# Primjena potencijalno neprikladnih lijekova u osoba starije životne dobi

**Bakalović, Paula**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*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:163:997085

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

**Paula Bakalović**

# Primjena potencijalno neprikladnih lijekova u osoba starije životne dobi

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

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

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Vesni Bačić-Vrca što mi je omogućila da pod njezinim vodstvom izradim ovaj diplomski rad. Također, veliko hvala mag. pharm. Ivani Marinović na svim uputama i savjetima koji su mi bili od neprocjenjive pomoći pri pisanju ovog rada.

Zahvaljujem se svojim prijateljima s kojima sam dijelila slatke studentske muke i probleme.

Najveća zahvala upućena je mojim roditeljima, sestri i ostatku moje predivne obitelji. Hvala vam na velikom razumijevanju i podršci, veselju zbog svakog položenog ispita i ohrabrenju u trenucima nesigurnosti.

**SADRŽAJ**

1. UVOD ..... 1

1.1. PROMJENE U FARMAKODINAMICI I FARMAKOKINETICI U STARIJOJ DOBI.. ..... 1

1.1.1. FARMAKOKINETIČKE PROMJENE ..... 2

1.1.2. FARMAKODINAMIČKE PROMJENE ..... 4

1.2. TERAPIJSKI PROBLEMI U FARMAKOTERAPIJI STARIJIH OSOBA ..... 4

1.2.1. NEPRIKLADNO PROPISIVANJE LIJEKOVA ..... 6

1.2.1.1. INSTRUMENTI ZA PROCJENU PRIKLADNOSTI PROPISIVANJA LIJEKOVA ..... 6

1.2.1.2. PREVALENCIJA NEPRIKLADNOG PROPISIVANJA LIJEKOVA ..... 8

2. OBRAZLOŽENJE TEME ..... 10

3. MATERIJALI I METODE ..... 11

4. REZULTATI ..... 13

4.1. DEMOGRAFSKI I KLINIČKI PODATCI O ISPITANICIMA ..... 13

4.2. UČESTALOST PRIMJENE POTENCIJALNO NEPRIKLADNIH LIJEKOVA ..... 16

4.3. UČESTALOST KLINIČKI ZNAČAJNIH INTERAKCIJA ..... 19

5. RASPRAVA ..... 21

6. ZAKLJUČCI ..... 26

7. LITERATURA ..... 27

8. SAŽETAK/SUMMARY ..... 29

# 1. UVOD

Prema popisu stanovništva iz 2011. godine, u Hrvatskoj je svaka šesta osoba starija od 65 godina. Hrvatsko stanovništvo po svojoj demografskoj strukturi starenja ima obilježja zapadnih država Europe, zbog čega je Hrvatska svrstana u skupinu država Europe s vrlo starom populacijom (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Popisom su zabilježene 758.633 osobe u dobi starijoj od 65 godina koje čine 17,7 % ukupnog stanovništva. Žene su bile zastupljenije u starijoj populaciji (60,96 %) u odnosu na muškarce (39,04 %) (www.dzs.hr). Udio osoba starije životne dobi u populaciji Hrvatske u kontinuiranomu je porastu, te se procjenjuje da će 2051. godine on iznositi 34 %.

Starija populacija danas živi dulje i kvalitetnije, prvenstveno zahvaljujući porastu životnog standarda, kao i razvoju i poboljšanju cjelokupne zdravstvene zaštite što uključuje dostupnost i primjenu farmakoterapije (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Prevalencija propisivanja lijekova osobama starije životne dobi vrlo je visoka, što se dijelom objašnjava činjenicom da je u ovoj dobi velika učestalost kroničnih bolesti, čije liječenje zahtijeva primjenu većeg broja lijekova. Posljedično, starije osobe su najveći potrošači receptnih lijekova, ali i lijekova u slobodnoj prodaji.

Primjena lijekova u ovoj dobi za sobom nosi niz potencijalnih problema čiji se uzrok pronalazi u fiziološkim promjenama u procesu starenja, brojnim komorbiditetima, neizbježnoj politerapiji i upitnoj suradljivosti. Stoga, optimizacija terapije za ove bolesnike ključan je čimbenik uspješnog liječenja i smanjenja rizika za nastanak problema povezanih s primjenom lijekova.

## 1.1. PROMJENE U FARMAKODINAMICI I FARMAKOKINETICI U STARIJOJ DOBI

Starenje je proces u kojem dolazi do specifičnih promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova. Navedeno utječe na odabir i doziranje lijeka, ali i povećava rizik za pojavu neželjenih djelovanja lijeka.

### 1.1.1. FARMAKOKINETIČKE PROMJENE

Farmakokinetika podrazumijeva procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije lijeka. Promjene u farmakokinetici, koje su fiziološka posljedica starenja, povećavaju rizik od neželjenih djelovanja lijeka povezanih s dozom. Odgođen je početak djelovanja prve doze, ali i dolazi do akumulacije lijeka u organizmu nakon ponovljenih doza (Čulig, 2005).

Strukturne i funkcionalne promjene u gastrointestinalnom sustavu mogu utjecati na apsorpciju lijekova. Smanjenje sekrecije želuca i porast želučanog pH utječu na stupanj disocijacije i topljivost lijekova. Osim toga, pražnjenje sadržaja želuca se usporava, što može utjecati na vrijeme maksimalne koncentracije lijeka u serumu, a to može rezultirati odgođenim djelovanjem lijeka. Nadalje, dolazi do smanjenja resorptivne površine probavnog sustava i usporenog motiliteta crijeva. Na apsorpciju utječu i interakcije lijekova, vrijeme između uzimanja lijekova i obroka hrane, te stanje nakon kirurškog zahvata u probavnom sustavu (Duraković, 2005).

Iako apsorpcija može biti smanjena, ukupna bioraspoloživost za većinu lijekova najčešće nije promijenjena, posebice pri kroničnoj primjeni. Stoga, promjene u gastrointestinalnoj apsorpciji u starijih bolesnika uglavnom nisu od velikog kliničkog značaja.

Starenjem se mijenja udio masnog i mišićnog tkiva i vode u organizmu. Udio masnog tkiva s godinama se povećava, dok se udio mišićnog tkiva smanjuje. Udio ukupne vode u tijelu, kao i volumena plazme i izvanstanične tekućine progresivno se smanjuje. Osim toga, dolazi do smanjenja minutnog volumena srca, povećanja periferne vaskularne rezistencije, smanjenja protoka krvi u organima zbog aterosklerotskih promjena srca i krvožilja, primjerice u jetri i bubrezima (Duraković, 2005). Zbog ovih promjena, mijenja se i distribucija lijekova u organizmu, a zbog dominantne distribucije nekih lijekova u određena tkiva, stariji bolesnici imaju veći rizik za nastanak toksičnosti. Dolazi do smanjenja volumena distribucije i povećanja koncentracije hidrofilnih lijekova, poput litija, digoksina, aminoglikozidnih antibiotika i teofilina, stoga je kod starijih neophodno smanjiti dozu lijeka kako bi se izbjegla toksičnost. S druge strane, povećan udio masnog tkiva povećava volumen distribucije i produljuje poluvrijeme života lipofilnih lijekova, poput benzodiazepina, barbiturata i fenitoina. Dugotrajnom primjenom dolazi do akumulacije ovih lijekova u organizmu.

Starenjem se smanjuje koncentracija albumina u plazmi što je posljedica smanjene sinteze albumina u jetri i povećanog katabolizma. Zbog navedenog se značajno mijenja i distribucija lijekova koji se vežu za albumin, odnosno povećan je udio slobodne frakcije lijeka što znači

povećanu farmakološku aktivnost lijeka i jači učinak. Primjer za ovo su lijekovi kiselih svojstava sa snažnim afinitetom za albumin: diazepam, varfarin, acetilsalicilna kiselina i fenitoin. Primjerice, u bolesnika srednje životne dobi, udio vezanog varfarina je 97 %, dok je udio slobodne frakcije 3 %. U starijih bolesnika, udio slobodne frakcije duplo je veći, što može dovesti do jačeg učinka lijeka (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Promjene u fazi metabolizma nisu klinički značajne, iako su u starijih osoba količina jetrenog tkiva i aktivnost mikrosomalnih enzima smanjene. Međutim, smanjenje jetrenog krvotoka za 40 – 50 % u usporedbi s mlađim osobama, utječe na koncentraciju lijekova sa značajnim prvim prolazom kroz jetru. To su, primjerice, nifedipin, verapamil, nitrati, labetalol, propranolol i triciklički antidepresivi. Zbog smanjenja jetrenog krvotoka, smanjen je metabolizam prvog prolaska ovih lijekova, čime se povećava njihova sistemska bioraspoloživost. Stoga je kod ovih lijekova potrebno smanjiti dozu za otprilike 30 %. S druge strane, zbog smanjenog metabolizma prvog prolaska, aktivacija prolijekova je usporena ili smanjena što znači usporenu ili smanjenu sistemsku bioraspoloživost. Primjer su često korišteni antihipertenzivni lijekovi – ACE inhibitori (Mangoni i Jackson, 2003). Enzimska aktivnost sustava citokroma P-450 se smanjuje, međutim, da bi ovdje došlo do klinički važnih promjena, jetreni metabolizam lijekova treba biti smanjen najmanje za 30 – 40 % (Macolić Šarinić, 2002).

U fazi eliminacije lijekova bilježe se značajne promjene. Naime, tijekom starenja mijenja se parenhimna struktura i funkcija bubrega. Bubrežna masa progresivno se smanjuje, a od 40. godine života svake godine smanjuje se i brzina glomerularne filtracije za 0,8 ml/min/1.73 $m^2$ površine tijela. No, budući da se uz smanjenu glomerularnu filtraciju istovremeno smanjuje i količina mišićne mase tj. produkcija kreatinina, u osoba starije dobi za procjenu bubrežne funkcije nije dovoljno analizirati koncentraciju kreatinina u serumu, koja je često unutar normalnih vrijednosti, već je prikladno koristiti analizu 24-satnog klirensa endogenog kreatinina. Metoda koja se najčešće koristi u kliničkoj praksi je procjena brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) pomoću Cockcroft-Gaultove formule koja daje nešto nižu vrijednost eGFR-a od stvarne, što ima pozitivan ishod u vidu smanjenja rizika za nepredviđenu toksičnost lijekova.

Precizniji pokazatelj bubrežne funkcije od klirensa kreatinina je serumska koncentracija cistatina C, proteina niske molekulske mase koji se nalazi u svim tkivima i tjelesnim tekućinama, a iz krvotoka se eliminira glomerularnom filtracijom. Pri pogoršanju bubrežne funkcije i smanjenju GFR-a serumska koncentracija cistatina C raste, a vrijednosti ovog biljega su manje ovisne o dobi, spolu i mišićnoj masi u usporedbi s kreatininom.

Zbog smanjene funkcije bubrega potrebno je smanjiti dozu nekih lijekova jer bi njihovo korištenje u uobičajenim dozama moglo imati posljedice. Primjer su nesteroidni antireumatici, varfarin, digoksin, litij i diuretici.

### 1.1.2. FARMAKODINAMIČKE PROMJENE

Farmakodinamika se odnosi na biološki terapijski učinak lijeka na organizam, a uključuje zbivanja nastala vezanjem lijeka na receptor, postreceptorske efekte i kemijske interakcije (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Učinak lijeka može biti promijenjen u starijoj dobi zbog promjena u osjetljivosti receptora za lijek ili promjena mehanizma održavanja homeostaze. Na primjer, smanjen je broj i afinitet beta-adrenergičkih receptora zbog povišene koncentracije kateholamina u krvi starijih ljudi (Macolić Šarinić, 2002). Posljedično je djelovanje beta-blokatora i beta-agonista slabije. Suprotno, osjetljivost nekih receptora u starosti je povećana. Primjerice, GABA receptori imaju povećan afinitet za benzodiazepine pa je djelovanje ovih lijekova jače nego u mlađih osoba i uobičajene doze mogu rezultirati nuspojavama poput pojačane sedacije, konfuzije i nemira. Isto tako, zbog povećane osjetljivosti specifičnih receptora zabilježena je povećana sklonost krvarenju prilikom primjene varfarina u uobičajenim dozama.

Bolesnici starije dobi posebno su osjetljivi na lijekove s antikolinergičkim djelovanjem, poput tricikličkih antidepresiva, neselektivnih antihistaminika, nekih antipsihotika i antiparkinsonika (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011). Zbog toga, primjena ovih lijekova vrlo često uzrokuje sedaciju i konfuziju, te ostale antikolinergičke nuspojave: konstipaciju, retenciju urina, ortostatsku hipotenziju, smetnje vida i suhoću usta. Promjena homeostatskih mehanizama uključuje oštećenje baroreceptorske funkcije zbog čega su stariji bolesnici osjetljiviji na djelovanje antihipertenziva, diuretika, antihistaminika i tricikličkih antidepresiva. Također, zbog smanjene sposobnosti termoregulacije primjena nekih lijekova poput benzodiazepina i narkotičkih analgetika može uzrokovati hipotermiju.

## 1.2. TERAPIJSKI PROBLEMI U FARMAKOTERAPIJI STARIJIH OSOBA

Najčešća medicinska intervencija u populaciji starijih ljudi jest propisivanje lijekova (Macolić Šarinić, 2002). Lijekovi su neophodni u prevenciji i liječenju akutnih i kroničnih bolesti te pridonose većem stupnju funkcionalnosti u starijoj životnoj dobi. Međutim, u

farmakoterapijskoj skrbi starijih bolesnika, zbog fizioloških promjena te brojnih kroničnih bolesti i komorbiditeta, česti problemi su politerapija i polipragmazija, nuspojave i interakcije lijekova, te ne-adherencija.
Prevalencija politerapije starenjem se povećava. Naime, utvrđeno je da više od 40 % osoba starijih od 65 godina koristi 5 ili više lijekova, a 12 % koristi čak 10 ili više različitih lijekova (Gurwitz i sur., 2003).
Politerapija je značajan terapijski problem jer povećava rizik za nastanak interakcija i nuspojava lijekova, a osim toga, povećava mogućnost nepridržavanja propisanoj terapiji.

Nadalje, posljedice uzimanja lijekova često su neprepoznate pa se simptomi nuspojave tretiraju kao nova bolest ili se objašnjavaju samim procesom starenja, što rezultira propisivačkom kaskadom – propisivanjem dodatnog lijeka umjesto ukidanjem odgovornog za nuspojavu (3). Neracionalna i nesvrsishodna primjena lijekova – polipragmazija, kod starijih je bolesnika gotovo redovita pojava. Polipragmazija može negativno utjecati na ishod liječenja, dodatno narušiti zdravlje pacijenta te predstavlja nepotreban trošak zdravstvene skrbi.

Zbog farmakokinetičkih i farmakodinamičkih promjena uzrokovanih starenjem te korištenja većeg broja lijekova, povećan je rizik za pojavu neželjenih djelovanja. Stariji bolesnici dokazano pate od više nuspojava u usporedbi s mlađim dobnim skupinama. Prema jednom istraživanju na skupini starijih pacijenata u kojih je prisutna politerapija (korištenje 5 ili više lijekova), pojavnost nuspojava iznosila je čak 35 % od čega su gotovo sve nuspojave (95 %) klasificirane kao predvidljive (Hanlon i sur., 1997).
Najčešći lijekovi povezani s nuspojavama u bolesnika starije dobi su benzodiazepini, antihipertenzivi, diuretici, NSAIL, varfarin, digoksin i teofilin. Nuspojave dovode do dodatnih pregleda liječnika, hospitalizacije, oštećenja, pa i smrtnih ishoda.
Jedan od uzroka povećanja učestalosti i/ili intenziteta nuspojava u starijoj dobi, kao i nastanka novih nuspojava, jesu interakcije među lijekovima i interakcije lijeka i bolesti. Pri istodobnom korištenju dvaju lijekova, incidencija nastanka interakcije je 13 %, pri korištenju 4 lijeka vjerojatnost je 38 %, dok je pri istodobnom korištenju 7 ili više lijekova čak 82 % (Goldberg i sur., 1996).

Važan terapijski problem koji se susreće u farmakološkom liječenju starijih bolesnika, a često se zanemaruje, jest ne-adherencija, odnosno nepridržavanje propisanoj terapiji. Nesuradljivost

bolesnika može biti namjerna i nenamjerna, i može imati različite uzroke koje je potrebno na vrijeme identificirati i djelovati u tom smislu (Macolić Šarinić, 2002). Čimbenici koji utječu na pridržavanje propisanoj terapiji su broj lijekova, režim doziranja, način primjene, farmaceutski oblik lijeka, pakiranje, motivacija za pozitivan ishod liječenja, te mentalne sposobnosti bolesnika.

### 1.2.1. NEPRIKLADNO PROPISIVANJE LIJEKOVA

Također, česti terapijski problem je neprikladno propisivanje lijekova. To uključuje izbor neodgovarajućeg lijeka, odnosno lijeka čija primjena nosi veći rizik potencijalno štetnog djelovanja od moguće koristi, posebno ako postoje drugi, dokazano sigurniji lijekovi, jednako ili više učinkoviti za liječenje istog stanja (Page i sur., 2010). Osim toga, uzroci problema vezanih uz primjenu lijekova u starijoj dobi su propisivanje neprimjerene doze lijeka (hipodoziranje ili predoziranje), neprimjereno trajanje liječenja, propisivanje lijeka bez ispravne medicinske indikacije, korištenje lijekova koji stupaju u klinički značajne interakcije međusobno ili s bolešću, neprikladno izostavljanje potencijalno korisnih lijekova, nedovoljno praćenje i nedostatak suradljivosti bolesnika (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).
Rizični čimbenici za neprikladno propisivanje lijekova uključuju politerapiju (≥5 lijekova), komorbiditet, slab socijalno-ekonomski status, korištenje anksiolitika i depresiju (Fialová i sur., 2005).
Neprikladno propisivanje lijekova predstavlja značajan problem zbog stalnog porasta udjela starijih osoba u općoj populaciji, te povećanog morbiditeta, mortaliteta i većih troškova zdravstvene zaštite zbog veće učestalosti neželjenih djelovanja lijekova (Page i sur., 2010).

#### 1.2.1.1. INSTRUMENTI ZA PROCJENU PRIKLADNOSTI PROPISIVANJA LIJEKOVA

Primjerenost propisivanja lijekova može biti procijenjena eksplicitnim ili implicitnim instrumentima. Eksplicitni instrumenti su oni koji se temelje na kriterijima i oblikuju prema rezultatima objavljenih studija i konsenzusu stručnjaka. Usmjereni su na promatranje određenog lijeka ili bolesti. S druge strane, implicitni instrumenti su oni koji se temelje na vlastitoj procjeni kliničara o prikladnosti lijeka pri čemu je u središtu promatranja bolesnik, a

ne lijek ili bolest, stoga su ovi pokazatelji potencijalno osjetljiviji od implicitnih (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Danas se u kliničkoj praksi koriste različiti kriteriji za provjeru moguće neprikladnosti propisane terapije. Najčešće korišteni eksplicitni kriteriji uključuju Beersove kriterije, Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih osoba (engl. *Improved prescribing in the Elderly Tool*, IPET), Instrument za selekciju potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijekova kod starijih osoba (engl. *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*, STOPP) i Instrument za selekciju neprikladno izostavljenih lijekova (engl. *Screening tool to Alert doctors to Right Treatment*, START), dok se kao implicitni model koristi Indeks primjerenosti lijekova (engl. *Medication Appropriateness Index*, MAE) (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

Prvi popis eksplicitnih kriterija za procjenu neprikladnog propisivanja lijekova u staračkim domovima objavili su 1991. godine Beers i suradnici. Kriteriji su revidirani tri puta, a posljednja preinaka izvršena je 2012. na temelju sveobuhvatnog, sustavnog pregleda i stupnjevanja dokaza o problemima povezanim s primjenom lijekova i nepovoljnim štetnim događajima (engl. *adverse drug events*, ADEs) u starijih osoba (Campanelli, 2012). Novi kriteriji zamišljeni su kao smjernice za prepoznavanje lijekova čija primjena u starijoj dobi nosi potencijalno veći rizik od koristi. Uključuju 53 klase lijekova podijeljene u tri kategorije: 1) potencijalno neprikladni lijekovi koje treba izbjegavati kod starijih osoba neovisno o dijagnozi, 2) potencijalno neprikladni lijekovi koje treba izbjegavati kod starijih osoba s određenim bolestima i sindromima zbog mogućeg pogoršanja istih, 3) lijekovi koje treba koristiti s oprezom u starijih osoba. Cilj primjene ovih kriterija je poboljšanje zdravstvene skrbi za starije pacijente smanjenjem izloženosti potencijalno neprikladnim lijekovima. Nedostatak ovih kriterija je što ne uključuju probleme povezane s interakcijom lijekova i duplikacijom terapije, te prilagodbu doze lijekova koji se izlučuju primarno preko bubrega.

STOPP i START kriteriji prvi put su objavljeni 2008. godine od strane irskih autora, a posljednja revizija izvršena je 2013. godine s ciljem minimiziranja štetnih posljedica neprikladnog propisivanja kod starijih bolesnika. Uključeno je 114 kriterija, od čega 80 STOPP (lijekovi koje treba izbjegavati u starijih osoba) i 34 START (lijekovi čija se primjena potiče u starijih osoba s određenim stanjem/bolesti, ukoliko nema kontraindikacija za njihovu primjenu) (O'Mahony i sur., 2015).

U odnosu na prvu verziju, ukupan broj kriterija veći je za 31 %. Za razliku od Beers-ovih kriterija, ovaj instrument ne uključuje lijekove koji nisu prisutni na europskom tržištu, a prednosti su organizacija i struktura kriterija prema organskim sustavima, te jednostavnost i brza detekcija potencijalno neprikladnih lijekova (Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011).

#### 1.2.1.2. PREVALENCIJA NEPRIKLADNOG PROPISIVANJA LIJEKOVA

Od 1990-ih kada su po prvi puta objavljeni Beersovi kriteriji, prevalencija propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova (PNL) ispitivana je u više od 500 studija u okviru domova za starije i nemoćne, ambulatornog liječenja, hitnog liječenja i javnog ljekarništva (Campanelli, 2012). Rezultati prve velike komparativne studije upotrebe PNL u Europi objavljeni su 2005. godine. Studija je uključila 2707 pacijenata na kućnoj njezi prosječne dobi od 82,2 godine iz ukupno 8 zemalja: Danske, Finske, Islanda, Italije, Nizozemske, Norveške, Velike Britanije i Češke. Procjena PNL izvršena je pomoću kombinacije eksplicitnih kriterija. 19,8 % pacijenata koristilo je barem jedan PNL, pri čemu je najveća prevalencija (41,1 %) dokumentirana u Češkoj, a najmanja (5,8 %) u Danskoj (Fialová i sur., 2005).

U Hrvatskoj su dosad provedene tri studije iz ovog područja. Autori istraživanja provedenog u KBC Rijeka 2008. godine, koristeći Beers kriterije utvrdili su da je četvrtini hospitaliziranih pacijenata starijih od 65 godina propisan PNL. Najčešći PNL bili su amiodaron i diazepam (Radošević, 2008).

Glavni cilj istraživanja provedenog u KBC Osijek 2011. godine bio je definiranje uloge neodgovarajućih lijekova u nastanku nuspojava koje uzrokuju hospitalizaciju starijih osoba. Koristeći originalni protokol, autori su otkrili visok posotak primjene neodgovarajućih lijekova i lijekova koji potencijalno mogu stupiti u interakcije. Ukupno je 42,95 % bolesnika uzimalo barem jedan neodgovarajući lijek prije hospitalizacije, a najčešći neodgovarajući lijekovi bili su dugodjelujući benzodiazepini, NSAIL i amiodaron. Barem jednu kombinaciju lijekova koji mogu stupiti u interakcije uzimalo je 32,8 % bolesnika, a najčešće interakcije bile su kombinacije lijekova koje mogu izazvati hiperkalijemiju, interakcije s amiodaronom, te interakcije s antikoagulacijskim ili antiagregacijskim lijekovima (Mimica Matanović, 2011).

Rezultati posljednje studije, koja je dio velikog farmakoepidemiološkog istraživanja neprikladnog propisivanja u Hrvatskoj, objavljeni su 2014. godine. Studija je uključila 29 418 izvanbolničkih pacijenata starijih od 65 godina iz područja Primorsko-goranske županije. Analizirana je terapija pacijenata u kojih je bila prisutna politerapija, odnosno istovremeno korištenje 5 ili više lijekova. Ukupno je 62,4 % pacijenata koristilo barem jedan lijek nepovoljnog omjera koristi i rizika. Svaki deseti propisani lijek bio je potencijalno neprikladan (Popović i sur., 2014).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Brojne studije diljem svijeta ukazale su na značajnu prevalenciju neodgovarajućeg propisivanja lijekova u populaciji starijih bolesnika.

Primarni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi prevalenciju propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u bolesnika starije životne dobi hospitaliziranih u KB Dubrava korištenjem originalnog protokola prilagođenog hrvatskom tržištu lijekova. Također, u okviru istog protokola željela se utvrditi učestalost primjene kombinacija lijekova koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije.

Sekundarni cilj bio je usporediti dobivene rezultate s rezultatima istraživanja dosad provedenih u Hrvatskoj.

# 3. MATERIJALI I METODE

Retrospektivno opservacijsko istraživanje uključilo je 102 bolesnika starosti $\geq$ 65 godina, hospitaliziranih na Klinici za unutarnje bolesti u KB Dubrava, u razdoblju od 25.09.2014. do 9.02.2015.

Za svakog ispitanika prikupljeni su opći podatci (spol, dob i dr.), te podatci o dijagnozi i komorbiditetima zbog kojih je bolesnik primljen u bolnicu i lijekovima korištenim prije hospitalizacije. Podatci o lijekovima su preuzeti iz najbolje moguće medikacijske povijesti koja je uzeta od strane farmaceuta na temelju detaljnog razgovora s pacijentom nakon prijema u bolnicu i korištenjem različitih izvora informacija (pregledavanjem spremnika lijekova ili pacijentove vlastite liste lijekova, pregledavanjem anamneze, prethodnih otpusnih pisama, kontaktiranjem obitelji ili skrbnika, javnog ljekarnika ili liječnika primarne prakse). Najbolja moguća medikacijska povijest sadržavala je broj, vrstu, dozu i put primjene lijekova koje je bolesnik uzimao prije dolaska u bolnicu, uključujući i sve bezreceptne lijekove i biljne preparate.

Prikladnost terapije svakog ispitanika analizirana je pomoću originalnog protokola za probir PNL razvijenog u KBC Osijek u okviru doktorskog rada doc. dr. sc. Suzane Mimica Matanović (Mimica Matanović i Vlahović-Palčevski, 2012). Protokol je prilagođen hrvatskom tržištu lijekova, a sveobuhvatniji je u odnosu na postojeće protokole jer sadrži i popis potencijalno kliničkih značajnih interakcija te može predvidjeti više neželjenih učinaka lijekova. Dodatno, uz listu potencijalno neprikladnih lijekova predložena su alternativna terapijska rješenja. Protokol je podijeljen u četiri dijela: lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika koji se trebaju izbjegavati neovisno o bolesti/stanju pacijenta, lijekovi upitne učinkovitosti, lijekovi koji se trebaju izbjegavati u pacijenata s određenom bolesti/stanjem, te lista potencijalno ozbiljnih lijek-lijek interakcija. Ovim instrumentom se može potpunije analizirati kvaliteta liječenja starijih osoba što u konačnici može unaprijediti propisivačku praksu.

Demografski i klinički podaci o ispitanicima opisani su metodom deskriptivne statistike.

Učestalost PNL u istraživanju izražena je brojčanom i postotnom vrijednošću obzirom na ukupan broj propisanih lijekova za cijelu skupinu ispitanika, te brojčanom i postotnom vrijednošću ispitanika s najmanje jednim PNL u odnosu na ukupan broj ispitanika.

Učestalost PNL (%) = broj PNL*100 / ukupan broj lijekova

Učestalost PNL u ispitanika (%) = broj ispitanika s PNL*100 / ukupan broj ispitanika

# 4. REZULTATI

## 4.1. DEMOGRAFSKI I KLINIČKI PODATCI O ISPITANICIMA

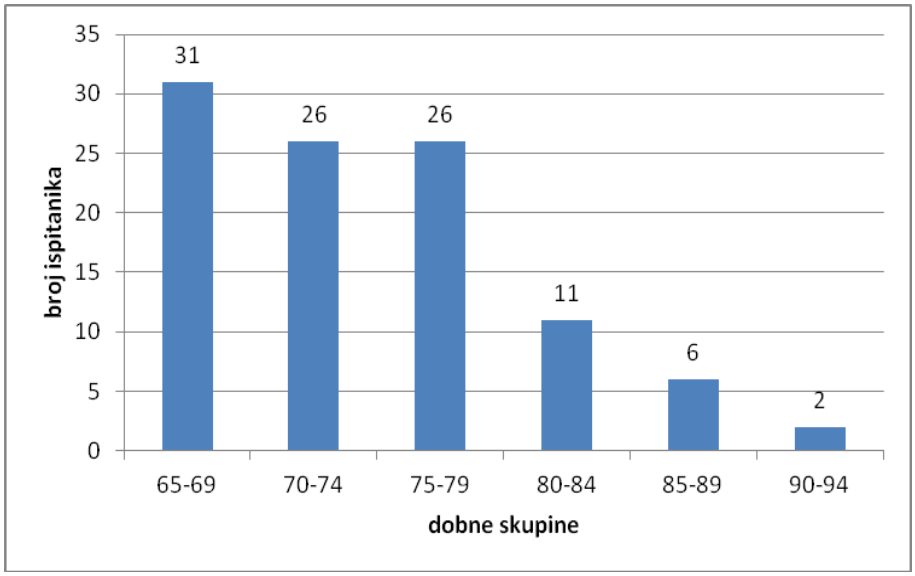
U istraživanje su bila uključena 102 bolesnika prosječne dobi 73,9 godina (raspon 65 – 92), od čega 41 (40,2 %) žena i 61 (59,8 %) muškarac.

Ukupno je iz medicinskih dokumentacija utvrđeno 610 dijagnoza, što je u prosjeku 6 dijagnoza po bolesniku, a ukupan broj korištenih lijekova bio je 620, što je u prosjeku 6,1 lijekova po ispitaniku (tablica 1.).

Tablica 1. Demografski i klinički podatci o ispitanicima

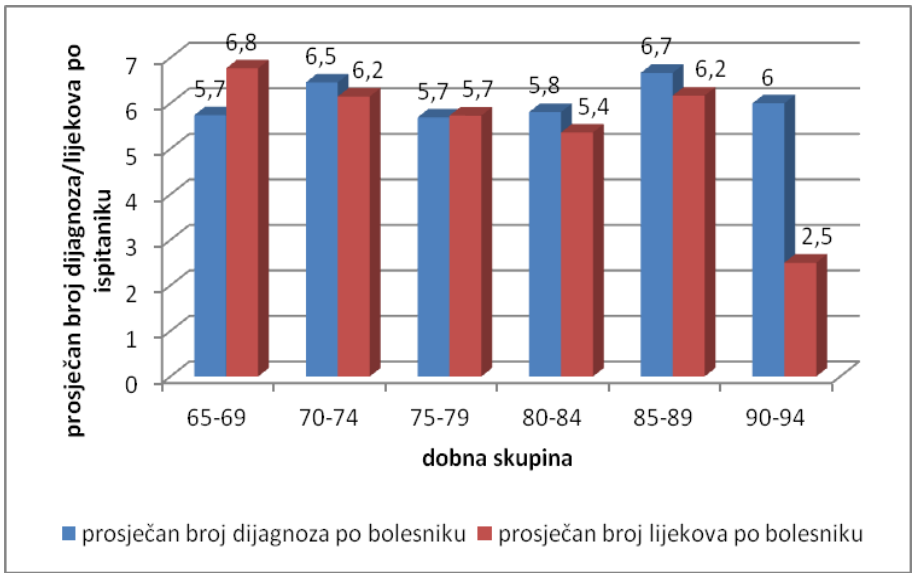
| | |
|---|---|
| Broj ispitanika | 102 |
| Muškaraca | 61 (59,8 %) |
| Žena | 41 (40,2 %) |
| Prosječna dob | 73,9 |
| Medijan godina | 74 |
| Raspon godina | 65 – 92 |
| Ukupan broj dijagnoza | 610 |
| Prosječan broj dijagnoza po ispitaniku | 6 |
| Medijan dijagnoza | 6 |
| Raspon dijagnoza | 1 – 12 |
| Ukupan broj lijekova | 620 |
| Prosječan broj lijekova po ispitaniku | 6,1 |
| Medijan lijekova | 6 |
| Raspon lijekova | 1 – 15 |

Najčešća dobna skupina ispitanika bila je 65 – 69 godina, a najmanji broj ispitanika pripadao je najstarijoj dobnoj skupini 90 – 95 godina (slika 1.)




Slika 1. Raspodjela ispitanika po dobnim skupinama

Najmanji prosječan broj dijagnoza utvrđen je u dobnoj skupini 75 – 79 godina, a najmanji prosječan broj lijekova u dobnoj skupini 90 – 94 godine. Najveći prosječan broj dijagnoza utvrđen je u dobnoj skupini 85 – 89 godina, a lijekova u dobnoj skupini 65 – 69 godina (slika 2.)




Slika 2. Raspodjela prosječnog broja dijagnoza i lijekova po ispitaniku unutar pojedinih dobnih skupina

Najčešće zabilježene dijagnoze bile su arterijska hipertenzija, fibrilacija atrija i šećerna bolest tipa II (tablica 2.).

Tablica 2. Najčešće dijagnoze utvrđene iz medicinskih dokumentacija bolesnika

| **Najčešće dijagnoze** | **Broj dijagnoza** | **Udio bolesnika s dijagnozom (%)** |
|---|---|---|
| Esencijalna (primarna) hipertenzija | 71 | 69,61 |
| Fibrilacija atrija | 25 | 24,51 |
| Dijabetes melitus neovisan o inzulinu | 24 | 23,53 |
| Dekompenzacija srca | 15 | 14,71 |
| Gastritis | 15 | 14,71 |
| Hiperplazija prostate | 13 | 12,75 |
| Stanje poslije kolecistektomije | 12 | 11,76 |
| KOPB | 11 | 10,78 |
| Angina pektoris | 10 | 9,80 |
| Hemoroidi | 9 | 8,82 |
| Hiperlipoproteinemija | 8 | 7,84 |
| Stanje poslije PCI | 7 | 6,86 |
| Divertikuloza crijeva | 7 | 6,86 |
| Stanje poslije CVI | 6 | 5,88 |
| Bubrežno zatajenje | 5 | 4,90 |

Prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova, u ispitivanoj skupini bolesnika najviše korišteni lijekovi su iz C anatomske skupine – s učinkom na kardiovaskularni sustav (276 ili 44,52 %), zatim lijekovi iz skupine A – s učinkom na probavni sustav (110 ili 17,74 %), lijekovi iz skupine B – s učinkom na krv (68 ili 10,97 %), lijekovi iz skupine N – s učinkom na živčani sustav (52 ili 8,39 %), te lijekovi iz skupine R – s učinkom na respiratorni sustav (43 ili 6,94 %) (tablica 3.).

Tablica 3. Podjela korištenih lijekova prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova

| **ATK skupina** | **Broj primjena** | **Udio u ukupnom broju lijekova (%)** |
|---|---|---|
| A - Probavni sustav | 110 | 17,74 |
| B - Učinak na krv | 68 | 10,97 |
| C - Kadiovaskularni sustav | 276 | 44,52 |
| M - Koštano-mišićni sustav | 21 | 3,39 |
| N - Živčani sustav | 52 | 8,39 |
| J - Liječenje sustavnih infekcija | 3 | 0,48 |
| R - Respiratorni sustav | 43 | 6,94 |
| D - Dermatici | 1 | 0,16 |
| G - Urogenitalni sustav i spolni hormoni | 21 | 3,39 |
| H - Sustavni hormonski lijekovi | 13 | 2,1 |
| L - Citostatici | 4 | 0,65 |
| P - Parazitne infekcije | 0 | - |
| S - Pripravci za osjetila | 8 | 1,29 |
| V - Različito | 0 | - |
| **Ukupno** | **620** | |

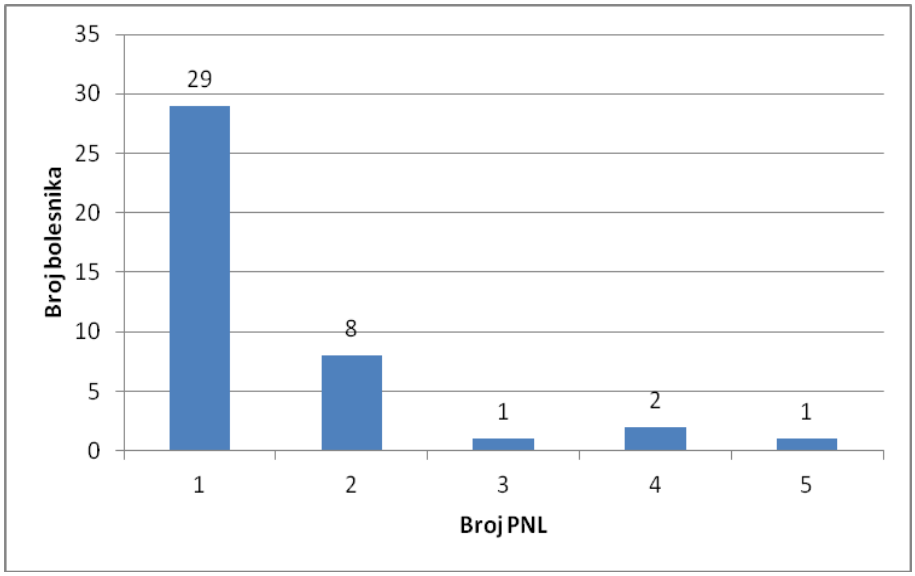
## 4.2. UČESTALOST PRIMJENE POTENCIJALNO NEPRIKLADNIH LIJEKOVA

Probirom je utvrđeno da je ukupno 41 bolesnik (40,2 %) uzimao barem jedan PNL prije hospitalizacije, a ukupan broj PNL bio je 63 što čini 10,7 % od svih propisanih lijekova. Među lijekovima s nepovoljnim omjerom koristi i rizika, najčešći su bili dugodjelujući benzodiazepini, među lijekovima upitne učinkovitosti preparati gingka, a među lijekovima koji bi se trebali izbjegavati uz određenu bolest/stanje dugotrajna primjena NSAIL kod pacijenata s hipertenzijom. Utvrđeni PNL i učestalost njihove primjene u ispitivanoj skupini bolesnika prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Potencijalno neprikladni lijekovi identificirani u istraživanju

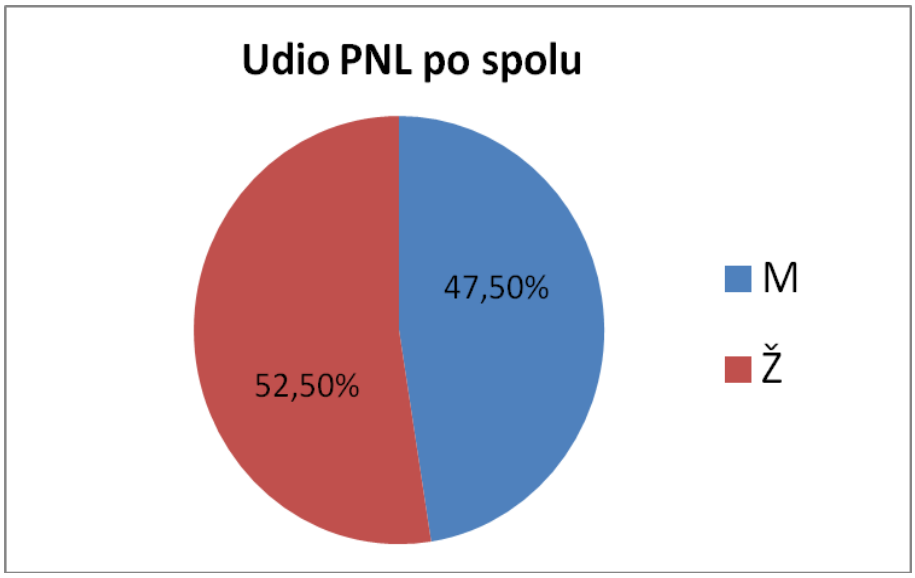
| Lijekovi | Broj primjena |
|---|---|
| **Lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika** | **33** |
| Dugotrajna primjena naproksena | 1 |
| Istovremena upotreba više lijekova s antikolinergičnim svojstvima | 5 |
| Dugodjelujući benzodiazepini | 11 |
| Moksonidin | 8 |
| Nifedipin | 1 |
| Doksazosin | 1 |
| Amiodaron | 4 |
| Dugotrajna upotreba bisakodila | 1 |
| Glibenklamid | 1 |
| **Lijekovi upitne učinkovitosti** | **4** |
| Ginkgo biloba | 2 |
| Pentoksifilin | 1 |
| Betahistin | 1 |
| **Lijekovi koje valja izbjegavati uz određenu bolest/stanje** | **26** |
| Zatajenje srca - dugotrajna primjena NSAIL | 3 |
| Hipertenzija - dugotrajna primjena NSAIL | 7 |
| Ulkus želuca ili dvanaesnika - acetilsalicilna kiselina | 1 |
| Poremećaji zgrušavanja krvi ili primjena antikoagulansa -<br>NSAIL<br>acetilsalicilna kiselina<br>klopidogrel | <br>1<br>1<br>1 |
| Stres inkontinencija - dugodjelujući benzodiazepini | 1 |
| AV blok - digoksin | 1 |
| sinkopa ili padovi - kratko do srednje dugo djelujući benzodiazepini | 1 |
| KOPB ili astma -<br>dugodjelujući benzodiazepini<br>neselektivni beta-blokatori | <br>3<br>1 |
| Kronična konstipacija -<br>centralno djelujući antihipertenzivi<br>opioidni analgetici | <br>1<br>2 |
| Dijabetes - kortikosteroidi | 2 |
| **Ukupno** | **63** |

Od ukupnog broja PNL, u najvećem broju slučajeva radilo se o jednom neprikladno propisanom lijeku (29 pacijenata). U jednog ispitanika identificirano je čak 5 PNL (slika 3.).




Slika 3. Raspodjela broja potencijalno neprikladnih lijekova u ispitivanoj skupini bolesnika

Od ukupnog broja PNL, 52,5 % propisano je ženskoj populaciji ispitanika, međutim više muškaraca nego žena (23 vs. 18) uzimalo je barem jedan PNL (slika 4.)




Slika 4. Udio potencijalno neprikladnih lijekova po spolu

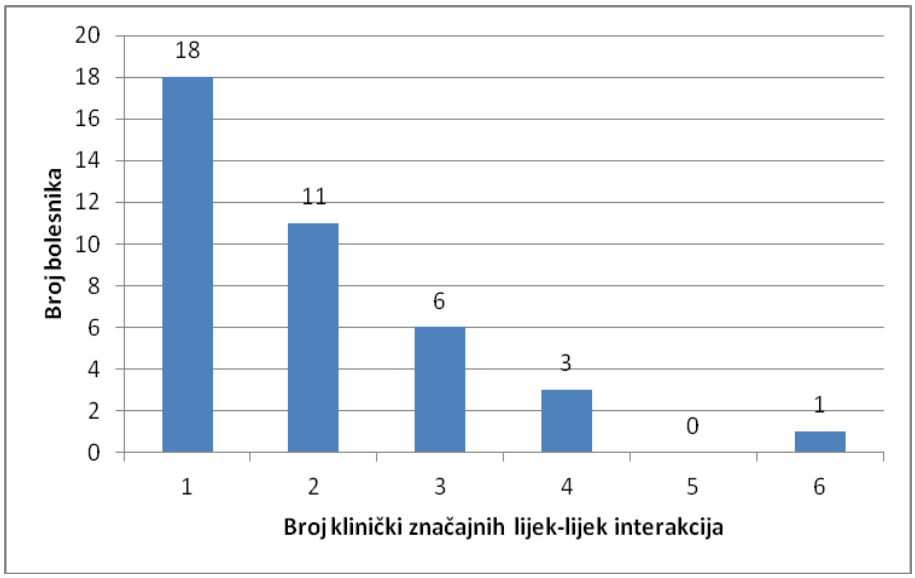
## 4.3. UČESTALOST KLINIČKI ZNAČAJNIH INTERAKCIJA

Ukupno je identificirano 76 potencijalno ozbiljnih lijek-lijek interakcija, a u ispitivanoj skupini bolesnika 39 (38,2 %) ih je uzimalo barem jednu kombinaciju lijekova koji mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Najčešće potencijalne interakcije lijekova bile su farmakodinamičke prirode: interakcije dvaju lijekova s učinkom na SŽS, interakcije ACE inhibitora i suplemenata kalija, te interakcije antihipertenziva i NSAIL. Sve utvrđene interakcije i njihova učestalost u ispitivanoj skupini bolesnika prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Potencijalno ozbiljne lijek-lijek interakcije utvrđene u istraživanju

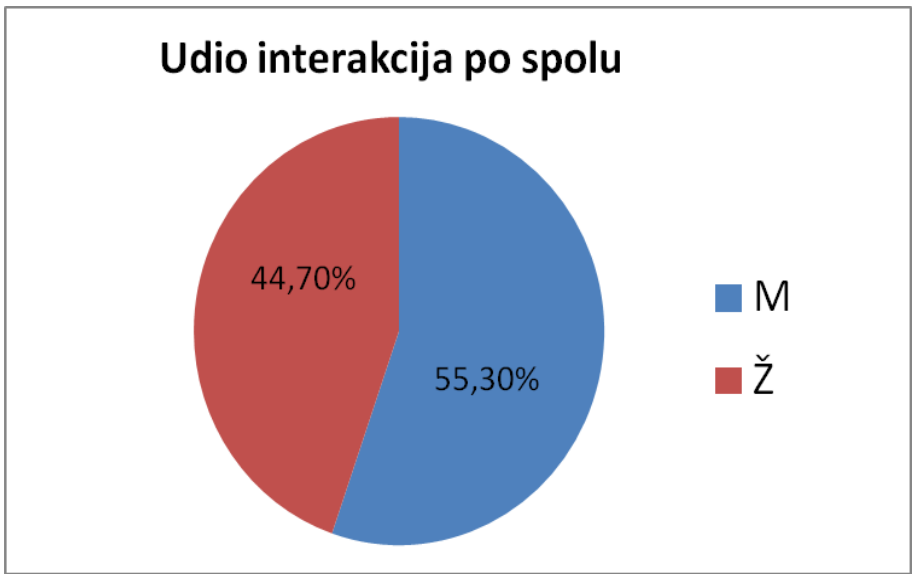
| **Interakcije** | **Broj primjena** |
|---|---|
| metildigoksin - amiodaron | 1 |
| metildigoksin - verapamil | 1 |
| varfarin - amiodaron | 3 |
| varfarin - NSAIL | 1 |
| varfarin - tiroidni hormoni | 3 |
| atorvastatin/simvastatin - amiodaron | 3 |
| kalij - kalij-štedeći diuretik | 3 |
| klopidogrel - IPP | 6 |
| SIPPS - tramadol | 1 |
| ACE inhibitor - kalij-štedeći diuretik | 4 |
| ACE inhibitor - kalij | 9 |
| istovremena primjena više lijekova s antikolinergičkim učinkom | 5 |
| antihipertenziv - NSAIL | 9 |
| istovremena primjena više lijekova s učinkom na SŽS | 12 |
| diuretik - NSAIL | 7 |
| NSAIL, acetilsalicilna kiselina - kortikosteroid | 2 |
| varfarin - antiagregacijski lijek | 2 |
| istovremena primjena više antiagregacijskih lijekova | 4 |
| **Ukupno** | **76** |

Od ukupnog broja klinički značajnih interakcija lijekova, najčešće je zabilježena jedna interakcija po bolesniku. Jedan bolesnik primjenjivao je čak 6 neodgovarajućih kombinacija lijekova (slika 5.)




Slika 5. Raspodjela broja klinički značajnih lijek-lijek interakcija u ispitivanoj skupini bolesnika

Od ukupnog broja identificiranih interakcija, 55,3 % pripada muškoj populaciji ispitanika, međutim, neznatno više žena (20 vs. 19) uzimalo je barem jednu kombinaciju lijekova koja može stupiti u interakciju (slika 6.)




Slika 6. Udio klinički značajnih lijek-lijek interakcija po spolu

# 5. RASPRAVA

Prema dobivenim rezultatima, 40,2 % bolesnika primjenjuje barem jedan PNL, stoga se može zaključiti da je učestalost propisivanja PNL visoka. Dobiveni postotak podudara se s rezultatom studije provedene u KBC Osijek, gdje je 42,95 % bolesnika uzimalo barem jedan neodgovarajući lijek prije hospitalizacije.
Od ukupnog broja propisanih lijekova, otkriveno je 5,3 % lijekova nepovoljnog omjera koristi i rizika, 0,6 % lijekova upitne učinkovitosti i 4,2 % lijekova koji se trebaju izbjegavati uz određenu dijagnozu. Za usporedbu, studija provedena u Primorsko-goranskoj županiji na velikom broju ispitanika pokazala je učestalost primjene lijekova nepovoljnog omjera koristi i rizika od 8,56 % i učestalost primjene lijekova upitne učinkovitosti od 1,96 %. Prema rezultatima te studije, svaki deseti propisan lijek je bio potencijalno neprikladan, što se slaže s rezultatima ovog istraživanja gdje je učestalost PNL u ukupnom broju lijekova iznosila 10,2 % (Popović i sur., 2014).

Prvi po učestalosti PNL identificirani u ovom istraživanju su dugodjelujući benzodiazepini primijenjeni u 11 ili 10,8 % bolesnika. Najčešće se radilo o diazepamu (9 bolesnika), a zabilježena je i po jedna primjena bromazepama i nitrazepama. Podatci u učestaloj primjeni benzodiazepina ne čude obzirom da je prema izvješću Agencije za lijekove i medicinske proizvode – HALMED o potrošnji lijekova u Hrvatskoj za 2012. godinu diazepam na 3. mjestu po potrošnji lijekova na recept s 31,57 DDD/1000/dan, a poznato je da su starije osobe najveći potrošači benzodiazepina (www.halmed.hr; Assem-Hilger i sur., 2009).
Dobiveni postotak manji je u odnosu na rezultat studije provedene na Klinici za internu medicinu KBC Osijek prema istim kriterijima, gdje je 26,14 % pacijenata uzimalo dugodjelujuće benzodiazepine (Mimica Matanović, 2011).

Uzimanje kratkodjelujućih benzodiazepina u kratkoročnoj terapiji anksioznosti i sekundarne nesanice opravdano je. Međutim, benzodiazepini, a posebno oni dugodjelujući poput diazepama, često se primjenjuju kao dugotrajna terapija kronične anksioznosti i primarne nesanice starijih ljudi što dovodi do povećanog rizika od nuspojava i uzrokuje ovisnost o ovim lijekovima. Anksioznost u starijih je češće sekundarna, i to kao rezultat depresije ili nuspojava drugih lijekova koje takav bolesnik kronično uzima. Naime, prema podatcima iz literature, neracionalna primjena benzodiazepina najčešće je posljedica nedijagnosticirane i neliječene depresije (Assem-Hilger i sur., 2009).

Iako benzodiazepini imaju široki terapijski indeks, oni nose i veliku potencijalnu opasnost od nuspojava koje su jače izražene u starijih zbog promjene u osjetljivosti receptora i promjena u farmamakokinetici – poluvrijeme eliminacije može biti produženo. Nuspojave uključuju produljenu sedaciju, nemir, somnolenciju, umor, kognitivne smetnje i teškoće u koncentraciji. Zbog miorelaksirajućeg učinka benzodiazepina, kod starijih bolesnika je povećan rizik od pada i posljedične frakture kuka. Sustavnom analizom epidemioloških studija utvrđeno je da primjena benzodiazepina u starijih osoba povećava rizik frakture kuka za više od 50 %. Posebno osjetljivi su pacijenti koji su tek započeli s terapijom (60 % veći rizik) i oni koji koriste benzodiazepine kontinuirano u periodu od mjesec dana i duže (80 % veći rizik) (Wang i sur., 2001).

U starijih se benzodiazepini s dugim t1/2 (npr. diazepam, flurazepam) akumuliraju, a njihov se klirens smanjuje. Ako su benzodiazepini doista indicirani u starijih, treba propisati lijekove s kratkim t1/2 kao što su lorazepam, oksazepam ili temazepam. Zbog razvoja tolerancije, koja nastaje otprilike nakon trideset dana kontinuirane terapije, benzodiazepini gube svoj hipnotski učinak, odnosno razvija se potreba za stalnim povišenjem doze što nosi veći rizik od nuspojava, stoga se večernje uzimanje ovih lijekova ne bi trebalo stimulirati. Nagli prekid primjene može biti će praćen simptomima ustezanja pa se zbog toga preporučuje postepeno snižavanje doze, sve do potpunog prekida terapije (Macolić Šarinić, 2002).

Drugi po učestalosti PNL s nepovoljnim omjerom koristi i rizika je centralno-djelujući antihipertenziv moksonidin koji se treba izbjegavati zbog povećane učestalosti nuspojava koje uključuju glavobolju, vrtoglavicu i opću slabost. Kao alternativno terapijsko rješenje, preporuča se primjena drugih skupina antihipertenzivnih lijekova poput ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora, diuretika i dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala.

Među lijekovima upitne učinkovitosti čija je primjena identificirana u ovom istraživanju, valja spomenuti preparate ginkga. Prema podatcima iz literature, nema uvjerljivih dokaza da postoji klinički značajna korist od primjene preparata ginkga kod bolesnika s demencijom ili kognitivnim popuštanjem (www.cochrane.org). S druge strane, primjena preparata ginkga, kao i drugih cerebralnih vazodilatatora u starijih osoba, nosi potencijalni rizik od nuspojava poput posturalne hipotenzije, padova, glavobolje i želučanih tegoba.

U ispitivanoj skupini bolesnika, među lijekovima koji se trebaju izbjegavati uz određenu bolest/stanje, evidentirana je kronična primjena NSAIL u pacijenata s dijagnosticiranom hipertenzijom i/ili zatajenjem srca s učestalošću od 18,9 % od svih PNL.

Dugotrajna upotreba NSAIL može pogoršati navedene bolesti uslijed retencije soli i vode zbog smanjene sinteze vazodilatacijskih prostaglandina PGE2 i PGI2 u bubrezima. NSAIL antagoniziraju učinak većine antihipertenzivnih lijekova, što dovodi do povećanja morbiditeta, mortaliteta i troškova liječenja. Podatci iz literature o porastu krvnog tlaka pri korištenju NSAIL su različiti; sustavnim pregledom ukupno 2 meta-analize i 10 kontroliranih randomiziranih studija, zabilježen je porast sistoličkog tlaka do 14,3 mmHg, a porast dijastoličkog tlaka do 2,3 mmHg (Snowden i Nelson, 2011). Stoga, propisivanje dugotrajnog liječenja nesteroidnim antireumaticima bolesnicima s hipertenzijom i/ili zatajenjem srca trebalo bi se izbjegavati, a obzirom da su ovi lijekovi dostupni i u slobodnoj prodaji, valja savjetovati pacijente da ih koriste u najmanjoj učinkovitoj dozi kroz što kraći vremenski period.

Alternativno terapijsko rješenje je primjena paracetamola ili slabog opioda, npr. tramadola čija primjena ne nosi opasnost od pogoršanja ovih bolesti.

Za kvalitetnu procjenu propisivanja lijekova starijim osobama, neophodan je probir potencijalno ozbiljnih lijek-lijek interakcija.

Analizom terapije ispitivanih bolesnika, utvrđen je velik broj klinički značajnih interakcija. U ispitivanoj skupini bolesnika 38,2 % je uzimalo barem jednu kombinaciju lijekova koji mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Dobiveni rezultati veći su od onih iz studija provedenih u KBC Rijeka i KBC Osijek gdje je u 22 % odnosno 32,8 % pacijenata utvrđena barem jedna potencijalno opasna kombinacija lijekova.

U 11,8 % pacijenata zabilježena je istovremena primjena različitih lijekova s učinkom na SŽS. Najčešće se radilo o istovremenoj primjeni benzodiazepina i tramadola koja, posebice u starijih osoba, nosi rizik od produljene depresije SŽS i respiratornog sustava zbog aditivnog učinka ovih lijekova (www.drugs.com).

Nadalje, zabilježena je učestala primjena ACE inhibitora s kalij-štedećim diureticima (5,3 % svih interakcija) i nadomjescima kalija (11,8 % svih interakcija), što za posljedicu može imati značajno povišenje serumske razine kalija. Dakle, ukupna prevalencija kombinacija lijekova koje mogu izazvati hiperkalijemiju iznosila je 17,1 %.

Za usporedbu, prema rezultatima studije provedene u KBC Rijeka koristeći Beers kriterije, učestalost kombinacije ACE inhibitora i suplemenata kalija iznosila je 33,9 % svih

interakcija. U studiji provedenoj u KBC Osijek najčešće su interakcije bile kombinacije lijekova koje mogu izazvati hiperkalijemiju (28,28 %). U velikoj farmakoepidemiološkoj studiji provedenoj na populaciji Primorsko-goranske županije gotovo polovicu (49,1 %) svih interakcija činila je kombinacija ACE inhibitora i kalija (Popović i sur., 2014).

Među najučestalijim interakcijama bila je i primjena NSAIL s antihipertenzivima ili diureticima (ukupno 21,1 % svih interakcija), što dovodi do smanjenog antihipertenzivnog odnosno diuretskog učinka. Prema rezulatima velike farmakoepidemiološke studije provedenoj na populaciji Primorsko-goranske županije kombinacija NSAIL i diuretika bila je druga po učestalosti s 20,73 % (Popović i sur., 2014).

U 6 pacijenata, utvrđena je kombinacija klopidogrela s inhibitorima protonske pumpe (IPP). Inhibicijom CYP2C19, IPP smanjuju nastajanje aktivnog metabolita klopidogrela u jetri čime je smanjen njegov antiagregacijski učinak na trombocite.

Prema dobivenim rezultatima, najveći problem predstavlja neprikladno propisivanje dugodjelujućih benzodiazepina i NSAIL starijim osobama. S druge strane, nesanica i bol među najčešćim su tegobama na koje se pacijenti ove dobi žale, stoga je važno pružiti odgovarajuću farmakoterapiju. Dugodjelujuće benzodiazepine zbog povećanog rizika od nuspojava valja zamijeniti kratkodjelujućim te ih primjenjivati u dozi upola manjoj od inače preporučene u što kraćem vremenskom periodu kako bi se spriječio razvoj tolerancije i ovisnosti. Pri propisivanju NSAIL važan je individualan pristup pacijentu. Primjena NSAIL treba biti kratkotrajna i u najnižim učinkovitim dozama, a u slučaju određenih bolesti i stanja valja ju izbjegavati i kao alternativnu terapiju primijeniti paracetamol ili slabi opioid.

Originalni protokol prilagođen hrvatskom tržištu lijekova korišten u ovom istraživanju predstavlja koristan alat za kvalitetnu, jednostavnu i brzu procjenu propisivanja lijekova starijim osobama, a ujedno i smjernice liječnicima za izbjegavanje neodgovarajućeg propisivanja lijekova.
Unatoč metodološkim ograničenjenjima ove studije kao što je mali broj ispitanika, dobiveni rezultati usporedivi su s rezultatima drugih, većih studija. Oni upućuju na neprihvatljivu učestalost neodgovarajućeg propisivanja lijekova osobama starije životne dobi.
Stoga, neupitna je nužnost provođenja edukacije liječnika o potencijalno neprikladnim lijekovima i klinički značajnim interakcijama. U slučaju propisivanja lijekova od strane

različitih specijalista, liječnici obiteljske medicine bi trebali imati ključnu ulogu u nadzoru propisane terapije u vidu prikladnosti i racionalizacije ukupnog broja propisanih lijekova. Također, razvoj softverskih rješenja za upozoravanje propisivača prilikom neprikladnog propisivanja mogao bi značajno doprinijeti boljoj propisivačkoj praksi (Popović i sur., 2014). Zadaća liječnika, pa tako i farmaceuta, jest i prepoznavanje onih kombinacija lijekova koje mogu imati štetne posljedice za pacijenta.

Izbjegavanje propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova i kombinacija lijekova koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije samo je jedna od strategija za smanjenje mogućih štetnih posljedica farmakoterapije. Ipak, ova bi strategija mogla imati važnu ulogu u smanjenju morbiditeta i mortaliteta povezanih s primjenom lijekova.

# 6. ZAKLJUČCI

1. Prevalencija primjene PNL kod bolesnika starije životne dobi identificirana ovim istraživanjem je visoka. Ukupno je u 40,2 % bolesnika zabilježena primjena barem jednog PNL. Dugodjelujući benzodiazepini i NSAIL bili su najučestalije propisani PNL.

2. Više od trećine bolesnika uzimalo je barem jednu potencijalno štetnu kombinaciju lijekova. Najčešće interakcije su uključivale NSAIL, ACE inhibitore i lijekove s učinkom na SŽS.

3. Protokol prilagođen hrvatskom tržištu lijekova pokazao se korisnim alatom za probir PNL i kombinacija lijekova koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije.

4. Kako bi se smanjio rizik od neželjenih djelovanja lijekova, starijim osobama valja propisivati lijekove s jasnom indikacijom, dokazanom učinkovitosti i povoljnim omjerom koristi i rizika, uzimajući u obzir svu korištenu terapiju i komorbiditete.

## 7. LITERATURA


1. Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2007. do 2012. godine, 2012., http://www.halmed.hr/upl/publikacije/Potrosnja_lijekova_u_Hrvatskoj_2007-2012.pdf , pristupljeno 24.08.2015.
2. Assem-Hilger E, Jungwirth S, Weissgram S, Kirchmeyr W, Fischer P, Barnas C. Benzodiazepine use in the elderly: an indicator for inappropriately treated geriatric depression? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24(6), 563–569.
3. Christine M. Campanelli. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(4), 616–631.
4. Čulig J. Farmakoterapija u starijih bolesnika. *Medicus*, 2005, 14(2), 257–260.
5. Denis O'Mahony, David O'Sullivan, Stephen Byrne, Marie Noelle O'Connor, Cristin Ryan, Paul Gallagher. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*, 2015, 44(2), 213–218.
6. Drug Interaction Report, http://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=862-0,2221-0&types[]=major&types[]=minor&types[]=moderate&types[]=food&types[]=therapeutic_duplication&professional=1, pristupljeno 25.08.
7. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011. Stanovništvo prema spolu i starosti. Statistička izvješća Zagreb, 2013, http://www.dzs.hr/, pristupljeno 5.8.2015.
8. Duraković Z. Hipersaturacija i otrovanje lijekovima u starijoj dobi. *Medicus*, 2005, 14(2), 261–272.
9. 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; AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*, 2005, 293(11), 1348–1358.
10. Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Medicina flumensis*, 2011, 47(1), 15–28.
11. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug–drug and drug– disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*, 1996, 14, 447–450.

12. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*, 2003, 289(9), 1107–1116.
13. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, Lewis IK. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*, 1997, 45(8), 945–948.
14. Landreat MG, Vigneau CV, Hardouin JB, Bronnec MG, Marais M, Venisse JL, Jolliet P. Can we say that seniors are addicted to benzodiazepines? *Subst Use Misuse*, 2010, 45(12), 1988–99.
15. Macolić Šarinić V. Primjena lijekova u starijoj dobi. *Medicus*, 2002, 11(1), 93–99.
16. Mangoni A, Jackson H. Age related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 57, 6–14.
17. Mimica Matanović S, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68, 1123–1138.
18. Mimica Matanović S. Neodgovarajući lijekovi kao uzrok akutne hospitalizacije osoba starije životne dobi. 2011, https://bib.irb.hr/prikazi-rad?&rad=550284, pristupljeno 25.08. i 31.08.2015.
19. Popović B, Quadranti NR, Matanović SM, Lisica ID, Ljubotina A, Duliba DP, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70, 737–744.
20. Radošević N, Gantumur M, Vlahović-Palcevski V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008, 17(7),733–737.
21. Robert L Page, II, Sunny A Linnebur, Lucinda L Bryant, and J Mark Ruscin. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging*, 2010, 5, 75–87.
22. Snowden S, Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol Rev*, 2011, 19(4), 184-191.
23. There is no convincing evidence that Ginkgo biloba is efficacious for dementia and cognitive impairment, 2009., http://www.cochrane.org/CD003120/DEMENTIA_there-is-no-convincing-evidence-that-ginkgo-biloba-is-efficacious-for-dementia-and-cognitive-impairment, pristupljeno 25.08.2015.
24. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(6), 892–898.

# 8. SAŽETAK/SUMMARY


## Primjena potencijalno neprikladnih lijekova u osoba starije životne dobi

Propisivanje lijekova predstavlja najčešću medicinsku intervenciju u populaciji starijih ljudi. Stariji bolesnici su osjetljiviji na djelovanje različitih lijekova zbog promjena u farmakokinetici i farmakodinamici povezanih sa starenjem. Neprikladno propisivanje lijekova starijim osobama je često povezano s povećanim rizikom za nastanak neželjenih djelovanja lijekova, povećanim morbiditetom i mortalitetom, te troškovima zdravstvene zaštite. Cilj ove studije bio je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova (PNL) osobama starije životne dobi koristeći originalni protokol razvijen od autora Mimica Matanović and Vlahović-Palčevski. Istraživanje je uključilo 102 hospitalizirana bolesnika starosti ≥ 65 godina. Glavni izvor podataka bila je medicinska dokumentacija bolesnika. Prosječna dob bila je 74 godine (raspon 65 – 92), a prosječan broj lijekova po ispitaniku bio je 6 (raspon 1 – 15). Ukupno je 40,2 % bolesnika uzimalo barem jedan PNL. Najčešći PNL bili su dugodjelujući benzodiazepini, centralni antihipertenziv moksonidin i nesteroidni anti-inflamatorni lijekovi (NSAIL). Barem jedna kombinacija lijekova koji mogu stupiti u klinički značajnu inetrakciju bila je propisana 38,2 % bolesnika. Najčešće kombinacije s uključivale su primjenu NSAIL i antihipertenziva ili diuretika, istovremenu primjenu više lijekova s učinkom na SŽS i kombinacije lijekova koje mogu rezultirati hiperkalijemijom. Ovim istraživanjem otkrivena je velika prevalencija neodgovarajućeg propisivanja. Uz ostale metode, klinička primjena ovih kriterija mogla bi biti učinkovita metoda za poboljšanje i optimizaciju propisivanja lijekova u cilju smanjenja broja neželjenih djelovanja lijekova, te pobola i smrtnosti povezanih s primjenom lijekova u starijoj dobi.

## Potentially inappropriate medication use in the elderly

The most common medical intervention in elderly is prescribing of drugs. Elderly population is particularly susceptible to the effects of various drugs due to the age related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Inappropriate prescribing to the elderly is often associated with an increased risk od adverse drug events, morbidity, mortality and health care costs. The purpose of this study was to determine the prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) use in the elderly using the new comprehensive protocol developed by authors Mimica Matanović and Vlahović-Palčevski. The study included 102 hospitalized

patients aged ≥ 65 years. Information on prescribed drugs was retrieved mainly from the patients' medical records. The average age of the patient was found to be 74 years (range 65 – 92), and each patient was on an average of 6 medicines (range 1 – 15). A total of 40,2 % of patients received at least one PIM. Drugs of most concern were long-acting benzodiazepines, centrally active antihypertensive moxonidine and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). A total of 38,2 % of patients were prescribed at least one drug combination that is potentially harmful. The most common combinations included NSAID and an antihypertensive or diuretic, simultaneous use of CNS agents and combination of drugs which can lead to severe hyperkalemia. This study has shown that inappropriate prescribing to older people is highly prevalent. Among other methods, clinical application of these criteria may be an efficient method to improve and optimize drug prescribing in order to reduce incidence of adverse drug events and drug-related morbidity and mortality in elderly patients.

## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

# PRIMJENA POTENCIJALNO NEPRIKLADNIH LIJEKOVA U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

**Paula Bakalović**

## SAŽETAK

Neprikladno propisivanje lijekova starijim osobama je često povezano s povećanim rizikom za nastanak neželjenih djelovanja lijekova, povećanim morbiditetom i mortalitetom, te troškovima zdravstvene zaštite. Cilj ove studije bio je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova (PNL) osobama starije životne dobi koristeći originalni protokol razvijen od autora Mimica Matanović and Vlahović-Palčevski. Istraživanje je uključilo 102 hospitalizirana bolesnika starosti ≥ 65 godina. Glavni izvor podataka bila je medicinska dokumentacija bolesnika. Prosječna dob bila je 74 godine (raspon 65 – 92), a prosječan broj lijekova po ispitaniku bio je 6 (raspon 1 – 15). Ukupno je 40,2 % bolesnika uzimalo barem jedan PNL. Najčešći PNL bili su dugodjelujući benzodiazepini, centralni antihipertenziv moksonidin i nesteroidni anti-inflamatorni lijekovi (NSAIL). Barem jedna kombinacija lijekova koji mogu stupiti u klinički značajnu inetrakciju bila je propisana 38,2 % bolesnika. Najčešće kombinacije s uključivale su primjenu NSAIL i antihipertenziva ili diuretika, istovremenu primjenu više lijekova s učinkom na SŽS i kombinacije lijekova koje mogu rezultirati hiperkalijemijom. Ovim istraživanjem otkrivena je velika prevalencija neodgovarajućeg propisivanja lijekova osobama starije životne dobi.

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

Rad sadrži: 30 stranica, 6 grafičkih prikaza, 5 tablica i 24 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: starije osobe, potencijalno neprikladni lijekovi, neprikladno propisivanje, interakcije lijekova

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Vesna Bačić-Vrca**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
**Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
**Dr. sc. Jelena Filipović-Grčić**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: svibanj 2010.

## Basic documentation card

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

Diploma thesis

# POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION USE IN THE ELDERLY

**Paula Bakalović**

## SUMMARY

Inappropriate prescribing to the elderly is often associated with an increased risk od adverse drug events, morbidity, mortality and health care costs. The purpose of this study was to determine the prevalence of potentially inappropriate medication use in the elderly using the new comprehensive protocol developed by authors Mimica Matanović and Vlahović-Palčevski. The study included 102 hospitalized patients aged ≥ 65 years. Information on prescribed drugs was retrieved mainly from the patients' medical records. The average age of the patient was found to be 74 years (range 65 – 92), and each patient was on an average of 6 medicines (range 1 – 15). A total of 40,2 % of patients received at least one potentially inappropriate medication. Drugs of most concern were long-acting benzodiazepines, centrally active antihypertensive moxonidine and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). A total of 38,2 % of patients were prescribed at least one drug combination that is potentially harmful. The most common combinations included NSAID and an antihypertensive or diuretic, simultaneous use of CNS agents and combination of drugs which can lead to severe hyperkalemia. This study has shown that inappropriate prescribing to older people is highly prevalent.

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

Thesis includes: 30 pages, 6 figures, 5 tables and 24 references. Original is in Croatian language.

Keywords: elderly, potentially inappropriate medications, inappropriate prescribing, drug interactions

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

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

The thesis was accepted: May 2010.