Povezanost kliničkih ishoda s potencijalno neprikladnim lijekovima određenim pomoću MAI implicitnog protokola u osoba starije životne dobi s gastrointestinalnim bolestima

Kukolić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:306448

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Ivana Kukolić

Povezanost kliničkih ishoda s potencijalno neprikladnim lijekovima određenim pomoću MAI implicitnog protokola u osoba starije životne dobi s gastrointestinalnim bolestima

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primjenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić.

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić, na stručnom vodstvu, savjetima, strpljenju, trudu i motivaciji prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim prijateljicama što su mi uljepšale ovo vrijeme studiranje. Posebne zahvale Anamariji, Mateji i Valentini na zajedničkim suzama i smijehu te svim lijepim trenucima.

Najveće hvala mojoj obitelji, osobito roditeljima i sestri koji su mi pružali neizmjernu podršku, podržavali me u odlukama i vjerovali u mene.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Starija životna dob 1
1.1.1. Farmakokinetičke promjene 2
1.1.2. Farmakodinamičke promjene 5
1.2. Terapijski problemi u farmakoterapiji starijih osoba 6
1.2.1. Politerapija i polipragmazija 6
1.2.2. Neadherencija 6
1.2.3. Interakcije 6
1.2.4. Nuspojave 7
1.2.5. Potencijalno neprikladni lijekovi 9
1.3. Protokoli za procjenu prikladnosti lijekova 9
1.3.1. Eksplicitni protokoli 10
1.3.2. Implicitni protokoli 11
1.3.2.1. Indeks prikladnosti lijekova (engl. *Medication appropriateness index* - MAI) .. 11
1.4. Povezanost potencijalno neprikladnih lijekova s kliničkim ishodima 12
2. OBRAZLOŽENJE TEME 15
3. MATERIJALI I METODE 16
3.1. Ispitanici i prikupljanje podataka 16
3.2. Praćenje ispitanika 17
3.3. Procjena potencijalno neprikladnih lijekova pomoću indeksa prikladnosti lijekova ... 17
3.4. Određivanje uzročno-posljedične veze između potencijalno neprikladnih lijekova i kliničkih ishoda 24
3.5. Obrada podataka i statistička analiza 24
4. REZULTATI I RASPRAVA 25
4.1. Demografski i klinički podaci 25
4.1.1. Lijekovi 25
4.1.2. Dijagnoze 28
4.2. Potencijalno neprikladni lijekovi 30
4.3. Potencijalno neprikladni lijekovi prema pojedinim MAI kriterijima 33
4.3.1. Indeks prikladnosti 39
4.3.2. Potencijalno neprikladni lijekovi s obzirom na ATK klasifikaciju 43
4.4. Povezanost potencijalno neprikladnih lijekova i kliničkih ishoda 46
5. ZAKLJUČAK 53
6. LITERATURA 54
7. SAŽETAK/SUMMARY 60

POPIS TABLICA

Tablica 1. Popis provedenih znanstvenih istraživanja o prediktivnoj valjanosti MAI-a (prilagođeno prema Hanlon i Schmader, 2013)
Tablica 2. Indeks prikladnosti lijekova (prilagođeno prema Tobia i sur., 2008) i prikaz dodjeljivanja bodova u svrhu određivanja indeksa prikladnosti
Tablica 3. Primjer analize terapije pacijenta pomoću MAI protokola – podaci o pacijentu
Tablica 4. Demografski i klinički podaci ispitanika
Tablica 5. Zastupljenost propisanih lijekova prema ATK klasifikaciji
Tablica 6. Zastupljenost propisanih lijekova unutar glavne anatomske skupine A
Tablica 7. Zastupljenost dijagnoza ispitanika prema MKB-u
Tablica 8. Zastupljenost dijagnoza unutar glavne skupine K00-K93
Tablica 9. Postotak pacijenata koji su u terapiji imali određeni broj potencijalno neprikladnih lijekova
Tablica 10. Broj prikladnih, djelomično (ne)prikladnih i neprikladnih lijekova prema svakom kriteriju MAI-a te lijekova za koje je MAI bio neprimjenjiv
Tablica 11. Broj i udio potencijalnih interakcija lijekova prema stupnju kliničke značajnosti.
Tablica 12. Pregled provedenih istraživanja o utvrđivanju neprikladnog propisivanja lijekova pomoću implicitnog protokola MAI.
Tablica 13. Udio pacijenata prema broju neprikladnih lijekova u određenoj ATK skupini
Tablica 14. Prikaz broja i udjela kliničkih ishoda
Tablica 15. Prikaz lijekova za koje je utvrđena povezanost s kliničkim ishodima i MAI kriterija prema kojima su neprikladni
Tablica 16. Prikaz srednje vrijednosti indeksa prikladnosti s obzirom na broj kliničkih ishoda kod pojedinog pacijenta
Tablica 17. Srednje vrijednosti indeksa prikladnosti za pacijente s, odnosno bez utvrđenog kliničkog ishoda

POPIS SLIKA

Slika 1. Primjer analize terapije pacijenta pomoću MAI protokola (1. dio)
Slika 2. Primjer analize terapije pacijenta pomoću MAI protokola (2. dio)
Slika 3. Broj lijekova po ispitaniku tijekom hospitalizacije
Slika 4. Broj dijagnoza po ispitaniku tijekom hospitalizacije s obzirom na starost ispitanika
Slika 5. Prikaz broja pacijenata s obzirom na broj PNL
Slika 6. Prikaz udjela prikladnih, djelomično (ne)prikladnih, neprikladnih lijekova i lijekova za koje je MAI bio neprimjenjiv s obzirom na ukupan broj procjena
Slika 7. Srednje vrijednosti indeksa prikladnosti s obzirom na skupine ATK
Slika 8. Broja ispitanika s obzirom na broj kliničkih ishoda

1. UVOD

Starija populacija danas živi dulje, prvenstveno zahvaljujući porastu životnog standarda, kao i razvoju te poboljšanju cjelokupne zdravstvene zaštite (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Starije osobe u prosjeku boluju od više bolesti nego bolesnici u mlađim dobnim skupinama, što u prosjeku nedvojbeno dovodi do većeg broja propisanih lijekova (Čulig, 2005). S obzirom na brojne komorbiditete, politerapiju te nastanak promjena u farmakokinetici i farmakodinamici uvjetovanim starenjem (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2012), starije osobe imaju značajno povećan rizik od propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova (Shi, 2011). Neodgovarajuće propisivanje lijekova često dovodi do nastanka neželjenih djelovanja lijekova (nuspojava i interakcija), povećanog morbiditeta i mortaliteta te većeg obima korištenja zdravstvene zaštite (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Također, u ovoj populaciji na uzimanje lijekova može utjecati i nesuradljivost pacijenata zbog korištenja velikog broja lijekova i primjene složenih terapijskih shema (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Zbog svega navedenog, farmakoterapiju treba individualizirati. Propisivači lijekova, liječnici, ali i ljekarnici, moraju dobro poznavati farmakološka svojstva lijeka (Čulig, 2005) i trebaju dobro procijeniti funkcionalno stanje bolesnika kojem lijek preporučuju (Čulig, 2005).

1.1. STARIJA ŽIVOTNA DOB

Većina razvijenih zemalja svijeta prihvatila je kronološku dob od 65 i više godina kao definiciju populacije starije životne dobi iako kronološka dob ne mora nužno odgovarati biološkoj dobi (www.who.int). Prema popisu stanovništva iz 2011., u Hrvatskoj je zabilježeno 758 633 osoba starijih od 65,7% ukupnog stanovništva. Pritom su muškarci činili 39,04%, a žene 60,94% populacije starije životne dobi. Prosječna starost stanovništva iznosila je 41,7 godina (www.dzs.hr, 2013). Udio osoba starijih od 65 godina kontinuirano raste pa je prema procjeni stanovništva iz 2016. iznosio 19,4% (www.dzs.hr, 2017), a procjenjuje se da će do 2051. porasti na 24,4 – 31,4% (www.dzs.hr, 2006).

U osoba starije životne dobi zbog fizioloških promjena dolazi do promjene u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova. Takve promjene utječu na odabir lijeka i njegovo

doziranje te povećavaju rizik za pojavu neželjenog djelovanja lijeka (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

1.1.1. Farmakokinetičke promjene

Farmakokinetika prati kako organizam postupa s lijekom. Odnosno, prati procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije (Duraković i Vitezić, 2013).

Starenjem dolazi do brojnih promjena u gastrointestinalnom traktu koje mogu utjecati na smanjenje ili povećanje apsorpcije lijekova. Smanjena sekrecija klorovodične kiseline i pepsina dovodi po povišenja pH želučanog soka (Mangoni i Jackson, 2003). Javlja se atrofični gastritis, smanjuje se apsorpcijska površina, usporava se pražnjenje želučanog sadržaja. Do smanjenog intestinalnog motiliteta dovode divertikuloze dvanaesnika, kolonizacija mikroorganizama tankog crijeva i smanjeni protok krvi u probavnom sustavu. Također, smanjuje se aktivni transport što dovodi do smanjene apsorpcije lijekova koji upravo podliježu aktivnom transportu (na primjer, tiamin, željezo, kalcij). Za lijekove koji podliježu pasivnoj difuziji nisu uočene veće promjene apsorpcije (Duraković, 2015). Unatoč raznim promjenama u gastrointestinalnoj apsorpciji u starijoj dobi one najčešće nisu klinički značajne za većinu lijekova. Iako apsorpcija lijeka može biti smanjena, ukupna bioraspoloživost se uglavnom ne mijenja. To osobito vrijedi za kroničnu terapiju (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Distribucija lijekova u organizmu mijenja se starenjem. To je rezultat smanjenja minutnog volumena srca, povećane periferne vaskularne rezistencije, smanjenog protoka krvi u parenhimalnim organima zbog aterosklerotskih promjena krvnih žila (Duraković, 2015). Ukupna količina tekućine u tijelu i mišićna masa smanjuju se za 10 – 15% , dok se udio masnog tkiva povećava za 20 – 40% (Corsonello i sur., 2010). Posljedično, smanjuje se volumen distribucije, odnosno povećava se koncentracija hidrofilnih lijekova poput digoksina, aminoglikozida i teofilina. Time se povećava rizik od toksičnosti pa je dozu takvih lijekova potrebno smanjiti. Lipofilnim lijekovima, kao što su barbiturati, fenitoin i benzodiazepini, povećava se volumen distribucije što uzrokuje produljenje poluvremena života u plazmi i povećanje akumulacije u masnom tkivu (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Na distribuciju lijekova mogu utjecati i promjene u koncentraciji proteina plazme iako te promjene većinom nisu klinički značajne (Mangoni i Jackson, 2003). Starenjem se koncentracija serumskih albumina smanjuje zbog smanjene sinteze proteina u jetri i njihovog

povećanog katabolizma. To može uzrokovati veću koncentraciju lijeka u plazmi i njegovu veću farmakološku aktivnost ako je lijek kiseo i značajno se veže na proteine plazme (npr. varfarin, fenitoin). Nasuprot tome, povećava se serumska koncentracija α_1 kiselih glikoproteina na koje se vežu bazni lijekovi i tako se smanjuje njihova koncentracija u plazmi (npr. lidokain, propranolol) (Duraković, 2015).

Također, nedavna istraživanja ukazuju na promjene u krvno moždanoj barijeri kod starijih osoba kojima se mijenja distribucija lijekova. Točnije, starenjem se smanjuje funkcija P glikoproteina koji djeluju kao efluks pumpe na krvno moždanoj barijeri. Zbog toga, mozak može biti izložen prevelikim koncentracijama pojedinih lijekova i ksenobiotika što ujedno povećava i rizik od toksičnosti te neurodegenerativnih promjena (Corsonello i sur., 2010).

Metabolizam lijekova i njihova biotransformacija zbivaju se uglavnom u jetri. S dobi se smanjuje količina jetrenog tkiva, protok krvi kroz jetru i aktivnost mikrosomalnih enzima jetre (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Ove promjene zajedno s raznim komorbiditetima, krhkosti pacijenata, popratnim lijekovima i epigenetikom značajno utječu na metabolizam lijekova, odnosno na hepatički klirens. Hepatički klirens ovisi o dopremi supstrata do mikrosomalnih enzima u hepatocitima i o intrizičnom metaboličkom kapacitetu tih enzima, a doprema lijekova do hepatocita o jetrenom krvnom protoku, vezanju lijekova i njihovih metabolita za proteine plazme te o njihovoj distribuciji ili prijenosu iz jetrenog krvotoka u perisinusoidalni prostor.

Za lijekove visokog hepatičkog klirensa sam hepatički klirens je skoro jednak jetrenom protoku krvi. S obzirom na to da se starenjem smanjuje jetreni protok krvi i masa jetre, to rezultira smanjenjem hepatičkog klirensa takvih lijekova i povećanom bioraspoloživosti. Stoga je takvim lijekovima potrebno smanjiti dozu (na primjer, amitriptilin, diltiazem, lidokain, verapamil). Ove promjene utječu na lijekove koji se primjenjuju oralno i podliježu učinku prvog prolaza kroz jetru.

Kod lijekova niskog hepatičkog klirensa njihov hepatički klirens ovisi o slobodnoj frakciji lijeka u krvotoku i intrinzičnom hepatičkom klirensu koji je pokazatelj aktivnosti mikrosomalnih enzimima u hepatocitima. Na promjenu hepatičkog klirensa starenjem kod ovih lijekova utjecat će smanjenje mase jetre i smanjenje aktivnosti mikrosomalnih enzima, ali i promjene u koncentraciji proteina plazme. Takvi lijekovi koji se slabo vežu za proteine plazme (na primjer, teofilin) pokazuju smanjenje ukupnog hepatičkog klirensa, a oni koji se značajnije

vežu za proteine plazme (na primjer, ibuprofen) imaju povećan hepatički klirens (McLachlan i Pont, 2012). Ove promjene u aktivnosti citokroma P450 se prvenstveno odnose na procese I. faze. Metabolizam i klirens lijekova koji podliježu procesima II. faze, odnosno reakcijama konjugacije, nisu značajno promijenjeni (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Eliminacija lijekova i njihovih metabolita događa se glomerularnom filtracijom ili tubularnom sekrecijom. Starenjem dolazi do promjena u bubrežnoj funkciji i do ustrojnih promjena kao što su povećanje količine vezivnog tkiva, zadebljanje bazalne membrane, mijenjanje kapilara glomerula, smanjenje renalnog protoka krvi, smanjenje glomerularne filtracije i bubrežne tubularne reapsorpcije. Kao posljedica parenhimalnih i vaskularnih promjena te smanjenja minutnog volumena srca, protok plazme kroz bubreg smanjuje se za prosječno 10% tijekom desetljeća počevši od 30. godine života. Pritom se klirens kreatinina smanjuje za prosječno 8 mL/min po desetljeću, također počevši od 4. desetljeća nadalje. Stoga je česte potrebno kod osoba starije životne dobi smanjiti dozu lijeka ako se on izlučuje putem bubrega (Duraković, 2015), osobito kod lijekova uske terapijske širine (na primjer, aminoglikozidi, digoksin, litij). Također, u starijoj životnoj dobi farmakokinetičke varijabilnosti u eliminaciji lijekova nisu posljedica samo fizioloških promjena povezanih sa starenjem, već nastaju i pod utjecajem različitih komorbiditeta (na primjer, šećerna bolest, arterijska hipertenzija, ateroskleroza) i interakcija lijekova (Shi, 2011) (na primjer, nesteroidni protuupalni lijekovi u kombinaciji s diuretikom ili s beta blokatorima) (Duraković, 2015).

Za procjenu bubrežne funkcije najčešće se upotrebljava metoda određivanja koncentracije kreatinina u serumu. Kod starijih osoba, ova metoda nije dovoljno točna jer se starenjem smanjuje mišićna masa organizma, a samim time se smanjuje i proizvodnja kreatinina. Posljedično, koncentracija kreatinina u serumu kod starije osobe može biti normalna iako je glomerularna filtracija smanjena. Stoga kreatinin nije pouzdani pokazatelj glomerularne filtracije kod starijih osoba pa se u tu svrhu koriste jednadžbe za izračunavanje klirensa kreatinina (Cockcroft-Gaultova formula, jednadžba za modifikaciju prehrane kod bubrežne bolesti (engl. *Modification of Diet in Renal Disease formula* – MDRD), CKD-EPI (engl. *The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation*)), odnosno cistatin C u serumu (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

1.1.2. Farmakodinamičke promjene

Farmakodinamika prati što lijek čini organizmu (Duraković i Vitezić, 2013.), odnosno prati fiziološko i biokemijsko djelovanje lijeka (Corsonello i sur., 2010). Klinički učinak iste koncentracije lijeka kod starije osobe može biti veći ili manji u odnosu na osobe srednje dobi ili mlade osobe (Duraković i Vitezić, 2013). Razlike u djelovanju su posljedica promjena u interakciji između lijeka i receptora, u postreceptorskim reakcijama ili promjena djelotvornosti homeostatskih mehanizama (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Osjetljivost receptora promijenjena je u osoba starije životne dobi. Smanjen je broj i afinitet beta-adrenergičnih receptora zbog povišenih koncentracija kateholamina u krvi (Šarinić, 2002) i promjena u transdukciji signalnog puta adrenergičnih receptora. Stoga je djelovanje beta-agonista i beta-antagonista slabije nego u mlađih osoba i potrebne su više doze ovih lijekova iako one također povećavaju rizik od razvoja tolerancije (Trifiro i Spina, 2011). Hepatociti su osjetljiviji na djelovanje oralnih antikoagulansa (Šarinić, 2002), ali točan mehanizam povećane osjetljivosti nije poznat. Primjena ovih lijekova u uobičajenoj dozi može dovesti do pojave neželjenih djelovanja lijekova kao što je sklonost krvarenju kod primjene varfarina (Trifiro i Spina, 2011). Zbog povećane penetracije u središnji živčani sustav, smanjene funkcije P-glikoproteina i smanjene osjetljivosti GABA-receptora, kod starijih osoba pojačava se djelovanje benzodiazepina (Corsonello i sur., 2010). Njihova primjena u uobičajenoj dozi može rezultirati konfuzijama, nemirom i povećanom sedacijom. Starenjem se povećava i osjetljivost na antikolinergičke lijekove poput antipsihotika, tricikličkih antidepresiva, neselektivnih antihistaminika i antiparkinsonika (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Do toga dovode oslabljeni adaptivni i homeostatski mehanizmi te iscrpljenje zaliha dopamina. Uzročno dolazi do ekstrapiramidalnog sindroma, ortostatske hipotenzije, cerebrovaskularnih nuspojava i antikolinergičnih efekata kao što su konfuzija, retencija urina, glaukom i konstipacija (Trifiro i Spina, 2011).

Starenjem dolazi do smanjenja učinkovitosti homeostatskih mehanizama, razvijaju se oslabljeni kompenzacijski odgovori i povećava osjetljivost na djelovanje lijekova. Često se javlja osrtostatska hipotenzija kao posljedica oštećenja baroreceptorske funkcije uzrokovane primjenom lijekova (antihipertenzivi, diuretici, fenotiazin, triciklički antidepresivi i antihistaminici). Lijekovi kao što su fenotiazin, barbiturati, triciklički antidepresivi, benzodiazepini i narkotički analgetici dovode do hipotermije nastale zbog smanjene sposobnosti termoregulacije (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

1.2. TERAPIJSKI PROBLEMI U FARMAKOTERAPIJI STARIJIH OSOBA

1.2.1. Politerapija i polipragmazija

Politerapija se definira kao istovremena primjena dva ili više lijeka za liječenje neke bolesti (Shah i Hajjar, 2012), dok polipragmazija predstavlja nepotrebnu primjenu lijekova, odnosno primjenu više lijekova nego što je klinički indicirano (Hajjar i sur., 2007). Upravo to su česti problemi kod osoba starije dobi koji boluju od više bolesti i često uzimaju više od četiri lijeka na dan (Duraković i Vitez, 2013). Za polipragmaziju kod ovih bolesnika odgovorno je mnoštvo čimbenika poput nepoštovanja osobitosti i dobi organizma i tome neprilagođavanje primjene lijekova, nepoštovanja odredbi liječnika o uzimanju lijekova te liječenje svakog simptoma bolesti, ali i tjelesni, psihički i socioekonomski čimbenici (Duraković, 2000). Posljedično, primjena većeg broja lijekova može povećati rizik od primjene neprikladnih lijekova, a samim time povećati rizik od nastanka nuspojava, interakcija, duplikacija terapije i pojave neadherencije (Hajjar i sur., 2007).

1.2.2. Neadherencija

Adherencija predstavlja mjeru u kojoj se ponašanje bolesnika, u smislu uzimanja lijekova, pridržavanja dijete i mijenjanja životnih navika, podudara s preporukama dogovorenim s propisivačem (www.who.int). Česta je pojava neadherencije kod osoba starije životne dobi, a povezuje se s brojnim rizičnim čimbenicima: čimbenicima vezanim za pacijenta (dob, spol, stupanj edukacije, fizičko i mentalno stanje), medicinskim čimbenicima (kompleksnost terapije, cijena terapije, loše upute o načinu primjene lijekova), odnosom pacijenta i zdravstvenog djelatnika (nezadovoljstvo, manjak povjerenja u zdravstvenog djelatnika) i čimbenicima vezanim za zdravstveni sustav (teškoća nabave lijeka, loša terapija zbog neiskusnog osoblja) (Jin i sur., 2016). Procjenjuje se da oko 35% propisanih lijekova stariji bolesnici ne uzimaju prema propisanoj uputi (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

1.2.3. Interakcije

Interakcija se definira kao promjena učinkovitosti lijeka zbog istovremene ili prethodne primjene drugih lijekova, biljnih pripravaka, hrane i pića ili zbog utjecaja kemijskih čimbenika

iz okoliša (Walker i Whittlesea, 2012). Također, razlikujemo lijek-bolest interakcije koje se javljaju kad lijek propisan za jedan komorbiditet pogoršava neki drugi komorbiditet, bolest ili medicinski poremećaj (Mallet i sur., 2007). Iako se interakcije mogu koristiti u terapijske svrhe, one također mogu smanjiti djelovanje lijeka što dovodi do smanjenja terapijskog učinka. S druge strane, mogu povećati djelovanje lijeka što uzrokuje povećanu učestalost i intenzitet nuspojava (Marušić i sur., 2013). Također, djelovanje lijeka se zbog interakcije može odgoditi ili ubrzati. Interakcije mogu biti klinički značajne ili beznačajne, potencijalne ili manifestne (Marušić, 2011).

Prema mehanizmu djelovanja interakcije dijelimo na farmakokinetske i farmakodinamske. Farmakokinetske nastaju tijekom apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije lijeka, a farmakodinamske su povezane s farmakološkom aktivnošću lijeka (Mallet i sur., 2007).

Kod starijih osoba povećava se rizik od nastanka interakcija. Procjenjuje se da se interakcije kod starije populacije javljaju dvostruko češće nego kod mlađih osoba (Gujjarlamudi, 2016). To je posljedica prisutnosti više ozbiljnih komorbiditeta, farmakokinetičkih i farmakodinamičkih promjena uzrokovanih starenjem, neadekvatnog nutritivnog statusa i uzimanja većeg broja lijekova (Mallet i sur., 2007). Kako se povećava broj lijekova, povećava se i potencijalni rizik od nastanka interakcije. Incidencija interakcija iznosi 13% ako osoba uzima dva lijeka, 58% za pet lijekova, te 82% za sedam ili više lijekova (Gujjarlamudi, 2016).

1.2.4. Nuspojave

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, nuspojava se definira kao svaka štetna i neželjena reakcija na lijek primijenjen u odgovarajućoj dozi u svrhu sprječavanja, dijagnosticiranja ili liječenja bolesti, ili s ciljem promjene fizioloških funkcija.

Prema Rawlins-Thompsonovoj klasifikaciji, nuspojave se dijele u šest kategorija od kojih su tip A i tip B dvije osnovne grupe. Nuspojave tipa A su česte, predvidljive, ovisne o dozi i uzrokovane farmakološkim djelovanjem lijeka. Nasuprot tome, nuspojave tipa B su rijetke, nepredvidljive, neovisne o dozi i nisu uzrokovane farmakološkim djelovanjem lijeka. Ostale kategorije uključuju nuspojave ovisne o vremenu i dozi, ovisne o vremenu, reakcije ustezanja i neočekivani izostanak terapijskog učinka (Walker i Whittlesea, 2012). Također,

nuspojave se mogu klasificirati kao ozbiljne ako dovode do štetnog događaja poput smrti osobe, po život opasnog stanja, potrebe za bolničkim liječenjem ili produljenje postojećeg bolničkog liječenja, trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti, prirođene anomalije ili mane od rođenja i ostalih medicinski značajnih stanja (www.halmed.hr, 2017.).

Starenjem se povećava učestalost nuspojava. U odnosu na mlađe osobe, dva puta više pacijenata starijih od 65 godina se hospitalizira zbog problema vezanih za neželjene reakcije lijekova (Lavan i Gallagher, 2016). Uzroci tome su politerapija, komorbiditeti, krhkost starijih osoba (Davies i O'Mahony, 2015), farmakokinetičke i farmakodinamičke promjene te slaba adherencija (Corsonello i sur., 2010). Također, povećanoj prevalenciji nuspojava doprinose i nedovoljno brižljive kliničke procjene stanja starijeg bolesnika što rezultira odabirom neadekvatnog lijeka, predoziranjem lijekovima iz različitih razloga i loša kontrola učinka lijeka tijekom dugotrajne primjene (Duraković i Vitez, 2013).

Više od 50% prijema u bolnicu zbog nuspojava je preventabilno (Lavan i Gallagher, 2016). Pritom, neke od najčešćih nuspojava su krvarenje i modrice povezane s primjenom varfarina i aspirina, dispepsija povezana s nesteroidnim protuupalnim lijekovima te vrtoglavica i nesigurnost kao posljedica primjene psihotropnih lijekova. Nuspojave kod starijih osoba je teško identificirati s obzirom na to da se manifestiraju kao vrlo česti simptomi ili problemi (Davies i O'Mahony, 2015) poput padova, kognitivnih poremećaja ili konstipacije. Padovi, na primjer, mogu biti posljedica kroničnih stanja poput osteoartritisa, vizualnih oštećenja, miopatije ili periferne neuropatije, ali rizik od padova povećavaju i razni lijekovi kao što su sedativni hipnotici, antihipertenzivi i antiaritmici. Zbog toga je teško predvidjeti je li neki simptom ili poremećaj posljedica nuspojave ili ne. Neuspjeh prepoznavanja nuspojava može rezultirati kaskadom propisivanja lijekova gdje se novi lijek uvodi za liječenje nuspojave što pacijenta izlaže riziku od novih nuspojava. Primjer ove prakse je propisivanje antikolinergičkog lijeka za liječenje ekstrapiramidalnih nuspojava uzrokovanih antipsihotičkim lijekovima. Antikolinergici povećavaju rizik od kognitivnih smetnji, ortostatske hipotenzija, zamagljenog vida, konstipacije i urinarne retencije koji potom dovode do padova, delirija i slično (Lavan i Gallagher, 2016).

Kako bi se promoviralo dobro propisivanje lijekova starijim osobama i prevenirale nuspojave, potrebno je pažljivo identificirati i dokumentirati dijagnozu, lijekove i prijašnje nuspojave. Doze lijekova bi se trebale titrirati i pacijenti bi se trebali aktivno pratiti. Pojava novih simptoma u starijih osoba bi se trebala smatrati kao moguća nuspojava (Davies i

O'Mahony, 2015). Novi lijekovi trebali bi se propisati ako postoje jasni terapijski ciljevi, a lijekovi koji nisu učinkoviti ili nisu više indicirani trebali bi se maknuti iz terapije. Primjena standardnih kriterija za procjenu prikladnosti ili predviđanje rizika je također korisna (Lavan i Gallagher, 2016).

1.2.5. Potencijalno neprikladni lijekovi

Potencijalno neprikladni lijekovi (PNL) se definiraju kao lijekovi kod kojih potencijalni rizik nadmašuje potencijalnu korist za pacijenta, osobito kada postoje sigurnije terapijske mogućnosti za liječenje iste bolesti. (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2012). Neprikladno propisivanje uključuje propisivanje više lijekova s potencijalno ozbiljnim lijek-lijek ili lijek-bolest interakcijama, prečesto ili predugo korištenje lijeka s obzirom na to koliko je klinički indicirano te uzimanje lijeka u preniskim ili previsokim dozama (Page i sur., 2010).

Propisivanje PNL-ova u starijih osoba je veliki zdravstveni problem s obzirom na da je to kompleksan i izazovan zadatak. Nema dvojbe da je teško odabrati odgovarajući lijek i dozu za određenu bolest u odgovarajuće vrijeme, a pritom dobiti maksimalnu korist od lijeka i izbjeći nuspojave. (Hanlon i Schmader, 2013) Učestalost PNL-ova u osoba starije dobi kreće se u rasponu od 15% do 44% ovisno o tome kojim eksplicitnim protokolom su identificirani PNL-ova i u kojoj populaciji (Elliot i Stehlik, 2013). Posljedično, povećava se rizik za pojavu nuspojava, mortalitet i morbiditet starijih osoba te zdravstveni troškovi (Page i sur., 2010).

1.3. PROTOKOLI ZA PROCJENU PRIKLADNOSTI LIJEKOVA

Za procjenu prikladnosti propisivanja lijekova, u svrhu određivanja potencijalno neprikladnih lijekova i smanjenja negativnih ishoda (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2012), upotrebljavaju se procesi ili mjere ishoda koji mogu biti eksplicitni (temeljeni na kriterijima) ili implicitni (temeljeni na procjeni) (Spinewine i sur., 2007). Takvi pokazatelji trebaju biti pouzdani, jednostavni za korištenje, bazirani na najnovijim dokazima, trebaju procjenjivati sve aspekte propisivanja lijekova i moći predvidjeti (i prevenirati) neželjene učinke lijekova. Ne postoje protokoli koji bi zadovoljavali sve navedene uvjete, već i eksplicitni i implicitni protokoli imaju svoje prednosti i nedostatke (Elliot i Stehlik, 2013).

1.3.1. Eksplicitni protokoli

Eksplicitni kriteriji predstavljaju liste lijekova i skupine lijekova koje bi se trebale izbjegavati kod starijih osoba zbog ograničene učinkovitosti i rizika od nuspojava (Elliot i Stehlik, 2013). Obično se oblikuju na temelju objavljenih istraživanja, mišljenja stručnjaka i tehnike konsenzusa. Usmjereni su na promatranje određenog lijeka ili određene bolesti te se primjenjuju uz malo kliničke procjene ili bez nje (Spinewine i sur., 2007).

Prednosti eksplicitnih kriterija su jednostavnost, brza mogućnost primjene, nepotrebnost kliničkog stručnjaka (Elliot i Stehlik, 2013), objektivnost i dosljednost u pristupu individualnim slučajevima, povezivanje informacija objavljenih istraživanja i stručnog konsenzusa te mogućnost prilagodbe kompjuteriziranom sustavu (Fialová i Onder, 2009). Zbog lake primjene, razvijeno je nekoliko takvih kriterija koji se široko primjenjuju u istraživanjima u svrhu istraživanja prevalencije potencijalno neprikladnih lijekova (Elliot i Stehlik, 2013).

Iako su eksplicitni kriteriji korisni, ne uzimaju u obzir što pacijentu najviše odgovara, očekivani životni vijek (Duraković i Vitez, 2013), komorbiditete bolesti te ne mogu zamijeniti kliničko znanje, iskustvo i procjenu u određivanju PNL-ova (Elliot i Stehlik, 2013). Između različitih eksplicitnih kriterija postoji značajna razlika. To je posljedica što u sastavljanju kriterija sudjeluju različiti stručnjaci, razlikuje se broj konzultacija i način na koji je definiran konsenzus. Također, tome doprinose i razlike u populaciji pacijenata, različite metodologije korištene za odabiranje tvrdnji te regionalne razlike u dostupnosti lijekova i načinu propisivanja. Stoga preklapanje lijekova uključenih u različite eksplicitne kriterije iznosi samo 25%. Ostala ograničenja eksplicitnih kriterija su to što nemaju naznačenu jačinu dokaza za svaki kriterij koji se daje (osim Beersovih kriterija iz 2012.) (Elliot i Stehlik, 2013), teško se nadopunjuju i obnavljaju (Duraković i Vitez, 2013), te većina kriterija ne navodi preporuke za sigurnije ili učinkovitije alternative PNL-ova (Elliot i Stehlik, 2013). Također, u usporedbi s implicitnim pokazateljima, eksplicitni imaju slabu osjetljivost i specifičnost (Elliot i Stehlik, 2013).

Najpoznatiji i najviše korišteni eksplicitni protokoli su Beersovi kriteriji koji su ujedno i prvi objavljeni kriteriji za određivanje PNL-ova. Ostali poznatiji protokoli su STOPP kriteriji (engl. *Screening Tool of Older Person' Potentially Inappropriate Prescriptions*) koji se rabe uz START kriterije (engl. *Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) te IPET kriteriji (engl. *Improved Prescribing in the Elderly Tool*) (Germin Petrović i Vlahović-

Palčevski, 2011). U ovu skupinu pripada i sveobuhvatni protokol za otkrivanje PNL-ova hrvatskih autorica Suzane Mimice Matanović i Vere Vlahović-Palčevski koji je nastao kombinacijom prednosti i nedostataka postojećih te dodatkom nekih novih kriterija (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2012).

1.3.2. Implicitni protokoli

Kod implicitnih kriterija, kliničar na temelju određenih informacija o pacijentu i objavljenih dokaza donosi procjenu o prikladnosti nekog lijeka. Pritom je fokus promatranja pacijent, a ne lijek ili bolest. Ovakvi kriteriji su potencijalno najosjetljiviji, uzimaju u obzir karakteristike pacijenta i što pacijentu najviše odgovara, a ograničenja ovakvih pristupa su dugotrajni procesi formuliranja samih kriterija, ovisnost o znanju i stavovima osobe koja ih upotrebljava te slaba pouzdanost (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Najpoznatiji takav protokol je Indeks prikladnosti lijekova (engl. *Medication Appropriateness Index* – MAI).

1.3.2.1. Indeks prikladnosti lijekova (engl. *Medication Appropriateness Index* - MAI)

MAI predstavlja implicitni protokol za procjenu prikladnog propisivanja lijekova (Spinewine i sur., 2007) koji je kreiran 1992. od strane dr. Josepha Hanlona i suradnika na temelju kliničkog iskustva i znanstvene literature (Hanlon i sur., 1992) te uz pomoć kliničara, psihologa, sociologa i biostatističara (Duraković i Vitez, 2013).

MAI kriteriji analiziraju deset elemenata za svaki lijek u pacijentovoj terapiji (Lund i sur.,2010): indikaciju, učinkovitost, dozu, ispravnost uputa, interakcije lijek-lijek, interakcije lijek-bolest, duplikaciju lijekova, trajanje liječenja i troškove liječenja (Spinewine i sur., 2007), a za svaki od elemenata određuje se je li lijek „A“ prikladan, „B“ djelomično (ne)prikladan ili „C“ neprikladan (Duraković i Vitez, 2013). Za svaki lijek i za cijelu pacijentovu terapiju može se provoditi bodovanje, što MAI čini kvantitativnim kriterijem za određivanje prikladnosti propisivanja lijekova (Elliot i Stehlik, 2013). Na primjer, ako je lijek prikladan ili djelomično (ne)prikladan, pridružuje mu se vrijednost 0. Ako je lijek neprikladan pridružuje mu se vrijednosti 1, 2 ili 3 ovisno o kojem kriteriju je riječ. Time se za svaki lijek može dobiti rezultat od 0 d 18 pri čemu 0 znači da je lijek u potpunosti prikladan, a 18 da je lijek potpuno neprikladan (West i sur., 2012). Tri komponente MAI-a (indikacija, učinkovitost liječenja i duplikacija lijekova) mogu se upotrebljavati i za utvrđivanje politerapije (Spinewine i sur., 2007).

Pri procjeni PNL-ova ovim kriterijima, neophodna je subjektivna klinička procjena zbog čega se MAI i svrstava među implicitne kriterije. Ali kako bi se osigurala jasnoća za procjenjivače i poboljšala pouzdanost, postoje opće upute za korištenje MAI-a, upute kako odgovoriti na svako od deset pitanja i specifične definicije svakog kriterija (Duraković i Vitez, 2013).

MAI posjeduje brojne prednosti. Ispitivan je u hospitaliziranim i ambulantnim uvjetima. Obuhvaća brojne komponente propisivanja lijekova, može se upotrijebiti za svaki lijek u pacijentovoj terapiji te nije potrebno ažuriranje kriterija (Page i sur., 2010). Međutim, MAI ne obuhvaća nekoliko važnih područja primjene lijekova. Iako uzima u obzir nuspojave nastale zbog lijek-lijek i lijek-bolest interakcija, potpuni opseg nuspojava nije obuhvaćen. Ne uzima u obzir adherenciju pacijenata, alergije na lijek te zahtjeva podosta vremena za primjenu (10 minuta po lijeku) zbog čega je teško primjenjiv u užurbanoj, zaposlenoj kliničkoj praksi (Hanlon i sur., 1992). Također, MAI ne uzima u obzir lijekove koji nisu propisani, a postoji indikacija za njih (Page i sur., 2010). Zbog tog nedostatka, razvijen je AOU (engl. *Assessment of Underutilisation*), kriterij koji se može upotrebljavati zajedno s MAI-om. AOU uključuje pitanje „Postoji li izostanak potrebnog lijeka za aktivnu bolest ili stanje?“ kojim se nadopunjuje MAI procjena (Elliot i Stehlik, 2013).

1.4. POVEZANOST POTENCIJALNO NEPRIKLADNIH LIJEKOVA S KLINIČKIM ISHODIMA

Klinički ishodi opisuju što se u konačnici dogodi pacijentu kao posljedica njegove interakcije sa zdravstvenim sustavom (Krousel-Wood, 1999). Procjenom kliničkih ishoda mjere se prisutnost simptoma u pacijenta, njegovo cjelokupno zdravstveno stanje te učinak bolesti ili stanja na funkcioniranje pacijenta. Klinički ishodi mogu se koristiti u svrhu utvrđivanja koristi primijenjene terapije te njene sigurnosti u odnosu na ostale izbore terapije (www.fda.gov).

Evaluacija prediktivne valjanosti (sposobnosti za predviđanje neželjenih ishoda) eksplicitnih kriterija je ograničena (Elliot i Stehlik, 2013). Neka istraživanja pokazala su pozitivnu korelaciju između Beersovih kriterija i mortaliteta, korištenja zdravstvenih usluga, nuspojava i kvalitete života, ali istovremeno druga istraživanja pokazuju miješane ili negativne rezultate. Međutim, većina tih istraživanja imala je važnih ograničenja u provedbi (Spinewine i sur., 2007) kao što su neprocijenjena vremenska razlika između procesa propisivanja lijeka i

ishoda te neprilagođenost za važne varijable posredne povezanosti (engl. *confounding*) (Elliot i Stehlik, 2013).

Također, evaluacija prediktivne valjanosti MAI-a je ograničena. Iako su autori koji su razvili MAI prikazali povezanost MAI-a i zdravstvenih ishoda, nisu napravili kontrolu za potencijalne varijable posredne povezanosti (Elliot i Stehlik, 2013). Ali nekoliko istraživanja pokazalo je da MAI zapravo ima dobru sposobnost za predvidjeti neželjene kliničke ishode. Tri studije rađene su na pacijentima u SAD-u. Veći indeks prikladnosti, koji upućuje na veći broj neprikladnih lijekova, bio je značajno povezan s neplaniranim posjetima ambulantnom liječniku ili hitnoj službi. Povećana pojava nuspojava bila je u korelaciji s većim indeksom prikladnosti, odnosno s kriterijem lijek-bolest. Iako je povećani indeks prikladnosti povezan s bolničkim prijemima i češćim nuspojavama, kriteriji uputa i lijek-lijek interakcija nisu bili statistički značajni. Četiri istraživanja rađene su na pacijentima iz Švedske i Belgije. U ovim istraživanjima, visoki indeks prikladnosti bio je značajno povezan sa slabijom kvalitetom života i prijemima u bolnicu zbog lijekova (tablica 1.) (Hanlon i Schmader, 2013).

Tablica 1. Popis provedenih znanstvenih istraživanja o prediktivnoj valjanosti MAI-a (prilagođeno prema Hanlon i Schmader, 2013)

AUTOR /GODINA	ISPITANICI	BROJ ISPITANIKA /PROSJEČNI BROJ LIJEKOVA U TERAPIJI	ISHODI	REZULTATI
Schmader/1997 (Schmader i sur., 1997)	Ambulantni pacijenti/VA, Primary Care Clinics, Durham, NC, USA	208/7.9	Hospitalizacije, neplanirani posjeti liječniku opće prakse, posjeti hitnoj službi	Indeks prikladnosti veći kod hospitalizacija (18.9 naspram 16.9, p=0,02), neplanirani posjet liječniku ili hitnoj službi (18.8 naspram 16.3)
Lund/2010 (Lund i sur.,2010)	Ambulantni pacijenti/VA, Primary Care Clinics, Iowa City, IA, Usa	236/10.6	Nuspojave	Standardni indeks prikladnosti (prilagođeni OR 1.03; 95% CI 0.99-1.06), modificirani indeks prikladnosti (prilagođeni OR=1.13; 95% CI 1.02-1.25)
Hanlon/2011 (Hanlon i sur., 2011)	Ambulantni pacijenti/VA, Medical Centers, USA	359/7.6	Nuspojave tipa A	Lijek-lijek interakcije (prilagođeni OR=2.37; 95% CI 0.91-6.11), lijek-bolest interakcije (prilagođeni OR=1.93; 95% CI 1.00-3.72)
Olsson/2011 (Olsson i sur., 2011)	Pacijenti otpušteni iz bolnice kući, University Hospital, Orebro, Sweden	150/10	Kvaliteta života (EQ-5D indeks; EQ VAS)	Viši indeks prikladnosti povezan s lošijom kvalitetom života; EQ-5D (p=0.001 na početku studije, p=0.001 nakon 6 mj., p=0.013 nakon 12 mj.); EQ VAS (p=0.026 na početku studije, p=0.003 nakon 6 mj., p=0.007 nakon 12 mj.)
Hellström/2011 (Hellström i sur., 2011)	Hospitalizirani pacijenti, University Hospital, Lund, Sweden	210/8	Hospitalizacije vezane uz primjenu lijekova	Manji indeks prikladnosti povezan s manjim broj posjeta bolnici zbog lijekova kod intervencijske skupine u usporedbi s kontrolnom skupinom
Somers/2012 (Somers i sur., 2012)	Hospitalizirani pacijenti, University Hospital, Ghent, Belgium	50/8.6	Hospitalizacije vezane uz primjenu lijekova	Značajno viši indeks prikladnosti kod hospitalizacija vezanih uz lijekova (p=0.04 – procjena liječnika specijalista gerijatrije, p=0.03 procjena kliničkog farmaceuta)
Gillespie/2013 (Gillespie i sur., 2013)	Hospitalizirani pacijenti, University Hospital, Uppsala, Sweden	386/8.1	Ponovna hospitalizacije vezane uz primjenu lijekova	Veći rizik od ponovnih hospitalizacija vezanih uz lijekove kod većeg indeksa prikladnosti (RR 1.09; 95% CI 1.04-1.14)

VA - agencija koja osigurava opsežne zdravstvene usluge vojnim veteranima (engl. *Veterans Affairs*)
EQ-5D - standardizirani instrument za mjerenje kvalitete života
EQ-VAS - vizualno analogna skala
Prilagođeni OR - omjer izgleda, prilagođen s obzirom na dob, komorbiditete, broj lijekova i proučavanu grupu (engl. odd ratio)
CI - interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)
RR - relativan rizik (engl. *relative risk*)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Zahvaljujući porastu životnog standarda, razvoju i poboljšanju cjelokupne zdravstvene zaštite, ljudski životni vijek se znatno produžio, a samim time je porastao i udio stanovništva starije životne dobe. Upravo ova populacija često boluje od različitih kroničnih bolesti koje zahtijevaju primjenu brojnih lijekova. Nadalje, u ovoj životnoj dobi dolazi do fizioloških promjena svojstava organizma čime se mijenja farmakokinetika i farmakodinamika lijekova. To sve dovodi do povećanog propisivanje neprikladnih lijekova što u konačnici rezultira povećanjem morbiditeta i mortaliteta, ali i troškova zdravstvene skrbi. Primjena kriterija za otkrivanje potencijalno neprikladnih lijekova predstavlja učinkovitu metodu u poboljšanju propisivanja lijekova, a samim time i u poboljšanju skrbi za bolesnike.

Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti učestalost potencijalno neprikladnih lijekova korištenjem implicitnog protokola Indeksa prikladnosti lijekova u osoba starije životne dobi hospitaliziranih na gastrointestinalnom odjelu te odrediti utjecaj potencijalno neprikladnih lijekova na kliničke ishode (hospitalizacija, posjet hitnoj službi, neplanirani posjet liječniku obiteljske medicine, javljanje novih simptoma bolesti, nuspojave, uvođenje novog lijeka, smrt) praćene nakon otpusta pacijenata iz bolnice.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. ISPITANICI I PRIKUPLJANJE PODATAKA

Istraživanje je provedeno na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od listopada 2014. do listopada 2015. U istraživanje su bili uključeni pacijenti stariji od 65 godina koji su primljeni na Zavod za gastroenterologiju putem hitnog ili elektivnog prijema. To je uključivalo 65 pacijenata od kojih su tri isključena zbog nedostatka ili netočnosti podataka o terapiji. Podaci o pacijentima su prikupljeni pregledavanjem medicinske dokumentacije dostupne putem bolničkog informacijskog sustava (BIS).

Za svakog hospitaliziranog pacijenta prikupljeni su podaci o spolu, životnoj dobi, osnovnim laboratorijskim pretragama (kreatinin u serumu, eGFR), vrsti prijema (hitni ili elektivni), osnovnoj dijagnozi zbog koje je pacijent hospitaliziran, ostalim komorbiditetima, povijesti nuspojava, propisanoj terapiji prije prijema i propisanoj terapiji tijekom hospitalizacije (lijek, doza, put primjene, interval doziranja) te o korištenju drugih lijekova, OTC lijekova, dodataka prehrani i biljnih pripravaka. Procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated Glomerular Filtration Rate* - eGFR) dobivena je prema MDRD jednadžbi:

$$eGFR = 186\ x\ serumski\ kreatinin^{-1,154}\ x\ dob^{-0,203}\ x\ 1{,}121\ (ako\ je\ crne\ rase)$$

$$x\ 0{,}742\ (za\ \check{z}enski\ spol)$$

Provedbu ovog istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava.

3.2. PRAĆENJE ISPITANIKA

U razdoblju od tri do pet mjeseci nakon otpusta iz bolnice pacijenti su kontaktirani telefonskim putem. Pritom su im postavljana pitanja na koja su ispitanici odgovarali s „da“ ili „ne“ u svrhu prikupljanja kliničkih ishoda. Klinički ishodi koji su se pratili bili su sljedeći:

- hospitalizacija
- posjet hitnoj službi
- neplanirani posjet liječniku obiteljske medicine
- simptomi bolesti (novonastale bolesti ili egzacerbacija postojećeg stanja)
- nuspojave lijekova
- uvođenje novog lijeka
- smrt.

3.3. PROCJENA POTENCIJALNO NEPRIKLADNIH LIJEKOVA POMOĆU INDEKSA PRIKLADNOSTI LIJEKOVA

Procjena neprikladnog propisivanja lijekova određivala se pomoću implicitnog protokola Indeksa prikladnosti lijekova koji se sastoji od 10 pitanja:

1. Ima li indikacije za primjenu lijeka?
2. Je li lijek učinkovit za to stanje?
3. Je li doziranje ispravno?
4. Jesu li upute ispravne?
5. Jesu li upute praktične?
6. Postoje li klinički značajne lijek-lijek interakcije?
7. Postoje li klinički značajne lijek-bolest interakcije (kontraindikacije)?
8. Ima li nepotrebnog dupliciranja s drugim lijekovima?
9. Je li trajanje terapije prihvatljivo?
10. Je li taj lijek najjeftiniji izbor u usporedbi s drugim lijekovima iste učinkovitosti?

Svako od deset pitanja postavljalo se za svaki lijek zabilježen u otpusnoj terapiji. Na pitanja se odgovaralo s „A“, „B“, „C“ ili „D“. Pritom je oznaka A nosila značenje „prikladno“, B „djelomično (ne)prikladno“, C „neprikladno“, a D „nije primjenjivo“. Kriterij je označen s „nije primjenjivo“ ako nije bilo dovoljno podataka za procjenu ili procjena nije bila moguća. U

svrhu analize prikladnosti lijekova korišteni su Sažetak opisa svojstava lijeka Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED-a), kliničke smjernice i relevantni znanstveni radovi, Lexi-Interect baza (Lexicom Online, 2017) za određivanje interakcija, te Osnovna i Dopunska lista lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) za usporedbu cijene lijekova.

Na prvo pitanja (MAI1) odgovaralo se s C u slučajevima kad nije postojala nikakva indikacija. B se dodjeljivao ako nije postojala dijagnoza, ali zbog primjene dva ili više lijeka za istu indikaciju zaključilo se da je u pitanju nepotpuno prikupljena povijest bolesti pacijenta. Također, B se dodjeljivao lijekovima za koje nije postojala jasna indikacija navedena u Sažetku opisa svojstava lijeka, ali je na temelju znanstvenih radova utvrđeno da bi lijek svojim mehanizmom djelovanja s obzirom na prisutne komorbiditete mogao imati pozitivne učinke na pacijenta. Odgovor je označavao da kriterij nije primjenjiv, a dodjeljivao se kod MAI2 i MAI3 ako je za MAI1 utvrđeno da lijek nema indikaciju. Kod kriterija MAI3, C se dodjeljivao ako je bilo jasno da je pacijentu doza krivo propisana. Ako se na temelju prikupljenih podataka nije moglo sa sigurnošću utvrditi je li doza u redu, kriteriju se dodjeljivao B. S obzirom na nepotpunost prikupljenih podataka vezanih za način primjene lijekova, umjesto ispitivanja je su li pacijentu dane ispravne upute, u našem istraživanju za MAI4 se ispitivala zahtjevnost pravilne primjene lijeka. Odnosno, ovisno o količini, zahtjevnosti i važnosti samih uputa određivalo se je li lijek prikladan ili ne. Također, odgovor za kriterij MAI5 se određivao procjenom praktičnosti uputa. Odgovor C je dodjeljivan kod složenijih uputa kod kojih je postojalo dva ili više razloga nepraktičnosti te ako se nepraktičnost odnosila na svakodnevnu primjenu lijeka. MAI6 određivan je s obzirom na Lexicomp bazu interakcija prema kojoj se interakcije klasificiraju u pet kategorija s obzirom na stupanj kliničke značajnosti:

A. nisu poznate potencijalne interakcije

B. postoji mogućnost interakcija koje nisu klinički značajne i nije potrebna nikakva intervencija

C. postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potreban je nadzor bolesnika

D. postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potrebno je razmotriti promjenu terapije

X. kontraindicirane kombinacije lijekova (Lexicom Online, 2017).

Ako je za pojedini lijek utvrđena interakcija kategorije D ili X, lijek je određen kao neprikladan (C) za ovaj kriterij. B je dodijeljen lijekovima s interakcijama kategorije C. Za

kriterij MAI7 dodijeljen je odgovor C ako je za lijek postojala jasno navedena kontraindikacija, dok se B uglavnom dodjeljivao ako lijek nije bio kontraindiciran ali su bile potrebne posebne mjere opreza primjene lijeka s obzirom na komorbiditete. Za MAI8 se dodjeljivala oznaka C ako su bila neopravdano propisana dva lijeka iz iste skupine, a za MAI9 ako je prema prikupljenim podacima bilo jasno da pacijent lijek uzima predugo. Ako nismo sa sigurnošću mogli utvrditi uzima li se lijek predugo, odnosno postoji li opravdanost dulje primjene lijek, dodjeljivao se B. C je dodijeljen za kriterij MAI10 ako je propisani lijek bio najskuplji ili jedan od skupljih lijekova s obzirom na ostale lijekova iz iste skupine. B je dodijeljen za lijekove koji nisu bili najskuplji, ali postojao je jeftiniji lijek unutar iste skupine. U obzir se uzimala i učinkovitost lijeka s obzirom na ostale lijekove iz iste skupine.

U svrhu kvantitativnog određivanja neprikladnosti lijekova, dodjeljivali su se bodovi prema Westu i suradnicima (West i sur.,2012) na način da se pojedinom lijeku koji je procijenjen kao prikladan ili djelomično prikladan dodjelilo 0 bodova, a za neprikladne 1, 2 ili 3 boda ovisno o kriteriju. Kod utvrđene neprikladnost za indikaciju i učinkovitost dodjeljivalo se 3 boda, za dozu, ispravnost i praktičnost uputa te lijek-lijek interakcije 2 boda, a za lijek-bolest interakcije, duplikaciju, trajanje uzimanja i cijenu lijeka 1 bod. Zbrojem svih bodova za pojedini lijek izračunat je indeks prikladnosti pojedinog lijeka. Njegova vrijednost mogla je iznositi od 0 do 18 bodova. Pritom je veća vrijednost označavala da je lijek više neprikladan. Također, zbrojem svih bodova za sve lijekove u terapiji dobiven je indeks prikladnosti cjelokupne terapije pacijenta.

MAI protokol i dodjeljivanje bodova za pojedine kriterije MAI-a za određivanje indeksa prikladnosti prikazani su u tablici 2.

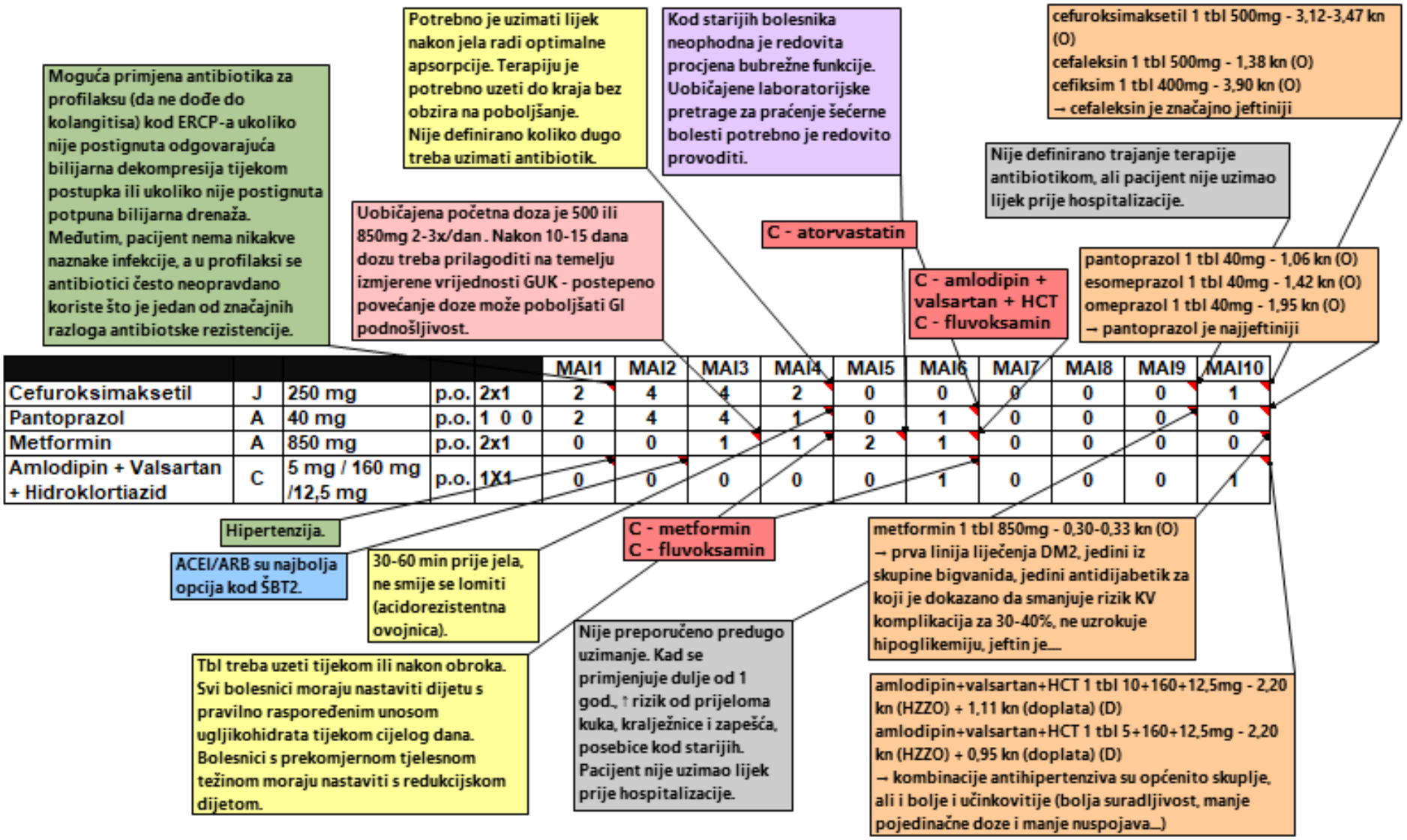
Tablica 2. Indeks prikladnosti lijekova (prilagođeno prema Tobia i sur., 2008) i prikaz dodjeljivanja bodova u svrhu određivanja indeksa prikladnosti

MAI PITANJE	A PRIKLADAN	B DJELOMIČNO (NE) PRIKLADAN	C NEPRIKLADAN
1. Ima li indikacije za primjenu lijeka?	Indiciran		Ne indiciran
Indikacija se definira kao znak, simptom, bolest ili stanje za koje je lijek propisan.			3 boda
2. Je li lijek učinkovit za to stanje?	Učinkovit		Neučinkovit
Učinkovitost se definira kao ispoljavanje djelotvornog ishoda. Pitanje procjenjuje je li propisani lijek učinkovit za određenu indikaciju u populaciji pacijenata.			3 boda
3. Je li doziranje ispravno?	Ispravno		Neispravno
Doza se definira kao ukupna količina lijeka primijenjena u periodu od 24 sata prema ispravnom intervalu doziranja.			2 boda
4. Jesu li upute ispravne?	Ispravne		Neispravne
Upute se definiraju kao smjernice pacijentu za ispravnu primjenu lijeka. Pitanje procjenjuje put primjene, odnos prema hrani i tekućini, raspored i doba dana u koje se lijek primjenjuje.			2 boda
5. Jesu li upute praktične?	Praktične		Nepraktične
Praktičnost uputa se definira kao mogućnost njihove primjene u praksi. Pitanje procjenjuje jesu li upute za primjenu praktične za pacijenta i uzima u obzir potencijal pacijentove adherencije bez žrtvovanja učinkovitosti kao i oblika formulacije.			2 boda
6. Postoje li klinički značajne lijek-lijek interakcije?	Neznačajne		Značajne
Lijek-lijek interakcija se definira kao učinak primjene jednog lijeka na drugi lijek. Klinička značajnost označava štetnu interakciju.			2 boda
7. Postoje li klinički značajne lijek-bolest interakcije?	Neznačajne		Značajne
Lijek-bolest interakcija se definira kao učinak koji lijek ima na postojeću bolest ili stanje. Klinička značajnost označava štetnu interakciju. Pitanje procjenjuje može li dotični lijek pogoršati pacijentovu bolest ili stanje.			1 bod
8. Ima li nepotrebnog dupliciranja s drugim lijekovima?	Potrebno		Nepotrebno
Nepotrebno dupliciranje se definira kao neprimjereno ili rizično kopiranje lijeka, a postoji kada su istodobno propisana dva lijeka, ili više njih, iz iste kemijske ili farmakološke skupine.			1 bod
9. Je li trajanje terapije prihvatljivo?	Prihvatljivo		Neprihvatljivo
Trajanje se definira kao duljina terapije. Pitanje procjenjuje je li duljina vremena tijekom kojeg je pacijent primao lijek prihvatljiva.			1 bod
10. Je li taj lijek najjeftiniji izbor u usporedbi s drugim lijekovima iste učinkovitosti?	Najjeftiniji		Najskuplji
Ovo pitanje procjenjuje kakva je cijena lijeka u usporedbi s drugim lijekovima iste učinkovitosti i sigurnosti.			1 bod

Primjer MAI analize jednog pacijenta prikazan je na slikama 1. i 2. te u tablici 3.

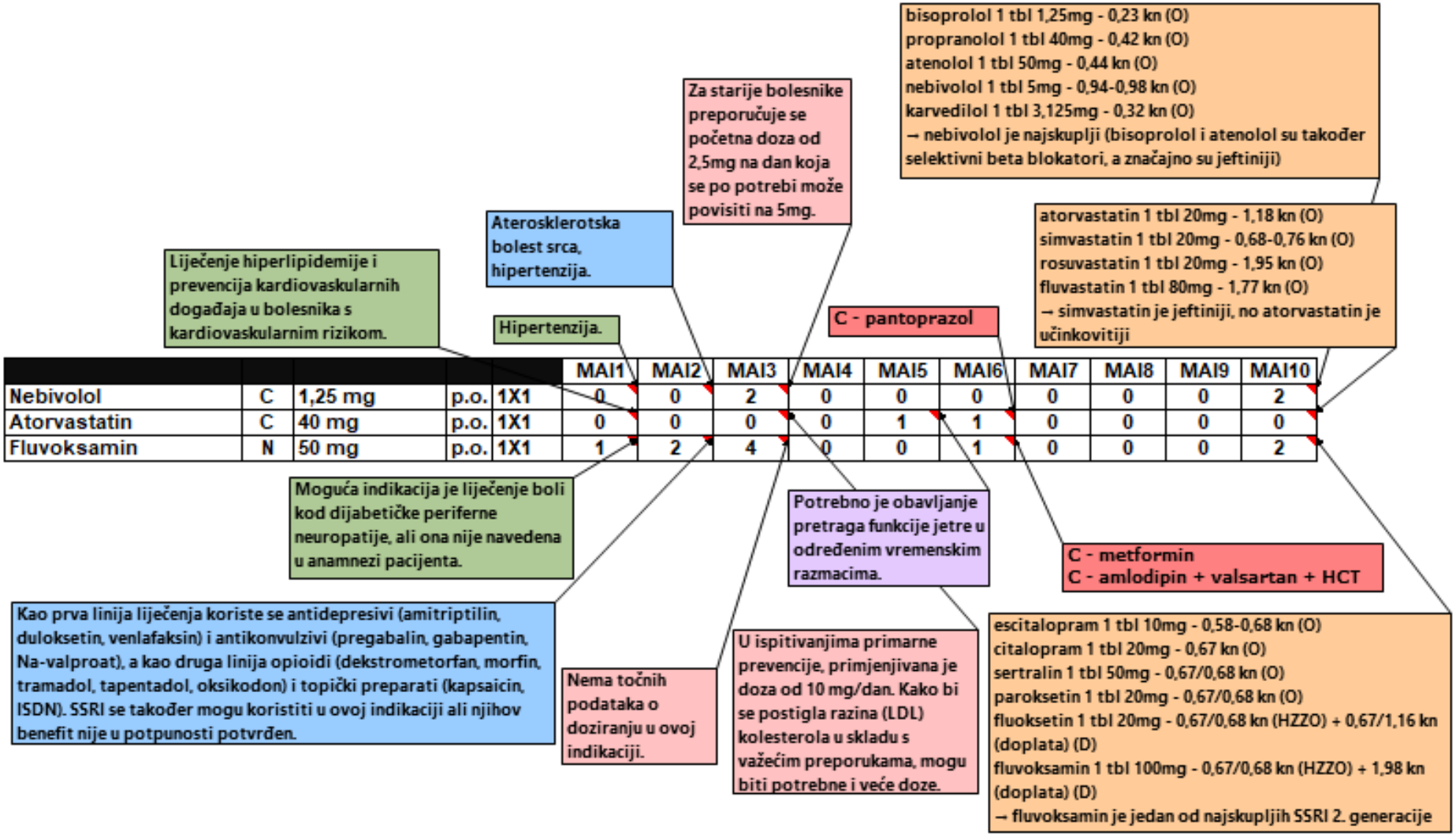
Tablica 3. Primjer analize terapije pacijenta pomoću MAI protokola – podaci o pacijentu

OPĆI PODACI	KOMORBIDITETI
INICIJALI: J. H.	K83.1 Opstrukcija žučnog kanala – ERCP + implantacija bilijarnih stentova K63.1 Perforacija crijeva (netraumatska) K66.8 Ostale specificirane bolesti potrbušnice (pneumoperitoneum i pneumomediastinum) T79.7 Traumatski supkutani emfizem E87.6 Hipokalemija E11.4 Dijabetes melitus neovisan o inzulinu I10.0 Esencijalna (primarna) hipertenzija I63.9 Cerebralni infarkt, nespecificiran (4./2015.) Z95.2 Prisutnost srčanog zaliska – proteze (1./2014.) I25.1 Aterosklerotska bolest srca I44.0 Atrioventrikularni blok, prvi stupanj I65 Okluzija i stenoza ekstracerebralnih arterija koje nisu uzrokovale cerebralni infarkt E78.2 Mješovita hiperlipidemija
SPOL: muški	
DOB: 68 godina	
VISINA: 168 cm	
TEŽINA: 80 kg	
KREATININ U SERUMU: **63 µmol/L**	
eGFR: **116,8 mL/min/1,73m^3**	
PRIJEM: hitni - subkutani emfizem u području vrata i pojave zraka uz jetru nakon ERCP-a.	



					MAI1	MAI2	MAI3	MAI4	MAI5	MAI6	MAI7	MAI8	MAI9	MAI10
Cefuroksimaksetil	J	250 mg	p.o.	2x1	2	4	4	2	0	0	0	0	0	1
Pantoprazol	A	40 mg	p.o.	1 0 0	2	4	4	1	0	1	0	0	0	0
Metformin	A	850 mg	p.o.	2x1	0	0	1	1	2	1	0	0	0	0
Amlodipin + Valsartan + Hidroklortiazid	C	5 mg / 160 mg /12,5 mg	p.o.	1X1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1

Slika 1. Primjer analize terapije pacijenta pomoću MAI protokola (1. dio)



					MAI1	MAI2	MAI3	MAI4	MAI5	MAI6	MAI7	MAI8	MAI9	MAI10
Nebivolol	C	1,25 mg	p.o.	1X1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
Atorvastatin	C	40 mg	p.o.	1X1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Fluvoksamin	N	50 mg	p.o.	1X1	1	2	4	0	0	1	0	0	0	2

Slika 2. Primjer analize terapije pacijenta pomoću MAI protokola (2. dio)

3.4. ODREĐIVANJE UZROČNO-POSLJEDIČNE VEZE IZMEĐU POTENCIJALNO NEPRIKLADNIH LIJEKOVA I KLINIČKIH ISHODA

Nakon prikupljanja kliničkih ishoda, što je bilo detaljnije opisano u poglavlju 3.2, za svakog pacijenta se određivala povezanost kliničkog ishoda s lijekovima u terapiji. Referentni dokument pri utvrđivanju povezanosti bio je Sažetak opisa svojstava lijeka HALMED-a. Ako je utvrđena veza između pojedinog lijeka i kliničkog ishoda, takav lijek se uspoređivao s rezultatima MAI analize. Točnije, gledalo se je li takav lijek bio procijenjen kao neprikladan, odnosno je li MAI kriterij bio određen kao 2.

Nadalje, na temelju izračunatih indeksa prikladnosti cjelokupnih terapija pacijenata promatralo se postoji li statistički značajna razlika između srednje vrijednosti indeksa prikladnosti pacijenata s utvrđenim kliničkim ishodom i bez njega. Također, ispitivalo se postoji li statistički značajna korelacija između indeksa prikladnosti cjelokupnih terapija pacijenata i broja zabilježenih kliničkih ishoda.

3.5. OBRADA PODATAKA I STATISTIČKA ANALIZA

U obradi podataka koristilo se programom Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS 20). Demografski i klinički podaci analizirani su metodama standardne deskriptivne statistike te prikazani prosječnom vrijednosti i standardnom devijacijom, te kao apsolutni i relativni broj (postotak) u slučaju kategorijskih podataka. Za utvrđivanje statistički značajnih razlika između dvije grupe ispitanika upotrebljavao se t-test, za ispitivanje statistički značajnih razlika između tri ili više grupa upotrebljavala se ANOVA, a za određivanje povezanosti između dvije varijable, korelacija. Statistički značajnom smatrana je p vrijednost < 0.05.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. DEMOGRAFSKI I KLINIČKI PODACI

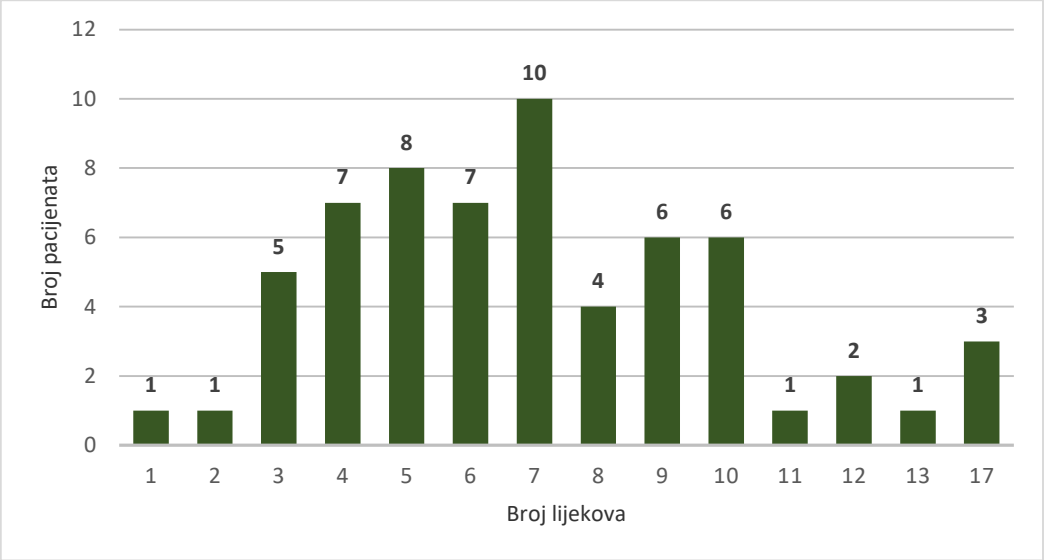
U istraživanje je bilo uključeno 62 bolesnika prosječne dobi 73,8 ± 5,5 godina od čega je bilo 54,8% muškaraca i 45,2% žena. Bolesnici su primljeni hitnim (61,3%) ili elektivnim (38,7%) putem te su u bolnici u prosjeku boravili 9,1 ± 4,8 dana. Demografski i klinički podaci ispitanika prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Demografski i klinički podaci ispitanika

		BROJ (N)	POSTOTAK (%)
Broj bolesnika	muškarci	34	54,8
	žene	28	45,2
Raspon godina	65-74	34	54,8
	>74	28	45,2
Glomerularna filtracija – GFR (mL/min/1,73m^2)	0-40	8	13,1
	40,01-60	12	19,7
	>60	41	67,2
Vrsta prijema	hitni	38	61,3
	elektivni	24	38,7
Broj dijagnoza	0-4	23	37,1
	5-9	32	51,6
	>9	7	11,3

4.1.1. Lijekovi

Ispitanici su ukupno uzimali 443 lijekova što je prosječno 7,1 ± 3,5 lijekova po bolesniku. Najveći broj lijekova (17) u terapiji su imala tri bolesnika, a najmanji (jedan) jedan bolesnik. Slika 3. prikazuje raspodjelu pacijenata prema broju lijekova koje su uzimali tijekom hospitalizacije.



Slika 3. Broj lijekova po ispitaniku tijekom hospitalizacije

Prema anatomsko terapijsko kemijskoj (ATK) klasifikaciji, najpropisivaniji su bili lijekovi iz glavne anatomske skupine C koja obuhvaća lijekove s učinkom na kardiovaskularni sustav (N=157; 35,4%), a zatim lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari iz skupine A (N=96; 21,2%). Zastupljenost lijekova prema ATK klasifikaciji prikazana je u tablici 5.

Tablica 5. Zastupljenost propisanih lijekova prema ATK klasifikaciji

ANATOMSKO TERAPIJSKO KEMIJSKA KLASIFIKACIJA		BROJ LIJEKOVA		BROJ ISPITANIKA	
		N=443	%	N=62	%
A	Probavni sustav i mijena tvari	96	21,2	52	83,9
B	Krv i krvotvorni organi	37	8,4	29	46,8
C	Kardiovaskularni sustav	157	35,4	58	93,5
G	Urogenitalni sustav i spolni hormoni	20	4,5	19	30,6
H	Sustavni hormoni izuzevši spolne	11	2,5	10	16,1
J	Sustavne infekcije	38	8,6	28	45,2
L	Zloćudni tumori i imunomodulacija	4	0,9	4	6,5
M	Koštano mišićni sustav	12	2,7	10	16,1
N	Živčani sustav	41	9,3	24	38,7
R	Respiratorni sustav	14	3,2	6	9,7
S	Osjetila	2	0,5	2	3,2
V	Ostali lijekovi	11	2,5	11	17,7

Lijekovi iz skupina D (lijekovi s djelovanjem na kožu), P (lijekovi za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima) i U (dermatici) nisu bili zastupljeni.

Tablica 6. prikazuje zastupljenost propisanih lijekova po glavnim terapijskim skupinama unutar skupine A. Najzastupljeniji su bili antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti i lijekovi s djelovanjem na peristaltiku iz terapijske skupine A02 (N=40; 40,8%) od kojih je najpropisivaniji bio pantoprazol (N=27; 67,5%). Pantoprazol je ujedno i najpropisivaniji lijek u usporedbi s ostalim lijekovima iz drugih ATK skupina (N=27; 6,1%). Druga najčešća terapijska skupina bila je A10 (N=24; 24,5%).

Prema izvješću HALMED-a o najkorištenijim lijekovima u 2015. godini, pantoprazol je zauzimao 7. mjesto (26,52 DDD/1000/dan) te je bio najkorišteniji lijek iz A skupine (www.halmed.hr) što se podudara s našim rezultatima.

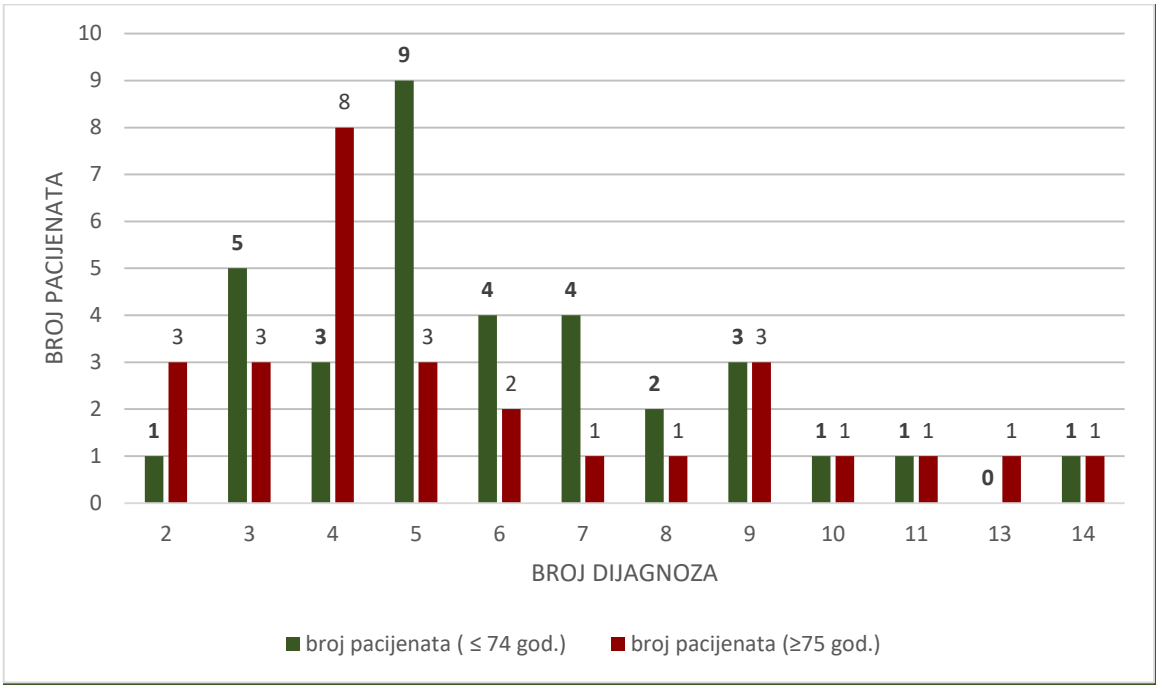
Tablica 6. Zastupljenost propisanih lijekova unutar glavne anatomske skupine A

GLAVNE TERAPIJSKE SKUPINE UNUTAR SKUPINE A		BROJ LIJEKOVA (N=98)	
		N=98	%
A01	Stomatološki lijekovi, lijekovi za liječenje bolesti usne šupljine	2	2,0
A02	Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku	40	40,8
A03	Spazmolitici i antikolinergici	5	5,1
A05	Lijekovi s djelovanjem na žuč i jetru	4	4,1
A06	Laksativi	3	3,1
A07	Lijekovi za suzbijanje proljeva, lijekovi za liječenje upalnih stanja probavnog sustava i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem u probavnom sustavu	4	4,1
A10	Lijekovi za liječenje šećerne bolesti	24	24,5
A11	Vitamini	3	3,1
A12	Nadomjesci minerala	11	11,2

Lijekovi iz terapijskih skupina A04 (lijekovi za suzbijanje mučnine i nagona na povraćanje), A08 (lijekovi za liječenje pretilosti), A09 (lijekovi za olakšavanje probave uključujući probavne enzime) i A16 (ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari) nisu bili zastupljeni.

4.1.2. Dijagnoze

Ukupan broj dijagnoza ispitanika iznosio je 368 što je prosječno 5,9 ± 2,9 dijagnoza po bolesniku. Najmanji broj dijagnoza (dvije dijagnoze) imalo je četiri bolesnika, a najviše (14) imala su dva bolesnika (slika 4.).



Slika 4. Broj dijagnoza po ispitaniku tijekom hospitalizacije s obzirom na starost ispitanika

Dijagnoze ispitanika određene su prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10). Najveći broj dijagnoza ispitanika pripada skupini K00-K93 koja obuhvaća bolesti probavnog sustava (N=115; 31,3%). Sljedeće po redu po zastupljenosti su skupine bolesti cirkulacijskog sustava, I00-I99 (N=101; 27,4%) te endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti, E00-E90 (N=38; 10,3%). Zastupljenost dijagnoza prema MKB-u prikazana je u tablici 7.

Tablica 7. Zastupljenost dijagnoza ispitanika prema MKB-u

MEĐUNARODNA KLASIFIKACIJA BOLESTI I SRODNIH ZDRAVSTVENIH PROBLEMA (MKB)		BROJ DIJAGNOZA (N=368)	
		N=368	%
A00-B99	Određene infekcijske i parazitske bolesti	1	0,3
C00-D48	Neoplazme	33	9,0
D50-D89	Bolesti krvi i krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	9	2,4
E00-E90	Endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti	38	10,3
F00-F99	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	2	0,5
G00-G99	Bolesti živčanog sustava	3	0,8
H00-H59	Bolesti oka i adneksa	1	0,3
I00-I99	Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	101	27,4
J00-J99	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	6	1,6
K00-K93	Bolesti probavnog sustava	115	31,3
M00-M94	Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	5	1,4
N00-N99	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	16	4,3
R00-R99	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	6	1,6
S00-T98	Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	2	0,5
Z00-Z99	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama	30	8,2

Dijagnoze iz skupina H60-H95 (bolesti oka i adneksa), L00-L99 (bolesti kože i potkožnog tkiva), O00-099 (trudnoća i porođaj), P00-P96 (određena stanja porođajnog razdoblja (pet mjeseci. prije i jedan mjesec poslije)), Q00-Q99 (prirođene malformacije, deformacije i kromosomske abnormalnosti), U00-U99 (kodovi za posebne svrhe) i V01-Y98 (vanjski uzroci pobola i smrtnosti) nisu bile zastupljene.

Zastupljenost pojedinih dijagnoza unutar skupine K00-K93 prikazana je u tablici 8. Najviše dijagnoza je bilo iz podskupine K80-K87, poremećaji žuči, žučnjaka i gušterače (N=28; 24,3%). Zatim slijedi podskupina bolesti jednjaka, želuca i dvanaesnika, K20-K31 (N=28; 24,3%) i ostale bolesti probavnog sustava, K90-K93 (N=21; 18,3 %).

Tablica 8. Zastupljenost dijagnoza unutar glavne skupine K00-K93

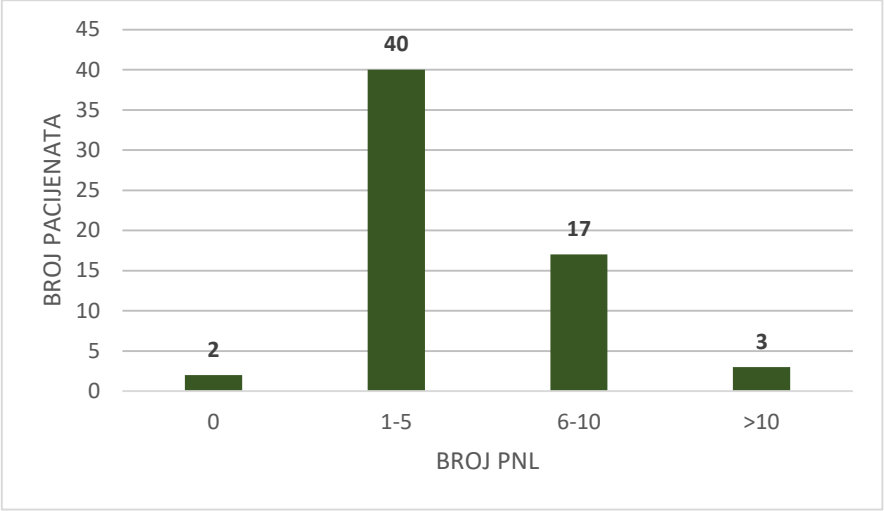
MKB PODSKUPINE UNUTAR GLAVNE SKUPINE K00-K93		BROJ DIJAGNOZA (N=115)	
		N=115	%
K00-K14	Bolesti usne šupljine, žlijezda slinovnica i čeljusti	1	0,9
K20-K31	Bolesti jednjaka, želuca i dvanaesnika	27	23,5
K35-K38	Bolesti crvuljka	3	2,6
K40-K46	Kila	4	3,5
K50-K52	Neinfektivni enteritis i kolitis	3	2,6
K55-K63	Ostale bolesti crijeva	17	14,8
K65-K67	Bolesti potrbušice	1	0,9
K70-K77	Bolesti jetre	10	8,7
K80-K87	Poremećaji žuči, žučnjaka i gušterače	28	24,3
K90-K93	Ostale bolesti probavnog sustava	21	18,3

4.2. POTENCIJALNO NEPRIKLADNI LIJEKOVI

Od ukupnog broja ispitanika, samo dva pacijenta (3,2%) nisu imala niti jedan potencijalno neprikladan lijek, odnosno utvrđena je prisutnost jednog ili više potencijalno neprikladnih lijekova kod 60 pacijenata (96,8%). Najviše pacijenata (64,5%) imalo je jedan do pet PNL-ova (tablica 9. i slika 5.).

Tablica 9. Postotak pacijenata koji su u terapiji imali određeni broj potencijalno neprikladnih lijekova

BROJ PNL-OVA	BROJ PACIJENATA (N=62)	POSTOTAK PACIJENATA (%)
0	2	3,2
1-5	40	64,5
6-10	17	27,4
>10	3	4,8



Slika 5. Prikaz broja pacijenata s obzirom na broj PNL

Od 443 propisana lijeka, njih 139 (31,4%) je bilo prikladno, odnosno 304 (68,6%) lijekova je bilo neprikladno prema barem jednom kriteriju MAI-a.

Ovi podaci ukazuju na izrazito visoku prevalenciju propisivanja PNL-ova, ali unatoč tome u skladu su s rezultatima drugih istraživanja koja su također koristila MAI.

West i suradnici određivali su PNL-ove pomoću MAI-a kod pacijenata zaprimljenih u Centar za hitni prijem Opće bolnice Malta i utvrdili su 92% pacijenata s barem jednim PNL-om, odnosno 55,1% lijekova je bilo neprikladno (West i sur., 2012).

Hanlon i suradnici određivali su PNL-ove u 397 hospitaliziranih američkih veterana starijih od 65 godina i s barem dva kriterija za staračku slabost (engl. *frailty*). Prema rezultatima, PNL-ovi utvrđeni su kod 91,9% pacijenata, a 78,3% lijekova je bilo neprikladno (Hanlon i sur., 2004).

Prema istraživanju Schmadera i suradnika na 208 veterana koji su primali primarnu zdravstvenu njegu od strane Opće medicinske klinike i imali barem pet lijekova u terapiji, kod svih pacijenata su bili propisani PNL-ovi, a sveukupno je određeno 74% neprikladnih lijekova (Schmader i sur., 1994).

39,5% neprikladnih lijekova kod 94,3% pacijenata utvrđeno je u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u okrugu Copenhagena kod pacijenata s pet ili više lijekova, a istraživanje su proveli Bregnhøj i suradnici (Bregnhøj i sur., 2007).

Još jedno istraživanje koristeći se MAI-om proveli su Lund i suradnici s ciljem određivanja povezanost implicitnih kriterija s rizikom od razvoja nuspojava. U istraživanje je bilo uključeno 236 ambulantnih pacijenata, veterana starijih od 65 godina iz gradskih medicinskih centara za veterane u Iowi. Pritom je 54,3% lijekova bilo neprikladno kod 98,7% pacijenata (Lund i sur., 2010).

Kod navedenih istraživanja, kao i u našem istraživanju, udio pacijenata s jednim ili više PNL-ova kreće se u rasponu od 91,9% do 100,0%, odnosno utvrđeni udio neprikladnih lijekova je u rasponu od 39,5% do 78,3%. Ova oscilacija udjela neprikladnih lijekova može se objasniti različito dizajniranim istraživanjima. Niži udio PNL-ova zabilježen je kod istraživanja Westa i suradnika (55,1%) koje je provođeno na pacijentima starijim od 18 godina, a ne isključivo na osobama starije životne dobi. Upravo su osobe starije dobi pod rizikom propisivanja neprikladnih lijekova s obzirom na veći broj komorbiditeta i lijekova u terapiji te na farmakokinetičke i farmakodinamičke promjene nastale starenjem (Elliot i Stehlik, 2013). Također, u ispitivanjima Bregnhøja i suradnika (39,5% PNL-ova) te Lunda i suradnika (54,3%) sudjelovali su nehospitalizirani pacijenti kojima je pružana primarna zdravstvena zaštita, stoga se može zaključiti da je kod takvih pacijenata manja prevalencija PNL-ova s obzirom na hospitalizirane pacijente. Nasuprot tome, istraživanje Hanlona i suradnika s najvećim udjelom PNL-ova (78,3%) provedeno je na pacijentima koji osim što su bili starije životne dobi i hospitalizirani, zadovoljavali su barem dva kriterija staračke slabosti.

Prema diplomskom radu Ane Jurec, provedeno je slično istraživanja. Pritom su ispitanici bili isti pacijenti kao i u našem ispitivanju, ali je za određivanje potencijalno neprikladnih lijekova korišten eksplicitni sveobuhvatni hrvatski protokol. Ovim istraživanjem otkriveno je 33 PNL-ova (7,7%) kod 22 ispitanika (36,7%), odnosno kod 33 ispitanika (55,0%) utvrđena je primjena PNL-ova ili kombinacija lijekova koji stupaju u klinički značajne interakcije što je znatno manje nego u našem istraživanju (68,6% PNL-ova kod 96,8% pacijenata) (Jurec, 2016). Ovakvi rezultati su razumljivi s obzirom na to da sveobuhvatni protokol uzima u obzir samo lijekove s nepovoljnim omjerom korist/rizik, upitne učinkovitosti, koje valja izbjegavati u određenim bolestima/stanjima i koji stupaju u klinički značajne interakcije. Također, potvrđuje se da je MAI značajno osjetljiviji od eksplicitnih kriterija.

4.3. POTENCIJALNO NEPRIKLADNI LIJEKOVI PREMA POJEDINIM MAI KRITERIJIMA

Rezultati dobiveni MAI analizom prikazani su u tablici 10. Prema kriterijima MAI8 i MAI9 najveći broj lijekova je bio prikladan (93,9% za MAI8 i 84,2% za MAI9), a samim time ovi kriteriji imaju mali broj djelomično (ne)prikladnih i neprikladnih lijekova (0,5% i 5,6% za MAI8; 5,6% i 9,9% za MAI9). Mali udio neprikladnih lijekova također je zabilježen za MAI2 (2,3%), MAI3 (8,1%) i MAI7 (8,4%). Doduše, u slučaju MAI2 i MAI3 niži postotak prikladnih lijekova (65,5% za MAI2, 47,6% za MAI3) opažen je zbog toga što često MAI analiza nije bila primjenjiva (18,7% i 32,3%) zbog nedovoljno podataka potrebnih da se lijekovi procjene prema ovim kriterijima. MAI4 i MAI6 ističu se najnižim brojem prikladnih lijekova (35,7% i 36,8%), te velikim broje neprikladnih (24,8% i 14,9%) i djelomično (ne)prikladnih lijekova (39,5% i 48,3%). Visok postotak od 19,6% neprikladnih lijekova ima i kriterij MAI1.

Tablica 10. Broj prikladnih, djelomično (ne)prikladnih i neprikladnih lijekova prema svakom kriteriju MAI-a te lijekova za koje je MAI bio neprimjenjiv

	PRIKLADAN (0)		DJELOMIČNO (NE)PRIKLADAN (1)		NEPRIKLADAN (2)		NIJE PRIMJENJIVO (4)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
MAI1	270	60,9	86	19,4	87	19,6	0	0,0
MAI2	290	65,5	60	13,5	10	2,3	83	18,7
MAI3	211	47,6	53	12,0	36	8,1	143	32,3
MAI4	158	35,7	175	39,5	110	24,8	0	0,0
MAI5	265	59,8	126	28,4	52	11,7	0	0,0
MAI6	163	36,8	214	48,3	66	14,9	0	0,0
MAI7	306	69,1	100	22,6	37	8,4	0	0,0
MAI8	416	93,9	2	0,5	25	5,6	0	0,0
MAI9	373	84,2	25	5,6	44	9,9	1	0,2
MAI10	266	60,0	100	22,6	61	13,8	16	3,6

Najveći postotak neprikladnih lijekova u našem istraživanju zabilježen je za kriterij MAI4 kojim se ispituje točnost uputa o primjeni lijeka (24,8%). Ovaj rezultat u skladu je s istraživanjima Westa i suradnika, Schmadera i suradnika te Lunda i suradnika u kojima je također utvrđeno najviše neprikladnosti za kriterij MAI4 (26,0%, 32,4%, 27,6%) (West i sur., 2012; Lund i sur., 2010; Schmader i sur., 1994). Nasuprot tome, neprikladnost od 0,7% lijekova za MAI4 u istraživanju Bregnhøja i suradnika uvelike se razlikuje od našeg. Ova razlika može

se objasniti različitim načinom određivanja MAI4 kriterija. Bregnhøj i suradnici navode kako im je često nedostajalo podataka za određivanje ovog kriterija te da su u takvim slučajevima određivali da je lijek prikladan (Bregnhøj i sur., 2007). Mi smo smatrali ako nisu jasno zabilježene upute o primjeni lijeka da je lijek prema MAI4 kriteriju bio neprikladan ili djelomično (ne)prikladan ovisno o količini, zahtjevnosti i važnosti samih uputa. Upravo ovakvo određivanje MAI4 kriterija rezultiralo je njegovom učestalom neprikladnošću.

Drugi kriterij s najviše neprikladnih lijekova u našem istraživanju bio je MAI1 koji ispituje postojanje opravdane indikacije za primjenu lijeka, a neprikladnost je utvrđena kod 19,6% lijekova. Ovo je vrlo zabrinjavajući podatak s obzirom na to da je riječ o jednom od najznačajnijih kriterija MAI-a zbog čega mu se i prilikom određivanja Indeksa prikladnosti dodjeljuje najviše bodova (tri boda). U ovom dijelu naši rezultati se razlikuju od drugih istraživanja u kojima se udio neprikladnih lijekova za MAI1 kretao u rasponu od 4,4% do 12,3% (West i sur., 2012; Lund i sur., 2010; Bregnhøj i sur., 2007; Hanlon i sur., 2004; Schmader i sur., 1994). Ovakva učestala pojavnost neindiciranih lijekova može biti posljedica nepotpuno prikupljene povijesti bolesti pacijenata u našem istraživanju, ali također može upućivati i na to da se u ispitivanoj populaciji često neopravdano propisuju lijekovi te da se ne slijede smjernice za propisivanje lijekova. Prekidom primjene ovih lijekova mogao bi se smanjiti rizik od razvoja nuspojava i nepotrebni troškovi zdravstvenog sustava.

Lijekovi koji su najčešće bili propisani bez opravdane indikaciju su cefuroksim (N=9), acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg (N=6), diazepam (N=6) i pantoprazol (N=6). Nepotrebna ili neadekvatna primjena antibiotika, osobito u svrhu profilakse, veliki je globalni problem koji dovodi do razvoja rezistencije i nepotrebnog izdatka (Francetić i sur., 2015). Istraživanja pokazuju da se antibiotici u bolnicama u gotovo 50% slučajeva ne propisuju pravilno (Davey i sur., 2013), a učestalost propisivanje antibiotika bez opravdane indikacije razlikuje se od istraživanja do istraživanja. Uzrok učestalog propisivanja cefuroksima bez opravdane indikacije u našem istraživanju može biti neopravdana primjena antibiotika, ali i nedostatak svih potrebnih podataka zbog kojih nije bilo moguće odrediti je li lijek indiciran ili ne.

Primjena acetilsalicilne kiseline u svrhu sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti je opravdana jer korist prevladava rizik, ali primjena za primarnu prevenciju je diskutabilna i zahtjeva individualnu kliničku procjenu. Unatoč tome, primjena acetilsalicilne kiseline za primarnu prevenciju je vrlo učestala s obzirom da je riječ o bezreceptnom lijeku

niske cijene osobito kod osoba starije životne dobi. Posljedično, s obzirom na to da starije osobe često imaju brojne komorbiditete i uzimaju velik broj lijekova, dolazi do pojave nuspojava i interakcija koje često rezultiraju krvarenjem (Sehgal i sur., 2017).

U našem istraživanju utvrđeno je 14 benzodiazepina koji su propisani bez opravdane indikacije kod 12 pacijenata (19,4%). Pritom je najčešće bio propisivan dugodjelujući benzodiazepin, diazepam (N=6). Ovaj podatak ne iznenađuje s obzirom da je upravo diazepam na četvrtom mjestu najkorištenijih lijekova u Hrvatskoj (www.halmed.hr). Općenito, primjena benzodiazepina, osobito dugodjelujućih, vrlo je učestala kod osoba starije životne dobi, a najčešće se koriste neopravdano i predugo čime se razvija tolerancija te fizička i psihička ovisnost. Zbog promijenjene farmakokinetike i farmakodinamike, starije osobe su osjetljivije na djelovanje ove skupine lijekova. Posljedično, povećan je rizik od produljene sedacije, nemira, problema s koncentracijom i pamćenjem, padova i prijeloma. Ukoliko je primjena neophodna, prednost prilikom odabira lijeka treba dati benzodiazepinima kraćeg djelovanja (Bogunović i Greenfield, 2004).

Nadalje, često propisivani lijek bez opravdane indikacije u našem ispitivanju bio je i pantoprazol. Inhibitori protonske pumpe jedni su od najčešće korištenih lijekova, a prevalencija njihovog propisivanja svake godine je sve veća. Učestalost primjene ovih lijekova u starijih osoba je visoka, često neopravdana i može uzrokovati štetne posljedice. Iako su inhibitori protonske pumpe najčešće indicirani za primjenu od 2 – 12 tjedana, često se koriste dugotrajno bez da se ponovno procijeni potreba za liječenje što je česti uzrok njihove neopravdane primjene. Dugotrajna primjena inhibitora protonske pumpe nosi brojne posljedice i povezuje se s akutnim i kroničnim bolestima bubrega, hipomagnezemijom, infekcijama uzrokovanim s *Clostridium difficile*, pneumonjiom, nedostatkom željeza, povećanim rizikom od prijeloma i s demencijom (Wilsdon i sur., 2017).

MAI6 kriterij (interakcije lijekova) bio je treći najčefšće neprikladan kriterij, neprikladan kod 14,9% lijekova. Ovaj podatak se također ne podudara s ostalim istraživanjima. West i suradnici su utvrdili da su značajne interakcije postojale samo kod 5,3% lijekova (West i sur., 2012). U drugim istraživanjima ovaj postotak je još niži, odnosno manji je od 1,5% (Lund i sur., 2010; Bregnhøj i sur., 2007; Hanlon i sur., 2004; Schmader i sur., 1994). Postoje dva moguća razloga za nepodudaranje rezultata. Prvi je primjena različitih načina prepoznavanja i određivanja kliničke značajnosti interakcija kod različitih autora. Tako se, na primjer, Schmader i suradnici koriste Interakcijama lijekova autora P. D. Hanstena i J. Horna, dok se u

našem istraživanju upotrebljavala Lexicom baza interakcija. Drugi mogući razlog je nepridavanje dovoljno pažnje mogućim interakcijama tijekom propisivanja lijekova u Republici Hrvatskoj. Visoku pojavnost potencijalno štetnih interakcija u Republici Hrvatskoj potvrđuju i druga istraživanja. Mimica Matanović i Vlahović-Palčevski utvrdile su pojavnost interakcija kod 32,8% pacijenata starije životne dobi zaprimljenih na Zavod za internu medicinu KBC Osijek (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2014). U istraživanju Radoševića i suradnika interakcije su utvrđene kod 22% pacijenata starijih od 65 godina i hospitaliziranih u Kliničkom bolničkom centru Rijeka (Radošević i sur., 2008), a u istraživanju Popovića i suradnika kod 33,2% pacijenata starije dobi u Primorsko-goranskoj županiji (Popović i sur., 2014).

U našem istraživanju utvrđeno je 344 interakcija kod 50 pacijenata (80,6%). Najviše je interakcija (N=257; 74,4%) bilo stupnja kliničke značajnosti C. Za devet kombinacija lijekova (2,6%) određeno je da su kontraindicirane (X) i zabilježene su kod osam pacijenata (12,9%). Kod 42 (12,2%) kombinacije lijekova postojala je mogućnost značajnih interakcija za koje je potrebno razmotriti promjenu terapije (D). Ove interakcije su zabilježene kod 32 pacijenta (51,6%) (tablica 11).

Tablica 11. Broj i udio potencijalnih interakcija lijekova prema stupnju kliničke značajnosti.

STUPANJ KLINIČKE ZNAČAJNOSTI		BROJ INTERAKCIJA (N=344)	
		N=344	%
A	Nisu poznate potencijalne interakcije	7	2,0
B	Postoji mogućnost interakcija koje nisu klinički značajne i nije potrebna nikakva intervencija	29	8,4
C	Postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potreban je nadzor bolesnika	257	74,7
D	Postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potrebno je razmotriti promjenu terapije	42	12,2
X	Kontraindicirane kombinacije lijekova	9	2,6

U najviše interakcija stupnja kliničke značajnosti X stupao je amiodaron (N=3). Pritom je u jednom slučaju utvrđena istovremena primjena amiodarona i propafenona čime je moguće povećanje štetnog učinka propafenona (srčana kondukcija i repolarizacija). U dva slučaja bilo je moguće produljenje QT intervala zbog istovremene primjene amiodarona i ciprofloksacina, odnosno amiodarona i leuprorelina (Lexicomp Online, 2017).

Kod D stupnja klinički značajnih interakcija najučestalije su bile interakcije koje su dovodile do povećane depresije središnjeg živčanog sustava (N=14). Pritom je u najviše interakcija stupao tramadol (N=13), od čega je njih 10 bilo s benzodiazepinima i lijekovima srodnim benzodiazepinima.

Drugi najučestaliji lijek za koji su zabilježene interakcije D stupnja kliničke značajnosti bio je amiodaron (N=5), tri puta s atorvastatinom i dva puta s varfarinom. Obje interakcije mogu uzrokovati inhibiciju CYP enzima (2C9, 1A2, 3A4) i time smanjiti metabolizam atorvastatina i varfarina. Posljedično dolazi do povećanja serumske koncentracije atorvastatina i varfarina te do povećanog rizika od razvoja miopatije, odnosno povećanog rizika od krvarenja (Lexicomp Online, 2017).

Prema istraživanju Mimica Matanović i Vlahović-Palčevski, interakcije amiodarona s drugim lijekovima (statinima, varfarinom ili metildigoksinom) bile su druge po učestalosti (36 od 198 interakcija). Treće po učestalosti bile su interakcije dva lijeka s depresivnim učinkom na središnji živčani sustav, odnosno kombinacije benzodiazepina i opioidnih analgetika (31 interakcija) (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2014). Ovi podaci u skladu su s našim rezultatima kojima su također utvrđene česte interakcije amiodarona sa statinima i varfarinom, odnosno tramadola s benzodiazepinima i njima sličnim lijekovima. Prema Mimici Matanović i Vlahović-Palčevski, najučestalije su bile interakcije koje mogu dovesti do hiperkalemije, a uključuju inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, antagoniste angiotenzin II receptora, kalij štedeće diuretike i dodatke kalija (56 interakcija) (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2014). Ove interakcije zabilježene su i u našem istraživanju, ali njihov stupanj kliničke značajnosti je bio C uz izuzetak interakcije spironolaktona i kalij citrata stupnja kliničke značajnosti D.

Nadalje, učestalost interakcije amiodarona i statina potvrđuju i Popović i suradnici u čijem istraživanju je ovo treća najučestalija interakcija (6,26%) (Popović i sur., 2014). Prema istraživanju Bačić-Vrce i suradnika zabilježene su učestale interakcije dva benzodiazepina (29 od 215 interakcija), odnosno benzodiazepina s opioidima (35 od 215 interakcija) (Bačić-Vrca i sur., 2010.

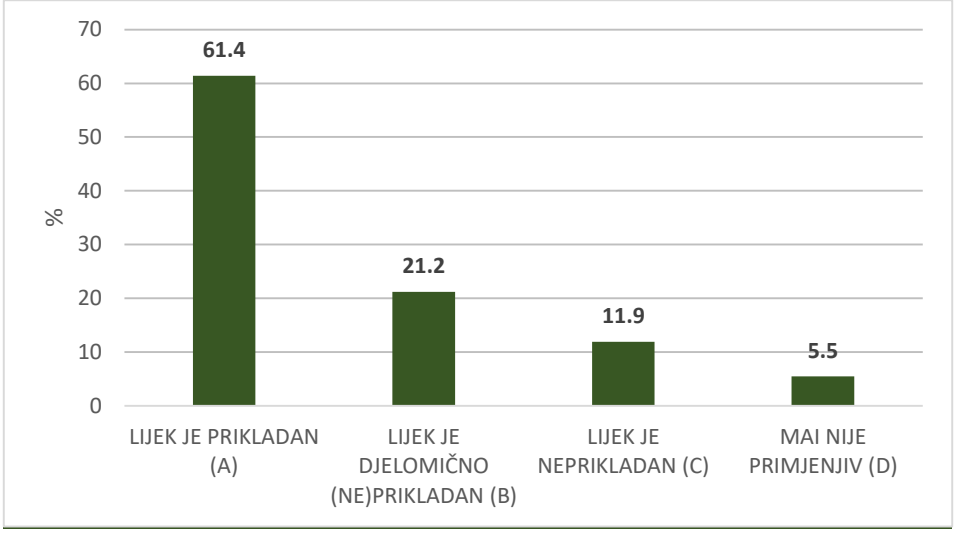
Visok udio neprikladnih lijekova u našem istraživanju zabilježen je i za kriterij MAI10 (13,8%) koji ispituje postoji li jeftiniji lijek. Smatramo da ovaj kriterij nije od tolikog značaja kao kriteriji koji se odnose na sigurnost i učinkovitost lijeka. Također, u našem istraživanju

prema ovom kriteriju bilo je određeno manje neprikladnih lijekova za razliku od drugih. U istraživanju Hanlona i suradnika 18,1% lijekova je bilo neprikladno (Hanlon i sur., 2004). Kod Schmadera i suradnika to je bilo 29,7% (Schmader i sur., 1994), a kod Bregnhøja i suradnika 27,1% lijekova (Bregnhøj i sur., 2007). Velika neprikladnost lijekova prema MAI10 kriteriju u pojedinim istraživanjima posljedica je toga što su pojedini autori određivali da je lijek neprikladan ako je utvrđeno da ne postoji indikacija.

U raznim istraživanjima uočeno je učestalo netočno doziranje lijekova (MAI3 kriterij). Visok udio neprikladnih lijekova za ovaj kriterij utvrđen je u istraživanjima Westa i suradnika (18,5%) te Schmadera i suradnika (17,3%) (West i sur., 2012; Schmader i sur., 1994). Našim istraživanjem 8,1% lijekova je bilo neprikladno i to je ujedno jedan od najnižih utvrđenih postotaka za ovaj kriterij. Ovakav rezultat moguća je posljedica toga što u našem istraživanju kod 32,3% lijekova nije bilo primjenjivo procijeniti ovaj kriterij. To je najčešće bio slučaj kad za lijek nije bila poznata indikacija, a samim time nije bilo moguće procijeniti kakva bi trebala biti doza. Također, ovakav rezultat može upućivati i na to da se kod pacijenata uključenih u naše istraživanje pridavalo više pažnje prilikom određivanja doze lijeka. Odnosno, fiziološke promjene koje nastaju starenjem i utječu na klirens lijeka češće su uzete u obzir prilikom doziranja lijekova u našem istraživanju nego u drugim.

Kriteriji prema kojima je nađeno najmanje neprikladnih lijekova bili su MAI2 (2,3%) i MAI8 (5,6%) što je u skladu s drugim istraživanjima. Kod istraživanja Westa i suradnika, ovi kriteriji su također bili najmanje neprikladni (2,4% za MAI2, 2,3% za MAI8) (West i sur., 2012). Niski udio neprikladnosti zabilježili su i ostali autori: Hanlon i suradnici (3,2% za MAI2, 2,15% kod MAI8), Schmader i suradnici (4,7% za MAI2, 5,7% za MAI8) , Bregnhøj i suradnici (6,0% za MAI2, 3,1% za MAI8) te Lund i suradnici (4,8% za MAI2, 3,4% za MAI8) (Lund i sur., 2010; Bregnhøj i sur., 2007; Hanlon i sur., 2004; Schmader i sur., 1994).

Procjenom svih lijekova u terapiji ispitanika prema deset MAI kriterija (443 lijeka x 10 kriterija = 4430 procjena) 11,9% kriterija (N=528) utvrđeno je neprikladnim, a 64,4% (N=2718) prikladnim. (Slika 6.)



Slika 6. Prikaz udjela prikladnih, djelomično (ne)prikladnih, neprikladnih lijekova i lijekova za koje je MAI bio neprimjenjiv s obzirom na ukupan broj procjena

Ovaj rezultat u skladu je s drugim navedenim istraživanjima u kojima je udio neprikladnih procjena bio u rasponu od 5,4% do 14%. (West i sur., 2012; Lund i sur., 2010; Bregnhøj i sur., 2007; Hanlon i sur., 2004; Schmader i sur., 1994).

4.3.1. Indeks prikladnosti

Srednja vrijednost indeksa prikladnosti za pojedini lijek iznosila je 2,2 ± 2,3, a srednja vrijednost ukupnog indeksa prikladnosti po pacijentu iznosila je 15,9 ± 10,9 što se slaže s rezultatima drugih istraživanja u kojima se srednja vrijednost indeksa prikladnosti za lijek kretala u rasponu od 1,3 do 2,2, odnosno od 9,0 do 17,4 za srednju vrijednost indeksa prikladnosti cjelokupne terapije (West i sur., 2012; Lund i sur., 2010; Bregnhøj i sur., 2007; Hanlon i sur., 2004; Schmader i sur., 1994).

Iako je srednji indeks prikladnosti najviši u našem istraživanju i istraživanju Schmadera i suradnika (2,2 ± 2,1 po lijeku, 17,6 ± 8,7 po pacijentu) (Schmader i sur., 1994), smatramo da ove vrijednosti nisu toliko visoke s obzirom na to da maksimalna vrijednost indeksa prikladnosti pojedinog lijeka iznosi 18, odnosno 18 x broj lijekova za indeks prikladnosti cjelokupne terapije pacijenta. Ove vrijednosti upućuju na to da, premda je prevalencija PNL-ova utvrđena MAI-em visoka, određeni PNL-ovi su u prosjeku neprikladni samo po jednom do dva manje značajna MAI kriterija (kriteriji kod kojih se dodjeljuje manje bodova prilikom određivanja indeksa prikladnosti). Nešto veće srednje vrijednosti indeksa prikladnosti po pacijentu posljedica su

primjene većeg broja lijekova (u prosjeku 7,1 – 10,6 po pacijentu). Treba napomenuti kako smo u našem istraživanju indeks prikladnosti izračunali na jednak način kao i West i suradnici, dok su ostali autori provodili nešto drugačije bodovanje. Oni su za kriterij MAI5, ako je kriterij bio neprikladan, dodjeljivali jedan bod, a za MAI7 dva boda što se razlikuje od našeg bodovanja (Lund i sur., 2010; Bregnhøj i sur., 2007; Hanlon i sur., 2004; Schmader i sur., 1994). Kako bismo bili sigurni da se istraživanja mogu međusobno uspoređivati, dodatno smo primijenili način bodovanja drugih istraživača (Lund i sur., 2010; Bregnhøj i sur., 2007; Hanlon i sur., 2004; Schmader i sur., 1994) na našem istraživanju, što nije rezultiralo značajno drugačijim rezultatima.

Detaljniji opisi drugih istraživanja i usporedba s našim istraživanjem prikazani su u tablici 12.

Tablica 12. Pregled provedenih istraživanja o utvrđivanju neprikladnog propisivanja lijekova pomoću implicitnog protokola MAI.

	REZULTATI NAŠEG ISTRAŽIVANJA	SCHMADER/1994 (Schmader i sur., 1994)	HANLON/2004 (Hanlon i sur., 2004)	BREGNHØJ/2007 (Bregnhøj i sur., 2007)	LUND/2010 (Lund i sur., 2010)	WEST/2012 (West i sur., 2012)
BROJ ISPITANIKA (M/Ž)	62 (54,8%/45,2%)	208 (99%/1%)	397 (97,2%/2,8%)	212 (34%/66%)	236 (98,3%/1,7%)	125 (57%/43%)
DOB	≥ 65 godina	≥ 65 godina	≥ 65 godina	≥ 65 godina	≥ 65 godina	≥ 18 godina
UKUPAN BROJ LIJEKOVA (BROJ LIJEKOVA PO ISPITANIKU)	443 (7,1 ± 3,5)	1644 (7,9 ± 2,7)	2796 (7,5 ± 3,5)	1621 (7,6 ± 2,9)	2512 (10.6 ± 4.0)	697 (7,09 ± 2,74)
OPIS ISTRAŽIVANJA	Određivanje PNL-ova pomoću MAI analize kod osoba starije životne dobi hospitaliziranih na gastrointestinalnom odjelu i određivanje povezanosti PNL-ova s kliničkim ishodima.	Određivanje povezanosti neprikladnog propisivanja lijekova (određenog pomoću MAI-a) i kliničkih ishoda kod pacijenata koji su primali primarnu zdravstvenu njegu od strane Opće medicinske klinike (General Medical Clinic), a imali su 5 ili više lijekova u terapiji	Određivanje prevalencija neprikladnog propisivanja lijekova za pacijente hospitalizirane u 11 medicinskih centara za veterane (Veterans Affairs Medical Centers), a koji su zadovoljavali 2 ili više kriterija za staračku slabost.	Određivanje prevalencije neprikladnog propisivanja, određenog pomoću MAI-a, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u okrugu Copenhagena te određivanje terapijskih područja i lijekova koji su pritom najčešće uključeni. Pacijenti su trebali imati u terapiji 5 ili više lijekova.	Određivanje mogu li implicitni protokoli za procjenu neprikladnih lijekova predvidjeti nastanak nuspojava. Ispitanici su bili veterani koji su primali primarnu zdravstvenu njegu od strane medicinskih centara za veterane u Iowi i trebali su imati barem 5 lijekova u terapiji.	Primjena MAI-a za određivanje neprikladnog propisivanja lijekova kod pacijenata zaprimljenih u Centar za hitni prijem Opće bolnice Malta
UDIO PNL-OVA KOD ISPITANIKA	96,8%	100%	91,9%	94,3%	98,7%	92%
UDIO PNL-OVA KOD LIJEKOVA	68,6%	74%	78,3%	39,5%	54,3%	55,1%

UDIO NEPRIKLADNIH LIJEKOVA PREMA KRITERIJIMA MAI-A	MAI4=24,8% MAI1=19,6% MAI6=14,9% MAI10=13,8% MAI5=11,7% MAI9=9,9% MAI7=8,4% MAI3=8,1% MAI8=5,6% MAI2=2,3%	MAI4=32,4% MAI10=29,7% MAI5=20,3% MAI3=17,3% MAI9=16,5% MAI1=11,5% MAI8=5,7% MAI2=4,7% MAI7=1,4% MAI6=0,0%	MAI10=18,10% MAI5=12,41% MAI3=11,48% MAI9=10,19 MAI1=8,94% MAI4=7,76% MAI7=3,54% MAI2=3,15% MAI8=2,15% MAI6=1,22%	MAI10=27,1% MAI9=16,5% MAI1=12,3% MAI7=8,6% MAI3=6,7% MAI2=6,0% MAI8=3,1% MAI5=1,3% MAI4=0,7% MAI6=0,6%	MAI4=27,6% MAI3=12,9% MAI10=12,5% MAI9=8,0% MAI5=7,2% MAI2=4,8% MAI1=4,4% MAI8=3,4% MAI7=2,8% MAI6=1,5%	MAI4=26,0% MAI3=18,5% MAI9=14,9% MAI10=11,0% MAI5=8,6% MAI1=7,5% MAI6=5,3% MAI7=3,3% MAI2=2,4% MAI8=2,3%
UDIO NEPRIKLADNIH PROCJENA	11,9%	14%	7,9%	8,3%	5,4%*	10,0%*
SREDNJA VRIJEDNOST INDEKSA PRIKLADNOSTI PO LIJEKU	2,2 ± 2,3	2,2 ± 2,1	/	1,3 ± 2,4	1.4 ± 0.7	1,78 ± 2,19
SREDNJA VRIJEDNOST INDEKSA PRIKLADNOSTI PO ISPITANIKU	15,9 ± 10,9	17,6 ± 8,7	9,0 ± 7,5	9,6 ± 7,8	15.8 ± 10.1	9,9 ± 7,5

* autori (Lund i suradnici, West i suradnici) nisu naveli ovaj podatak u svojem istraživanju, te je on izračunat za potrebe ovog rada prema sljedećoj formuli:

$$udio\ neprikladnih\ procjena = \frac{broj\ neprikladnih\ procjena}{ukupan\ broj\ procjena\ (broj\ lijekova\ x\ 10)}\ x\ 100$$

Sveukupno, prikazanim istraživanjima, uključujući i naše istraživanje, zajednička je visoka prevalencija PNL-ova i približno iste vrijednosti indeksa prikladnosti, dok se MAI kriteriji prema kojima su lijekovi bili neprikladni razlikuju. Uzrok ovim odstupanjima su različito prikupljeni podaci o terapiji, različiti pacijenti uključeni u istraživanje s obzirom na hospitalizaciju, spol i dob, različito određivanje pojedinih MAI kriterija, različito znanje, iskustvo i gledište ispitivača s obzirom na to da je procjena neprikladnosti dijelom subjektivna, ali i razlike između država u kvaliteti propisivanja lijekova.

Još neka ograničenja MAI-a kao protokola su to što ne uzima u obzir adherenciju pacijenata, nuspojave, alergije i lijekove koji nisu propisani, a postoji indikacija za njih. Također, za samu provedbu analize potrebno je podosta vremena.

Unatoč tome, našim se istraživanjem se MAI pokazao uspješnim i vrlo osjetljivim protokolom za određivanje PNL-ova. To je dijelom posljedica detaljne analize deset različitih elemenata propisivanja lijekova. Ovakvom analizom lakše se otkrivaju problemi i nedostaci u propisivanju lijekova kao i u samom zdravstvenom sustavu. Otvara se puno prostora za daljnje poboljšanje u propisivanju lijekova primjenom različitih protokola i smjernica što može rezultirati smanjenjem neželjenih djelovanja lijekova, smanjenjem mortaliteta i morbiditeta te troškova zdravstvenog sustava. Također, neupitna je važnost i potreba nadzora pacijenata, praćenje i optimizacija terapije te utvrđivanje i evaluacija ishoda terapije od strane multiprofesionalnog tima (farmaceut, liječnik, medicinska sestra...).

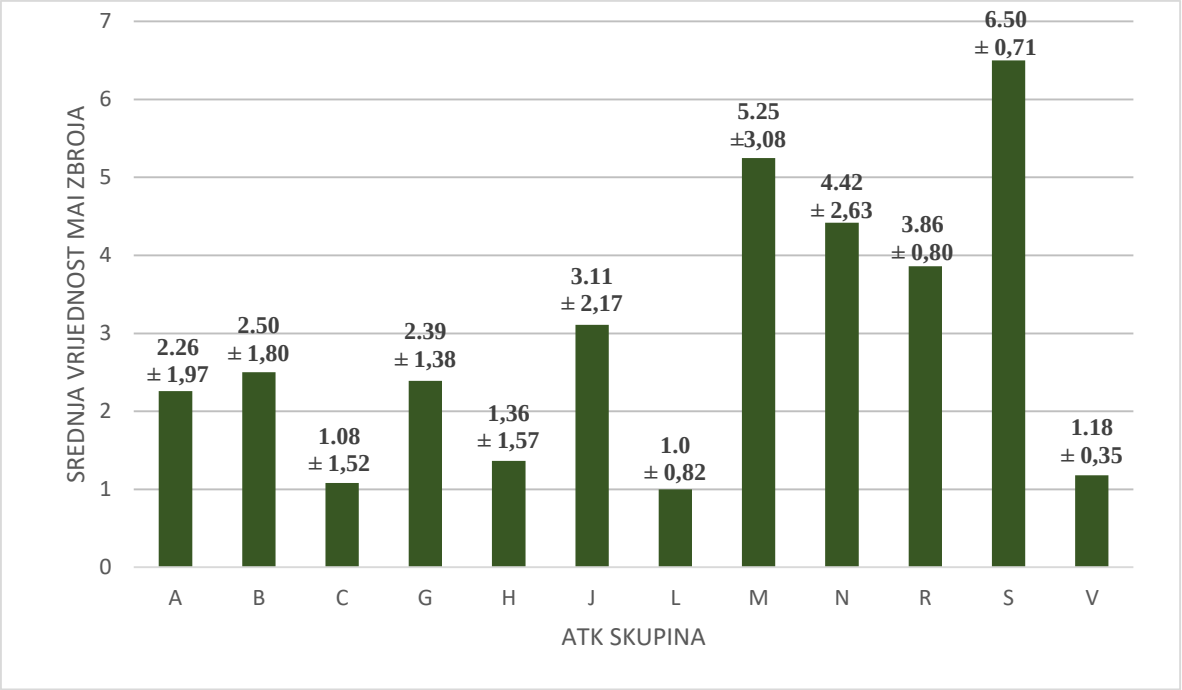
4.3.2. Potencijalno neprikladni lijekovi s obzirom na ATK klasifikaciju

Najviše ispitanika s najvećim brojem neprikladnih lijekova nađeno je za lijekove iz ATK skupine A (probavni sustav i mijena tvari) i C (kardiovaskularni sustav). Kod lijekova iz C skupine radilo se o čak 37,1% pacijenata kojima je utvrđen jedan PNL, dok je 14,5% pacijenata imalo dva PNL-a, 8,1% ih je imao tri, a 6,5% četiri PNL-a iz iste skupine. Kod lijekova iz A skupine postotak pacijenata s jednim PNL-om je bio nešto niži (32,3%), ali zato je 25,8% pacijenata imalo dva PNL-a. Nasuprot tome, skupine S (osjetila) i L (zloćudni tumori i imunomodulacija) imale su najveći udio ispitanika bez neprikladnih lijekova. Samo 3,2% pacijenata je imalo jedan PNL. Skupinu S prati skupina L kod koje je 4,8% pacijenata imalo jedan PNL. Tablica 13. prikazuje udio pacijenata prema broju neprikladnih lijekova kategoriziranih prema ATK klasifikaciji

Tablica 13. Udio pacijenata prema broju neprikladnih lijekova u određenoj ATK skupini

ATK	BROJ NEPRIKLADNIH LIJEKOVA									
	0		1		2		3		4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
A	21	33,9	20	32,3	16	25,8	4	6,5	2	3,2
B	38	61,3	22	35,5	2	3,2	1	1,6	0	0,0
C	21	33,9	23	37,1	9	14,5	5	8,1	4	6,5
G	45	72,6	18	29,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0
H	56	90,3	6	9,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
J	36	58,1	22	35,5	4	6,5	1	1,6	0	0,0
L	59	95,2	3	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
M	53	85,5	8	12,9	0	0,0	1	1,6	0	0,0
N	39	62,9	14	22,6	5	8,1	2	3,2	2	3,2
R	56	90,3	3	4,8	2	3,2	0	0,0	1	1,6
S	60	96,8	2	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
V	55	88,7	7	11,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0

S obzirom na srednju vrijednost indeksa prikladnosti lijekova iz pojedine ATK skupine, skupina S (osjetila) i M (koštano mišićni sustav) imale su najviše rezultate (6,50 ± 0,71 za S skupinu; 5,25 ± 3,08 za M skupinu). Najmanji indeks prikladnosti imali su lijekovi koji se primjenjuju kod zloćudnih tumora i imunomodulacije iz skupne L (1,0 ± 0,8) i kod bolesti kardiovaskularnog sustava iz skupine C (1,1 ± 1,5) (slika 7.).



Slika 7. Srednje vrijednosti indeksa prikladnosti s obzirom na skupine ATK

S obzirom na ove rezultate, možemo zaključiti da su lijekovi C skupine često neprikladni lijekovi u terapijama pacijenata, ali s obzirom na nizak indeks prikladnosti, riječ je o manjim neprikladnostima. Slično vrijedi i za skupinu A, ali njen srednji indeks prikladnosti iznosi 2,3 ± 2,0. Odnosno, lijekovi ove skupine su bili neprikladni po više kriterija ili za značajnije kriterije (kriterije koji su nosili više bodova prilikom određivanja indeksa prikladnosti) u odnosu na skupinu C. Za skupinu S vrijedi suprotno. Iako su PNL-ovi zabilježeni kod malog broja pacijenata, upravo ovi lijekovi su bili značajno neprikladni, odnosno neprikladni za više kriterija.

Povećana neprikladnost kardiovaskularnih lijekova i lijekova za liječenje probavnog sustava utvrđena je i u drugim istraživanjima. Prema istraživanju Hanlona i suradnika, 10,7% kardiovaskularnih lijekova kod 47,6% pacijenata utvrđeno je neprikladnim, a 9,1% gastrointestinalnih lijekova kod 50,6% pacijenata (Hanlon i sur., 2004). Schmader i suradnici također su određivali indeks prikladnosti pojedinih skupina lijekova. Pritom je skupina lijekova za gastrointestinalni sustav imala jedan od najvećih indeksa prikladnosti (3,1 ± 2,5), a indeks prikladnosti kardiovaskularnih lijekova iznosio je 1,8 ± 1,4 (Schmader i sur., 1994).

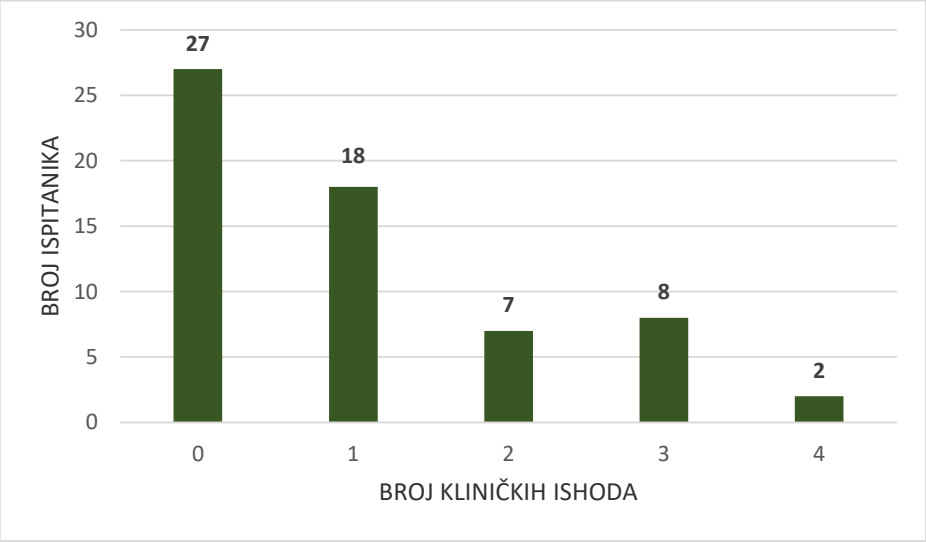
Općenito, rezultati određivanja neprikladnosti terapijskih klasa lijekova razlikuju se od istraživanja do istraživanja i bilo kakvo uspoređivanje neprikladnosti lijekova različitih skupina

teško je provesti. Uzroci tome su različite klasifikacije lijekova u Europi i SAD-u te odstupanja u metodologiji određivanja neprikladnosti pojedine skupine lijekova.

Schmader i suradnici odredili su najčešće neprikladne medikacijske skupine prema pojedinom kriteriju MAI-a i neprikladnost pojedinih terapijskih skupina prema indeksu prikladnosti (Schmader i sur., 1994). Hanlon i suradnici su prikazali udio neprikladnih lijekova, odnosno udio pacijenata s neprikladnim lijekovima po terapijskim skupinama (Hanlon i sur., 2004). U oba istraživanja koristila se Klasifikacija lijekova veteranskih agencija (engl. *Veterans Affairs Medication Classification System*) (Hanlon i sur.,2004; Schmader i sur.,1994). U istraživanju Bregnhøja i suradnika određeni su najučestaliji lijekovi čiji indeks prikladnosti je bio veći od četiri te broj neprikladnih lijekova iz svake skupine ATK klasifikacije za svaki od MAI kriterija (Bregnhøj i sur., 2007), a West i suradnici odredili su terapijske skupine ATK klasifikacije s najvećim udjelom neprikladnih lijekova (West i sur., 2012).

4.4. POVEZANOST POTENCIJALNO NEPRIKLADNIH LIJEKOVA I KLINIČKIH ISHODA

Jedan ili više kliničkih ishoda ustanovljeno je kod 35 pacijenta (56,5%) (slika 8.). Kod najviše ispitanika (N=17; 26,6%) radilo se o pojavi simptoma bolesti, odnosno o ponovnoj hospitalizaciji (N=16; 25,0%). Troje je ispitanika (N=3; 4,7%) umrlo tijekom istraživanja (tablica 14.). Među pacijentima kod kojih je zabilježen klinički ishod, njih 34 imalo je barem jedan neprikladan lijek.



Slika 8. Broja ispitanika s obzirom na broj kliničkih ishoda

Tablica 14. Prikaz broja i udjela kliničkih ishoda

VRSTA KLINIČKOG ISHODA	BROJ KLINIČKIH ISHODA	
	N=64	%
Hospitalizacija	16	25,0
Posjet hitnoj službi	9	14,1
Neplanirani posjet liječniku	4	6,3
Simptomi bolesti	17	26,6
Nuspojave	8	12,5
Uvođenje novog lijeka	7	10,1
Smrt	3	4,7

Prema diplomskom radu Ane Jurec kojim je provedeno slično ispitivanje korištenjem sveobuhvatnog hrvatskog protokola na istom uzorku, kod 57,6% (N=19) ispitanika koji su koristili najmanje jedan PNL ili kombinaciju lijekova koji stupaju u klinički značajne interakcije, zabilježeni su neki od kliničkih ishoda. Klinički ishodi kod pacijenata bez PNL-ova u terapiji zabilježeni su kod 40,5% ispitanika (N=11) (Jurec, 2016). Ovi rezultati se podudaraju s našim rezultatima (u 56,7% ispitanika s PNL-om zabilježen je klinički ishod te u 50% ispitanika bez PNL-a u terapiji)

Od 35 pacijenata s jednim ili više kliničkih ishoda, kod 10 pacijenata (28,6%) utvrđena je povezanost između kliničkog ishoda i lijeka u terapiji. Pritom je kod najviše pacijenata (N=4) zabilježen jedan klinički ishod. Tri pacijenta su imala dva klinička ishoda, dva pacijenta tri i jedan pacijent četiri klinička ishoda. Najučestaliji klinički ishodi bili su simptomi bolesti koji su se javili kod sedam pacijenata i nuspojave lijekova koje su bile zabilježene kod šest ispitanika.

Od 10 lijekova za koje je ustanovljena povezanost s kliničkim ishodima, njih četiri je bilo neprikladno prema jednom ili više MAI kriterija. Amiodaron je bio neprikladan prema kriterijima MAI5 i MAI6, a sitagliptin + metformin prema MAI5 i MAI7. Također, lijek amlodipin je bio neprikladan zbog postojanja značajnih lijek-lijek interakcija (MAI6), a ranitidin zbog neopravdane indikacije (MAI1) (tablica 15.).

Tablica 15. Prikaz lijekova za koje je utvrđena povezanost s kliničkim ishodima i MAI kriterija prema kojima su neprikladni

LIJEK POVEZAN S KLINIČKIM ISHODOM	KLINIČKI ISHOD	KRITERIJ MAI-A PREMA KOJEM JE LIJEK NEPRIKLADAN
Amiodaron	Nuspojave lijeka	5 i 6
Amlodipin	Nuspojave lijeka	6
Amlodipin	Nuspojave lijeka	/
Bisoprolol	Nuspojave lijeka	/
Klortalidon	Simptomi bolesti	/
Lerkanidipin	Simptomi bolesti	/
Metilprednizolon	Nuspojave lijeka	/
Ranitidin	Nuspojave lijeka	1
Sitagliptin + metformin	Simptomi bolesti, Uveden novi lijek	5 i 7
Željezov fumarat	Simptomi bolesti	/

Ovim načinom ispitivanja nije utvrđena značajna povezanost kliničkih ishoda i PNL-ova s obzirom na to da je povezanost pronađena kod samo četiri lijeka, a MAI analizom 68,6% lijekova iz terapije je bilo neprikladno.

S obzirom na broj kliničkih ishoda kod pojedinog pacijenta, najveću srednju vrijednost indeksa prikladnosti imali su pacijenti s jednim (19,11 ± 13,13) odnosno s dva klinička ishoda (16,86 ± 13,22). Najmanji indeks prikladnosti (12,50 ± 4,95) imali su pacijenti s četiri utvrđena klinička ishoda (tablica 17.). Nije otkrivena statistički značajna korelacija između indeksa prikladnosti i broja kliničkih ishoda (p=0,300).

Tablica 16. Prikaz srednje vrijednosti indeksa prikladnosti s obzirom na broj kliničkih ishoda kod pojedinog pacijenta

BROJ KLINIČKIH ISHODA	SREDNJA VRIJEDNOST INDEKSA PRIKLADNOSTI
0	14,26 ± 9,63
1	19,11 ± 13,13
2	16,86 ± 13,22
3	14,25 ± 9,00
4	12,50 ± 4,95

Tablica 17. prikazuje srednju vrijednost indeksa prikladnosti pacijenata kod kojih je utvrđen, odnosno nije utvrđen pojedini klinički ishod. Klinički ishodi uvođenje novog lijeka i smrt imali su najveću srednju vrijednost indeksa prikladnosti (22,57 ± 16,08 i 21,00 ± 4,36). Najmanja srednja vrijednost indeksa prikladnosti bila je kod hospitalizacije (11,00 ± 5,96) i neplaniranog posjeta liječniku (8,25 ± 6,55).

Tablica 17. Srednje vrijednosti indeksa prikladnosti za pacijente s, odnosno bez utvrđenog kliničkog ishoda

KLINIČKI ISHOD	SREDNJA VRIJEDNOST INDEKSA PRIKLADNOSTI ZA PACIJENTE S KLINIČKIM ISHODOM	SREDNJA VRIJEDNOST INDEKSA PRIKLADNOSTI ZA PACIJENTE BEZ KLINIČKOG ISHODA	P VRIJEDNOST
Hospitalizacija	11,00 ± 5,96	17,61 ± 11,77	0,019
Posjet hitnoj službi	17,00 ± 11,72	15,72 ± 10,01	0,748
Neplanirani posjet liječniku	8,25 ± 6,55	16,43 ± 11,01	0,149
Simptomi bolesti	17,94 ± 9,88	15,13 ± 11,31	0,417
Nuspojave	16,75 ± 12,95	15,78 ± 10,74	0,817
Uvođenje novog lijeka	22,57 ± 16,08	15,05 ± 9,99	0,087
Smrt	21,00 ± 4,36	15,64 ± 11,12	0,412

Utvrđivanjem razlike između srednje vrijednosti indeksa prikladnosti kod pacijenata sa zabilježenim pojedinim kliničkim ishodom i bez njega, dobivena je statistički značajna razlika (p=0,019) samo za hospitalizaciju. Pritom je indeks prikladnosti iznosio 11,00 ± 5,96 kod pacijenata koji su bili ponovno hospitalizirani, odnosno 17,61 ± 11,77 kod onih koji nisu tijekom istraživanja zahtijevali hospitalizaciju. Ovakav rezultat suprotan je očekivanom i nije u skladu s rezultatima drugih istraživanja.

Prema istraživanju Ane Jurec, kod ispitanika koji su imali PNL-ove u terapiji kod njih 39,4% (N=13) utvrđeni su klinički ishodi nuspojave ili simptomi bolesti. Pritom se kod 21,2% (N=7) pacijenata mogla povezati primjena PNL-ova s kliničkim ishodima. Neku vrstu zdravstvene pomoći (hospitalizacija, pregled u hitnoj službi ili liječnika obiteljske medicine) zatražilo je 39,4% (N=13) pacijenata, ali kod samo 9,1% je (N=3) to povezano s primjenom PNL-ova. Odnosno, primjena PNL-ova je češće dovodila do kliničkih ishoda nuspojava i simptoma bolesti nego do hospitalizacije, posjeta hitnoj službi i neplaniranog posjeta liječniku

obiteljske medicine (Jurec, 2016). Ovi rezultati djelomično su u skladu s našim ispitivanjem. Upravo je za ponovnu hospitalizaciju i neplanirani posjet liječniku indeks prikladnosti pacijenata s kliničkim ishodom bio manji naspram pacijenata bez istih, što je suprotno očekivanom.

Prema istraživanju Schmadera i suradnika, indeks prikladnosti hospitaliziranih pacijenata iznosio je 18,9, a kod pacijenata koji nisu bili hospitalizirani 16,9 (p=0,07). Ovo istraživanje temeljeno je na ranijoj MAI analizi (Schmader i sur., 1994), a podaci o pojavi kliničkih ishoda prikupljani su nakon toga u razdoblju od 12 mjeseci (Schmader i sur., 1997).

Gillespie i suradnici provodili su istraživanje na 368 pacijenata starijih od 80 godina i hospitaliziranih u bolnici Uppsala University Hospital, a podatke o ponovnoj hospitalizaciji i posjetu hitnoj službi prikupljali su u razdoblju od 12 mjeseci nakon prve hospitalizacije. Pritom prilagođeni indeks prikladnosti (s obzirom na dob, spol, težinu, socijalnu pomoć i povijest bolesti) nije bio povezan s ponovnim hospitalizacijama, ali je bio povezan neprilagođeni indeks prikladnosti uz relativan rizik od 1,02 i $p < 0,05$. Povezanost je utvrđena i s hospitalizacijama povezanim s terapijom. Pritom je relativan rizik za neprilagođeni indeks prikladnosti iznosio 1,08 uz $p < 0,001$, odnosno 1,09 uz $p < 0,001$ za prilagođeni indeks prikladnosti (Gillespie i sur., 2013).

Somers i suradnici su u svoje istraživanje uključili 50 ispitanika starijih od 65 godina i hospitaliziranih u bolnici Ghent University Hospital, a za ispitivanje su koristili izmijenjeni indeks prikladnosti. Točnije, isključili su pitanja o praktičnosti uputa, duplikaciji terapije i cijeni, uveli su novo pitanje koje se odnosilo na nuspojave (dva boda), a pitanje vezano za učinkovitost lijeka je promijenjeno u pitanje „Je li lijek dobar izbor?“. Također, utvrđena neprikladnosti lijekova za kriterij za točnost uputa bodovala se 1 bodom. Značajno veći indeks prikladnosti utvrđen je kod pacijenata ponovno hospitaliziranih čija hospitalizacija je dovedena u vezu s nekim od lijekova iz terapije (p=0,04 za procjenu liječnika specijalista gerijatrije, p=0,03 za procjenu kliničkog farmaceuta) (Somers i sur., 2012).

U istraživanje Hellströma i suradnika bilo je uključeno 210 hospitaliziranih pacijenata u bolnici Lund University Hospital i starijih od 65 godina. MAI se primjenjivao prilikom otpusta iz bolnice, a podaci o ponovnoj hospitalizaciji i posjetu hitnoj službi prikupljani su tri mjeseca nakon otpusta. Pacijenti su bili podijeljeni u kontrolnu i ispitnu skupinu. Pritom, u ispitnoj skupini od strane multidisciplinarnog tima provođena je provjera terapije, usklađivanje

terapije prilikom hospitalizacije i otpuštanje iz bolnice te praćenje pacijenta. Manji MAI rezultat povezan je s manjim brojem posjeta bolnici zbog lijekova kod intervencijske skupine (šest pacijenata) u usporedbi s kontrolnom skupinom (12 pacijenata) (p=0,0469) (Hellström i sur., 2011).

Sva navedena istraživanja uključivala su isključivo hospitalizacije povezane s primjenom lijeka što nije bio slučaj u našem istraživanju i ovim se djelomično može objasniti nepoklapanje našeg rezultata. Također, Hellstrom i suradnici su zajedno ispitivali hospitalizaciju i hitni prijem u bolnicu, dok su se u našem istraživanju ovi ishodi ispitivali odvojeno. Pritom, našim istraživanjem nije otkrivena statistički značajna razlika između indeksa prikladnosti pacijenata koji su posjetili hitnu službu (17,00 ± 11,72) i onih koji nisu (15,72 ± 10,01) (p=0,748). Ovaj rezultat u skladu je s istraživanjem Gillespie i suradnika u kojem također nije utvrđena povezanost MAI-a i hitnog prijema u bolnicu (relativan rizik=1,02, p=0,05 za neprilagođeni, odnosno p=0,058 za prilagođeni indeks prikladnosti) (Gillespie i sur., 2013).

Povezanost posjeta hitnoj službi s indeksom prikladnosti ispitivali su i Schmader i suradnici, ali oni su pritom uključili i neplanirane posjete liječniku. Indeks prikladnosti pacijenata s kliničkim ishodom iznosio je 18,8, a pacijenata bez kliničkih ishoda 16,3 uz p=0,05 (Schmader i sur., 1997). Ovaj rezultat nije u skladu s našim ispitivanjem. Iako smo mi ispitivali svaki od navedenih kliničkih ishoda zasebno, za oba nije otkrivena statistički značajna razlika između pacijenata s utvrđenim ishodom i bez njega. Uz to, pacijenti koji su neplanirano posjetili liječnika imali su značajno manji indeks prikladnosti (8,25 ± 6,55) od ostalih pacijenata (16,43 ± 11,01).

U našem istraživanju, statistički značajna razlika nije pronađena niti između pacijenata sa zabilježenim nuspojavama (indeks prikladnosti = 16,78 ± 12,95) i bez njih (15,78 ± 10,74) (p=0,817) što nije u skladu s rezultatima istraživanja Lunda i suradnika te Hanlona i suradnika.

U istraživanje Hanlona i suradnika bilo je uključeno 359 pacijenata iz medicinskih centara za veterane, a koji su bili starijih od 65 godina i s prisutnim kriterijima za staračku slabost. Podaci o pojavi nuspojava prikupljani su u razdoblju od 12 mjeseci. Autori su ispitivali povezanost pojedinih MAI kriterija s pojavom nuspojava tipa A. Kriteriji MAI3 (doza lijeka) i MAI4 (ispravnost uputa) nisu bili značajno povezani s nuspojavama. Nasuprot tome, rezultati su pokazali određene dokaze o povezanosti lijek-lijek interakcija (OR=2,37; 95% Cl 0,91-6,11)

i lijek-bolest interakcija (OR=1,93; 95% Cl 1,00-3,72) s nuspojavama tipa A (Hanlon i sur., 2011)

U ranije spomenutom istraživanju, Lund i suradnici ispitivali su povezanost standardnog i izmijenjenog indeksa prikladnosti s pojavom nuspojava, a podatke o nuspojavama su prikupljali u razdoblju od tri mjeseca. Izmijenjeni indeks prikladnosti se računao na prilagođeni način: kriteriji MAI3, MAI4, MAI5 i MAI10 nosili su nula bodova, MAI6 i MAI7 2 boda, a ostali kriteriji jedan bod. Nuspojave nisu bile povezane sa standardnim indeksom prikladnosti, ali je pronađena značajna povezanost s izmijenjenim indeksom prikladnosti (OR=1,13 uz Cl 1,02-1,26 za prilagođeni indeks prikladnosti s obzirom na godine, komorbiditete, broj lijekova i grupu ispitivanje). Odnosno, svakim povećanjem izmijenjenog indeksa prikladnosti za jedan, rizik od pojave nuspojava se povećavao za 13% (Lund i sur., 2010)

U našem istraživanju, ispitivala se i povezanost indeksa prikladnosti s kliničkim ishodima smrt, uvođenje novog lijeka i pojava simptoma bolesti. Iako je u sva tri slučaja indeks prikladnosti bio veći kod pacijenata s utvrđenim kliničkim ishodom, nije otkrivena statistički značajna razlika. Nema drugih istraživanja koja bi ispitivala povezanost MAI-a i ovih ishoda.

Zaključno, za razliku od drugih sličnih istraživanja, našim istraživanjem nije pronađena korelacija između kliničkih ishoda i neprikladnog propisivanja lijekova određenih MAI protokolom. Doduše, izravno uspoređivanje rezultata različitih istraživanja je ograničeno jer nisu svi autori koristili iste metode pri određivanju povezanosti PNL-ova i kliničkih ishoda, niti su sva istraživanja pratila iste ishode kroz jednako vremensko razdoblje. Također, indeks prikladnosti lijekova koji smo koristili pri određivanju korelacije s kliničkim ishodima, nije se pokazao kao idealan parametar kako u našem tako i u drugim istraživanjima, izuzev istraživanja Schmadera i suradnika. Naime, indeks prikladnosti lijeka uzima u obzir sve kriterije, od kojih se neki uopće ne mogu povezati s mjerenim kliničkim ishodima (primjerice, cijena lijeka). Stoga bi preporuka za buduća istraživanja kojima je cilj odrediti povezanost PNL-ova s kliničkim ishodima bila koristiti prilagođeni indeks prikladnosti lijeka ili zaseban MAI kriterij koji bi mogao imati utjecaja na određeni klinički ishod. Također, kako bi istraživanja bila kvalitetnija i relevantnija, trebalo bi uključiti veći broj ispitanika i pratiti kliničke ishode tijekom duljeg razdoblja.

5. ZAKLJUČAK

U okviru ovog diplomskog rada ispitana je učestalost korištenja potencijalno neprikladnih lijekova u osoba starije životne dobi hospitaliziranih na zavodu za gastroenterologiju pomoću implicitnog protokola MAI. Također, ispitana je povezanost određenih potencijalno neprikladnih lijekova i kliničkih ishoda. Na temelju provedenog istraživanja, dobivenih rezultata i rasprave može se zaključiti sljedeće:

- Koristeći implicitni protokol MAI otkriveno je 304 potencijalno neprikladnih lijekova (68,6%). Pritom je 96,8% ispitanika koristilo barem jedan potencijalno neprikladan lijek.

- MAI protokol značajno je osjetljiviji od sveobuhvatnog hrvatskog protokola kojim je identificirano značajno manje PNL-ova.

- Najčešće neprikladan kriterij bio je MAI4. Kod 24,8% lijekova utvrđena je neispravnost uputa o primjeni lijeka.

- Visoka prevalencija neprikladnosti utvrđena je i za kriterije MAI1 (indikacija – 19,6%), MAI6 (interakcije lijek-lijek – 14,9%) i MAI10 (cijena – 13,8%).

- Srednja vrijednost indeksa prikladnosti iznosila je 2,2 ± 2,3 po lijeku, odnosno 15,9 ± 10,9 po pacijentu što upućuje na to da unatoč visokom postotku potencijalno neprikladnih lijekova, riječ je o manjim neprikladnostima.

- Najučestalija neprikladnost lijekova utvrđena je za ATK skupine A (probavni sustav i mijena tvari) i C (kardiovaskularni sustav), dok je najveća neprikladnost, s obzirom na indeks prikladnosti, utvrđena za skupine S (osjetila) i M (koštano mišićni sustav).

- Nije otkrivena statistički značajna povezanost potencijalno neprikladnih lijekova i kliničkih ishoda za razliku od drugih istraživanja.

- MAI se pokazao vrlo osjetljivim protokolom za određivanje PNL-ova te otkriva brojne mogućnosti poboljšanja terapije pacijenata.

- Za utvrđivanje mogućnosti MAI-a za predviđanjem kliničkih ishoda potrebna su daljnja istraživanju.

6. LITERATURA

Adherence to long-term therapies. Evidence for action, 2003. http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf, pristupljeno 6.12.2017.

Bačić-Vrca V, Marušić S., Erdeljić V, Falamić S., Gojo-Tomić N, Rahelić D. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci*, 2010, 32(6), 815–821.

Bogunović OJ, Greenfield SF. Use od benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatric services*, 2004, 55, 233-235.

Bregnhøj L, Thirstrup S, Kristensen MB, Bjerrum L, Sonne J. Prevalence of inappropriate prescribing in primary care. *Pharm World Sci*, 2007, 29(3), 109–115.

Clinical Outcome Assessment Qualification Program, 2017, https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/ucm284077.htm, pristupljeno 18. 12. 2017.

Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Current Medicinal Chemistry,* 2010, 17, 571–584.

Čulig J. Farmakoterapija u starijih bolesnika. *Medicus*, 2005, 14(2), 257–260.

Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. Postupci za pravilnije propisivanje antibiotika u bolnicama. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013.

Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(4), 796–807.

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

Duraković Z. Lijekovi u starijoj dobi. U: Farmakoterapijski priručnik. Francetić I, suradnici, Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 26–34.

Duraković Z. Osobitosti primjene lijekova u liječenju kroničnih bolesti. *Medicus*, 2000, 9(1), 89–93.

Elliot RA, Stehlik P. Identifying Inappropriate Prescribing for Older People. *JPPR*, 2013, 43(4), 312–319.

Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 67(6), 641–645.

Francetić I, Makar-Aušperger K, Baršić B, Begovac J, Lovrić Z. Sustavne infekcije. U: Farmakoterapijski priručnik. Francetić I, suradnici, Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 383.

Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Medicina fluminensis*, 2011, 47, 15–28.

Gillespie U, Alassaad A, Hammarlund-Udenaes M, Mörlin C, Henrohn D, Bertilsson M, Melhus H. Effects of Pharmacists' Interventions on Appropriateness of Prescribing and Evaluation of the Instruments' (MAI, STOPP and STARTs') Ability to Predict Hospitalization–Analyses from a Randomized Controlled Trial. *PloS One*, 2013, 8(5).

Gujjarlamudi HB, Polytherapy and drug interactions in elderly. *J Midlife Health*, 2016, 7(3), 105–107.

Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in Elderly Patients. The American *Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 2007, 5(4), 345–351.

Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Lindblad CI, Sloane RJ, Ruby CM. Inappropriate Medication Use Among Frail Elderly Inpatients. *Ann Pharmacother*, 2004, 38, 9–14.

Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*, 1992, 45(10), 1045–1051.

Hanlon JT, Schmader KE. The Medication Appropriateness Index at 20: Where it Started, Where it has been and Where it May be Going. *Drugs Aging*, 2013, 30(11), 893–900.

Hanlon JT, Sloane RJ, Pieper CF, Schmader KE. Association of adverse drug reactions with drug-drug and drug-disease interactions in frail older outpatients. *Age Ageing*, 2011, 40(2), 247–247.

Hellström LM, Bondesson A, Höglund P, Midlöv P, Holmdahl L, Rickhag E, Eriksson T. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(7), 741–752.

Jin H, Kim Y, Rhie SJ. Factors affecting medication adherence in elderly people. *Patient Prefer Adherence*, 2016, 10, 2117–2125.

Jurec A. Povezanost potencijalno neprikladnih lijekova i kliničkih ishoda u osoba starije životne dobi s bolestima probavnog sustava / diplomski rad. Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2016.

Krousel-Wood MA. Practical Considerations in the Measurement of Outcomes in Healthcare. *Ochsner J*, 1999, 1(4), 187–194.

Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. Ther *Adv Drug Saf*, 2016, 7(1), 11–22.

Lexicomp Online, Lexicomp interactions module, Wolters Kluwer Clinical Drug Informations, https://online.lexi.com/lco/action/interact, pristupljeno: 2017.

Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(6), 957–963.

Mallet L, Spinewine A, Huang A. Prescribing In Elderly People 2: The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*, 2007, 370(9582), 185–91.

Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 57, 6–14.

Marušić S, Bačić-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomić N. Actual drug–drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69, 1717–1724.

Marušić, S. Utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja bolesnika na učestalost hospitalizacije i hitnih pregleda/ doktorska disertacija. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet 2011, str. 8,11,70,71.

Matanović Mimica S, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68, 1123–1138.

Matanović Mimica 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), 483–490.

McLachlan AJ, Pont LG. Drug Metabolism in Older People—A Key Consideration in Achieving Optimal Outcomes With Medicines. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(2), 175–180.

Olsson IN, Runnamo R, Engfeldt P. Medication quality and quality of life in the elderly, a cohort study. *Health Qual Life Outcomes*, 2011, 9, 95.

Page RL, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalised elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging*, 2010, 5, 75–87.

Popović B, Quadranti NR, Matanović SM, Lisica ID, Ljubotina A, Duliba DP, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(6), 737–744.

Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project, 2002, http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/, pristupljeno 6. 11. 2017.

Radosević N, Gantumur M, Vlahović-Palcevski V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008, 17(7), 733–737.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini. http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/, pristupljeno 7. travnja 2018.

Republika Hrvatska – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Farmakovigilancija, http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/, pristupljeno: 28. 11. 2017.

Republika Hrvatske – Državni zavod za statistiku, Hrvatska u brojkama 2017, Zagreb, 2017, https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/CroInFig/croinfig_2017.pdf, pristupljeno 6. 11. 2017.

Republika Hrvatske – Državni zavod za statistiku, Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011. Stanovništvo prema spolu i starosti, 2013, https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2012/SI-1468.pdf, pristupljeno 6. 11. 2017.

Republika Hrvatske – Državni zavod za statistiku, Projekcije stanovništva Republike Hrvatske 2004. – 2051., Zagreb, 2006, https://www.dzs.hr/Hrv/important/Notices/projekcije_stanovnistva_2004-2051.pdf, pristupljeno 6. 11. 2017.

Schmader K, Hanlon JT, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, Lewis I, Uttech K, Cochen HJ, Feussner JR. Appropriateness of Medication Prescribing in Ambulatory Elderly Patients. *J Am Geriatr Soc*, 1994, 42(12), 1241-1247.

Schmader KE, Hanlon JT, Landsman PB, Samsa GP, Lewis IK, Weinberger M. Inappropriate prescribing and health outcomes in elderly veteran outpatients. *Ann Pharmacother*, 1997, 31(5), 529–533.

Sehgal M, Wood SK, Ouslander JG, Hennekens CH. Aspirin in Older Adults: Need for Wider Utilization in Secondary Prevention and Individual Clinical Judgments in Primary Prevention. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017, 22(6), 511-513.

Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, Adverse Drug Reactions and Geriatric Syndromes. *Clin Geriatr Med*, 2012, 28(2), 173–186. (h) (Shah i Hajjar, 2012)

Shi S, Klotz U. Age-Related Changes in Pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*, 2011, 12(7), 601–610.

Somers A, Mallet L, van der Cammen T, Robays H, Petrovic M. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *Am J Geriatr Pharmacother,* 2012, 10(2), 101–109.

Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT. Prescribing in Elderly People 1: Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?. *Lancet*, 2007, 370, 173–184.

Šarinić VM. Primjena lijekova u starijoj dobi. *Medicus*, 2002, 11(1), 93–99.

Tobia CC, Aspinall SL, Good CB, Fine MJ, Hanlon JT. Appropriateness of antibiotic prescribing in veterans with community-acquired pneumonia, sinusitis, or acute exacerbations of chronic bronchitis: a cross-sectional study. *Clin Ther,* 2008, 30(6), 1135–1144.

Trifiro G, Spina E. Age-related Changes in Pharmacodynamics: Focus on Drugs Acting on Central Nervous and Cardiovascular Systems. *Current Drug Metabolism*, 2011, 12(7), 611–620.

Walker R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. Edinburgh, Elsevier, 2012, str. 63–64.

West LM, Cordina M, Cunningham S. Clinical pharmacist evaluation of medication inappropriateness in the emergency department of a teaching hospital in Malta. *Pharm Pract (Granada)*, 2012, 10(4), 181–187.

Wilsdon TD, Hendrix I, Thynne TR, Mangoni AA. Effectiveness of Interventions to Deprescribe Inappropriate Proton Pump Inhibitors in Older Adults. Drugs Aging, 2017, 34(4), 265–287.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Cilj istraživanja bio je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova pomoću implicitnog protokola Indeksa prikladnosti lijekova (MAI) te odrediti njihovu povezanost s kliničkim ishodima.

Istraživanje je provedeno na Zavodu za gastroenterologiju Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od listopada 2014. do listopada 2015. godine, a uključivalo je pacijente starije od 65 godina s bolestima probavnog sustava ili neoplazmama. U razdoblju od tri do pet mjeseci nakon otpusta iz bolnice pacijenti su kontaktirani u svrhu prikupljanja podataka o kliničkim ishodima. Na temelju prikupljenih podataka o terapiji pacijenata tijekom hospitalizacije, za svaki lijek određivala se njegova prikladnost, odnosno neprikladnost za svaki od MAI kriterija. Iz dobivenih rezultata izračunati su indeksi prikladnosti lijekova i indeksi prikladnosti cjelokupne terapije pacijenta. Za utvrđivanje povezanosti kliničkih ishoda i lijekova korišteni su Sažetci opisa svojstava lijeka. Ukoliko je utvrđena povezanost, za određeni lijek se promatralo je li bio neprikladan prema pojedinom MAI kriteriju. Također, analizirana je povezanost indeksa prikladnosti s utvrđenim kliničkim ishodima.

U istraživanje je bilo uključeno 62 pacijenata prosječne životne dobi 73,8 ± 5,5 godina koji su uzimali 7,1 ± 3,5 lijekova te su imali 5,9 ± 2,9 dijagnoza. MAI analizom određena su 304 (68,6%) potencijalno neprikladna lijeka kod 60 (96,8%) ispitanika. Najviše neprikladnih lijekova utvrđeno je za kriterije koji su ispitivali jesu li dane ispravne upute (24,8%), postojanje indikacije (19,6%) i postojanje lijek-lijek interakcija (14,9%). Srednja vrijednost indeksa prikladnosti lijekova iznosila je 2,2 ± 2,3, a srednja vrijednost indeksa prikladnosti cjelokupne terapije pacijenata bila je 15,9 ± 10,9. Najviše neprikladnih lijekova utvrđeno je iz ATK skupine A (probavni sustav i mijena tvari) i C (kardiovaskularni sustav), a najveći indeks prikladnosti utvrđen je za skupine S (osjetila) (6,50 ± 0,71) i M (koštano mišićni sustav) (5,25 ± 3,08). Od 10 lijekova za koje je ustanovljena povezanost s kliničkim ishodima, samo četiri lijeka su bila neprikladna za jedan ili više MAI kriterija. Nije otkrivena statistički značajna korelacija između broja utvrđenih kliničkih ishoda kod pojedinog pacijenta i indeksa prikladnosti (p=0,300). Također, nije otkrivena statistički značajna razlika između indeksa prikladnosti pacijenata s ili bez pojedinog kliničkog ishoda. Izuzetak je ponovna hospitalizacija za koju je indeks prikladnosti ponovno hospitaliziranih pacijenata bio značajno niži nego u pacijenata koji nisu bili ponovno hospitalizirani (11,00 ± 5,96 naspram 17,61 ± 11,77; p=0,019).

Indeks prikladnosti lijekova je osjetljiv protokol kojim je otkrivena visoka prevalencija potencijalno neprikladnih lijekova, ali nije utvrđena njihova povezanost s kliničkim ishodima.

KLJUČNE RIJEČI: osobe starije životne dobi, potencijalno neprikladni lijekovi (PNL), Indeks prikladnosti lijekova (MAI), klinički ishodi

The aim of this study was to determine the prevalence of potentially inappropriate medications (PIM) used by implicit criteria Medication Appropriateness Index (MAI) and to determine the association between PIM and clinical outcomes.

The study was conducted at the Department of Gastroenterology of Clinic for Internal Medicine, University Hospital Dubrava from October 2014 to October 2015 and included patients older than 65 years with the disease of digestive system or neoplasms. Clinical outcomes were obtained by telephone interview in the period of three to five months after discharge from the hospital. Based on collected data of patient's therapy during hospital discharge, each drug was assessed to determine whether it was appropriate based on ten MAI criteria and subsequently MAI score per drug, as well as MAI score per patient were calculated. Summaries of product characteristics (SmPC) were used to determine association between clinical outcomes and drugs. For drugs which were associated with the clinical outcomes, additional analysis were done with the aim to determine if the drug was inappropriate according to any of MAI criteria. Moreover, the association between MAI score and clinical outcomes was analysed.

The study included 62 patients with mean age 73,8 ± 5,5 years who used on average 7,1 ± 3,5 drugs and had 5,9 ± 2,9 diagnosis. 304 (68,6%) drugs were rated as inappropriate and they were used by 60 (96,8%) examinees. The percentage of inappropriate ratings was the highest for correct directions (24,8%), indication (19,6%) and drug-drug interactions (14,9%). The mean MAI score per drug was 2,2 ± 2,3 and the mean MAI score per patient was 15,9 ± 10,9. ATC classes A (alimentary tract and metabolism) and C (cardiovascular system) were most frequently prescribed inappropriately, while the highest MAI score was assessed for classes S (sensory organs) (6,50 ± 0,71) and M (musculo-skeletal system) (5,25 ± 3,08). Amongst ten drugs which were associated with clinical outcomes, only four of them were rated inappropriate for one or more MAI criteria. The number of clinical outcomes was not significantly correlated with higher MAI scores (p=0,300). Moreover, the difference in mean MAI scores between patients with and without recorded clinical outcomes was not statistically significant. Only rehospitalisation was identified as clinical outcome with significantly higher MAI scores compared to the patients who did not demand hospitalization (17,61 ± 11,77 *vs* 11,00 ± 5,96; p=0,019).

Medication Appropriateness Index is sensitive measure which identifies high prevalence of potentially inappropriate medications, but its association with clinical outcomes was not determined.

KEYWORDS: elderly people, Medication Appropriateness Index (MAI), potentially inappropriate medications (PIM), clinical outcomes

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Centar za primijenjenu farmaciju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

POVEZANOST KLINIČKIH ISHODA S POTENCIJALNO NEPRIKLADNIM LIJEKOVIMA ODREĐENIM POMOĆU MAI IMPLICITNOG PROTOKOLA U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI S GASTROINTESTINALNIM BOLESTIMA

Ivana Kukolić

SAŽETAK

Cilj istraživanja bio je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova pomoću implicitnog protokola Indeksa prikladnosti lijekova (MAI) te odrediti njihovu povezanost s kliničkim ishodima. Istraživanje je provedeno na Zavodu za gastroenterologiju Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od listopada 2014. do listopada 2015. godine, a uključivalo je pacijente starije od 65 godina s bolestima probavnog sustava ili neoplazmama. U razdoblju od tri do pet mjeseci nakon otpusta iz bolnice pacijenti su kontaktirani u svrhu prikupljanja podataka o kliničkim ishodima. Na temelju prikupljenih podataka o terapiji pacijenata tijekom hospitalizacije, za svaki lijek određivala se njegova prikladnost, odnosno neprikladnost za svaki od MAI kriterija. Iz dobivenih rezultata izračunati su indeksi prikladnosti lijekova i indeksi prikladnosti cjelokupne terapije pacijenta. Za utvrđivanje povezanosti kliničkih ishoda i lijekova korišteni su Sažetci opisa svojstava lijeka. Ukoliko je utvrđena povezanost, za određeni lijek se promatralo je li bio neprikladan prema pojedinom MAI kriteriju. Također, analizirana je povezanost indeksa prikladnosti s utvrđenim kliničkim ishodima. U istraživanje je bilo uključeno 62 pacijenata prosječne životne dobi 73,8 ± 5,5 godina koji su uzimali 7,1 ± 3,5 lijekova te su imali 5,9 ± 2,9 dijagnoza. MAI analizom određena su 304 (68,6%) potencijalno neprikladna lijeka kod 60 (96,8%) ispitanika. Najviše neprikladnih lijekova utvrđeno je za kriterije koji su ispitivali jesu li dane ispravne upute (24,8%), postojanje indikacije (19,6%) i postojanje lijek-lijek interakcija (14,9%). Srednja vrijednost indeksa prikladnosti lijekova iznosila je 2,2 ± 2,3, a srednja vrijednost indeksa prikladnosti cjelokupne terapije pacijenata bila je 15,9 ± 10,9. Najviše neprikladnih lijekova utvrđeno je iz ATK skupine A (probavni sustav i mijena tvari) i C (kardiovaskularni sustav), a najveći indeks prikladnosti utvrđen je za skupine S (osjetila) (6,50 ± 0,71) i M (koštano mišićni sustav) (5,25 ± 3,08). Od 10 lijekova za koje je ustanovljena povezanost s kliničkim ishodima, samo četiri lijeka su bila neprikladna za jedan ili više MAI kriterija. Nije otkrivena statistički značajna korelacija između broja utvrđenih kliničkih ishoda kod pojedinog pacijenta i indeksa prikladnosti (p=0,300). Također, nije otkrivena statistički značajna razlika između indeksa prikladnosti pacijenata s ili bez pojedinog kliničkog ishoda. Izuzetak je ponovna hospitalizacija za koju je indeks prikladnosti ponovno hospitaliziranih pacijenata bio značajno niži nego u pacijenata koji nisu bili ponovno hospitalizirani (11,00 ± 5,96 naspram 17,61 ± 11,77; p=0,019). Indeks prikladnosti lijekova je osjetljiv protokol kojim je otkrivena visoka prevalencija potencijalno neprikladnih lijekova, ali nije utvrđena njihova povezanost s kliničkim ishodima.

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

Rad sadrži: 63 stranica, 8 grafičkih prikaza, 17 tablica i 60 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: osobe starije životne dobi, potencijalno neprikladni lijekovi (PNL), Indeks prikladnosti lijekova (MAI), klinički ishodi

Mentor: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić,** *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić,** *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Renata Jurišić Grubešić, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Živka Juričić, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Centre for Applied Pharmacy
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

ASSOCIATION OF CLINICAL OUTCOMES WITH POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS DETERMINED BY IMPLICIT CRITERIA MAI IN ELDERLY PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL DISEASES

Ivana Kukolić

SUMMARY

The aim of this study was to determine the prevalence of potentially inappropriate medications (PIM) used by implicit criteria Medication Appropriateness Index (MAI) and to determine the association between PIM and clinical outcomes. The study was conducted at the Department of Gastroenterology of Clinic for Internal Medicine, University Hospital Dubrava from October 2014 to October 2015 and included patients older than 65 years with the disease of digestive system or neoplasms. Clinical outcomes were obtained by telephone interview in the period of three to five months after discharge from the hospital. Based on collected data of patient's therapy during hospital discharge, each drug was assessed to determine whether it was appropriate based on ten MAI criteria and subsequently MAI score per drug, as well as MAI score per patient were calculated. Summaries of product characteristics (SmPC) were used to determine association between clinical outcomes and drugs. For drugs which were associated with the clinical outcomes, additional analysis were done with the aim to determine if the drug was inappropriate according to any of MAI criteria. Moreover, the association between MAI score and clinical outcomes was analysed. The study included 62 patients with mean age 73,8 ± 5,5 years who used on average 7,1 ± 3,5 drugs and had 5,9 ± 2,9 diagnosis. 304 (68,6%) drugs were rated as inappropriate and they were used by 60 (96,8%) examinees. The percentage of inappropriate ratings was the highest for correct directions (24,8%), indication (19,6%) and drug-drug interactions (14,9%). The mean MAI score per drug was 2,2 ± 2,3 and the mean MAI score per patient was 15,9 ± 10,9. ATC classes A (alimentary tract and metabolism) and C (cardiovascular system) were most frequently prescribed inappropriately, while the highest MAI score was assessed for classes S (sensory organs) (6,50 ± 0,71) and M (musculo-skeletal system) (5,25 ± 3,08). Amongst ten drugs which were associated with clinical outcomes, only four of them were rated inappropriate for one or more MAI criteria. The number of clinical outcomes was not significantly correlated with higher MAI scores (p=0,300). Moreover, the difference in mean MAI scores between patients with and without recorded clinical outcomes was not statistically significant. Only rehospitalisation was identified as clinical outcome with significantly higher MAI scores compared to the patients who did not demand hospitalization (17,61 ± 11,77 vs 11,00 ± 5,96; p=0,019). Medication Appropriateness Index is sensitive measure which identifies high prevalence of potentially inappropriate medications, but its association with clinical outcomes was not determined.

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

Thesis includes: 63 pages, 8 figures, 17 tables and 60 references. Original is in Croatian language.

Keywords: elderly people, Medication Appropriateness Index (MAI), potentially inappropriate medications (PIM), clinical outcomes

Mentor: **Maja Ortner Hadžiabdić**, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić**, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Renata Jurišić Grubešić, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June,2018.