIJALNO NEPRIKLADNOG PROPISIVANJA LIJEKOVA
OSOBAMA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U DOMU ZDRAVLJA ZAGREB-CENTAR:
USPOREDBA BEERSOVIH KRITERIJA, STOPP KRITERIJA I EU(7)-PIM LISTE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo, mag.pharm.

Specijalistički rad obranjen je 28.10.2021. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. dr. sc. Viktorija Erdeljić Turk
KBC Zagreb

Rad ima 53 listova.

Ovaj specijalistički rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ u okviru Centra za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo, mag. pharm.

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na stručnom vodstvu, savjetima i potpori tokom izrade ovog specijalističkog rada. Također, hvala mojoj prijateljici, asistentici Andrei Brajković, mag.pharm. na suradnji i pomoći pri izradi ovog specijalističkog rada.

Također, zahvaljujem se mojoj obitelji i prijateljima na podršci i povjerenju tokom cijelog specijalističkog studija. Posebnu zahvalu upućujem mojem sinu Roku koji mi je bio velika motivacija prilikom izrade ovog specijalističkog rada.

SAŽETAK

Neprikladno propisivanje lijekova povezano je s povećanim rizikom nastanka nuspojava, povećanim morbiditetom i mortalitetom te većim obimom korištenja zdravstvene zaštite. Osobe starije životne dobi sklonije su razvoju nuspojava zbog promijenjene farmakokinetike i farmakodinamike lijekova, politerapije i čestih komorbiditeta te je razvidno da primjena potencijalno neprikladnih lijekova (PNL) kod ove dobne skupine povećava rizik od neželjenih reakcija. Potencijalno neprikladan lijek predstavlja svaki lijek kod kojeg je rizik nastanka nuspojava veći od potencijalne koristi, osobito kad istovremeno postoji terapijska alternativa jednake ili bolje učinkovitosti. Primjena kriterija kojima se identificiraju lijekovi koje treba izbjegavati u starijoj životnoj dobi, odnosno PNL-ovi, omogućuje najsveobuhvatniju analizu kakvoće propisivanja.

Cilj istraživanja: Primarni cilj istraživanja bio je odrediti učestalost PNL-ova kod osoba starije životne dobi pomoću Beersovih kriterija, STOPP kriterija i EU(7)-PIM liste. Sekundarni cilj istraživanja bio je usporediti utvrđenu učestalost PNL-ova primjenom svakog od navedenih kriterija.

Ispitanici i metode: Provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje na 100 ispitanika koji su u razdoblju od siječnja 2018. do veljače 2020. godine pristupili Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb Centar. Podaci o ispitanicima dobiveni su detaljnim pregledom medicinske dokumentacije (povijest bolesti, laboratorijski podaci, medikacijska povijest) i iz razgovora s pacijentima te su prikupljeni standardni demografski podaci (dob, spol, životne navike), antropometrijski podaci (visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase), podaci o bolestima (broj i vrsta komorbiditeta, povijest bolesti), medikacijska povijest (receptni, bezreceptni i biljni lijekovi, dodaci prehrani), nuspojave i alergije. Uključujući kriteriji za sudjelovanje u istraživanju bili su životna dob od 65 i više godina, primjena najmanje jednog lijeka namijenjenog liječenju kroničnih bolesti te potpisani informirani pristanak. Protokol studije odobren je od strane Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Zagreb-Centar te Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta. Potencijalno neprikladni lijekovi određeni su pomoću sljedećih validiranih kriterija: Beersovi

kriteriji, STOPP kriteriji i EU(7)-PIM lista. Nakon identifikacije i procjene učestalosti PNL-ova pomoću sva tri instrumenta, navedeni instrumenti međusobno su bili uspoređeni.

Rezultati: U istraživanje je bilo uključeno 100 ispitanika s medijanom dobi 74 (65-88) i medijanom broja korištenih lijekova 11 (2-19). Prema ATK klasifikaciji lijekova najčešće korišteni lijekovi bili su lijekovi s učinkom na srce i krvožilje (C), lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (A) i lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (N). Beersovim kriterijima identificirano je 175 PNL-ova kod 83 ispitanika (19,49%), STOPP kriterijima 184 PNL-ova kod 85 ispitanika (20,49%), dok je EU(7)-PIM listom identificirano 218 PNL-ova kod 91 ispitanika (24,27%). EU(7)-PIM listom identificirano je statistički značajno više PNL-ova po pacijentu nego Beersovim kriterijima ($P < 0.05$) te više PNL-ova nego STOPP kriterijima ($P > 0.05$). Uzevši u obzir sva tri protokola, najčešće propisivani PNL-ovi bili su benzodiazepini koje su slijedili inhibitori protonske pumpe i tramadol.

Zaključak: Ovim je istraživanjem pronađena vrlo visoka prevalencija PNL-ova što upućuje na nužnost provođenja mjera kako bi se isti smanjili. EU(7)-PIM listom identificirano je najviše PNL-ova, statistički značajno više nego Beersovim kriterijima te više nego STOPP kriterijima, te je u ovom radu pronađena kao osjetljiviji eksplicitni kriterij u identifikaciji PNL-ova. Kriteriji za identifikaciju PNL-ova predstavljaju koristan alat koji može doprinijeti racionalnijoj primjeni lijekova, smanjenju troškova liječenja i broja hospitalizacija. Iako učinkoviti u identifikaciji PNL-ova, protokoli zbog svojih ograničenja i nedostataka nikako ne mogu biti jedini način identifikacije neprikladnog propisivanja. Svakako je nužan individualni pristup liječenju i analizi farmakoterapije svakog pojedinog ispitanika.

SUMMARY

Inappropriate drug prescribing is associated with an increased risk of adverse drug reactions (ADR), morbidity and mortality, and the expanded use of healthcare. The elderly are more susceptible to ADRs due to age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations, multiple comorbidities accompanied with polypharmacy, and the use of potentially inappropriate medicines (PIM) renders this age group substantially prone to experiencing ADRs. The term PIM refers to any therapeutic agent whose risk of an ADR may outweigh their potential benefits, especially when equal or more effective therapeutic alternatives are available. Applying the criteria that define the drugs that need to be avoided in the elderly, that is PIMs, allows for the most comprehensive prescribing analysis.

Objectives: Primary aim of this study was to assess the prevalence of PIMs in elderly patients according to the Beers criteria, STOPP criteria and EU(7)-PIM list. Secondary aim was to compare the obtained PIM frequency by using each of the aforementioned criteria.

Subjects and methods: A retrospective observational study including 100 patients who were admitted to the Pharmacotherapy Counselling Unit of the Health Care Center Zagreb – Center from January 2018 till February 2020 was carried out. Patients' data were retrieved by a careful review of patients' medical records (medical history, laboratory data, medication history) and through the interview with the patient, and standard demographic details (age, gender, life habits), anthropometric data (height, body mass, body mass index), clinical data (number and type of comorbidity, history of illness), medical history (prescription, OTC, herbal drugs, food supplements), ADRs and allergies were collected. The patients were eligible for the participation if they were aged 65 years or more with at least one regular prescription medication, and signed informed consent. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Health Care Centre Zagreb-Centre and the Ethics Committee of the UoZ Faculty of Pharmacy and Biochemistry. Potentially inappropriate medicines were identified using the following validated criteria: Beers criteria, STOPP criteria and EU(7) -PIM list. After identifying and estimating

the frequency of PIMs by the application of all three instruments, the instruments were compared against each other.

Results: The study included 100 subjects with the median patient age 74 (65-88) years and the median number of prescribed medications 11 (2-19). According to ATC classification system, cardiovascular system drugs (C), alimentary tract and metabolism drugs (A) and nervous system drugs (N) were the most frequently prescribed. Beers criteria identified 175 PIMs affecting 83 patients (19.49%), STOPP criteria identified 184 PIMs in 83 patients (20.49%), while the EU(7)-PIM list identified 218 PIMs in 91 patients (24.27%). EU(7)-PIM list identified significantly more PIMs per patient than the Beers criteria ($P < 0.05$) and more than the STOPP criteria ($P > 0.05$). Considering all three protocols, the most commonly prescribed PIMs were benzodiazepines followed by proton pump inhibitors and tramadol

Conclusion: A very high PIM prevalence at the primary care level was reported suggesting the urgent need for actions to reduce them. EU(7)-PIM list identified significantly more PIMs than the Beers criteria and more than the STOPP criteria, and was found as a more sensitive tool for PIM detection. The criteria for the PIM identification are a useful tool that can assist a more rational drug use, reduce treatment costs and the number of hospitalizations. Although effective in identifying PIMs, protocols due to their limitations and shortcomings can by no means be the only way of determining irrational prescribing. Hence, an individual approach to the treatment and analysis of pharmacotherapy of each subject is deemed necessary.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Starija životna dob	2
1.2. Farmakokinetičke promjene	2
1.2.1. Apsorpcija	3
1.2.2. Distribucija	3
1.2.3. Metabolizam	4
1.2.4. Eliminacija	4
1.3. Farmakodinamičke promjene	5
1.4. Propisivanje lijekova kod osoba starije životne dobi	6
1.5. Neprikladno propisivanje lijekova osobama starije životne dobi	6
1.6. Kriteriji za identifikaciju PNL-ova	7
1.6.1. Beersovi kriteriji	7
1.6.2. STOPP kriteriji	9
1.6.3. EU(7)-PIM	10
1.7. Pregled dosadašnjih istraživanja	11
1.8. Primjenjivost kriterija za otkrivanje potencijalno neprikladnih lijekova i njihov značaj u kliničkoj praksi	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	14
3. ISPITANICI I METODE	16
3.1. Ispitanici	17
3.2. Protokol	17
3.3. Kriteriji za identifikaciju PNL-ova	18
3.4. Statistička obrada i analiza podataka	19
4. REZULTATI	20
4.1. Sociodemografski podaci	21
4.2. Propisani lijekovi i dijagnoze	22
4.3. Potencijalno neprikladni lijekovi	26
4.3.1. Beersovi kriteriji	27
4.3.2. STOPP kriteriji	32
4.3.3. EU(7)-PIM lista	37
5. RASPRAVA	40
5.1. Sociodemografski podaci	41

5.2.	Potencijalno neprikladni lijekovi	41
5.3.	Metodološke poteškoće	43
5.4.	Ograničenja studije	45
6.	<i>ZAKLJUČCI</i>	46
7.	<i>LITERATURA</i>	48
8.	<i>ŽIVOTOPIS</i>	52

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Starija životna dob

Udio starijeg stanovništva je tijekom posljednjih desetljeća u stalnom porastu, posebice u razvijenim zemljama (1). Prema statističkim podacima iz 2018. godine, osobe starije od 65 godina činile su 19,4% stanovništva u Europskoj Uniji, što je za 2,4% više nego 10 godina ranije (2). Prema zadnjem popisu stanovništva iz 2011. godine u Republici Hrvatskoj (RH) osobe starije od 65 godina činile su 17,7% ukupnog stanovništva (3). U Europi, sveukupna zdravstvena zaštita korištena od strane osoba starijih od 65 godina je u prosjeku 2.3 puta veća nego za osobe mlađe od 65 godina (4). Osobe starije životne dobi često boluju od višestrukih kroničnih bolesti zbog čega posjećuju brojne liječnike specijaliste te koriste velik broj lijekova. Posljedično, može doći do nenamjernog neracionalnog propisivanja lijekova što često rezultira terapijskim problemima koji se odražavaju povećanjem trajanja i intenziteta bolničkog liječenja, broja prijema pacijenata u bolnicu i hitnu službu, smrtnosti te neuspjehom u liječenju. Također, osobe starije životne dobi nedovoljno su zastupljene u kliničkim ispitivanjima zbog etičkih dvojbi i metodoloških poteškoća, a poznato je da se njihov odgovor na lijekove može značajno razlikovati od onog kod mladih osoba. Naime, kod pacijenata starije životne dobi dolazi do brojnih fizioloških promjena u organizmu koje dovode do promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova čime dodatno raste rizik od nuspojava i interakcija lijekova (5).

1.2. Farmakokinetičke promjene

Farmakokinetički procesi opisuju način postupanja tijela s lijekom, tj. uključuju procese apsorpcije lijeka u tijelu i distribucije kroz različite segmente u organizmu, metabolizma i eliminacije lijeka iz tijela. Starenjem uglavnom dolazi do promjena tijekom svih farmakokinetičkih faza te navedene promjene ne ovise samo o pridruženim bolestima osoba starije životne dobi već mogu biti rezultat insuficijencije pojedinih organa.

1.2.1. Apsorpcija

Promjene vezane za apsorpciju uključuju sljedeće procese u gastrointestinalnom (GI) sustavu:

- porast pH želuca i smanjeno lučenje želučane kiseline
- usporavanje pražnjenja želuca,
- smanjenje protoka krvi kroz unutarnje organe,
- smanjenje motiliteta crijeva te
- smanjenje resorptivne površine probavnog sustava čime se smanjuje topljivost i usporava apsorpcija lijeka (5).

Međutim, utvrđeno je da usprkos smanjenoj apsorpciji, kod zdravog, intaktnog GI bez obzira na dob, bioraspoloživost se najčešće ne mijenja pa spomenute promjene nisu klinički značajne (6).

1.2.2. Distribucija

Najčešće morfološke promjene koje mogu utjecati na distribuciju lijeka u organizmu uključuju smanjenje mišićne mase i količine vode te povećanje razine masnog tkiva što rezultira povećanim volumenom distribucije lipofilnih, a smanjenim volumenom distribucije hidrofilnih lijekova (5). Usljed toga dolazi do povećane koncentracije hidrofilnih lijekova poput aminoglikozidnih antibiotika, teofilina, litija ili digoksina koji se u najvećoj mjeri raspodjeljuju u mišićno tkivo, pa je njihovu početnu dozu potrebno smanjiti kako bi se izbjegla toksičnost. S druge strane, akumulacija lipofilnih lijekova poput benzodiazepina ili barbiturata u masnom tkivu može uzrokovati kliničke posljedice poput različitih kognitivnih poremećaja i demencije (7). Procesom starenja javljaju se i promjene u distribuciji lijekova koji se vežu na proteine plazme. Smanjuje se koncentracija albumina, dok razina L-1 kiselog glikoproteina raste pa se kod lijekova s vrlo visokim afinitetom vezanja za albumin poput varfarina, acetilsalicilne kiseline (ASK) i fenitoina povećava slobodna frakcija lijeka čime se postiže jači učinak lijeka (8).

1.2.3. Metabolizam

Kod osoba starije životne dobi dolazi do smanjenja jetrenog krvotoka i količine jetrenog tkiva te aktivnosti citokrom P450 enzima uslijed čega se, zbog smanjenog učinka prvog prolaska kroz jetru, bioraspoloživost lijekova može promijeniti. Koncentracija lijekova koji podliježu ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru poput tricikličkih antidepresiva ili β -blokatora može se povećati uslijed povećane sistemske bioraspoloživosti te je potrebno smanjenje doze, dok je kod lijekova kojima je potrebna jetrena aktivacija, poput ACE inhibitora, bioraspoloživost smanjena (9).

1.2.4. Eliminacija

Masa bubrega se od 30. do 80. godine života smanji za 20-25% (*Beck, 1998.*), dok se glomerularna filtracija od 40. godine prosječno smanjuje za 8mL/min svakih deset godina (*Rowe i sur.,1976.*). Budući da kod starijih osoba dolazi do smanjenja mišićne i nemasne tjelesne mase i s tim vezano smanjene produkcije kreatinina, određivanje koncentracije kreatinina u serumu nije precizna metoda određivanja funkcije bubrega jer često daje lažne normalne vrijednosti usprkos smanjenoj glomerularnoj filtraciji (5). U tu svrhu su razvijene različite metode za praćenje bubrežne funkcije kod starijih osoba, a najčešće se u kliničkoj praksi koristi procjena brzine glomerularne filtracije (eng. *estimated glomerular filtration rate-eGFR*) pomoću Cockcroft-Gaultova jednadžbe, formula prema prilagodbi prehrane u bubrežnim bolestima (eng. *Modification of Diet in Renal Disease - MDRD*) (6) i metoda temeljena na cistatinu i kreatininu (eng. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration Equation – CKD-EPI*) (10). Varfarin, litij i diuretici primjeri su lijekova kojima je zbog smanjene funkcije bubrega potrebno razmotriti smanjenje doze kod osoba starije životne dobi.

1.3. Farmakodinamičke promjene

Pojam farmakodinamike odnosi se na mehanizam djelovanja lijeka u organizmu tj. interakciju lijeka s receptorima na ciljnom mjestu. U starijih osoba zbog promjena na razini farmakodinamike koje uključuju različitu količinu receptora ili koncentraciju lijeka na veznom mjestu, promijenjen afinitet receptorskih mjesta za lijek, interakciju između lijeka i receptora te promjene učinkovitosti mehanizama homeostaze primjena uobičajene doze lijeka može imati jači ili slabiji učinak nego kod mlađih osoba (5). Primjer tome je pojačana osjetljivost benzodiazepinskih receptora koja može rezultirati produljenom sedacijom ili konfuzijom te receptora varfarina što može uzrokovati pojačano krvarenje. S druge strane može doći do smanjenog djelovanja β -agonista i antagonista uslijed smanjene osjetljivosti na β -adrenergičke receptora te posljedično smanjenog učinka lijeka. Posebnu pozornost treba posvetiti primjeni antikolinergičkih lijekova kod osoba starije životne dobi zbog povećane osjetljivosti i mogućih nuspojava središnjeg živčanog sustava poput konfuzije ili sedacije (6). Primjer lijekova kod kojih dolazi do promjena na razini farmakodinamike u osoba starije životne dobi u vidu pojačanog učinka nalazi se u tablici 1 (9).

Tablica 1. Lijekovi kod kojih dolazi do promjene farmakodinamike u osoba starijih od 65 godina

Lijek	Pojačani farmakodinamički učinak
Benzodiazepini	Sedacija, posturalna hipotenzija
Opioidi	Hipotenzija, analgezija
Varfarin	Antikoagulativni učinak
Diltiazem, verapamil	Akutni antihipertenzivni učinak
ACE inhibitori	Posturalna hipotenzija, antihipertenzivni učinak

1.4. Propisivanje lijekova kod osoba starije životne dobi

Nelson i sur. su 1992. godine definirali pojam heterogenosti kod osoba starije životne dobi kao interindividualne razlike u zdravlju, bolesti i invaliditetu koje se starenjem povećavaju (11). Propisivanje lijekova starijim osobama predstavlja jedan od najvažnijih koraka u njihovom liječenju i kvaliteti života. Pобољшanje funkcionalne sposobnosti, smanjenje ili uklanjanje simptoma bolesti kao i izlječenje iste glavni su ciljevi u propisivanju lijekova (12). Kompleksnost propisivanja raste zbog povećanog broja komorbiditeta te farmakokinetičkih i farmakodinamičkih promjena povezanih sa starenjem. Dodatno, problem predstavljaju i simptomi usko povezani s dobi poput smanjenja kognitivnih sposobnosti ili demencije prilikom kojih se često javlja nemogućnost samostalnog odlučivanja ili smanjena sposobnost uzimanja lijekova.

1.5. Neprikladno propisivanje lijekova osobama starije životne dobi

Potencijalno neprikladan lijek (PNL) predstavlja svaki lijek kod kojeg je rizik od nastanka nuspojava veći od potencijalne koristi, osobito kad istovremeno postoji terapijska alternativa jednake ili bolje učinkovitosti (13). Neprikladno propisivanje definira se kao neuspjeh u propisivanju potrebitih lijekova te se generalno može podijeliti na: propisivanje više lijekova nego što je potrebno (eng. *overprescribing*), pogrešno propisivanje potrebitog lijeka (eng. *misprescribing*) ili nepropisivanje klinički korisnog lijeka (eng. *undeprescribing*) (14). Neprikladno propisivanje lijekova povezano je s povećanim morbiditetom i mortalitetom, većim obimom korištenja zdravstvene zaštite čime se narušava kvaliteta života, posebice osoba starije životne dobi te povećanim rizikom nastanka nuspojava. Dodatni rizik od neželjenog djelovanja lijeka predstavlja česta politerapija kod osoba starije životne dobi nerijetko praćena međusobnom interakcijom lijekova ili interakcijom između lijeka i bolesti. Nekoliko studija navodi određene lijekove koje je potrebno izbjegavati kod starijih osoba, posebice ako su jednako učinkovite, a sigurnije alternative dostupne (13,15). S obzirom na porast udjela stanovništva

starije životne dobi te povećanu prevalenciju komorbiditeta i posljedičnu primjenu velikog broja lijekova, povećan je i rizik od propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova. Tokom godina, razvijeni su različiti kriteriji za identifikaciju PNL-ova.

1.6. Kriteriji za identifikaciju PNL-ova

Prepoznajući potrebu za optimizacijom terapije u pacijenata starije životne dobi te smanjenjem negativnih posljedica neprikladnog propisivanja lijekova razvijeni su različiti kriteriji za identifikaciju PNL-ova kod osoba starijih od 65 godina. Prepoznavanje PNL-ova može dovesti do smanjenja nepotrebnih troškova liječenja i potencijalnih nuspojava te na taj način pozitivno doprinijeti liječenju osoba starije životne dobi (15).

1.6.1. Beersovi kriteriji

Jedni od najčešće korištenih kriterija u identifikaciji PNL-ova su Beersovi kriteriji, prvi puta objavljeni 1991. godine u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (16). Razvijeni su od grupe eksperata iz područja gerijatrijske medicine, psihijatrije i farmakologije, a povod razvoju bio je nedostatak valjanih smjernica za detekciju neprikladne uporabe lijekova u domovima za starije osobe. Prvi kriteriji odnosili su se isključivo na neprikladnu primjenu lijekova u domovima, uključivali su korisnike starije od 65 godina te su obuhvaćali popis od 30 različitih potencijalno neprikladnih lijekova. Uz svaki lijek stajalo je izvješće koje je sugeriralo treba li lijek potpuno izbjegavati, koristiti kroz kraći period ili primijeniti ovisno o dozi, učestalosti doziranja ili eventualno pridruženoj bolesti pacijenta. Tijekom godina kriteriji su pet puta nadograđivani s ciljem bolje primjenjivosti odnosno uvrštavanja novih lijekova ili isključivanja onih koji više nisu u kliničkoj primjeni. Glavne promjene iz 1997. godine činile su uključivanje svih osoba starijih od 65 godina, bez obzira na njihovo mjesto boravka te podjela neprikladnih lijekova u dvije skupine: ovisne o dijagnozi/stanju i neovisne o dijagnozi/stanju (17).

Lijekovi koje je potrebno primjenjivati s oprezom dodani su kao treća skupina 2012. godine (18), a znatnije promjene doživjeli su 2015. godine kada su integrirane dvije dodatne skupine: potencijalno neprikladne lijek-lijek interakcije i lijekovi koje je potrebno izbjegavati ili im ovisno o bubrežnoj funkciji prilagoditi dozu (19). Zadnja verzija Beersovih kriterija, korištena u ovoj studiji, ažurirana je 2019. godine od strane Američkog gerijatrijskog društva (*American Geriatrics Society-AGS*) (20). Neke od uočljivih novih smjernica su uključivanje rivaroksabana u tablicu lijekova koje je potrebno koristiti s oprezom zbog povećanog rizika od krvarenja iz GI sustava kod dugotrajne primjene u usporedbi s varfarinom i drugim oralnim antikoagulantima te izbjegavanje istodobne primjene varfarina s ciprofloksacinom, makrolidnim antibioticima (osim azitromicina) i sulfametoksazol-trimetoprimom, također zbog povećanog rizika od krvarenja.

PNL-ovi su podijeljeni u sljedeće skupine:

- lijekovi neovisni o dijagnozi/stanju
- lijekovi ovisni o dijagnozi/stanju
- lijekovi koje je potrebno primjenjivati s oprezom
- lijekovi koje treba potpuno izbjegavati ili im prilagoditi dozu ovisno o funkciji bubrega
- potencijalne klinički značajne lijek-lijek interakcije koje je potrebno izbjegavati.

Beersovi kriteriji vrlo su često na meti kritika zbog velikog broja lijekova prisutnih samo u SAD-u te nemogućnosti primjene na europskom tržištu lijekova. Primjerice, od prve tri skupine lijekova (antihistaminici prve generacije, antiparkinsonici i antispazmodici) u kategoriji lijekova neovisnih o dijagnozi/stanju, u Hrvatskoj je registrirano svega 4 od ukupno 25 navedenih lijekova. Od ta 4, samo 2 su u kontinuiranom prometu u RH.

1.6.2. STOPP kriteriji

Nedostaci dotad objavljenih Beersovih i IPET (eng. *Improved Prescribing in the Elderly Tool*) kriterija, poput nedostatne povezanosti PNL-ova s neželjenim štetnim događajima te činjenice da isti nedovoljno adresiraju lijekove dostupne na europskom tržištu, doveli su do razvoja trećeg probirnog alata za identifikaciju neprikladnog propisivanja, STOPP kriterija (eng. *Screening Tool of Older People's Prescriptions*) (15,21). Objavljeni su 2008. godine od strane irskih znanstvenika (*O'Mahony, Gallagher*) te su povezani s godinu dana ranije objavljenim START kriterijima (eng. *Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) čiji je cilj bio ukazati liječnicima na pravilno propisivanje lijekova. Unaprijeđeni su 2014. godine nakon sustavnog pregleda literature i dva kruga Delphi metode u kojoj je sudjelovalo 19 stručnjaka gerijatrijske farmakologije iz 13 europskih zemalja (STOPP/START version 2) (22).

Ukupno sadrže 114 kriterija – 80 STOPP i 34 START te su PNL-ovi podijeljeni u sljedeće kategorije:

- lijekovi s djelovanjem na određeni organski sustav (kardiovaskularni sustav, antitrombotici/antikoagulansi, središnji živčani sustav i psihotropne tvari, mokraćni sustav (prilagodba doze kod smanjene bubrežne funkcije), gastrointestinalni, respiratorni, mišićno-koštani, urogenitalni i endokrini sustav)
- lijekovi koji predvidivo povećavaju rizik od padova
- analgetici
- antimuskarinski/antikolinergički lijekovi
- implicitna pravila za lijekove koji su propisani bez određene indikacije ili preporučenog trajanja te dupliciranje terapije (posebna kategorija) (22).

Za razliku od prve skupine Beersovih kriterija i niže spomenute EU(7)-PIM liste, primjena STOPP kriterija zahtijeva dostupnost informacija o laboratorijskim nalazima i drugim kliničkim informacijama pacijenta te su ti kriteriji posebno dizajnirani za identifikaciju PNL-ova u kliničkoj praksi.

Iako razvijeni u Europi, njihova je prednost uključivanje i američkih lijekova te mogućnost korištenja diljem cijelog svijeta, organiziranost lijekova prema organskim sustavima uz kratka objašnjenja u kojima se točno navodi zašto je svaki lijek potencijalno neprikladan. Kao i kod Beersovih kriterija, jedna od glavnih mana je nedostatak preporuka o sigurnijim alternativama lijekova koji su označeni ako PNL-ovi.

1.6.3. EU(7)-PIM lista

Iako su STOPP/START kriteriji usmjereni na europsko tržište, ne pokrivaju tržište lijekova nekoliko europskih zemalja. Stoga je 2015. objavljen najnoviji kriterij za detekciju PNL-ova, EU(7)-PIM lista (23) koja se temelji na njemačkoj PRISCUS listi te ostalim listama PNL-ova iz SAD-a, Kanade i Francuske. Primarni cilj EU(7)-PIM liste bio je razvoj kriterija primjenjivih na sedam europskih zemalja koji bi se kasnije mogli koristiti u kliničkoj praksi i u ostalim europskim zemljama. Razvojni proces sastojao se od dvije faze Delphi procesa te su u konačnici kao PNL-ovi navedene 282 kemijske supstance iz 34 terapijske skupine. Osim navedenih PNL-ova, EU(7)-PIM lista sadrži i druge komponente: glavni razlog navođenja PNL-a (najčešće njegovu nuspojavu), preporuku za prilagodbu doze i prikladniju terapijsku alternativu, što predstavlja prednost u usporedbi s Beersovim i STOPP kriterijima.

Kao što je ranije navedeno, EU(7)-PIM lista proizašla je iz nekoliko europskih nacionalnih studija te je uključivala PNL-ove dostupne samo u tim zemljama. Slijedom navedenog, primjenjivost EU(7)-PIM liste internacionalno je ograničena.

Budući da svaki od kriterija ima određene prednosti i nedostatke, njihovom usporedbom može se dobiti uvid u veći broj PNL-ova, usporediti ih te utvrditi kojim se kriterijem može definirati najviše PNL-ova s obzirom na tržište lijekova u RH, odnosno koji bi kriterij bio najprimjenjiviji za hrvatsko tržište lijekova.

1.7. Pregled dosadašnjih istraživanja

Tijekom godina razvijeni su različiti protokoli za identifikaciju potencijalno neprikladnog propisivanja koji definiraju lijekove koje valja izbjegavati u starijoj životnoj dobi omogućujući pritom najsveobuhvatniju analizu kakvoće propisivanja. Brojne studije provedene u Europi i SAD-u koristile su kriterije za određivanje PNL-ova u svrhu analize kvalitete propisivanja lijekova te su potvrdile visoku prevalenciju PNL-ova (24,25). Na uzorku od 597 hospitaliziranih pacijenata provedena je prospektivna opservacijska studija koja je za cilj imala odrediti udio PNL-ova pomoću Beersovih kriterija kao i povezanost neprikladnog propisivanja s neželjenim štetnim događajima (24). Rezultati istraživanja su pokazali da je 32% pacijenata primjenjivalo barem jedan PNL od kojih je gotovo pola imalo nuspojavu zbog primjene PNL-a. Slični rezultati dobiveni su jednogodišnjim presječnim retrospektivnim istraživanjem provedenim u kliničkoj bolnici Xiangya Hospital, Central South University na 1874 ambulantnih pacijenata u kojem je udio PNL-ova, određen Beersovim kriterijima, iznosio 35%, pri čemu je najučestaliji PNL bio alprazolam (25). Nešto je viši udio potencijalno neprikladnog propisivanja pronađen trogodišnjim longitudinalnim retrospektivnim istraživanjem, provedenim na 38229 pacijenata u ambulantama obiteljske medicine, koje je u definiranju PNL-ova koristilo STOPP kriterije. Naime, identificirana stopa PNL-ova iznosila je od 45,3% (2012.) do 51,0% (2015.) te su najpropisivaniji PNL-ovi bili inhibitori protonske pumpe (26,9%) i benzodiazepini (19,1%) (26). Wauters i sur. su testirajući EU(7)-PIM listu pokazali da postotak pacijenata s najmanje jednim PNL-om iznosi 72,8%, s lorazepamom (10,7%) kao najčešće propisivanim PNL-om i inhibitorima protonske pumpe (17,3%) kao najčešće propisivanom skupinom PNL-ova (27). Nadalje, u jednogodišnjoj retrospektivnoj studiji koja je uključivala 431625 pacijenata, korisnika obveznog zdravstvenog osiguranja u Litvi, Grina i sur. su pronašli da je udio pacijenata s najmanje jednim PNL-om prema Beersovim kriterijima 25,9%, a prema EU(7)-PIM listi 57,2%, dok je najučestaliji PNL prema oba kriterija bio lorazepam (28). Dodatno, u prospektivnom istraživanju provedenom u KBC Dubrava na uzorku od 276 pacijenata uspoređivan je udio potencijalno neprikladnog propisivanja korištenjem

STOPP kriterija, EU(7)-PIM liste i hrvatskog sveobuhvatnog protokola te je pronađeno da su STOPP kriteriji identificirali značajno više PNL-ova (69%) u odnosu na ostale dvije vrste kriterija (66,7% EU(7)-PIM lista; 37% hrvatski sveobuhvatni protokol). Najučestaliji PNL-ovis također su bili benzodiazepini (EU(7)-PIM:18,1%, STOPP:16,8%, sveobuhvatni protokol:33,6%), praćeni inhibitorima protonske pumpe i tramadolom (29). Analizom terapije bolničkih pacijenata pomoću Beersovih, STOPP i Chinese kriterija pronađen je visok udio potencijalno neprikladnog propisivanja u Beijing Chao-Yang bolnici. Postotak pacijenata s najmanje jednim PNL-om prema Beersovim kriterijima iznosio je 58.1%, prema STOPP kriterijima 44% dok je prema Chinese kriterijima iznosio 80,2% (30). U većini studija vidljivo je da su inhibitori protonske pumpe (26,27,29,30) i benzodiazepini jedni od najučestalije propisivanih PNL-ova (25-29).

1.8. Primjenjivost kriterija za otkrivanje potencijalno neprikladnih lijekova i njihov značaj u kliničkoj praksi

Politerapija koju definiramo kao istovremeno korištenje 4 ili više lijekova te visoko rizično propisivanje lijekova vrlo su česta pojava kod osoba starije životne dobi. Jedan od načina postizanja odgovarajućih kliničkih ishoda uključuje i redukciju korištenja PNL-ova. U tu svrhu razvijeni su različiti kriteriji među kojima su eksplicitni protokoli za identifikaciju potencijalno neprikladnih lijekova korišteni u ovom radu: Beersovi kriteriji, STOPP kriteriji i EU(7)-PIM lista. Navedeni protokoli u širokoj su primjeni diljem svijetu, međutim još uvijek je dvojbena njihova primjenjivost i značajnost u kliničkoj praksi. Istraživanje hrvatskih autorica iz 2014. analiziralo je povezanost primjene PNL-ova s posljedičnim prijemima u bolnicu koristeći Beersove kriterije i sveobuhvatni protokol (eng. *comprehensive protocol*) (31). Utvrđeno je da su nuspojave PNL-ova identificirane pomoću Beersovih kriterija u 54% slučajeva bile uzrok hospitalizacije pacijenata. Longitudinalna studija iz 2020. provedena na 671 ispitaniku ispitala je povezanost potencijalno neprikladnog propisivanja i povećanog rizika hospitalizacija i smrtnosti. STOPP kriteriji korišteni su u identifikaciji PNL-ova te su ispitanici praćeni u razdoblju od tri godine. U slučajevima kada je bio propisan jedan ili više PNL-ova

utvrđena je povezanost s povećanim rizikom hospitalizacija i smrtnosti (32). Hamilton i sur. uspoređivali su PNL-ove identificirane pomoću Beersovih i STOPP kriterija i njihovu povezanost s hospitalizacijama te su ustvrdili da PNL-ovi identificirani pomoću STOPP kriterija mogu značajnije doprinijeti smanjenju hospitalizacija od Beersovih kriterija (33). Valja napomenuti da je ova studija rađena 2011. te je korištena verzija Beersovih kriterija iz 2003., koja je kasnije doživjela značajna proširenja i promjene (u ovom radu korištena verzija 2019.). Istraživanje iz 2019. proučavalo je povezanost krhkosti osoba starije životne dobi s PNL-ovima identificiranim pomoću Beersovih kriterija (verzija 2015.) i EU(7)-PIM liste (34). Rezultati su pokazali statistički značajnu povezanost PNL-ova otkrivenih pomoću Beersovih kriterija, iz kategorije „lijekovi koje je potrebno izbjegavati kod pacijenata koji boluju od demencije ili kognitivnog poremećaja“ i krhkosti dok kod PNL-ova identificiranih pomoću EU(7)-PIM nije pronađena spomenuta korelacija. Iz svega navedenog možemo zaključiti da su studije provedene tijekom godina i u različitim zemljama dale oprečne rezultate. Kriteriji se stalno unaprjeđuju uvrštavajući nove lijekove i isključujući stare te uvodeći nove uvjete za identifikaciju PNL-ova što se dobro može vidjeti iz najnovije verzije Beersovih kriterija (20). Iako su rezultati različitih studija povezanosti PNL-ova s ishodima (hospitalizacija, staračka nemoć) pokazali nehomogenost u prevladavanju određenog kriterija, u većini slučajevima klinička značajnost je bila utvrđena. Stoga, iz navedenog proizlazi da protokoli mogu pomoći u kliničkoj praksi u smjeru smanjenja negativnih ishoda, no da je i nedvojbena potreba za individualnim pristupom svakom pacijentu ponaosob.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj istraživanja bio je odrediti učestalost PNL-ova kod osoba starije životne dobi pomoću Beersovih kriterija, STOPP kriterija i EU(7)-PIM liste. Sekundarni cilj istraživanja bio je usporediti utvrđenu učestalost PNL-ova primjenom svakog od navedenih kriterija.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje temeljeno na medicinskoj dokumentaciji 100 ispitanika u dobi od 65 i više godina starosti koji su u razdoblju od siječnja 2018. do veljače 2020. godine pristupili Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb-Centar (DZZC). Uvidom u medicinsku dokumentaciju (povijest bolesti, laboratorijski podaci, medikacijska povijest), prikupljeni su sociodemografski podaci (dob, spol, životne navike), antropometrijski podaci (visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase), podaci o bolestima (broj i vrsta komorbiditeta, povijest bolesti), medikacijska povijest (receptni, bezreceptni i biljni lijekovi, dodaci prehrani), nuspojave i alergije. Uključujući kriteriji za sudjelovanje u istraživanju bili su životna dob od 65 i više godina, primjena najmanje jednog lijeka namijenjenog liječenju kroničnih bolesti i odobrenje Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Zagreb-Centar te Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

3.2. Protokol

Potencijalno neprikladni lijekovi određeni su pomoću validiranih kriterija: Beersovih kriterija, STOPP kriterija i EU(7)-PIM liste. Nakon identifikacije i procjene učestalosti PNL-ova pomoću sva tri instrumenta, navedeni instrumenti međusobno su uspoređeni.

3.3. Kriteriji za identifikaciju PNL-ova

Beersovi kriteriji

Potencijalno neprikladni lijekovi su podijeljeni u sljedeće kategorije: lijekovi neovisni o dijagnozi/stanju, lijekovi ovisni o dijagnozi/stanju, lijekovi koje je potrebno primjenjivati s oprezom, lijekovi kod kojih je potrebno prilagoditi dozu ili potpuno izbjegavati ovisno o bubrežnoj funkciji te klinički značajne lijek-lijek interakcije (20).

STOPP kriteriji

Podjela PNL-ova temelji se na sljedećim kriterijima: lijekovi svrstani prema organskom sustavu na koji djeluju (kardiovaskularni sustav, antitrombotici/antikoagulansi, središnji živčani sustav i psihotropne tvari, mokraćni sustav (prilagodba doze kod smanjene bubrežne funkcije), gastrointestinalni, respiratorni, mišićno-koštani, urogenitalni i endokrini sustav), lijekovi koji predvidivo povećavaju rizik od padova, analgetici, antimuskarinski/antikolinergički lijekovi. Posebnu kategoriju čine implicitna pravila za lijekove koji su propisani bez određene indikacije ili preporučenog trajanja te dupliciranje terapije (22).

EU(7)-PIM lista

Potencijalno neprikladni lijekovi su podijeljeni u dvije kategorije: neovisni o dijagnozi (kategorija A) i ovisni o dijagnozi i/ili određenom komorbiditetu (kategorija B). EU(7)-PIM lista sadrži podatke vezane uz prilagodbu doze ili terapijsku alternativu (23).

3.4. Statistička obrada i analiza podataka

Za provođenje svih statističkih analiza korišten je statistički programa SPSS, verzije 25.0 (SPSS Inc, Chicago, SAD). U opisu sociodemografskih karakteristika ispitanika korištene su metode standardne deskriptivne statistike. Numerički parametri prikazani su kao srednja vrijednost, standardno odstupanje, medijan i interkvartilni raspon. Kategorički podaci prikazani su kao udio i postotak. Razdioba podataka u odnosu na normalnu razdiobu analizirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom koji je pokazao odstupanja od normalne distribucije ($P < 0,05$), međutim iz histogramskog prikaza bilo je vidljivo da navedeno odstupanje nije značajno. U skladu s tim, usporedno su napravljena parametrijska i neparametrijska statistička analiza čiji su rezultati ukazali na istovjetnost. Iz navedenog razloga, odlučili smo u analizi rezultata koristiti parametrijske testove, koji imaju veću snagu od neparametrijskih (35) te je broj otkrivenih PNL-ova po pacijentu uspoređen između triju protokola pomoću analize varijance ponovljenih mjerenja (ANOVA). Fisher's LSD post-hoc testovi korišteni su za utvrđivanje razlike između svakog para protokola. Rezultati su okarakterizirani kao statistički značajni ukoliko je $P < 0,05$.

4. REZULTATI

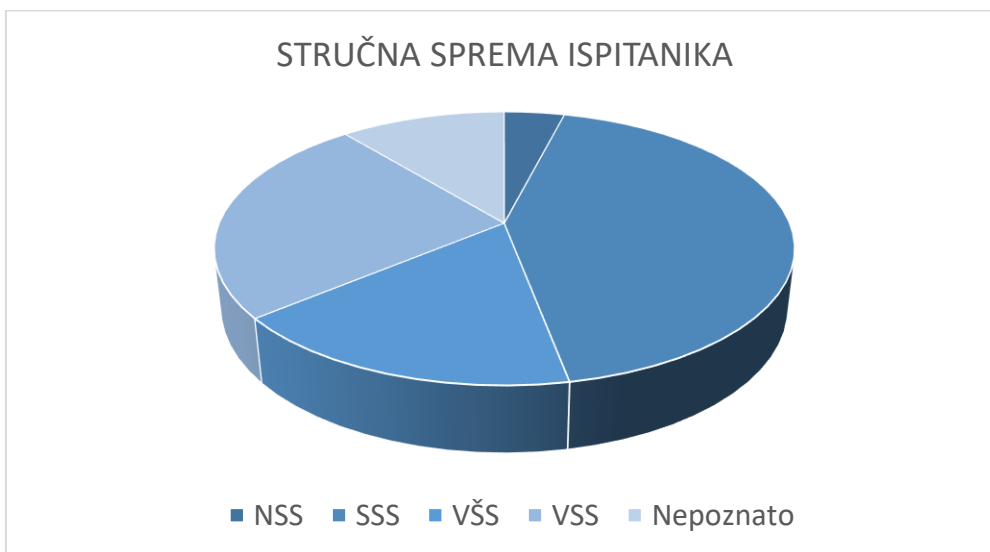
4.1. Sociodemografski podaci

Istraživanje je obuhvaćalo 100 ispitanika od kojih je 34 osoba bilo muškog i 66 osoba ženskog spola. Raspon dobi iznosio je od 65-88 godina s medijanom 74. Sociodemografski podaci o ispitanicima prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Sociodemografske karakteristike ispitanika

		N
SPOL	Muški	34
	Ženski	66
DOB	Medijan (raspon)	74 (65-88)
	65-70	34
	71-75	34
	76-80	19
	80-85	9
	85+	4
STUPANJ OBRAZOVANJA	NSS	4
	SSS	43
	VŠS	17
	VSS	25
	Missing dana	11

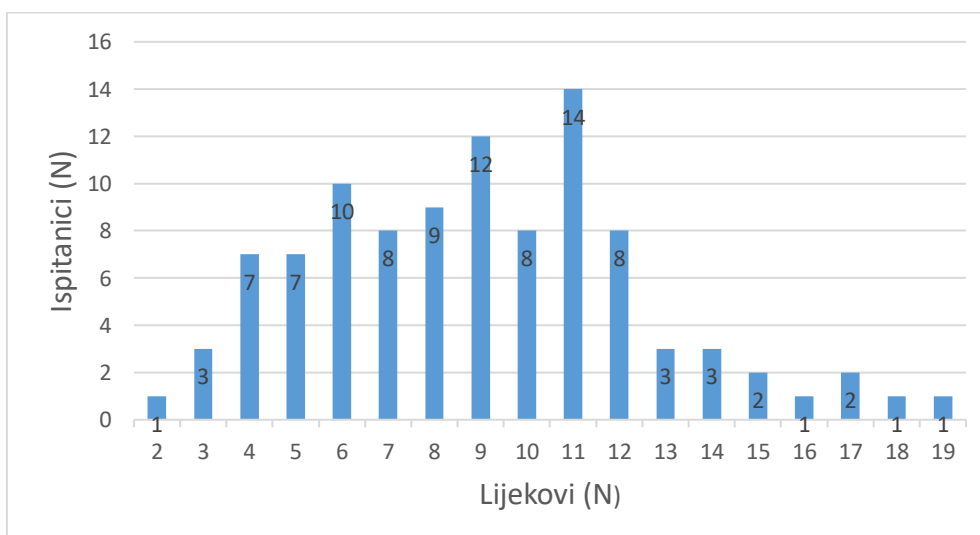
Najveći postotak ispitanika bio je srednje stručne spreme (43%), zatim visoke (25%) i više stručne spreme (17%) dok je najmanji postotak bio niže stručne spreme (4%) (slika 1).



Slika 1. Stručna sprema ispitanika

4.2. Propisani lijekovi i dijagnoze

Medijan lijekova koje su ispitanici koristili je iznosio 11 (raspon 2-19). Slika 2. prikazuje raspodjelu ispitanika prema broju korištenih lijekova. Politerapija je zabilježena u 96% ispitanika.



Slika 2. Broj korištenih lijekova po ispitaniku

Ukupan broj korištenih lijekova iznosio je 898. Raspodijeljeni su u skupine sukladno „Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji (ATK) lijekova prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji. Najčešće korišteni lijekovi bili su iz skupine C, lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje, potom skupine A, lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari te skupine N, lijekovi s djelovanjem na živčani sustav. Raspodjela svih propisanih lijekova prema ATK klasifikaciji prikazana je u tablici 3.

Tablica 3. Raspodjela propisanih lijekova prema ATK klasifikaciji

ATK		N (%)
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	166 (18,5)
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	73 (8,1)
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	373 (41,5)
D	Lijekovi s djelovanjem na kožu	4 (0,4)
G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	23 (2,6)
H	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem	18 (2,0)
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	3 (0,3)
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	3 (0,3)
M	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	40 (4,5)
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	144 (16,0)
R	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	35 (3,9)
S	Lijekovi s djelovanjem na osjetila	15 (1,7)
V	Različito	1 (0,1)

Najčešće korišteni lijekovi iz skupine C bili su blokatori β -adrenergičkih receptora te lijekovi s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav. Od lijekova s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari najzastupljeniji su bili pripravci za liječenje šećerne bolesti te inhibitori protonske pumpe dok su

najčešće propisivani lijekovi s djelovanjem na živčani sustav bili benzodiazepini (diazepam, oksazepam, alprazolam, bromazepam, lorazepam i klonazepam) (tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela propisanih lijekova u farmakološko-terapijske podgrupe te glavne terapijske grupe iz najzastupljenijih glavnih ATK skupina (C, A i N)

ATK		N
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	373
C07	Blokatori β -adrenergičkih receptora	75
C09	Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	73
C10	Lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi	62
C03	Diuretici	49
C01	Pripravci s učinkom na srce	45
C02	Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak	36
C08	Inhibitori kalcija	33
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	166
A10	Pripravci za liječenje šećerne bolesti	59
A02	Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku	47
A11	Vitamini	34
A12	Nadomjesci minerala	16
A06	Laksativi	5
A03	Spazmolitici i antikolinergici	3
A05	Lijekovi s djelovanjem na žuč i jetreno tkivo	1
A07	Lijekovi za suzbijanje proljeva, lijekovi za liječenje upalnih stanja probavnog sustava i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem u probavnom sustavu	1
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	144
N05	Psiholeptici	73
N02	Analgetici	34

N06	Psihoanaleptici	23
N03	Lijekovi za liječenje epilepsije	5
N04	Lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti	5

Ukupan broj dijagnoza svih ispitanika iznosio je 558. Medijan dijagnoza iznosio je 5 (1-15), od kojih su najčešće dijagnoze bile vezane uz bolesti krvožilnog sustava, endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti, bolesti genitalno-urinarnog sustava te mentalne poremećaje i poremećaje ponašanja. Tablica 5. prikazuje najčešće dijagnoze prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema Svjetske zdravstvene organizacije (MKB).

Tablica 5. Najčešće dijagnoze prema MKB-u

Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava I00-I99		N
I10	Esencijalna (primarna) hipertenzija	88
I48	Fibrilacija atrijska	19
I50	Insuficijencija srca	11
Endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti E00-E90		
E11	Dijabetes melitus neovisan o inzulinu	28
E78	Hiperlipidemija	24
Bolesti genitalno-urinarnog sustava N00-N99		
N40	Hiperplazija prostate	16
N18	Kronično bubrežno zatajenje	12
Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja F00-F99		
F41	Anksiozni poremećaj	14

4.3. Potencijalno neprikladni lijekovi

Potencijalno neprikladni lijekovi određeni pomoću Beersovih kriterija, STOPP kriterija i EU(7)-PIM liste iznosili su redom 19,49% (175/898), 20,49% (184/898) i 24,27% (218/898). Korelacijom je utvrđeno da su ispitanici koji koriste veći broj lijekova imali i više PNL-ova (Beersovi kriteriji, $P < 0,001$, STOPP kriteriji, $P < 0,001$, EU(7)-PIM lista, $P < 0,001$).

Beersovim i STOPP kriterijima pronađeni su vrlo slični rezultati. Prema Beersovim kriterijima kod 83 pacijenata utvrđeno je 175 PNL-ova, dok su STOPP kriteriji brojili 184 PNL-ova kod 85 ispitanika. EU(7)-PIM listom pronađen je 218 PNL kod 91 ispitanika. Sveukupno, prema Beersovim kriterijima kod 32% ispitanika utvrđen je jedan PNL, dva PNL-a imalo je 25% ispitanika dok je tri PNL-a imalo 15% ispitanika. Četiri ili više PNL-ova utvrđeno je kod 11% ispitanika. STOPP kriteriji utvrdili su jedan PNL kod 29%, dva PNL također kod 29%, tri PNL-a kod 15% te četiri ili više PNL-ova kod 12% ispitanika. Konačno, EU(7)-PIM lista utvrdila je jedan PNL u 26%, dva PNL-a u 29%, tri PNL-a u 21% te četiri ili više PNL-ova u 15% ispitanika (tablica 6).

Uzevši u obzir sve korištene protokole, 96% ispitanika imalo je propisan barem jedan PNL.

Tablica 6. Broj ispitanika koji su u terapiji imali propisan PNL

PNL (N)	Beersovi kriteriji	STOPP kriteriji	EU(7)-PIM lista
0	17	15	9
1	32	29	26
2	25	29	29
3	15	15	21
4 ili više	11	12	15

Uzevši u obzir sva tri protokola, najčešći PNL-ovi su bili benzodiazepini, a potom inhibitori protonске pumpe te tramadol (tablica 7).

Tablica 7. Tri najčešća lijeka/skupine lijekova identificirani kao PNL uzevši u obzir sva tri kriterija

	Beersovi kriteriji	STOPP kriteriji	EU(7)-PIM lista
Benzodiazepini	62	69	55
IPP	41	28	28
Tramadol (sam ili u kombinaciji)	16	13	16

Jednosmjernom ANOVOM provedena je usporedba rezultata triju protokola te je Fisher's LSD post hoc test pokazao statistički značajnu razliku između Beersovih kriterija i EU(7)-PIM liste ($P < 0,05$); broj PNL-ova određen pomoću EU(7)-PIM liste bio je statistički veći.

4.3.1. Beersovi kriteriji

Beersovi kriteriji identificirali su ukupno 175 PNL-ova kod 83 ispitanika. U prvoj kategoriji PNL-ova neovisnih o dijagnozi ili stanju otkrivena su 131 PNL-a. Najveći postotak činili su benzodiazepini (47,3%), potom inhibitori protonske pumpe (IPP) (31,3%) te NSAR-i (10,7%). U tablici 8. prikazani su svi određeni PNL-ovi neovisni o dijagnozi ili stanju poredani prema organskom sustavu na koji djeluju te lijekovi protiv bolova.

Tablica 8. Beersovi kriteriji – PNL-ovi neovisni o dijagnozi/stanju

PNL	PNL (N)	PNL (N) - prema preporuci o potpunom izbjegavanju ili prilagodbi doze
Kardiovaskularni sustav		
Doksazosin	2	2
Amiodaron	3	0
Središnji živčani sustav		
Paroksetin	1	1
Kvetiapin	2	2
Benzodiazepini	62	62
Zolpidem	5	5
Endokrini sustav		
Glimepirid	1	1
Gastrointestinalni sustav		
IPP	41	26
Lijekovi protiv bolova		
NSAR	14	13

Najčešće propisivani benzodiazepin bio je diazepam kojeg su slijedili oksazepam i alprazolam. Pantoprazol je bio uvjerljivo najčešći PNL od IPP-ova, dok je ketoprofen bio najčešći NSAR (tablica 9).

Tablica 9. Beersovi kriteriji – benzodiazepini, IPP i NSAR kao PNL-ovi

Benzodiazepini	N
Diazepam	32
Oksazepam	13
Alprazolam	10
Lorazepam	4
Klonazepam	3
Inhibitori protonske pumpe	
Pantoprazol	37
Esomeprazol	2
Lansoprazol	1
Rabeprazol	1
NSAR	
Ketoprofen	6
Ibuprofen	4
Piroksikam	2
Naproksen	1
Diklofenak	1

Drugu kategoriju Beersovih kriterija činili su PNL-ovi ovisni o dijagnozi ili stanju. Verapamil i ibuprofen definirani su kao PNL-ovi kod zatajenja srca, dok su benzodiazepini i antipsihotici utvrđeni kao PNL-ovi kod ispitanika s dijagnosticiranom demencijom. Solifenacin je zbog svojih antikolinergičkih svojstava identificiran kao PNL kod muškaraca koji boluju od benigne hiperplazije prostate (tablica 10).

Tablica 10. Beersovi kriteriji – PNL-ovi ovisni o dijagnozi/stanju

PNL	PNL (N)	PNL (N) - prema preporuci o potpunom izbjegavanju ili prilagodbi doze
Kardiovaskularni sustav		
Zatajenje srca		
Verapamil	1	1
Ibuprofen	1	1
Središnji živčani sustav		
Demencija ili kognitivni poremećaj		
Benzodiazepini	2	2
Antipsihotici	1	1
Mokraćni sustav		
Benigna hiperplazija prostate		
Antikolinergici – solifenacin	4	4

Lijekovi koje je potrebno koristiti s oprezom činili su treću kategoriju PNL-ova. Najčešće utvrđeni PNL-ovi bili su opioidni analgetik tramadol, propisan kod 16 ispitanika te ASK korištena kao mjera primarne prevencije kardiovaskularnih bolesti, propisana kod 13 ispitanika. Detaljni popis PNL-ova koje je potrebno koristiti s oprezom prikazan je u tablici 11.

Tablica 11. Beersovi kriteriji – PNL-ovi koje je potrebno koristiti s oprezom

PNL	N	PNL (N) - prema preporuci o potpunom izbjegavanju ili prilagodbi doze
ASK	13	7
Dabigatran	4	2
Rivaroksaban	5	2
<u>Antipsihotici</u> – kvetiapin	2	0
Mirtazapin	4	0
<u>SSRI</u>		0
Escitalopram	2	
Sertralin	3	
<u>Triciklički antidepresivi</u> – maprotilin	1	0
Tramadol	16	0

U skupini lijekova koje treba potpuno izbjegavati ili im prilagoditi dozu ovisno o funkciji bubrega te kod lijekova s jakim antikolinergičkim svojstvima nije identificiran niti jedan PNL.

Posebnu kategoriju u Beersovim kriterijima čine potencijalno klinički značajne lijek-lijek interakcije koje je potrebno izbjegavati te ju u najvećoj mjeri bila zastupljena interakcija opioidnog analgetika tramadola i benzodiazepina koja je činila 58,8% svih identificiranih interakcija (tablica 12).

Tablica 12. Beersovi kriteriji - potencijalno klinički značajne lijek-lijek interakcije

PNL	PNL (N)	PNL (N) - prema preporuci o potpunom izbjegavanju ili prilagodbi doze
Opioidi – benzodiazepini	10	10
Opioidi - gabapentin/pregabalin	1	1
Kombinacija 3 ili više antidepresiva, antipsihotika, benzodiazepina ili opioida	3	3
Varfarin+NSAR	3	1

4.3.2. STOPP kriteriji

Prema STOPP kriterijima kod 85 ispitanika utvrđeno je 184 PNL-ova. U prvoj kategoriji PNL-ova, lijekovi koji su propisani bez određene indikacije, otkrivena su 23 PNL-a među kojima su najčešće korišteni ASK, benzodiazepini, pantoprazol i izosorbid dinitrat. Inhibitori protonske pumpe najvećim su dijelom činili lijekove korištene dulje od preporučenog trajanja dok je duplikacija terapije pretežito bila istovremeno korištenje dva benzodiazepina. Podjela PNL-ova prema organskim sustavima otkrila je diuretike indapamid i hidroklorotiazid kod ispitanika koji u anamnezi imaju giht kao najčešće PNL-ove s djelovanjem na kardiovaskularni sustav, dok su ASK i varfarin bili najzastupljeniji u skupini antitrombotika/antikoagulansa gdje su korišteni istovremeno s NSAR-om ili kod ispitanika s nereguliranom hipertenzijom. Najzastupljeniji lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav bili su benzodiazepini koji korišteni dulje od 4 tjedna mogu uzrokovati produljenu sedaciju ili konfuziju, ujedno i najčešći PNL-ovi prema STOPP kriterijima. Nesteroidni protuupalni antireumatici piroksikam, ketoprofen i celekoksib identificirani kao PNL-ovi zbog svog potencijalno štetnog učinka na bubrežnu funkciju u starijih s vrijednosti eGFR manjom od 50 mL/min/1.73 m². Dva ispitanika s ulkusom u povijesti bolesti imala su propisan IPP u maksimalnoj dozi dulje od 8 tjedana, dok su troje ispitanika s

glaukomom u terapiji imali antikolinergik. Ibuprofen je bio najkorišteniji PNL za osteoartritis u slučajevima kada paracetamol nije započet kao inicijalna terapija analgezije, dok je tropsij klorid jedini identificiran PNL s djelovanjem na mokraćni sustav koji svojim antikolinergičnim svojstvima može dovesti do retencije urina kod kronične hiperplazije prostate. U slučaju endokrinog sustava, glimepirid i bisoprolol korišteni su kod ispitanika s povećanim rizikom ili već poznatim epizodama hipoglikemije. Ukupno 69 benzodiazepina s postotkom većim od 90% identificirani su kao lijekovi koji predvidivo povećavaju rizik od padova zbog mogućeg sedativnog učinka, dok je tramadol bio najčešći PNL kod pacijenata koji istovremeno ne koriste laksativ. Prikaz svih identificiranih PNL-ova pomoću STOPP kriterija prikazan je u tablici 13.

Tablica 13. PNL prema STOPP kriterijima

PNL	PNL (N)
A – Indikacija lijeka	
A1 – Lijekovi propisani bez određene indikacije	
Benzodiazepini	5
ASK	6
Izosorbid dinitrat	5
Pantoprazol	4
Amiodaron	1
Loratadin	1
Atorvastatin	1
Ukupno	23
A2 – Lijekovi propisani dulje od preporučenog trajanja	
Inhibitori protonske pumpe	28
Amiodaron	1
Klopidogrel	1

Loratadin	1
Propafenon	1
Ukupno	32
A3 – Dupliciranje terapije	
ISMN/ISDN -1	
Furosemid/torasemid – 1	2
Piroksikam/ketoprofen -1	1
Diazepam/oksazepam -1	
Diazepam/alprazolam/lorazepam -2	
Diazepam/alprazolam -1	
Diazepam/bromazepam -1	8
Alprazolam/lorazepam -1	
Oksazepam/alprazolam -1	
Oksazepam/bromazepam – 1	
Ukupno	11
B - Kardiovaskularni sustav	
Indapamid	4
Hidrokloritiazid	4
Moksonidin	3
Ostali (verapamil, perindopril, ramipril, metildigoksin, β -blokator, amiodaron – svi po 1)	6
Ukupno	17

C - Antitrombotici/antikoagulansi	
ASK	4
Varfarin	4
Dabigatran	2
Ukupno	10
D - SŽS i psihotropne tvari	
Benzodiazepini	63
Ostali (donepezil-2, solifenacin-1)	3
Ukupno	66
E - Mokraćni sustav	
Piroksikam	2
Ketoprofen	2
Celekoksib	1
Ukupno	5
F - Gastrointestinalni sustav	
IPP	2
Ukupno	2
G - Respiratorni sustav	
Umeklidinij	1
Ipratropij	1
Indikaterol/glikopironij	1
Ukupno	3
H - Mišićno-koštani sustav	
<u>NSAR</u>	
Ibuprofen	4
Ketoprofen	2

Piroksikam	2
Diklofenak	1
Celekoksib	1
Ukupno	10
I - Urogenitalni sustav	
Trospij	1
Ukupno	1
J - Endokrini sustav	
Glimepirid	1
Bisoprolol	1
Ukupno	2
K - Lijekovi koji predvidivo povećavaju rizik od padova	
Benzodiazepini	69
Zolpidem	5
Amlodipin	1
Ukupno	75
L – Analgetici	
Tramadol	15
Fentanil	1
Ukupno	16
Antimuskarinici/antikolinergici	
Dva ili više lijeka s antimuskarinskim/antikolinergičkim svojstvima	0

4.3.3. EU(7)-PIM lista

Uspoređujući sva tri protokola, EU(7)-PIM listom identificiran je najveći broj PNL-ova, 218 kod 91 ispitanika. Kao i kod preostalih protokola, najpropisivaniji PNL-ovi bili su benzodiazepini predvođeni diazepamom koje su slijedili pripravci za liječenje peptičkog ulkusa i gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) s glavnim predstavnikom pantoprazolom koji uslijed primjene dulje od 8 tjedana povećavaju rizik od infekcije bakterijom *Clostridium difficile* i od prijeloma kuka. Centralni antiadrenergik moksonidin bio je PNL kod jednakog broja ispitanika budući da njegovo korištenje može dovesti do ortostatske hipotenzije, bradikardije, sinkope ili nuspojava vezanih uz SŽS. Samo dva ispitanika manje imali su propisani tramadol, opioidni analgetik čijim se korištenjem kod starijih osoba povećava rizik od mučnine, vrtoglavice i konfuzije. Prva 4 spomenuta lijeka/skupine lijekova obuhvaćali su 57% svih identificiranih PNL-ova pomoću EU(7)-PIM liste. Prikaz svih propisanih PNL-ova prikazan je u tablici 14.

Tablica 14. PNL-ovi prema EU(7)-PIM listi

ATK		N		PNL (N) - prema preporuci o potpunom izbjegavanju ili prilagodbi doze
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari			
A02B	• Ranitidin		4	1
	• IPP		28	26
	➤ pantoprazol	24		
	➤ esomeprazol	2		
	➤ rabeprazol	1		
	➤ lansoprazol	1		
A06A	• Kontaktni laksativi		4	4

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ bisakodil ➤ sena glikozidi 	3		
		1		
A10B	<ul style="list-style-type: none"> • Oralni antidijabetici <ul style="list-style-type: none"> ➤ glimepirid ➤ pioglitazon, ➤ sitagliptin ➤ vildagliptin 	1	8	3
		2		
		3		
		2		
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe			
B01A	<ul style="list-style-type: none"> • Antitrombotici <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dabigatran ➤ Rivaroksaban ➤ Apiksaban 		11	5
		4		
		5		
		2		
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje			
C01A	<ul style="list-style-type: none"> • Metildigoksin 		3	3
C01B	<ul style="list-style-type: none"> • Propafenon • Amiodaron 		4	0
			3	1
C01E	<ul style="list-style-type: none"> • Trimetazidin 		6	5
C02A	<ul style="list-style-type: none"> • Moksonidin 		28	11
C02C	<ul style="list-style-type: none"> • Doksazosin • Urapidil 		2	2
			6	6
C03D	<ul style="list-style-type: none"> • Spironolakton 		2	1
C07A	<ul style="list-style-type: none"> • Sotalol 		2	2
C08D	<ul style="list-style-type: none"> • Verapamil 		1	0
G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni			
G04B	<ul style="list-style-type: none"> • Solifenacin • Trospij klorid 		4	4
			1	0
M	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav			

M01A	• Diklofenak		1	1
	• Piroksikam		2	1
	• Ibuprofen		1	1
	• Naproksen		4	4
	• Ketoprofen		6	6
	• Celekoksib		1	1
M03B	• Baklofen		1	1
M04A	• Kolhicin		1	1
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav			
N02A	• Tramadol		16	0
N03A	• Klonazepam		3	3
N05B	• Anksiolitici (benzodiazepini)		52	45
	➤ Diazepam	32		
	➤ Lorazepam	3		
	➤ Bromazepam	7		
	➤ Alprazolam	10		
N05C	• Zolpidem		5	3
N06A	• Antidepresivi		5	5
	➤ Maprotilin	1		
	➤ Paroksetin	1		
	➤ Bupropion	2		
	➤ Venlafaksin	1		
N06B	• Piracetam		1	1
R	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa			
R03D	• Teofilin		1	1
R05D	• Kodein		1	1

5. RASPRAVA

5.1. Sociodemografski podaci

Ukupan broj od 100 ispitanika starijih od 65 godine obuhvaćao je 66% osoba ženskog spola i 34% osoba muškog spola što se otprilike slaže s podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo kod kojeg je udio žena iznosio 61%, dok je udio muškaraca starijih od 65 godina bio 39% (28).

Podaci o potrošnji lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) iz 2019. godine također se podudaraju s podacima dobivenim ovim istraživanjem. Prve četiri najkorištenije skupine lijekova (ATK klasifikacija) prema podacima HALMED-a činili su lijekovi iz C kategorije, lijekovi iz A kategorije, lijekovi iz N kategorije te lijekovi iz B kategorije lijekova što se podudara s rezultatima dobivenim ovim ispitivanjem (www.halmed.hr).

5.2. Potencijalno neprikladni lijekovi

Prema studiji iz 2013. neželjeni štetni događaji poput hospitalizacije ili nuspojava vezanih uz primjenu PNL-ova pojavljuju se u 15% ili više osoba starije životne dobi te se mogu spriječiti u čak do 50% slučajeva (37). S tim u vezi javlja se važnost korištenja različitih alata kojima bi se identificirali PNL-ovi te izbjegle sve moguće štetne posljedice i unaprijedila kvaliteta života pacijenta.

Ova studija jedna je od prvih, ako ne i prva, koja je međusobno uspoređivala tri kriterija: Beersove kriterije (ažuriranu verziju iz 2019. godine), STOPP kriterije i EU(7)-PIM listu. Postotak ispitanika koji je imao više od jednog PNL-a propisanog u terapiji iznosio je 83%, 85% i 91% za Beersove kriterije, STOPP kriterije i EU(7)-PIM listu, za svako posebno.

Monteiro i sur. su 2020. godine također usporedili navedene kriterije, pri čemu su upotrijebili Beersove kriterije iz 2015. (38) te su pomoću STOPP kriterija identificirali postotak ispitanika s jednim ili više PNL-om (85.5%) jednak onome u našoj studiji. Suprotno našem istraživanju, rezultati dobiveni pomoću EU(7)-PIM liste i Beersovih kriterija iznosili su redom 64.4% i 56.6 što je značajno manje od

broja PNL-ova identificiranih našim istraživanjem. Usporedivo s našim istraživanjem, prema svim kriterijima najpropisivaniji PNL-ovi bili su benzodiazepini.

Meta-analiza provedena u Kanadi analizirala je rezultate 62 studije koje su istraživale primjenu PNL-ova u hospitaliziranih i ambulantnih pacijenata pomoću Beersovih kriterija, STOPP kriterija ili njihove međusobne usporedbe (39). Rezultati su pokazali veći broj ispitanika s jednim ili više PNL-om primjenom Beersovih kriterija (60.5%, 46.8%) nego STOPP kriterija (42.4%, 33.9%). Suprotni rezultati dobiveni su u studiji provedenoj u Španjolskoj u ambulantnih pacijenata gdje su STOPP kriteriji identificirali veći postotak pacijenata koji su u terapiji imali jedan ili više PNL nego Beersovi kriteriji (73.9% vs. 63.2%) (40). Iz navedenog možemo uočiti kako rezultati uvelike ovise o zdravstvenom sustavu u okviru kojeg se istraživanje provodi te ispitanicima na kojima se provodi. U većini istraživanja provedenih u Europi korištenjem Beersovih i STOPP kriterija, veći broj PNL-ova je identificiran pomoću STOPP kriterija (38,40). Slično objavljenim studijama, STOPP kriterijima identificiran je veći broj PNL-ova nego Beersovim kriterijima iz čega možemo zaključiti da su na razini Europe STOPP kriteriji bolji alat u otkrivanju PNL-ova, prvenstveno zbog integracije lijekova s europskog tržišta.

Usporedbom EU(7)-PIM liste i Beersovih kriterija iz 2015., istraživanjem provedenim na razini primarne zdravstvene zaštite u Brazilu pronađeno je da su Beersovim kriterijima identificirani PNL-ovi kod 53.7% ispitanika, a EU(7)-PIM listom 63.4% (41). Isto je podudarno s rezultatima dobivenim našim istraživanjem u kojima je EU(7)-PIM listom identificirano statistički značajno više PNL-ova u odnosu na Beersove kriterije. Najzastupljeniji PNL-ovi bili su inhibitori protonske pumpe, benzodiazepini i glibenklamid a kao što smo ranije naveli, benzodiazepini i inhibitori protonske pumpe bili su najzastupljeniji PNL-ovi i u našoj studiji. Sličan rezultat dobiven je i studijom provedenom u Litvi kojom je proučavana prevalencija PNL-ova pomoću EU(7)-PIM liste i Beersovih kriterija iz 2003. i 2015.godine tijekom jedne godine. EU(7)-PIM listom identificiran je statistički značajno veći postotak ispitanika s jednim ili više PNL-om od obje verzije Beersovih kriterija te je usporedivo s našim rezultatima taj postotak iznosio 77.1% (28). Među najučestalijim PNL-ovima bili su također benzodiazepini te lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav.

Visok postotak ispitanika s jednim ili više PNL-om može se objasniti činjenicom da je istraživanje provedeno na ispitanicima koji, samim time što su pristupili Farmakoterapijskom savjetovaništu Doma zdravlja Zagreb Centar, su imali visok stupanj terapijskih problema zbog neracionalne farmakoterapije. To je jedan od razloga zbog kojih je identificiran veći broj PNL-ova nego u većini ostalih istraživanja.

5.3. Metodološke poteškoće

Sa svakim od korištenih kriterija u identifikaciji PNL-ova bilo je određenih poteškoća pri čemu ih je kod Beersovih kriterija bilo najviše. Naime, u nekim od kategorija PNL-ova u okviru Beersovih kriterija nisu bili specificirani sami lijekovi što predstavlja ograničenje u primjeni. Primjerice, u kategoriji *lijekovi neovisni o dijagnozi/stanju* navedena je prva i druga generacija antipsihotika, no bez popisa pojedinih lijekova što otežava korištenje kriterija te proširuje broj identificiranih PNL-ova s obzirom da se navode svi antipsihotici s tržišta RH. Kategorija *lijekovi koje je potrebno koristiti s oprezom* navodi diuretike kao PNL-ova bez dodatne specifikacije pojedinih diuretika što bi se moglo protumačiti kao da su svi diuretici PNL-ovi. Na taj način identificirali bi 79 diuretika kao PNL-ove, uključujući one koji se koriste u monoterapiji kao i u kombinacijama s drugim lijekovima, bez obzira na uredno stanje natrija i kalija u krvi te njihovu neophodnu primjenu u liječenju hipertenzije, edema ili nekog drugog zdravstvenog stanja. Po našem mišljenju navođenje svih diuretika kao PNL-ova ne bi imalo stručno uporište, tako da diuretici nisu okarakterizirani kao PNL-ovi u našoj studiji. Sljedeći primjer predstavljaju benzodiazepini koji čine gotovo 50% identificiranih PNL-ova iz prve kategorije Beersovih kriterija. Naime, uz njihovo navođenje u kriterijima stoji samo napomena „izbjegavati“ bez preporuka o prilagodbi doze ili duljini primjene. Prema opisanom, svaki ispitanik koji je u terapiji imao benzodiazepin, premda korišten samo u kratkom periodu, bio je identificiran kao PNL. Nadalje, jedan od vrlo korištenih benzodiazepina u RH, bromazepam, nije naveden u Beersovim kriterijima kao PNL.

Pregledom baza podataka razvidno je da još nema publikacija koje su u identifikaciji PNL-ova koristile Beersove kriterije iz 2019. godine te je stoga jedina moguća usporedba s istraživanjima koja su kao alat koristila Beersove kriterije iz 2015. U vezi s tim, smatramo kako će istraživanja s najnovijom verzijom ovih kriterija rezultirati znatno većim postotkom PNL-ova od ranijih verzija zbog već prije navedenih razloga.

Prednosti EU(7)-PIM liste su navođenje svakog lijeka, a ne samo skupine lijekova te objašnjenje zašto je određeni lijek potencijalno neprikladan uz predlaganje eventualne alternative. No međutim, određeni su lijekovi za koje znamo da neovisno o dozi mogu izazvati nuspojave, bili svrstavani u PNL-ove prema dozi. Primjer takvog lijeka je oksazepam koji se identificira kao PNL tek u dozi iznad 60 mg/dan, dok primijenjen u bilo kojoj nižoj dozi prema navedenom protokolu ne spada u PNL-ove. U ovom se radu EU(7)-PIM lista pokazala osjetljivijim eksplicitnim kriterijem u identifikaciji PNL-ova u odnosu na ostala dva.

Iako su identificirali nešto manji broj PNL-ova od EU(7)-PIM liste, smatramo da su STOPP kriteriji najprimjenjiviji u praksi zbog uključivanja kliničkih podataka i terapijskih problema u otkrivanju PNL-ova. Odlikuju se praktičnošću primjene zbog raspodjele lijekova prema organskim sustavima koja omogućuje brzu identifikaciju PNL-ova te navođenjem lijek-bolesti interakcija, duplikacija terapije i opravdanosti indikacije pojedinog lijeka. Dodatno, vrlo su osjetljivi kriteriji koji za razliku od preostala dva u obzir uzimaju spol ispitanika, eGFR te komorbiditete, čimbenike koji predstavljaju važan dio identifikacije PNL-ova, a pogotovo neprikladnog propisivanja terapije kod osoba starije životne dobi.

Sumarno, smatramo da su EU(7)-PIM lista i STOPP kriteriji primjenjiviji za europsko tržište od Beersovih kriterija te da je s njima jednostavnije raditi u kliničkoj praksi.

5.4. Ograničenja studije

Dobiveni rezultati se ne mogu direktno usporediti s rezultatima studija provedenih na hospitaliziranim bolesnicima ili štićenicima staračkih domova budući da je studija provedena na razini primarne zdravstvene zaštite. No međutim, budući da su podaci prikupljeni u okviru Farmakoterapijskog savjetovališta DZZC kojem su pristupali bolesnici iz opće populacije, dobiven je jedan realan presjek terapije i neprikladnog propisivanja usporediv sa svim skupinama bolesnika. Dodatno ograničenje studije bio je i relativno malen broj sudionika te su potrebne daljnje studije na većem uzorku kao i praćenje u duljem vremenskom razdoblju. Također, smatramo da je od velike važnosti utvrditi povezanost identificiranih PNL-ova i neželjenih štetnih događaja kako bi se dobio uvid o utjecaju PNL-ova na nepovoljne kliničke ishode.

Iako imaju brojne nedostatke, smatramo da su kriteriji za identifikaciju PNL-ova vrlo koristan alat u detekciji neprikladnog propisivanja kod osoba starije životne dobi kako za javne ljekarnike tako i za bolničke ljekarnike. Svakako je neophodna njihova primjena uz stručno znanje i intervencije farmaceuta te suradnju farmaceuta i liječnika. Ovakav oblik istraživanja omogućuje usvajanje brojnih novih znanja kroz primjenu kriterija u praksi te predstavlja vrlo koristan alat za racionalnije propisivanje i izdavanje lijekova koji bi potencijalno mogli predstavljati opasnost za osobe starije životne dobi.

6. ZAKLJUČCI

- Pojavnost PNL-ova identificirana u ovom istraživanju pomoću Beersovih kriterija, EU(7)-PIM liste i STOPP kriterija vrlo je visoka. Kod 96% ispitanika, uzevši u obzir sva tri protokola, identificiran je barem jedan PNL.
- EU(7)-PIM lista identificirala je najveći broj PNL-ova, veći od STOPP kriterija te statistički značajno veći od Beersovih kriterija.
- Prema sva tri protokola, benzodiazepini su bili najpropisivaniji PNL-ovi. Navedeni lijekovi su i u ljekarničkoj praksi prepoznati kao učestalo korišteni kod osoba starije životne dobi koji uslijed dugotrajnog korištenja predstavljaju opasnost od razvoja ovisnosti i posljedičnih padova.
- Uzevši u obzir interakcije lijekova prema Beersovim kriterijima, najčešća je bila interakcija benzodiazepina s opioidima koja je činila 58,8% svih identificiranih interakcija.
- Primjena kriterija za identifikaciju PNL-ova predstavlja koristan alat u kliničkoj praksi kojim se mogu identificirati PNL-ovi ili moguće opasne interakcije i samim time postići racionalnija primjena lijekova, smanjenje troškova liječenja te broja hospitalizacija.
- Iako učinkoviti u identifikaciji PNL-ova, protokoli zbog svojih ograničenja i nedostataka nikako ne mogu biti jedini način identifikacije PNL-ova ili potencijalno neprikladnih interakcija, već je nužan individualni pristup liječenju i analizi farmakoterapije svakog ispitanika ponaosob od strane zdravstvenih stručnjaka.

7. LITERATURA

1. Colombo PJ, Crawley ME, East BS, Hill AR. Aging and the Brain. *Encycl Hum Behav* Second Ed 2012;53–9.
2. Population structure and ageing – Statistics Explained. Available at: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing. Accessed March 25, 2020.
3. Republika Hrvatska - Državni zavod za statistiku, Popis stanovništva 2011. godine. Zagreb, 2013. Available at: http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2012/SI-1468.pdf. Accessed March 27, 2020.
4. Barry PJ, O'Keefe N, O'Connor KA, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:617–26.
5. Corsonello A, Pedone C, Incalzi R. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Curr Med Chem* 2010;17:571–84.
6. Petrović DG, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Med Flum* 2011;47:15–28.
7. He Q, Chen X, Wu T, Li L, Fei X. Risk of Dementia in Long-Term Benzodiazepine Users : Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies Risk of Dementia in Long Term Benzodiazepines Users. *J Clin Neurol* 2019;15:9–19.
8. Jansen PA, Brouwers JR. Clinical pharmacology in old persons. *Scientifica (Cairo)* 2012;2012:723678.
9. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):6-14.
10. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):486-95.
11. Nelson EA, Dannefer D. Aged heterogeneity: fact or fiction? The fate of diversity in gerontological research. *Gerontologist* 1992;32(1):17-23.
12. Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:200–9.
13. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725–31.
14. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370:173–84.
15. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: Need for new criteria. *Age Ageing* 2008;37:138–41.

16. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med* 1991;151:1825–32.
17. Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly. *Arch Intern Med* 1997;157:1531–6.
18. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616–31.
19. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227–46.
20. American Geriatrics Society 2019 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674–94.
21. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*. 2008 Nov;37(6):673-9. doi: 10.1093/ageing/afn197. Epub 2008 Oct 1. PMID: 18829684.
22. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing* 2015;44:213–8.
23. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:861–75.
24. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing* 2008;37(1):96–101.
25. Huang Y, Zhang L, Huang X, Liu K, Yu Y, Xiao J. Potentially inappropriate medications in Chinese community - dwelling older adults. *Int J Clin Pharm* 2020;42(2):598-603.
26. Pérez T, Moriarty F, Wallace E, McDowell R, Redmond P, Fahey T. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in older people in primary care and its association with hospital admission: Longitudinal study. *BMJ* 2018;363:k4524.
27. Wauters M, Elseviers M, Azermai M, Vander Stichele R. Availability and actual use in the Belgian market of potentially inappropriate medications (PIMs) from the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):243–5.
28. Grina D, Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list – a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):195–200.

29. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A, Lukić S, Marić P, Marinović I, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(8):991–9.
30. Ma Z, Zhang C, Cui X, Liu L. Comparison of three criteria for potentially inappropriate medications in chinese older adults. *Clin Interv Aging* 2019;14:65–72
31. Matanović SM, 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.
32. Cardwell K, Kerse N, Hughes CM, Teh R, Moyes SA, Menzies O, et al. Does potentially inappropriate prescribing predict an increased risk of admission to hospital and mortality? A longitudinal study of the “oldest old.” *BMC Geriatr.* 2020;20(1):1–9.
33. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O’Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011;171(11):1013–9.
34. Muhlack DC, Hoppe LK, Saum KU, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. Investigation of a possible association of potentially inappropriate medication for older adults and frailty in a prospective cohort study from Germany. *Age Ageing* 2019;49(1):20–5.
35. Field A. Discover statistics using SPSS-third edition. Vol. 82, *Revista Mexicana de Biodiversidad.* 2011. 179–191 p.
36. Republika Hrvatska – Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014.godinu. Available at: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf. Accessed November 11, 2020.
37. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK. Reducing the Risk of Adverse Drug Events. *Am Fam Physician* 2013;87(5):331–6.
38. Monteiro C, Canário C, Ribeiro MÁ, Duarte AP, Alves G. Medication evaluation in Portuguese elderly patients according to Beers, STOPP/START criteria and EU(7)-PIM list – an exploratory study. *Patient Prefer Adherence* 2020;14:795–802.
39. Thomas RE, Thomas BC. A Systematic Review of Studies of the STOPP/START 2015 and American Geriatric Society Beers 2015 Criteria in Patients ≥ 65 Years. Vol. 12, *Current Aging Science* 2019. 121–154 p.
40. Nicieza-Garcia ML, Salgueiro-Vázquez ME, Jimeno-Demuth FJ, Manso G. Beers versus STOPP criteria in polypharmacy community-dwelling older patients. *Farm Hosp organo Of Expr Cient la Soc Esp Farm Hosp.* 2016;40(3):150–64.
41. Almeida TA, Reis EA, Pinto IVL, Ceccato M das GB, Silveira MR, Lima MG, et al. Factors associated with the use of potentially inappropriate medications by older adults in primary health care: An analysis comparing AGS Beers, EU(7)-PIM List, and Brazilian Consensus PIM criteria. *Res Soc Adm Pharm* 2019;15(4):370–7.