Potencijalno neprikladni lijekovi u osoba starije životne dobi utvrđeni implicitnim kriterijima i njihova povezanost s karakteristikama bolesnika

Kavran, Valentina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:055331

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Valentina Kavran

Potencijalno neprikladni lijekovi u osoba starije životne dobi utvrđeni implicitnim kriterijima i njihova povezanost s karakteristikama bolesnika

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

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

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić, na ukazanom povjerenju i pruženoj prilici za provođenje ovog istraživanja i usvajanje novih znanja i vještina, na svim savjetima i pomoći prilikom izrade diplomskog rada, na trudu, strpljenju i vremenu, a najviše na velikoj motivaciji i interesu za područje kliničke farmacije.

Zahvaljujem i svojim dragim prijateljicama, Ivani, Anamariji i Mateji, koje su sa mnom dijelile sve trenutke sreće, nervoze, tuge i zabave te uljepšale razdoblje mog studiranja.

Posebno zahvaljujem svom Bojanu koji je uvijek bio uz mene, koji je bio moj oslonac, hrabrost, poticaj, snaga i ljubav u svim trenucima.

Cijeloj obitelji i rodbini zahvaljujem na podršci, a najviše svojoj mami koja me od malena usmjeravala i omogućila sve ovo, uvijek bila uz mene i bodrila me, brinula za mene i vjerovala u mene.

Hvala svima koji su mi na bilo koji način pomogli da uspijem!

Sadržaj

1. UVOD 1
1.1. Starija životna dob 2
1.1.1. Farmakokinetičke promjene 4
1.1.2. Farmakodinamičke promjene 6
1.2. Farmakoterapijski problemi u osoba starije životne dobi 8
1.2.1. Potencijalno neprikladni lijekovi 11
1.3. Kriteriji za procjenu prikladnosti lijekova 13
1.3.1. Eksplicitni kriteriji 15
1.3.2. Implicitni kriteriji 16
1.3.2.1. Indeks prikladnosti lijekova 17
2. OBRAZLOŽENJE TEME 19
3. MATERIJALI I METODE 21
3.1. Ispitanici 22
3.2. Određivanje potencijalno neprikladnih lijekova i njihove povezanosti s demografskim i kliničkim čimbenicima 23
3.3. Obrada podataka i statistička analiza 26
4. REZULTATI 27
4.1. Demografski i klinički podaci 28
4.1.1. Dijagnoze ispitanika 29
4.1.2. Lijekovi ispitanika 31
4.2. Potencijalno neprikladni lijekovi 35
4.3. Povezanost potencijalno neprikladnih lijekova s demografskim i kliničkim čimbenicima 41

5. RASPRAVA 44
5.1. Potencijalno neprikladni lijekovi 45
5.2. Povezanost potencijalno neprikladnih lijekova s demografskim i kliničkim čimbenicima 51
5.3. Ograničenja istraživanja 52
6. ZAKLJUČCI 54
7. LITERATURA 56
8. SAŽETAK / SUMMARY 65
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

Popis tablica

Tablica 1.1. Eksplicitni kriteriji za procjenu prikladnosti lijekova

Tablica 1.2. Implicitni kriteriji za procjenu prikladnosti lijekova

Tablica 3.1. MAI kriteriji i njihove definicije

Tablica 3.2. Relativna težina neprikladnosti prema pojedinom MAI kriteriju

Tablica 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Tablica 4.2. Raspodjela dijagnoza ispitanika prema MKB-10

Tablica 4.3. Raspodjela dijagnoza ispitanika unutar skupine K00-K93 prema MKB-10

Tablica 4.4. Raspodjela lijekova ispitanika prema ATK klasifikaciji

Tablica 4.5. Raspodjela lijekova ispitanika unutar skupine A prema ATK klasifikaciji

Tablica 4.6. Raspodjela lijekova ispitanika unutar skupine C prema ATK klasifikaciji

Tablica 4.7. Najčešći lijekovi prema učestalosti propisivanja

Tablica 4.8. Udio pojedinih skupina prikladnosti lijekova s obzirom na ukupan broj procjena

Tablica 4.9. Učestalost potencijalno neprikladnih lijekova prema pojedinom MAI kriteriju

Tablica 4.10. Najčešći potencijalno neprikladni lijekovi prema pojedinom MAI kriteriju prema učestalosti propisivanja

Tablica 4.11. Učestalost potencijalno neprikladnih lijekova po ATK skupinama

Tablica 4.12. Prosječan indeks prikladnosti lijekova pojedinih ATK skupina

Tablica 4.13. Potencijalno neprikladni lijekovi s najvišim indeksom prikladnosti lijeka

Tablica 4.14. Indeks prikladnosti cjelokupne terapije s obzirom na demografske čimbenike

Tablica 4.15. Indeks prikladnosti cjelokupne terapije s obzirom na kliničke čimbenike

Popis slika

Slika 4.1. Raspodjela ispitanika prema broju dijagnoza

Slika 4.2. Raspodjela ispitanika prema broju lijekova

Slika 4.3. Raspodjela ispitanika prema broju MAI kriterija prema kojima su lijekovi u njihovoj terapiji procijenjeni neprikladnima

Slika 4.4. Raspodjela vrijednosti indeksa prikladnosti cjelokupne terapije ispitanika

1. UVOD

Starenje, neizbježan proces, predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih, socijalnih i ekonomskih izazova 21. stoljeća (www.hzjz.hr) s obzirom da osobe starije životne dobi čine sve veći udio ukupnog svjetskog stanovništva (www.who.int). Starija populacija danas živi dulje zahvaljujući porastu kvalitete života, kao i razvoju i poboljšanju cjelokupne zdravstvene zaštite. Ključan doprinos tome ima široka primjena različitih lijekova čiji su najveći potrošači upravo starije osobe zbog povećane učestalosti kroničnih bolesti (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Farmakoterapija je olakšala starenje, no njezina je primjena u toj dobnoj skupini bolesnika vrlo kompleksna i rizična (Singh i Bajorek, 2014).

Osobe starije životne dobi osjetljivije su na djelovanja različitih lijekova zbog fizioloških promjena vezanih uz proces starenja (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Multimorbiditet i politerapija glavni su čimbenici rizika za neprikladno propisivanje lijekova i polipragmaziju, upitnu adherenciju te, posljedično, veću učestalost nuspojava i interakcija lijekova (Hajjar i sur., 2007), povećani morbiditet i mortalitet te veće korištenje i troškove zdravstvene zaštite (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Neprikladno propisivanje lijekova stoga predstavlja klinički i farmakoekonomski problem pacijentima i zdravstvu (Spinewine i sur., 2007).

U procjeni prikladnosti propisivanja lijekova starijim osobama koriste se različiti eksplicitni i implicitni kriteriji. Klinička primjena takvih kriterija može predstavljati učinkovitu metodu optimizacije terapije, kao i smanjenja broja problema povezanih s primjenom lijekova, u svrhu postizanja uspješnog liječenja ove visokorizične skupine bolesnika (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011) u kojem danas sve više iznimnu ulogu ima farmaceut kao dio multidisciplinarnog tima (West i sur., 2012).

1.1. Starija životna dob

U većini razvijenih zemalja svijeta prihvaćena je kronološka dob od 65 godina kao dobna granica u definiciji starije osobe. Iako se često poistovjećuju, kronološka dob nije nužno ekvivalentna biološkoj dobi (www.who.int). Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), starija dobna skupina može se podijeliti na ranu starost (65-74 godine), srednju starost (75-84 godine) i duboku starost (85 godina i više) (www.hzjz.hr).

Svjetska populacija ubrzano stari, brže nego u prošlosti (www.who.int). Oko 65% svjetskog stanovništva živi u zemljama gdje je životni vijek iznad 60 godina (Santos i sur., 2015). U 2010. godini bilo je oko 524 milijuna ljudi u dobi od 65 godina ili više, što predstavlja 8% svjetske populacije. Očekuje se da će do 2050. godine taj broj porasti do 1,5 milijardi, odnosno do 16% svjetske populacije. Pritom se najveće povećanje za više od 250% predviđa u nerazvijenim i zemljama u razvoju, a u razvijenim zemljama do 71%. Zbog produženja životnog vijeka i smanjenja stope fertiliteta, svijet se suočava sa situacijom da će uskoro biti više starijih osoba nego djece i više ljudi u dubokoj starosti nego ikad prije (www.nia.nih.gov).

Trend progresivnog starenja vidi se i u Republici Hrvatskoj (RH) koja, poput većine europskih zemalja, ima vrlo staro stanovništvo (www.hzjz.hr). Očekivano trajanje života tijekom prethodnih pola stoljeća povećalo se oko 12 godina za muškarce i oko 15 godina za žene (www.dzs.hr) te tako, prema podacima iz 2016. godine, prosjek za muškarce iznosi 75 godina, a za žene 81 godinu (www.hzjz.hr). Prema popisu stanovništva iz 2011. godine, prosječna starost stanovništva bila je 41,7 godina, što je u odnosu na 1961. godinu porast za gotovo 10 godina. Udio osoba starih 65 i više godina iznosio je 17,7%, s većom zastupljenošću žena u odnosu na muškarce, čime je prvi put premašen udio osoba mlađe životne dobi od 0 do 14 godina. Projekcije stanovništva Državnog zavoda za statistiku predviđaju da će prema varijanti spontanog fertiliteta bez migracija do 2051. godine udio današnjeg autohtonog stanovništva starijeg od 65 godina porasti do 31,4%, a mlađeg od 15 godina pasti na 9,9% (www.dzs.hr).

Promjene koje čine i utječu na starenje su složene. Na biološkoj razini, starenje je povezano s progresivnim nakupljanjem različitih molekularnih i staničnih oštećenja koja s vremenom dovode do postupnog slabljenja fizioloških funkcija, povećanog rizika od brojnih bolesti te, u konačnici, smrti. Postoji značajna raznolikost u tome kako se ove promjene manifestiraju na individualnoj razini zbog razlika u genetskom nasljeđu, načinu života, fizičkoj i socijalnoj sredini te osobnim karakteristikama. Ti faktori počinju utjecati na proces starenja od samog djetinjstva i imaju dugoročne učinke na to kako osoba stari (www.who.int). Prema tome, kronološka dob ne uspijeva odgovoriti na interindividualnu varijabilnost kod osoba starije životne dobi, posebice u pogledu njihovih farmakoterapijskih potreba gdje promjene u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova, uzrokovane fiziološkim i patološkim promjenama u procesu starenja, zahtijevaju individualizaciju terapije. Ovi problemi nikad nisu bili relevantniji za kliničku praksu s obzirom na sve veći naglasak na skrb u čijem su središtu pacijenti (Singh i Bajorek, 2014).

1.1.1. Farmakokinetičke promjene

Farmakokinetika podrazumijeva ono što organizam čini lijeku, a uključuje procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Promjene u farmakokinetici, tj. analizi vremena i koncentracije lijeka u organizmu (Duraković, 2005), kao fiziološka posljedica starenja, povećavaju rizik od neželjenih djelovanja lijeka povezanih s dozom. Toksičnost se može razvijati postupno, posebno kod lijekova koji se kronično uzimaju, a njihovo poluvrijeme života može se višestruko produžiti (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Najvažnija farmakokinetička promjena u osoba starije životne dobi je smanjenje renalne eliminacije lijeka (El Desoky, 2007; Macolić Šarinić, 2002).

Starenjem nastaju promjene u gastrointestinalnom sustavu koje mogu utjecati na apsorpciju lijekova. Dolazi do smanjenja sekrecije klorovodične kiseline i pepsina te porasta pH želučanog soka što utječe na stupanj disocijacije i topljivost lijekova, do smanjenja splanhnične cirkulacije i smanjenja resorptivne površine tankog crijeva, do usporenog pražnjenja sadržaja želuca i usporenog motiliteta crijeva (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011) što utječe na vrijeme postizanja maksimalne koncentracije lijeka u serumu i odgađa njegovo djelovanje (Macolić Šarinić, 2002). Dokazano je smanjenje apsorpcije kalcija, željeza i vitamina B12 putem aktivnog transporta te povećanje apsorpcije levodope zbog smanjene koncentracije DOPA (dihidroksifenilalanin) dekarboksilaze u gastričnoj mukozi (Mangoni i Jackson, 2003). Različita patološka stanja gastrointestinalnog sustava, kao i primjena različitih drugih lijekova (npr. antacida, antikolinergika, kolestiramina) i hrane, mogu promijeniti apsorpciju lijekova. Međutim, ove promjene najčešće nisu klinički značajne za većinu lijekova (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011) te apsorpcija u starijih bolesnika s intaktnom gastrointestinalnom mukozom obično ostaje nepromijenjena (El Desoky, 2007).

Starenjem se smanjuje udio mišićnog tkiva i ukupne tjelesne vode, a povećava udio masnog tkiva, zbog čega se mijenja distribucija lijekova. Smanjuje se volumen distribucije hidrofilnih lijekova (npr. aminoglikozidi, digoksin, teofilin, etanol, litij) što rezultira povećanjem njihove koncentracije i većim rizikom od nuspojava. S druge strane, povećava se volumen distribucije i smanjuje koncentracija lipofilnih lijekova (npr. benzodiazepini, barbiturati, fenitoin) čime se odgađaju njihovi maksimalni učinci i produljuje poluvrijeme eliminacije, a dugotrajnom primjenom dolazi do akumulacije takvih lijekova u organizmu (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011; Gallagher i sur., 2007; Mangoni i Jackson, 2003).

Također, starenjem se blago snižava koncentracija albumina, dok se nešto povisuje koncentracija α1-kiselog glikoproteina (Macolić Šarinić, 2002), posebice u stanjima malnutricije i akutnih bolesti, što može imati utjecaj na distribuciju lijekova koji se vežu za proteine plazme. Kiselim lijekovima (npr. varfarin, fenitoin) koji se vežu za albumin povećava se slobodna nevezana frakcija koja je farmakološki aktivna te su učinci lijekova jači. Zbog svega navedenog takvim je lijekovima potrebno smanjiti dozu kako bi se izbjegli toksični učinci (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Međutim, klinički značaj ovih promjena je ograničen zbog kompenzacijskog mehanizma eliminacije (Mangoni i Jackson, 2003).

Starenjem dolazi do smanjenja hepatičke mase i cirkulacije (Duraković, 2005) što ima učinak na lijekove sa značajnim prvim prolaskom kroz jetru (npr. blokatori beta-adrenergičkih receptora, verapamil, lidokain, nitrati, triciklički antidepresivi) na način da im se povećava sistemska bioraspoloživost, stoga takvim lijekovima treba smanjiti dozu (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). S druge strane, neki prolijekovi se aktiviraju u jetri (npr. ACE inhibitori) pa njihova aktivacija može biti usporena ili smanjena u starijoj dobi (Mangoni i Jackson, 2003). Starenje je povezano i sa smanjenjem aktivnosti mikrosomalnih, posebice citokrom P450, enzima jetre (Duraković, 2005) zbog čega je smanjen oksidativni metabolizam (faza I) i hepatalni klirens lijekova te pri primjeni takvih lijekova njihovu dozu treba smanjiti, dok u konjugacijama (fazi II) nema značajnih promjena (El Desoky, 2007).

Starenjem se događaju promjene u strukturi i funkciji bubrega te se mijenja renalna eliminacija lijekova. Dolazi do smanjenja bubrežne mase s izraženim gubitkom kortikalnog parenhima, glomeruloskleroze i smanjenja broja funkcionalnih glomerula, atrofije tubula, intersticijske fibroze i fibroze intime arterija (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Brzina glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*, GFR) i bubrežni protok krvi progresivno se smanjuju s dobi, čak i u odsustvu bilo kakve bolesti bubrega (El Desoky, 2007). Nakon 40. godine života brzina glomerularne filtracije određene endogenim klirensom kreatinina prosječno se smanjuje za 0,8 mL/min svake godine (Duraković, 2005). Time se smanjuje i klirens lijekova koji se eliminiraju putem bubrega (npr. diuretici, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)). Marginalna akumulacija lijekova uske terapijske širine (npr. aminoglikozidi, digoksin, litij) već može dovesti do ozbiljnih nuspojava i toksičnih učinaka (Mangoni i Jackson, 2003). Budući da ove promjene imaju najznačajniji utjecaj na sudbinu lijeka u organizmu starije osobe, potrebno je individualno doziranje i titracija doze lijekova koji se eliminiraju renalnim putem u skladu s potrebama bolesnika (El Desoky, 2007).

Zbog smanjenja mišićne mase, a posljedično i stvaranja kreatinina, za procjenu bubrežne funkcije u starijih osoba određivanje koncentracije kreatinina u serumu nije dovoljno točno jer serumske vrijednosti kreatinina mogu biti normalne usprkos smanjenom GFR-u. Točniji pokazatelj je 24-satni klirens endogenog kreatinina. Međutim, ni on nije idealan biljeg za procjenu GFR-a jer se osim njome izlučuje i tubularnom sekrecijom, zbog čega je klirens kreatinina veći nego brzina glomerularne filtracije procijenjena egzogenim markerima (engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) kao što su Cockcroft-Gaultova formula i formula prema prilagodbi prehrane u bubrežnim bolestima (engl. *Modification of Diet in Renal Disease,* MDRD) (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Usprkos tome, klirens kreatinina vrlo je koristan u prilagodbi doze lijekova koji podliježu renalnoj eliminaciji (El Desoky, 2007). U novije se vrijeme za procjenu bubrežne funkcije koristi cistatin C, snažan inhibitor lizosomskih proteinaza kojeg proizvode sve stanice s jezgrom. To je protein koji se eliminira glomerularnom filtracijom i čija je serumska koncentracija manje ovisna o dobi, spolu i mišićnoj masi zbog čega je on precizniji pokazatelj bubrežne funkcije u usporedbi s kreatininom (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

1.1.2. Farmakodinamičke promjene

Farmakodinamika podrazumijeva ono što lijek čini organizmu, odnosno predstavlja učinak koncentracije lijeka na mjestu djelovanja (Duraković, 2005). Kod starijih osoba fiziološko djelovanje slične koncentracije lijeka može biti veće ili manje u usporedbi s mlađim osobama (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Promjene medicinskog statusa starijih osoba tijekom vremena mogu uzrokovati da lijekovi koji se kronično koriste postanu nesigurni ili neučinkoviti (Gallagher i sur., 2007). Budući da utjecaj dobi spram osjetljivosti na lijek varira s obzirom na proučavani lijek i mjereni odgovor, generalizacije često nisu moguće (Mangoni i Jackson, 2003). Razlozi pojačane osjetljivosti na uobičajene doze lijekova mogu biti promjene u broju i/ili afinitetu receptora, u mehanizmima postreceptorske signalizacije, staničnom odgovoru i homeostatskoj regulaciji (El Desoky, 2007). Te se promjene prvenstveno očituju u kardiovaskularnom i endokrinom sustavu. Promijenjena farmakodinamička osjetljivost može koegzistirati s farmakokinetičkim promjenama ili postojati neovisno o njima. Dok su farmakokinetičke promjene u starijih dobro okarakterizirane, o farmakodinamičkim se promjenama znaju samo osnove te su one još uvijek područje istraživanja (Duraković, 2005).

Starenjem se povećava osjetljivost središnjeg živčanog sustava na učinke benzodiazepina, kao i hepatocita na učinke varfarina, što upućuje vjerojatno na povećan afinitet i osjetljivost specifičnih receptora (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011), ali i na smanjenu aktivnost P-glikoproteina zbog čega je mozak izložen većim koncentracijama benzodiazepina te na povećanu inhibiciju sinteze faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K zbog čega je učinak varfarina pojačan (El Desoky, 2007). Primjena ovih lijekova u uobičajenoj dozi može rezultirati pojavom neželjenih djelovanja, kod benzodiazepina pojavom konfuzije, nemira i povećane sedacije, a kod varfarina povećanom sklonošću krvarenju (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). S druge strane, odnos između koncentracije heparina i antikoagulantog učinka ne mijenja se s dobi (Mangoni i Jackson, 2003).

Također, starije osobe su osjetljivije na lijekove s antikolinergičkim djelovanjem poput tricikličkih antidepresiva, neselektivnih antihistaminika, nekih antipsihotika i antiparkinsonika (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011), što može biti povezano sa smanjenom ekspresijom i/ili aktivnošću muskarinskih kolinergičkih receptora (El Desoky, 2007). Takvi lijekovi vrlo često uzrokuju konfuziju i sedaciju te konstipaciju, retenciju urina, ortostatsku hipotenziju, smetnje vida i suhoću usta (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Starenjem se smanjuje aktivnost β-adrenergičkih receptora uslijed smanjene sposobnosti aktivacije adenilat ciklaze zbog čega je kronotropno i inotropno djelovanje β-blokatora i β-agonista slabije. S druge strane, aktivnost α-adrenergičkih receptora ostaje nepromijenjena s dobi (Mangoni i Jackson, 2003).

Starenjem dolazi do smanjenja učinkovitosti homeostatskih mehanizama te bolesnici starije dobi razvijaju oslabljene kompenzacijske odgovore i postaju osjetljiviji na djelovanje lijekova (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Zbog smanjene osjetljivosti i odgovora baroreceptorskih refleksnih mehanizama, primjenom antihipertenziva, diuretika, fenotiazina, tricikličkih antidepresiva i antihistaminika u starijih osoba često dolazi do ortostatske hipotenzije. Zbog smanjene sposobnosti termoregulacije veća je učestalost nastanka hipotermije kod primjene fenotiazina, barbiturata, tricikličkih antidepresiva, benzodiazepina i opioidnih analgetika (Macolić Šarinić, 2002).

1.2. Farmakoterapijski problemi u osoba starije životne dobi

Terapija lijekovima neophodna je za odgovarajuće liječenje, ali i prevenciju, brojnih kroničnih i akutnih bolesti koje se susreću u ovoj dobnoj skupini bolesnika. Pojavnost multimorbiditeta, koji se definira kao istodobno prisutna dva ili više komorbiditeta, u osoba starijih od 85 godina iznosi 81,5%, a u osoba starosti 65-74 godine iznosi 62% (Lavan i sur., 2016). Starije osobe najveći su potrošači lijekova te u prosjeku koriste 2 do 6 receptnih i 1 do 3 bezreceptna lijeka (Brahma i sur., 2013; Delafuente, 2003; Routledge i sur., 2003). Prema jednoj velikoj europskoj studiji, 50% starijih bolesnika koristilo je 6 ili više lijekova dnevno (Hajjar i sur., 2007). Prema jednom istraživanju provedenom u Hrvatskoj, 25% receptnih lijekova bilo je propisano osobama starijima od 70 godina, a svakoj je prosječno bilo propisano 7 recepata. Lijekovi najčešće propisivani osobama starije dobi jesu analgetici, diuretici, antihipertenzivi, sedativi i hipoglikemici (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Istodobno korištenje nekoliko lijekova opravdano je u liječenju višestrukih kroničnih bolesti od kojih stariji bolesnici vrlo često boluju (Gallagher i sur., 2007). Politerapija, koja se najčešće definira kao korištenje 5 ili više lijekova (Najjar i sur., 2013; Radošević i sur., 2008), postaje legitimna praksa budući da sve veći broj pojedinaca živi dulje, raspon dostupnih terapijskih mogućnosti za mnoge bolesti se povećava, a neke se česte bolesti poput hipertenzije i epilepsije kod značajnog udjela bolesnika mogu adekvatno liječiti samo istodobnom primjenom više lijekova (Routledge i sur., 2003). Problem predstavlja dupliciranje terapije unutar iste skupine lijekova zbog postojanja više propisivača te neprepoznavanje egzacerbacija kroničnih bolesti ili nuspojava lijekova koje se često tretiraju kao nove bolesti i liječe dodatnim novim lijekom umjesto ukidanja trenutnog (npr. uvođenje levodope za liječenje ekstrapiramidalnog sindroma uzrokovanog neurolepticima, primjena antikolinergika za retenciju urina kod bolesnika s Alzheimerovom bolesti liječenih inhibitorima kolinesteraze) što dovodi do propisivačke kaskade (Sultana i sur., 2013; Radošević i sur., 2008; Gallagher i sur., 2007). Tada govorimo o neracionalnoj i nesvrsishodnoj primjeni lijekova, odnosno polipragmaziji, kojoj su stariji bolesnici često podvrgnuti u većoj mjeri od potrebne (Čulig, 2005).

Kao posljedica multimorbiditeta i politerapije, a posebice polipragmazije, prije objašnjene promijenjene farmakokinetike i farmakodinamike lijekova te fizioloških i funkcionalnih karakteristika pojedinca, u farmakoterapiji osoba starije životne dobi postoji povećan rizik od nuspojava, lijek-lijek i lijek-bolest interakcija te neprikladnog propisivanja lijekova.

Stariji bolesnici posebno su izloženi riziku od nuspojava lijekova. Učestalost nuspojava u toj je dobnoj skupini najmanje tri puta veća nego u općoj populaciji. Osobe starije životne dobi zbog brojnih komorbiditeta koriste velik broj lijekova čime rizik od nuspojava eksponencijalno raste (Brahma i sur., 2013; Sultana i sur., 2013; Routledge i sur., 2003; Macolić Šarinić, 2002). Oko 30% ambulantnih starijih bolesnika doživi barem jednu nuspojavu godišnje, a u bolesnika smještenima u staračkim domovima učestalost je još i veća. Nuspojave su uzrokom hospitalizacija starijih u 20-30% slučajeva (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011; Hamilton i sur., 2009; Gallagher i sur., 2007). Nuspojave lijekova u ovih bolesnika mogu biti posve netipične zbog čega ih može biti teško otkriti jer se često prezentiraju nespecifičnim ili gerijatrijskim simptomima poput letargije, konfuzije, slabosti, padova, konstipacije i depresije (Gallagher i sur., 2007). Padovi, na primjer, mogu biti povezani s osteoartritisom ili oštećenjem vida, kao i s primjenom lijekova koji povećavaju rizik od padova poput benzodiazepina (Hamilton i sur., 2009).

Više od 80% nuspojava u starijoj dobi koje uzrokuju hospitalizaciju ili se javljaju u bolnici su reakcije tipa A, što znači da su ovisne o dozi te su stoga predvidljive i potencijalno se mogu izbjeći na temelju poznate farmakologije lijeka. Antibiotici, antikoagulansi, digoksin, diuretici, hipoglikemici, antineoplastici i NSAIL odgovorni su za 60% nuspojava koje uzrokuju hospitalizaciju i 70% nuspojava koje se javljaju u bolnici. To su uglavnom lijekovi uske terapijske širine. Nuspojave tipa B manje su uobičajene u starijoj dobi. To su nepredvidive, „bizarne“ ili idiosinkratične reakcije koje se ne mogu izbjeći. One ponekad mogu izazvati ozbiljnu toksičnost koja je češća u starijih u odnosu na mlađe osobe (Brahma i sur., 2013; Routledge i sur., 2003).

Procjenjuje se da bi se između 30 i 70% nuspojava lijekova potencijalno moglo spriječiti (Sultana i sur., 2013). Veća je vjerojatnost da ozbiljnije, životno ugrožavajuće i fatalne, nuspojave budu spriječene (Gurwitz i sur., 2003). Strategije prevencije trebaju biti usmjerene na propisivanje lijekova i praćenje pacijenata, kao i na poticanje njihove adherencije (Gurwitz i sur., 2003). Elektroničko propisivanje lijekova i korištenje računalnih sustava za pomoć pri odluci o terapiji (engl. *Clinical Decision Support System*, CDSS) može biti od iznimne pomoći, a kada se pojave potencijalne nuspojave važno je prijaviti sumnju nadležnoj agenciji (Routledge i sur., 2003).

U starijih osoba veća je pojavnost svih vrsta interakcija lijekova – s drugim lijekovima, bolestima i hranom. Rizik od interakcija kod bolesnika koji uzimaju dva lijeka iznosi 13%, kod onih koji uzimaju četiri lijeka iznosi 38%, a ako uzimaju sedam ili više lijekova raste i do 82% (Gallagher i sur., 2007; Delafuente, 2003). Lijek koji dokazano dovodi do najviše različitih klinički značajnih lijek-lijek interakcija, pa tako i kod starijih, je varfarin koji stupa u interakciju s NSAIL-ovima, sulfonamidima, makrolidnim i kinolonskim antibioticima, fenitoinom i drugim lijekovima, što za posljedicu ima povećan rizik od krvarenja (Delafuente, 2003). Najčešće farmakokinetičke interakcije uključuju inhibiciju hepatičkog metabolizma posredovanog citokrom P450 enzimima. Čini se da nema razlike u veličini inhibicije ili indukcije tih enzima lijekovima kod mlađih i starijih osoba (Hanlon i Schmader, 2005). Primjer farmakodinamičke interakcije kod koje dolazi do sinergističkog učinka, točnije toksičnosti, koja je veća od sume rizika toksičnosti istih lijekova primijenjenih zasebno, je kombinacija kortikosteroida i NSAIL-ova. Rizik nastanka NSAIL-induciranog peptičkog ulkusa četiri je puta veći kod starijih. Međutim, istodobnom primjenom kortikosteroida i NSAIL-ova taj je rizik 15 puta veći u odnosu na pacijente koji ne koriste nijedan od tih lijekova. Slično tome, relativni rizik hospitalizacije zbog hemoragičnog peptičkog ulkusa kod starijih je višestruko povećan istodobnom primjenom antikoagulansa i NSAIL-ova (Brahma i sur., 2013; Routledge i sur., 2003). Učestalost potencijalnih lijek-lijek interakcija u starijih je osoba velika, od 10 do 45% (Obreli-Neto i sur., 2012), a u bolesnika smještenima u staračkim domovima još je i veća. Oko 50% lijek-lijek interakcija u konačnici može dovesti do nuspojava (Najjar i sur., 2013).

Lijek-bolest interakcije kod starijih se često manifestiraju nespecifičnim simptomima. Primjerice, benzodiazepini, antipsihotici i triciklički antidepresivi povećavaju rizik od padova, NSAIL-ovi mogu pogoršati kroničnu bubrežnu bolest te, kao i acetilsalicilna kiselina, izazvati i/ili pogoršati peptički ulkus, a benzodiazepini i antikolinergici često pogoršavaju konfuziju i probleme s pamćenjem u dementnih bolesnika. Učestalost takvih interakcija u ambulantnih bolesnika je od 5 do 30% (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011; Lindblad i sur., 2006).

Interakcije lijekova kod starijih osoba često su klinički neprepoznate, osobito one koje smanjuju učinak lijeka jer se obično pripisuju pogoršanju bolesti ili smanjenoj adeherenciji (Delafuente, 2003), a mnoge su predvidive na temelju prethodnih izvješća, kliničkih studija i poznavanja farmakoloških načela te se mogu izbjeći (Juurlink i sur., 2003). Pri tom je neophodno da se prikuplja cjelovita medikacijska povijest, a od velike pomoći mogu biti i različite računalne aplikacije (Delafuente, 2003; Juurlink i sur., 2003).

U konačnici, u osoba starije životne dobi povećan je rizik od gerijatrijskih sindroma (npr. kognitivni poremećaji, slabost, poremećaj ravnoteže, padovi). Uz sve navedeno, razumljivo je da je posljedično veća učestalost hospitalizacija te su povećani morbiditet, mortalitet i troškovi u zdravstvu. Smanjena adeherencija uslijed korištenja velikog broja lijekova i primjene složenih terapijskih shema također može imati značajni utjecaj (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011), kao i ograničeni dokazi koji bi usmjerili terapijske odluke, osobito za bolesnike starije od 75 godina, zbog isključivanja starijih osoba i osoba s komorbiditetima iz kliničkih ispitivanja (Elliott i Stehlik, 2013). Prema tome, nije čudno da je teško odabrati pravi lijek u pravoj dozi za pravo stanje pacijenta starije dobi u pravo vrijeme uz istodobno postizanje maksimalne koristi i izbjegavanje navedenih rizika (Hanlon i Schmader, 2013).

1.2.1. Potencijalno neprikladni lijekovi

Iako lijekovi mogu izliječiti ili ublažiti brojne bolesti i stanja, oni također mogu biti nepotrebni, neučinkoviti, nepraktični, štetni i skupi (Hanlon i sur., 1992). Koristi lijekova mogu se postići samo ako je njihovo propisivanje prikladno (Hanlon i sur., 2004). Neki lijek smatra se potencijalno neprikladnim ukoliko njegova primjena donosi značajan rizik od neželjenih učinaka, posebice ako postoji drugi jednako učinkovit ili učinkovitiji, a manje rizičan, lijek za liječenje istog stanja ili bolesti (Elliott i Stehlik, 2013; Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011; Page i sur., 2010; Gallagher i sur., 2007). To su lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika (Hamilton i sur., 2009).

Neprikladno propisivanje lijekova uključuje:

- neispravno propisivanje lijekova (engl. *misprescribing*) u smislu neprimjerenosti doze ili trajanja liječenja, krivih ili nepraktičnih uputa za primjenu, postojanja klinički značajnih lijek-lijek i lijek-bolest interakcija, bez opravdane ili zbog krive indikacije te propisivanje pretjerano skupih lijekova;
- prekomjerno propisivanje lijekova (engl. *overprescribing*), odnosno propisivanje većih doza i/ili više lijekova ili za dulje trajanje nego je klinički indicirano;
- nedostatno propisivanje lijekova (engl. *underprescribing*) koji su klinički indicirani za liječenje ili prevenciju određene bolesti ili stanja, osim ako nisu kontraindicirani, zbog starije dobi, tzv. *"ageism"*, ili iracionalnih razloga (Kaufmann i sur., 2014; O'Connor i sur., 2012; Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011; Page i sur., 2010; Hamilton i sur., 2009; El Desoky, 2007; Gallagher i sur., 2007; Spinewine i sur., 2007).

Učestalost potencijalno neprikladnih lijekova (PNL) u osoba starije životne dobi vrlo je visoka, što su pokazale brojne studije diljem svijeta. Ovisno o korištenim eksplicitnim kriterijima i ispitivanoj populaciji učestalost se kreće između 15 i 45%, dok kod primjene implicitnih kriterija može biti i veća od 90% (Elliott i Stehlik, 2013). Udio se povećava od ambulantih bolesnika prema bolničkim i bolesnicima smještenima u staračkim domovima (Sultana i sur., 2013). Razlike u nacionalnoj politici lijekova, farmaceutskom marketingu (Gallagher i sur., 2007), općem zdravlju, pružanju zdravstvene zaštite, regulatornim mjerama i socioekonomske nejednakosti među različitim zemljama (Fialová i sur., 2005) također mogu imati utjecaja na opseg neprikladnog propisivanja lijekova.

Rizični čimbenici poput multimorbiditeta, politerapije, promijenjene farmakokinetike i farmakodinamike lijekova, smanjene fiziološke rezerve, gerijatrijskih sindroma, smanjene adherencije, postojanja više propisivača, nepotpune medikacijske povijesti, nedovoljnog poznavanja gerijatrijske farmakoterapije (Lavan i sur., 2016), ograničenih kliničkih dokaza, odlučivanja na temelju kronološke dobi, tzv. *"ageism"* (Singh i Bajorek, 2014), limitiranog propisivanja, nemogućnosti doplate sigurnijeg lijeka (Fialová i sur., 2005) i brojni drugi čine odabir prikladne farmakoterapije izazovnim i složenim procesom u ovoj dobnoj skupini bolesnika uzimajući u obzir činjenicu da nikakve generalizacije nisu moguće, već je potreban individualan pristup prema svakom pacijentu sukladno njegovim potrebama (Hanlon i Schmader, 2013; Spinewine i sur., 2007).

Učestalost potencijalno neprikladnih lijekova jedan je od indikatora kvalitete i sigurnosti liječenja osoba starije životne dobi (Spinewine i sur., 2007). Neprikladno propisivanje lijekova starijim osobama povezano je s povećanim rizikom nastanka nuspojava, iako je pronađeno da je samo mali broj nuspojava posljedica PNL-ova (Chang i Chan, 2010), i interakcija lijekova, povećanim morbiditetom i mortalitetom, kao i većim korištenjem i troškovima zdravstvene zaštite, te stoga predstavlja klinički i farmakoekonomski problem pacijentima i zdravstvu (Spinewine i sur., 2007).

Daljnjim povećanjem dostupnosti lijekova, starenjem stanovništva i produženjem životnog vijeka, potrošnja lijekova nastavit će rasti, a zajedno s time i učestalost potencijalno neprikladnih lijekova (Hamilton i sur., 2009; Gallagher i sur., 2007). Shodno tome, intenzivno se razvijaju različiti pristupi i mjere za optimizaciju propisivanja lijekova.

Individualne kliničke potrebe svakog pojedinog pacijenta trebaju biti primarna odrednica farmakoterapijskih odluka (Brahma i sur., 2013; Spinewine i sur., 2007). Prije propisivanja novog lijeka važno je prikupiti cjelovitu medikacijsku povijest (Hajjar i sur., 2007). Propisivanje treba temeljiti na kliničkim dokazima (Spinewine i sur., 2007) te procijeniti potencijalnu korist u odnosu na rizik i propisati lijek samo onda kada je to klinički neophodno (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Percepcije i sklonosti bolesnika također treba uzeti u obzir pri donošenju odluka (Page i sur., 2010). Početne doze trebaju biti niske te ih pažljivo treba titrirati (Routledge i sur., 2003). Potrebno je osigurati da bolesnik razumije ulogu i primjenu lijeka te ga je potrebno pratiti i redovito evaluirati terapiju (Macolić Šarinić, 2002).

Primjena informacijskih i komunikacijskih tehnologija u smislu već spomenutog elektroničkog propisivanja lijekova sa sustavom podrške pri kliničkoj odluci (CDSS) pokazala se korisnom za minimiziranje pogrešaka (Lavan i sur., 2016). Liječnici trebaju proći dodatnu edukaciju o gerijatrijskoj farmakoterapiji s obzirom da često neki klinički indiciran lijek nije propisan ili doza nije povišena zbog starosti pacijenta, tzv. *"ageism"*. Osim toga, nužna je komunikacija između različitih zdravstvenih stručnjaka putem multidisciplinarnih pristupa (Spinewine i sur., 2007). Tu se posebno ističe uloga kliničkog farmaceuta i farmaceutske skrbi koja ima iznimnu važnost u povećanju prikladnosti lijekova i sprječavanju problema povezanih s lijekovima, što su pokazale brojne studije (West i sur., 2012; Castelino i sur., 2010; Chrischilles i sur., 2004; Hanlon i sur., 1996), a koja se može realizirati korištenjem različitih kriterija probira potencijalno neprikladnih lijekova (Lavan i sur., 2016).

1.3. Kriteriji za procjenu prikladnosti lijekova

U procjeni prikladnosti propisivanja lijekova osobama starije životne dobi koriste se različite procjene postupka (sadržaja i kvalitete) i/ili ishoda propisivanja koje se dijele na eksplicitne (oni koji se temelje na određenim standardima) i implicitne (oni koji se temelje na kliničkoj procjeni) kriterije. Postoje i kriteriji koji su kombinacija oba pristupa. Svaki od kriterija jedinstvenog su dizajna, strukture i sadržaja (Bulloch i Olin, 2014; Kaufmann i sur., 2014). Većina kriterija odnosi se na neispravno i prekomjerno propisivanje, dok samo nekolicina obuhvaća nedostatno propisivanje lijekova (O'Connor i sur., 2012). Prevladavaju eksplicitni kriteriji, potvrđeni konsenzusom, temeljeni potpuno ili djelomično na Beersovim kriterijima i usmjereni na farmakološku prikladnost lijekova (Dimitrow i sur., 2011). S druge strane, implicitni kriteriji se češće koriste u intervencijskim studijama (Santos i sur., 2015).

U područjima zdravstvene zaštite, poput gerijatrijskog, gdje dokazi višeg stupnja nedostaju, korisne metode predstavljaju tehnike konsenzusa kojima se istražuje razina slaganja skupine stručnjaka, pri čemu se konsenzus postiže sažimanjem mnogih mišljenja u jedno, dogovoreno mišljenje. Najkorištenija je Delphi metoda, odnosno njezine modifikacije, koja se temelji na znanstvenim dokazima iz literature i mišljenjima odabranih stručnjaka, a sastoji se od višestrukih krugova upitnika između kojih sudionici dobivaju povratne informacije bez stručnih sastanaka. Koriste se još i metoda nominalne grupe (engl. *Nominal Group Technique*, NGT) te RAND metoda koja je kombinacija prethodne dvije (Kaufmann i sur., 2014).

Kriteriji za procjenu prikladnosti lijekova trebaju biti pouzdani, osjetljivi, praktični, sistematični, strukturirani, temeljeni na najnovijim dokazima i nacionalnoj listi lijekova, jednostavni za korištenje, vremenski učinkoviti i jeftini (Bulloch i Olin, 2014; Elliott i Stehlik, 2013; Gallagher i sur., 2007). Da bi bili klinički relevantni, njihova se primjena treba ogledati u pozitivnim kliničkim ishodima poput smanjenja neželjenih djelovanja lijekova (Hamilton i sur., 2009; Spinewine i sur., 2007). Idealni kriteriji ne postoje – nijedni nisu apsolutna mjera neprikladnosti, što odražava riječ „potencijalno“ u sintagmi „potencijalno neprikladni lijekovi“, te svaki imaju svoje prednosti i ograničenja koja treba uzeti u obzir pri interpretaciji dobivenih rezultata. Upravo zbog toga, kombinacije različitih kriterija su korisne. Kruti standardi eksplicitnih kriterija trebaju biti nadopunjeni kliničkom procjenom implicitnih kriterija, posebice kada se koriste u kliničkoj praksi (Bulloch i Olin, 2014; Kaufmann i sur., 2014; Elliott i Stehlik, 2013; Dimitrow i sur., 2011; Page i sur., 2010).

Klinička primjena ovih kriterija može predstavljati učinkovitu metodu optimizacije terapije, kao i smanjenja broja problema povezanih s primjenom lijekova, u svrhu postizanja uspješnog liječenja ove visokorizične skupine bolesnika (Lavan i sur., 2016; Kaufmann i sur., 2014; Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). U budućnosti su potrebni sveobuhvatniji i pravodobniji kriteriji za opću populaciju osoba starijih od 65 godina, ali i za subpopulaciju krhkih i ranjivih starih osoba koji do sad još nisu razvijeni (Dimitrow i sur., 2011). Inkorporiranje kriterija u kliničke smjernice i računalne aplikacije za elektroničko propisivanje lijekova moglo bi povećati njihovu primjenu i učinkovitost u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Elliott i Stehlik, 2013; Chang i Chan, 2010).

1.3.1. Eksplicitni kriteriji

Eksplicitni pokazatelji obično se formiraju prema literaturnim sustavnim pregledima i mišljenjima stručnjaka temeljem tehnike konsenzusa. Usmjereni su na lijekove i/ili bolesti, a mogu se primijeniti s malo ili bez kliničke procjene. Eksplicitni kriteriji (Tablica 1.1.) najčešće predstavljaju popise lijekova ili skupina lijekova koje treba izbjegavati kod starijih osoba, općenito ili u prisustvu određenih komorbiditeta, zbog većih rizika nego koristi, a neki daju i preporuke alternativnih lijekova nižeg rizika. Ovi kriteriji su jednostavni, objektivni i lako primjenjivi na velike uzorke. Mogu se standardizirati te imaju visoku pouzdanost i reproducibilnost.

Tablica 1.1. Eksplicitni kriteriji za procjenu prikladnosti lijekova (Kaufmann i sur., 2014; Mimica Matanović i Vlahović-Palčevski, 2012; O'Connor i sur., 2012; Dimitrow i sur., 2011; Chang i Chan, 2010)

Beersovi kriteriji Revizije 1997., 2003. i 2012.	SAD, 1991.
McLeod kriteriji	Kanada, 1997.
IPET (engl. *Improved Prescribing in the Elderly Tool*) kriteriji	Kanada, 2000.
Zhan kriteriji	SAD, 2001.
Rancourt kriteriji	Kanada, 2004.
Laroche kriteriji	Francuska, 2007.
STOPP/START (engl. *Screening Tool of Older Person's Prescriptions / Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) kriteriji Revizija 2015.	Irska, 2008.
Winit-Watjana kriteriji	Tajland, 2008.
NORGEP (engl. *Norwegian General Practice*) kriteriji	Norveška, 2009.
PRISCUS kriteriji	Njemačka, 2010.
Sveobuhvatni protokol	Hrvatska, 2012.

Međutim, manje su osjetljivosti i specifičnosti u odnosu na implicitnu procjenu. Uključivanje nekih lijekova može biti kontroverzno, primjerice zbog moguće bitne uloge usprkos postojećim rizicima, zbog čega je preklapanje lijekova uključenih u različite eksplicitne kriterije malo, svega otprilike 30% (Elliott i Stehlik, 2013). Kao nefleksibilni, rigidni standardi, eksplicitni kriteriji ne uzimaju u obzir druge aspekte neprikladnog propisivanja lijekova koji potencijalno mogu biti veći problem, kao ni individualne razlike među pacijentima, zbog čega mogu dati neispravne i/ili nepotpune rezultate.

Osim toga, često se ne mogu izravno prenijeti između različitih zemalja i/ili različitih kliničkih uvjeta (ambulanta, bolnica, staračkI dom i dr.) bez modifikacija i revalidacije zbog razlika u dostupnosti pojedinih lijekova i regionalnih obrazaca propisivanja. Također, moraju se redovito revidirati kako bi se osigurala njihova dosljednost (Kaufmann i sur., 2014; Elliott i Stehlik, 2013; Dimitrow i sur., 2011; Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011; Chang i Chan, 2010; Hamilton i sur., 2009; Spinewine i sur., 2007).

Najpoznatiji i najkorišteniji eksplicitni kriteriji su Beersovi kriteriji, koji su ujedno i prvi razvijeni (Elliott i Stehlik, 2013; Gallagher i sur., 2007). Drugi najkorišteniji su STOPP kriteriji za koje se pokazalo da imaju bolju osjetljivost i prediktivnu valjanost od Beersovih jer identificiraju više slučajeva neprikladnog propisivanja (Santos i sur., 2015; Elliott i Stehlik, 2013). Eksplicitni kriteriji razvijeni su i u Hrvatskoj 2012. godine pod nazivom Sveobuhvatni protokol (Mimica Matanović i Vlahović-Palčevski, 2012).

Prema Changu i Chanu, STOPP kriteriji, Rancourt kiteriji i Laroche kriteriji najbliži su optimalnim eksplicitnim kriterijima. Budući da navode samo ograničeni broj lijekova i kliničkih stanja, eksplicitni kriteriji lako su primjenjivi u rutinskoj kliničkoj praksi (Chang i Chan, 2010). Brzim probirom oni mogu ukazati na potencijalno neprikladne i/ili visokorizične lijekove u terapiji starijih bolesnika ili spriječiti njihovo propisivanje. Međutim, eksplicitni kriteriji ne mogu zamijeniti kliničko znanje, iskustvo i procjenu u određivanju najprikladnijih lijekova za ovu osjetljivu skupinu bolesnika (Elliott i Stehlik, 2013).

1.3.2. Implicitni kriteriji

Kod implicitnog pristupa kliničar ili klinički farmaceut koristi kliničke informacije vezane uz određenog bolesnika i objavljene dokaze za stvaranje vlastite procjene o prikladnosti pojedinog lijeka u terapiji. U središtu promatranja je bolesnik, a ne njegovi lijekovi ili bolesti. Implicitni kriteriji (Tablica 1.2.) potencijalno su osjetljiviji i specifičniji od eksplicitnih, uzimaju u obzir karakteristike pojedinog pacijenta i mogu se primijeniti na bilo koji lijek, ali zahtijevaju stručno poznavanje gerijatrijske farmakoterapije i pristup kliničkim podacima te puno uloženog vremena. Osim toga, ovise o znanju, iskustvu i stavovima kliničara zbog čega mogu imati nisku pouzdanost (Kaufmann i sur., 2014; Elliott i Stehlik, 2013; O'Connor i sur., 2012; Dimitrow i sur., 2011; Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011; Page i sur., 2010; Spinewine i sur., 2007).

Budući da bi rezultati potencijalno mogli biti subjektivni i/ili neispravni te nereproducibilni, potrebne su detaljne upute i primjeri, instrumenti za prikupljanje podataka te edukacija prikupljača podataka i kliničara (Spinewine i sur., 2007).

Tablica 1.2. Implicitni kriteriji za procjenu prikladnosti lijekova (Bulloch i Olin, 2014)

MAI (engl. *Medication Appropriateness Index*) kriteriji	SAD, 1992.
AOU (engl. *Assessment of Underutilization of Medication*) kriteriji	SAD, 1999.
GPGPA (engl. *Good Palliative-Geriatric Practice Algorithm*) kriteriji	Izrael, 2007.
ARMOR (engl. *Assess, Review, Minimize, Optimize, Reassess*) kriteriji	SAD, 2009.
SMOG (engl. *Screening Medications in the Older Drug User*) kriteriji	Nizozemska, 2009.
TIMER (engl. *Tool to Improve Medications in the Elderly via Review*) kriteriji	SAD, 2009.

Implicitni kriteriji predstavljaju individualan pristup pojedinom pacijentu sukladno njegovim potrebama (O'Connor i sur., 2012; Dimitrow i sur., 2011). MAI kriteriji i ARMOR kriteriji najsveobuhvatniji su u procjeni prikladnosti propisane terapije (Bulloch i Olin, 2014). Međutim, implicitni kriteriji zasad se najčešće primjenjuju u istraživanjima (Lavan i sur., 2016; O'Connor i sur., 2012). Početne stavke ovih kriterija proizlaze iz literature ili su predodređene od strane istraživača na temelju njihovog iskustva. Budući da su razvijeni u randomiziranim kontroliranim studijama pojedinaca u dobi od 65 ili više godina, ovi su kriteriji validirani korištenjem medicinske dokumentacije ispitanika u tim studijama. Posljedično, implicitni su kriteriji univerzalni i ne trebaju se revidirati (Dimitrow i sur., 2011).

1.3.2.1. Indeks prikladnosti lijekova

Temeljem kliničkog iskustva i znanstvene literature, 1992. godine Hanlon i suradnici identificirali su ključne elemente prikladnog propisivanja i primjene lijekova te iz njih razvili Indeks prikladnosti lijekova (engl. *Medication Appropriateness Index*, MAI) (Hanlon i sur., 1992) čija je svrha bila da služi kao osjetljivo mjerilo prepoznavanja potencijalno neprikladnih lijekova i poboljšanja kvalitete propisivanja uslijed intervencije kliničkog farmaceuta u okviru randomizirane kontrolirane studije (Hanlon i Schmader, 2013). Premda je MAI izvorno razvijen za osobe starije životne dobi, smatra se pouzdanim i u drugim dobnim skupinama s obzirom da studije pouzdanosti nisu pokazale nikakvu statistički značajnu razliku (West i sur., 2012; Dimitrow i sur., 2011).

MAI se sastoji od 10 kriterija formuliranih u obliku pitanja i procjenjuje 10 elemenata propisivanja: indikaciju, učinkovitost, dozu, točnost uputa, praktičnost uputa, lijek-lijek interakcije, lijek-bolest interakcije, dupliciranje, trajanje i trošak. Razvijene su i opće upute te specifične upute, definicije i primjeri za svaki od kriterija (Hanlon i sur., 1992) da bi se osigurala jasnoća i poboljšala pouzdanost. Osim toga, MAI ima brojne priloge kao reference za pomoć procjeniteljima da točno odgovore na pitanja (Hanlon i Schmader, 2013). Svaki MAI kriterij lijek procjenjuje kao prikladan, djelomično (ne)prikladan ili neprikladan (Hanlon i sur., 1992). Neprikladno procijenjenim lijekovima težinski se dodjeljuju bodovi za pojedini kriterij prema njihovoj važnosti, a zbroj tih bodova predstavlja indeks prikladnosti pojedinog lijeka, odnosno indeks prikladnosti cjelokupne terapije pacijenta (Hanlon i Schmader, 2013; Samsa i sur., 1994). Razvijene su i različite modifikacije MAI-a i njegove skale bodovanja kako bi mu se poboljšala iskoristivost i valjanost (Elliott i Stehlik, 2013).

MAI kriteriji su osjetljivi te imaju prihvatljivu pouzdanost tipa unutarnje konzistencije (engl. *inter-rater* i *intra-rater reliability*), a validirani su i u ambulantom i u bolničkom okruženju. Češće otkrivaju potencijalno neprikladne lijekove od uobičajenih eksplicitnih kriterija, predviđaju neželjene kliničke ishode te pokazuju pozitivan utjecaj intervencija u njihovu rješavanju (Bulloch i Olin, 2014; Hanlon i Schmader, 2013; Hanlon i sur., 1992), što su pokazale brojne studije provedene u proteklih 20-ak godina (Lavan i sur., 2016). MAI kriteriji ne procjenjuju nedostatno propisivanje lijekova, no u tu svrhu mogu se kombinirati s kasnije razvijenima AOU (engl. *Assessment of Underutilisation*) kriterijima (Elliott i Stehlik, 2013; Hanlon i Schmader, 2013). Također, ne uključuju cijeli spektar neželjenih učinaka lijekova i adherenciju bolesnika. Ovi kriteriji zahtijevaju opsežne kliničke detalje, stručno znanje i kliničku procjenu (O'Connor i sur., 2012) te puno uloženog vremena, oko 45 minuta za pripremu kliničkih informacija i oko 10 minuta za procjenu svakog lijeka (Hanlon i sur., 1992). Posljedično, primjenjivost MAI kriterija u rutinskoj kliničkoj praksi je ograničena te se pretežno koriste u istraživanjima (Lavan i sur., 2016; O'Connor i sur., 2012; Hamilton i sur., 2009).

Indeks prikladnosti lijekova može se primijeniti na bilo koji lijek i bilo koje kliničko stanje, u kontekstu individualnih karakteristika pojedinog pacijenta, te u bilo kojem kliničkom okruženju (O'Connor i sur., 2012; Page i sur., 2010). Strukturirani okvir MAI kriterija, koji ujedno predstavlja temeljna načela farmaceutske skrbi, od iznimne je koristi u provođenju sveobuhvatnog pregleda složenih terapijskih shema često prisutnih u osoba starije životne dobi (Bulloch i Olin, 2014; Hanlon i Schmader, 2013).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Propisivanje lijekova predstavlja temeljnu komponentu zdravstvene skrbi za bolesnike starije životne dobi. Interindividualna varijabilnost zdravstvenog i funkcionalnog stanja bitno se povećava starenjem, a dokazi koji bi usmjerili terapijske odluke često su ograničeni, zbog čega generalizacija propisivanja kod starijih osoba nije moguća, već je potreban individualan pristup prema svakom pacijentu. Kako je to iznimno izazovno i složeno, propisivanje lijekova starijim osobama vrlo često nije prikladno ni racionalno na što ukazuju brojne studije diljem svijeta.

Neprikladno propisivanje koje dovodi do problema povezanih s primjenom lijekova identificirano je kao jedan od najvažnijih problema kvalitete zdravstvene skrbi u osoba starije životne dobi. Ono, uz klinički, predstavlja i farmakoekonomski problem, posebice s obzirom na brzorastući udio starijih u ukupnoj populaciji, zbog čega je optimizacija terapije lijekovima kod ove visokorizične i osjetljive skupine pacijenata postala važan javnozdravstveni problem.

Stoga je primarni cilj ovog istraživanja bio odrediti potencijalno neprikladne lijekove i učestalost njihova propisivanja u osoba starije životne dobi, s bolestima probavnog sustava ili neoplazmom koja zahvaća probavni sustav, korištenjem implicitnog Indeksa prikladnosti lijekova (engl. *Medication Appropriateness Index*, MAI).

Sekundarni cilj bio je utvrditi povezanost identificiranih potencijalno neprikladnih lijekova s demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika.

3. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je dizajnirano kao retrospektivno, presječno opservacijsko istraživanje.

3.1. Ispitanici

Istraživanje je uključilo 65 bolesnika primljenih putem hitnog ili elektivnog prijema na Odjel gastroenterologije Zavoda za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od listopada 2014. do listopada 2015. godine. Od toga su 3 bolesnika isključena u toku istraživanja; prvi zbog nepoklapanja dijagnoza i terapije, drugi zbog odsustva terapije tijekom hospitalizacije, a treći zbog nedostatka podataka o terapiji tijekom hospitalizacije. Uključujući kriteriji bili su životna dob od 65 ili više godina te osnovna dijagnoza ili komorbiditet iz K00-K93 skupine (bolesti probavnog sustava) ili iz skupine C00-D48 (neoplazma koja zahvaća probavni sustav) prema MKB-10 klasifikaciji.

Podaci o ispitanicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije i temperaturne liste. Za svakog hospitaliziranog bolesnika prikupljeni su sljedeći podaci:

- ime i prezime
- spol i dob
- visina i tjelesna masa
- stupanj obrazovanja
- kreatinin u serumu
- datum prijema u bolnicu
- vrsta prijema
- trajanje boravka u bolnici
- razlog dolaska, tj. osnovna dijagnoza zbog koje je pacijent hospitaliziran
- komorbiditeti
- povijest nuspojava
- terapija tijekom hospitalizacije
- terapija prije hospitalizacije

3.2. Određivanje potencijalno neprikladnih lijekova i njihove povezanosti s demografskim i kliničkim čimbenicima

Prikladnost svakog lijeka u terapiji pojedinog ispitanika tijekom hospitalizacije procijenjena je pomoću implicitnog Indeksa prikladnosti lijekova (engl. *Medication Appropriateness Index*, MAI) (Tablica 3.1.) te su na taj način identificirani potencijalno neprikladni lijekovi. Svaki lijek procijenjen je prema modificiranoj trostupanjskoj Likertovoj skali kao prikladan, djelomično (ne)prikladan ili neprikladan kroz sljedećih 10 MAI kriterija propisivanja:

- indikacija za primjenu lijeka
- učinkovitost lijeka za bolest ili stanje pacijenta
- ispravnost doze
- točnost uputa
- praktičnost uputa
- lijek-lijek interakcije
- lijek-bolest interakcije, tj. kontraindikacije
- nepotrebno dupliciranje s drugim lijekovima
- trajanje terapije
- trošak lijeka

Dodatno je uvedena opcija "nije primjenjivo" jer za neke lijekove zbog nedostatka podataka nije bilo moguće odgovoriti na neka MAI pitanja.

Prikladnost indikacije, učinkovitost, ispravnost doze, točnost i praktičnost uputa, postojanje kontraindikacija te dupliciranje i trajanje terapije procijenjeni su na temelju Farmakoterapijskog priručnika (Francetić i sur., ured., 2015) i Sažetaka opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC) iz Baze lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (www.halmed.hr) te recentnih kliničkih smjernica. Lijek-lijek interakcije i stupanj njihove kliničke značajnosti određeni su pomoću Lexicomp baze interakcija lijekova (online.lexi.com). Trošak lijeka procijenjen je prema aktualnim listama lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), osnovnoj i dopunskoj listi (www.hzzo.hr). Lijek je smatran potencijalno neprikladnim ako je barem prema jednom MAI kriteriju procijenjen kao neprikladan.

Tablica 3.1. MAI kriteriji i njihove definicije (Tobia i sur., 2008; Hanlon i sur., 1992)

Pitanja/kriteriji		**Prikladan 0**	**Djelomično (ne)prikladan 1**	**Neprikladan 2**
1.	Ima li indikacije za primjenu lijeka?	Indiciran		Neindiciran
Indikacija se definira kao znak, simptom, bolest ili stanje za koje je lijek propisan.				
2.	Je li lijek učinkovit za to stanje?	Učinkovit		Neučinkovit
Učinkovitost se definira kao ispoljavanje djelotvornog ishoda. Pitanje procjenjuje je li propisani lijek učinkovit za određenu indikaciju u populaciji pacijenata.				
3.	Je li doziranje ispravno?	Ispravno		Neispravno
Doza se definira kao ukupna količina lijeka primijenjena u periodu od 24 sata prema ispravnom intervalu doziranja.				
4.	Jesu li upute ispravne?	Ispravne		Neispravne
Upute se definiraju kao smjernice pacijentu za ispravnu primjenu lijeka. Pitanje procjenjuje put primjene, odnos prema hrani i tekućini, raspored i doba dana u koje se lijek primjenjuje.				
5.	Jesu li upute praktične?	Praktične		Nepraktične
Praktičnost uputa se definira kao mogućnost njihove primjene u praksi. Pitanje procjenjuje jesu li upute za primjenu praktične za pacijenta i uzima u obzir potencijal pacijentove adherencije bez žrtvovanja učinkovitosti kao i oblika formulacije.				
6.	Postoje li klinički značajne lijek-lijek interakcije?	Neznačajne		Značajne
Lijek-lijek interakcija se definira kao učinak primjene jednog lijeka na drugi lijek. Klinička značajnost označava štetnu interakciju.				
7.	Postoje li klinički značajne lijek-bolest interakcije?	Neznačajne		Značajne
Lijek-bolest interakcija se definira kao učinak koji lijek ima na postojeću bolest ili stanje. Klinička značajnost označava štetnu interakciju. Pitanje procjenjuje može li dotični lijek pogoršati pacijentovu bolest ili stanje.				
8.	Ima li nepotrebnog dupliciranja s drugim lijekovima?	Potrebno		Nepotrebno
Nepotrebno dupliciranje se definira kao neprimjereno ili rizično kopiranje lijeka, a postoji kada su istodobno propisana dva lijeka, ili više njih, iz iste kemijske ili farmakološke skupine.				
9.	Je li trajanje terapije prihvatljivo?	Prihvatljivo		Neprihvatljivo
Trajanje se definira kao duljina terapije. Pitanje procjenjuje je li duljina vremena tijekom kojeg je pacijent primao lijek prihvatljiva.				
10.	Je li taj lijek najjeftiniji izbor u usporedbi s drugim lijekovima iste učinkovitosti?	Najjeftiniji		Najskuplji
Ovo pitanje procjenjuje kakva je cijena lijeka u usporedbi s drugim lijekovima iste učinkovitosti i sigurnosti.				

Ako je lijek prema određenom MAI kriteriju procijenjen kao prikladan ili djelomično (ne)prikladan, dodijeljeno mu je nula bodova. Svakom od kriterija za koji se smatralo da je prema njemu lijek neprikladan, dodijeljeno je 1, 2 ili 3 boda – težina od 3 boda za indikaciju i učinkovitost, težina od 2 boda za dozu, ispravnost i praktičnost uputa te lijek-lijek interakcije, a težina od 1 boda za lijek-bolest interakcije, dupliciranje i trajanje terapije te trošak lijeka. To je, dakle, rezultiralo ukupnim zbrojem bodova od 0 do 18 za pojedini lijek, odnosno indeksom prikladnosti pojedinog lijeka, gdje 0 znači da je lijek prikladan, a 18 predstavlja maksimalnu neprikladnost (Tablica 3.2.). Zbroj MAI bodova svih lijekova u terapiji dao je konačan rezultat za pojedinog pacijenta, odnosno indeks prikladnosti cjelokupne terapije pacijenta, koji ovisi o broju lijekova u terapiji (West i sur., 2012; Hanlon i sur., 2004).

Tablica 3.2. Relativna težina neprikladnosti prema pojedinom MAI kriteriju (West i sur., 2012; Hanlon i sur., 1996; Samsa i sur., 1994)

	Pitanja/kriteriji	**Bodovi**
1.	Ima li indikacije za primjenu lijeka?	3
2.	Je li lijek učinkovit za to stanje?	3
3.	Je li doziranje ispravno?	2
4.	Jesu li upute ispravne?	2
5.	Jesu li upute praktične?	2
6.	Postoje li klinički značajne lijek-lijek interakcije?	2
7.	Postoje li klinički značajne lijek-bolest interakcije?	1
8.	Ima li nepotrebnog dupliciranja s drugim lijekovima?	1
9.	Je li trajanje terapije prihvatljivo?	1
10.	Je li taj lijek najjeftiniji izbor u usporedbi s drugim lijekovima iste učinkovitosti?	1
Maksimalan indeks neprikladnosti pojedinog lijeka		**18**

Učestalost potencijalno neprikladnih lijekova ispitana je s obzirom na demografske (spol, dob, indeks tjelesne mase) i kliničke (broj lijekova, broj dijagnoza, brzina glomerularne filtracije izračunata prema MDRD formuli[i], vrsta prijema, trajanje boravka u bolnici) karakteristike bolesnika kako bi se utvrdila njihova povezanost.

[i] GFR = 186 × (kreatinin u serumu$^{-1,154}$) × (dob$^{-0,203}$) × 1,212 (ako je Afroamerikanac) × 0,742 (za ženski spol)

3.3. Obrada podataka i statistička analiza

Prikupljeni podaci uneseni su u Microsoft Office Excel 2016 te su potom prebačeni u IBM SPSS (engl. *Statistical Package for the Social Sciences*) v20 u svrhu obrade i statističke analize podataka.

Demografske i kliničke karakteristike ispitanika opisane su metodama deskriptivne statistike. Za testiranje značajnosti razlika između dvije skupine korišten je t-test, a između tri i više skupina ANOVA (engl. *Analysis of Variance*). Statistički značajnom smatrana je p vrijednost manja od 5%, tj. manja od 0,05.

Rezultati t-testa izraženi su kao: t(df[ii]), p = Sig[iii]., MD[iv], 95% CI[v].
Rezultati ANOVA-e izraženi su kao: F(df1[vi], df2[vii]), p = Sig. (Pallant, 2007).

[ii] df = stupnjevi slobode (engl. *degrees of freedom*)
[iii] Sig. = razina značajnosti (engl. *significance level*)
[iv] MD = razlika srednjih vrijednosti (engl. *Mean Difference*)
[v] CI = interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*)
[vi] df1= brojnik stupnjeva slobode (engl. *numerator degrees of freedom*)
[vii] df2 = nazivnik stupnjeva slobode (engl. *denominator degrees of freedom*)

4. REZULTATI

4.1. Demografski i klinički podaci

Istraživanje je uključilo 62 pacijenta prosječne dobi 73,84 ± 5,55 godina (raspon 65-89), od čega 34 (54,8%) muškarca i 28 (45,2%) žena. Njihove demografske i kliničke karakteristike prikazane su u tablici 4.1. Prosječna dob muškaraca bila je 74,38 ± 5,90 godina, a prosječna dob žena 73,18 ± 5,11 godina, što statistički nije činilo značajnu razliku ($t(60) = 0,85$; $p = 0,400$).

Prosječan broj dijagnoza po ispitaniku iznosio je 5,94 ± 2,90 (raspon 2-14), a prosječan broj lijekova u terapiji pojedinog ispitanika je iznosio 7,15 ± 3,45 (raspon 1-17).

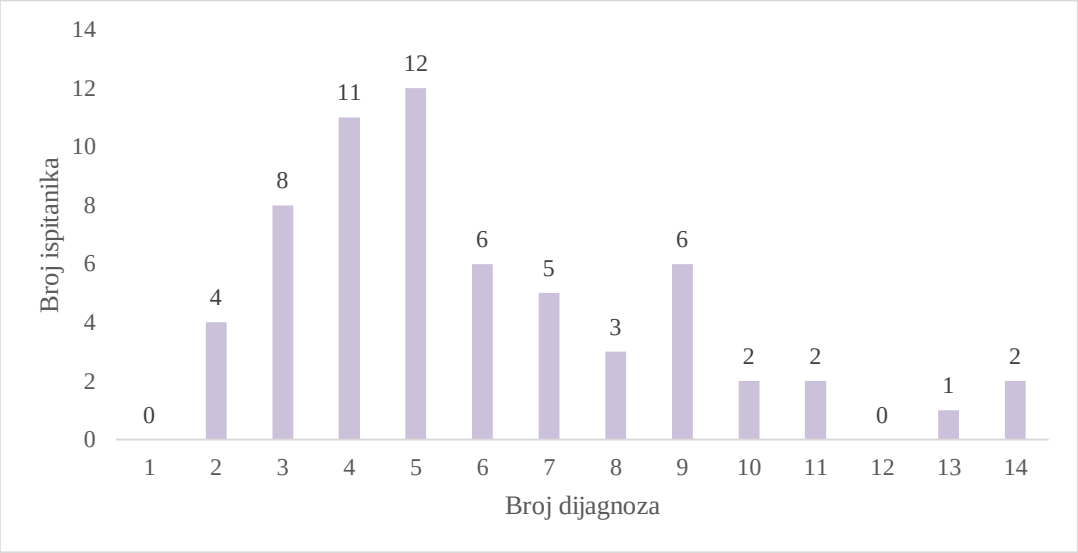
Tablica 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Demografski i klinički podaci		**n ± SD (min-max) ili n (%) (N=62)**
Dob [godine]		73,84 ± 5,55 (65-89)
Spol	Muškarci Žene	34 (54,8%) 28 (45,2%)
Visina [cm]		168,65 ± 8,69 (150-190)
Tjelesna masa [kg]		80,50 ± 17,22 (40-119)
Indeks tjelesne mase (ITM) [kg/cm^2]		28,18 ± 5,16 (15,24-42,22)
Stupanj obrazovanja[viii]	NSS SSS VŠS VSS	28 (45,2%) 27 (43,5%) 1 (1,6%) 6 (9,7%)
Kreatinin u serumu [µmol/L]		110,05 ± 110,01 (60-878)
Brzina glomerularne filtracije (GFR) [mL/min]		69,58 ± 23,41 (5,40-121,80)
Vrsta prijema	Hitni Elektivni	38 (61,3%) 24 (38,7%)
Trajanje boravka u bolnici [dani]		9,06 ± 4,84 (3-23)
Broj dijagnoza		N=368 5,94 ± 2,90 (2-14)
Broj lijekova		N=443 7,15 ± 3,45 (1-17)

[viii] NSS = niža stručna sprema; SSS = srednja stručna sprema; VŠS = viša stručna sprema; VSS = visoka stručna sprema

4.1.1. Dijagnoze ispitanika

Pacijenti su uz osnovnu dijagnozu zbog koje su bili hospitalizirani i prateće komorbiditete u prosjeku imali 5,94 ± 2,90 dijagnoza (raspon 2-14). Ukupan broj dijagnoza ispitivanog uzorka iznosio je 368. Na slici 4.1. prikazana je raspodjela ispitanika prema broju dijagnoza. Najviše ispitanika (n=12; 19,4%) imalo je 5 dijagnoza.



Slika 4.1. Raspodjela ispitanika prema broju dijagnoza

U tablici 4.2. 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 dijagnoza pripadalo je skupini K00-K93 koja obuhvaća bolesti probavnog sustava (n=115; 31,3%). Slijede skupina I00-I99 koja obuhvaća bolesti krvožilnog sustava (n=101; 27,4%), skupina E00-E90 koja obuhvaća endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti (n=38; 10,3%) i skupina C00-D48 koja obuhvaća neoplazme (n=33; 9,0%).

Unutar skupine K00-K93 koja obuhvaća bolesti probavnog sustava najčešće dijagnoze bile su iz podskupine K80-K87 koja obuhvaća poremećaje žuči, žučnjaka i gušterače (n=28; 7,6%). Slijede podskupina K20-K31 koja obuhvaća bolesti jednjaka, želudca i dvanaesnika (n=27; 7,3%), podskupina K90-K93 koja obuhvaća ostale bolesti probavnog sustava (n=21; 5,7%) i podskupina K55-K63 koja obuhvaća ostale bolesti crijeva (n=17; 4,6%). Raspodjela dijagnoza ispitanika po svim podskupinama skupine K00-K93 prikazana je u tablici 4.3.

Tablica 4.2. Raspodjela dijagnoza ispitanika prema MKB-10

MKB-10 skupina[ix]		**Broj dijagnoza n (%) (N=368)**	**Broj ispitanika n (%) (N=62)**
A00-B99	Određene infekcijske i parazitske bolesti	1 (0,3%)	1 (1,6%)
C00-D48	Neoplazme	33 (9,0%)	27 (43,5%)
D50-D89	Bolesti krvi i krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	9 (2,4%)	7 (11,3%)
E00-E90	Endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti	38 (10,3%)	26 (41,9%)
F00-F99	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	2 (0,5%)	2 (3,2%)
G00-G99	Bolesti živčanog sustava	3 (0,8%)	3 (4,8%)
H00-H59	Bolesti oka i adneksa	1 (0,3%)	1 (1,6%)
I00-I99	Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	101 (27,4%)	53 (85,5%)
J00-J99	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	6 (1,6%)	5 (8,1%)
K00-K93	Bolesti probavnog sustava	115 (31,3%)	53 (85,5%)
M00-M99	Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	5 (1,4%)	5 (8,1%)
N00-N99	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	16 (4,3%)	15 (24,2%)
R00-R99	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	6 (1,6%)	6 (9,7%)
S00-T98	Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	2 (0,5%)	2 (3,2%)
Z00-Z99	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt s zdravstvenim ustanovama	30 (8,2%)	20 (32,3%)

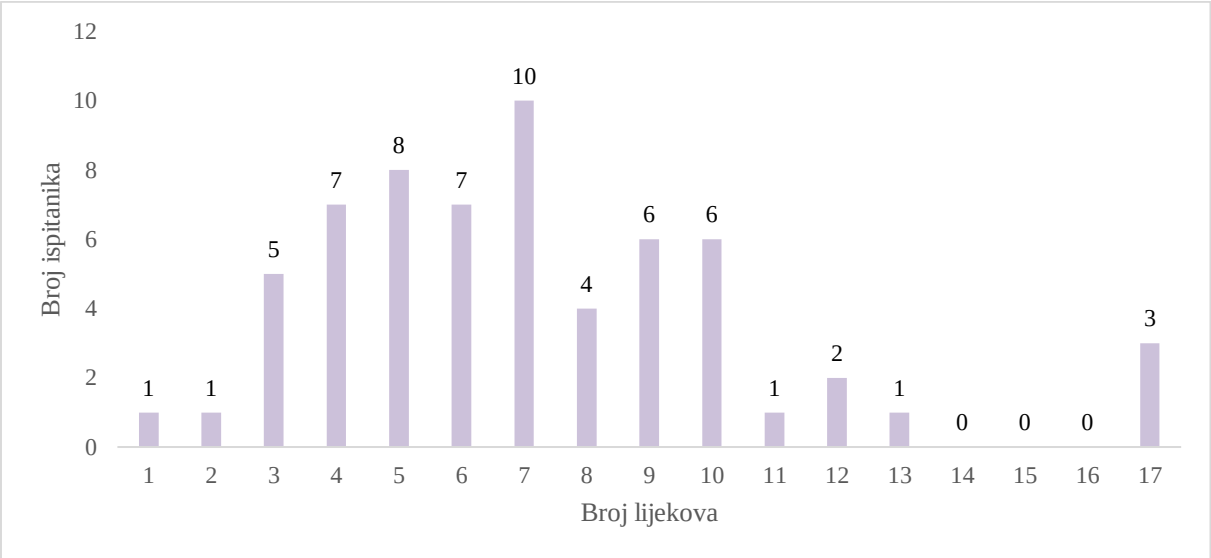
[ix] Skupine H60-H95 (Bolesti uha i mastoidnih procesa), L00-L99 (Bolesti kože i potkožnog tkiva), O00-O99 (Trudnoća i porođaj), P00-P96 (Određena stanja porođajnog perioda (5 mj. prije i 1 mj. poslije)), Q00-Q99 (Prirođene malformacije, deformacije i kromosomske abnormalnosti) i V01-Y98 (Vanjski uzroci pobola i smrtnosti) prema MKB-10 nisu bile zastupljene među dijagnozama ispitanika.

Tablica 4.3. Raspodjela dijagnoza ispitanika unutar skupine K00-K93 prema MKB-10

MKB-10 skupina		**Broj dijagnoza n (%) (N=368)**
K00-K14	Bolesti usne šupljine, žlijezda slinovnica i čeljusti	1 (0,3%)
K20-K31	Bolesti jednjaka, želudca i dvanaesnika	27 (7,3%)
K35-K38	Bolesti crvuljka	3 (0,8%)
K40-K46	Kila	4 (1,1%)
K50-K52	Neinfektivni enteritis i kolitis	3 (0,8%)
K55-K63	Ostale bolesti crijeva	17 (4,6%)
K65-K67	Bolesti potrbušnice	1 (0,3%)
K70-K77	Bolesti jetre	10 (2,7%)
K80-K87	Poremećaji žuči, žučnjaka i gušterače	28 (7,6%)
K90-K93	Ostale bolesti probavnog sustava	21 (5,7%)

4.1.2. Lijekovi ispitanika

Pacijenti su u terapiji tijekom hospitalizacije u prosjeku imali 7,15 ± 3,45 lijekova (raspon 1-17). Ukupan broj lijekova ispitivanog uzorka iznosio je 443. Na slici 4.2. prikazana je raspodjela ispitanika prema broju lijekova. Najviše ispitanika (n=10; 16,1%) imalo je 7 lijekova u terapiji.



Slika 4.2. Raspodjela ispitanika prema broju lijekova

U tablici 4.4. 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=156; 35,2%). Slijede skupina A koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (n=96; 21,7%), skupina N koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na živčani sustav (n=41; 9,3%) i skupina J koja obuhvaća lijekove za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima) (n=38; 8,6%).

Tablica 4.4. Raspodjela lijekova ispitanika prema ATK klasifikaciji

ATK skupina[x]		**Broj lijekova n (%) (N=443)**	**Broj ispitanika n (%) (N=62)**
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	96 (21,7%)	52 (83,9%)
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	38 (8,6%)	29 (46,8%)
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje (kardiovaskularni sustav)	156 (35,2%)	58 (93,5%)
G	Lijekovi s djelovanjem na urogenitalni sustav i spolni hormoni	20 (4,5%)	19 (30,6%)
H	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)	11 (2,5%)	10 (16,1%)
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)	38 (8,6%)	28 (45,2%)
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	4 (0,9%)	4 (6,5%)
M	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	12 (2,7%)	10 (16,1%)
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	41 (9,3%)	24 (38,7%)
R	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa (respiratorni sustav)	14 (3,2%)	6 (9,7%)
S	Lijekovi s djelovanjem na osjetila	2 (0,5%)	2 (3,2%)
V	Ostali lijekovi	11 (2,5%)	11 (17,7%)

[x] Skupine D (Lijekovi s djelovanjem na kožu i potkožno tkivo (dermatici)) i P (Lijekovi za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima i insektima) prema ATK klasifikaciji nisu bile zastupljene među lijekovima ispitanika.

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=40; 9,0%), od kojih je najpropisivaniji bio inhibitor protonske crpke pantoprazol (n=27). Slijede terapijska skupina A10 koja obuhvaća antidijabetike (n=24; 5,4%) i skupina A12 koja obuhvaća nadomjeske minerala (n=11; 2,5%). Raspodjela lijekova ispitanika po svim terapijskim skupinama anatomske skupine A, koja je ujedno i predmetom ovog istraživanja, prikazana je u tablici 4.5.

Tablica 4.5. Raspodjela lijekova ispitanika unutar skupine A prema ATK klasifikaciji

ATK skupina[xi]		**Broj lijekova n (%) (N=443)**
A01	Stomatološki lijekovi, lijekovi za liječenje bolesti usne šupljine	2 (0,5%)
A02	Lijekovi za poremećaje kiselosti – antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku (antiflatulansi)	40 (9,0%)
A03	Lijekovi za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje (spazmolitici i antikolinergici)	5 (1,1%)
A05	Lijekovi s djelovanjem na žuč i jetru	4 (0,9%)
A06	Laksativi	3 (0,7%)
A07	Lijekovi za suzbijanje proljeva (antidijaroici), lijekovi za liječenje upalnih stanja i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem u probavnom sustavu	4 (0,9%)
A10	Lijekovi za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici)	24 (5,4%)
A11	Nadomjesci vitamina	3 (0,7%)
A12	Nadomjesci minerala	11 (2,5%)

Unutar anatomske skupine C koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na kardiovaskularni sustav najzastupljenija je bila terapijska skupina C07 koja obuhvaća blokatore beta-adrenergičkih receptora (n=37; 8,4%) od kojih je najpropisivaniji bio bisoprolol (n=19). Slijede terapijska skupina C09 koja obuhvaća lijekove koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (n=35; 7,9%) i skupina C03 koja obuhvaća diuretike (n=28; 6,3%).

[xi] Terapijske skupine 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.

Raspodjela lijekova ispitanika po svim terapijskim skupinama anatomske skupine C prikazana je u tablici 4.6.

Tablica 4.6. Raspodjela lijekova ispitanika unutar skupine C prema ATK klasifikaciji

ATK skupina[xii]		**Broj lijekova n (%) (N=443)**
C01	Lijekovi s učinkom na srce	16 (3,6%)
C02	Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak (antihipertenzivi)	4 (0,9%)
C03	Diuretici	28 (6,3%)
C05	Lijekovi sa zaštitnim djelovanjem na krvožilje (vazoprotektivi)	2 (0,5%)
C07	Blokatori beta-adrenergičkih receptora	37 (8,4%)
C08	Blokatori kalcijevih kanala	20 (4,5%)
C09	Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	35 (7,9%)
C10	Lijekovi za liječenje poremećaja serumskih lipida (hipolipemici)	14 (3,2%)

Najpropisivaniji lijekovi i njihovi udjeli u terapiji ispitanika navedeni su u tablici 4.7. Na prvom mjestu vidljivo prednjači inhibitor protonske crpke pantoprazol (n=27; 6,1%). Slijede blokator beta-adrenergičkih receptora bisoprolol (n=19; 4,3%) te acetilsalicilna kiselina, prvenstveno kao antitrombotik (n=16; 3,6%), antibiotik cefuroksim (n=16; 3,6%) i diuretik furosemid (n=16; 3,6%).

Tablica 4.7. Najčešći lijekovi prema učestalosti propisivanja

Lijek(ovi)	**n (%)**
Pantoprazol	27 (6,1%)
Bisoprolol	19 (4,3%)
Acetilsalicilna kiselina, cefuroksim, furosemid	16 (3,6%)
Amlodipin, kalij-citrat, varfarin	11 (2,5%)
Atorvastatin, ramipril, tamsulozin, trospij	10 (2,3%)
Metformin	9 (2,0%)
Diazepam	8 (1,8%)

[xii] Terapijska skupina C04 (Periferni vazodilatatori) prema ATK klasifikaciji nije bila zastupljena među lijekovima ispitanika.

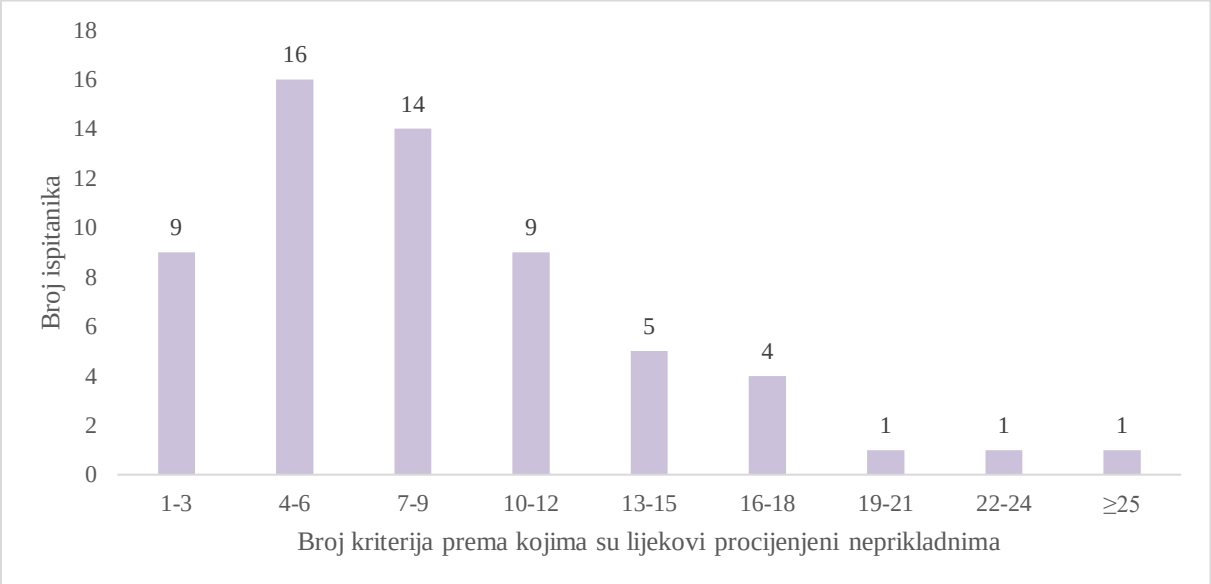
4.2. Potencijalno neprikladni lijekovi

U tablici 4.8. prikazan je udio prikladnih, djelomično (ne)prikladnih i neprikladnih lijekova te lijekova koje nije bilo moguće procijeniti zbog nedostatka podataka. Udio lijekova prikazan je s obzirom na ukupan broj procjena svih lijekova u terapiji ispitanika prema 10 kriterija Indeksa prikladnosti lijekova (MAI) (443 lijeka x 10 kriterija = 4430). Procjena prema kojima su lijekovi identificirani kao potencijalno neprikladni bilo je 11,9% (n=528).

Tablica 4.8. Udio pojedinih skupina prikladnosti lijekova s obzirom na ukupan broj procjena

Skupine prikladnosti procjena lijekova	**n (%)**
Prikladni	2718 (61,4%)
Djelomično (ne)prikladni	941 (21,2%)
Neprikladni	528 (11,9%)
Nije primjenjivo	243 (5,5%)

Prosječan broj PNL-ova u terapiji ispitanika iznosio je 5,07 ± 2,79. Na slici 4.3. prikazana je raspodjela ispitanika prema broju MAI kriterija prema kojima su lijekovi u njihovoj terapiji procijenjeni neprikladnima. Najviše ispitanika (n=16; 25,8%) koristilo je lijekove neprikladne prema 4-6 kriterija, a od toga je najveći broj ispitanika (n=7; 11,3%) koristio lijekove neprikladne prema 5 kriterija.



Slika 4.3. Raspodjela ispitanika prema broju MAI kriterija prema kojima su lijekovi procijenjeni neprikladnima

Od ukupnog broja ispitanika njih 96,8% (n=60) u terapiji je imalo barem jedan lijek koji je prema barem jednom od deset MAI kriterija bio potencijalno neprikladan. Od ukupnog broja lijekova u terapiji svih ispitanika njih 68,6% (n=304) bilo je potencijalno neprikladno barem prema jednom od deset MAI kriterija.

Tablica 4.9. prikazuje učestalost PNL-ova i pacijenata s PNL-ovima definiranih prema 10 MAI kriterija. Najviše je lijekova bilo potencijalno neprikladno prema kriterijima točnost uputa (n=110; 24,8%) i indikacija za primjenu lijeka (n=87; 19,6%), a najmanje ih je bilo potencijalno neprikladno prema učinkovitosti lijeka za stanje pacijenta (n=10; 2,3%) i nepotrebnom dupliciranju s drugim lijekovima (n=25; 5,6%).

Tablica 4.9. Učestalost potencijalno neprikladnih lijekova prema pojedinom MAI kriteriju

MAI kriterij	**Broj PNL n (%) (N=443)**	**Broj ispitanika s PNL n (%) (N=62)**
Indikacija	87 (19,6%)	46 (74,2%)
Učinkovitost	10 (2,3%)	9 (14,5%)
Ispravnost doze	36 (8,1%)	24 (38,7%)
Točnost uputa	110 (24,8%)	49 (79,0%)
Praktičnost uputa	52 (11,7%)	32 (51,6%)
Interakcije lijekova	66 (14,9%)	23 (37,1%)
Kontraindikacije	37 (8,4%)	25 (40,3%)
Duplikacija terapije	25 (5,6%)	13 (21,0%)
Trajanje terapije	44 (9,9%)	26 (41,9%)
Trošak	61 (13,8%)	39 (62,9%)

U tablici 4.10. navedeni su lijekovi najčešće procijenjeni potencijalno neprikladnima prema pojedinom MAI kriteriju. Najneprikladniji lijekovi u terapiji ispitanika prema učestalosti propisivanja bili su cefuroksim (n=25), varfarin (n=17) i tamsulozin (n=10).

Tablica 4.10. Najčešći potencijalno neprikladni lijekovi prema pojedinom MAI kriteriju prema učestalosti propisivanja

MAI kriterij	**Potencijalno neprikladni lijek(ovi) (n)**
Indikacija	Cefuroksim (9), acetilsalicilna kiselina (6), diazepam (6), pantoprazol (6), alopurinol (5)
Učinkovitost	NP[xiii]
Ispravnost doze	Bisoprolol (5), pantoprazol (4)
Točnost uputa	Cefuroksim (16), kalij-citrat (11), trospij (9), tramadol (5)
Praktičnost uputa	Varfarin (11), metformin (9), metformin + sitagliptin (3)
Interakcije lijekova	Tramadol (4), tramadol + paracetamol (3)
Kontraindikacije	Acetilsalicilna kiselina (6), varfarin (6)
Duplikacija terapije	Diazepam (3)
Trajanje terapije	Diazepam (4), tamsulozin (4)
Trošak	Tamsulozin (10), nebivolol (7), rabeprazol (5)

Tablica 4.11. prikazuje učestalost PNL-ova i pacijenata s PNL-ovima po ATK skupinama s posebnim naglaskom na anatomske skupine A i C te njihove pripadajuće terapijske skupine. Najviše je PNL-ova bilo iz anatomskih skupina A (lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari; n=72; 16,3%) i C (lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav; n=71; 16,0%). Slijede skupine N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav; n=38; 8,6%), J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija; n=33; 7,4%) i B (lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe; n=30; 6,8%).

Unutar anatomske skupine A, koja je ujedno i predmetom ovog istraživanja, koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari najviše je PNL-ova bilo u terapijskim skupinama A02 (lijekovi za poremećaje kiselosti – antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, antiflatulansi; n=24; 5,4%), A10 (antidijabetici; n=22; 5,0%) i A12 (nadomjesci minerala; n=11; 2,5%). Od toga su najzastupljeniji PNL-ovi bili inhibitor protonske crpke pantoprazol (n=14), nadomjestak minerala kalij-citrat (n=10) i bigvanid metformin (n=9). Pantoprazol je najčešće bio potencijalno neprikladan prema indikaciji za primjenu lijeka, kalij-citrat prema točnosti uputa, a metformin prema praktičnosti uputa.

[xiii] NP = nije primjenjivo (svaki od PNL-ova prema učinkovitosti zabilježen je samo jednom)

Unutar anatomske skupine C koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na kardiovaskularni sustav najviše je PNL-ova bilo u terapijskim skupinama C07 (blokatori beta-adrenergičkih receptora; n=17; 3,8%), C09 (lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; n=17; 3,8%) i C03 (diuretici; n=15; 3,4%). Od toga su najzastupljeniji PNL-ovi bili sulfonamidski diuretik furosemid (n=7) te blokatori beta-adrenergičkih receptora nebivolol (n=7) i bisoprolol (n=5). Furosemid je najčešće bio potencijalno neprikladan prema točnosti uputa, nebivolol prema trošku lijeka, a bisoprolol prema ispravnosti doze.

Tablica 4.11. Učestalost potencijalno neprikladnih lijekova po ATK skupinama

ATK skupina		**Broj PNL n (%) (N=443)**		**Broj ispitanika s PNL n (%) (N=62)**
A	**A01**	72 (16,3%)	2 (0,5%)	37 (59,7%)
	A02		24 (5,4%)	
	A03		4 (0,9%)	
	A05		3 (0,7%)	
	A06		2 (0,5%)	
	A07		4 (0,9%)	
	A10		22 (5,0%)	
	A12		11 (2,5%)	
B		30 (6,8%)		23 (37,1%)
C	**C01**	71 (16,0%)	11 (2,5%)	28 (45,2%)
	C02		1 (0,2%)	
	C03		15 (3,4%)	
	C05		1 (0,2%)	
	C07		17 (3,8%)	
	C08		4 (0,9%)	
	C09		17 (3,8%)	
	C10		5 (1,1%)	
G		20 (4,5%)		19 (30,6%)
H		6 (1,4%)		6 (9,7%)
J		33 (7,4%)		24 (38,7%)
L		3 (0,7%)		3 (4,8%)
M		11 (2,5%)		9 (14,5%)
N		38 (8,6%)		22 (35,5%)
R		11 (2,5%)		4 (6,5%)
S		2 (0,5%)		2 (3,2%)
V		7 (1,6%		7 (11,3%)

Prosječan indeks prikladnosti, tj. zbroj MAI bodova, pojedinog lijeka u terapiji ispitanika iznosio je 2,23 ± 2,25. U tablici 4.12. prikazane su prosječne vrijednosti indeksa prikladnosti lijekova pojedinih ATK skupina.

Tablica 4.12. Prosječan indeks prikladnosti lijekova pojedinih ATK skupina

ATK skupina	**Broj lijekova n (%) (N=443)**	**Indeks prikladnosti lijekova n ± SD**
A	96 (21,7%)	2,26 ± 1,97
B	38 (8,6%)	2,50 ± 1,80
C	156 (35,2%)	1,08 ± 1,52
G	20 (4,5%)	2,39 ± 1,38
H	11 (2,5%)	1,36 ± 1,57
J	38 (8,6%)	3,11 ± 2,17
L	4 (0,9%)	1,00 ± 0,82
M	12 (2,7%)	5,25 ± 3,08
N	41 (9,2%)	4,41 ± 2,63
R	14 (3,2%)	3,86 ± 2,98
S	2 (0,4%)	6,50 ± 0,71
V	11 (2,5%)	1,18 ± 1,17

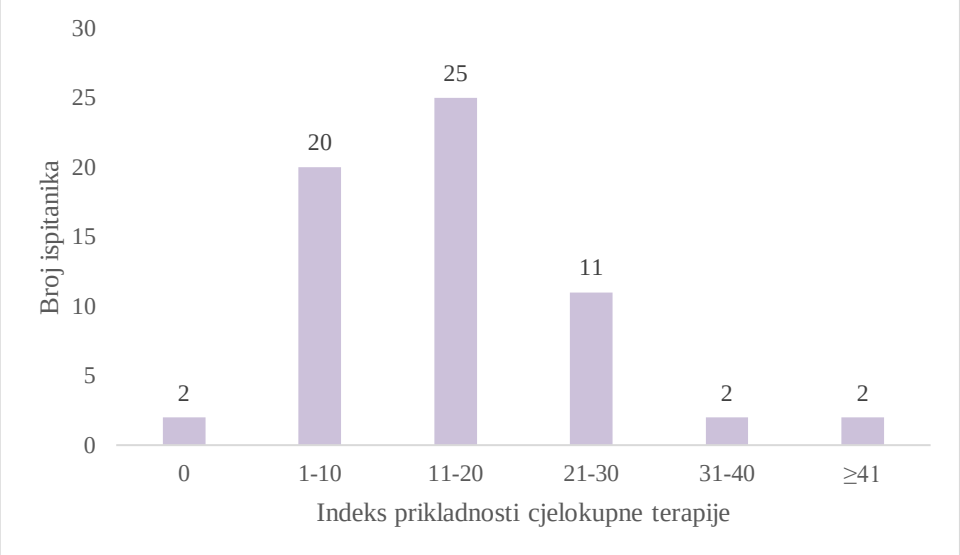
Najviše vrijednosti indeksa imale su skupina S koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na osjetila (6,50 ± 0,71) i skupina M koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na koštano-mišićni sustav (5,25 ± 3,08). Lijekovi zaslužni za najveću neprikladnost skupine S prema indeksu prikladnosti lijekova bili su oftalmološki blokatori beta-adrenergičkih receptora, betaksolol i timolol neprikladni prema 3, odnosno 4, MAI kriterija, dok su za veliku neprikladnost skupine M zaslužni bili NSAIL-ovi, ibandronatna kiselina i alopurinol. Najniže vrijednosti indeksa imale su skupina L koja obuhvaća lijekove za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatore (1,00 ± 0,82) i skupina C koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na kardiovaskularni sustav (1,08 ± 1,52). Nađena je statistički značajna razlika između indeksa prikladnosti različitih ATK skupina lijekova ($F(11,431) = 15,9$; $p < 0,001$).

PNL-ovi s najvišim vrijednostima indeksa prikladnosti lijeka navedeni su u tablici 4.13. Potencijalno najneprikladniji lijekovi bili su metformin i glibenklamid gdje je visoka vrijednost indeksa dobivena na temelju samo jednog slučaja, u bolesnika koji nije imao indikaciju za tu terapiju. Vrijednost indeksa iznosila je 12 od maksimalnih 18, a neprikladnost je bila ustanovljena prema 6 od 10 MAI kriterija. Slijede ipratropij i norfloksacin s vrijednošću indeksa 10 i neprikladnosti prema 5, odnosno 4, od 10 MAI kriterija.

Tablica 4.13. Potencijalno neprikladni lijekovi s najvišim indeksom prikladnosti lijeka

Potencijalno neprikladni lijekovi	**Indeks prikladnosti lijeka**
Metformin, glibenklamid	12
Ipratropij, norfloksacin	10
Ibandronatna kiselina, ibuprofen, lorazepam, oksazepam	9
Gliceriltrinitrat, mesalazin, tramadol	8
Bromazepam, deksketoprofen, diazepam, izosorbid mononitrat, loratadin, timolol, varfarin	7

Indeks prikladnosti cjelokupne terapije u ovom istraživanju mogao je biti u rasponu od 0 do 306 budući da je maksimalan broj lijekova u terapiji pojedinog pacijenta bio 17, a maksimalan indeks prikladnosti pojedinog lijeka iznosi 18. Na slici 4.4. prikazane su vrijednosti indeksa prikladnosti cjelokupne terapije ispitanika. Kod samo 2 (3,2%) ispitanika vrijednost indeksa iznosila je 0, dok je kod njih 15 (24,2%) bio veći od 20. Prosječan indeks prikladnosti, tj. zbroj MAI bodova, svih lijekova u terapiji pojedinog ispitanika iznosio je 15,90 ± 10,93.



Slika 4.4. Raspodjela vrijednosti indeksa prikladnosti cjelokupne terapije ispitanika

4.3. Povezanost potencijalno neprikladnih lijekova s demografskim i kliničkim čimbenicima

U tablici 4.14. prikazane su vrijednosti indeksa prikladnosti cjelokupne terapije za pojedine skupine ispitanika s obzirom na njihove demografske karakteristike (spol, dob, indeks tjelesne mase).

Tablica 4.14. Indeks prikladnosti cjelokupne terapije s obzirom na demografske čimbenike

Demografski čimbenici	**Broj ispitanika n (%)**	**Indeks prikladnosti cjelokupne terapije n ± SD**	**p-vrijednost**
Spol			
Muškarci	34 (54,8%)	14,50 ± 8,71	0,288
Žene	28 (45,2%)	17,61 ± 13,11	
Dob [godine]			
≤ 74	34 (54,8%)	13,56 ± 7,69	0,078
≥ 75	28 (45,2%)	18,75 ± 13,50	
ITM [kg/cm^2]			
≤ 25	17 (27,4%)	14,82 ± 11,01	0,860
26-30	21 (33,9%)	15,81 ± 11,18	
≥ 31	24 (38,7%)	16,75 ± 11,06	

Premda je, s obzirom na spol, veća učestalost PNL-ova primijećena u žena, ta razlika u odnosu na muškarce nije bila statistički značajna ($t(45) = -1,07$; $p = 0,288$).

Veća učestalost PNL-ova s obzirom na dob zabilježena je u dobnoj skupini ispitanika starijoj od 75 godina, no ta razlika u odnosu na mlađu dobnu skupinu nije bila statistički značajna ($t(41) = -1,81$; $p = 0,078$).

S obzirom na indeks tjelesne mase (ITM), zabilježen je porast učestalosti PNL-ova razmjerno porastu vrijednosti ITM-a, no statistička značajnost također nije nađena ($F(2,59) = 0,2$; $p = 0,860$).

U tablici 4.15. prikazane su vrijednosti indeksa prikladnosti cjelokupne terapije za pojedine skupine ispitanika s obzirom na njihove kliničke karakteristike (broj lijekova, broj dijagnoza, brzina glomerularne filtracije, vrsta prijema, trajanje boravka u bolnici).

Tablica 4.15. Indeks prikladnosti cjelokupne terapije s obzirom na kliničke čimbenike

Klinički čimbenici	**Broj ispitanika n (%)**	**Indeks prikladnosti cjelokupne terapije n ± SD**	**p-vrijednost**
Broj lijekova			
≤ 4	14 (22,6%)	6,43 ± 4,83	**< 0,001**
5-9	35 (56,5%)	15,66 ± 7,59	
≥ 10	13 (21,0%)	26,77 ± 13,65	
Broj dijagnoza			
≤ 4	23 (37,1%)	15,17 ± 9,27	0,067
5-9	32 (51,6%)	14,47 ± 9,49	
≥ 10	7 (11,3%)	24,86 ± 18,12	
GFR [mL/min]			
0-40,00	8 (12,9%)	18,25 ± 8,29	0,263
40,01-60,00	12 (19,4%)	20,00 ± 15,23	
≥ 60,01	41 (66,1%)	14,51 ± 9,76	
Vrsta prijema			
Hitni	38 (61,3%)	17,55 ± 12,43	0,098
Elektivni	24 (38,7%)	13,29 ± 7,53	
Trajanje boravka u bolnici [dani]			
≤ 8	33 (53,2%)	15,24 ± 9,90	0,881
9-16	22 (35,5%)	16,73 ± 13,49	
≥ 17	7 (11,3%)	16,43 ± 7,09	

Zabilježen je značajan porast učestalosti PNL-ova razmjerno porastu broja lijekova u terapiji. Skupina ispitanika s najvećim brojem lijekova (≥ 10) imala je najveću vrijednost prosječnog indeksa prikladnosti cjelokupne terapije (26,77 ± 13,65), odnosno najveći broj PNL-ova. Ta je razlika u odnosu na skupine s manjim brojem lijekova (≤ 4 i 5-9) bila statistički značajna ($F(2,59) = 18,3$; $p < 0,001$).

Veća učestalost PNL-ova zabilježena je u skupini ispitanika s ≥ 10 dijagnoza u odnosu na skupine s manjim brojem dijagnoza (≤ 4 i 5-9) od kojih skupina s ≤ 4 dijagnoza neočekivano ima nešto veći broj PNL-ova od skupine s 5-9 dijagnoza. Međutim, statistička značajnost nije nađena ($F(2,59) = 2,8$; $p = 0,067$).

Najveća učestalost PNL-ova, s obzirom na brzinu glomerularne filtracije (GFR), zabilježena je u skupini ispitanika s GFR 40,01-60,00 mL/min, a najmanja u skupini ispitanika s GFR ≥ 60,01 mL/min. Međutim, statistički nije bilo značajne razlike ($F(2,58) = 1,4$; $p = 0,263$).

Premda je veća učestalost PNL-ova s obzirom na vrstu prijema zabilježena za hitni prijem, ta razlika u odnosu na elektivni prijem nije bila statistički značajna ($t(60) = 1,68$; $p = 0,098$).

Ispitanici čiji je boravak u bolnici trajao 9-16 i ≥ 17 dana imaju neznatno veću učestalost PNL-ova u odnosu na one koji su u bolnici bili ≤ 8 dana, no statistička značajnost nije postojala ($F(2,59) = 0,1$; $p = 0,881$).

5. RASPRAVA

5.1. Potencijalno neprikladni lijekovi

Pomoću implicitnog Indeksa prikladnosti lijekova (MAI) identificirano je 68,6% lijekova u terapiji 96,8% ispitanika potencijalno neprikladnih barem prema jednom od deset MAI kriterija. Hanlon i suradnici također su na temelju MAI kriterija određivali učestalost i prediktore neprikladnog propisivanja u hospitaliziranih starijih bolesnika te utvrdili da je 78,3% lijekova i 91,9% bolesnika imalo jedan ili više MAI problema (Hanlon i sur., 2004). Na hitnom odjelu opće bolnice na Malti, ali u bolesnika od 19 do 95 godina prosječne starosti 68 ± 17 godina, West i suradnici pronašli su 55,1% lijekova neprikladnih prema jednom ili više MAI kriterija u 92,0% pacijenata (West i sur., 2012). U istom kliničkom okruženju, u starijih bolesnika s uznapredovalim kroničnim bolestima i potrebom palijativne skrbi, Sevilla-Sánchez i suradnici procijenili su da se pri prijemu u bolnicu 97,4% pacijenata prezentiralo s neprikladnošću barem nekog od MAI kriterija (Sevilla-Sánchez i sur., 2017). Hajjar i suradnici utvrđivali su udio nepotrebnih lijekova koristeći samo MAI kriterije vezane uz indikaciju, učinkovitost i duplikaciju te su ustanovili da je 44,0% starijih bolesnika pri otpustu iz bolnice imalo barem jedan nepotreban lijek u terapiji (Hajjar i sur., 2005). Obzirom na proučavana samo tri kriterija od njih deset, jasno je da je taj udio više nego upola manji od onih iz prethodno navedenih i ovog istraživanja. S druge strane, udio ambulantno liječenih starijih osoba s PNL-ovima kreće se od 92,1% (Chrischilles i sur., 2004) do 100% (Schmader i sur., 1994), a udio samih PNL-ova od 39,5% (Bregnhøj i sur., 2007) do 74,0% (Schmader i sur., 1994). Prema tome, rezultati ovog istraživanja, provedenog na osobama starije životne dobi s bolestima probavnog sustava ili neoplazmama koje zahvaćaju probavni sustav, podudaraju se s rezultatima prethodno spomenutih istraživanja koja su uglavnom uključivala širi raspon i veći broj bolesnika te pokazuju kako je učestalost PNL-ova u RH vrlo visoka.

Od ukupno 4430 procjena lijekova njih 11,9% procijenjeno je kao neprikladno, što je u skladu s drugim istraživanjima gdje ih je bilo od 7,9% (Hanlon i sur., 2004) do 14,0% (Schmader i sur., 1994). Prosječan broj PNL-ova u terapiji ispitanika iznosio je 5,07 ± 2,79, dakle pet PNL-ova po bolesniku.

Najveći problem neprikladnog propisivanja predstavljale su neispravne ili nepotpune upute za primjenu lijeka uočene kod 24,8% lijekova i 79,0% pacijenata. Lijekovi najčešće procijenjeni neprikladnima prema ovom MAI kriteriju bili su cefuroksim (n=16), kalij-citrat (n=11) i trospij (n=9) prvenstveno zbog odnosa prema hrani i tekućini.

Drugi razlozi uključuju mogući prestanak uzimanja lijeka uslijed poboljšanja što je česti slučaj kod primjene antibiotika te način pripreme i primjene određenih lijekova poput kalij-citrata čiju otopinu treba piti sporo, u gutljajima, tijekom 10 do 15 minuta (www.halmed.hr). Osim toga, za 11,7% lijekova upute nisu bile praktične. Tu se najčešće radilo o varfarinu (n=11) i metforminu (n=9). Naime, kod terapije varfarinom nužno je kontinuirano praćenje internacionalnog normaliziranog omjera (INR), postoje stroga pravila doziranja i potrebno je izbjegavati drastične promjene prehrambenih navika. Kod starijih bolesnika na metforminu neophodna je redovita procjena bubrežne funkcije i redovito provođenje uobičajenih laboratorijskih pretraga za praćenje šećerne bolesti (www.halmed.hr).

Istraživanje provedeno na Malti zabilježilo je slične postotke lijekova neprikladnih prema točnosti (26,0%) i praktičnosti (8,6%) uputa (West i sur., 2012), kao i istraživanje Lunda i suradnika (27,6% i 7,2%) (Lund i sur., 2010), dok je u istraživanju Schmadera i suradnika zabilježena nešto veća (32,4% i 20,3%) (Schmader i sur., 1994), a u istraživanju Bregnhøj i suradnika znatno manja (0,7% i 1,3%) (Bregnhøj i sur., 2007) učestalost istih. S obzirom da su PNL-ovi u ovom istraživanju procjenjivani prema medicinskoj dokumentaciji, te ne možemo sa sigurnošću tvrditi jesu li bolesnici dobili odgovarajuće upute o lijeku tijekom konzultacije sa zdravstvenim radnicima, moguće je da je stvarni udio PNL-ova prema kriterijima točnost i ispravnost uputa niži. Ipak, zbog starije životne dobi upitno je jesu li verbalne upute pravi i dostatan način upoznavanja ove osjetljive i visokorizične skupine bolesnika s ispravnom primjenom lijekova. Važne su i pisane upute, ne samo zbog mogućih smanjenih kognitivnih sposobnosti bolesnika nego i zbog mogućeg problema prijenosa kliničkih informacija prilikom transfera skrbi (npr. iz bolnice u primarnu zdravstvenu zaštitu). Dodatno, starije osobe se nakon otpusta iz bolnice često ne uspijevaju pridržavati nepraktičnih uputa kao što su različito i/ili točno određeno vrijeme uzimanja lijekova na što je potrebno obratiti pažnju posebno kod lijekova kod kojih je fleksibilniji raspored zadovoljavajući.

Udio lijekova bez klinički opravdane indikacije za primjenu, njih 19,6% u terapiji 74,2% bolesnika, predstavlja drugi najznačajniji problem neprikladnog propisivanja, posebice s obzirom na činjenicu da su potencijalno mogli biti ukinuti kako bi se izbjegli neželjeni učinci i nepotrebni troškovi. Druga istraživanja, izuzev australskog gdje je to bio najveći problem kod 22,0% lijekova (Castelino i sur., 2010), pretežno su pokazala manju učestalost neprikladnosti prema indikaciji, kod 3,3% lijekova (Chrischilles i sur., 2004) do 12,3% lijekova (Bregnhøj i sur., 2007).

Cefuroksim (n=9), acetilsalicilna kiselina (n=6), diazepam (n=6) i pantoprazol (n=6) su najčešće bili procijenjeni neprikladnima prema ovom MAI kriteriju. Antibiotici se često neopravdano koriste, osobito u profilaksi, što je jedan od ključnih razloga antimikrobne rezistencije. U bolničkom okruženju mogući razlog tome može biti povećana sklonost razvoju bolničkih infekcija, posebice u nestabilnih starijih bolesnika s brojnim komorbiditetima (Sada, 2017). Međutim, tako velik broj neprikladnosti cefuroksima također može upućivati na ograničenje istraživanja, odnosno na potencijalnu nedostupnost podataka zbog koje nije bilo moguće dobro procijeniti je li lijek zaista indiciran ili nije. Uz to, udio ukupno propisanih antibiotika u ovom istraživanju iznosio je 8,6% što je znatno manje od raspona (20-26,8%) preporučenog od strane Svjetske zdravstvene ogranizacije (Sada, 2017).

U dugotrajnoj terapiji kronične anksioznosti i primarne nesanice starijih osoba prečesto se daju benzodiazepini, što dovodi do tolerancije te, najprije, psihičke, a zatim, i fizičke ovisnosti o tim lijekovima. Njihova primjena dodatno je ograničena neželjenim učincima, koji su u starijih jače izraženi zbog povećane osjetljivosti, poput povećanog rizika od padova koji dvostruko povećavaju rizik od prijeloma kuka, kognitivnog oštećenja i povezanog rizika od demencije, simptoma depresije i paradoksalnih učinaka. Dodatno, u starijih se osoba dugodjelujući benzodiazepini (npr. diazepam, flurazepam) akumuliraju te se njihov klirens smanjuje. Ako su doista indicirani, starijima se trebaju propisivati srednjedjelujući (npr. oksazepam, lorazepam, alprazolam, bromazepam, nitrazepam) i kratkodjelujući (npr. medazepam, midazolam) benzodiazepini (Johnson i sur., 2016; Macolić Šarinić, 2002).

Brojna istraživanja i najnoviji dokazi pokazuju da se inhibitori protonske crpke često pretjerano propisuju. Mnogi bolesnici redovito ih koriste bez dobro definiranih razloga ili u stanjima gdje se oni nisu pokazali korisnima. Takve neodobrene ili neprikladne indikacije uključuju nespecifične abdominalne simptome bez povezanosti s poremećajem kiselosti, istodobno propisivanje "za svaki slučaj" s acetilsalicilnom kiselinom, NSAIL-ovima i kortikosteroidima u asimptomatskih bolesnika, a najčešće za problem koji je prije postojao, ali je riješen (npr. eradikacija *Helicobacter pylori*) (Batuwitage i sur., 2007). Dugotrajna primjena inhibitora protonske crpke povezana je s brojnim neželjenim učincima uključujući povećani rizik od osteoporoze i povezanih prijeloma, infekcije i dijareje uzrokovane s *Clostridium difficile*, gastroenteritisa uzrokovanog s *Campylobacter jejuni*, vanbolničke pneumonije, deficijencijom vitamina B12, bolešću burega i demencijom, što su dokazala brojna kohortna i istraživanja parova te meta-analize (Maes i sur., 2017).

Za liječenje ili sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti postoji opći konsenzus da apsolutne prednosti daleko nadilaze potencijalne rizike acetilsalicilne kiseline u antiagregracijskoj dozi. Međutim, kako se radi o bezreceptnom lijeku koji je, uz to, u zemljama u razvoju relativno jeftin, starije osobe često ga koriste na svoju ruku u primarnoj prevenciji gdje je opravdanost indikacije upitna zbog nedostatka dokaza. Stariji bolesnici obično uzimaju više lijekova zbog brojnih komorbiditeta, što može povećati učestalost štetnih interakcija i nuspojava lijekova. U kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom prvenstveno se radi o povećanju rizika od krvarenja kojem su posebno skloni gastrointestinalni bolesnici (Sehgal i sur., 2017). Sva ta razmatranja podupiru potrebu za individualnom kliničkom procjenom i praćenjem smjernica temeljenih na dokazima u propisivanju ovih i svih drugih lijekova osobama starije životne dobi, kao i periodičkim evaluacijama potrebe za njihovom daljnjom primjenom.

Dok su se u ovom istraživanju interakcije lijekova smjestile na visokom trećem mjestu sa 14,9% PNL-ova kod 37,1% ispitanika, u drugim istraživanjima one predstavljaju najmanji ili jedan od najmanjih problema s udjelom ispitanika s PNL-ovima između 0% (Schmader i sur., 1994) i 22,4% (West i sur., 2012). Jedino je u istraživanju provedenom na vrlo starim, palijativnim bolesnicima prosječne dobi 87 ± 5 godina taj udio bio nešto veći i sličniji našem te je iznosio 35,3% (Sevilla-Sánchez i sur., 2017). Razlog većoj učestalosti PNL-ova s obzirom na interakcije lijekova, kao i prije spomenutoj većoj učestalosti prema indikaciji, može biti postojanje više propisivača, odnosno uključivanje više različitih specijalista u liječenje bolesnika te neusklađenost njihovih preporuka i problem transfera skrbi između primarne i sekundarne zdravstvene zaštite. S druge strane, trošak lijeka se u brojnim istraživanjima pokazao kao najveći ili jedan od najvećih problema povezanih s PNL-ovima s udjelom do 29,7% u 91,8% ispitanika (Schmader i sur., 1994). U ovom istraživanju 13,8% lijekova kod 62,9% ispitanika nije bilo najjeftiniji izbor u usporedbi s drugim lijekovima iste učinkovitosti i sigurnosti, što potencijalno ukazuje na to da se u RH ipak pretežno propisuju jeftiniji lijekovi, čak i u slučajevima gdje je lijek procijenjen neprikladnim prema trošku jer je propisivanje skupljeg lijeka bilo opravdano. Primjerice, nebivolol (n=7) je skuplji od ostalih β-blokatora, no njegovo je propisivanje u određenim slučajevima opravdano, posebice u bolesnika s dijabetesom tipa 2, perifernom vaskularnom bolesti te blagom do umjereno teškom astmom ili KOPB-om, zbog njegovih boljih svojstava – selektivnosti prema β1-adrenergičkim receptorima i vazodilatacijskog djelovanja (Münzel i Gori, 2009).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je prosječan indeks prikladnosti pojedinog lijeka u terapiji ispitanika iznosio 2,23 ± 2,25 (od maksimalnih 18), a prosječan indeks prikladnosti svih lijekova u terapiji pojedinog ispitanika iznosio je 15,90 ± 10,93 (od maksimalnih 306). Dobiveni se rezultati najviše podudaraju s istraživanjem Schmadera i suradnika provedenog na ambulantnim bolesnicima (2,2 ± 2,1 po lijeku, odnosno 17,6 ± 8,7 po pacijentu) (Schmader i sur., 1994). Međutim, druga su istraživanja pretežno zabilježila nešto niže vrijednosti indeksa, manje od 2 (West i sur., 2012; Bregnhøj i sur., 2007; Chrischilles i sur., 2004; Hanlon i sur., 2004). Premda bi to potencijalno moglo ukazati na nešto veću učestalost PNL-ova, takvi rezultati također mogu biti posljedica razlika u karakteristikama i veličini ispitivanog uzorka, ali i razlika u procjeni pojedinih MAI kriterija zbog različite edukacije za njihovo korištenje i različitog definiranja dobre propisivačke prakse. Također, navedena istraživanja provedena su pretežno u Americi gdje su klinički farmaceuti u velikoj mjeri uključeni u skrb bolesnika, kako u primarnoj tako i u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti, što bi isto moglo utjecati na njihovu nižu stopu PNL-ova.

Prema učestalosti propisivanja, najčešća skupina lijekova s problemima prikladnosti je ATK skupina A (16,3%) koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, što je očekivano s obzirom na uključujući kriterij istraživanja. Slijede skupina C (16,0%) koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na kardiovaskularni sustav, skupina N (8,6%) koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na živčani sustav i skupina J (7,4%) koja obuhvaća lijekove za liječenje sustavnih infekcija. Takvi su rezultati očekivani s obzirom da su te skupine lijekova ujedno i najpropisivanije. Skupina A uključivala je najviše PNL-ova i u istraživanju Hanlona i suradnika (Hanlon i sur., 2004) te najviše nepotrebnih lijekova u istraživanju Hajjara i suradnika (Hajjar i sur., 2005). Skupine C i N u tim su istraživanjima, kao i u istraživanju Bregnhøj i suradnika, koji su kao visoko učestale utvrdili i ATK skupine R i M s djelovanjem na respiratorni i koštano-mišićni sustav (Bregnhøj i sur., 2007), također bile među prve tri s najviše PNL-ova.

Najzastupljeniji PNL-ovi skupine A bili su pantoprazol (n=14), kalij-citrat (n=10) i metformin (n=9), a najzastupljeniji PNL-ovi skupine C bili su furosemid (n=7), nebivolol (n=7) i bisoprolol (n=5). West i suradnici također su uočili neprikladnost bigvanida, i to kod svih ispitanika kojima su bili propisani, ali zbog odsustva uputa za primjenu. Osim njih, kao terapijske skupine najčešće uključene u neprikladno propisivanje izdvojili su antiaritmike, antitrombotike, antibiotike i steroide (West i sur., 2012).

Prema indeksu prikladnosti lijekova, najneprikladnijom se pokazala ATK skupina S koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na osjetila (6,50 ± 0,71) sa samo dva PNL-a, betaksololom i timololom, a nakon nje skupina M koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na koštano-mišićni sustav (5,25 ± 3,08). Bez obzira na veliku brojnost PNL-ova, skupina C smjestila se na zadnjem mjestu (1,08 ± 1,52) prema važnosti tih neprikladnosti. Sličan je slučaj i sa skupinom A, no njena je vrijednost indeksa ipak nešto viša (2,26 ± 1,97). Dobiveni rezultati u skladu su s rezultatima istraživanja Schmadera i suradnika gdje je indeks prikladnosti za skupinu C iznosio 1,8 ± 1,4, a za skupinu A je iznosio 3,1 ± 2,5. Međutim, oni su kao najneprikladniju odredili skupinu različitih lijekova (Schmader i sur., 1994).

Kao potencijalno najneprikladniji lijekovi identificirani su metformin i glibenklamid s vrijednošću indeksa 12, neprikladni prema 6 od 10 MAI kriterija. Slijede ipratropij, norfloksacin, ibandronatna kiselina, ibuprofen, lorazepam i oksazepam, svi s vrijednošću indeksa 9 i više. Bregnhøj i suradnici su, kao lijekove s vrijednošću indeksa 5 i više među ambulantnim bolesnicima u Danskoj, identificirali kinin, rofekoksib, prednizolon, budezonid, teofilin i ibuprofen (Bregnhøj i sur., 2007). Poklapanje s ovim istraživanjem postoji jedino za ibuprofen, što nije čudno s obzirom na različitu nacionalnu politiku lijekova koja je razlogom nepodudarnosti i najčešćih terapijskih skupina PNL-ova.

Treba spomenuti da su u drugom istraživanju na istom uzorku pacijenta PNL-ovi identificirani pomoću eksplicitnog Sveobuhvatnog protokola. Jurec je utvrdila da je svega 36,7% ispitanika koristilo barem jedan PNL, a ukupno je bilo 7,7% PNL-ova (Jurec, 2016), što je značajno manje spram 68,6% PNL-ova u 96,8% ispitanika utvrđenih ovih istraživanjem. Time je potvrđena veća osjetljivost i specifičnost implicitnih MAI kriterija. Kao najpropisivaniji PNL Jurec je identificirala dugodjelujući benzodiazepin diazepam (n=7) (Jurec, 2016), dok je u ovom istraživanju kao takav otkriven antibiotik cefuroksim (n=25), i to u znatno većem broju. Naime, benzodiazepini su zastupljeni u gotovo svim eksplicitnim popisima lijekova koje treba izbjegavati kod starijih osoba jer se najčešće neopravdano koriste u toj dobnoj skupini. S obzirom da je Sveobuhvatni protokol, osim na lijekove s nepovoljnim omjerom korist/rizik koje treba izbjegavati bez obzira na osnovnu bolest/stanje, lijekove s upitnom djelotvornosti i lijekove koje treba izbjegavati kod određene bolesti/stanja, usmjeren i na potencijalno ozbiljne interakcije između lijekova, udjeli ispitanika s interakcijama lijekova vrlo su slični – 35% u prethodno navedenom (Jurec, 2016) i, nešto više, 37,1% u ovom istraživanju.

5.2. Povezanost potencijalno neprikladnih lijekova s demografskim i kliničkim čimbenicima

Od svih demografskih i kliničkih čimbenika za koje se pretpostavilo da bi mogli biti povezani s većom učestalosti PNL-ova određenih prema MAI kriterijima, statistička značajnost ($p < 0,05$) nađena je samo za broj lijekova u terapiji ispitanika, odnosno politerapiju ($F(2,59) = 18,3$; $p < 0,001$). To je otkriće dosljedno jer su ga prethodno dokazala i druga istraživanja. U hospitaliziranih starijih bolesnika, Hanlon i suradnici to su utvrdili i za receptne i za bezreceptne lijekove (Hanlon i sur., 2004). Istraživanje provedeno u hospitaliziranih, vrlo starih, palijativnih bolesnika identificiralo je više farmakoloških karakteristika (primjenu većeg broja lijekova, pretjeranu politerapiju i veću kompleksnost terapijskih shema) kao rizične čimbenike za postojanje PNL-ova (Sevilla-Sánchez i sur., 2017). Hajjar i suradnici uočili su povezanost devet ili više lijekova u terapiji te postojanje više propisivača s većim rizikom nepotrebne primjene lijekova pri otpustu iz bolnice (Hajjar i sur., 2005).

Od ostalih ispitivanih čimbenika statistički značajnoj razlici najbliži je bio broj dijagnoza ($p = 0,067$) pošto su ispitanici s 10 ili više dijagnoza imali značajno veći indeks prikladnosti cjelokupne terapije u odnosu na skupine s 5-9 te 4 i manje dijagnoza. Takvi su rezultati u skladu s literaturom koja navodi pacijente s multimorbiditetom kao najranjivije među kroničnim bolesnicima (Galván Banqueri i sur., 2014). Međutim, standardna devijacija indeksa velikog je raspona ($24,86 \pm 18,12$), što ide u prilog statističkoj neznačajnosti ovog rezultata. Sličan je slučaj i s dobi. Vidljivo je da su ispitanici u dobi od 75 ili više godina imali veće vrijednosti indeksa, odnosno veću učestalost PNL-ova, no statistički nije bilo značajne razlike. Mogući razlog takvih rezultata je premali uzorak pacijenata uključenih u istraživanje.

Hanlon i suradnici također nisu našli statistički značajnu povezanost bilo kakvih sociodemografskih karakteristika s PNL-ovima, no, osim s brojem lijekova, utvrdili su povezanost dvije karakteristike zdravstvenog statusa, multimorbiditeta i samoprocjene zdravlja, s većim vrijednostima indeksa prikladnosti lijekova (Hanlon i sur., 2004). Kao rizične faktore za veću učestalost PNL-ova, Sevilla-Sánchez i suradnici identificirali su i određene bolesti i stanja – nesanicu, anksiozno-depresivni poremećaj, padove i bol (Sevilla-Sánchez i sur., 2017).

Galván Banqueri i suradnici procjenjivali su povezanost različitih čimbenika s brojem PNL-ova utvrđenih prema modificiranim MAI i STOPP/START kriterijima. Rezultati multivarijabilne analize pokazali su da broj lijekova i broj dijagnoza mogu odrediti prikladnost, tako da veći broj lijekova ili dijagnoza povećava neprikladnost propisane terapije. Statistička značajnost nađena je i za Charlsonov indeks komorbiditeta, ženski spol, kronično zatajenje srca i kronično zatajenje bubrega (Galván Banqueri i sur., 2014). Lutz i suradnici ispitivali su vezu između učestalosti PNL-ova određenih temeljem Beersovih kriterija, prema reviziji iz 2012. godine, s različitim socioekonomskim, demografskim i kliničkim čimbenicima te utvrdili povezanost ženskog spola, poodmakle starije dobi, bijele rase, niske razine obrazovanja, politerapije, samoliječenja i multimorbiditeta s većom primjenom PNL-ova (Lutz i sur., 2017).

5.3. Ograničenja istraživanja

Postoje određena ograničenja samog istraživanja koja treba spomenuti.

Prvo, ovo je istraživanje provedeno na malom uzorku hospitaliziranih pacijenata s bolestima probavnog sustava ili neoplazmama koje zahvaćaju probavni sustav. Premda se rezultati većim dijelom podudaraju s rezultatima drugih istraživanja koja su uključila veći uzorak i pacijente šireg spektra zdravstvenog profila, potreban je oprez kod bilo kakvih generalizacija.

Drugo, u nekim slučajevima prikupljeni podaci bili su nepotpuni. Najčešće su nedostajali 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 (ne)prikladnima ili je odabrana dodatna opcija "nije primjenjivo", 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. S druge strane, akutno indicirani lijekovi poput antibiotika bez vidljivo opravdane kliničke indikacije procijenjeni su neprikladnima, što je moglo biti precjenjivanje stvarnog problema PNL-ova ukoliko su klinički podaci bili manjkavi ili nejasni.

Treće, povezanost PNL-ova nije ispitana za sve kliničke i demografske čimbenike koji su potencijalno mogli utjecati na njihovu učestalost, a koje su prethodno dokazala druga istraživanja, dok statistička značajnost za neke od ispitivanih čimbenika vjerojatno nije nađena zbog premalog ispitivanog uzorka.

U konačnici, ovo istraživanje nije povezalo vrijednosti indeksa prikladnosti lijekova s kliničkim ishodima, tako da klinički značaj identificiranih PNL-ova nije utvrđen.

Dodatno, kao što je već objašnjeno u uvodnom dijelu, postoje ograničenja u korištenju samih MAI kriterija poput neprocjenjivanja nedostatnog propisivanja lijekova te cijelog spektra neželjenih učinaka lijekova i adherencije bolesnika.

Koliko je poznato, ovo istraživanje je prvo istraživanje u RH koje je potencijalno neprikladne lijekove i njihovu učestalost u terapiji osoba starije životne dobi utvrdilo korištenjem implicitnog Indeksa prikladnosti lijekova, odnosno MAI kriterija. Prethodna istraživanja koja su se bavila ovom problematikom koristila su eksplicitne kriterije, uglavnom Beersove kriterije, STOPP kriterije i sveobuhvatni protokol hrvatskih autorica (Mimica Matanović i Vlahović-Palčevski, 2012) zbog čega izravna usporedba rezultata nije moguća. Ovo istraživanje utvrdilo je vrlo visoku učestalost PNL-ova u RH, no potrebna su dodatna istraživanja kako bi se dobiveni rezultati, definirani MAI kriterijima, potvrdili i u drugim kliničkim uvjetima, kod drugih specifičnih skupina starijih bolesnika te, ponajprije, na većem uzorku pacijenata.

6. ZAKLJUČCI

U okviru ovog diplomskog rada utvrđeni su potencijalno neprikladni lijekovi i učestalost njihova propisivanja u osoba starije životne dobi, s bolestima probavnog sustava ili neoplazmama koje zahvaćaju probavni sustav, korištenjem implicitnog Indeksa prikladnosti lijekova (engl. *Medication Appropriateness Index,* MAI) te povezanost istih s demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika. Na temelju dobivenih rezultata istraživanja može se zaključiti sljedeće:

- Učestalost PNL-ova bila je vrlo visoka s obzirom da je 68,6% lijekova u terapiji 96,8% ispitanika procijenjeno potencijalno neprikladnima prema barem jednom od deset MAI kriterija, a svaki pacijent je u terapiji prosječno imao pet PNL-ova.

- Najveći problem neprikladnog propisivanja predstavljale su neispravne ili nepotpune upute za primjenu lijeka uočene kod 24,8% lijekova i 79,0% bolesnika. Slijede klinički neopravdane indikacije za primjenu lijeka te lijek-lijek interakcije.

- Prosječan indeks prikladnosti po lijeku iznosio je 2,23 ± 2,25, a prosječan indeks prikladnosti po pacijentu je iznosio 15,90 ± 10,93.

- Prema učestalosti propisivanja, najčešći PNL-ovi uključivali su lijekove s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (16,3%). Slijede lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav i živčani sustav. Prema vrijednostima indeksa prikladnosti lijekova, najčešći PNL-ovi bili su lijekovi s djelovanjem na osjetila (6,50 ± 0,71) i na koštano-mišićni sustav (5,25 ± 3,08).

- Najpropisivaniji potencijalno neprikladni lijek bio je antibiotik cefuroksim (n=25).

- Politerapija je bila povezana sa statistički značajno većom učestalosti potencijalno neprikladnih lijekova u terapiji ispitanika.

- Pomoću implicitnih MAI kriterija moguće je utvrditi značajno veći broj potencijalno neprikladnih lijekova nego korištenjem eksplicitnog Sveobuhvatnog protokola.

7. LITERATURA

Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J*, 2007, 83(975), 66-68.

Brahma DK, Wahlang JB, Marak MD, Ch Sangma M. Adverse drug reactions in the elderly. *J Pharmacol Pharmacother*, 2013, 4(2), 91-94.

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

Bulloch MN, Olin JL. Instruments for evaluating medication use and prescribing in older adults. *J Am Pharm Assoc*, 2014, 54(5), 530-537.

Castelino RL, Bajorek BV, Chen TF. Retrospective Evaluation of Home Medicines Review by Pharmacists in Older Australian Patients Using the Medication Appropriateness Index. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(12), 1922-1929.

Chang CB, Chan DC. Comparison of Published Explicit Criteria for Potentially Inappropriate Medications in Older Adults. *Drugs Aging*, 2010, 27(12), 947-957.

Chrischilles EA, Carter BL, Lund BC, Rubenstein LM, Chen-Hardee SS, Voelker MD, Park TR, Kuehl AK. Evaluation of the Iowa Medicaid Pharmaceutical Case Management Program. *J Am Pharm Assoc*, 2004, 44(3), 337-349.

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

Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003, 48(2), 133-143.

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(8), 1521-1530.

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 17.3.2018.

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 17.3.2018.

Duraković Z. Hipersaturacija i otrovanje lijekovima u starijoj dobi. *Medicus*, 2005, 14(2), 261-272.

El Desoky ES. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly. *Am J Ther*, 2007, 14(5), 488-498.

Elliott RA, Stehlik P. Identifying Inappropriate Prescribing for Older People. *J Pharm Pract Res*, 2013, 43(4), 312-319.

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(11), 1348-1358.

Francetić I i suradnici. Farmakoterapijski priručnik, 7. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2015.

Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*, 2007, 32(2), 113-121.

Galván Banqueri M, Alfaro Lara ER, Rincón Gómez M, Rivas Covas PC, Vega Coca MD, Nieto Martín MD. Factors related with the appropriateness of pharmacological treatment in polypathological patients. *Farm Hosp*, 2014, 38(5), 405-410.

Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Medicina Fluminensis*, 2011, 47(1), 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(9), 1107-1116.

Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in Elderly Patients. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007, 5(4), 345-351.

Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, Lindblad CI, Pieper CF, Ruby CM, Branch LC, Schmader KE. Unnecessary Drug Use in Frail Older People at Hospital Discharge. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(9), 1518-1523.

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(1), 9-14.

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

Hanlon JT, Schmader KE. Drug-Drug Interactions in Older Adults: Which Ones Matter? *Am J Geriatr Pharmacother*, 2005, 3(2), 61-63.

Hanlon JT, Schmader KE. The Medication Appropriateness Index at 20: Where it Started, Where it has been and Where it May be Going. *Drugs Aging*, 2013, 30(11), 893-904.

Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, Cowper PA, Landsman PB, Cohen HJ, Feussner JR. A Randomized, Controlled Trial of a Clinical Pharmacist Intervention to Improve Inappropriate Prescribing in Elderly Outpatients With Polypharmacy. *Am J Med*, 1996, 100(4), 428-437.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Baza lijekova, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/, pristupljeno 27.4.2017.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ). Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu, 2017., https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/04/Ljetopis_2016_IX.pdf, pristupljeno 18.4.2018.

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO). Objavljene liste lijekova, 2016., http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/, pristupljeno 27.4.2017.

Johnson CF, Frei C, Downes N, McTaggart SA, Akram G. Benzodiazepine and z-hypnotic prescribing for older people in primary care: a cross-sectional population-based study. *Br J Gen Pract*, 2016, 66(647), 410-415.

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

Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *JAMA*, 2003, 289(13), 1652-1658.

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

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

Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR, Sloane RJ, Pieper CF, Hajjar ER, Ruby CM, Schmader KE. Clinically Important Drug-Disease Interactions and Their Prevalence in Older Adults. *Clin Ther*, 2006, 28(8), 1133-1143.

Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Inappropriate Prescribing Predicts Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(6), 957-963.

Lutz BH, Avena Miranda VIA, Bertoldi AD. Potentially inappropriate medications among older adults in Pelotas, Southern Brazil. *Rev Saude Publica*, 2017, 51, 52.

Macolić Šarinić V. Primjena lijekova u starijoj dobi. *Medicus*, 2002, 11(1), 93-99.

Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*, 2017, 8(9), 273-297.

Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 57(1), 6-14.

Mimica Matanović S, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(8), 1123-1138.

Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(16), 1491-1499.

Najjar MF, Aziz NA, 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(3), 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 17.3.2018.

O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate Prescribing Criteria, Detection and Prevention. *Drugs Aging*, 2012, 29(6), 437-452.

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(12), 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.

Pallant J. SPSS survival manual: a step by step guide to data analysis using SPSS. 3rd edition. Maidenehead, Open University Press, 2007.

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

Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 57(2), 121-126.

Sada O. Irrational use of medications among elderly patients in an Ethiopian referral hospital. *Afr J Pharm Pharmacol*, 2017, 11(15), 191-194.

Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, Lewis IK, Landsman AB, Cohen HJ. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol*, 1994, 47(8), 891-896.

Santos AP, Silva DT, Alves-Conceição V, Antoniolli AR, Lyra DP Jr. Conceptualizing and measuring potentially inappropriate drug therapy. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40(2), 167-176.

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

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

Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, Espaulella-Panicot J, Codina-Jané C. Potentially inappropriate medication at hospital admission in patients with palliative care needs. *Int J Clin Pharm*, 2017, 39(5), 1018-1030.

Singh S, Bajorek B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract*, 2014, 12(4), 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(9582), 173-184.

Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother*, 2013, 4(1), 73-77.

Tobia CC, Aspinall SL, Good CB, Fine MJ, Hanlon JT. Appropriateness of Antibiotic Prescribing for Veterans with Community-Acquired Pneumonia, Sinusitis, or Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Clin Ther*, 2008, 30(6), 1135-1144.

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

Wolters Kluwer. Lexicomp Online, https://online.lexi.com, pristupljeno 27.4.2017.

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 24.2.2017.

World Health Organization (WHO). Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project, 2002., http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/, pristupljeno 17.3.2018.

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 24.2.2017.

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 17.3.2018.

8. SAŽETAK / SUMMARY

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova (PNL) u hospitaliziranih osoba starije životne dobi s bolestima probavnog sustava koristeći implicitne kriterije te utvrditi povezanost PNL-ova s demografskim i kliničkim čimbenicima.

Ispitanici i metode: Retrospektivno, presječno opservacijsko istraživanje uključilo je pacijente primljene putem hitnog ili elektivnog prijema na Odjel gastroenterologije Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od listopada 2014. do listopada 2015. godine. Uključujući kriteriji bili su životna dob od 65 ili više godina te bolest probavnog sustava ili neoplazma koja zahvaća probavni sustav. Na temelju prikupljenih podataka prikladnost svakog lijeka u terapiji pojedinog ispitanika tijekom hospitalizacije procijenjena je pomoću implicitnog Indeksa prikladnosti lijekova (MAI kriterija) te su na taj način identificirani PNL-ovi. Dodatno je istražena povezanost utvrđenih PNL-ova s demografskim i kliničkim čimbenicima. Podaci su statistički obrađeni u programu IBM SPSS v20.

Rezultati: Istraživanje je uključilo 62 pacijenta prosječne dobi 73,84 ± 5,55 godina koji su prosječno imali 5,94 ± 2,90 dijagnoza i koristili 7,15 ± 3,45 lijekova. Identificirano je 68,6% lijekova u terapiji 96,8% ispitanika potencijalno neprikladnih barem prema jednom od deset MAI kriterija. Najčešći problem bile su neispravne ili nepotpune upute (24,8%), klinički neopravdane indikacije (19,6%) i lijek-lijek interakcije (14,9%). Lijekovi najčešće uključeni u neprikladno propisivanje bili su oni s djelovanjem na probavni (16,3%), kardiovaskularni (16,0%) i živčani (8,6%) sustav. Najpropisivaniji PNL bio je antibiotik cefuroksim (n=25). Prosječan indeks prikladnosti po lijeku iznosio je 2,23 ± 2,25, a prosječan indeks prikladnosti po pacijentu je iznosio 15,90 ± 10,93. Najviše vrijednosti indeksa imali su lijekovi s djelovanjem na osjetila (6,50 ± 0,71) i koštano-mišićni sustav (5,25 ± 3,08). Učestalost PNL-ova bila je povezana s većim brojem lijekova u terapiji ($p < 0,001$).

Zaključak: Učestalost potencijalno neprikladnog propisivanja u ovom je istraživanju bila vrlo visoka. Politerapija je bila povezana sa statistički značajno većom učestalosti PNL-ova.

Ključne riječi: starije osobe, potencijalno neprikladni lijekovi (PNL), Indeks prikladnosti lijekova, MAI kriteriji, bolesti probavnog sustava, demografski i klinički čimbenici

Objective: The aim of this study was to determine the prevalence of potentially inappropriate medications (PIM) identified by implicit criteria in hospitalized elderly patients with gastrointestinal diseases, and to explore the association of PIMs with demographic and clinical factors.

Subjects and methods: A retrospective, cross-sectional observational study included emergently or electively admitted patients at the Department of Gastroenterology of Clinic for Internal Medicine, University Hospital Dubrava, in the period from October 2014 to October 2015. Including criteria were the age of 65 years or older and the gastrointestinal disease or neoplasm affecting gastrointestinal system. Based on the collected data, the appropriateness of each medication in therapy of every patient during hospitalization was assessed using implicit Medication Approprateness Index (MAI criteria), and thus PIMs were identified. Additionally, the association of PIMs with demographic and clinical factors was explored. Data were analysed using IBM SPSS v20 software.

Results: The study included 62 patients, average age 73,84 ± 5,55 years, who had average 5,94 ± 2,90 diagnosis and 7,15 ± 3,45 medications. There were 68,6% of medications in therapy of 96,8% of patients identified as potentially inappropriate according to at least one of ten MAI criteria. The most common problems were inccorect directions (24,8%), clinically unindicated medications (19,6%) and drug-drug interactions (14,9%). Drugs most commonly involved in inappropriate prescribing were those with effect on gastrointestinal (16,3%), cardiovascular (16,0%) and nervous (8,6%) system. The most commonly prescribed PIM was antibiotic cefuroxime (n=25). The mean MAI score per drug was 2,23 ± 2,25, and the mean MAI score per patient was 15,90 ± 10,93. The highest MAI scores had drugs with effect on sensory organs (6,50 ± 0,71) and musculo-skeletal system (5,25 ± 3,08). The prevalence of PIMs was associated with higher number of medications ($p < 0,001$).

Conclusion: The prevalence of potentially inappropriate prescribing in this study was very high. Polytherapy was associated with statistically significantly higher incidence of PIMs.

Key words: elderly patients, potentially inappropriate medications (PIM), Medication Appropriateness Index, MAI criteria, gastrointestinal diseases, demographic and clinical factors

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

POTENCIJALNO NEPRIKLADNI LIJEKOVI U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI UTVRĐENI IMPLICITNIM KRITERIJIMA I NJIHOVA POVEZANOST S KARAKTERISTIKAMA BOLESNIKA

Valentina Kavran

SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja bio je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova (PNL) u hospitaliziranih osoba starije životne dobi s bolestima probavnog sustava koristeći implicitne kriterije te utvrditi povezanost PNL-ova s demografskim i kliničkim čimbenicima. Retrospektivno, presječno opservacijsko istraživanje uključilo je pacijente primljene putem hitnog ili elektivnog prijema na Odjel gastroenterologije Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od listopada 2014. do listopada 2015. godine. Uključujući kriteriji bili su životna dob od 65 ili više godina te bolest probavnog sustava ili neoplazma koja zahvaća probavni sustav. Na temelju prikupljenih podataka prikladnost svakog lijeka u terapiji pojedinog ispitanika tijekom hospitalizacije procijenjena je pomoću implicitnog Indeksa prikladnosti lijekova (MAI kriterija) te su na taj način identificirani PNL-ovi. Dodatno je istražena povezanost utvrđenih PNL-ova s demografskim i kliničkim čimbenicima. Podaci su statistički obrađeni u programu IBM SPSS v20. Istraživanje je uključilo 62 pacijenta prosječne dobi 73,84 ± 5,55 godina koji su prosječno imali 5,94 ± 2,90 dijagnoza i koristili 7,15 ± 3,45 lijekova. Identificirano je 68,6% lijekova u terapiji 96,8% ispitanika potencijalno neprikladnih barem prema jednom od deset MAI kriterija. Najčešći problem bile su neispravne ili nepotpune upute (24,8%), klinički neopravdane indikacije (19,6%) i lijek-lijek interakcije (14,9%). Lijekovi najčešće uključeni u neprikladno propisivanje bili su oni s djelovanjem na probavni (16,3%), kardiovaskularni (16,0%) i živčani (8,6%) sustav. Najpropisivaniji PNL bio je antibiotik cefuroksim (n=25). Prosječan indeks prikladnosti po lijeku iznosio je 2,23 ± 2,25, a prosječan indeks prikladnosti po pacijentu je iznosio 15,90 ± 10,93. Najviše vrijednosti indeksa imali su lijekovi s djelovanjem na osjetila (6,50 ± 0,71) i koštano-mišićni sustav (5,25 ± 3,08). Učestalost PNL-ova bila je povezana s većim brojem lijekova u terapiji ($p < 0,001$). Učestalost potencijalno neprikladnog propisivanja u ovom je istraživanju bila vrlo visoka. Politerapija je bila povezana sa statistički značajno većom učestalosti PNL-ova.

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

Rad sadrži: 67 stranica, 4 grafička prikaza, 19 tablica i 69 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: starije osobe, potencijalno neprikladni lijekovi (PNL), Indeks prikladnosti lijekova, MAI kriteriji, bolesti probavnog sustava, demografski i klinički čimbenici

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Lidija Bach Rojecky, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Ivan Pepić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: svibanj 2018.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS IN ELDERLY PATIENTS DETERMINED BY IMPLICIT CRITERIA AND THEIR ASSOCIATION WITH PATIENTS' CHARACTERISTICS

Valentina Kavran

SUMMARY

The aim of this study was to determine the prevalence of potentially inappropriate medications (PIM) identified by implicit criteria in hospitalized elderly patients with gastrointestinal diseases, and to explore the association of PIMs with demographic and clinical factors. A retrospective, cross-sectional observational study included emergently or electively admitted patients at the Department of Gastroenterology of Clinic for Internal Medicine, University Hospital Dubrava, in the period from October 2014 to October 2015. Including criteria were the age of 65 years or older and the gastrointestinal disease or neoplasm affecting gastrointestinal system. Based on the collected data, the appropriateness of each medication in therapy of every patient during hospitalization was assessed using implicit Medication Appropriateness Index (MAI criteria), and thus PIMs were identified. Additionally, the association of PIMs with demographic and clinical factors was explored. Data were analysed using IBM SPSS v20 software. The study included 62 patients, average age 73,84 ± 5,55 years, who had average 5,94 ± 2,90 diagnosis and 7,15 ± 3,45 medications. There were 68,6% of medications in therapy of 96,8% of patients identified as potentially inappropriate according to at least one of ten MAI criteria. The most common problems were inccorect directions (24,8%), clinically unindicated medications (19,6%) and drug-drug interactions (14,9%). Drugs most commonly involved in inappropriate prescribing were those with effect on gastrointestinal (16,3%), cardiovascular (16,0%) and nervous (8,6%) system. The most commonly prescribed PIM was antibiotic cefuroxime (n=25). The mean MAI score per drug was 2,23 ± 2,25, and the mean MAI score per patient was 15,90 ± 10,93. The highest MAI scores had drugs with effect on sensory organs (6,50 ± 0,71) and musculo-skeletal system (5,25 ± 3,08). The prevalence of PIMs was associated with higher number of medications ($p < 0,001$). The prevalence of potentially inappropriate prescribing in this study was very high. Polytherapy was associated with statistically significantly higher incidence of PIMs.

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

Thesis includes: 67 pages, 4 figures, 19 tables and 69 references. Original is in Croatian language.

Keywords: elderly patients, potentially inappropriate medications (PIM), Medication Appropriateness Index, MAI criteria, gastrointestinal diseases, demographic and clinical factors

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

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić**, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach Rojecky *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Ivan Pepić, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2018.