

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO BIOKEMIJSKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

MAJA MILINOVIĆ

Zagreb, 2019.

Maja Milinović

**Potencijalno neprikladni lijekovi u osoba starije
životne dobi utvrđeni STOPP i Beers
kriterijima**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić-Vrce.

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Vesni Bačić-Vrci koja je omogućila provođenje ovog istraživanja i na savjetima prilikom izrade diplomskog rada. Također se zahvaljujem mag. pharm. Ivani Marinović na pomoći tijekom provođenja istraživanja u Kliničkoj bolnici Dubrava.

Najviše se zahvaljujem mojoj obitelji, koja me je uvijek usmjeravala na pravi put, koja je bezuvjetno uz mene i bez koje se ništa od ovoga ne bi ostvarilo.

Zahvaljujem se Matei i Barbari koje su mi otkrile vrijednost pravog prijateljstva i na podršci koju mi pružaju tijekom cijelog života.

Također, zahvaljujem cijeloj grupi S3; a posebno Gei, Bruni, Dunji, Ivani, Lari i Luciji na neiscrpnim razgovorima punim smijeha, koje su uvijek bile tu i s kojima su ovi studentski dani postali nezaboravni. Veselim se budućim druženjima.

Na kraju, željela bih se zahvaliti mom Luki na ljubavi, strpljenju i razumijevanju, koji mi je uljepšao zadnju godinu studiranja i koji će uljepšati sve nadolazeće godine života. Ljubav za ljubav.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Starija životna dob	2
1.2. Farmakoinetičke i farmakodinamičke promjene	2
1.2.1. Apsorpcija	3
1.2.2. Distribucija.....	3
1.2.3. Metabolizam	4
1.2.4. Eliminacija	5
1.2.5. Farmakodinamičke promjene.....	6
1.3. Terapijski problemi u starijih	7
1.3.1. Nuspojave	8
1.3.2. Interakcije	10
1.3.3. Adherencija bolesnika.....	11
1.3.4. Politerapija i polipragmazija	12
1.3.5. Potencijalno neprikladni lijekovi	13
1.4. Protokoli za određivanje PNL-a	14
1.4.1. Beers kriteriji	15
1.4.2. Stopp kriteriji	16
2. Obrazloženje teme	17
3. Materijali i metode	18
3.1. Ispitanici	18
3.2. Protokol	19
3.3. Obrada podataka i statistička analiza.....	19
4. Rezultati	20
4.1. Demografski i klinički podatci ispitanika.....	20
4.2. Komorbiditeti ispitanika	22

4.3. Lijekovi ispitanika	24
4.4. Potencijalno neprikladni lijekovi.....	30
4.4.1. STOPP kriteriji.....	32
4.4.2. Beers kriteriji	35
4.4.3. PNL kao uzrok hospitalizacije pacijenata.....	38
5. Rasprava.....	40
5.1. Demografski i klinički podaci	40
5.2. Komorbiditeti.....	40
5.3. Lijekovi.....	41
5.4. Potencijalno neprikladni lijekovi.....	42
5.5. Ograničenja studije	47
6. Zaključak.....	48
7. Literatura.....	49
8. Sažetak/Summary	55

Popis slika i tablica

Prilozi

Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card

1. Uvod

Živimo u modernom društvu koje se brzo razvija, što napretkom znanosti, a što tehnologije. Došlo je do produljenja životnog vijeka i povećanja kvalitete života. Povećao se životni standard. Kada samo gledamo da je duljina životnog vijeka početkom 20.stoljeća bila 50ak godina, a danas je očekivani životni vijek 78godina (www.euro.who.int). Jedan od najvećih problema takvog društva je demografsko starenje populacije, čiji trend ne zaobilazi Hrvatsku (www.hjzj.hr).

Prema podacima iz 2010. bilo je oko 525 milijuna ljudi u dobi 65 godina i više, što čini 8% ukupne svjetske populacije. Smatra se da će do 2050. taj podatak iznositi 16% (www.nia.nih.gov). U Hrvatskoj je trenutno taj postotak nešto viši i iznosi čak 20% starije populacije (www.dzs.hr). Jedni od glavnih uzroka ovakvog negativnog procesa su smanjena stopa fertiliteta, povećana stopa mortaliteta i emigracija. Ako se ovako nastavi, prema projekcijama Državnog zavoda za statistiku, Hrvatsku će do 2051. činiti 34% stanovništva koje je starije od 65 godina (www.dzs.hr).

Danas, starija populacija živi dulje zbog razvoja medicine, zbog sve većeg pristupa boljim tretmanima, posebice pristupa preventivnim programima te zbog bolje i razvijenije cjelokupne zdravstvene zaštite (Singh i Bajorek, 2014). Susreće se s brojnim kroničnim bolestima koje zahtijevaju primjenu više odgovarajućih lijekova što posljedično dovodi do prisutnosti raznih terapijskih problema kao što su nuspojave, interakcije lijekova, neadherencija, politerapija i neprikladno propisivanje lijekova (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Primjena takvih lijekova u starijih dovodi do povećanog rizika za razvoj neželjenih djelovanja lijeka, povećanja mortaliteta i sve veće potrebe za korištenjem zdravstvene zaštite (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

1.1. Starija životna dob

Starenje je neizbježan biološki proces koji je progresivan i ovisan o vremenu (www.nia.nih.gov). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organization*, WHO) starijoj populaciji pripadaju svi oni stariji od 65 godina (Francetić i Vitezić, 2014).

Stariju dobnu skupinu možemo još dodatno podijeliti na ranu starost (65-74 godine), srednju starost (75-84 godine) i duboku starost (85 godina i više) (www.hzjz.hr). Razlikujemo biološku i kronološku dob. Osobe se međusobno razlikuju po genomu, životnim navikama, socijalnom okruženju i osobnosti, što dosta utječe na njihovu biološku dob. Razlikuju se i prema funkcionalnom stanju pojedinih organa i organskih sustava te zato možemo reći da je pojam starenja relativan i da ne bismo trebali težiti uspostavljanju kriterija kronološke već biološke dobi u svakom pojedinom slučaju (Francetić i Vitezić, 2014).

Prilikom starenja dolazi do promjena na molekularnoj, staničnoj i tkivnoj razini zbog nakupljanja različitih molekularnih i staničnih oštećenja. To dovodi do gubitaka funkcionalnih jedinica, slabljenja regulacijskih mehanizama između stanica i organa što posljedično dovodi do pada kapaciteta homeostaze (Mangoni i Jackson, 2003).

1.2. Farmakoinetičke i farmakodinamičke promjene

Nakupljanjem oštećenja na razini stanica dolazi do raznih fizioloških promjena prilikom starenja koje mijenjaju farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova. Farmakokinetika je ono što organizam čini lijeku, ona analizira vrijeme i koncentraciju lijeka odnoseći se na osnovne procese apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja metabolita (Francetić i sur., 2015).

Takve promjene uvelike utječu na izbor i doziranje lijekova jer se starenjem produljuje biološko poluvrijeme lijekova što povećava vjerojatnost toksičnog djelovanja (Francetić i Vitezić, 2014).

1.2.1. Apsorpcija

Starenjem dolazi do atrofije stijenke želuca pa se pritom smanjuje lučenje klorovodične kiseline (HCl) i pepsina. Povećuje se pH želuca što utječe na disocijaciju i topljivost lijekova (Francetić i Vitezić, 2014). Površina tankog crijeva se smanjuje pa se samim time smanjuje i njegov apsorpcijski kapacitet. Usporava se gastrično pražnjenje i motilitet crijeva. Smanjuje se protok krvi kroz probavni sustav i splahnička cirkulacija zbog smanjenog minutnog volumena srca (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Lijekovi koji se apsorbiraju pasivnom difuzijom neometano se apsorbiraju, dok kod lijekova koji idu aktivnim transportom, apsorpcija je znatno usporena (Francetić i sur., 2015). Apsorpcija vitamina B12, željeza i kalcija je smanjena. Primjena lijekova u njihovim uobičajenim dozama u mladim osobama može dovesti do njihove povećane koncentracije u krvi kod starijih osoba. Najbolji takav primjer je levodopa. Povećana je koncentracija slobodne frakcije lijeka jer je smanjena količina DOPAdekarboksilaze u stijenci želuca (Mangoni i Jackson, 2003). Dolazi do nuspojava kao što su ortostatska hipotenzija, konfuzija i aritmija srca (Francetić i sur., 2015). Različita patološka stanja mogu mijenjati apsorpciju lijekova primjerice: akloridija, gastrektomija, upala gušterače, kao i primjena različitih lijekova; antacidi, antikoagulansi (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Unatoč svim tim promjenama u gastrointestinalnom sustavu, promjene u apsorpciji su beznačajne. Odstupa se djelovanje lijekova, ali bioraspodjeljivost istih je nepromijenjena (Macolić Šarinić, 2002). Za apsorpciju su bitne interakcije među lijekovima kod kojih dolazi do fizikalnih kemijskih promjena drugog lijeka (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

1.2.2. Distribucija

Starenjem se mijenja udio mišićnog i masnog tkiva u organizmu. Udio masnog se povećava, dok se udio mišićnog tkiva smanjuje. Ukupna voda u tijelu se smanjuje pa tako i volumen plazme i izvanstanične tekućine (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Tjelesna voda se smanji za 10 do 20% između 20. i 80. godine života što može dovesti do veće koncentracije lijekova topljivih u vodi (Macolić Šarinić, 2002). Takve promjene ovise o dobi i spolu (Francetić i sur., 2015).

Promjene u strukturi tkiva dovode do promjena u distribuciji lijekova. Volumen distribucije lijeka predstavlja odnos između ukupne količine lijeka u tijelu i u volumenu plazme. Što je veći volumen distribucije znači da je manja količina lijeka u plazmi, a veća u tkivima (Tolutain i Bosquet-Mélou, 2004). Polarni lijekovi su topljivi u vodenom mediju te imaju manji volumen distribucije (Vd) što rezultira njihovom povećanom koncentracijom u serumu kod starijih osoba (digoksin, teofilin, cimetidin). Potrebno je smanjiti dozu takvih lijekova kako ne bi došlo do toksičnih učinaka. Napolarni lijekovi su topljivi u nevodenom mediju, odnosno u masnom tkivu te je njihov volumen distribucije povećan (barbiturati, fenitoin, benzodiazepini) (Mangoni i Jackson, 2003). Odstupa se njihov maksimalan učinak i može doći do njihove akumulacije (El Desoky, 2007).

Što se tiče proteina u plazmi, smanjuje se razina albumina, a povećava razina alfa1 bazičnog glikoproteina (Mangoni i Jackson, 2003). Količina albumina se smanjuje uslijed njegove smanjene sinteze u hepatocitima i povećane razgradnje, a količina alfa1 glikoproteina se povećava uslijed akutnih bolesti (Francetić i sur., 2015; Mangoni i Jackson 2003). Posljedično se mijenja distribucija lijekova koji se vežu na albumin. Riječ je o kiselim lijekovima kao što su fenitoin, varfarin, salicilna kiselina i diazepam (Mangoni i Jackson, 2003). Povećava se udio njihove slobodne frakcije koja je farmakološki aktivnija i ima jače učinke te se smanjuje primijenjena doza takvih lijekova (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Tako je varfarin u osobama srednje dobi 97% vezan za proteine plazme, a 3% slobodne frakcije dok je u starijih 94% vezan, a 6% je slobodne frakcije u organizmu (Francetić i sur., 2015). Klinički značaj svih ovih promjena je upitan zbog kompenzacijskog mehanizma eliminacije (Mangoni i Jackson, 2003).

1.2.3. Metabolizam

Biotransformacija i metabolizam lijekova se odvijaju u jetri. S godinama se smanjuje količina jetrenog tkiva kao i protok krvi kroz jetru za nekih 40-50% u usporedbi s mlađim osobama. Ekspresija enzima citokroma P450 se ne smanjuje, ali se zato smanjuje njihova enzimska aktivnost što dovodi do smanjenja eliminacije lijekova za skoro 30-40% (Macolić Šarinić, 2002). Dolazi do promjena u aktivnosti u prvoj fazi metabolizma, dok u fazi konjugacije takve promjene nisu vidljive.

Lijekovima s intenzivnim prvim prolaskom kroz jetru, zbog smanjene veličine jetre i smanjenog krvotoka, smanjuje se metabolizam prvog prolaska, a samim time se povećava njihova oralna bioraspoloživost. Takvi lijekovi su nifedipin, verapamil, nitrati, labetalol, propranolol pa im je dozu potrebno smanjiti za 30% kako ne bi došlo do toksičnih učinaka (Francetić i Vitezić, 2014; Mangoni i Jackson, 2003). ACE inhibitorima je također smanjen metabolizam prvog prolaska kroz jetru, no kako se oni metaboliziraju iz pro-lijekova u aktivne metabolite, to rezultira njihovom smanjenom bioraspoloživošću (Duraković, 2005). Kod lijekova s višeslojnim metabolizmom (hidroliza, oksidacija, redukcija) i kod onih koji se konjugiraju s glukuronskom ili sumpornom kiselinom (diazepam, lorazepam, amitriptilin) produljen je jetreni klirens što dovodi do duljeg zadržavanja u jetri (Francetić i Vitezić, 2014).

Postoje mnogi lijekovi koji inhibiraju mikrosomalne enzime kao i bolesti koje utječu na samo funkcioniranje jetre. To dovodi do promjene metabolizma brojnih lijekova, no stupanj metabolizma kod osoba je različit te je potrebno individualizirati farmakoterapijski pristup (Francetić i sur., 2015; Francetić i Vitezić, 2014).

1.2.4. Eliminacija

Najvažnija farmakokinetička promjena u osoba starije životne dobi je smanjenje renalne eliminacije lijeka (El Desoky, 2007; Macolić Šarinić, 2002). S godinama dolazi do promjena u strukturi i funkciji bubrega (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Smanjuje se broj nefrona, renalni protok krvi, glomerularna filtracija i bubrežna tubularna reapsorpcija (Duraković, 2005).

Mjerenjem glomerularne filtracije (eGFR), koja se temelji na koncentraciji kreatinina i klirensu kreatinina, možemo procijeniti bubrežnu funkciju (Stojanović i sur., 2005). Formule koja se najčešće koriste u procjeni eGFR je Cockcroft-Gaultova formula i formula prema prilagodbi prehrane u bubrežnim bolestima (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) koje uzimaju u obzir serumski kreatinin, dob, spol, rasu i Cockcroft-Gaultova još i tjelesnu masu (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Od četrdesete godine života svake se godine brzina glomerularne filtracije (eGFR) prosječno smanjiza 0.8 ml/min/1.73 m² površine tijela (Macolić Šarinić, 2002).

Serumski kreatinin kao biljeg za procjenu glomerularne filtracije u starijih osoba nije dovoljno precizan. S godinama se smanjuje mišićna masa, a samim time i produkcija

kreatinina. Zbog toga serumske vrijednosti kreatinina mogu biti normalne usprkos smanjenom eGFR-u (Duraković, 2005). Klirens kreatinina kojeg definiramo kao volumen plazme očišćen od kreatinina u jedinici vremena bio bi nešto precizniji biljeg za procjenu glomerularne filtracije (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011; Benet i Zia-Amirhosseini, 1995).

U zadnje vrijeme kao biljeg u procjeni bubrežne funkcije se koristi cistatin C jer manje ovisi o dobi, spolu i mišićnoj masi. Cistatin C je snažni inhibitor lizosomskih proteinaza koji se u potpunosti izlučuje glomerularnom filtracijom. Pri pogoršanju bubrežne funkcije njegova je serumska koncentracija povišena (Dharnidharka i sur., 2002). Zbog ovih promjena u bubrežnom sustavu smanjena je eliminacija diuretika, litija i nesteroidnih antireumatika te je potrebno regulirati dozu starijim pacijentima (Mangoni i Jackson, 2003). U tablici 1. su prikazani lijekovi sa smanjenim jetrenim metabolizmom i bubrežnim izlučivanjem u starosti.

Tablica 1. Lijekovi sa smanjenim jetrenim metabolizmom ili bubrežnim izlučivanjem u starosti

Skupina lijekova	Smanjen jetreni metabolizam	Smanjeno bubrežno izlučivanje
Analgetici	ibuprofen, morfin, naproksen	-
Antibiotici	-	amikacin, gentamicin, ciprofloksacin, netilmicin, nitrofurantoin
Diuretici	-	amilorid, furosemid, hidroklorotiazid, triamteren
Kardiovaskularni lijekovi	amlodipin, nifedipin, diltiazem, verapamil, propranolol	digoksin, enalapril, kaptopril, lizinopril, prokainamid
Psihoaktivni lijekovi	alprazolam, diazepam, klordiazepoksid, imipramin, nortriptilin, triazolam	-
Drugi	levodopa, teofilin	klorpropamid, litij, metotreksat, ranitidin

1.2.5. Farmakodinamičke promjene

Farmakodinamika promatra učinak koncentracije lijeka na mjestu djelovanja (Francetić i sur., 2015). Fiziološko djelovanje slične koncentracije lijeka može biti veće ili manje u usporedbi s mlađim osobama (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Pojačana osjetljivost na uobičajene doze lijekova mogu biti uzrokovane promjenama u broju i/ili afinitetu receptora, u mehanizmima postreceptorske signalizacije, staničnom odgovoru i homeostatskoj regulaciji (El Desoky, 2007).

Kod starijih je osjetljivost beta adenergičnih receptora smanjena pa dolazi do slabijeg djelovanja beta blokatora i beta agonista. S druge strane, osjetljivost receptora za benzodiazepine i varfarin je povećana pa može doći do neželjenih učinaka takvih lijekova. Kod benzodiazepina se javlja konfuzija, nemir i sedacija, a kod antikoagulansa je povećan rizik od krvarenja (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). U tablici 2. su prikazane farmakodinamičke promjene koje utječu na učinak lijeka u starosti.

Tablica 2. Farmakodinamičke promjene koje utječu na učinak lijeka u starosti

Grupa lijekova	Lijek	Djelovanje	Učinak starenja
Analgetici	acetilsalicilna kiselina	akutno oštećenje GI sluznice	↔
	morfin	akutni analgetski učinak	↑
	pentazocin	analgetski učinak	↑
Antikoagulanti	varfarin	PV	↑
	heparin	APT	↔
Bronhodilatatori	salbuterol	bronhodilatacija	↓
	ipratropij	bronhodilatacija	↔
Diuretici	furosemid	pojačavanje diureze	↓
Kardiovaskularni lijekovi	dopamin	povećanje klirensa kreatinina	↓
	enalapril	akutni antihipertenzivni učinak	↑
	nitroglicerol	venodilatacija	↔
Psihoaktivni lijekovi	diazepam	sedacija	↑↑
	haloperidol	akutna sedacija	↑
Drugi lijekovi	metoklopramid	sedacija	↔

1.3. Terapijski problemi u starijih

Primjena lijekova je neizbježna, ne samo za liječenje akutnih i kroničnih bolesti, već i za njihovu prevenciju (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Stariji bolesnici boluju od mnogih kroničnih bolesti pa su primorani za svoje liječenje primjenjivati više lijekova što povećava vjerojatnost od mnogih nuspojava i interakcija (Francetić i Vitezić, 2014). Prisutan je multimorbiditet kojeg definiramo kao istodobnu prisutnost dva ili više komorbiditeta. U starijih od 60 godina prisutnost multimorbiditeta iznosi 62%, a u osoba starijih od 85 iznosi 81,5% (Lavan i sur., 2016).

Starenjem semijenja biološko stanje organizma koje utječe na izbor i doziranje lijekova. Produljuje se biološko poluvrijeme lijekova što povećava vjerojatnost od njihovog toksičnog učinka. Stariji bolesnici u prosjeku uzimaju 4-5 lijekova na recept, a u bezreceptnom režimu 1-2 lijeka (Francetić i Vitezić, 2014). Prema istraživanju u Hrvatskoj 25% receptnih lijekova bilo je propisano osobama starijima od 70 godina, a svakoj prosječnoj osobi sedam lijekova. Najčešće propisivani lijekovi su antihipertenzivi, diuretici, analgetici, sedativi i hipoglikemici (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

1.3.1. Nuspojave

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek primijenjen u odgovarajućoj dozi u svrhu sprječavanja, dijagnosticiranja, liječenja ili s ciljem promjene fizioloških funkcija (www.who.int). Kako bismo mogli procijeniti sigurnosni profil lijeka, praćenje nuspojave je iznimno bitno pa je tako WHO 1978. osnovala Suradni centar Svjetske zdravstvene organizacije za međunarodno praćenje lijekova koji vodi svjetsku bazu nuspojave.

U Hrvatskoj je spontano prijavljivanje nuspojave u nadležnosti HALMED-a (Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode) (www.halmed.hr). Nuspojave možemo podijeliti u 6 kategorija (Edward i Aronson, 2000). One ovisne o dozi su česte, predvidljive, ovise o farmakološkom djelovanju lijeka te su niskog mortaliteta. Primjer takve nuspojave je antkolinergetični učinak tricikličkih antidepresiva te takve nuspojave možemo izbjeći ukoliko smanjimo dozu lijeka.

Sljedeća kategorija je također česta i ovisna o dozi, a riječ je o izostanku terapijskog učinka čiji su uzrok interakcije lijekova. Ostale nuspojave nisu toliko uobičajene. Imamo nuspojave koje su neovisne o dozi, one su rijetke i nepredvidljive, ne ovise o farmakološkom djelovanju lijeka i imaju visoku stopu mortaliteta. To su imunološke reakcije (alergija na penicilin) i idiosinkrazijske reakcije. Upotrebu takvih lijekova nastojimo izbjegavati u budućnosti. Od ostalih kategorija su nuspojave ovisne o vremenu, ovisne o vremenu i dozi te reakcije ustezanja (Edward i Aronson, 2000).

Kako stariji bolesnici zbog brojnih bolesti moraju primjenjivati više lijekova, rizik od nastanka nuspojave eksponencijalno raste (Macolić Šarinić, 2002). Nuspojave su česti uzrok hospitalizacije starijih bolesnika. U nekim istraživanjima je dokazano da su nuspojave uzrok hospitalizacije jedne trećine starijih bolesnika te za polovinu na taj način izazvanih smrti

(Macolić Šarinić, 2002). One dovode i do povećanog mortaliteta, morbiditeta i povećavaju troškove zdravstvenog sustava.

Ernst i Grizzle su 2001. godine u SAD-u proveli istraživanje gdje su pratili troškove zdravstvenog sustava hospitaliziranih bolesnika, čiji su uzrok hospitalizacije bile nuspojave, te troškove izdanih lijekova na recept i zaključili da se svakim dolarom utrošenim na lijek potroši više od jednog dolara na nuspojave izazvane primjenom toga lijeka (Ernst i Grizzle, 2001).

Podatci pokazuju da je prevalencija nuspojava u starijih od 65 godina u rasponu od 5 do 35%. Veća je sklonost nuspojavama koje su uzrokovane nesteroidnim antireumaticima, antikoagulansima, benzodiazepinima, diureticima, a posebno hipoglikemicima (Francetić i Vitezić, 2014). Kod starijih bolesnika nuspojave mogu biti posve neuobičajene zbog čega ih se teško može otkriti jer često izgledaju poput simptoma letargije, konfuzije, slabosti, padova i depresije (Gallagher i sur., 2007). Padovi mogu biti povezani s osteoartritisom, oštećenjem vida pa tako i sa primjenom lijekova koji povećavaju rizik od padova poput benzodiazepina (Hamilton i sur., 2009). Trebamo se potruditi da nuspojave u takvih bolesnika spriječimo većim oprezom prilikom propisivanja, izdavanja te poticanjem adherencije (Gurwitz i sur., 2003). U tablici 3. su prikazani rizični faktori za nastajanje nuspojava lijeka.

Tablica 3. Rizični faktori za nastajanje nuspojava lijeka

Sa strane liječnika	Sa strane bolesnika	Sa strane ljekarnika
dupliciranje lijekova	pogrešan izbor lijekova koje bolesnik uzima bez recepta	Automatsko izdavanje lijekova
neprecizne upute o načinu uzimanja lijeka	neadekvatno dana anamneza liječniku o lijekovima koje uzima	Pogrešno izdan lijek
neadekvatno uzeta anamneza o lijekovima koje uzimao/uzima	osjetilne ili kognitivne smetnje	Nedovoljno informiranje bolesnika o lijeku koji je dobio
neadekvatno doziranje s obzirom na dob	abuzus alkohola	
nedostatak pravog plana nadziranja terapije	smetenost uzrokovana lijekovima	
	Nekontrolirano uzimanje više lijekova	

1.3.2. Interakcije

Interakcija je promjena učinka jednog lijeka (pojačanje ili smanjenje) ako se prije ili istodobno primjeni drugi lijek. Interakcije ne moraju biti samo s lijekom, postoje interakcije s hranom, biljnim proizvodima te s laboratorijskim nalazima (Francetić i Vitezić, 2014).

Interakcije lijekova mogu biti teoretski i klinički značajne te ih možemo podijeliti na farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije. Farmakokinetičke nastaju tijekom apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja lijekova. Tijekom apsorpcije dolazi do stvaranja kelata u GI traktu pa se smanjuje apsorpcija tetraciklina i kinolona uz primjenu željeza i smanjuje se apsorpcija antacidauz primjenu kalcija i magnezija. Prilikom raspodjele lijekovi se natječu za vezanje na proteine plazme pa je tako jedna od značajnijih interakcija kada NSAID potiskuje antikoagulanse. Najčešća farmakokinetička interakcija je ona na razini metabolizma prilikom koje dolazi do inhibicije ili indukcije metabolizma koji je posredovan hepatskim P-450 enzimima. Najčešći inhibitori su amiodaron, ketokonazol, itrakonazol, ciprofloksacin pa i komponente soka od grejpa, a induktori su fenitoin i fenobarbiton.

Farmakodinamičke interakcije nastaju zbog sinergizma, antagonizma, promjena u transportnom mehanizmu lijeka i poremećaja balansa elektrolita. Postoje i indirektne farmakodinamičke interakcije. Neke od najznačajnijih su istodobna primjena diuretika koji štede kalij i ACE inhibitora koji dovode do hiperkalemije i primjena NSAR-a koji inhibicijom prostaglandina u bubregu smanjuju učinak nekih antihipertenziva (Francetić i Vitezić, 2014). Razvojem računalnih programa, razvio se i sustav pomoću kojeg možemo odrediti interakcije; Lexi-comp i on je jedan od najčešćih (www.online.lexi.com). Razvrstava klinički značajne interakcije u pet kategorija:

- 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

Učestalost kliničkih značajnih interakcija koje se javljaju kod starijih bolesnika je od 10 do 45% (Obreli-Neto i sur., 2012). Najčešće su interakcije s varfarinom (Delafuente, 2003). U jednom istraživanju u Rumunjskoj se pratila povezanost interakcija lijekova i nuspojava. Kod 305 ispitanika zabilježeno je 1279 potencijalnih interakcija i to oko 60% tijekom hospitalizacije nego kod samog prijema u bolnicu. Premda je prevalencija potencijalnih nuspojava bila oko 80%, broj zabilježenih nuspojava bio je relativno mali (Busca i sur., 2013).

1.3.3. Adherencija bolesnika

Adherencija ima brojne definicije, ali danas je opće prihvaćena ona od strane Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) koja kaže da adherencija predstavlja mjeru u kojoj se ponašanje bolesnika, u smislu uzimanja lijekova, pridržavanja dijete i mijenjanja životnih navika podudara s preporukama dogovorenim sa zdravstvenim djelatnikom (www.who.int).

Adherencija na lijekove se sastoji od triju sastavnica: inicijacije, implementacije i prestanka uzimanja lijeka. Proces počinje inicijacijom, odnosno uzimanjem prve doze lijeka, nastavlja se implementacija režima liječenja kojeg definiramo kao stupanj do kojeg stvarno uzimanje lijeka odgovara propisanom režimu doziranja te na kraju dolazi do prestanka uzimanja lijeka kada pacijent ne primjeni sljedeću dozu (Francetić i Vitezić, 2014).

Adherentnost ovisi o brojnim čimbenicima kao što su okolina, cijene lijekova, motivacija, mentalne sposobnosti bolesnika, složenost terapije i međusobni odnospacijenata i zdravstvenih radnika (Mathes i sur., 2014). Adherencija prilikom uzimanja lijekova je jedan od temeljnih preduvjeta uspješnog liječenja jer se smanjuje učestalost nuspojava i povećava sigurnost pacijenta (Sabaté, 2003).

Nepridržavanje propisanoj terapiji postaje sve veći problem na globalnoj i ekonomskoj razini. Prema nekim procjenama oko 50% propisanih lijekova se ne uzima na ispravan način, a oko trećine bolesnika uopće ne uzima lijekove. To dovodi do letalnih ishoda, pogoršanja bolesti te do 30% više prijema u bolnicu što donosi financijske troškove koji se mjere čak do 300 milijardi dolara. U Velikoj Britaniji se oko 20% recepata u pacijenata starije životne dobi nikad ne realizira čemu uzrok nije financijske prirode već nedostatak motivacije (Francetić i Vitezić, 2014).

Procjenjuje se da je adherencija veća kod akutnih bolesti nego kod kroničnih bolesti kod kojih se stopa liječenja smanjuje za 50%. Primjer takvog liječenja je uporaba statina gdje je nakon 6 mjeseci samo polovina pacijenata ostala ustrajna u uzimanju terapije (Sabaté, 2003). Ukoliko bolest nema izražene simptome, što je čest slučaj kod kroničnih bolesti, adherencija opada s vremenom (ABC Project, 2012). Takvo nepridržavanje terapiji je vidljivo kod liječenja hipertenzije gdje su temeljem podataka iz 11 različitih zemalja zaključili da se 42% bolesnika pokazalo neadherentnim.

Smanjena adherentnost nije samo problem pacijenata već i zdravstvenih radnika koji taj problem teško prepoznaju. Oni bi svojim stavom i ponašanjem trebali usmjeravati i motivirati pacijenta jer je pozitivan stav o liječenju jedan od ključnih elemenata adherencije bolesnika (Francetić i Vitezić, 2014).

1.3.4. Politerapija i polipragmazija

Politerapija je jednostavno definirana kao uzimanje više lijekova od strane pacijenta. Minimalan broj lijekova koji pacijent mora uzimati da bi se definirala politerapija se kreće od 5 do 10 lijekova (Rochon, 2019). Problem nastaje kod starijih bolesnika koji zbog prevalencije i liječenja kroničnih bolesti uzimaju više lijekova, a propisivanje istih ne ovisi jedan o drugom (Macolić Šarinić, 2002).

Zbog metaboličkih promjena i promjena u klirensu lijekova, starija populacija ima veći rizik od nuspojava, a taj rizik raste s povećanjem broja lijekova u terapiji (Rochon, 2019). Dolazi do povećanja troškova u zdravstvu, veći je rizik od nastanka interakcija i veća je vjerojatnost propisivanje neprikladnih lijekova (Maher i sur., 2013). U jednoj je studiji dokazano da je politerapija nezavisni faktor rizika za frakturu kuka jer zbog više propisanih lijekova, postoji mogućnost da ima i onih koji povećavaju rizik od pada npr. lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav.

Uzimanje većeg broja lijekova može dovesti do problema s adherencijom u starijih bolesnika posebice ako je neadherencija povezana s vizualnim i kognitivnim oštećenjem. Sustavni pregled opservacijskih studija iz 2017. godine ukazuje da je složenost režima lijekova povezana s neadherencijom (Rochon, 2019). Istraživanja su pokazala da čak više od 40% bolesnika starijih od 65 godina uzima 5 ili više lijekova, a njih 12% 10 ili više lijekova (Gurwitz i sur., 2003). Baš zbog toga koliko lijekova uzimaju, možemo reći da je

propisivanje lijekova najčešća medicinska intervencija u starijoj populaciji (Macolić Šarinić, 2002).

Posljedica takve medicinske intervencije je polipragmazija, odnosno neracionalna i nesvrhsihodna primjena lijekova koja je u starijoj populaciji dosta česta (Čulig, 2005). Posljedice primjene lijekova se ne prepoznaju pa se nuspojave, koje nastaju zbog primjene više lijekova, tretiraju kao nova bolest što dovodi do propisivanja novog lijeka. Takvo propisivanje nazivamo propisivačkom kaskadom (Sultana i sur., 2013; Radošević i sur., 2008; Gallagher i sur., 2007). Polipragmazija negativno utječe na sam ishod liječenja, narušava zdravlje pacijenta i predstavlja nepotreban trošak zdravstvene skrbi.

1.3.5. Potencijalno neprikladni lijekovi

Jedan od čestih terapijskih problema u bolesnika starije životne dobi su potencijalno neprikladni lijekovi. Premda sulijekovi ti koji mogu prevenirati i izliječiti bolest, njihovo propisivanje može biti nepotrebno, neučinkovito, štetno i skupo (Hanlon i sur., 2004). Za lijek kažemo da je potencijalno neprikladan, ako njegov rizik nadvladava njegovu korist, posebice ako postoji drugi lijek za liječenje iste indikacije, a učinkovitiji je i ima manji rizik (Elliott i Stehlik, 2013).

Neprikladno propisani lijekovi su oni koji su neispravno propisani u smislu neprimjerene doze, trajanja liječenja, bez opravdane ili krive indikacije (engl.*misprescribing*), oni koji se propisuju u većoj dozi/više lijekova nego što je za tu indikaciju potrebno (engl.*overprescribing*) te oni koji se primjenjuju za određenu indikaciju bez poznatih kontraindikacija, ali u premaloj dozi (engl.*underprescribing*) (Kaufmann i sur., 2014; O'Connor i sur., 2012; Page i sur., 2010; Hamilton i sur., 2009; Spinewine i sur., 2007).

Brojne studije pokazuju učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u starijih. Do 24% ambulantnih bolesnika u SAD-u prima barem jedan neodgovarajući lijek (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Učestalost ovisi o korištenim kriterijima, gledajući eksplicitne kriterije učestalost PNL-a se kreće između 15 i 45%, a kod primjene implicitnih kriterija oko 90% (Elliott i Stehlik, 2013). Neprikladno propisivanje lijekova ovisi i o brojnim rizičnim čimbenicima koji uključuju politerapiju (>5 lijekova), komorbiditete, slab socio-ekonomski status, korištenje anksiolitika i depresiju (Fialová i sur., 2005).

Prije propisivanja novog lijeka potrebno je prikupiti potpunu medikacijsku povijest, procijeniti korist u odnosu na rizik i propisati onaj lijek koji je klinički neophodan (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Treba uzeti u obzir i psihičko stanje pacijenta, biti sigurni da razumije propisanu terapiju te ga je potrebno pratiti neko vrijeme (Page i sur., 2010; Macolić Šarinić, 2002). Kako starenjem populacije i prevalencije kroničnih bolesti raste uporaba sve većeg broja lijekova, velika je vjerojatnost da će neki od njih biti i potencijalno neprikladni te je zbog toga potrebno razvijati različite mjere za optimizaciju propisane terapije.

1.4. Protokoli za određivanje PNL-a

Kako bi procijenili prikladnost propisane terapije starijoj životnoj dobi koristimo različite procjene postupka i ishoda propisivanja koje se dijele na eksplicitne i implicitne kriterije (Bulloch i Olin, 2014; Kaufmann i sur., 2014). Eksplicitni kriteriji su oni koji se oblikuju prema rezultatima raznih istraživanja i mišljenju stručnjaka koristeći tehniku konzensusa. Oni promatraju određeni lijek ili bolest te je zbog toga njihov najveći nedostatak što ne uzimaju u obzir utjecaj višestrukih pratećih bolesti i druge pokazatelje kvalitete zdravstvene zaštite (Dimitrow i sur., 2011).

S druge strane, implicitni kriteriji se temelje na vlastitim procjenama kliničkog stručnjaka prilikom propisivanja lijekova i često se koriste u intervencijskim studijama (Santos i sur., 2015). U središtu nalazi bolesnik i njegove karakteristike što pokazuje da su implicitni kriteriji znatno osjetljiviji od eksplicitnih (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Kriteriji za procjenu prikladnosti lijekova bi trebali biti pouzdani, osjetljivi, sistematični, vremenski učinkoviti, trebali bi se temeljiti na najnovijim dokazima i nacionalnoj listi lijekova te morali bi biti jednostavni za korištenje (Bulloch i Olin, 2014; Elliott i Stehlik, 2013; Gallagher i sur., 2007).

Danas najčešće korišteni eksplicitni kriteriji su Beers kriteriji, Instrument za selekciju potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijekova kod starijih osoba (engl. *Screening Tool of Older Person's Prescriptions, STOPP*) i Instrument za selekciju neprikladno izostavljenih lijekova (engl. *Screening tool to Alert doctors to Right Treatment, START*), dok se kao implicitni model koristi Indeks primjerenosti lijekova (engl. *Medication Appropriateness Index, MAE*) (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

1.4.1. Beers kriteriji

Beers kriteriji, koje je razvila stručna skupina za koncenzus 1991. godine u Sjedinjenim Američkim državama su najčešće korišteni kriteriji za procjenu neprikladno propisanih lijekova u starijoj populaciji. Riječ je o smjernicama za zdravstvene djelatnike koje osiguravaju sigurno propisivanje lijekova.

Smjernice su često revidirane tijekom godina pa su tako isprva bilepodijeljene u dvije skupine, prvu su činile lijekovi neovisni o dijagnozi ili stanju, a drugu lijekovi koji ovise o dijagnozi ili stanju bolesnika. Prva skupina sadrži 48 lijekova/skupina lijekova, dok druga povezuje 20 stanja s neprikladnim lijekovima. Obje skupine klasificiraju lijekove po stupnju ozbiljnosti, za njih 52 taj stupanj je visok, dok 16 lijekova ima nizak stupanj (Fick i sur., 2003). Zadnja revizija koju je napravilo Američko društvo gerijatara unijelo je brojne promjene. Lijekovi su grupirani u četiri kategorije: oni koji su potencijalno neprikladni za stariju populaciju, oni koji su neprikladni u određenim stanjima, lijekovi koji se moraju koristiti s oprezom i lijekovi kojima se doza prilagođava ovisno o bubrežnoj funkciji (Rochon, 2019). Smjernice su izrađene pomoću Delphi metode prema kojoj svaki član stručnog vijeća ima pravo na komentar i ocjenu ponuđenih tvrdnji.

Bez obzira na to što se lista lijekova usklađuje s trenutnim potrebama na tržištu, Beers kriteriji su i dalje predmet kritika brojnih stručnjaka (Elliott i Stehlik, 2013). Glavni razlog tomu je što lista obuhvaća lijekove koji se uglavnom koriste u SAD-u što otežava njihovu primjenu diljem svijeta. Na listi nije naveden varfarin koji se smatra uzrokom brojnih nuspojava i iznenadnih hospitalizacija (Budnitz i sur., 2007). Iako su Beers kriteriji poduprijeti dokazima, Američko gerijatrijsko društvo savjetuje da klinički farmaceuti moraju uzeti u obzir mnoge čimbenike prilikom donošenja odluka, uključujući zdrav razum i kliničku prosudbu, shvaćajući da strogo pridržavanje kriterija nije uvijek moguće (Rochon, 2019).

Nekoliko ranijih studija u SAD-u su utvrdile da 43% starije populacije koriste barem jedan lijek koji bi se mogao smatrati potencijalno neprikladnim, pri čemu su nesteroidni protuupalni lijekovi najčešći. Najveći nedostatak ovih kriterija što ne obuhvaćaju probleme neprikladnog propisivanja poput trajanja i praćenja terapije ili nedovoljnog korištenja klinički indiciranih lijekova pri čemu se javlja potreba za razvitkom novih kriterija koji će postati dijelom svakodnevne kliničke prakse (O'Mahony i Gallagher, 2008).

1.4.2. STOPP kriteriji

Skupina irskih znanstvenika je 2008. godine objavila instrument za selekciju potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijekova kod starijih osoba (engl. Screening Tool of Older Person's Prescriptions). Cilj stvaranja ovih kriterija je bio stvoriti popis lijekova za najčešće bolesti koji će se temeljiti na koncenzusu liječnika, gerijatara i farmakologa (Gallagher i sur., 2008).

Inicijalna verzija STOPP kriterija se razvila prikupljajući slučajeve u kojima su zaobilježeni PNL koristeći literaturni pregled i članke iz područja gerijatrijske farmakologije. Za razliku od Beers kriterija gdje su lijekovi razvrstani u četiri kategorija, ovdje su razvrstani prema organskim sustavima na koje taj lijek utječe (Gallagher i O'Mahony, 2008). Svaki STOPP kriterij osmišljen je kao izjava koja opisuje primjer potencijalno neprikladnog propisivanja za bolesnike starije od 65 godina. Nacrt kriterija je poslan irskim stručnjacima koji su te izjave validirali pomoću Delphi metode. Ocjenjivali su ponuđene izjave koristeći Likertovu skalu te su mogli dati komentare i sugestije oslanjajući se na primjere iz prakse (Gallagher i O'Mahony, 2008).

Konačnu listu čini 65 STOPP kriterija koji su podijeljeni prema organskim sustavima što omogućava brzo i jednostavno otkrivanje potencijalno neprikladnih lijekova. Posebne kategorije čine pitanje ispravne indikacije lijekova, dupliciranje terapije, lijekovi koji povećavaju rizik od pada te analgetici kao najpropisivanja skupina lijekova u bolesnika starije životne dobi. Lista obuhvaća i najčešće europske propisane lijekove što je velika prednost u odnosu na Beers kriterije (Gallagher i sur., 2008).

2. Obrazloženje teme

Starija životna dob je u sve većem porastu, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj. Riječ je o skupini bolesnika koji boluju od više kroničnih bolesti i uzimaju više lijekova. Liječenje takve skupine bolesnika predstavlja izazov zdravstvenim djelatnicima jer bi se svakom pacijentu trebao osigurati individualan pristup. Susreću se s brojnim terapijskim problemima od kojih su potencijalno neprikladni lijekovi ti koji dovode do neželjenih reakcija lijeka. Često se takvim bolesnicima nesvrhsihodno i neracionalno propisuju lijekovi te je to uz klinički i farmakoekonomski problem.

Danas je klinički farmaceut član multidisciplinarnog tima koji osigurava racionalnu primjenu lijekova. Njegovim uključivanjem u proces propisivanja, izdavanja i primjene lijekova smanjuje se broj potencijalno neprikladnih lijekova, a samim time i njihovih štetnih učinaka (Kaur i sur., 2009). Samim time se smanjuje vjerojatnost medikacijskih pogrešaka, smanjuju se troškovi liječenja i povećava se sigurnost pacijenta (Crnković i Vrca, 2013).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost propisivanja potencijalnoneprikladnih lijekova u bolesnika starije životne dobi u farmakoterapiji prijema i otpusta iz bolnice u KB Dubrava koristeći STOPP i Beers kriterije.

3. Materijali i metode

3.1. Ispitanici

Provedeno istraživanje bilo je dizajnirano kao presječno i opservacijsko, a trajalo je u razdoblju od 1. prosinca 2018. do 1. srpnja 2019. godine na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava.

Kriteriji za uključivanje su bili životna dob od 65 ili više godina, propisana terapija od jednog ili više lijekova namijenjenih liječenju kroničnih bolesti i potpisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Podaci o bolesnicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije, temperaturne liste, razgovora s ispitanicima, a prema potrebi i od nadležnog liječnika obiteljske medicine ili člana rodbine, te iz otpusnog pisma.

Za svakog hospitaliziranog bolesnika tijekom prijema u bolnicu prikupljeni su sljedeći podaci (Prilog 1):

- spol, ime i prezime
- životna dob u godinama
- tjelesna masa i visina
- stupanj obrazovanja
- kreatinin u serumu, eGFR
- osnovna dijagnoza zbog koje je bolesnik hospitaliziran
- ostali komorbiditeti zbog kojih se bolesnik prethodno liječio
- poznate alergije i nuspojave
- vrsta prijema (hitni ili elektivni)
- trajanje boravka u bolnici
- lijekovi koje je bolesnik uzimao prije, tijekom i nakon hospitalizacije
- konzumiranje cigareta, alkohola i droga
- Stupanj adherencije

Odobrenje za provedbu ovog istraživanja dobiveno je od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava.

3.2. Protokol

Potencijalno neprikladni lijekovi otkriveni su uz pomoć Beers kriterija (Prilog 2A) i STOPP kriterija (Prilog 2B). Kod Beers kriterija su se promatrale 4 kategorije; skupina koja obuhvaća lijekove neovisne o dijagnozi ili stanju, skupina koja uključuje lijekove ovisno o dijagnozi ili stanju pacijenta, lijekovi koji se moraju koristiti s oprezom i lijekovi kojima se doza prilagođava ovisno o bubrežnoj funkciji, s time da su u obzir uzeti samo lijekovi dostupni na hrvatskom tržištu.

STOPP kriteriji otkrili su PNL ovisno o bolestima jednog od sedam organskih sustava (kardiovaskularni, središnji živčani, gastrointestinalni, respiratorni, koštano–mišićni, urogenitalni i endokrini). U obzir su uzeti i lijekovi koji kod starijih bolesnika povećavaju rizik od padova (antihistaminici prve generacije, benzodiazepini, vazodilatatori, neuroleptici i opijati), analgetici kao jedna od najkorištenijih skupina lijekova kod starijim pitanje ispravne indikacije i dupliciranje skupine lijekova (ACEI, NSAR, SSRI, diuretici Henleove petlje i opijati).

Ako je lijek prema određenom Beers ili STOPP kriteriju procijenjen kao prikladan dodijeljeno mu je nula bodova, ako je lijek ocijenjen kao neprikladan dodijeljen mu je jedan bod kod STOPP kriterija, a što se tiče Beersovih dodijeljeni su brojevi od 1 do 4 ovisno o kakvom tipu neprikladnosti je riječ; jedan za neprikladnost neovisno o dijagnozi i stanju pacijenta, dva boda za lijek koji je neprikladan ovisno o dijagnozi i stanju pacijenta, tri boda za lijekove koji se moraju upotrebljavati s oprezom i četiri boda lijekovima koji su neprikladni s obzirom na bubrežnu funkciju.

3.3. Obrada podataka i statistička analiza

Obrada podataka izvršena je korištenjem programa Microsoft Office Excel 2011. U opisu demografskih i kliničkih karakteristika koristila se metoda standardne deskriptivne statistike.

4. Rezultati

4.1. Demografski i klinički podatci ispitanika

U istraživanje je bilo uključeno 180 ispitanika (84 muškarca i 96 žena) starije životne dobi s minimalno propisanim jednim ili više lijekova za liječenje kroničnih bolesti i s potpisanim pristankom za sudjelovanje u istraživanju. Bolesnici su primljeni hitnim (N=162) ili elektivnim (N=18) putem na ukupno 7 različitih zavoda: Zavod za kardiologiju (N=102), Zavod za endokrinologiju (N=38), Zavod za gastroenterologiju (N=13), Zavod za hematologiju (N=13), Zavod za pulmologiju (N=5), Zavod za intenzivno liječenje (N=4) i Zavod za nefrologiju i dijalizu (N=5). Prikazani podatci u tablici neće odgovarati ukupnom broju pacijenata zbog prikupljene nepotpune dokumentacije.

Njihove demografske i kliničke karakteristike prikazane su u tablici 4. Prosječna dob muškaraca bila je 75,0 godine, a prosječna dob žena 75,3 godina.

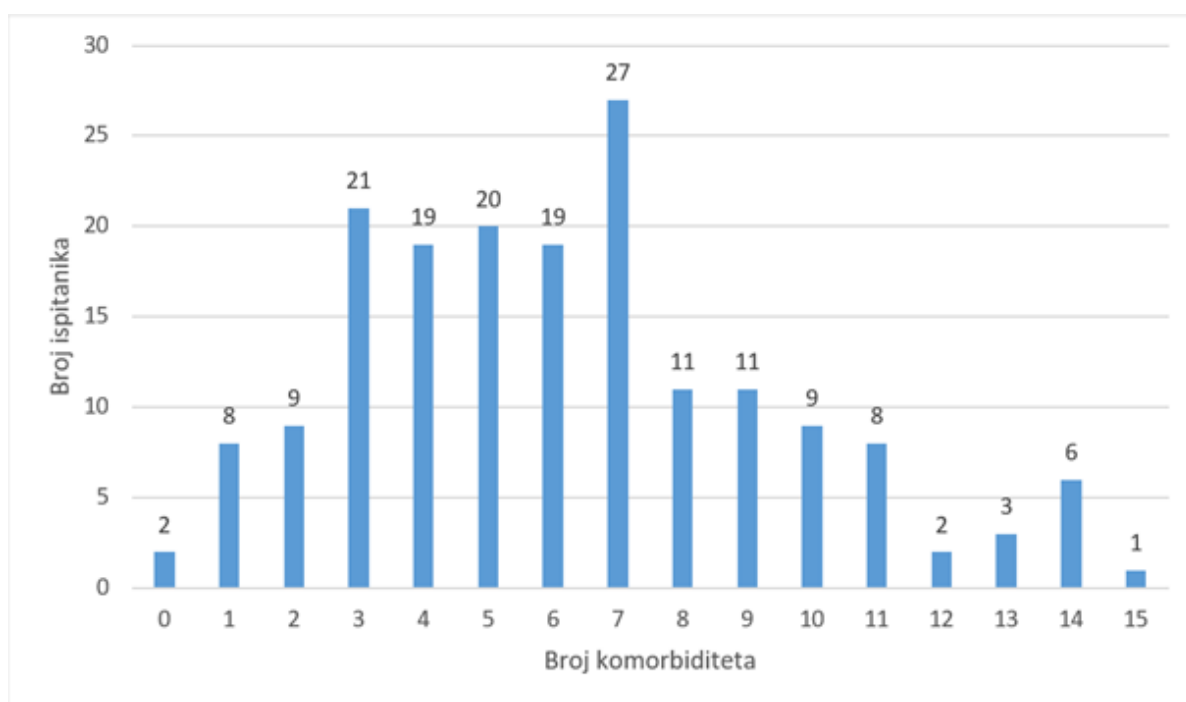
Tablica 4. Demografski i klinički podatci ispitanika

	Žene (N, n(%))	Muškarci N, n(%))	Ukupno (N)
Broj pacijenata	96 (53,3%)	84 (46,7%)	180
Raspon godina			
65-69	16 (8,8%)	18 (10,0%)	34
70-74	23 (12,9%)	24 (13,3%)	47
75-79	27 (15,0%)	19 (10,5%)	46
80-84	22 (12,2%)	14 (7,8%)	36
85+	7 (3,9%)	6 (3,3%)	13
Odjel			
Pulmologija	3 (1,7%)	2 (1,1%)	5
Gastroenterologija	4 (2,2%)	9 (5,0%)	13
Kardiologija	49 (27,2%)	53 (29,4%)	102
Endokrinologija	27 (15,0%)	11 (6,1%)	38
Hematologija	7 (3,9%)	6 (3,3%)	13
Intenzivno liječenje	4 (2,2%)	0	4
Nefrologija	2 (1,1%)	3 (1,7%)	5
Stupanj obrazovanja			
NSS	66(36,7%)	19 (10,6%)	85
SSS	20 (11,1%)	49 (27,2%)	69
VŠS	1 (0,005%)	7 (3,9%)	8
VSS	6 (3,3%)	8 (4,4%)	14
Broj komorbiditeta			
0-3	22 (12,2%)	18 (10,0%)	40

4 do 7	45 (25,0%)	40 (22,2%)	85
8+	28 (15,6%)	23 (12,8%)	51
Broj lijekova			
0-4	11 (6,1%)	23 (12,8%)	34
5-9	55 (30,6%)	38 (21,1%)	93
10,10+	27 (15,0%)	23 (12,8%)	50
eGFR (mL/min/1.73m²)			
1. stupanj: normalna GF (>90 ml/min/1,73 m2)	12(6,7%)	15 (8,3%)	27
2. stupanj: GF 60–89 ml/min/1,73 m2	47 (26,1%)	28 (15,6%)	75
3. stupanj: GF 30–59 ml/min/1,73 m2	24 (13,3%)	25 (13,9%)	49
4. stupanj: GF 15–29 ml/min/1,73 m2	7 (3,9%)	7 (3,9%)	14
5. stupanj: GF <15 ml/min/1,73 m2	3 (1,6%)	2 (1,1%)	5
Vrsta prijema			
Hitni	84 (46,7%)	78 (43,3%)	162
Elektivni	11 (6,1%)	7 (3,9%)	18
Alkohol			
Nikada	86 (47,8%)	29 (16,1%)	115
Prigodno	9 (5,0%)	39 (21,7%)	48
1-2 čaše dnevno	0	13 (7,2%)	13
Zadnjih 1-3 mjeseca ne pije	0	3 (1,6%)	3
Cigarete			
Prije DA <10 god	10 (5,5%)	7 (3,9%)	17
Prije DA >10 god	6 (3,3%)	25 (13,9%)	31
Nikada	73 (40,6%)	48 (26,7%)	121
Jedna kutija/dne	3 (1,7%)	3 (1,7%)	6
Više od jedne kutije/dne	3 (1,7%)	1 (0,005%)	4
Droge			
Nikada	96 (53,3%)	84 (46,7%)	180
Prije DA	0	0	0
DA	0	0	0
Nuspojave			
DA	27 (15,0%)	18 (10,0%)	45
NE	68 (37,8%)	65 (36,1%)	133
Alergije			
DA	24 (13,3%)	18 (10,0%)	42
NE	67 (37,2%)	55 (30,6%)	122
Adherencija prema Moriskyjevoj skali			
Visoka 0	30 (16,7%)	14 (7,8%)	44
Umjerena 1-4	60 (33,3%)	63 (35,0%)	123
Niska 5-8	6 (3,3%)	7 (3,9%)	13
Stupanj pacijentovog razumijevanja			
1 (nisko)	37 (20,6%)	31 (17,2%)	68
2 (umjereno)	29 (16,1%)	30(16,7%)	59
3 (visoko)	23 (12,8%)	17 (9,4%)	40

4.2. Komorbiditeti ispitanika

Pacijenti su uz osnovnu dijagnozu zbog koje su bili hospitalizirani imali i prateće komorbiditete. U prosjeku su imali 6,1 komorbiditet. Ukupan broj komorbiditeta ispitivanog uzorka iznosio je **1095**. Na slici 1. prikazana je raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta. Najviše ispitanika (N=27) imalo je 7 komorbiditeta uz osnovnu dijagnozu.



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema broju dijagnoza

U tablici 5. prikazana je raspodjela dijagnoza ispitanika prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) Svjetske zdravstvene organizacije (www.who.int). S obzirom na kriterij koji su ispitanici trebali zadovoljiti, najviše komorbiditeta pripadalo je skupini I00-I99 koja obuhvaća bolesti krvožilnog sustava (n=500; 45,7%). Slijede skupina E00-E99 koja obuhvaća endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti (n=126; 11,5%), skupina K00-K93 koja obuhvaća bolesti probavnog sustava (n=105; 9,6%) i skupina C00-D48 koja obuhvaća neoplazme (n=83; 7,6%).

Tablica 5. Raspodjela dijagnoza ispitanika prema MKB(10) klasifikaciji

	MKB-10 skupina^{ix}	Broj dijagnoza n (%) (N=1095)
A00 -B99	Određene infekcijske i parazitne bolesti	3 (0,3%)
C00-D48	Neoplazme	83 (7,6%)
D50-D89	Bolesti krvi i krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	21 (1,9%)
E00-E90	Endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti	126 (11,5%)
F00-F99	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	9 (0,8%)
G00-G99	Bolesti živčanog sustava	12 (1,0%)
H00-H59	Bolesti oka i adneksa	7 (0,6%)
H60-H95	Bolesti uha i mastoidnih procesa	4 (0,4%)
I00-I99	Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	500 (45,7%)
J00-J99	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	58 (5,3%)
K00-K93	Bolesti probavnog sustava	105 (9,6%)
L00-L99	Bolesti kože i potkožnog tkiva	10 (0,9%)
M00-M99	Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	63 (5,8%)
N00-N99	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	70 (6,4%)
R00-R99	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	11 (1,0%)
S00-T98	Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	1 (0,09%)
Z00-Z99	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt s zdravstvenim ustanovama	12 (1,0%)

^{ix}O00-O99 (Trudnoća i porođaj), P00-P96 (Određena stanja porođajnog perioda (5 mj. prije i 1 mj. poslije)), Q00-Q99 (Prirodne malformacije, deformacije i kromosomske abnormalnosti) i V01-Y98 (Vanjski uzroci pobola i smrtnosti) prema MKB-10 nisu bile zastupljene među dijagnozama ispitanika.

Unutar skupine I00-I99 koja obuhvaća bolesti krvožilnog sustava najčešće dijagnoze bile su iz podskupine I10-I15 koja obuhvaća hipertenzivne bolesti (n=149; 13,6%). Slijedepodskupina I30-I52 koja obuhvaća ostale oblike bolesti srca (n=124; 11,3%) i

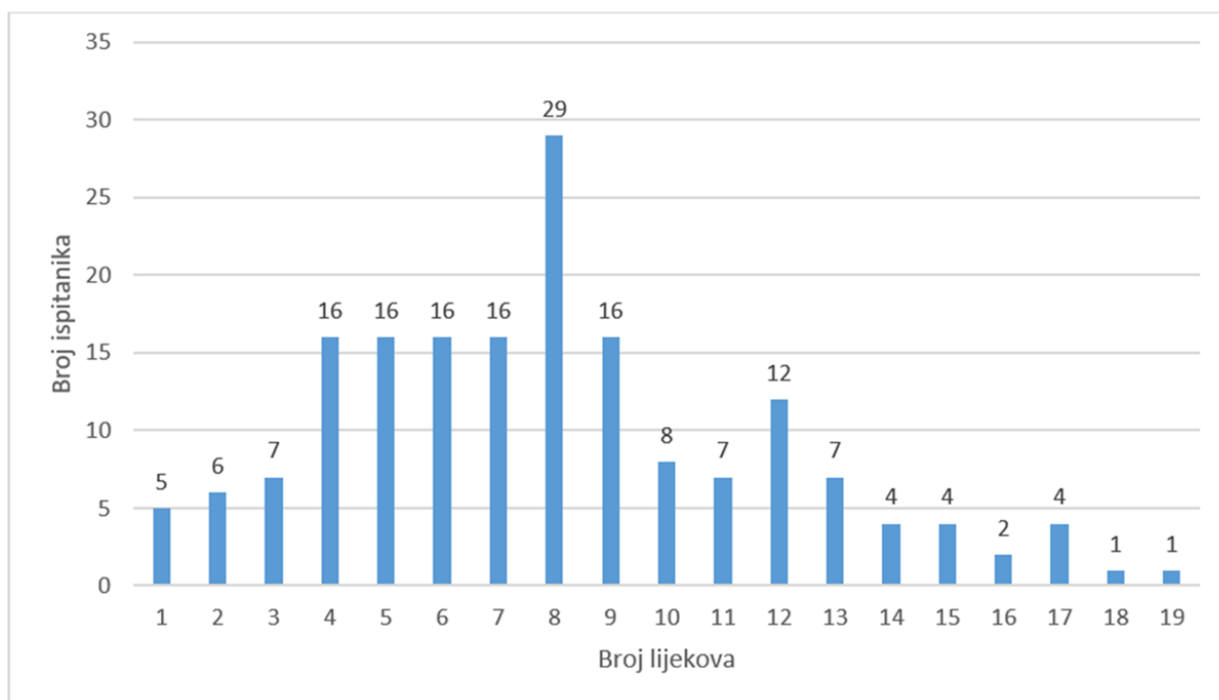
podskupina I20-I25 koja obuhvaća ishemične bolesti srca (n=117; 10,7%) i podskupina I70-I79 koja obuhvaća bolesti arterija, arteriola i kapilara (n=41; 3,7%). Raspodjela dijagnoza ispitanika po svim podskupinama skupine I00-I99 prikazana je u tablici 6.

Tablica 6. Raspodjela dijagnoza ispitanika unutar skupine I00-I99 prema MKB-10

MKB-10 skupina		Broj dijagnoza n (%) (N=1095)
I00-I02	Akutna reumatska groznica	4 (0,4%)
I05-I09	Kronične reumatske bolesti srca	8 (0,7%)
I10-I15	Hipertenzivne bolesti	149 (13,6%)
I20-I25	Ishemične bolesti srca	117 (10,7%)
I26-I28	Plućne bolesti srca i bolesti plućnih krvnih žila	11 (1,0%)
I30-I52	Ostali oblici bolesti srca	124 (11,3%)
I60-I69	Cerebrovaskularne bolesti	5(0,5%)
I70-I79	Bolesti arterija, arteriola i kapilara	41 (3,7%)
I80-I89	Bolesti vena, limfnih žila i limfnih čvorova	23 (2,1%)
I90-I99	Ostale i nespacificirane bolesti cirkulacijskog sustava	18(1,6%)

4.3. Lijekovi ispitanika

Pacijenti su u terapiji prije hospitalizacije u prosjeku imali 7,8 propisana lijeka (raspon 1-19). Ukupan broj lijekova ispitivanog uzorka iznosio je **1411**. Na slici 2. prikazana je raspodjela ispitanika prema broju lijekova. Najviše ispitanika (n=29;16,1%) imalo je 8 lijekova u terapiji.



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema broju lijekova

U tablici 7. prikazana je raspodjela lijekova ispitanika prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (www.who.int). Najzastupljenija skupina lijekova u terapiji ispitanika bila je skupina C koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na kardiovaskularni sustav (N=536; 37,9%). Slijede skupina A koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (N=286; 20,3%), skupina N koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na živčani sustav (N=129; 9,1%) i skupina B koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na krv i krvotvorne organe (N=120; 8,5%).

Broj lijekova ne odgovara ukupnom broju lijekova jer neki lijekovi koji su pacijenti uzimali (OTC) nemaju ATK klasifikaciju. 1411 lijekova – 105 lijekova bez ATK, 1306 lijekova s ATK.

Tablica 7. Raspodjela lijekova ispitanika prema ATK klasifikaciji

ATK skupina^x		Broj lijekova n (%) (N=1411)	Broj ispitanika n (%) (N=180)
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	286 (20,3%)	136 (75,6%)
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	120 (8,5%)	100(55,6%)
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje (kardiovaskularni sustav)	536(37,9%)	174 (96,7%)
D	Lijekovi s djelovanjem na kožu i potkožno tkivo(dermatici)	2 (0,1%)	2 (1,1%)
G	Lijekovi s djelovanjem na urogenitalni sustav i spolni hormoni	28(1,9%)	25 (13,9%)
H	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)	35 (2,5%)	32 (17,8%)
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)	8 (0,6%)	5 (2,8%)
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	11 (0,8%)	9 (5,0%)
M	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	85 (6,0%)	66 (36,7%)
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	129 (9,1%)	82 (45,6%)
P	Lijekovi za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima i insektima	1 (0,07%)	1 (0,6%)
R	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa (respiratorni sustav)	55 (3,9%)	32 (17,8%)
S	Lijekovi s djelovanjem na osjetila	9 (0,6%)	6 (3,3%)
V	Ostali lijekovi	1 (0,1%)	1 (0,6%)

Unutar anatomske skupine A koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari najzastupljenija je bila terapijska skupina A02 koja obuhvaća lijekove za poremećaje kiselosti–antacide, lijekove za liječenje ulkusne bolesti i lijekove s djelovanjem na peristaltiku (N=93; 6,6%), od kojih je najčešće propisivan bio inhibitor protonske crpke pantoprazol (N=56). Slijede terapijska skupina A10 koja obuhvaća antidijabetike (N=92; 6,5%) od kojih je najčešće propisivani metformin (N=36) i na kraju skupina A12, koja obuhvaća nadomjeske minerala (N=62; 4,4%), od kojih je najpropisivanija bila kombinacija K citrata, K hidrogenkarbonata i citratne kiseline (Kalinor, N=35). Raspodjela lijekova ispitanika po svim terapijskim skupinama anatomske skupine A prikazana je u tablici 8.

Tablica 8. Raspodjela lijekova ispitanika unutar skupine A prema ATK klasifikaciji

ATK skupina ^{xi}		Broj lijekova n (%) (N=1411)
A02	Lijekovi za poremećaje kiselosti – antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku (antiflatulansi)	93 (6,6%)
A03	Lijekovi za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje (spazmolitici i antikolinergici)	4 (0,3%)
A05	Lijekovi s djelovanjem na žuč i jetru	5 (0,4%)
A06	Laksativi	3 (0,2%)
A07	Lijekovi za suzbijanje proljeva (antidijaroici), lijekovi za liječenje upalnih stanja i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem u probavnom sustavu	4 (0,3%)
A10	Lijekovi za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici)	92(6,5%)
A11	Nadomjesci vitamina	23 (1,6%)
A12	Nadomjesci minerala	62 (4,4%)

^{xi} Terapijske skupine A01(Stomatološki lijekovi i lijekovi za liječenje usne šupljine), A04 (Lijekovi za suzbijanje mučnine i nagona na povraćanje (antiemetici)), A08 (Lijekovi za liječenje pretilosti(anoreksici)),A09(Lijekovi za olakšavanje probave(digestivi)uključujući probavne enzime) i A16 (Ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari) prema ATK klasifikaciji nisu bile zastupljene među lijekovima ispitanika.

Unutar anatomske skupine C koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na kardiovaskularni sustav najzastupljenija je bila terapijska skupina C09 koja obuhvaća lijekove koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (N=130, 9,2%) od kojih je najčešće propisivan bioramipril (N=30), slijedi skupina skupina C07 koja obuhvaća blokatore beta-adrenergičkih receptora (N=102; 7,2%) od kojih je najčešći bio bisoprolol (N=68) i na kraju C03 koja obuhvaća diuretike (N=93, 6,6%) od kojih je napropisivaniji furosemid (N=61). Raspodjela lijekova ispitanika po svim terapijskim skupinama anatomske skupine C prikazana je u tablici 9.

Tablica 9. Raspodjela lijekova ispitanika unutar skupine C prema ATK klasifikaciji

ATK skupina^{xii}		Broj lijekova n (%) (N=1411)
C01	Lijekovi s učinkom na srce	52(3,7%)
C02	Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak (antihipertenzivi)	17 (1,2%)
C03	Diuretici	93 (6,6%)
C04	Periferni vazodilatatori	1 (0,1%)
C05	Lijekovi sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje (vazoprotektivi)	5 (0,4%)
C07	Blokatori beta-adrenergičkih receptora	102 (7,2%)
C08	Blokatori kalcijevih kanala	47 (3,3%)
C09	Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	130 (9,2%)
C10	Lijekovi za liječenje poremećaja serumskih lipida (hipolipemici)	89 (6,3%)

Unutar anatomske skupine N koja obuhvaća lijekove koji djeluju na živčani sustav najzastupljenija je bila skupina N05 koja obuhvaća psiholeptike (N=63, 4,5%) od kojih je najčešće propisivan bio diazepam (N=35), slijedi skupina N02 koja obuhvaća analgetike (N=51, 3,6%) od kojih je najpropisivanija bila kombinacija tramadola i paracetamola (N=34) i na kraju su skupina N03 koja obuhvaća lijekove za liječenje epilepsije i skupina N06 koja obuhvaća psihoanaleptike od kojih je u svakoj 6 lijekova (N=6, 0,4%). Raspodjela lijekova ispitanika unutar skupine N prikazana je u tablici 10.

Tablica 10. Raspodjela lijekova ispitanika unutar skupine N prema ATK klasifikaciji

ATK skupina ^{xii}		Broj lijekova n (%) (N=1411)
N02	Analgetici	51 (3,6%)
N03	Lijekovi za liječenje epilepsije	6 (0,4%)
N04	Lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti	2(0,1%)
N05	Psiholeptici	63(4,5%)
N06	Psihoanaleptici	6 (0,4%)
N07	Ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav	1 (0,1%)

^{xii} Terapijska skupina N01 (Anestetici) prema ATK klasifikaciji nije bila zastupljena među lijekovima ispitanika.

Najpropisivaniji lijekovi i njihovi udjeli u terapiji ispitanika navedeni su u tablici 11. Premda su tu negdje po zastupljenosti u terapiji, na prvom mjestu se ipak nalazi bisoprolol (N=68, 4,8%), nakon njega slijede acetilsalicilna kiselina kao antitrombotik (N=64, 4,5%) i furosemid (N=61, 4,3%) zatim slijedi pantoprazol (N=56, 3,9%) i na kraju po zastupljenosti najpropisivaniji je atorvastatin (N=53, 3,8%).

Tablica 11. Najčešći lijekovi prema učestalosti propisivanja

Lijek	N, n (%)
Bisoprolol	68 (4,8%)
Acetilsalicilna kiselina	64 (4,5%)
Furosemid	61 (4,3%)
Pantoprazol	56 (3,9%)
Atorvastatin	53 (3,8%)

4.4. Potencijalno neprikladni lijekovi

Ukupan broj potencijalno neprikladnih lijekova određen pomoću STOPP kriterija na terapiji prijema iznosio je 175 (12,4%), a pomoću Beers kriterija na terapiji prijema ukupan broj potencijalno neprikladnih lijekova je iznosio 352 (24,9%).

Uzevši u obzir STOPP kriterije na prijemu, 107 (59,4%) bolesnika imalo je propisan potencijalno neprikladan lijek; od toga 64 jedan, 34 dva, 8 tri, a 1 četiri i više PNL-a. Gledajući Beers kriterije na prijemu, 150 (83,3%) pacijenata je imalo propisan potencijalno neprikladan lijek; od toga 42 pacijenata jedan lijek, 59 dva lijeka, 26 tri lijeka, 23 pacijenta četiri i više potencijalno neprikladnih lijekova. Što se tiče terapije na otpustu situacija se nije bitno promijenila. Broj potencijalno neprikladnih lijekova u terapiji otpusta se u određenoj mjeri smanjio pa je tako broj potencijalno neprikladnih lijekova prema STOPP-u iznosio 155 (10,9%), a prema Beers kriterijima 310 (21,9%). U terapiji na otpustu 102 (56,7%) bolesnika je imalo potencijalno neprikladan lijek prema STOPP kriterijima; od toga 65 jedan lijek, 33 dva lijeka i 4 pacijenta tri lijeka. Kod Beers kriterija ti su brojevi nešto viši pa je tako 133 (73,9%) bolesnika imalo propisan PNL; od toga 32 pacijent jedan lijek, 42 pacijenata dva lijeka, 34 pacijenta tri lijeka, a 25 pacijenta četiri i više lijekova.

U tablici 12. prikazan je postotak bolesnika koji su uzimali PNL prije hospitalizacije; terapija prijema, a u tablici 13. postotak bolesnika koji su uzimali PNL nakon hospitalizacije odnosno na terapiji otpusta.

Tablica 12. Broj PNL u farmakoterapiji ispitanika prije hospitalizacije prema Beersovim i STOPP kriterijima

BROJ PNL PRIJE HOSPITALIZACIJE	Broj(%) ispitanika prema Beersovim kriterijima	Broj(%) ispitanika prema STOPP kriterijima
Jedan	42 (23,3%)	64 (35,6%)
Dva	59(33,8%)	34 (18,9%)
Tri	26 (14,4%)	8 (4,4%)
Četiri i više	23 (12,8%)	1 (0,6%)
Ukupno	150 (83,3%)	107 (59,4%)

Tablica 13. Broj PNL u farmakoterapiji ispitanika nakon hospitalizacije prema Beersovim i STOPP kriterijima

BROJ PNL NAKON HOSPITALIZACIJE	Broj(%) ispitanika prema Beersovim kriterijima	Broj(%) ispitanika prema STOPP kriterijima
Jedan	32(17,8%)	65(36,1%)
Dva	42 (23,3%)	33(18,3%)
Tri	34(18,9%)	4(2,2%)
Četiri i više	25 (13,9%)	X
Ukupno	133 (73,9%)	102 (56,7%)

4.4.1. STOPP kriteriji

Pomoću STOPP kriterija otkriveno je 175 (12,4%) potencijalno neprikladna lijeka koji su bili propisani 107 (59,4%) ispitanika u terapiji prije prijema, dok su u terapiji na otpustu otkrivena 155 (10,9%) potencijalno neprikladna lijeka propisana 102 (56,7%) bolesnika.

Ispitanici su imali propisanu acetilsalicilnu kiselinu u kombinaciji s antikoagulansima što povećava rizik od krvarenja, amiodaron koji je bio prva linija za tahikardiju. Nekoliko pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 imala propisan bisoprolol koji povećava rizik od hipoglikemije jer maskira njezine simptome. Nekoliko njih su u terapiji imali metformin premda im je eGFR bio manji od 30 te su također neki od njih imali propisan glimepirid koji kao sulfonilureja povećava rizik od hipoglikemije. Pacijenti koji su imali određenu bolest kardiovaskularnog sustava uzimala su diuretik Henleove petlje furosemid. Tramadol je bio nekoliko puta propisivan kao prva linija za srednju i jaku bol što ga također čini potencijalno neprikladnim lijekom. Estradiol je bio propisan pacijentici bez progesteronske komponente što povećava rizik od karcinoma dojke. Kod respiratornog sustava najkorišteniji je bio kortikosteroid metil-prednizolon sukcinat.

Dupliciranje skupine lijekova zamijećeno je u jednom slučaju, kada je bolesniku dva puta bio diuretik Henleove petlje; torasemid i furosemid. Od Z lijekova najpropisivaniji je bio zolpidem koji povećava rizik od nastanka padova. U nekih bolesnika NSAID-ovi su označeni kao neprikladni jer su propisivani pacijentima s ozbiljnom hipertenzijom, zbog rizika od nastanka krvarenja i onima koji su imali eGFR manji od 50. Što se tiče pitanja indikacije bilo je nekoliko lijekova; alopurinol bez prisutnog gihta u povijesti bolesti, teofilin bez prisutnog KOPB-a i astme, kvetiapin i sulpirid bez naznaka shizofrenije u anamnezi bolesnika te acetilsalicilna kiselina koju su pacijenti uzimali bez primjećениh kardiovaskularnih događaja u prošlosti.

Na kraju najpropisivanija skupina potencijalno neprikladnih lijekova su benzodiazepini u kojoj je najpropisivaniji diazepam koji kao dugodjelujući benzodiazepin uzrokuje sedaciju, konfuziju, poremećaj ravnoteže i povećava rizik od nastanka padova i acetilsalicilna kiselina, koja u dozi od 100 mg djeluje kao antitrombotik, primijećena je u terapiji pacijenata bez kardiovaskularnih događaja u prošlosti. U tablici 14. prikazani su potencijalno neprikladni lijekovi u terapiji prijema i terapiji otpusta prema STOPP kriterijima.

Tablica 14. Potencijalno neprikladni lijekovi u farmakoterapiji kod prijema i otpusta određeni prema STOPP kriterijima

VRSTA NEPRIKLADNIH LIJEKOVA	TERAPIJA NA PRIJEMU	TERAPIJA NA OTPUSTU	MOGUĆE DJELOVANJE NEPRIKLADNOG LIJEKA
Acetilsalicilna kiselina	10	6	Kombinacija s antikoagulansima, povećan rizik od krvarenja
Amiodaron	6	6	Prva linija u liječenju tahikardije(postoje sigurnije alternative).
Benzodiazepini(diazepam najpropisivaniji)	50(36)	43(32)	Izbjegavati zbog visokog rizika nastanka produljene sedacije, konfuzije, poremećaja ravnoteže i padova. U terapiji dulje od 8 tjedana.
Bisoprolol	10	17	Kod pacijenata sa šećernom bolesti tip 2 povećava rizik od nastanka hipoglikemije, maskira njezine simptome
Estradiol	1	1	Propisan bez progesteronske komponente što povećava rizik od karcinoma.
Furosemid	6	1	Kao prva linija u monoterapiji hipertenzije (postoje sigurnije i učinkovitije alternative).
Glimepirid	4	5	Sulfonilureje povećavaju rizik od nastanka hipoglikemije
Metformin	3	1	eGFR manji od 30
Metil prednizolon sukcinat	6	11	Kao terapija održavanja u umjerenom do teškom KOPB umjesto inhalacijskih kortikosteroida zbog nepotrebnog izlaganja dugotrajnim neželjenim djelovanjima sustavnih kortikosteroida.
NSAID (ibuprofen najpropisivaniji)	24	1	Uz umjerenu ili tešku hipertenziju zbog rizika od pogoršanja hipertenzije. Povećan rizik od krvarenja u kombinaciji s aspirinom, eGFR manji od 50
Tramadol	4	6	Prva linija za umjerenu bol gdje postoje sigurnije opcije

Z-lijekovi	9	8	Pri korištenju > 1 mjesec zbog visokog rizika pojave konfuzije, hipotenzije, ekstrapiramidnih neželjenih djelovanja i padova.
Indikacija			
Alopurinol	1	1	Bez gihta u povijesti bolesti
Acetilsalicilna kiselina	36	44	Bez kardiovaskularnih događaja u prošlosti
Kvetiapin	1	1	Bez shizofrenije u povijesti bolesti
Sulpirid	1	1	Bez shizofrenije u povijesti bolesti
Teofilin	2	2	Bez KOPB-a I astme u povijesti bolesti
Dupliciranje skupine lijekova			
Furosemid i torasemid	1	0	Istovremeno korištenje bilo koja dva lijeka iste skupine jer prethodno treba učiniti optimizacija monoterapije s jednim lijekom, zatim uzimati u obzir drugi lijek.
Ukupno	175	155	

KOPB-kronična opstruktivna plućna bolest

4.4.2.Beers kriteriji

Beers kriteriji otkrili su ukupno 352 (24,9%) potencijalno neprikladna lijeka u terapiji prijema propisanih 150 (83,3%) ispitanika, dok je u terapiji otpusta potencijalno neprikladnih lijekova bilo nešto manje, ukupno 310 (21,9%) koji su propisani 133 (73,9%) ispitanika.

Što se tiče Beers kriterija promatrali smo potencijalno neprikladne lijekove u četiri skupine. U prvoj skupini se nalaze lijekovi neovisni o dijagnozi, u drugu skupinu lijekovi koji su ovisni o dijagnozi pacijenta, u treću skupinu lijekovi koje treba uzimati s oprezom, a u zadnju skupinu lijekovi kod kojih je potrebna regulacija doze ovisno o bubrežnoj funkciji bolesnika. Prva skupina kojoj pripadaju lijekovi neovisni o dijagnozi pacijenta uključila je 170 lijekova u terapiji prijema te 148 lijekova na terapiji otpusta. Najpropisivanije skupine u ovoj kategorije su bili benzodiazepini, od kojih najpropisivaniji diazepam koji može uzrokovati sedaciju i povećati incidenciju padova i prijeloma.

Nakon njih slijede inhibitori protonskih crpki od kojih je najpropisivaniji pantoprazol koji su neprikladni u terapiji duljoj od 8 tjedana bez pripadnute indikacije (refluksni ezofagitis, ulkus) i profilakse (terapija NSAID-om) te nesteroidni antireumatski lijekovi od kojih je najpropisivaniji ibuprofen zbog povećanog rizika od krvarenja. Ispitanicima je bio propisan i antiaritmik amiodaron, čije je korištenje povezano s produljenjem QT intervala i nastankom po život opasnih „torsades de pointes“. U ovoj skupini se nalaze i inzulini (humani, lispro, aspart i glulizin) koji povećavaju rizik od nastanka hipoglikemije te Z lijekovi koji također mogu uzrokovati sedaciju i povećavaju rizik od padova i prijeloma. Metildigoksin je smatran neprikladan kao prva linija terapije za atrijsku fibrilaciju i metoklopramid zbog povećanog rizika od nastanka ekstrapiramidalnih događaja.

U drugoj skupini obuhvaćeni su lijekovi ovisni o dijagnozi pacijenta. Tako su pacijentima sa zastojeom srca, ulkusom i kroničnom bubrežnom bolešću bili propisani NSAID-ovi koji se smatraju neprikladnim za tu skupinu bolesnika. U trećoj skupini se nalaze lijekovi koje je potrebno koristiti s oprezom pa se tu nalazi acetilsalicilna kiselina koja je neprikladna u starijih od 80 godina, diuretici (furosemid, hidroklorotiazid, indapamid, torasemid) koji mogu uzrokovati hiponatrijemiju i neprikladno lučenje antidiuretskog hormona, antidepresivi (mirtazapin, duloksetin, venlafaksin i tianeptin) i karbamazepin zbog istog tog razloga. U ovoj skupini se nalazi i dabigatran eteksilat kojeg moramo koristiti s oprezom u bolesnika starijih od 75 godina i koji imaju klirens kreatinina manji od 30.

U zadnjoj skupini se nalaze lijekovi čija se doza mora regulirati ovisno o bubrežnoj funkciji ispitanika pa se tako tu nalaze tramadol i spironolakton koji su neprikladni ako je eGFR manji od 30, ranitidin ako je eGFR manji od 50 i rivaroksaban kojega je potrebno izbjegavati ako je eGFR manji od 30, a ako je između eGFR pacijenta između 30 i 50 potrebno mu je regulirati dozu. U tablici 15. prikazani su potencijalno neprikladni lijekovi u terapiji prijema i terapiji otpusta prema Beers kriterijima.

Tablica 15. Potencijalno neprikladni lijekovi u farmakoterapiji kod prijema i otpusta određeni prema Beersovim kriterijima

VRSTA NEPRIKLADNIH LIJEKOVA	TERAPIJA NA PRIJEMU	TERAPIJA NA OTPUSTU	MOGUĆE DJELOVANJE NEPRIKLADNOG LIJEKA
Neovisno o dijagnozi			
Amiodaron	6	6	Produljenje QT intervala i mogućnost nastanka „torsades de pointes,, i nedostatkom učinkovitosti kod starijih.
Benzodiazepini(diazepam najpropisivaniji)	54(35)	43(30)	U terapiji dulje od 8tjedana. Ima dugo t _{1/2} kod starijih (nekoliko dana), izaziva dugotrajnu sedaciju i povećava incidenciju padova i prijeloma.
Inzulini(humani, aspart, glulizin, lispro)	19	18	Povećan rizik od hipoglikemije.
IPP(pantoprazol najpropisivaniji)	61(49)	61(49)	Kontinuirano korištenje dulje od 8 tjedana(iznimka : terapija NSAID i refluksni egzofagitis, ulkus
Metildigoksin	7	9	Prva linija terapije za atrijsku fibrilaciju.
Metoklopramid	1	1	Zbog mogućeg nastanka ekstrapiramidalnih događaja.
NSAID(ibuprofen)	12(10)	2(2)	Povećan rizik od krvarenja.
Sulpirid	1	1	Smatra se neprikladnim zbog mogućnosti povećanja cerebrovaskularnih događaja, mortaliteta...
Z-lijekovi(zolpidem)	9	7	Povećava rizik od padova.
Ovisno o dijagnozi			
NSAID(ibuprofen)	9	3	U terapiji premda u anamnezi pacijenti imaju srčane događaje, ulkus i kronično bubrežno zatajenje
Koristiti s oprezom			
Acetilsalicilna kiselina	26	28	Koristiti s oprezom u pacijenata starijih od 80godina.
Antidepresivi(duloksetin, venlafaksin, mirtazapin,	4	4	Mogućnost povećanja ili nastanka sindroma povećane

tianeptin)			sekrecije antidiuretskog hormona, hiponatremija
Dabigatran	2	3	Pacijenti stariji od 75godina i s klirensom kreatinina <30.
Diuretici(furosemid)	127(63)	118(73)	Mogućnost povećanja ili nastanka sindroma povećane sekrecije antidiuretskog hormona, hiponatremija
Karbamazepin	1	1	Mogućnost povećanja ili nastanka sindroma povećane sekrecije antidiuretskog hormona, hiponatremija
Prilagodba doze obzirom na bubrežnu funkciju			
Ranitidin	4	2	Ako je klirens kreatinina <50
Rivaroksaban	3	1	Ako je klirens kreatinina između 30 i 50 smanjiti dozu, ako je manji od 30 izbjegavati
Spironolakton	2	1	Ako je klirens kreatinina <30
Tramadol	4	1	Ako je klirens kreatinina <30
Ukupno	352	310	

4.4.3. PNL kao uzrok hospitalizacije pacijenata

Gledajući potencijalno neprikladne lijekove na terapiji prijema možemo uočiti da su neki od njih bili uzrokom hospitalizacije pacijenata. Kod 11 pacijenata su uočeni PNL koji su uzrokovali hospitalizaciju (n=6,1%). Broj pacijenata, uzrok hospitalizacije i PNL su prikazani u tablici 16.

Tablica 16. PNL kao uzrok hospitalizacije pacijenata

POTENCIJALNO NEPRIKLADAN LIJEK	UZROK HOSPITALIZACIJE	BROJ PACIJENATA
Diazepam	Sedacija, vrtoglavica i pad	4
Furosemid	Hiponatremija i bubrežna insuficijencija	3
Ranitidin	Akutizacija kronične renalne insuficijencije	1
Metformin	Egfr manji od 30, akutizacija kronične renalne insuficijencije	1
Bisoprolol	Neregulirana hipoglikemija	1
ASK+varfarin+ibuprofen	Krvarenje iz GIT-a	1

5. Rasprava

5.1. Demografski i klinički podaci

Provedeno istraživanje bilo je dizajnirano kao presječno i opservacijsko, a trajalo je u razdoblju od 1. prosinca 2018. do 1. srpnja 2019. godine na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava.

Ispitanici su primljeni hitnim (N=162) ili elektivnim (N=18) putem na ukupno 7 različitih zavoda: Zavod za kardiologiju (N=102), Zavod za endokrinologiju (N=38), Zavod za gastroenterologiju (N=13), Zavod za hematologiju (N=13), Zavod za pulmologiju (N=5), Zavod za intenzivno liječenje (N=4) i Zavod za nefrologiju i dijalizu (N=5).

Kriteriji koje su ispitanici trebali ispuniti bili su životna dob od 65 ili više godina, propisana terapija od jedan ili više lijekova namijenjenih liječenju kroničnih bolesti i potpisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Od ukupno 180 bolesnika obuhvaćenih istraživanjem 46,7% su bile osobe muškog spola, dok je osoba ženskog spola bilo 53,3%. Takvi podaci su u skladu s podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2011. godine gdje je udio žena starijih od 65 godina iznosio 60,9%, a udio muškaraca 39,0% (www.hzjz.hr). Prosječna dob kod muškaraca je iznosila 75,0 godina dok je kod žena iznosila 75,3 godine što je nešto niže od očekivanog životnog vijeka koji iznosi 78 godina (www.euro.who.int).

5.2. Komorbiditeti

Najviše ispitanih bolesnika imalo je komorbiditet iz skupine bolesti cirkulacijskog sustava; najčešće je to bila arterijska hipertenzija s ukupno 45,7% svih bolesti ove skupine dok su ostali komorbiditeti prema zastupljenosti bile endokrine, metaboličke i nutritivne bolesti (11,5%), slijede bolesti probavnog sustava (9,6%) i neoplazme (7,6%).

Navedeno je djelomično u skladu s podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2017. godinu o bolničkom pobolu osoba starije životne dobi po dobnim skupinama te skupinama bolesti (MKB-10) gdje najveću stopu na 1000 stanovnika bilježe bolesti

cirkulacijskog sustava (ukupno 68,07/1000), neoplazme (47,24/1000), bolesti probavnog sustava (23,46/1000), ozljede, otrovanja i neke druge posljedice vanjskih uzroka(22,77/1000) i bolesti koštano-mišićnog sustava i vezivnog tkiva (21,62/1000) (www.hzjz.hr).

Dodatno, rezultati naše studije u skladu su s rezultatima studije “Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj“ koji govore da je prevalencija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj 37,5% (Dika i sur., 2007).

Druga najzastupljenija skupina MKB-10 bila je skupina koja obuhvaća endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti sustava, dok su treću skupinu činile bolesti probavnog sustava svih komorbiditeta od kojih je najčešća dijagnoza bila ŠBT2. Rezultat naše studije uskladu je s podacima o prevalenciji ŠBT2 u Hrvatskoj koja u osoba starije životne dobi iznosi između 15 i 20 % (Metelko i Poljičanin, 2009).

Dok su ozljede, otrovanja i neke druge posljedica vanjskih uzroka i bolesti koštano mišićnog sustava i vezivnog tkiva na visokom mjestu bolničkog pobola starijih bolesnika, u ovom istraživanju bolesti koštano mišićnog sustava zaobilježene su 63 puta dok je samo jedan bolesnik imao ozljedu i otrovanje.

5.3. Lijekovi

Prema Izvješću o ukupnoj potrošnji lijekova u 2017. godini prema definiranoj dnevnoj dozi (DDD)/1000/dan po glavnim skupinama ATK klasifikacije, prvo mjesto uvjerljivo drži skupina C s 386,38 DDD/1000/dan, drugo mjesto skupina A s 177,15 DDD/1000/dan, a treće mjesto skupina N s 172.51 DDD/1000/dan (www.halmed.hr). To odgovara i rezultatima našeg istraživanja gdje su skupina C, A i N najpropisivanije skupine lijekova.

Najveći broj ispitanika (96,7%) dobivao je lijek s djelovanjem na kardiovaskularni sustav, a od ukupnog broja svih propisanih lijekova ovi su lijekovi činili 37,9%. Slijede skupina A gdje je 75,6% ispitanika dobivalo lijekove koji djeluju na probavni sustav, a od ukupnog broja propisanih lijekova oni su činili 20,3%. Na 3.mjestu se nalazi skupina N s lijekovima koji djeluju na živčani sustav gdje 9,1% lijekova uzima 45,6% ispitanika.

Gledajući potrošnju lijekova po terapijskim skupinama ATK klasifikacije, na prvom mjestu su pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav s 110,85 DDD/1000/dan. Ova skupina bila je najpropisivanija i u provedenom istraživanju s postotkom od 9,2% dok je najčešće korišten lijek bio ramipril (N=30), koji se nalazi na prvom mjestu 50 najkorištenijih lijekova u 2017. s 62,52 DDD/1000/dan (www.halmed.hr).

Što se tiče najpropisivanijih lijekova u našem istraživanju, na prvom mjestu se nalazi bisoprolol (N=68, 4,8%), nakon njega slijede acetilsalicilna kiselina kao antitrombotik (N=64 4,5%) i furosemid (N=61, 4,3%) zatim slijedi pantoprazol (N=56, 3,9%) i na kraju po zastupljenosti najpropisivaniji je atorvastatin (N=53, 3,8%). Ti lijekovi se nalaze i u 15 najpropisivanijih lijekova u 2017. po DDD/1000/dan, bisoprolol na 13. mjestu, acetilsalicilna na 2.mjestu, pantoprazol na 7. mjestu, furosemid na 6. mjestu, a atorvastatin na 4. mjestu.

5.4. Potencijalno neprikladni lijekovi

Provedeno istraživanje je istraživanje koje je određivalo učestalost PNL-a u prije i nakon hospitalizacije bolesnika starije životne dobi uzevši u obzir dva kriterija. Prema Beers kriterijima 150 (83,3%) ispitanika prije i 133 (73,9%) ispitanika nakon hospitalizacije je uzimalo barem jedan PNL, a što se tiče STOPP kriterija 107 (59,4%) ispitanika prije i 102 (56,7%) ispitanika poslije hospitalizacije uzimalo je barem jedan potencijalno neprikladan lijek.

Uspoređujući ta dva protokola, Beers kriteriji su se pokazali boljim zbog većeg postotka otkrivenih potencijalno neprikladnih lijekova (352 lijeka prije i 310 nakon hospitalizacije). Razlog može biti taj što smo uzeli u obzir i treću skupinu koja obuhvaća lijekove koji se koriste s oprezom gdje su najčešće potencijalno neprikladni lijek bio furosemid i acetilsalicilna kiselina te skupinu lijekova kojima se mora regulirati doza obzirom na bubrežnu funkciju.

Danisha i suradnici određivali su PNL u 200 hospitaliziranih indijskih bolesnika starijih od 60 godina od kojih je 106 (53,1%) imalo propisan barem jedan neprikladan lijek prema

Beersovim kriterijima (Danisha i sur., 2015). Najčešće propisivani neprikladni lijekovi bili su benzodiazepini, inzulin i prazosin.

Nadalje, Najjar i suradnici u svom prospektivnom istraživanju provedenom u Maleziji (Penang Hospital) također su pratili prevalenciju PNL-a uz pomoć Beers kriterija (Najjar i sur., 2013). Od ukupno 400 uključenih hospitaliziranih bolesnika starijih od 65 godina PNL su otkriveni u 211 (52,8%) ispitanika, a najpropisivaniji lijekovi neovisni o dijagnozi bili su fero-sulfat u visokim dozama, kratkodjelujući nifedipin, tiklopidin, digoksin i difenhidramin. Kod lijekova ovisnih o dijagnozi zabilježeno je propisivanje acetilsalicilne kiseline i/ili NSAR u ispitanika koji su zbog poremećaja zgrušavanja krvi uzimali klopidogrel, tiklopidin i dipiridamol te propisivanje blokatora kalcijevih kanala i/ili antikolinergika u bolesnika s kroničnom konstipacijom (Najjar i sur., 2013).

Za razliku od navedenih istraživanja, u našem istraživanju Beers kriteriji otkrili su neprikladne lijekove kod 150 ispitanika prije prijema i 133 ispitanika nakon prijema, odnosno 352 lijeka na prijemu i 310 lijek na otpustu. Velik postotak PNL-a otkriven u ovom istraživanju u usporedbi s indijskim i malezijskim istraživanjem vjerojatno je posljedica uzimanja u obzir lijekove kojima je potrebno regulirati dozu s obzirom na bubrežnu funkciju i lijekove koji se uzimaju s oprezom.

U našem istraživanju najčešći propisan potencijalno neprikladni lijekovi gledajući i prijem i otpust su neovisno o dijagnozi; diazepam koji je u terapiji dulje od 8 tjedana i povećava rizik od padova i prijeloma, pantoprazol koji je u terapiji isto dulje od 8 tjedana u punoj dozi, iznimka je refluksni ezofagitis, kronična uporaba NSAID-a, zbog rizika od razvoja infekcije s *Clostridium* i gubitka koštane mase i fraktura, acetilsalicilna kiselina koja se koristi s oprezom u bolesnika starijih od 80 godina i diuretici (furosemid) zbog povratnog lučenja antidiuretskog hormona i hiponatremije.

Malezijsko istraživanje je obuhvatilo duplo veći broj ispitanika, dok je u indijskom istraživanju broj propisanih lijekova bio veći (1690) što bi za posljedicu moglo imati veću učestalost propisivanja neprikladnih lijekova što nije bio slučaj.

Slično kao u našem istraživanju, u istraživanju provedenom u KBC Rijeka (Radošević i sur., 2008) u koje je bilo uključeno 225 hospitaliziranih bolesnika starijih od 65 godina, PNL

su pomoću Beersovih kriterija otkriveni u 25,2% slučajeva. U našem istraživanju je dobiven gotovo isti postotak PNL-a, ali najčešće propisivani lijekovi nisu u potpunosti isti, ovdje su dva najčešća propisivana neprikladna lijeka diazepam i amiodaron, a kod nas diazepam, furosemid, acetilsalicilna kiselina i pantoprazol što može biti posljedica iste propisivačke prakse i dostupnosti lijekova na tržištu.

Tosato i suradnici u sklopu velike talijanske studije koja je pratila kvalitetu propisivanja lijekova u hospitaliziranih bolesnika starije životne dobi proveli su istraživanje o prevalenciji PNL-a koristeći Beersove i STOPP kriterije (Tosato i sur., 2014). Prospektivno istraživanje uključilo je 871 bolesnika iz sedam talijanskih bolnica. Prema Beersovim kriterijima 509 (58,4%) bolesnika uzimalo je neprikladne lijekove tijekom hospitalizacije, a najkorišteniji su bili lijekovi povezani s padovima, benzodiazepini i neprikladni lijekovi kod demencije i kognitivnih poremećaja. STOPP kriteriji otkrili su neprikladne lijekove u 438 (50,4%) bolesnika, najčešće aspirin u bolesnika koji u anamnezi nisu imali kardiovaskularne događaje, neuroleptike u bolesnika sklonim padovima i korištenje opijata kod kronične konstipacije bez pratećeg korištenja laksativa.

Ukupno 294 bolesnika (33,8%) imala su potencijalno neprikladan lijek određen po oba kriterija, prema Beersovim 215 (24,7%), a prema STOPP kriterijima njih samo 144 (16,5%). Prevalencija PNL-a određena prema STOPP kriterijima bila je niža u odnosu na Beersove kriterije jer autori nisu primijenili 8 STOPP kriterija (uključeni su samo lijekovi koji su se koristili 7 dana prije prijema u bolnicu), uključujući i one s najvećom prevalencijom u bivšim studijama (npr. inhibitori protonske pumpe u punoj terapijskoj dozi dulje od 8 tjedana), tako da je učestalost PNL-a po STOPP kriterijima podcijenjena.

Kombinacijom oba kriterija zapaženo je da Beersovi kriteriji otkrivaju više lijekova što se objašnjava činjenicom da se od ukupno 99 Beersovih kriterija samo 25 poklapa sa STOPP kriterijima, dok 36 od 65 STOPP kriterija nisu uključeni u Beersov protokol. Talijansko istraživanje otkrilo je veći broj PNL-a pomoću Beersovih kriterija (58,4%), ali sami autori to objašnjavaju činjenicom da nisu primijenili sve STOPP kriterije.

Naše istraživanje je obuhvatilo puno manji broj ispitanika (180), ali puno veći postotak ispitanika je uzimalo potencijalno neprikladan lijek; Beers 83,3% ispitanika na prijemu i

73,9% ispitanika na otpustu, kod STOPP kriterija 59,4% ispitanika na prijemu i 56,7% ispitanika na otpustu.

Gallagher i O'Mahony proveli su studiju u Ujedinjenom Kraljevstvu u koju je bilo uključeno 715 akutno hospitaliziranih bolesnika starijih od 65 godina (Gallagher i O'Mahony, 2008). Prema STOPP kriterijima otkriveno je 336 PNL-a koje je koristilo 247 bolesnika (35%) dok su Beersovi kriteriji otkrili 226 PNL-a propisanih 177 bolesnika (25%). Autori smatraju da Beersovi kriteriji nisu prikladni za upotrebu izvan SAD-a jer se lijekovi iz tog protokola ne nalaze na tržištu Zapadne Europe, a i Beersov protokol uključuje lijekove čija je neprikladnost diskutabilna (npr. amiodaron i doksazosin). Sukladno navedenom, u našem istraživanju Beersovi kriteriji su otkrili 24,9% potencijalno neprikladnih lijekova, dok je koristeći STOPP kriterije otkriveno 12,4% PNL-a u terapiji prijema.

Nadalje, Hamilton i suradnici pratili su učestalost propisivanja PNL-a u 600 akutno hospitaliziranih bolesnika starijih od 65 godina, a PNL su određivani prema STOPP i Beersovim kriterijima (Hamilton i sur., 2011). Od ukupno 4523 propisana lijeka, 610 je otkriveno kao potencijalno neprikladno prema STOPP kriterijima, a uzimalo ih je 337 ispitanika (56,2%). Otkriveni PNL bili su IPP u punoj terapijskoj dozi dulje od 8 tjedana u liječenju peptičkog ulkusa, aspirin u bolesnika koji u anamnezi nemaju koronarne, cerebralne ili periferne vaskularne događaje, benzodiazepini u osoba sklonih padovima, dupliciranje terapije i dugotrajno korištenje (dulje od 1 mjesec) dugodjelujućih benzodiazepina. Beersovi kriteriji otkrili su 235 neprikladnih lijekova u 173 bolesnika (28,8%). Najpropisivaniji lijekovi bili su kratko- do srednjedjelujući benzodiazepini i triciklički antidepressivi kod ispitanika koji su u anamnezi imali sinkopu ili padove, dugotrajno korištenje benzodiazepina ili simpatolitika kod depresivnih bolesnika, dugodjelujući benzodiazepini i doksazosin.

Autori preporučuju korištenje STOPP kriterija jer su osjetljiviji od Beersovih i značajno doprinose smanjenju nuspojava u starijih bolesnika, ali naglašavaju da su kriteriji dizajnirani samo kao pomoć u svakodnevnoj procjeni farmakoterapije te da nikako ne mogu zamijeniti kliničku prosudbu. Za razliku od tog istraživanja, u našem su istraživanju STOPP kriteriji otkrili manji broj PNL-a u odnosu na Beersove kriterije. Razlog tomu je što smo mi u našem istraživanju koristili zadnju reviziju Beersovih kriterija koji uključuju lijekove koje treba koristiti s oprezom i lijekove kojima je potrebno regulirati dozu ovisno o bubrežnoj funkciji.

STOPP kriteriji bi trebali biti bolji alat u otkrivanju PNL-a iz nekoliko razloga; uključuju lijekove koji se trenutno široko primjenjuju na europskom tržištu za razliku od Beersa koji obuhvaćaju lijekove na američkom tržištu, organizirani su prema organskim sustavima što omogućuje brzu detekciju neprikladnog lijeka te uključuju pitanje indikacije i interakcije lijekova i problem dupliciranje terapije.

Najpropisivaniji lijek u našem istraživanju gledajući oba kriterija bio je diazepam, što je u skladu s objavljenim istraživanjima u kojima su dugodjelujući benzodiazepini na samom vrhu PNL-a (Ubeda i sur., 2012; Wahab i sur., 2012; Gallagher i sur., 2011). Gledajući samo naše istraživanje i usporedbu PNL-a određenih Beersovim i STOPP kriterijima na prijemu i otpustu nema nekakve velike razlike. Beersovi kriteriji su se pokazali bolji jer su otkrili više PNL-ova od STOPP kriterija. Otkrili su 352 potencijalno neprikladna lijeka na prijemu koja su propisana 150 bolesnika dok je na otpustu bilo 310 PNL-a propisana 133 ispitanika.

Najčešće propisani PNL-ovi su bili neovisno o dijagnozi; diazepam koji u terapiji duljoj od 8 tjedana kao dugodjelujući benzodiazepin povećava rizik od padova i prijeloma i pantoprazola koji je u terapiji duljoj od 8 tjedana uz iznimke refluksnog egzofagitisa i kronične uporabe NSAID-a.

Nadalje, ostali najpropisivaniji potencijalno neprikladni lijekovi su lijekovi koji se moraju koristiti s oprezom, a to su furosemid koji dovodi do povratnog lučenja ADH i hiponatremije i acetilsalicilna kiselina koja se mora koristiti s oprezom u bolesnika starijih od 80 godina. Što se tiče STOPP kriterija otkriveno je 175 potencijalno neprikladnih lijekova na prijemu propisanih 107 bolesnika i 155 lijekova propisanih 102 ispitanika na otpustu. Najčešće propisani lijekovi su diazepam koji povećava rizik od padova i prijeloma, acetilsalicilna kiselina koja se propisuje bez pripadnute indikacije odnosno bez kardiovaskularnih događaja u prošlosti, bisoprolol koji se propisuje pacijentima sa šećernom bolesti, a može uzrokovati maskiranje simptoma hipoglikemije i ibuprofen koji u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom povećava rizik od krvarenja.

U našem istraživanju je primijećeno kako su potencijalno neprikladni lijekovi na prijemu uzrok hospitalizacije kod 11 pacijenata. Kod 4 pacijenta diazepam je uzrokovao vrtoglavicu i pad zbog kojeg su pacijenti bili hospitalizirani, 3 pacijenta su hospitalizirani zbog hiponatremije i pogoršanja bubrežne funkcije uzrokovani furosemidom, a jednom

pacijentu se zbog bisoprolola u terapiji pogoršala regulacija glikemije. Također, kod jednog pacijenta je kombinacija varfarina, ask i ibuprofena uzrokovala krvarenje u GIT-u, kod ostala dva ranitidin i metformin koji su doveli do akutizacije kronične renalne insuficijencije. Ovakvo opažanje je samo jedan od primjera kako potencijalno neprikladni lijekovi mogu biti opasni za pacijenta uzrokujući njihovu hospitalizaciju.

5.5. Ograničenja studije

Istraživanje je provedeno na malom uzorku hospitaliziranih pacijenata na Klinici za unutarnje bolesti u KB Dubrava. Premda se rezultati većim dijelom podudaraju s rezultatima drugih istraživanja koja su uključila veći uzorak i pacijente šireg spektra zdravstvenog profila, moramo biti oprezni kod bilo kakvih generalizacija.

U nekim slučajevima prikupljeni podaci bili su nepotpuni. Najčešće su nedostajali klinički i demografski podaci pacijenata te podaci o dozi i intervalu doziranja. Također, često je primijećena primjena lijekova bez vidljivo opravdane kliničke indikacije za kronične bolesti, poput hipertenzije, šećerne bolesti, kronične opstruktivne plućne bolesti i astme, koje su vrlo lako mogle biti neevidentirane jer su bile dijagnosticirane prije prijema te nisu bile razlogom hospitalizacije. U tim su slučajevima lijekovi najčešće bili procijenjeni djelomično neprikladnima, što je moglo rezultirati podcjenjivanjem stvarnog problema PNL-ova. Nepotpuna medikacijska povijest vidljiva je i u pogledu bezreceptnih lijekova od kojih je samo nekolicina bila evidentirana.

6. Zaključak

U okviru ovog diplomskog rada ispitana je učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u farmakoterapiji kod prijema i otpusta iz bolnice bolesnika starije životne dobi pomoću dva različita protokola. Na temelju provedenog istraživanja, dobivenih rezultata i rasprave može se zaključiti sljedeće:

- Prema Beersovim i STOPP kriterijima utvrđen je visok postotak primjene PNL-a u terapiji ispitanika kod prijema i otpusta iz bolnice (Beers: 24,9% vs 21,9%; STOPP: 12,4% vs 10,9%)
- Ukupan broj PNL kod prijema bio je veći u odnosu na broj PNL kod otpusta (Beers: 352 vs 310; STOPP: 175 vs 155)
- Beersovim kriterijima detektirana je veća učestalost propisivanja PNL-a u odnosu na STOPP kriterije
- Najčešće propisivani potencijalno neprikladni lijekovi su; diazepam, acetilsalicilna kiselina, pantoprazol, furosemid, ibuprofen, bisoprolol

Korištenjem protokola za detekciju potencijalno neprikladnih lijekova može se postići se racionalnije propisivanje lijekova, poboljšati kvalitetu života i smanjiti ukupne troškove liječenja.

Kod bolesnika starije životne dobi potrebno je težiti propisivanju manjeg broja učinkovitih lijekova s povoljnim omjerom koristi i rizika.

7. Literatura

ABC Project: Ascertaining Barriers for Compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe, Final report of the ABC Project. 2012; dostupno na:

<http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf>

American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Ger Soc*, 2015., 63, 2227-2246.

Benet LZ i Zia-Amirhosseini P. Basic Principles of Pharmacokinetics. *Toxicol Pathol*, 1995, 23, 1-9.

Biology of aging - What is aging?, 2015., <https://www.nia.nih.gov/health/publication/aging-under-microscope/what-aging>, pristupljeno 12. 4.2019.

Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med*, 2007, 147, 755-765.

Bulloch MN, Olin JL. Instruments for evaluating medication use and prescribing in older adults. *J Am Pharm Assoc*, 2014, 54, 530-537.

Bucşa C, Farcaş A, Cazacu I, Leucuta D, Cadariu AA, Mogosan C, Bojita M. How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med*, 2013, 24, 27–33.

Crnković A, Bačić Vrca V. Utjecaj kliničke farmacije na kvalitetu zdravstvene skrbi u bolničkim ustanovama. *Farm glas*, 2013, 69, 379-396.

Čulig J. Farmakoterapija u starijih bolesnika. *Medicus*, 2005, 14, 257-260.

Danisha P, Dilip C, Mohan PL, Shinu C, Parambil JC, Sajid M. Identification and evaluation of potentially inappropriate medications (PIMs) in hospitalized geriatric patients using Beers criteria. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2015, 26, 403-410.

Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003, 48, 133-143.

Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40, 221-226.

Dika Ž i suradnici. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu. *Medicus*, 2007, 16, 137-145.

Dimitrow MS, Airaksinen MS, Kivelä SL, Lyles A, Leikola SN. Comparison of Prescribing Criteria to Evaluate the Appropriateness of Drug Treatment in Individuals Aged 65 and Older: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59, 1521-1530. 58

Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske (DZS). Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011. Stanovništvo prema spolu i starosti, 2013., https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2012/SI-1468.pdf, pristupljeno 17.4.2019.

Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske (DZS). Projekcije stanovništva Republike Hrvatske 2004.-2051., 2006., https://www.dzs.hr/hrv/important/Notices/projekcije_stanovnistva_2004-2051.pdf, pristupljeno 17.4.2019.

Duraković Z. Hipersaturacija i otrovanje lijekovima u starijoj dobi. *Medicus*, 2005, 14, 261-272.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, 356, 1255-1259.

El Desoky ES. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly. *Am J Ther*, 2007, 14, 488-498.

Elliott RA, Stehlik P. Identifying Inappropriate Prescribing for Older People. *J Pharm Pract Res*, 2013, 43, 312-319.

Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of- illness model. *J Am Pharm Assoc*, 2001, 41, 192-199.

Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sørbye LW, Wagner C, Reissigová J, Bernabei R. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA*, 2005, 293, 1348-1358.

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults-Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Medicine*, 2003, 163, 2716-2724.

Francetić I i suradnici. Farmakoterapijski priručnik, 7. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2015. str. 15-27.

Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija, 2.izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2014.str.137-141, 207-227, 284-295,

Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*, 2007, 32, 113-121.

Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beer's criteria. *Age Ageing*, 2008, 37, 673-679.

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

Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA*, 2003, 289, 1107-1116.

Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr*, 2009, 9, 5.

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

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Baza lijekova, <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, pristupljeno 25.6.2019.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ). Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. godinu, 2018., https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/04/Ljetopis_2016_IX.pdf, pristupljeno 3.7.2019.

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO). Objavljene liste lijekova, 2017., <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>, pristupljeno 25.6.2019.

Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70, 1-11.

Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can Reduce Inappropriate Prescribing in the Elderly. *Drugs Aging*, 2009, 26, 1013-1028.

Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging*, 2016, 11, 857-866. 61

Macolić Šarinić V. Primjena lijekova u starijoj dobi. *Medicus*, 2002, 11, 93-99.

Maher, R. L., Hanlon, J., & Hajjar, E. R. *Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opinion on Drug Safety*, 2013.13, 57–65

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

Mathes T, Jaschinski T, Pieper D. Adherence influencing factors – a systematic review of systematic reviews. *Arch Public Health*. 2014, 72, 37.

Metelko Ž, Poljičanin T. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *Medix*, 2009, 15, 82-88.

Najjar MF, Abd Aziz N, Hassan Y, Ghazali R. Predictors of drug-drug interactions among geriatric inpatients who received potentially inappropriate medications in a prospective cohort study in Penang Hospital, Malaysia. *BJHS*, 2013, 1, 154-161.

National Institute on Aging (NIA), World Health Organization (WHO). Global health and ageing, 2011., https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/d7/nia-who_report_booklet_oct-2011_a4__1-12-12_5.pdf, pristupljeno 17.4.2019.

O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate Prescribing Criteria, Detection and Prevention. *Drugs Aging*, 2012, 29, 437-452. 62

O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age and Ageing*, 2008, 37, 138–141.

Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Júnior DP, Pilger D, Duzanski J, Tettamanti M, Cruciol-Souza JM, Gaeti WP, Cuman RK. Adverse drug reactions caused by drug–drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68, 1667-1676.

Page RL 2nd, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging*, 2010, 5, 75-87.

Radošević N, Gantumur M, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008, 17, 733-737.

Rochon P. Drug prescribing for older adults, 2019, 3-10.

Sabaté E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. World health organisation; 2003, 13-20.

Santos AP, Silva DT, Alves-Conceição V, Antonioli AR, Lyra DP Jr. Conceptualizing and measuring potentially inappropriate drug therapy. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40, 167-176.

Singh S, Bajorek B. Defining ‘elderly’ in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract*, 2014, 12, 489-497.

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

Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother*, 2013, 4, 73-77.

Stojanović N, Čvorišćec D, Rogić D. Primjena jednadžbi za procjenu klirensa kreatinina odnosno brzine glomerularne filtracije. *Biochemia Medica*, 2005, 1-2.

Tolutain PL, Bousquet-Mélou A. Volumes of distribution. *J Vet Pharmacol and Ther*, 2004, 27, 441-453.

Tosato M, Landi F, Martone MF, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, Bernabei R, Onder G. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing*, 2014, 43, 767-773.

Ubeda A, Ferrándiz L, Maicas N, Gomez C, Bonet M, Peris JE. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria. *Pharm Pract*, 2012, 10, 83-91.

Wahab MS, Nyfort-Hansen K, Kowalski SR. Inappropriate prescribing in hospitalised Australian elderly as determined by the STOPP criteria. *Int J Clin Pharm*, 2012, 34, 855-862.

Wolters Kluwer. Lexicomp Online, <https://online.lexi.com>, pristupljeno .15.2.2019.

World Health Organization (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10), 2016., <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>, pristupljeno 24.4.2019. 64

World Health Organization (WHO). The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD Index), 2017., https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, pristupljeno 15.3.2019.

World Health Organization (WHO). World report on ageing and health, 2015., http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf?ua=1, pristupljeno 17.4.2019.

8. Sažetak/Summary

Cilj istraživanja. Cilj istraživanja bio je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u bolesnika starije životne dobi u farmakoterapiji prijema i otpusta iz bolnice koristeći Beersove i STOPP kriterije.

Ispitanici i metode. Presječno opservacijsko istraživanje provedeno je u razdoblju od 1. prosinca 2018. do 1. srpnja 2019. godine na odjelima Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. U istraživanje su bili uključeni akutno i elektivno hospitalizirani bolesnici u dobi od 65 i više godina koji su uzimali jedan ili više lijekova i koji su potpisali pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Za svakog bolesnika prikupljeni su podaci o lijekovima korištenim tijekom hospitalizacije, podaci o komorbiditetima i osnovni laboratorijski nalazi. Podaci o bolesnicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije, temperature liste, otpusnog pisma te razgovorom s ispitanicima, a prema potrebi i od nadležnog liječnika obiteljske medicine ili člana rodbine. Potencijalno neprikladni lijekovi bili su određeni pomoću dva različita protokola: Beers i STOPP kriterija. Odobrenje za provedbu ovog istraživanja dobiveno je od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava.

Rezultati. Ukupno je bilo uključeno 180 bolesnika prosječne dobi 75,0 godina (raspon 65-96), koji su u prosjeku trošili 6,1 lijekova (raspon 1-19) te imali 7,8 dijagnoze (raspon 0-15). Beers kriteriji otkrili su ukupno 352 PNL-a (24,9%) u terapiji prijema propisanih 150 (83,3%) ispitanika, dok je u terapiji otpusta potencijalno neprikladnih lijekova bilo nešto manje, ukupno 310 (21,9%) koji su propisani 133 (73,9%) ispitanika. Pomoću STOPP kriterija otkriveno je 175 (12,4%) potencijalno neprikladna lijeka koji su bili propisani 107 (59,4%) ispitanika u terapiji prije prijema, dok su u terapiji na otpustu otkrivena 155 (10,9%) potencijalno neprikladna lijeka propisana 102 (56,7%) bolesnika. Beers kriteriji su se pokazali učinkovitijim u otkrivanju PNL. Najčešće propisivani potencijalno neprikladan lijek prema oba protokola bio je diazepam, a ostali su acetilsalicilna kiselina, pantoprazol, furosemid, ibuprofen i bisoprolol.

Zaključak. Oba protokola su otkrili visok postotak primjene neprikladnih lijekova, a Beers kriteriji su se pokazali boljim u otkrivanju PNL-a. Neodgovarajuće propisivanje lijekova u starijih bolesnika povećava rizik od nastanka nuspojava i interakcija te uzrokuje povećan morbiditet i mortalitet. Korištenjem protokola za detekciju PNL-a može se postići racionalnije propisivanje lijekova, poboljšati kvaliteta života i smanjiti ukupni troškovi

liječenja. Ukupan broj lijekova propisanih starijoj osobi treba biti štamnji, a ti lijekovi trebaju biti dokazano učinkoviti i imati povoljan omjer koristi i rizika.

Ključne riječi. starije osobe; potencijalno neprikladni lijekovi; Beersovi kriteriji; STOPP kriteriji

Objectives. The aim of this study was to determine prevalence of prescribing potentially inappropriate medications (PIMs) in elderly patients before and after hospitalization. Beers and STOPP criteria were used to detect potentially inappropriate medications.

Patients and methods. A cross-sectional observational study was conducted in the period from 1st December 2018. to 1st July 2019. in the wards of the Department of Internal Medicine, University Hospital Dubrava. We included acutely and electively admitted inpatients aged 65 years and older who were taking one or more drugs and who had signed consent to participate in research. For each patient, we collected data on drugs used during hospitalization, data on comorbidities and basic laboratory results. Data on patients were collected from medical records, temperature charts, and interviews with patients, and if required by the competent family physicians or members of relatives. PIMs were determined using two different protocols: Beer's criteria and STOPP criteria. Ethical approval for the conduct of the study was granted from Hospital Ethics Committee.

Results. The study included 180 patients with a median age 75,0 years (range 65-96). On average, the patients spent 6,1 medications (range 1-19) and had a diagnosis of 7,8 (range 0-15). The Beers criteria detected 352(24,9%) of PIMs before hospitalization that were prescribed to 150 (83,3%) patients while after the hospitalization there were slightly fewer medications, in total 310(21,9%) that were prescribed to 133 (73,9%) patients. The STOPP criteria detected 175 (12,4%) of PIMs before hospitalization that were prescribed to 107 (59,4%) patients while after the hospitalization there was 155 (10,9%) of PIMs that were prescribed to 102 (56,7%) patients. A Beers criteria proved to be better tool in the detection of PIMs. According to both protocols, the most prevalent inappropriate drug was diazepam, and the rest of them were acetylsalicylic acid, pantprazole, furosemide, ibuprofen and bisoprolol.

Conclusion. Both protocols revealed a high percentage of inappropriate application of drugs and Beers criteria proved to be better tool in the detection of PIMs. Inappropriate prescribing in elderly patients increases the risk of side effects and interactions and causes increased morbidity and mortality. Using different protocols in detecting potentially inappropriate medications causes more rational prescribing, improves life quality and reduces the overall cost of treatment. The total number of drugs prescribed to an older person should be reduced to minimum, and these drugs should prove to be effective and have a favourable benefit-risk ratio.

Key words. elderly; potentially inappropriate medications, Beers criteria, STOPP criteri

Popis slika

Slika 1. Raspodjela ispitanika prema broju dijagnoza	22
Slika 2. Raspodjela ispitanika prema broju lijekova.....	25

Popis tablica

Tablica 1. Lijekovi sa smanjenim jetrenim metabolizmom ili bubrežnim izlučivanjem u starosti	6
Tablica 2. Farmakodinamičke promjene koje utječu na učinak lijeka u starosti	7
Tablica 3. Rizični faktori za nastajanje nuspojava lijeka	9
Tablica 4. Demografski i klinički podatci ispitanika	20
Tablica 5. Raspodjela dijagnoza ispitanika prema MKB(10) klasifikaciji	23
Tablica 6. Raspodjela dijagnoza ispitanika unutar skupine I00-I99 prema MKB-10	24
Tablica 7. Raspodjela lijekova ispitanika prema ATK klasifikaciji.....	26
Tablica 8. Raspodjela lijekova ispitanika unutar skupine A prema ATK klasifikaciji	27
Tablica 9. Raspodjela lijekova ispitanika unutar skupine C prema ATK klasifikaciji	28
Tablica 10. Raspodjela lijekova ispitanika unutar skupine N prema ATK klasifikaciji	29
Tablica 11. Najčešći lijekovi prema učestalosti propisivanja	29
Tablica 12. Broj PNL u farmakoterapiji ispitanika prije hospitalizacije prema Beersovim i STOPP kriterijima	31
Tablica 13. Broj PNL u farmakoterapiji ispitanika nakon hospitalizacije prema Beersovim i STOPP kriterijima	32
Tablica 14. Potencijalno neprikladni lijekovi u farmakoterapiji kod prijema i otpusta određeni prema STOPP kriterijima	34
Tablica 15. Potencijalno neprikladni lijekovi u farmakoterapiji kod prijema i otpusta određeni prema Beersovim kriterijima.....	37
Tablica 16. PNL kao uzrok hospitalizacije pacijenata	39

Prilozi

Prilog 1: Obrazac za prikupljanje podataka

Centralna bolnička ljekarna, Klinička bolnica Dubrava
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb
Tel: +385 1 2903303

Pripremio:
Datum:

MEDIKACIJSKA POVIJEST

PACIJENT broj: _____ Ime: _____ Prezime: _____ _____ Spol: M/Ž Matični broj: _____ Dob: _____ _____ Br. telefona: _____ Br. telefona liječnika primarne zdravstvene zaštite: _____	INFORMIRANI PRISTANAK _____ _____ Pisa na potvrdazaprimanje usluge od pacijenta POZNA TEALERGIJE I REAKCIJE
DODATNI PODACI Datum primitka: _____ Odjel: _____ _____ Razl og dolaska u bolnicu (hitni/elektivni prijem) _____ Prisutnost drugih bolesti: _____ _____ Nedavna hospitalizacija: _____ Povijest nuspojava: _____ _____ Tjelesna masa: _____ Visina: _____ Kreatininu serumu: _____ Stupanj obrazovanja: _____ Živi: sam/ s obitelji ili skrbnikom/ dom za starije	NAVIKE Alkohol (broj pića dnevno): _____ _____ Pušenje (broj cigareta dnevno/godine): _____ Droge (povremeno uživanje droga):

IZVOR PODATAKA:

_____ Pacijent _____ Obitelj _____ Skrbnik

_____ Prethodnabolničkadokumentacija _____ Pregledspremnika _____ Pacijentova vlastita lista lijekova

_____ Liječnikprimarneprakse _____ Javniliječarnik

Terapija prije prijema						
Lijek (zaštićeni naziv/generički naziv)	Doza	Put primjene	Interval doziranja	Komentari		
Korištenje drugih lijekova, OTC lijekova, dodataka prehrani, biljnih pripravka tijekom boravka u bolnici						
OTC lijekovi, dodaci prehrani, biljni pripravci, drugi lijekovi	Doza	Put primjene	Interval doziranja	Za što koristite	Tko je preporučio primjenu	Komentari

Terapija hospitalizacije						
Lijek (zaštićeni naziv/generički naziv)	Doza	Put primjene	Interval doziranja	Komentari		
Korištenje drugih lijekova, OTC lijekova, dodataka prehrani, biljnih pripravka tijekom boravka u bolnici						
OTC lijekovi, dodaci prehrani, biljni pripravci, drugi lijekovi	Doza	Put primjene	Interval doziranja	Za što koristite	Tko je preporučio primjenu	Komentari

Terapija na otpustu						
Lijek (zaštićeni naziv/generički naziv)	Doza	Put primjene	Interval doziranja	Komentari		
Korištenje drugih lijekova, OTC lijekova, dodataka prehrani, biljnih pripravka tijekom boravka u bolnici						
OTC lijekovi, dodaci prehrani, biljni pripravci, drugi lijekovi	Doza	Put primjene	Interval doziranja	Za što koristite	Tko je preporučio primjenu	Komentari

Stupanj razumijevanja

- a) Visok
- b) Srednji
- c) Nizak

Prilog 2A: Beersov protokol

<i>Beersovi kriteriji za potencijalno neprikladne lijekove- neovisni o dijagnozi i stanju</i>		
Lijek	Problem	Stupanj ozbiljnosti
Propoksifen i kombinacije (ASK)	Ima nekoliko prednosti u analgeziji pred paracetamolom, ipak ima nepovoljan učinak drugih opioida.	Nizak
Indometacin	Od svih dostupnih NSAID stvara najviše CNS nuspojava.	Visok
Pentazocin	Opioid koji uzrokuje mnoge nuspojave CNS-a, uključujući konfuziju i halucinacije, češće nego ostali opioidni lijekovi. Uz to, miješani je agonist i antagonist.	Visok
Trimetobenzamid	Jedan od najmanje učinkovitih antiemetika, može izazvati EPS nuspojave.	Visok
Miorelaksansi i spazmolitici: metokarbamol, karisopodol, klorzoksazon, metaksalon, ciklobenzaprin i oksibutin (ne oblici s produženim oslobađanjem)	Stariji bolesnici ih loše podnose, pokazuju antikolinergičko djelovanje, sedaciju, slabost; upitna učinkovitost u dozama koje starije osobe podnose.	Visok
Flurazepam	Benzodiazepinski hipnotik koji ima jako dugo t _{1/2} kod starijih, izaziva sedaciju i povećava incidenciju padova i prijeloma. Preferiraju se srednje- ili kratkodjelujući benzodiazepini.	Visok
Amitriptilin, klordiazepoksid-amitriptilin i perfenazin-amitriptilin	Zbog svog jakog antikolinergičkog djelovanja i uzrokovanja sedacije, amitriptilin je rijetko antidepresiv izbora kod starijih.	Visok
Meprobamat	Razvija ovisnost i uzrokuje sedaciju. Pacijenti koji ga koriste duže vrijeme mogu postati ovisnici pa je potrebno postepeno povlačenje lijeka.	Visok
Benzodiazepini (kratkodjelujući): lorazepam > 3 mg, oksazepam > 60 mg, alprazolam > 2 mg, temazepam > 15 mg i triazolam (doze > 0.125 mg)	Zbog povećane osjetljivosti starijih na benzodiazepine, manje doze mogu biti učinkovitije i sigurnije. Ukupna dnevna doza rijetko prelazi preporučeni maksimum.	Visok
Benzodiazepini (dugodjelujući): klordiazepoksid, klordiazepoksid-amitriptilin, diazepam	Imaju dugo t _{1/2} kod starijih (nekoliko dana), izazivaju dugotrajnu sedaciju i povećavaju incidenciju padova i prijeloma. Ako je benzodiazepin potreban, preferiraju se srednje- i kratkodjelujući.	Visok
Dizopiramid	Ima najjače negativno inotropno djelovanje u usporedbi s ostalim antiaritmikima i zbog toga može uzrokovati zatajenje srca kod starijih. Ima i značajna antikolinergička djelovanja. Koristiti druge antiaritmike.	Visok
Digoksin, doza ne smije biti >0.125 mg/d, osim u terapiji atrijske aritmije	Smanjeni bubrežni klirens može povećati rizik toksičnosti.	Nizak
Dipiridamol- kratkodjelujući. Ne uzimati u obzir dugodjelujući dipiridamol (koji ima bolja svojstva kod starijih) osim u pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima	Može uzrokovati ortostatsku hipotenziju.	Nizak

Metildopa i metildopa-	Može uzrokovati bradikardiju i pogoršati depresiju u	Visok
------------------------	--	-------

hidroklorotiazid	starijih.	
Reserpin, doze > 0.25 mg	Može uzrokovati depresiju, impotenciju, sedaciju i ortostatsku hipotenziju	Nizak
Klorpropamid	Ima produženo t _{1/2} u odraslih pa prolongira hipoglikemiju. Jedini oralni antidiijabetik koji uzrokuje SIADH.	Visok
Gastrointestinalni spazmolitici: diciklomin, hiosciamin, propantelin i klidinium-kloraldiazepoksid	Imaju jaka antikolinergička djelovanja i upitnu učinkovitost. Treba ih izbjegavati, osobito dulju primjenu.	Visok
Antihistaminici i antiholinergici: klorfeniramin, difenhidramin, hidroksizin, ciproheptadin, prometazin, tripelenamin i deksklorfeniramin	Svi bezreceptni i mnogi antihistaminici na receptimaju potencijalno antikolinergičkodjelovanje. Antihistaminici koji ne utječu na kolinergični sustavse preferiraju u starijih za liječenjealergija.	Visok
Difenhidramin	Može uzrokovati konfuziju i sedaciju. Ne koristiti kao hipnotik, a pri upotrebi kod hitnih alergijskih reakcija koristiti najmanju moguću dozu.	Visok
Ergot mesiloidi i ciklandelat	U dozama u kojima je proučavan u studijama nije dokazana učinkovitost.	Nizak
Fero sulfat, doza > 325 mg/d	Apsorbirana količina nije dramatično povećana, ali je uvelike povećana učestalost konstipacije.	Nizak
Svi barbiturati (osim fenobarbitala) osim u kontroli napadaja	Izazivaju ovisnost i više štetnih učinaka nego većina sedativa ili hipnotika u starijih.	Visok
Meperidin	U dozama u kojima se najčešće koristi nije učinkovit. Može uzrokovati konfuziju, ima brojne nedostatke u odnosu na ostale opioide.	Visok
Tiklopidin	Dokazano je kako nije učinkovitiji od aspirina u prevenciji zgrušavanja, ali može biti značajno toksičniji. Postoje sigurnije i učinkovitije alternative.	Visok
Ketorolak	Svakodnevno i dugotrajno korištenje treba izbjegavati u starijih zbog visoke incidencije asimptomatskih gastrointestinalnih patoloških stanja.	Visok
Amfetamin i anoreksici	Korištenje je povezano s razvijem ovisnosti, hipertenzije, angine pektoris i infarkta miokarda.	Visok
NSAID (dugotrajno korištenje, dugodjelujući, neselektivni): naproksen, oksaprozin i piroksikam	Mogu uzrokovati gastrointestinalno krvarenje, bubrežno zatajenje, povišeni krvni tlak i srčano zatajenje.	Visok
Fluoksetin (svakodnevno uzimanje)	Ima dugo poluvrijeme života i rizik prekomjerne stimulacije SŽS, agitacije i nastanka poremećaja spavanja. Postoje sigurnije alternative.	Visok
Laksativi (samo dugotrajno korištenje): bisakodil, cascara sagrada i neoloidb (osim uz korištenje opijatskih analgetika)	Mogu pogoršati disfunkciju crijeva.	Visok
Amiodaron	Povezan s produljenjem QT intervala, nastankom „torsades de pointes“ i nedostatkom učinkovitosti u starijih.	Visok
Orfenadin	Uzrokuje jaču sedaciju i antikolinergička djelovanja nego drugi sigurniji lijekovi iste skupine.	Visok
Gvanetidin	Može uzrokovati ortostatsku hipotenziju. Postoje sigurnije alternative.	Visok
Guanadrel	M ože uzrokovati ortostatsku hipotenziju.	Visok
Ciklandelat	Nedostatak učinkovitosti.	Nizak

Izoksurpin	Nedostatak učinkovitosti.	Nizak
Nitrofurantoin	Može uzrokovati bubrežno oštećenje. Postoje sigurnije alternative.	Visok
Doksazosin	Može uzrokovati hipotenziju, suha usta i urinarne probleme.	Nizak
Metiltestosteron	Može uzrokovati hipertrofiju prostate i probleme sa srcem.	Visok
Tioridazin	Veći potencijal izazivanja CNS nuspojava i EPS-a.	Visok
Mesoridazin	CNS i EPS nuspojave.	Visok
Nifedipin- kratkodjelujući	Može uzrokovati hipotenziju i konstipaciju.	Visok
Klonidin	Može uzrokovati ortostatsku hipotenziju i CNS nuspojave.	Nizak
Mineralna ulja	Mogu uzrokovati neželjena djelovanja vezana uz aspiraciju.	Visok
Cimetidin	Nuspojave CNS- a uključujući konfuziju.	Nizak
Etakrinska kiselina	Može uzrokovati hipotenziju i disbalans elektrolita. Postoje sigurnije alternative.	Nizak
Preparati osušene štitnjače	Povezani s neželjenim djelovanjem na kardiovaskularni sustav. Postoje sigurnije alternative.	Visok
Amfetamini, osim methylfenidat hidroklorida i anoreksika	CNS stimulirajući negativni učinci.	Visok
Estrogen, sam, oralno	Dokazana karcinogenost (dojka i endometrij), nedostatak kardioprotektivnog učinka kod starijih žena.	Nizak

Beersovi kriteriji za potencijalno neprikladne lijekove- ovisni o dijagnozi i stanju			
Bolest ili stanje	Lijek	Problem	Stupanj ozbiljnosti (visok/nizak)
Srčano zatajenje	Dizopiramid i lijekovi s visokim udjelom natrija (natrij i natrijeve soli: alginat, bikarbonat, bifosfat, citrat, fosfat, salicilat isulfat)	Negativno inotropno djelovanje, potiču retenciju tekućine i pogoršanje srčanog zatajenja.	Visok
Hipertenzija	Pseudoefedrin, amfetamini i tablete za mršavljenje (*fenilpropanolamin hidroklorid-povučen 2001.)	Mogu uzrokovati porast krvnog tlaka zbog simpatomimetičke aktivnosti.	Visok
Gastroički ili duodenalni ulkus	NSAID (bez koksiba), aspirin (≥ 325 mg)	Mogu pogoršati postojeće ulkuse i izazvati pojavu novih.	Visok
Epilepsija ili grčevi	Klozapin, klorpromazin, tioridazin i tiotiksen	Mogu smanjiti prag pojave grčeva.	Visok
Poremećaji zgrušavanja krvi ili antikoagulantna terapija	Aspirin, NSAR, dipiridamol, tiklopidin i klopidogrel	Produljenje vremena zgrušavanja, porast INR, inhibicija agregacije trombocita i kao posljedica povećani rizik krvarenja.	Visok
Optrukcija mokraćnog mjehura	Antikolinergici i antihistaminici, GI spazmolitici, mišićni relaksansi, oksibutinin, flavoksat, antidepresivi, dekonjestivi i tolterodin	Smanjeno mokrenje, uzrokuju retenciju urina.	Visok
Stres inkontinencija	α blokatori (doksazosin, prazosin i terazosin), antikolinergici, TCA (imipramin-, doksepin- i amitriptilin-hidroklorid), dugodjelujući benzodiazepini	Mogu izazvati poliuriju i pogoršati inkontinenciju.	Visok
Aritmije	TCA: imipramin hidroklorid, doksepin hidroklorid i amitriptilin hidroklorid	Proaritmicko djelovanje i moguće promjene QT intervala.	Visok
Nesanica	Dekongestivi, teofilin, metilfenidat, MAOI i amfetamini	Stimulacija SŽS.	Visok
Parkinsonova bolest	Metoklopramid, konvencionalni antipsihotici i takrin	Antidopaminergička/kolinergička djelovanja.	Visok
Kognitivni poremećaji	Barbiturati, antikolinergici, antispazmolitici, mišićni relaksansi; SŽS stimulatori: dekstroamfetamin, metilfenidat, metamfetamin i pemolin	Izazivaju poremećaje SŽS.	Visok
Depresija	Dugotrajno uzimanje benzodiazepina. Simpatolitici: metildopa, reserpin i gvanetidin	Mogu uzrokovati ili pogoršati depresiju.	Visok
Anoreksija i pothranjenost	Stimulatori SŽS: dekstroamfetamin, metilfenidat, metamfetamin, pemolin i fluoksetin	Utječu na smanjenje apetita.	Visok
Sinkopa ili padovi	Kratko do srednje-dugodjelujući benzodiazepini i TCA (imipramin, doksepin i amitriptilin)	Mogu izazvati ataksiju, poremećaje psihomotornih funkcija, sinkope i nove padove.	Visok
SIADH/ hiponatremija	SSRI: fluoksetin, citalopram, fluvoksamin, paroksetin, sertralin	Mogu uzrokovati ili pogoršati SIADH.	Nizak
Poremećaji	Bupropion	Može smanjiti prag podražaja.	Visok

grčenja??			
Gojaznost	Olanzapin	Može povećati apetit ili uzrokovati povećanje tjelesne težine.	Nizak
KOPB	Dugodjelujući benzodiazepini: klordiazepoksid, klordiazepoksid-amitriptilin, klidinium-klordiazepoksid, diazepam, kuazepam, halazepam i klorazepat; β blokatori: propranolol	Neželjena djelovanja sa simptomima SŽS, mogu uzrokovati ili pogoršati depresiju disanja.	Visok
Kronična konstipacija	Blokatori kalcijevih kanala, antikolinergici, TCA (imipramin-, doksepin- i amitriptilin hidroklorid)	Mogu pogoršati konstipaciju.	Nizak

Prilog 2B: STOPP protokol

Lijek	Stanje i problem
Digoksin	U dugotrajnoj terapiji u dozi > 125 mcg/dan uz oštećenje bubrežne funkcije (GFR < 50 ml/min, kreatinin u serumu > 150 mcmmol/l) zbog povećanog rizika od toksičnog djelovanja.
Diuretici Henleove petlje	Za liječenje edema skočnih zglobova (bez kliničkih znakova srčanog zatajenja) zbog nedostatka dokaza i postojanja primjerenijeg liječenja (elastične čarape).
Diuretici Henleove petlje	Kao prva linija u monoterapiji hipertenzije (postoje sigurnije i učinkovitije alternative).
Tiazidni diuretici	S prethodno dijagnosticiranim gihtom jer mogu uzrokovati pogoršanje bolesti.
β-blokatori	Neselektivni- kod KOPB-a zbog rizika pogoršavanja bronhospazma. U kombinaciji s verapamilom zbog povećanog rizika simptomatskog srčanog bloka.
Verapamil i diltiazem	Kod srčanog zatajenja (NYHA klasa III i IV) jer ga mogu pogoršati.
Blokatori kalcijevih kanala	Uz kroničnu konstipaciju zbog mogućeg pogoršanja konstipacije.
Aspirin	U kombinaciji s varfarinom bez antagonista histaminskih H2 receptora (osim cimetidina zbog interakcije s varfarinom) ili IPP-a zbog visokog rizika GI krvarenja. S prethodnom ulkusnom bolesti bez antagonista histaminskih H2 receptora zbog rizika od krvarenja. U dozi > 150 mg/dan zbog povećanog rizika od krvarenja i nedostatka dokaza o većoj učinkovitosti. Bez prethodnih simptoma koronarne, cerebralne ili periferne vaskularne bolesti ili trombotskih događaja aspirin nije indiciran. Za liječenje vrtoglavica koje nisu simptom cerebrovaskularnih bolesti aspirin nije indiciran. Uz postojeće poremećaje zgrušavanja zbog povećanog rizika od krvarenja.
Varfarin	U kombinaciji s aspirinom bez antagonista histaminskih H2 receptora (osim cimetidina zbog interakcije s varfarinom) ili IPP-a zbog visokog rizika GI krvarenja. Za liječenje plućne embolije u trajanju duljem od 12 mjeseci zbog nedostataka dokaza o koristi liječenja. Uz postojeće poremećaje zgrušavanja zbog povećanog rizika od krvarenja.
Dipiridamol	Kao monoterapija u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti zbog nedostatka dokaza. Uz postojeće poremećaje zgrušavanja zbog povećanog rizika od krvarenja.
Klopidogrel	Uz postojeće poremećaje zgrušavanja zbog povećanog rizika od krvarenja.
Triciklički antidepressivi	Uz demenciju zbog rizika od pogoršanja kognitivnog oštećenja. Uz glaukom jer TCA mogu pogoršati glaukom. Uz poremećaje srčane provodnje zbog proaritmickog djelovanja TCA. Uz konstipaciju jer TCA mogu pogoršati konstipaciju. Uz opijate i blokatore kalcijevih kanala jer TCA mogu pogoršati konstipaciju. Uz prostatizam i prethodnu retenciju urina, zbog povećanog rizika zanastanak retencijeurina.

Benzodiazepini (dugodjelujući): klordiazepoksid, fluazepam, nitrazepam i klorazepat- upotreba > 1 mjesec i benzodiazepini s dugodjelujućim metabolitima- diazepam	Izbjegavati zbog visokog rizika nastanka produljene sedacije, konfuzije, poremećaja ravnoteže i padova.
Neuroleptici	Pri korištenju > 1 mjesec zbog visokog rizika za pojavu konfuzije, hipotenzije, ekstrapiramidnih neželjenih djelovanja i padova. Pri korištenju > 1 mjesec u bolesnika s Parkinsonovom bolesti zbog rizika od pogoršanja ekstrapiramidnih simptoma.
Fenotijazini	U bolesnika s epilepsijom jer fenotijazini mogu sniziti prag nastanka grčeva.
Antikolinergici	U liječenju ekstrapiramidnih neželjenih djelovanja neuroleptika zbog rizika antikolinergičke toksičnosti.
SSRI	S prethodno klinički značajnom hiponatremijom (definiranom kao nejatrogena, Na < 130 mmol/L u prethodna dva mjeseca).
Antihistaminici (prva generacija): difenhidramin, klorfeniramin, ciklizin i prometazin	Produljeno korištenje (> 1 tjedan) zbog rizika od sedacije i antikolinergičkog neželjenog djelovanja.
Difenoksilat, loperamid i kodein fosfat	Za liječenje proljeva nepoznatog uzroka zbog rizika od odgađanja dijagnoze, mogućeg pogoršanja konstipacije s pojavom povremenih proljeva, pogoršanja toksičnog megakolona u upalnim bolestima crijeva, usporenog oporavka nakon neprepoznatog gastroenteritisa. Za liječenje teškog infektivnog gastroenteritisa (npr. proljev s primjesama krvi, visoka temperatura i teška sustavna toksemija) zbog rizika od pogoršanja ili duljeg trajanja infekcije.
Proklorperazin, metoklopramid	Uz parkinsonizam zbog rizika od pogoršanja parkinsonizma.
IPP	U ulkusnoj bolesti u punoj terapijskoj dozi > 8 tjedana.
Antikolinergični spazmolitici	Uz kroničnu konstipaciju zbog rizika od pogoršanja konstipacije.
Teofilin	Kao monoterapija za KOPB jer postojaju sigurnija i učinkovitija alternativa i zbog rizika od neželjenih djelovanja zbog uske terapijske širine.
Kortikosteroidi (sustavni)	Kao terapija održavanja u umjerenom do teškom KOPB umjesto inhalacijskih kortikosteroida zbog nepotrebnog izlaganja dugotrajnim neželjenim djelovanjima sustavnih kortikosteroida.
Ipratropij, aerosol	U bolesnika s glaukomom zbog mogućeg pogoršanja glaukoma.

NSAID	<p>S prethodnom ulkusnom bolesti ili GI krvarenjem, osim uz istovremeno uzimanje antagonista histaminskih H2 receptora, IPP-a ili misoprostola zbog rizika od relapsa ulkusne bolesti.</p> <p>Uz kronično bubrežno zatajenje (GFR 20 – 50 ml/min) zbog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije.</p> <p>Uz dugotrajno korištenje (> 3 mjeseca) zbog liječenja umjerene boli u zglobovima zbog osteoartrisa jer se daje prednost jednostavnijim analgeticima koji su jednako učinkoviti.</p> <p>Uz umjerenu (160/100 – 179/109 mmHg) ili tešku (> 180/110 mmHg) hipertenziju zbog rizika od pogoršanja hipertenzije.</p> <p>Uz srčano zatajenje zbog rizika od pogoršanja srčanog zatajenja.</p> <p>Uz varfarin istovremeno zbog rizika od GI krvarenja.</p> <p>Dugotrajna primjena, za kronično liječenje gihta tamo gdje ne postoji kontraindikacija za alopurinol jer se alopurinol smatra lijekom prvog izbora za profilaksu gihta.</p>
Kolhicin	Za kronično liječenje gihta tamo gdje ne postoji kontraindikacija za alopurinol jer se alopurinol smatra lijekom prvog izbora za profilaksu gihta.
Kortikosteroidi	Kao dugotrajna (> 3 mjeseca) monoterapija za reumatoidni artritis ili osteoartritis zbog rizika od težih sustavnih neželjenih djelovanja kortikosterida.
Antimuskarinski lijekovi	<p>Uz demenciju zbog rizika od pogoršanja konfuzije i agitacije.</p> <p>Uz kronični glaukom zbog rizika od akutnog pogoršanja glaukoma.</p> <p>Uz kroničnu konstipaciju zbog rizika od pogoršanja konstipacije.</p> <p>Uz kronični prostatizam zbog rizika od retencije urina.</p>
α -blokatori	<p>U muškaraca s učestalom inkontinencijom (npr. ≥ 1 epizoda inkontinencije/dan) zbog rizika od učestalog mokrenja i pogoršanja inkontinencije.</p> <p>Uz trajni urinski kateter (npr. primjena > 2 mjeseca) jer lijek nije indiciran.</p>
Klorpropamid, glibenklamid	Uz šećernu bolest tip 2 zbog rizika od produljene hipoglikemije.
Estrogeni	<p>Uz prethodno liječeni karcinom dojke ili venske tromboembolije zbog povećanog rizika od ponovnog nastanka.</p> <p>Bez progestogena u bolesnica s intaktnim uterusom zbog rizika od karcinoma endometrija.</p>
β -blokatori	Uz šećernu bolest i česte epizode hipoglikemije (npr. ≥ 1 epizoda mjesečno) zbog rizika maskiranja simptoma hipoglikemije.
Antihistaminici (prve generacije)	Mogu uzrokovati sedaciju i poremećaj osjetila.
Benzodiazepini	Mogu uzrokovati sedaciju i poremećaj osjetila te ravnoteže.
Neuroleptici	Mogu uzrokovati poremećaje koordinacije i parkinsonizam.
Opijati	Dugotrajno korištenje u bolesnika s višestrukim padovima zbog rizika omaglica, posturalne hipotenzije i vrtoglavica.
Vazodilatatori	U bolesnika s perzistentnom posturalnom hipotenzijom (npr. pad sistoličkog krvnog tlaka > 20 mmHg) zbog rizika od sinkope i pada.
Opijati	<p>Dugotrajno korištenje jakih opijata (npr. morfina ili fentanila) kao prva linija terapije za srednju do umjerenu bol jer SZO princip ljestava nije uočen.</p> <p>Redovno korištenje dulje od dva tjedna u bolesnika s kroničnom konstipacijom bez korištenja laksativa zbog rizika od teške konstipacije.</p> <p>Dugotrajno korištenje u bolesnika s demencijom osim ako nije indicirana palijativna skrb ili liječenje umjerene do teške kroničnog bola zbog rizika od pogoršanja kognitivnog oštećenja.</p>

ACE inhibitori Diuretici Henleove petlje NSAR Opijati SSRI	Istovremeno korištenje bilo koja dva lijeka iste skupine jer prethodno treba učiniti optimizacija monoterapije s jednim lijekom, zatim uzimati u obzir drugi lijek.
---	---

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Centar za primijenjenu farmaciju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Potencijalno neprikladni lijekovi u osoba starije životne dobi utvrđeni STOPP i Beers kriterijima

Maja Milinović

SAŽETAK

Cilj istraživanja bio je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u bolesnika starije životne dobi prije i nakon otpusta iz bolnice koristeći Beersove kriterije i STOPP kriterije. U presječno opservacijsko istraživanje provedeno u Kliničkoj bolnici Dubrava bili su uključeni akutno i elektivno hospitalizirani bolesnici u dobi od 65 i više godina koji su uzimali jedan ili više lijekova i koji su potpisali pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Potencijalno neprikladni lijekovi bili su određeni pomoću dva različita protokola: Beers kriterija i STOPP kriterija. Ukupno je bilo uključeno 180 bolesnika prosječne dobi 75,0 godina (raspon 65- 96), koji su u prosjeku trošili 6,1 lijeka (raspon 1-19) te imali 7,8 dijagnoze (raspon 0- 15). Beers kriteriji otkrili su ukupno 352 PNL-a (24,9%) u terapiji prijema propisanih 150 (83,3%) ispitanika, dok je u terapiji otpusta potencijalno neprikladnih lijekova bilo nešto manje, ukupno 310 (21,9%) koji su propisani 133 (73,9%) ispitanika. Pomoću STOPP kriterija otkriveno je 175 (12,4%) potencijalno neprikladna lijeka koji su bili propisani 107 (59,4%) ispitanika u terapiji prije prijema, dok su u terapiji na otpustu otkrivena 155 (10,9%) potencijalno neprikladna lijeka propisana 102 (56,7%) bolesnika. Beers kriteriji su se pokazali učinkovitijim u otkrivanju PNL. Ukupan broj PNL kod prijema bio je veći u odnosu na broj PNL kod otpusta (Beers: 352 vs 310; STOPP: 175 vs 155). Najčešće propisivani potencijalno neprikladan lijek prema oba protokola bio je diazepam, a ostali su acetilsalicilna kiselina, pantoprazol, furosemid, ibuprofen i bisoprolol. Korištenjem protokola za detekciju PNL-a može se postići racionalnije propisivanje lijekova, poboljšati kvaliteta života i smanjiti ukupni troškovi liječenja.

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

Rad sadrži: 58 stranica, 2 slike, 16 tablica i 64 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Starije osobe; potencijalno neprikladni lijekovi; Beers kriteriji; STOPP kriteriji

Mentor: **Dr. sc. Vesna Bačić-Vrca**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Vesna Bačić-Vrca**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Jelena Filipović-Grčić, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

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

Rad prihvaćen: rujan 2019.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Centre for Applied Pharmacy
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Detection of potentially inappropriate medications in elderly patients using STOPP and Beers criteria

Maja Milinović

SUMMARY

The aim of this study was to determine prevalence of prescribing potentially inappropriate medications (PIMs) in elderly patients before and after hospitalization. Beers and STOPP criteria were used to detect potentially inappropriate medications. A cross-sectional observational study was conducted in University Hospital Dubrava. We included acutely and electively admitted inpatients aged 65 years and older who were taking one or more drugs and who had signed consent to participate in research. PIMs were determined using two different protocols: Beer's criteria and STOPP criteria. The study included 180 patients with a median age 75,0 years (range 65-96). On average, the patients spent 6,1 medications (range 1-19) and had a diagnosis of 7,8 (range 0-15). The Beers criteria detected 352(24,9%) of PIMs before hospitalization that were prescribed to 150 (83,3%) patients while after the hospitalization there were slightly fewer medications, in total 310(21,9%) that were prescribed to 133 (73,9%) patients. The STOPP criteria detected 175 (12,4%) of PIMs before hospitalization that were prescribed to 107 (59,4%) patients while after the hospitalization there was 155 (10,9%) of PIMs that were prescribed to 102 (56,7%) patients. A Beers criteria proved to be better tool in the detection of PIMs. The total number of PNLs before the hospitalization is higher than the number of PNLs at release (Beers: 352 vs 310; STOPP: 175 vs 155) According to both protocols, the most prevalent inappropriate drug was diazepam, and the rest of them were acetylsalicylic acid, pantprazole, furosemide, ibuprofen and bisoprolol. Using different protocols in detecting potentially inappropriate medications causes more rational prescribing, improves life quality and reduces the overall cost of treatment.

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

Thesis includes: 58 pages, 2 pictures, 16 tables and 64 references. Original is in Croatian language.

Keywords: elderly; potentially inappropriate medications, Beers criteria, STOPP criteria

Mentor: **Vesna Bačić-Vrca, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Vesna Bačić-Vrca, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jelena Filipović-Grčić, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019.

