Potencijalno neprikladni lijekovi kod osoba starije životne dobi sa šećernom bolesti tipa 2

Dobrota, Cvita

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:163:397189

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

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

Cvita Dobrota

Zagreb, 2016.

Cvita Dobrota

Potencijalno neprikladni lijekovi kod osoba starije životne dobi sa šećernom bolesti tipa 2

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.

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. Ive Mucalo.

Zahvaljujem se mentorici doc.dr.sc. Ivi Mucalo koja je omogućila provođenje istraživanja i svojim savjetima puno pomogla u izradi ovog rada, za strpljenje i utrošeno vrijeme, ali najviše za veliku motivaciju i entuzijazam u budućem radu.

Veliko hvala i dragim prijateljima koji su bili tu u svim trenucima sreće, radosti, nervoze, jutarnjih kašnjenja, ponekad i tuge, zabave... Bez kojih ovo razdoblje ne bi ostalo u tako dobrom sjećanju. Hvala na velikoj podršci tijekom cijelog studija (i duže), a pogotovo kad je najviše trebalo.

Cijeloj obitelji veliko hvala na podršci i brizi, ali najveće hvala roditeljima koji su omogućili sve ovo; bezgranično podržavali svaki korak, ohrabrivljali i poticali na daljni rad, olakšali odlazak na sve načine, a svojim dolascima uvijek donosili dio doma.

SADRŽAJ:

1. UVOD 1

1.1. Starija životna dob 1

1.1.1. Promjene u farmakokinetici i farmakodinamici 2

1.2. Nuspojave lijekova 4

1.2.1. Nuspojave lijekova u osoba starije životne dobi 6

1.3. Interakcije 6

1.4. Potencijalno neprikladni lijekovi 7

1.4.1. Sveobuhvatni hrvatski protokol 8

1.4.1.1. Lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika 8

1.4.1.2. Lijekovi upitne učinkovitosti 9

1.4.1.3. Lijekovi koji bi se trebali izbjegavati u određenim bolestima/stanjima 9

1.4.1.4. Potencijalno opasne lijek-lijek interakcije 9

1.4.2 Ostali kriteriji 10

1.4.3. Identifikacija potencijalno neprikladnih lijekova 12

1.5. Šećerna bolest tipa 2 13

1.5.1. Farmakoterapija šećerne bolesti tipa 2 14

2. OBRAZLOŽENJE TEME 17

3. MATERIJALI I METODE 18

3.1. Ispitivanici 18

3.2. Protokol 18

3.3. Obrada podataka i statistička analiza 19

4. REZULTATI 20

4.1. Demografski i klinički podaci 20

4.2. Potencijalno neprikladni lijekovi 27
4.2.1. Lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika 31
4.2.2. Lijekovi upitne učinkovitosti 32
4.2.3. Lijekovi koji bi se trebali izbjegavati u određenim bolestima/stanjima 33
4.2.4. Potencijalno opasne lijek-lijek interakcije 34
4.2.4.1. Klinički značajne interakcije 37
5. RASPRAVA 38
5.1. Demografski i klinički podaci 38
5.2. Potencijalno neprikladni lijekovi 39
5.3. Metodološka ograničenja 44
5.4. Ograničenja studije 46
6. ZAKLJUČAK 47
7. LITERATURA 49
8. SAŽETAK/SUMMARY 56

Popis tablica

Tablica 4.1. Prikaz raspodjele broja propisanih lijekova po ATK klasifikaciji

Tablica 4.2. Prikaz raspodjele lijekova u pojedinim terapijskim skupinama glavne anatomske skupine A

Tablica 4.3. Prikaz raspodjele komorbiditeta prema MKB-10

Tablica 4.4. Broj lijekova koji zadovoljavaju kriterije po pojedinoj podskupini sveobuhvatnog hrvatskog protokola

Tablica 4.5. Potencijalno neprikladni lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika identificirani sa sveobuhvatnim hrvatskim protokolom

Tablica 4.6. Potencijalno neprikladni lijekovi upitne učinkovitosti identificirani sveobuhvatnim hrvatskim protokolom

Tablica 4.7. Potencijalno neprikladni lijekovi s koji bi se trebali izbjegavati određenim bolestima/stanjima identificirani sa sveobuhvatnim hrvatskim protokolom

Tablica 4.8. Potencijalno opasne lijek-lijek interakcije identificirane sa sveobuhvatnim hrvatskim protokolom

Tablica 4.9. Stupnjevi kliničke značajnosti interakcija

Popis slika

Slika 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitivanika

Slika 4.2. Broj lijekova po bolesniku nakon hospitalizacije

Slika 4.3. Broj komorbiditeta po bolesniku prilikom hospitalizacije

Slika 4.4. Broj potencijalno neprikladnih lijekova po bolesniku

Slika 4.5. Broj potencijalno opasnih lijek-lijek interakcija po broju bolesnika

Slika 4.6. Usporedba parametara kod skupina bolesnika sa i bez minimalno jednim PNL-om/potencijalno opasnom lijek-lijek interakcijom

1. UVOD

Starija životna dob obuhvaća sve veći postotak ukupnog svjetskog stanovništva (www.nia.nih.gov). Rezultati brojnih istraživanja upućuju da kod ove dobne skupine usred brojnih fizioloških promjena dolazi do promijenjenog djelovanja lijekova, na što upućuju rezultati brojnih istraživanja (Mangoni i Jackson, 2003; Hämmerlein i sur., 1998; Cohen, 1986). Osobe starije životne dobi često obolijevaju od većeg broja kroničnih bolesti zbog čega u prosjeku uzimaju od dva do pet lijekova dnevno. Povećanjem broja lijekova u terapiji raste rizik za nastanak nuspojava i međusobnih interakcija lijekova (Hilmer i sur., 2005). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) procijenjeno je da osobe starije od 65 godina uzimaju 32% ukupne potrošnje lijekova, što iznosi oko 30% ukupnog zdravstvenog proračuna (Gallagher i sur., 2007)

Uloga farmaceuta u pružanju skrbi osobama starije životne dobi od iznimne je važnosti jer može pridonijeti smanjenju morbiditeta i mortaliteta te posljedično rezultirati smanjenjem troškova u zdravstvu.

1.1. Starija životna dob

U literaturi se osobe starije životne dobi definiraju na više načina (Orimo, 2006; Covey, 1992). Međutim, ne postoji općeniti stav o određenoj dobnoj granici nakon koje osoba ulazi u tu kategoriju. Biološku stariju životnu dob često poistovjećuju s kronološkom dobi iako definicije ovih dvaju pojmova nisu istovjetne. Većina razvijenih zemalja je kao definiciju starije životne dobi prihvatila kronološku dob od 65 godina i više (www.who.int).

Na biološkoj razini, starenje je povezano s progresivnim nakupljanjem različitih staničnih i molekularnih oštećenja. S vremenom takva oštećenja dovode do smanjenja fizioloških funkcija, povećanog rizika od brojnih bolest te, u konačnici, smrti (www.who.int). Na proces starenja odražavaju se sve promjene koje se događaju tijekom života (www.nia.nih.gov). U prošlosti je broj osoba mlađe životne dobi bio puno veći, no zbog smanjenog fertiliteta i velikog porasta u kvaliteti života, starenje populacije se nastavlja, pa čak i ubrzava (www.nia.nih.gov).

U 2010. godini je oko 524 milijuna ljudi imalo 65 godina i više čineći tako 8% ukupne svjetske populacije. Očekuje se kako će do 2050. godine taj broj porasti do čak 1,5 milijarde, tj. do oko 16% svjetske populacije. Pri tome se predviđa kako će porast osoba starije životne dobi u nerazvijenim zemljama biti do 250%, dok se u razvijenima predviđa porast za oko 70% (www.nia.nih.gov).

Trend starenja populacije vidi se i u Republici Hrvatskoj (RH). Prema popisu stanovništva iz 2011. godine (www.dzs.hr), prosječna starost stanovništva iznosila je 41,7 godinu. U odnosu na 1961. godinu, to je porast za gotovo 10 godina. Prema istom popisu je udio starijih osoba u iznosio je 17,7% populacije. Time je starija populacija po prvi puta nadmašila osobe mlađe životne dobi, starosti od 1 do 14 godina. Projekcijama Državnog zavoda za statistiku predviđa se daljnji porast postotka osoba starijih od 65 godina i to do čak 31,4% ukupne populacije RH (www.dzs.hr).

1.1.1. Promjene u farmakokinetici i farmakodinamici

Tijekom procesa starenja dolazi do mnogih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih promjena koje rezultiraju promijenjenom djelovanja lijeka, u smislu smanjenja ili povećanja koncentracije slobodne frakcije lijeka u plazmi ili promijenjene osjetljivosti nekih vrsta lijekova.

Starenje dovodi do kardiovaskularnih promjena uključujući smanjenje elastičnosti aorte i većih krvnih žila. To u konačnici rezultira povišenim arterijskim tlakom i smanjenim minutnim volumenom. Masa bubrega se s godinama smanjuje te dolazi do smanjenja broja nefrona, glomerularne filtracije i protoka krvi kroz bubrege. U gastrointestinalnom sustavu glavne promjene se događaju na razini želuca i dvanaesnika. Smanjena je sekrecija klorovodične kiseline i pepsina, dok je pražnjenje želuca jednako kao i u osoba mlađe životne dobi. Smatra se kako pokretljivost i probavljivost u tankom crijevu ostaju najvećim dijelom nepromijenjeni iako su rezultati istraživanja kojima se ispitivala pokretljivost kolona oprečni. Izlučivanje enzima gušterače je također promijenjeno, a volumen i protok krvi kroz jetru je smanjen. Velika se promjena događa i u sastavu tijela gdje redukcija ukupne tjelesne tekućine i tjelesne mase kao i rast udjela masnog tkiva bitno utječu na distribuciju lijekova (Mangoni i Jackson, 2003).

Ipak, veliki udio lijekova se apsorbira pasivnom difuzijom pa starenje ne utječe na taj proces. Za lijekove koji se pak apsorbiraju aktivnim prijenosom, dokazana je smanjena apsorpcija kod osoba starije životne dobi (Crooks i sur., 1976). Lijekovi kod kojih je promijenjena apsorpcija uključuju vitamin B12, željezo, kalcij te levedopu. U slučaju kalcija smanjena je apsorpcija preko aktivnog transporta, dok se za levodopu apsorpcija povećava zbog smanjene koncentracije enzima potrebnog za razgradnju u mukozi želuca (Mangoni i Jackson, 2003). Zbog povišenog pH mogu se povećano apsorbirati lijekovi koji su nestabilni u kiselom pH, kao npr. soli penicilina (Francetić i sur., ured., 2015).

Raspodjela lijekova mijenja se iz više razloga: smanjuje se minutni volumen srca, povećava se periferna vaskularna rezistencija te se smanjuje protok krvi u parenhimalnim organima (Francetić i sur., ured., 2015). Volumen distribucije lijeka predstavlja odnos između ukupne količine lijeka u tijelu i u volumenu plazme (Tolutain i Bosquet-Mélou, 2004). Kako je sastav tijela promijenjen, dolazi do većih promjena u distribuciji lijekova. Hidrofilni lijekovi, lijekovi topivi u vodi, imaju manji volumen distribucije. Razlog je smanjene ukupne količine tjelesne vode što rezultira povećanim koncentracijama u plazmi (npr. gentamicin, digoksin, etanol, teofilin i drugi). S druge strane, lipofilni lijekovi, lijekovi topivi u mastima (npr. diazepam, tiopenton, lignokain i dr.) imaju povećan volumen distribucije pa dolazi do akumulacije i produženog djelovanja (Mangoni i Jackson, 2003). Koncentracija proteina plazme (albumin i α1-kiseli glikoprotein) na koje se lijekovi vežu značajno se ne mijenja (Crooks i sur., 1976), iako je kod nekih lijekova dokazana različita koncentracija u plazmi u odnosu na osobe mlađe životne dobi. Primjeri takvih lijekova su fenitoin, fenilbutazon i oralni antikoagulansi (Francetić i sur., ured., 2015).

Starenje je povezano i sa smanjenjem metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Zbog smanjenog protoka krvi kroz jetru i njene veličine, kao i aktivnosti mikrosomalnih jetrenih enzima, bioraspoloživost prolijekova (npr. enalapril i perindopril) je jako snižena. Pri tomu je bioraspoloživost lijekova koji se intezivno metaboliziraju u jetri (npr. propranolol, labetalol) povišena pa može doći do neželjenih nuspojava (Mangoni i Jackson, 2003).

U eliminaciji lijekova dolazi do značajnih promjena zbog promjene u veličini i protoku krvi kroz bubrege te glomerularne filtracije. To se posebice odnosi za lijekove koji se većinom izlučuju bubrezima, lijekove uske terapijske širine (npr. digoksin, aminoglikozidi), kao i na ostale lijekove poput nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL), litija i β-blokatora (Mangoni i Jackson, 2003). Tubularna reapsorpcija se smanjuje godinama pa je

izlučivanje nekih lijekova brže nego u osoba mlađe dobi (npr. penicilin, dizopiramid, cefalosporini, prokainamid (Francetić i sur., ured., 2015).

Farmakodinamičke promjene su uglavnom uzrokovane promjenama osjetljivosti receptora. Ovim promjenama dolazi do porasta učinka nekih lijekova (npr. diazepam i drugi benzodiazepini, diltiazem, morfin, verapamil, varfarina). S druge strane, lijekovima poput furosemida i propranolola učinak se smanjuje (Mangoni i Jackson, 2003). Zbog svega navedenog, kod osoba starije životne dobi često je potrebno prilagoditi dozu (Francetić i sur., ured., 2015).

1.2. Nuspojave lijekova

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek primijenjen u odgovarajućoj dozi u svrhu sprječavanja, dijagnosticiranja ili liječenja bolesti ili s ciljem promjene fizioloških funkcija (www.who.int). Postoji šest vrsta nuspojava (Edwards i Aronson, 2000):

1) nuspojave ovisne o dozi (najčešće i predvidljive, uzrokovane djelovanjem lijeka);
2) neovisne o dozi (rijetke i ne predvidive);
3) ovisne o vremenu i dozi (ovise o kumulativnoj dozi lijeka);
4) ovisne o vremenu (mogu se pojaviti nakon korištenja lijeka);
5) reakcije ustezanja (nastaju nakon prestanka korištenja lijeka) i
6) izostanak terapijskog učinka (često i ovisno o dozi, a potaknut često interakcijama)

Nuspojave se klasificiraju kao ozbiljne ako uzrokuju hospitalizaciju ili njeno produljenje, smrt ili dovode u životnu opasnost, onesposobljavaju bolesnika te ako su posljedica kancerogenog ili teratogenog djelovanja. Prema težini, nuspojave se dijele na: blage, umjereno teške i teške nuspojave (Davydov, 1980).

Polifarmacija, odnosno istovremena primjena četiri ili više lijekova (Bushdart i sur., 2008) je opravdana u liječenju većeg broja bolesti, ali dramatično povećava rizik od nastanka nuspojava. Rezultati studija su pokazali kako osobe koje uzimaju dva lijeka imaju povećanje

rizika od nastanka neke nuspojave za 13%. U slučaju korištenja četiri ili sedam lijekova, stopa rizika raste i do 38%, odnosno 82% Pojavnost nuspojava u osoba starije životne dobi je oko 30% (Gallagher i sur., 2007). Kod starijih bolesnika je često teško prepoznati nuspojave zbog nespecifičnih simptoma kao npr. letargija, konfuzija, padovi, konstipacija, depresija. Rezultati studije objavljene u Francuskoj pokazali su kako zbog nuspojava oko 123 000 bolesnika svake godine posjeti svog liječnika opće medicine (LOM) (Lacoste-Roussillion i sur., 2001) te da je od 2,4 % do 6,7% svih hospitalizacija uzrokovano nuspojavama (Gallagher i sur., 2007).

Troškovi liječenja nuspojava u SAD-u iznose čak i do 30,1 milijardu dolara godišnje (Sultana i sur., 2013). Prema rezultatima druge studije, učestalost hospitalizacija kod osoba starije životne dobi zbog nuspojava iznosila je oko 3,25 %. Prosječni trošak liječenja pojedine nuspojave iznosio je oko 2250 EUR, a ukupni trošak 434 milijuna EUR godišnje (Rottenkolber i sur., 2011). Troškovi do kojih dovode nuspojave veliki su zbog povećanih hospitalizacija i njenih prolongacija te dodatnih kliničkih ispitivanja kod ozbiljnijih slučajeva. Često se događa da kod propisivanja novog lijeka za liječenje nuspojava uzrokovane drugim lijekovima dolazi do nastanka novih nuspojava. Primjeri su korištenje antipsihotika kod liječenja Parkinsonove bolesti kod bolesnika koji koriste dopaminergičke lijekove, kao i korištenje antikolinergičnih lijekova za retenciju urina kod bolesnika s Alzheimerovom bolesti koji koriste kolinesterazne inhibitore. To povećava troškove liječenja, ali dovodi i do rizika za nastajanje novih nuspojava (Sultana i sur., 2013). Iz navedenog proizlazi kako je 20,1% prijavljenih nuspojava bilo moguće spriječiti što bi rezultiralo uštedom od 87 milijuna EUR godišnje. Stoga, prevencija propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova, odnosno sprječavanje nastanka nuspojava ima značajan potencijal uštede (Rottenkolber i sur., 2011).

1.2.1. Nuspojave lijekova u osoba starije životne dobi

Nuspojave kod osoba starije životne dobi česti su uzrok hospitalizacije, morbiditeta i mortaliteta. Incidencija hospitalizacije zbog ozbiljnijih nuspojava u SAD-u je 1994. godine iznosila 6,7%. Pri tome je u 0,32% slučajeva završilo smrću (Lazarou i sur., 1998).

Općenito, najučestalija grupa nuspojava su nuspojave vezane uz dozu. Antibiotici, antikoagulansi, digoksin, diuretici, oralni antidijabetici, antineoplastici i NSAIL su odgovorni za 60% nuspojava koje uzrokuju hospitalizaciju i 70% nuspojava koje se pojavljuju tijekom hospitalizacije. To su lijekovi koji se najčešće koriste kod starije populacije. Nuspojave koje nisu vezane uz dozu imaju manju učestalost, ali su opasne i nepredvidive. Njihova učestalost je veća kod starije nego kod mlađe populacije. Primjer je hepatotoksičnost povezana uz korištenje fluoksacilina (Routledge i sur., 2004). Istovremeno korištenje više lijekova kod starijih osoba može dovesti do sinergistične toksičnosti. Tako primjerice istovremenim korištenjem kortikosteroida i NSAIL-ova raste rizik od stvaranja želučanog ulkusa i to za 10% zbog NSAIL-a te do 15% zbog kortikosteroida. Slično, rizik od hospitalizacije zbog krvarenja u gastrointestinalnom traktu prilikom korištenja antikoagulanasa i NSAIL-ova veći je nego kada se koriste pojedinačno (Brahma i sur., 2013).

Nuspojave lijekova moraju se pratiti. Kod propisivanja lijekova trebali bi se propisivati lijekovi s najvećim terapijskim indeksom, kao i izbjegavati lijekove s aditivnim ili sinergističnim toksičnim učincima (npr. dva ili više lijekova s antikolinergičkim djelovanjem). Doze lijekova treba pažljivo titrirati počevši od najnižih, a po potrebi i pratiti koncentraciju lijekova u plazmi. Također, trebalo bi se težiti propisivanju što manjeg broja lijekova te uključivanju i međusobnom povezivanju što većeg broja zdravstvenih stručnjaka. Naime, liječnici bi se trebali konzultirati i s farmaceutima kao stručnjacima za lijekove u smislu prilagodbe terapije na najbolji mogući način (Routledge i sur., 2004).

1.3. Interakcije lijekova

Interakcije lijekova su važan tip nuspojava jer su često predvidive zbog razumijevanja farmakološkog djelovanja lijekova, dostupnosti prijašnjih rezultata liječenja i provedenih kliničkih studija (Juurlink i sur, 2003). Interakcija lijekova je definiran farmakološki učinak, bilo željeni ili neželjeni, jednog lijeka s drugim lijekom, endogenim fiziološkim kemijskim

agensom, komponentama iz hrane ili drugim kemikalijama (www.drugs.com). Interakcije se dijele na: farmakodinamičke interakcije (direktne i indirektne), farmakokinetičke (u fazi apsoprcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije) i farmaceutske interakcije (inkompatibilnosti izvan tijela bolesnika) (Aronson, 2004).

U osoba starije životne dobi učestale su kronične bolesti koje zahtijevaju liječenje u prosjeku s dva do šest receptnih te s jednim do tri ili četiri bezreceptna lijeka (Stewart i Cooper, 1994). Povećanjem broja lijekova u terapiji raste rizik za nastajanje interakcija i nuspojava (Gallagher i sur., 2007). Upravo su zbog toga interakcije nekih kombinacija lijekova uvrštene u brojne protokole za detekciju potencijalno neprikladnih lijekova. Sveobuhvatni hrvatski protokol je listu potencijalno opasnih lijek-lijek interakcija prilagodio hrvatskom tržištu. Primjeri interakcija iz protokola su: varfarin s amiodaronom, makrolidima, kinolonima, antiagregacijskim lijekovima ili NSAIL-ovima; digoksin s amiodaronom ili verapamilom; SSRI i metoklopramid ili tramadol; klopidogrel i inhibitori protonske pumpe (IPP); inhibitori hidroksi metil glutaril koenzim A (HMG Co-A) reduktaze i gemfibrozil; NSAIL-ovi i antihipertenzivi, kortikosteroidi ili diuretici, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori) sa suplementima kalija ili kalij-štedećim diureticima, kao i brojne druge (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2012). Lista svih lijek-lijek interakcija koje su dio sveobuhvatnog hrvatskog protokola dane su u Prilogu 2.

1.4. Potencijalno neprikladni lijekovi

Lijekovi su potrebni za liječenje akutnih i kroničnih bolesti, održavanje zdravlja i prevenciju budućih tegoba. Međutim, optimizacija terapije za starije bolesnike je zahtjevna i ponekad takva terapija može učiniti više lošeg nego dobrog (Gallagher i sur., 2007). Stariji bolesnici imaju povećan rizik od morbiditeta i mortaliteta povezanog s terapijom (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2012). Lijekovi koji imaju povećani rizik za stvaranje neželjenih nuspojava nazivaju se potencijalno neprikladnim lijekovima (PNL) (Holt i sur., 2010). Potencijalne nuspojave kao nepoželjne posljedice korištenja ovih lijekova veće su od potencijalne koristi za pacijente, pogotovo kada postoji alternativna terapija za isti medicinski problem ili stanje. Postoji više protokola za identifikaciju PNL-ova u osoba starije životne dobi. Od siječnja 2012. godine u RH je u primjeni Sveobuhvatni hrvatski protokol, kao prvi u ovim prostorima.

1.4.1. Sveobuhvatni hrvatski protokol

Kombinirajući prednosti i nedostatke već postojećih protokola za identifikaciju PNL-ova, spajanjem njihovih kliničkih najvažnijih dijelova te prilagodbom hrvatskom tržištu, stvoren je prvi sveobuhvatni hrvatski protokol. Ovaj protokol nastao je spajanjem klinički značajnih lijek-bolest interakcija iz prilagođenih Beersovih kriterija (Beers i sur., 1991), Francuske liste (Laroche i sur., 2007), McLeodovih kriterija (McLeod i sur., 1997) i kriterija prema Lindblad (Lindblad i sur., 2007), uz dodatak nekih novih lijekova. Klinički značajne lijek-lijek interakcije kod starijih osoba su u ovom protokolu napravljene modificiranjem Maloneovih (Malone i sur., 2004) i Hanlonovih (Hanlon i sur., 2004) kriterija uz dodatak četiri nove lijek-lijek interakcije. Protokol je podijeljen u četiri dijela i to: lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika, lijekovi upitne učinkovitosti, lijekovi koji bi se trebali izbjegavati pri određenim bolestima/stanjima te potencijalno ozbiljne lijek-lijek interakcije. Za svaki od kriterija predloženo je i alternativno rješenje.

1.4.1.1. Lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika

Na listi lijekova s nepovoljnim omjerom koristi i rizika nalazi se 33 kriterija, odnosno lijeka. Lista je stvorena kombinacijom Beersovih kriterija i Francuske liste. Prema Beersovim kriterijima, PNL-ovi u ovom protokolu su: doksazosin, amiodaron, fluoksetin, tioridazin, željezo sulfat u dozi većoj od 325 mg/dan, oralni estrogeni, metiltestosteron, dugotrajna upotreba naproksena i piroksikama te korištenje opijata (pentazosin i meperidin). Iako Francuska lista ne smatra ove lijekove bitnima, njihove potencijalne nuspojave su ozbiljne pa su svrstane u novi protokol. Iz Francuske liste preuzeti su: antipsihotici s antikolinergičnim svojstvima, korištenje dva ili više NSAIL-ova, klonidin, moksonidin i dipiridamol. Novi lijekovi koji nisu na listama su glibenklamid (dugodjelujući derivat sulfonilureje s velikom opasnošću od hipoglikemije) i promazin (antipsihotik sa snažnim antikolinergičnim svojstvima). Ostali lijekovi se nalaze na obje liste.

1.4.1.2. Lijekovi upitne učinkovitosti

Francuska lista jedina je koja sadrži lijekove upitne učinovitosti koje smatra kao potencijalno neprikladne. U ove lijekove spadaju cerebralni vazodilatatori i to: ginko biloba, pentoksifilin, piracetam i dihidroergokristin. Ova četiri lijeka su uključena i u novi protokol uz dodatak nova dva lijeka: betahistin i cinarizin. Oni se ne smatraju PNL-ovima jedino kod dijagnosticiranog Menierova sindroma i vestibularnog vertiga. Lijekovi nemaju dokazanu učinovitost, ali imaju potencijal razvijanja nuspojava u starijih osoba (npr. posturalna hipotenzija, padovi, glavobolje ili tegobe u gastrointestinalnom traktu). Neki lijekovi poput nitrofurantoiona, skopolamina ili kratko do srednjedjelujućih benzodiazepina u dozi većoj od polovine doze kod mladih osoba se nalaze i u ovom protokolu, ali kao lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika.

1.4.1.3. Lijekovi koji bi se trebali izbjegavati pri određenim bolestima/stanjima

Ovaj dio protokola broji ukupno 71 individualnu lijek-bolest interakciju za ukupno 28 bolesti. Ove klinički značajne lijek-bolest interakcije dobivene su kombinacijom Beersovih, McLeodovih i Lindbladinih kriterija. Neke interakcije su prisutne u sva tri protokola (npr. NSAIL-ovi kod ulkusa želuca ili triciklički antidepresivi kod benigne hiperplazije prostate), dok su neke prisutne u samo jednoj listi. Tako je primjerice Lindbladina lista jedina definirala kortikosteroide kao PNL u prisustvu šećerne bolesti.

1.4.1.4. Potencijalno opasne lijek-lijek interakcije

U novom protokolu uključene su klinički značajne interakcije lijekova iz Maloneove i Hanlonove liste. Maloneova lista usmjerena je na opću populaciju pa su u novom protokolu izbačeni lijekovi koji se ne koriste kod starijih bolesnika (npr. oralni kontraceptivi, zidovudin, dekfenfluramin). Sibutramin je isključen zbog povećanog kardiovaskularnog rizika zbog i povlačenja s tržišta Europske Unije (EU). Originalna lista od 25 lijek-lijek interakcija smanjena je na 17. Lista je uglavnom uključivala lijekove s uskim terapijskim indeksom (npr. varfarin, ciklosporin ili digoksin). Hanlonova lista se sastoji od 7 klinički značajnih farmakokinetičkih lijek-lijek interakcija kod antiaritmika, 12 kod antiepileptika i 15 kod drugih lijekova. Dodano je i 9 farmakodinamičkih lijek-lijek interakcija poput kombinacije

ACE-inhibitora s kalij-štedećim diureticima ili sa suplementima kalija. U novi protokol su uključene četri kombinacije lijekova koje nisu uvrštene na konačnoj Maloneovoj listi, a koje se često se koriste kod starijih osoba: levodopa-inhibitori monoaminooksidaze (MAOI), inhibitori HMG Co-A reduktaze-gemfibrozil, kalij-kalij-štedeći diuretici te inhibitori HMG Co-A reduktaze koji se metaboliziraju preko CYP3A4 enzima-makrolidni antibiotici. Uz te četiri kombinacije, dodane su i nove četiri interakcije lijekova koje se propisuju osobama starije životne dobi, a dovode do potencijalno opasnih nuspojava: amiodaron-inhibitori HMG Co-a reduktaze koji se metaboliziraju preko CYP3A4 enzima (zbog inhibicije enzima potrebnog za metabolizam statina, dolazi do njihove povećane koncentracije), klopidogrel-IPP (zbog inhibicije enzima potrebnog za aktivaciju klopidogrela, dolazi do smanjene koncentracije aktivnog metabolita i mogućeg nestanka terapijskog učinka), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)-tramadol ili metoklopramid (obje kombinacije dovode do opasnosti od razvijanja serotoninskog sindroma). Ukupno 70 klinički značajnih lijek-lijek interakcija je uključeno u novi protokol (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2012).

1.4.2. Ostali kriteriji

Već se odavno shvatila važnost kreiranja listi i kriterija PNL-ova kod osoba starije životne dobi. Prvi takav protokol u SAD-u izradili su 1991 godine Beers i sur. Protokol se odnosio na osobe starije od 65 godina u staračkim domovima. Puno lijekova s te liste su nedostupni u drugim zemljama ili se rijetko koriste izvan SAD-a. Kako bi se olakšala njihova primjena, kriteriji su se revidirali ukupno četiri puta (1997., 2003., 2012. i 2015. godine). Beersove kriterije su Fick i sur. 2003. godine revidirali drugi put. Međutim, lista je i dalje sadržavala lijekove koji su nedostupni u drugim državama te nisu bile ubrojene lijek-lijek interakcije i duplikacija terapije, dok su neke navedene kombnacije bile upitne (amiodaron i amitriptilin). Uvrštena su samo četiri kriterija vezana uz korištenje NSAIL-ova za razliku od hrvatskog protokola gdje je korištenje NSAIL-ova prepoznato kao potencijalno neprikladno u puno više kriterija (N=13) (Fick i sur. 2003). Američko gerijatrijsko udruženje (engl. *The American Geriatrics Society*) izvršilo je posljednju reviziju kriterija 2015. godine (Fick i sur., 2015). U posljednjoj listi isključeni su lijekovi koji se više ne koriste u SAD-u (npr. kloral hidrat), a dodani primjerice IPP zbog opasnosti od infekcije s Clostridium difficile i frakture

kostiju ili opoidi zbog rizika od padova. U SAD-u 2006. godine objavljene su lijek-bolest interakcije kod starijih osoba (Lindblad i sur., 2006).

McLeodovi ili Kanadski kriteriji izrađeni su 1997. godine za sve bolesnike starije od 65 godina (McLeod i sur., 1997). Kriteriji sadrže 28 lijekova ili razreda lijekova koji bi se trebali izbjegavati kod starijih bez obzira na dijagnozu i 35 lijekova ili razreda lijekova koji bi se trebali izbjegavati uz određenu bolest ili stanje. Predložene su i alternativne terapije. Međutim, neki od tih kriterija su opsolentni ili nedostupni. Zbog ograničene primjene u kliničkoj praksi, McLeodova lista je revidirana i nazvana IPET-Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih.

Francuska lista PNL-ova kreirana je 2007. godine (Laroche i sur., 2007). Po prvi puta kriteriji su uključivali i lijekove upitne učinkovitosti te duplikaciju terapije kao potencijalno neprikladne. Sadrži 34 tvrdnje podijeljene u 4 skupine: nepovoljan omjer koristi i rizika, upitna učinkovitost, nepovoljan omjer koristi i rizika i upitna učinkovitost te interakcije lijek-lijek. Uz neprikladne lijekove navedene su i alternativne terapije, no subdoziranost lijekova nije uvrštena.

STOPP protokol (engl. *Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions*) te njegova usporedba s Beersovim kriterijima (Gallagher i O'Mahony, 2008) nastao je 2008. godine. Pomoću ovog prokotola otkriveno je 35% PNL-a za razliku od Beersovih kriterija kojima je otkriveno tek 25%. U protokol nisu uvršteni lijekovi upitne učinkovitosti.

NORGEP kriteriji objavljeni su 2009. godine za bolesnike starije od 70 godina u Norveškoj (Rognstad i sur., 2009). Lista od 36 lijekova/skupina lijekova koji su prepoznati kao potencijalno neprikladni podijeljena je u dvije grupe: prva sadrži 21 pojedinačni lijek, dok druga obuhvaća 15 kombinacija lijekova. Nedostatak ovih kriterija je što ne nude alternativna rješenja kao ni lijek-bolest interakcije.

Otkako su prvi put objavljeni 1991. godine, Beersovi kriteriji su najučestalije primjenjivani i većina novoobjavljenih kriterija ih ili nadopunjuje ili uspoređuje s njima. Postoji velik broj novih nacionalnih kriterija koji su više ili manje nadovezani na njega ili neki drugi, a prilagođeni su vlastitom tržištu.

1.4.3. Identifikacija potencijalno neprikladnih lijekova

U 2004. godini, V. Vlahović-Palčevski objavila je rad o istraživanju u pet velikih ljekarni u Rijeci na temu učestalosti propisivanja PNL-ova. PNL-ovi su identificirani koristeći se Beersovim revidiranim protokolom, a uključeni su samo lijekovi dostupni na hrvatskom tržištu. Prema rezultatima istraživanja, pet se ljekarni u 2002. godini ukupno izdalo 305 874 lijekova na recept. Od toga se 78 091 (25,5%) svih recepata odnosilo na osobe starije od 70 godina čime su dobili prosjek od 7,5 recepata po bolesniku te dobne skupine. Najučestaliji lijekovi bili su iz anatomsko-terapijske klasifikacije (ATK) lijekova C (lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje) s ukupnim udjelom od 41% nakon čega su uslijedili lijekovi iz ATK skupine N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav) s udjelom od 15%. Prema Beersovim kriterijima, 1677 lijekova identificirani su kao potencijalno neprikladni, a najučestaliji PNL bio je diazepam. Nadalje, pokazalo se kako je 40 od 2114 bolesnika (1,9%) imalo minimalno jednu potencijalno opasnu kombinaciju lijekova. Najučestalija je bila istovremena primjena diuretika s NSAIL-ovima. Ovo istraživanje je prvo kojim se u RH pokušala ocijeniti kvaliteta propisivanja lijekova u osoba starije životne dobi preko eksplicitnog kriterija za otkrivanje PNL-a (Vlahović-Palčevski, 2004). Nakon njega su objavljena još dva istraživanja na području RH na temu prevalencije PNL-ova (Popović i sur., 2014; Radošević i sur., 2008), dok je treće istraživanje autorica sveobuhvatnog hrvatskog protokola proučavalo prevalenciju PNL-ova koristeći se upravo tim novim protokolom (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2014).

Istraživanjima se pokazalo kako terapija PNL-ovima kod starijih osoba ima visok rizik za nastajanje nuspojava te povećanog morbiditeta i mortaliteta. Ovakav način otkrivanja neprikladnih lijekova i kombinacija lijekova najjednostavnija je metoda kojom se može doprinijeti većoj kvaliteti propisivanja lijekova, smanjenju morbiditeta i mortaliteta, smanjenju ukupnih troškova liječenja te poboljšanju skrbi za bolesnika (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2012). U praksi postoji veći broj protokola koji se međusobno razlikuju pa je za očekivati da svaka država samostalno odluči kojim će se protokolom služiti i istog prilagoditi svom tržištu.

1.5. Šećerna bolest tip 2

Šećerna bolest tipa 2 (ŠBT2), prije poznata kao inzulin-neovisan dijabetes, kronični je endokrinološki poremećaj u izlučivanju i djelovanju inzulina (Kujundžić, 2003). Povišena razina glukoze u krvi ili hiperglikemija je znak nekontrolirane bolesti koja kronično može dovesti do ozbiljnih oštećenja živčanih stanica i krvnih žila, komplikacija bolesti te posljedično do disfunkcije i oštećenja organa (www.who.int).

Prema podacima iz 2014. godine, u svijetu je 387 milijuna ljudi oboljelo od šećerne bolesti, a očekuje se porast do 592 milijuna ljudi kroz idućih 20 godina. Troškovi liječenja iznose oko 612 milijardi dolara te se predviđa daljni porast (www.idf.org). Smatra se kako je u SAD-u od ŠBT2 oboljelo 29,1 milijuna stanovnika, od čega je u svega 21 milijun osoba bolest dijagnosticirana (www.cdc.gov). U Ujedinjenom Kraljevstvu je 2014. godine dijagnosticirana šećerna bolest u otprilike 3,5 milijuna stanovnika. Međutim, smatra se da više od 500 000 stanovnika još uvijek ima nedijagnosticiranu ŠBT2 (www.diabetes.org.uk). U 2014. godini ŠBT2 je bio uzrokom oko 4,9 milijuna smrtnih slučajeva (www.idf.org), a očekuje se da će do 2030. godine ŠBT2 biti sedmi vodeći uzročnik smrti (Mathers i Loncar, 2006). Prema podacima iz registra osoba sa šećernom bolešću, procijenjeno je kako u RH ima više od 250 000 stanovnika s dijagnosticiranom ŠBT2. Kako ranija istraživanja pokazuju da gotovo 40% bolesnika nema dijagnosticiranu bolest, pretpostavka je da je više od 400 000 stanovnika oboljelo od ŠBT2 (www.idb.hr). Prevalencija u starijoj životnoj dobi iznosi između 15 i 20% i nalazi se unutar prvih 10 vodećih uzroka smrti u RH (Poljičanin i sur., 2011).

ŠBT2 je bolest koja ima strogu genetsku odrednicu, no razvoju bolesti doprinose i način života, manjak tjelovježbe, pretilost i loša prehrana te loše životne navike poput pušenja i pretjeranog konzumiranja alkohola. Bolest može dovesti do oslabljenja funkcije β-stanica gušterače koje su odgovorne za izlučivanje inzulina, hormona odgvoronog za unošenje glukoze u tjelesne stanice. Zbog nedovoljnog lučenja inzulina dolazi do porasta razine glukoze u krvi i stvaranja kliničke slike šećerne bolesti. Nadalje, bolest se može razviti ukoliko dođe i do poremećaja enzima u razgradnji glukoze (mutacija enzima glukokinaze) ili u njenom stvaranju (prekomjerno stvaranje u procesima glukoneogeneze i glikogenolize). Pri tome dolazi i do smanjenja osjetljivosti tkiva na inzulin (Kujundžić, 2003).

ŠBT2 se očituje karakterističnim simptomima koji uključuju žeđ, poliuriju, povećan osjećaj gladi, smetnje vida, gubitak tjelesne mase, umor, skolonost infekcijama te sporo zacijeljivanje rana. U rijetkim slučajevima može doći do ketoacidoze i ne-ketotičkog hiperosmolarnog stanja koje može dovesti do kome, a u nedostatku liječenja i do smrti. Često se simptomi ne prepoznaju, a konstantna hiperglikemija dovodi do patofizioloških i fukcionalnih promjena koje se često dogode i prije dijagnoze bolesti (www.who.int). Kasne komplikacije ŠBT2 uključuju mikrovaskularne promjene koje mogu zahvatiti mrežnicu oka (retinopatija) koja vodi k potencijalnom gubitku vida, kao i tkivo bubrega (nefropatija) koje može dovesti do zatajenja organa te živčane stanice (neuropatija) s kojim periferno raste rizik od ulkusa na nogama, amputacija, a u slučaju autonomne neuropatije i rizik od nastanka gastrointestinalnih, genitourinarnih i kardiovaskularnih simptoma. (Kujundžić, 2003). Bolesnici oboljeli od ŠBT2 imaju povećan rizik od nastanaka aterosklerotskih kardiovaskularnih, perifernih arterijskih i cerebrovaskularnih bolesti poput infarkta miokarda ili moždanog udara (Stratton i sur., 2000).

1.5.1. Farmakoterapija šećerne bolesti tipa 2

U farmakoterapiju šećerne bolesti ubrajaju se neinzulinski i inzulinski lijekovi. U skupinu oralnih neinzulinskih antidijabetika ubrajaju se bigvanidi, odnosno njihov najvažniji predstavnik metformin. U bolesnika oboljelih od ŠBT2 metformin je lijek prvog izbora ukoliko se podnosi. Djeluje na način da smanjuje glukoneogenezu i glikenolizu u jetri, apsorpciju ugljikohidrata iz crijeva, a povećava osjetljivost na inzulin u perifernim tkivima i aktivnost transportera glukoze.

U derivate sulfonilureje, sulfonamide, ubrajaju se glibenklamid, gliklazid, glimepirid i glikvidon. Ovi lijekovi koriste se kao dodatna terapija ukoliko metformin ne postiže željeni učinak. U β-stanicama Langerhansovih otočića zatvaraju ATP-ovisne kalijeve kanale čime se stimulira ulazak kalcija u stanice te opuštanje inzulina. Repaglinid i nateglinid, kao predstavnici meglitinida, djeluju na sličan način, ali imaju brže i kraće djelovanje. Koriste se za smanjenje postpradnijalne hiperglikemije.

Inhibitori glukozidaza i njihov predstavnik akarboza usporavaju apsorpciju ugljikohidrata iz crijeva na način da se vežu na enzim glukozidazu i time sprječavaju razgradnju egzogenih ugljikohidrata.

U skupinu tiazolidindiona spada pioglitazon (aktivator nuklearnog PPAR-γ receptora) koji povećava osjetljivost na inzulin u masnom tkivu, jetri i skeletnoj muskulaturi. Koristi se kao alternativna terapija u slučaju nepodnošenja ili kontraindikacije metformina ili kao dodatna (dvojna, trojna) terapija.

Inhibitori dipeptidilpeptidaze-4 (linagliptin, vildagliptin, sitagliptin, saksagliptin) inhibiraju enzim DPP-4 koji razgrađuje glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1) i o glukozi ovisan inzulinotropni polipeptid (GIP). Najčešće se koristi u kombinaciji s drugim antidijabeticima.

Novija skupina antidijabetika su inhibitori natrij-glukoza transportera-2, dapagliflozin i kanagliflozin. Njihovim djelovanjem inhibira se enzim potreban za reapsorpciju glukoze u bubregu.

Na tržištu postoje i već pripremljene fiksne kombinacije više vrsta oralnih antidijabetika.

U parenteralne neinzulinske lijekove spadaju liraglutid, eksenatid i liksisenatid, a zajedno pripadaju skupini inkretinskih mimetika. Vežu se na receptore za GLP-1 i djeluju na sekreciju inzulina i glukagona te usporavaju pražnjenje želuca i povećavaju osjećaj sitosti. Koriste se u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima i doziraju se subkutano.

Inzulini kao skupina lijekova koja se koristi liječenju ŠBT2 dijele se na humane inzuline i njegove analoge. Djeluju na način da snižavaju glikemiju povećanim ulaskom u tkiva osjetljiva na inzulin, smanjuju glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri, inhibiraju lipolizu i proteolizu. Dobivaju se rekombinacijom DNA, a još se dijele na pripravke kratkog, srednjeg i dugog djelovanja. Sve vrste inzulina i analoga primijenjuju se subkutano.

Kratkodjelujući humani i ultrakratkodjelujući inzulini (aspartat, lispro, glulizin) koriste se za postprandijalnu regulaciju glikemije. Srednjedugodjelujući su humani inzulini pomiješani s protaminom, a dugodjelujući (detemir, glargin, degludec) su analozi inzulina koji se koriste za bazalnu potrebu za inzulinom. Predmiješani tipovi su kombinacije topivog i inzulina produljenog djelovanja (Francetić i sur., ured., 2015).

U 2014. godini antidijabetici su bili na petom mjestu po potrošnji lijekova prema DDD/1000/dan i na trećem mjestu po potrošnji izraženi financijski, u kunama. Metformin, kao lijek prvog izbora u liječenju ŠBT2 je 2014. godine bio na jedanaestom mjestu najkorištenijih lijekova izraženog prema DDD/1000/dan. Iza njega je slijedio glimepirid koji

se nalazio na šesnaestom mjestu. Inzulinski analog inzulin-aspartat bio je na tridesetšestom mjestu, ali prema potrošnji izraženoj u kunama nalazio se na trećem mjestu. (www.halmed.hr).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Starija životna dob u sve je većem porastu. Riječ je o vrlo osjetljivoj populaciji koja nerijetko u svojoj povijesti bolesti ima više komorbiditeta koji zahtijevaju istovremenu primjenu većeg broja lijekova, odnosno politerapiju. Zbog izmijenjenih fizioloških svojstava organizma, izmijenjene farmakokinetike i farmakodinamike lijekova te lijek-lijek interakcija, velik broj propisanih lijekova ovoj dobnoj skupini potencijalno je neprikladan čime raste rizik od pojave neželjenih nuspojava, morbiditeta i mortaliteta. Trenutno je dostpuno više kriterija koji omogućuju identificiranje PNL-ova te bi mogli doprinijeti smanjenju vjerojatnosti od nastanka nuspojava i poboljšanju skrbi za bolesnike. Usprkos dostupnosti ovakvih kriterija, PNL-ovi se i dalje propisuju kao prva linija liječenja određenih stanja iako za to postoje i učinkovitije terapijske mogućnosti.

Nadalje, šećerna bolest tipa 2, kao jedna od najučestalijih kroničnih bolesti, uzrokom je propisivanja velikog broja PNL-ova, dodatno i zbog velikog broja pratećih komorbiditeta.

Stoga je cilj ovog istraživanja bio odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u osoba starije životne dobi oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Istraživanje je dizajnirano kao presječno observacijsko te je provedeno u razdoblju od 22. lipnja do 24. srpnja 2016. godine na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. U istraživanje su bili uključeni bolesnici primljeni preko hitnog ili elektivnog prijema na različite zavode, uključujući Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Zavod za pulmologiju i Zavod za gastroenterologiju.

Uključujući kriteriji koje su ispitanici trebali zadovoljiti bili su životna dob od 65 ili više godina, prisutstvo šećerne bolesti tipa 2 u osnovnoj dijagnozi ili komorbiditetima te jedan ili više redovnih receptnih lijekova u terapiji prilikom otpusta iz bolnice. Prikupljeni podaci o bolesnicima dobiveni su iz medicinske dokumentacije i temperaturne liste te iz razgovora s ispitanicima. Prema potrebi podaci su dobiveni razgovorom i sa liječnikom obiteljske medicine, članovima obitelji ili skrbnikom. Obrazac prikupljanja podataka nalazi se u prilogu 1.

Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava odobrilo je provedbu ovog istraživanja.

3.2. Protokol

Potencijalno neprikladni lijekovi identificirani su primjenom sveobuhvatnog hrvatskog protokola. Protokol je strukturno podijeljen u četiri podskupine:

1. Lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika
2. Lijekovi upitne učinkovitosti
3. Lijekovi koji bi se trebali izbjegavati u određenim bolestima/stanjima
4. Potencijalno opasne lijek-lijek interakcije

Uz svaki potencijalno neprikladan lijek ili kombinaciju postoji i obrazloženje neprikladnosti, kao i alternativno rješenje, odnosno terapija. Svaka od četiri podskupine u radu će se posebno obraditi. Sveobuhvatni hrvatski protokol nalazi se u prilogu 2.

3.3. Obrada podataka i statistička analiza

Obrada podataka izvršena je korištenjem programa Microsoft Office Excel 2007. U opisu demografskih i kliničkih karakteristika koristila se metoda standardne deskriptivne statistike, dok je za usporedbu dviju skupina primijenjen studentov neparni T-test.

4. REZULTATI

4.1 Demografski i klinički podaci

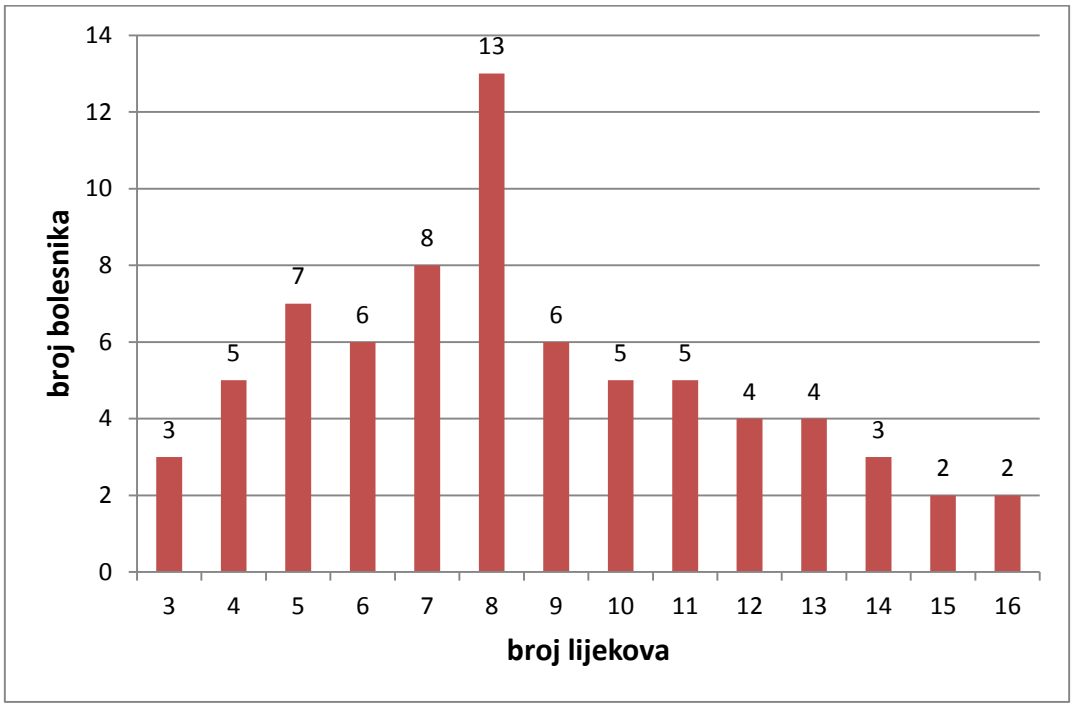
U istraživanje su bila uključena 73 bolesnika (38 muškaraca i 35 žena) starije životne dobi s dijagnozom šećernom bolesti tipa 2 i minimalno jednim lijekom prilikom otpusta iz bolnice. Bolesnici su primljeni hitnim (N=56) ili elektivnim (N=17) putem na ukupno 5 različitih zavoda: Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma (N=22), Zavod za bolesti srca i krvnih žila (N=19), Zavod za gastroenterologiju (N=18), Zavod za Pulmologiju (N=8) i Zavod za Nefrologiju i dijalizu (N=6).

Prosječna dob ispitivanika iznosila je 72,71 godina (raspon 65-88). Demografski i klinički podaci ispitivanika prikazani su na slici 4.1.

Demografski i klinički parametri		N
broj bolesnika	muškarci	38
	žene	35
raspon godina	65-69	23
	70-74	26
	75-79	15
	80+	9
odjel	Zavod za bolesti srca i krvnih žila	19
	Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma	22
	Zavod za gastroenterologiju	18
	Zavod za nefrologiju i dijalizu	6
	Zavod za pulmologiju	8
broj komorbiditeta	0-3	2
	4-7	25
	7+	46
najčešći komorbiditeti (osim ŠBT2)	Arterijska hipertenzija	60
	Fibrilacija atrija	17
	Kardiomiopatija	11
	insuficijencija bubrega	
	Angina pektoris	
	Anemija	10
	Zatajenje srca	
broj lijekova	0-3	3
	4-6	18
	7-9	27
	10+	25
broj PNL po bolesniku	0	35
	1	9
	2	20
broj potencijalno opasnih lijek-lijek interakcija po bolesniku	0	34
	1	21
	2-3	13
	4-6	2
	7+	3

Slika 4.1 Demografske i kliničke karakteristike ispitivanika

Bolesnici su u prosjeku koristili 8,5 ± 3,3 lijekova (raspon 3-16). Na ispitivanom uzorku su bila propisana ukupno 623 lijeka. Na slici 4.2 prikazan je broj lijekova po ispitaniku. Najviše bolesnika koristilo je 8 lijekova, (N=13; 17,8%), dok je najmanje koristilo 15 i više lijekova (N=4; 5,5%)



Slika 4.2 Broj lijekova po bolesniku nakon hospitalizacije

Najpropisivanija skupina lijekova prema ATK klasifikacija bila je C skupina (N=251; 40,3%) koja obuhvaća lijekove koji s učinkom na srce i krvožilje, nakon koje su uslijedili lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (N=197; 31,6%). Najpropisivaniji lijek bio je pantoprazol (N=40; 6,4%) nakon kojeg slijede metformin i acetilsalicilna kiselina (N=31; 4,96%).

Raspodjela lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova prikazana je u tablici 4.1.

Tablica 4.1. Prikaz raspodjele broja propisanih lijekova prema ATK klasifikaciji

ATK		broj lijekova (N=623)
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	197
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	65
C	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	251
G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	9
H	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)	10
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)	25
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	4
M	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	16
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	33
R	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih orgrana	11
V	Različito	2

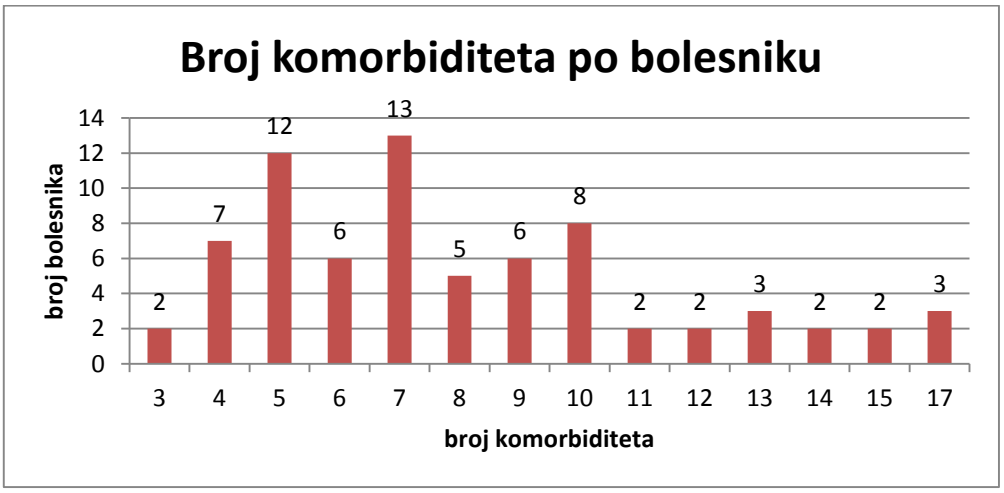
Budući da je druga najpropisivanija skupina lijekova prema ATK klasifikaciji lijekova ujedno i predmetom ovog istraživanja, učestalost korištenja pojedinih terapijskih skupina unutar glavne anatomske skupine A prikazana je u tablici 4.2. Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju šećerne bolesti najpropisivanija su skupina unutar anatomske skupine A s inzulinima na prvom mjestu (N=36), nakon koje slijedi bigvanidi (N=30) i derivati ureje (N=25).

Tablica 4.2 Prikaz raspodjele lijekova u pojedinim terapijskim skupinama glavne anatomske skupine A

A	**Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari**					**N=197**
A01	Stomatološki lijekovi, lijekovi za liječenje bolesti usne šupljine					0
A02	Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku					49
A03	Spasmolitici i antikolinergici					3
A04	Lijekovi za suzbijanje mučnine i nagona na povraćanje					0
A05	Lijekovi s djelovanjem na žuč i jetreno tkivo					0
A06	Laksativi					3
A07	Lijekovi za suzbijanje proljeva, lijekovi za liječenje upalnih stanja probavnog sustava i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem u probavnom sustavu					5
A09	Lijekovi za olakšavanje probave uključivši probavne enzime					3
A10	Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju šećerne bolesti	A10A	Inzulini	A10AB	Inzulini brzog djelovanja	1
				A10AC	Inzulini srednjeg djelovanja	15
				A10AD	Inzulini srednjeg djelovanja s brzim nastankom učinka	15
				A10AE	Inzulini dugog djelovanja	5
				A10AF	Inzulini i analozi za inhalaciju	0
		A10B	Oralni dijabetici	A10BA	Bigvanidi	30
				A10BB	Sulfonamidi, derivati ureje	25
				A10BC	Sulfonamidi, heterociklički	0

				A10BD	Kombinacije oralnih antidijabetika	5
				A10BF	Inhibitori α-glukozidaze	0
				A10BG	Tiazolidindioni	0
				A10BH	Inhibitori dipeptidil dipeptidaze-4	1
				A10BX	Ostali oralni antidijabetici	4
		A10X	Ostali lijekovi koji se koriste u liječenju šećerne bolesti			0
A11	Vitamini					6
A12	Nadomjesci minerala					25
A16	Ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari					2

Bolesnici su u prosjeku imali 8 ± 3,5 komorbiditeta (raspon 3-17). Na ispitivanom uzorku dijagnosticirano je ukupno 589 komorbiditeta. Na slici 4.3 prikazan je broj komorbiditeta po ispitivaniku. Najviše bolesnika (N=13; 17,8%) imalo je sedam komorbiditeta.



Slika 4.3 Broj komorbiditeta po bolesniku prilikom hospitalizacije

U tablici 4.3 je prikazana podjela komorbiditeta kod hospitaliziranih bolesnika prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10). Najviše komorbiditeta nalazilo se u skupini bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (N=176; 29,9%), nakon koje slijede komorbiditeti iz skupine endokrinih, nutricijskih i metaboličkih bolesti (N=110; 18,7%). Kod osoba oboljelih od ŠBT2 najučestaliji komorbiditet bila je arterijska hipertenzija (N=60; 82,2%) nakon koje slijedi fibrilacija atrija (N=17; 23,3%).

Tablica 4.3 Prikaz raspodjele komorbiditeta prema MKB-10

MKB		**broj komorbiditeta (N=589)**
A00-B99	Određene infekcijske i parazitske bolesti	2
C00-D48	Neoplazme	15
D50-D89	Bolesti krvi i krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	12
E00-E90	Endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti	110
F00-F99	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	4
G00-G99	Bolesti živčanog sustava	9
H00-H59	Bolesti oka i adneksa	3
H60-H95	Bolesti uha i mastoidnih procesa	2
I00-I99	Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	176
J00-J99	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	30
K00-K93	Bolesti probavnog sustava	60
L00-L99	Bolesti kože i potkožnog tkiva	1
M00-M99	Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	17
N00-N99	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	25
O00-O99	Trudnoća i porođaj	0
P00-P96	Određena stanja porođajnog perioda (5 mj. prije i 1 mj. poslije)	0
Q00-Q99	Prirođene malformacije, deformacije i kromosomske abnormalnosti	0
R00-R99	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	5

S00-T98	Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	9
V01-Y98	Vanjski uzroci pobola i smrtnosti	0
Z00-Z99	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt s zdravstvenim ustanovama	109

4.2. Potencijalno neprikladni lijekovi

U tablici 4.4 prikazan je apsolutni broj lijekova koji zadovoljava kriterije navedene u sveobuhvatnom hrvatskom protokolu. Prilikom identificiranja PNL-a, svaka od četiri podskupine obrađena je kao zasebna cjelina.

Tablica 4.4 Broj lijekova koji zadovoljavaju kriterije po pojedinoj podskupini sveobuhvatnog hrvatskog protokola

Podskupina sveobuhvatnog hrvatskog protokola	**Broj PNL-ova koji zadovoljavaju kriterije unutar svake podskupine**
Lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika	22
Lijekovi s upitnom učinkovitosti	2
Lijekovi koji bi se trebali izbjegavati pri određenim bolestima/stanjima	20
UKUPNO	**44**
Potencijalno opasne lijek-lijek interakcije	**88**

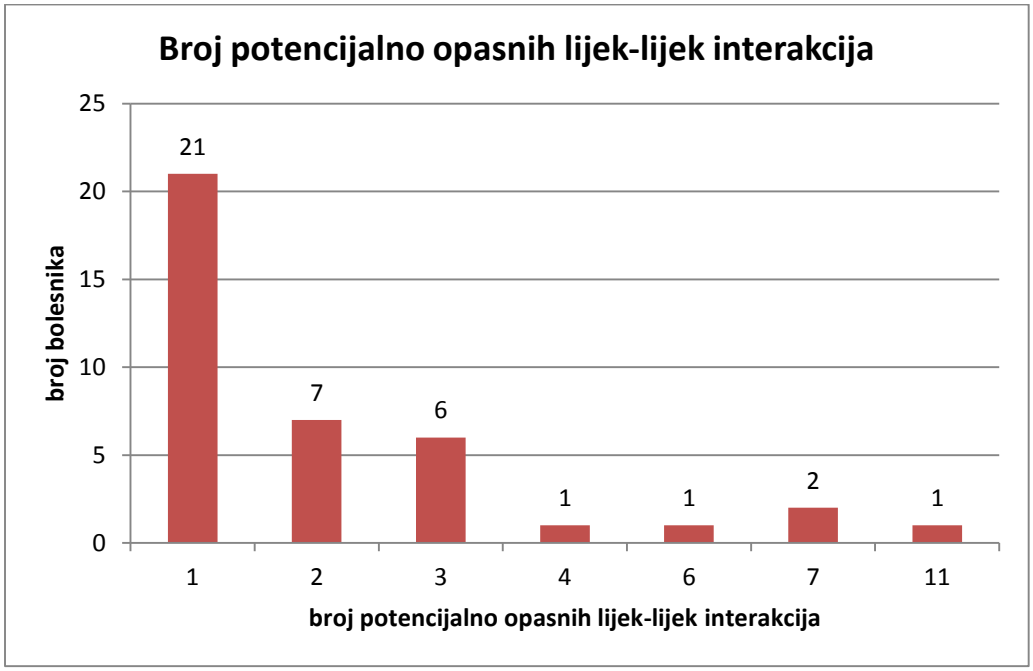
Prilikom obrade podataka, uočeno je da pojedini lijekovi istovremeno zadovoljavaju više kriterija unutar iste podskupine kriterija (npr. NSAIL u bolesnika s hipertenzijom i NSAIL u bolesnika kroničnim zatajenjem srca) ili u više od jedne od moguće četiri podskupine (npr. diazepam kao dugodjelujući benzodiazepin s nepovoljnim omjerom koristi i rizika i kao lijek koji bi se trebao izbjegavati u prisustvu KOPB-a) zbog čega su ponovljeni na

nekoliko mjesta što je rezultiralo prividno većim brojem PNL-ova od njegovog stvarnog broja.

Uzmemo li u obzir apsolutnu pojavnost PNL-ova, njihov broj iznosi 38, što je 6,1% od svih propisanih lijekova. Ukupno je dvadeset devet bolesnika (39,7%) imalo najmanje jedan PNL prilikom otpusta iz bolnice; dvadesetoro (68,9%) jedan PNL, a devetoro (31,1%) dva PNL-a.

Najučestaliji PNL u svim podskupinama protokola bio je diazepam kao dugodjelujući benzodiazepin, propisan 7 puta (18,4%), nakon kojeg su uslijedili NSAIL-ovi (6; 15,8%), moksonidin (6; 15,7%), acetilsalicilna kiselina (4; 10,5%) i kortikosteroidi (4; 10,5%).

Identificirano je 88 potencijalno opasanih lijek-lijek interakcija kod ukupno trideset devet bolesnika. Na slici 4.5 prikazan je broj potencijalno opasnih lijek-lijek interakcija po broju bolesnika.



Slika 4.5. Broj potencijalno opasnih lijek-lijek interakcija po broju bolesnika

Na slici 4.6 prikazana je razlika u pojedinim parametrima među različitim skupinama bolesnika prema prisutnosti PNL-ova ili potencijalno opasnih lijek-lijek interakcija u terapiji. Bolesnici s minimalno jednim PNL-om u prosjeku su koristili statistički značajno više

lijekova od skupine bolesnika koji u terapiji nisu imali PNL prilikom otpusta iz bolnice iako ih brojčano bilo manje (t=3,417; p=0.001). Dodatno, bolesnici s minimalno jednom potencijalno opasnom lijek-lijek interakcijom su u prosjeku koristili više lijekova od onih koji u terapiji nisu imali potencijalno opasne lijek-lijek interakcije (t=5,774; p<0001). Od lijekova koji stupaju u interakcije posebno se ističu lijekovi iz ATK skupine C (N=161), nakon koje slijede lijekovi iz skupine A (N=126) i B (N=43). Prilikom obrade komorbiditeta, najviše potencijalno opasnih lijek-lijek interakcija je identificirano u bolesnika koji boluju od bolesti krvožilnog sustava (I00-I99). Bolesnici s identificiranim PNL-ovima imali su u prosjeku statistički značajno više komorbiditeta od skupine bolesnika bez identificiranih PNL-ova.

parametar		bolesnici s minimalno jednim PNL prilikom otpusta iz bolnice	bolesnici bez PNL prilikom otpusta iz bolnice	bolesnici s minimalno jednom potencijalno opasnom lijek-lijek interakcijom	bolesnici bez potencijalno opasnih lijek-lijek interakcija
broj bolesnika (N=73)		29	44	39	34
broj propisanih lijekova (N=623)		294	329	401	222
prosječno korištenje lijekova		10 ± 3,4 (raspon 4-16)	7,5 ± 2,9 (raspon 3-16)	10,3 ± 3 (raspon 5-16)	6,5 ± 2,5 (raspon 3-12)
ATK	A	85	119	126	78
	B	29	34	43	20
	C	120	127	161	86
	G	4	5	2	7
	H	6	3	4	5
	J	10	16	13	13
	L	4	0	2	2
	M	9	6	12	3
	N	20	13	26	7
	R	5	6	11	0
	V	2	0	1	1
broj komorbiditeta (N=589)		247	342	345	244
prosječni broj komorbiditeta		8,5 ± 3,5 (raspon 4-17)	7,7 ± 3,5 (raspon 3-17)	8,9 ± 3,7 (raspon 4-17)	7,1 ± 2,9 (raspon 3-14)
MKB	A00-B99	2	0	0	2
	C00-D48	5	10	7	7
	D50-D89	4	8	8	4
	E00-E90	41	69	63	47
	F00-F99	3	1	4	0
	G00-G99	4	5	5	4
	H00-H59	0	3	0	3
	H60-H95	0	2	1	1
	I00-I99	83	93	113	63
	J00-J99	20	10	25	5
	K00-K93	16	44	34	26
	L00-L99	0	1	0	1
	M00-M99	9	8	10	7
	N00-N99	13	12	15	10
	R00-R99	2	3	2	3
	S00-T98	0	9	0	9
	Z00-Z99	47	63	58	52

Slika 4.6 Usporedba parametara kod skupina bolesnika sa i bez minimalno jednog PNL-a /potencijalno opasne lijek-lijek interakcije

Detaljni prikaz uočenih PNL-ova po svakoj skupini sveobuhvatnog hrvatskog protokola obrađen je u idućim poglavljima.

4.2.1. Lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika

Kod dvadeset bolesnika (27,39%) identificirana su ukupno 22 PNL-a s nepovoljnim omjerom koristi i rizika što čini 52,8% od svih identificiranih PNL-ova, a 3,53% od svih propisanih lijekova. Najpropisivaniji PNL iz ove skupine kriterija bio je dugodjelujući benzodiazepin diazepam, propisan kod ukupno 7 bolesnika. Nakon njega slijedi antihipertenziv s centralnim djelovanjem moksonidin, propisan kod ukupno šest bolesnika. α-blokator doksazosin bio je propisan kod tri, a amiodaron kod dva bolesnika. Glibenklamid je također bio propisan kod dva bolesnika, u jednom slučaju kao monoterapija, a kod drugog pacijenta kao fiksna kombinacija s metforminom. Antibiotik nitrofurantoion je bio propisan kod jednog bolesnika, kao i kombinacija trospija i ipratropija kao istovremena primjena lijekova s antikolinergičkim svojstvima. Svi PNL-ovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika prikazani su u tablici 4.5.

Tablica 4.5 Potencijalno neprikladni lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika identificirani sveobuhvatnim hrvatskim protokolom

Vrsta PNL	Broj propisanih PNL-ova (N=22)	Moguća nuspojava	Moguće rješenje
Istodobna primjena lijekova s antikolinergičkim svojstvima	1	Povećanje antikolinergičnih nuspojava	Izbjegavanje lijekova s antikolinergičnim djelovanjem
Dugodjelujući benzodiazepini: Diazepam, Bromazepam, Nitrazepam, Flurazepam	7	Produžena sedacija i pospanost, povećan rizik padova	Kratkodjelujući benzodiazepini u dozi manjoj ili jednakoj polovici doze u mlađih odraslih osoba
Moksonidin	6	Glavobolja, vertigo, astenija	Ostali antihipertenzivi, osim diuretika, blokatora kalcijevih kanala (osim kratkodjelujućih), ACEI, ARB
Doksazosin	3	Hipotenzija, suhoća usta, urinarna inkontinencija	

Amiodaron	2	Produljenje QT intervala, rizik "torsade de pointes", smanjena učinkovitost u starijih	Drugi antiaritmici ovisno o tipu aritmije (β- blokatori, propafenon, blokatori kalcijevih kanala)
Kloropropamid, Glibenklamid	2	produžena hipoglikemija	Kratko- ili srednjedjelujuće sulfonilureje (gliklazid, glipizid)
Nitrufurantoin	1	Može uzrokovati insuficijenciju bubrega, pneumopatiju, perifernu neuropatiju i alergijske reakcije	Ostali antibiotici ovisno o antibiogramu

4.2.2. Lijekovi upitne učinkovitosti

Identificirana su samo 2 lijeka upitne učinkovitosti (4,54% od svih identificiranih PNL-ova) kod dva bolesnika (2,74%); pentoksifilin kod jednog i betahistin kod drugog bolesnika. Lijekovi upitne učinkovitosti prikazani su u tablici 4.6.

Tablica 4.6 Potencijalno neprikladni lijekovi upitne učinkovitosti identificirani sveobuhvatnim hrvatskim protokolom

PNL	**Broj propisanih PNL-ova (N=2)**	**Moguća nuspojava**	**Moguće rješenje**
Pentoksifilin	1	Nema dokazane učinkovitosti, postoji rizik posturalne hipotenzije, padova, glavobolje, želučanih problema	Terapijska apstinencija
Betahistin	1		

4.2.3. Lijekovi koji bi se trebali izbjegavati pri određenim bolestima/stanjima

Identificirano je ukupno 20 PNL-ova (45,45% od svih identificiranih PNL-ova) koje bi trebalo izbjegavati u određenim bolestima kod ukupno šesnaest bolesnika (21,92%). Najpropisivaniji su bili acetilsalicilna kiselina kod antikoagulantne terapije, kortikosteroidi kod šećerne bolesti te dugotrajna primjena NSAIL-ova kod arterijske hipertenzije. Svaki od tih kriterija propisan je četiri puta što iznosi 60% svih PNL-ova iz ove podskupine kriterija. Dugotrajna primjena NSAIL-ova kod zatajenja srca, kao i dugotrajna primjena NSAIL-ova kod želučanog ulkusa i diazepam kod depresije te demencije propisani su po jedan put (5%), a dugotrajna primjena NSAIL-ova kod bubrežnog zatajenja dva puta (10%). Dva bolesnika imala su u terapiji dugotrajni NSAIL za dvije dijagnoze i to kronično bubrežno zatajenje i arterijsku hipertenziju, odnosno zatajenje srca. Treći bolesnik je imao propisan diazepam kod demencije i KOPB-a, a posljednji oralni kortikosteroid kod dijabetesa i diazepam kao dugodjelujući benzodiazepin u prisustvu KOPB-a. Svi PNL-ovi koji bi se trebali izbjegavati pri određenim bolestima/stanjima prikazani su u tablici 4.7.

Tablica 4.7. Potencijalno neprikladni lijekovi koji bi se trebali izbjegavati pri određenim bolestima/stanjima identificirani sveobuhvatnim hrvatskim protokolom

Bolest/stanje	**PNL**	**Broj propisanih PNL-ova (N=20)**	**Moguća nuspojava**	**Moguće rješenje**
Zatajenje srca	Dugotrajna preskripcija NSAIL	1	Potencijal uzrokovanja retencije tekućine i egzacerbacije srčanog zatajenja	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Nadziranje kardiovaskularnih funkcija
Hipertenzija	Dugotrajno propisivanje NSAIL	4	Mogu povisiti krvni tlak zbog retencije soli i tekućine	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Nadziranje krvnog tlaka
Kronično bubrežno zatajenje	Dugotrajno propisivanje NSAIL	2	Može smanjiti bubrežni protok krvi i pogoršati zatajenje bubrega	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Nadziranje bubrežne funkcije

Gastrični ili duodenalni ulkus	NSAIL	1	Može uzrokovati egzacerbaciju postojećih ili stvaranje novih ulkusa	Koristiti u kombinaciji s IPP
Poremećaj zgrušavanja ili antikoagulacijska terapija	Aspirin	4	Povećan rizik od krvarenja	Ako je kombiniranje neizbježno, koristiti s velikim oprezom i redovito pratiti pacijenta
Depresija	Dugotrajna primjena benzodiazepina	1	Može izazvati ili pogoršati depresiju	Kratkotrajno korištenje benzodiazepina
Astma ili KOPB	Dugodjelujući benzodiazepini	2	Mogu pogoršati ili uzrokovati respiratornu depresiju	Kratkotrajna upotreba kratkodjelujućih benzodiazepina
Dijabetes	Kortikosteroidi	4	Mogu ubrzati ili pogoršati dijabetes	Ako je terapija neizbježna, koristiti najmanje moguće doze i nadzirati glukozu u krvi
Demencija	Svi benzodiazepini	1	Mogu pogoršati kognitivne funkcije	Kratkotrajna upotreba u niskim dozama

4.2.4. Potencijalno opasne lijek-lijek interakcije

Identificirano je ukupno 88 lijek-lijek interakcija kod 21 kombinacije lijekova u trideset devet bolesnika (53,4%). Istovremena primjena NSAIL-a i antihipertenziva dovela je do najvećeg broja interakcija (N=17), nakon čega je uslijedila kombinacija lijekova koji utječu na CNS (N=13). Međutim, valja naglasiti da je broj ranije spomenutih interakcija prividno veći budući da se radi o manjem broju bolesnika (N=5) koji u terapiji imaju više antihipertenziva (raspon 3-6) i po jedan NSAIL, odnosno više lijekova koji djeluju na CNS (raspon 3-4). Najučestalija interakcija je ipak interakcija ACE-inhibitora sa suplementima

kalija i to kod ukupno 11 bolesnika (28,2%). Najčešći ACE-inhibitor bio je ramipril (N=7; 63,63%), a kalij citrat i kalij klorid kao suplementi kalija propisivani su 5, odnosno 6 puta. Druga najučestalija interakcija lijekova bila je istovremena primjena dva antiagregacijska lijeka, acetilsalicilne kiseline i klopidogrela kod ukupno devet bolesnika (23,1%). Treća najučestalija interakcija lijekova je bila interakcija klopidogrela s IPP, ukupno propisana kod sedam bolesnika (17,9%). Pantoprazol kao IPP propisan je u svih sedam slučajeva. Lijek koji je u ispitivanom uzorku najčešće stupao u interakcije bio je varfarin; identificirano je ukupno 6 različitih interakcija u 9 slučajeva (11,8%) kod osam bolesnika (20,5%). Lijekovi s kojima je varfarin stupao u reakciju bili su amiodaron (N=1), klaritromicin (N=1), ciprofloksacin (N=1), sulfametoksazol (N=1), levotiroksin (N=2) i acetilsalicilna kiseilna (N=3) kao antiagregacijsko sredstvo. U ove kriterije je ubrojena i interakcija tramadola s duloksetinom. Prema kriteriju, potencijalno opasna interakcija je između tramadola i SSRI, dok je duloksetin inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). Ipak, postoji rizik od stvaranja povećane koncentracije serotonina i razvijanja štetnih nuspojava kod primjene SNRI. Sve potencijalno neprikladne lijek-lijek interakcije prikazane su u tablici 4.8.

Tablica 4.8. Potencijalno opasne lijek-lijek interakcije identificirane sveobuhvatnim hrvatskim protokolom

Interakcija lijekova	Broj potencijalno neprikladnih interakcija lijekova (N=88)	Mogući ishod interakcije	Stupanj kliničke značajnosti
Varfarin-Amiodaron	1	Povećanje koncentracije varfarina	D
Varfarin-Makrolidi	1	Povećanje koncentracije varfarina	C
Varfarin-Kinoloni	1	Povećanje koncentracije varfarina	C
Varfarin-Sulfometoksazol	1	Povećanje koncentracije varfarina	D
Benzodiazepini-azolni antifunfici	1	Povećanje koncentracije varfarina	D
Varfarin-tiroidni hormoni	2	Pojačani učinak varfarina	C
Atorvastatin/ simvastatin-amiodaron	1	Povećanje koncentracije atorvastatina/simvastatina	D

Kalij-kalij štedeći diuretici	5	Hiperkalijemija	D
Klopidogrel-inhibitori protonske pumpe	7	Smanjeni učinak klopidogrela	D
SSRI-Tramadol	1	Povećan rizik za stvaranje Serotoninskog sindroma	D
HMG CoA inhibitori-gemfibrozil	1	Povećan rizik od rabdomiolize	X
ACE-inhibitori-kalij štedeći diuretici	5	Hiperkalijemija	C
ACE-inhibitori-suplementi kalija	11	Hiperkalijemija	C
Antikolinergici-antikolinergici	1	Antikolinergičke nuspojave	X
Antihipertenzivi-NSAIL	17	Smanjeni antihipertenzivni učinak	B/C/D
Lijekovi koji djeluju na CNS-Lijekovi koji djeluju na CNS	13	Depresija središnjeg živčanog sustava	C/D/X
Diuretici-NSAIL	5	Smanjeni učinak diuretika	B/C/D
NSAIL, aspirin-kortikosteroidi	1	Povećan rizik za stvaranje peptičkog ulkusa	C
Verapamil-β bloktaori	1	Smanjenje pulsa	C
Varfarin-antiagregacijski lijekovi	3	Povećan rizik krvarenja	D
antiagregacijski lijekovi-antiagregacijski lijekovi	9	Povećan rizik krvarenja	C

4.2.4.1. Klinički značajne interakcije

U tablici 4.8 posljednji stupac označava stupanj kliničke značajnosti interakcije lijekova. Primjena računalnog sustava za podršku kliničkom odlučivanju (*Clinical Decidion support system, CDSS*) Lexicomp Online (www.online.lexi.com) omogućuje određivanje interakcija između lijekova, OTC pripravaka, biljnih lijekova i hrane. Dobivene interakcije spomenuti sustav raspodjeljuje u 5 kategorija prikazanih u tablici 4.9.

Tablica 4.9. Stupnjevi kliničke značajnosti interakcija

A	nema kliničke značajnosti (nema podataka)
B	nije potrebna intervencija (nema dovoljno podataka)
C	pojačan nadzor, intervencija po potrebi
D	nužna intervencija u propisanu terapiju
X	kontraindicirana primjena određene kombinacije lijekova

Ukupno dvije interakcije lijekova označene su kao kontraindicirana primjena i to: istovremena primjena trospija i inhaliranog ipratropija zbog aditivnog djelovanja i stvaranja antikolinergičkih nuspojava te kombinacija dvaju hipolipemika, atorvastatina i gemfibrozila zbog opasnosti od stvaranja opasnih nuspojava atorvastatina zbog inhibicije njegovog metabolizma.

Jedanaest interakcija lijekova pripada D kategoriji što upućuje na nužnost eventualnog interveniranja. Ove interakcije uključuju: varfarin-amiodaron, varfarin-sulfametoksazol, diazepam-flukonazol, atorvastatin-amiodaron, suplementi kalija-spironolakton/eplerenon, klopidogrel-pantoprazol, duloksetin-tramadol, varfarin-acetilsalicilna kiselina/klopidogrel, furosemid-ibuprofen, olanzapin-alprazolam i diazepam-zolpidem.

Dvije detektirane interakcije pripadaju kategoriji B gdje intervencija nije potrebna. Ove interakcije se odnose na istovremenu primjenu diklofenaka i blokatora kalcijevih kanala, amlodipina, odnosno lerkanidipina. Sve ostale detektirane interakcije nalazile su se unutar kategorije C za što je potrebno praćenje pacijenata, a intervencija se radi samo po potrebi.

5. RASPRAVA

5.1. Demografski i klinički podaci

U istraživanje je uključeno 73 bolesnika starije životne dobi s minimalno jednim lijekom prilikom otpusta iz bolnice i dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 od čega je 52% bolesnika bilo muškog, a 48% ženskog spola. Rezultati našeg istraživanja su u skladu s podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) iz 2011. godine gdje je udio žena starijih od 65 godina iznosio 53,5% a udio muškaraca 46,5% (www.hzjz.hr).

Najviše lijekova bilo je propisano iz ATK skupine C (39,6%), nakon koje su uslijedili lijekovi iz ATK skupine A (32.85%). Prema izvješću HALMED-a o ukupnoj potrošnji lijekova godini prema DDD/1000/dan po glavnim skupinama ATK klasifikacije iz 2014. godine, na prvom mjestu su bili lijekovi iz ATK skupine C, dok su lijekovi iz ATK skupine A bili na trećem mjestu (www.halmed.hr). Ova bi se razlika mogla objasniti različitim proučavanim uzorkom; naime, u našu su studiju bili uključeni ispitivanici stariji od 65 godina starorosti koji uz kardiovaskularna oboljenja često boluju i od gastrointestinalnih smetnji te šećerne bolesti tipa 2, dok su u HALMED-ovo izvješće uključeni bolesnici svih dobnih skupina.

Gledajući potrošnju lijekova po učestalosti propisivanja, najpropisivaniji lijek bio je pantoprazol, nakon kojeg su uslijedili metformin i acetilsalicina kiselina. Rezultati dobiveni našim istraživanjem nisu u skladu s podacima HALMED-ovog izvješća gdje je najpropisivaniji lijek bila acetilsalicilna kiselina, nakon koje se smjestio pantoprazol na devetom mjestu, a metformin na jedanaestom mjestu (www.halmed.hr). Nepodudarnost rezultata našeg istraživanja i HALMED-ovog izvješća bi se dodatno mogla protumačiti i višetruko manjim uzorkom na kojem je naše istraživanje provedeno koji svakako nije bio dostatan za uočavanje trendova potrošnje lijekova u hrvatskoj populaciji.

5.2. Potencijalno neprikladni lijekovi

Rezultati našeg istraživanja velikim se dijelom podudaraju s rezultatima dobivenim istraživanjem provedenim kod ukupno 454 bolesnika primljenih putem hitnog prijema na Kliniku za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2014). Cilj njihovog istraživanja bio je identificirati PNL-ove prije i tijekom hospitalizacije za razliku od našeg gdje su se određivali PNL-ovi pri otpustu iz bolnice. Među najpropisivanijim lijekovima pronađeni su lijekovi iz ATK skupine C, nakon koje su uslijedili lijekovi iz ATK skupine N. Dodatno, najučestalija skupina lijekova unutar ATK skupine C bili su blokatori angiotenzinskih receptora. U našem je istraživanju ATK skupina C također bila najpropisivanija s ACE-inhibitorima na prvom mjestu. Nakon nje je uslijedila skupina A, no razlog tome je što je uvjet uključivanja u ovo istraživanje bio prisustvo ŠBT2 koja se liječi lijekovima iz ATK skupine A. Kao i u našem istraživanju, hipertenzija, ishemična bolest srca i zatajenje srca su bili među najučestalijim komorbiditetima.

U spomenutom je radu 200 bolesnika (44,1%) imalo propisano ukupno 274 PNL-ova (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2014). Među njima je 141 bolesnik (31,1%) imao jedan PNL, njih 44 (9,7%) dva PNL-a, a čak 15 (3,3%) bolesnika tri PNL-a. Rezultati ovog istraživanja su u skladu s našim rezultatima gdje je udio bolesnika s minimalno jednim PNL-om iznosio 39,7%, a udio bolesnika s jednim PNL 27,4%.

Najučestaliji PNL-ovi identificirani novim protokolom bili su: NSAIL-ovi (N=63; 31,5%), dugodjelujući benzodiazepini (N=63; 31,5%), amiodaron (N=47; 23,5), cerebralni vazodilatatori (N=25; 12,5) i lijekovi s antikolinergičkim djelovanjem (22; 11%) (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2014). Diazepam kao dugodjelujući benzodiazepin i NSAIL-ovi su i u našem istraživanju među prva dva najpropisivanija PNL, ali u nešto manjim omjerima (18,4%, odnosno 15,8%).

U prethodno provedenoj studiji, 149 bolesnika (32,8%) imalo je potencijalno opasne lijek-lijek interakcije (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2014). Od toga, njih 115 (25,3%) imalo je jednu potencijalno opasnu interakciju, 21 (4,6%) dvije, 11 (2,4%) tri, a dva bolesnika (0,4%) četiri potencijalno opasne lijek-lijek interakcije. Najučestalije interakcije bile su: interakcije koje mogu rezultirati hiperkalijemijom (kombinacija ACE-inhibitora, kalijevih suplemenata ili kalij-štedećih diuretika), interakcija amiodarona sa supstratima

inhibirajućeg enzima, interakcija dva lijeka s učinkom na CNS i interakcija antikoagulansa s antiagregacijskim sredstvima. Rezultati naših istraživanja daju nešto veći postotak bolesnika u kojih su identificirane potencijalno opasne lijek-lijek interakcije (39; 53,4%), kao i drukčiji omjer broja interakcija po broju bolesnika (v. Tablicu 4.2) što djelomično možemo objasniti većim prosječnim korištenjem lijekova; 5,3 prije i 6,1 tijekom hospitalizacije vs. 8,5 u našoj studiji. Sukladno rezultatima Mimica Matanović i sur., vodeća interakcija koja dovodi do moguće hiperkalijemije bila je najučestalija (uključuje dva kriterija), nakon koje je uslijedila interakcija NSAIL-ova s antihipertenzivima. U skupini bolesnika s minimalno jednom lijek-lijek interakcijom prosječni broj korištenih lijekova bio je veći nego u skupini bolesnika bez uočenih interakcija što je bilo i za očekivati. Već je prije uočeno da povećanjem broja lijekova raste rizik od interakcija i nastanka nuspojava (Gallagher i sur, 2007).

Već spomenute autorice su rezultate usporedile s revidiranim Beersovim kriterijima kojim su identificirale 409 PNL-ova kod 263 bolesnika (57,9%) (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2014). Razlog ovako velikog broja identificiranih PNL-ova leži u činjenici što kriteriji navode sve benzodiazepine (kratkodjelujuće i dugodjelujuće) kao PNL-ove, sve antipsihotike starije i novije generacije i sve neselektivne NSAIL-ove, a bolesnici često uzimaju lijekove iz tih skupina. Svaki od gore spomenutih lijekova nije apsolutno, već relativno neprikladan po unaprijed definiranim uvjetima. Prema Beersovim kriterijima, najučestaliji PNL-ovi bili su: neselektivni NSAIL-ovi, benzodiazepini i amiodaron.

Dodatno, Radošević i sur. proučavali su učestalost propisivanja PNL-ova revidiranim Beersovim kriterijima u bolesnika starijih od 65 godina tijekom hospitalizacije na odjelima u Kliničkom bolničkom centru Rijeka (Radošević i sur., 2008). Od ukupno 142 bolesnika, 35 (24,6%) ih je imalo ukupno 38 PNL-ova sukladno rezultatima našeg istraživanja. Nadalje, najučestaliji PNL-ovi bili su: amiodaron i diazepam, dok u našem istraživanju amiodaron nije bio učestalo propisivan. Nasuprot, moksonidin, koji je u našem istraživanju bio šest puta identificiran kao PNL, uopće nije prisutan u revidiranim Beersovim kriterijima kao potencijalno neprikladan.

Nadalje, kod 36 bolesnika starijih od 65 godina (25,3%) identificirane su 54 potencijalno opasne lijek-lijek interakcije među kojima su najučestalije one koje dovode do moguće hiperkalijemije (N=27, 50%), nakon kojih slijedi interakcija antikoagulanasa s acetilsalicilnom kiselinom (N=17; 31,5%) (Radošević i sur. 2008). Slično kao i u navedenom istraživanju, najučestalija interakcija u našem istraživanju bila je interakcija koja dovodi do

moguće hiperkalijemije (N=26; 29,5%), nakon kojeg je uslijedila interakcija NSAIL-ova s antihipertenzivima (N=17; 19,3%). Suprotno rezultatima našeg istraživanja, Radošević i sur. su Beersovim revidiranim protokolom identificirali samo jednu interakciju NSAIL-a s diureticima. Iz navedenog proizlazi da je udio identificiranih PNL-ova Beersovim protokolom manji od udjela PNL-ova identificiranih sveobuhvatnim hrvatskim protokolom što je bilo i za očekivati s obzirom na činjenicu da je protokol hrvatskih autorica prilagođen hrvatskom tržištu pa je i bilo moguće njime odrediti veći broj PNL-ova.

Neprikladno propisivanje lijekova u osoba starijih od 65 godina proučavano je u Primorsko-goranskoj županiji pomoću sveobuhvatnog hrvatskog protokola (Popović i sur., 2014). Podaci ispitivanika su se prikupljali iz elektronske baze Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO). Nedostatak ovog istraživanja je u tome što se njime nije moglo uzeti u obzir lijekove koji se nalaze u slobodnoj prodaji budući da HZZO ne pokriva troškove liječenja bezreceptnim lijekovima. Zbog navedenog razloga nije bilo moguće proučiti učestalog propisivanja lijekova upitne učinkovitosti što predstavlja ograničenje u provođenju istraživanja iz ovakve baze podataka.

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 29 418 bolesnika starijih od 65 godina od kojih je 62,4% imalo najmanje jedan PNL s nepovoljnim omjerom koristi i rizika i 1,96% PNL-ova koji bi se trebali izbjegavati pri određenim bolestima/stanjima. Ovako nizak postotak PNL-ova koji bi se trebali izbjegavati pri određenim bolestima/stanjima rezultat je ograničenog izvora iz kojeg su se prikupljali podaci za provođenje ovog istraživanja – elektronske baze HZZO-a te govori u prilog vjerodostojnosti podataka prikupljenih iz kliničkih izvora. Slično kao i u našem istraživanju, najučestaliji lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika bili su: kratkodjelujući benzodiazepini (doza veća od polovice doze za osobe mlađe životne dobi) (37,93%), dugodjelujući benzodiazepini (17,14%), metildigoksin>0,125mg (8,62%) i doksazosin (8,32). Dugotrajno liječenje NSAIL-om kod osteoartritisa (10,6%), dugotrajno liječenje benzodiazepinima kod bolesnika s depresijom (8,55%) i NSAIL-ovima kod hipertenzije (2.2%) tri su najčešća PNL-a iz podskupine lijekova koji bi se trebali izbjegavati pri određenim bolestima/stanjima. Od potencijalno opasnih interakcija ističe se interakcija ACE-inhibitora sa suplementima kalija (49,1%), a potom slijedi istovremena primjena NSAIL-ova s diureticima (20,73%) i interakcija HMG Co-A inhibitora s amiodaronom (6,26%). Neki od rezultata se podudaraju s našim istraživanjem (npr. interakcija koja dovodi do potencijalno opasne hiperkalijemije ili primjena benzodiazepina), ali je rezultate teško

uspoređivati s obzirom da se radi o višestruko većem uzorku te da ne obuhvaća hospitalizirane bolesnike nego je riječ o elektronskoj bazi kao izvoru podataka.

Prvo istraživanje koje je pratilo propisivanje PNL-ova u RH u osoba starijih od 70 godina provedeno je 2004. godine iz elektronski prikupljenih podataka svih propisanih lijekova u pet velikih ljekarni u Rijeci. Podaci su analizirani revidiranim Beersovim kriterijima (Vlahović-Palčevski i Bergman, 2004).

Prevalencija PNL-ova iznosila je svega 2,2% pri čemu je najpropisivaniji PNL bio diazepam (56%), nakon kojeg su uslijedili difenhidramin (15%) i amitriptilin (12%). Nadalje, kod ukupno 40 bolesnika (1,9%) određeno je osam različitih lijek-lijek interakcija pri čemu je najučestalija bila kombinacija NSAIL-ova s diuretikom, nakon koje je uslijedila interakcija dva lijeka s djelovanjem na CNS. Rezultate ovog istraživanja teško je uspoređivati s našim s obzirom da se radi o dva različita protokola te o dva vremenski udaljena razdoblja u kojima se istraživanje provodilo što ima iza posljedicu različitu ponudu lijekova na tržištu. Naime, brojni lijekovi iz revidiranog Beersovog protokola nedostupni su u RH ili su zastarjeli, dok je sveobuhvatni hrvatski protokol opsežniji i sveobuhvatniji budući da se temelji na više različitih protokola. Međutim, i u našem su istraživanju dugodjelujući benzodiazepini najučestalije propisivani PNL-ovi, a interakcije NSAIL-ova s diureticima, kao i interakcije lijekova s učinkom na CNS, relativno česte.

Koliko znamo, niti jedno od provedenih istraživanja u RH nije proučavalo prevalenciju PNL-ova u bolesnika oboljelih od ŠBT2. Međutim, ovakva istraživanja provedena su u svijetu. Prevalencija PNL-ova u osoba starijih od 75 godina oboljelih od šećerne bolesti definirana je pomoću Beersovih kriterija (Campanelli, 2012), START (Barry i sur, 2007) i STOPP (Gallagher i O'Mahony, 2008) kriterija te pomoću ACOVE-3 alata (eng. *Assessing care of vulnerable elders*) (Formiga i sur, 2015).

U istraživanje je bilo uključeno 249 bolesnika prosječne dobi 82,4 godine s prosječno 12,6 propisanih lijekova od kojih je omeprazol je najčešće propisivani lijek (67,8%), nakon kojeg su uslijedili metformin kao najučestaliji oralni antidijabetik (51,9%) i inzulin-glargin kao najučestaliji parenteralni antidijabetik (25,9%). Rezultati navedenog istraživanja su usporedivi s rezultatima dobivenim našim istraživanjem gdje je najpropisivaniji lijek bio pantoprazol (54,8%), a iz skupine oralnih antidijabetika metformin (41,1%).

Beersovim kriterijima utvrđeno je da 54,5% bolesnika ima minimalno jedan PNL, dok je putem START, odnosno STOPP kriterija identificirano nešto više PNL-ova; 64,6%, odnosno 68,1%, za svakog posebno. Dugodjelujući benzodiazepini identificirani su kao najučestaliji PNL-ovi i Beersovim (12,7%) i STOPP kriterijima (14,8%), nakon čega su se na drugom mjestu našli željezo sulfat (6,3%; Beersovi kriteriji) i blokatori kalcijevih kanala (10,1%; STOPP kriteriji). Putem START kriterija, ACE-inhibitori kod kroničnog zatajenja srca su identificirani kao najčešći PNL-i (14,8%). I u našem radu je dugodjelujući benzodiazepin najčešće propisivan PNL (18,4%). ACOVE-3 lista se razlikuje od ostalih kriterija po tome što u obzir uzima potrebu za uvođenjem dodatne terapije zbog neliječene bolesti ili potrebe za prevencijom. Tako je najučestaliji terapijski problem identificiran putem ACOVE-3 liste potreba za uvođenjem lijekova za liječenje osteoporoze kod starijih žena s osteoporozom. Valja naglasiti kako dodana vrijednost ovog istraživanja leži u činjenici da su eksplicitni protokoli (START i STOPP) korišteni ovim istraživanjem bili nadopunjeni implicitnim kriterijima (ACOVE-3), odnosno onima koji se temelje na procjeni svakog pojedinačnog slučaja. Naime, eksplicitni protkokoli, odnosno oni koji se temelje na kriterijima, nisu pogodni za identifikaciju svig klinički relevantnih terapijskih problema budući da im nedostaje individualizirani pristup svakom bolesniku.

Uzmemo li u obzir lijekove za liječenje šećerne bolesti, Beersovim su kriterijima otkriveni glibenklamid ili klorpropamid (7,4%) kao najučestaliji PNL-ovi. Od potencijalnih propisivačkih propusta putem STOPP kriterija najučestaliji su: izostanak antiagregacijskog lijeka u bolesnika sa ŠBT2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom (23,5%), izostanak metformina u ŠBT2 ± metabolički sindrom bez oštećenja bubrega (14,1%) i izostanak ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzisnkih receptora u bolesnika sa ŠBT2 s nefropatijom (8,2%). Najučestaliji potencijalni propisivački propusti identificiranii putem ACOVE-3 kriterija su uključivali izostanak acetilsalicilne kiseline u bolesnika s fibrilacijom atrija koji nisu liječeni s antikoagulansima ili drugim antiagregacijskim lijekovima (17,5%), nakon čega su uslijedili izostanak ACE-inhibitora i blokatora angiotenzinih receptora u bolesnika s proteinurijom (8,3%) te izostanak farmakoloških intervencija ili promjena u načinu života u bolesnika sa ŠBT2 te visokom koncentracijom LDL-a (5,9%). U našem je istraživanju tek šest bolesnika (8,2%) imalo identificirane PNL-ove vezane uz terapiju ŠBT2 te su isti bili vezani za primjenu glibenklamida (2,7%) i kortikosteroida u ŠBT2 (5,5%). Propisivačke propuste identificirane STOPP kriterijima nije bilo moguće detektirati u našoj studiji budući da

sveobuhvatni hrvatski protokol ne uzima u obzir potrebu za uvođenjem dodatne terapije zbog neliječene bolesti ili potrebe za prevencijom poput nekih implicitnih kriterija što smatramo nedostatkom.

Nedavno je provedeno istraživanje koje je putem Beersovih kriterija proučavalo potencijalno neprikladne lijekove u starijih sa ŠBT2 i zatajenjem srca (Lai i sur., 2015). Od ukupno 823 bolesnika, 86,1% imalo je minimalno jedan PNL, pri čemu su najučestaliji bili NSAIL-ovi (80,4%) i inhibitori ciklooksigenaze 2 (22,5%). Premda je u navedenom istraživanju bio korišten drugi alat, usporedimo li ga s našim istraživanjem, vidimo da su NSAIL-ovi bili najučestaliji propisivani PNL-ovi (15,4%).

5.3. Metodološka ograničenja

Sveobuhvatni hrvatski protokol korišten u našem istraživanju ima nekoliko ograničenja koja treba uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata:

1) Sveobuhvatni hrvatski protokol ne uzima u obzir dupliciranje terapije. Laroche (Laroche i sur., 2007) i Gallagher (Gallagher i sur., 2007) navode dupliciranje terapije, odnosno propisivanje dva ista lijeka ili dva lijeka istog djelovanja kao potencijalno neprikladne, dok autorice sveobuhvatnog hrvatskog protokola to ne navode. U našoj je studiji nekoliko bolesnika (N=2) u terapiji pri otpustu imalo propisan lijek iz skupine ACE-inhibitora (npr. ramipril) zajedno s kombinacijom istog lijeka s diuretikom (npr. ramipril+hidroklorotiazid). Slično je bilo i kod bolesnika (N=1) koji je istovremeno koristio ramipril s amlodipinom zajedno s kombinacijom amlodipina s valsartanom. Svako dupliciranje terapije smatra se medikacijskom pogreškom, no isto nije bilo moguće identificirati primjenom našeg protokola.

2) Protokol ne uzima u obzir doze lijekova osim u slučaju digoksina, željezovog sulfata i kratkodjelujućih benzodiazepina u skupini PNL-ova s nepovoljnim omjerom koristi i rizika. Primjerice, tramadol i SSRI navedeni su kao potencijalno opasna interakcija, ali su doze tramadola u našoj studiji, posebice u kombinaciji s paracetamolom, toliko male da je rizik od nastanka nuspojava neznatan. Nadalje, važno je titrirati doze nekih lijekova, npr. β-blokatora i ACE-inhibitora u određenim stanjima (npr. srčano zatajenje, stanje poslije infarkta miokarda) kako bi se postigao

optimalan terapijski učinak. U našoj su studiji doze bisoprolola i ramiprila niže od optimalnih što se također smatra medikacijskom pogreškom, a opet nisu identificirane kao potencijalno neprikladne jer to protokol ne navodi.

3) Dodatno, potencijalno opasne interakcije tramadola i SSRI autorice Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski ograničavaju samo na skupinu SSRI. I druga skupina antidepresiva, SNRI, također ima veliki rizik za nastajanje nuspojava. Stoga, u ovom diplomskom radu interakcija tramadola i duloksetina (SNRI) navedena je kao potencijalno neprikladna.

4) Alat nije pogodan za bolesnike oboljele od ŠBT2. U protokolu je samo jedan antidijabetik naveden kao PNL s nepovoljnim omjerom koristi i rizika u starijih zbog moguće hipoglikemije, glibenklamid, a u podskupini lijekova koji bi se trebali izbjegavati kod ŠBT2 navedeni su samo kortikosteroidi. Postoji puno više stvarnih problema koji su povezani sa ŠBT2, a nisu pokriveni ovim alatom poput korištenja neselektivnih β-blokatora koji mogu prekriti simptome hipoglikemije ili npr. repaglinida u kombinaciji s inhibitorima enzima potrebnog za njegov metabolizam gdje dolazi do snažne hipoglikemije.

5.4. Ograničenja studije

1) Rezultati istraživanja se ne mogu generalizirati, odnosno primijeniti na bolesnike iste dobne skupine koji primjerice nisu hospitalizirani ili žive u staračkom domu.

2) U nekim je slučajevima podatke bilo jako teško prikupiti od bolesnika što je rezultairalo nepotpunom medikacijskom poviješću. Naime, bolesnici ponekad nisu znali svoju terapiju prije hospitalizacije, ili nisu bili u stanju dati podatke pa su se podaci prikupljali od obitelji, rodbine ili LOM-a. U takvim slučajevima često se nije mogla prikupiti potpuna medikacijska povijest o uzimanju primjerice OTC preparata, od kojih se neki često spominju kao PNL-ovi (npr. ibuprofen).

6. ZAKLJUČAK

U okviru ovog diplomskog rada ispitala se učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u osoba starije životne dobi sa šećernom bolešću tipa 2 pomoću sveobuhvatnog hrvatskog protokola. Na temelju dobivenih rezultata i rasprave može se zaključiti sljedeće:

- Više od trećine bolesnika u terapiji ima najmanje jedan PNL, a više od polovice bolesnika najmanje jednu potencijalno opasnu lijek-lijek interakciju. Iz navedenog zaključujemo da se PNL-ovi prekomjerno propisuju kao prva linija liječenja iako za to postoje i učinkovitije terapijske mogućnosti.
- Polifarmacija doprinosi promjeni PNL-ova budući da su bolesnici s identificiranim PNL-ovima u prosjeku uzimali značajno više propisanih lijekova i imali značajno više komorbiditeta od skupine bolesnika bez PNL-ova.
- Najučestaliji PNL bio je dugodjelujući benzodiazepin diazepam. Osim što je identificiran kao PNL zbog svojih neželjenih svojstava u osoba starije životne dobi, veliki je problem dugotrajno korištenje tog lijeka i posljedično stvaranje ovisnosti zbog njegovih farmakoloških osobina.
- Najučestalije potencijalno opasne interakcije su one koje dovode do opasne hiperkalijemije: korištenje ACI inhibitora i suplemenata kalija, odnosno korištenje kalij-štedećih diuretika sa suplementima kalija.
- Korištenjem prokola može se postići racionalnije propisivanje lijekova, bolja kvaliteta života i manji ukupni troškovi liječenja.
- Iako je protokol sistematičan, pregledan i nudi alternativna terapijska rješenje, njegova promjena u kliničkoj praksi nije praktična te se iz tog razloga i dalje kao prva linija propisuju lijekovi prepoznati kao potencijalno neprikladni ili oni koji stupaju u opasne interakcije.
- Protokol je ograničene kliničke primjenjivosti jer njegovom primjenom ne možemo uzeti u obzir sve demografske, antropometrijske i kliničke čimbenike koji utječu na ishode liječenja te je individualan pristup liječenju neophodan ukoliko pacijentima želimo pružati sveobuhvatnu skrb.

- Eksplicitni protokoli, odnosno oni koji se temelje na kriterijima, nisu pogodini za identifikaciju svih klinički relevantnih terapijskih problema te bi ih bilo mudro kombinirati s implicitnim kriterijima, odnosno onima koji se temelje na procjeni svakog pojedinačnog slučaja.

7. LITERATURA

American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Ger Soc*, 2015., 63(11), 2227-2246.

Aronson JK. Classifying drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 58(4), 343-344.

Beers MH, Ousladner JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*, 1991, 151(9), 1825-32.

Biology of aging - What is aging?, 2015., https://www.nia.nih.gov/health/publication/aging-under-microscope/what-aging, pristupljeno 12. 1. 2016.

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

Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: Misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*, 2008, 3(2), 383-389.

Campanelli CM. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(4): 616–631.

Cohen JL. Pharmacokinetic changes in aging. *Am J Med*, 1986, 80(5,1), 31-38.

Covey HC. The deffinitions of the beginning of old age in history. *Int J Aging Hum Dev*, 1992, 34(4), 352-37.

Crooks J, O'Malley K, Stevenson IH. Pharmacokinetics in the Elderly. *Clinical Pharmacokinetics*, 1976, 4, 280-296.

Davydov VF. Types of drug side effects and their classification. *Farmakol Toksikol*, 1980, 43(6), 952-61.

Definition of an older or elderly person, 2015., http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/, pristupljeno 12. 1. 2016.

Diabetes UK - Facts and stats, 2015., https://www.diabetes.org.uk/Documents/Position%20statements/Diabetes%20UK%20Facts%20and%20Stats_Dec%202015.pdf, pristupljeno 11. 1. 2016.

Diabetes, 2015., http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/, pristupljeno 11. 1. 2016.

Drug interactions, 2015., http://www.drugs.com/dict/drug-interactions.html, pristupljeno 14. 1. 2016.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, 356(9237), 1255-9.

Fick DM, Semla TP, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, Eisenberg W, Epplin JJ, Flanagan N, Giovannetti E, Hanlon J, Hollmann P, Laird R, Linnebur S, Sandhu S, Steinman M. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(11), 2227-46.

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*, 2003, 163(22), 2716-24.

Formiga F, Vidal X, Agustí A, Chivite D, Rosón B, Barbé J, López-Soto A, Torres OH, Fernández-Moyano A, García J, Ramírez-Duque N, San José A. Inappropriate prescribing in elderly people with diabetes admitted to hospital. *Diabetic medicine*, 2016, 33(5), 655-662.

Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*, 2007, 32(2), 113-21.

Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*, 2008, 37(6), 673-9.

Global health and aging - Humanity's aging, 2015., https://www.nia.nih.gov/research/publication/global-health-and-aging/humanitys-aging, pristupljeno 12. 1. 2016.

Global health and aging - Overview, 2015., https://www.nia.nih.gov/research/publication/global-health-and-aging/overview, pristupljeno 12. 1. 2016.

Gurwitz Jield 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), 1107-16.

Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokineric and Pharmacodynamic Changes in the Elderly. *Clin Pharmacokinet*, 1998, 35(1), 49-64.

Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Lindblad CI, Sloane RJ, Ruby CM, Schmader KE. Inappropriate medication use among frail elderly inpatiens. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(1), 9-14.

Hilmer SN, Shenfield GM, Le Couteur DG. Clinical implications of changes in hepatic drug metabolism in older people. *Ther Clin Risk Manag*, 2005, 1, 151– 56.

Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Stsch Arztebl Int*, 2010, 107(31-32), 543-551.

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.

Kujnudžić M i sur. Klinička patofiziologija. Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, 2003, Božikov V. Tip 2 DM, str. 287-292.

Lacoste-Roussillion C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Bégaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(6), 458-62.

Lai YR, Yang YS, Tsai ML, Lu YL, Kornelius E, Huang CN, Chiou JY. Impact of potentially inappropriate medication and continuity of care in a sample of Taiwan elderly patients with diabetes mellitus who have also experienced heart failure. *Geriatr Gerontol Int*, 2015.

Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63, 725-31.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 2008, 276(15), 1200-15.

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.

Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Bergen RC. Identification of serious drug-drug interactions: results of partnership to prevent drug–drug interactions. *J Am Pharm Assoc*, 2004, 44(2), 142–151.

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

Matanović Mimica S, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68, 1123-38.

Matanović Mimica S, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing to the elderly: comparison of new protocol to Beers criteria with relation to hospitalizations for ADRs. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70, 483–490.

Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *P Med*, 2006, 3(11), 442.

McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*, 1997, 156, 385-91.

Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću - CroDiab izvještaj za 2014. godinu, 2015., http://www.idb.hr/CroDiab_2014.pdf, pristupljeno 11. 1. 2016.

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion - Division of Diabetes Translation - National Diabetes Statistics Report, 2014,. http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf, pristupljeno 11. 1. 2016.

Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol*, 2000, 7(2), 103-7.

Orimo H. Reviewing the definitions of elderly. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 2006, 43(1), 27-34.

Poljičanin T, Šekerija M, Metelko Ž. Šećerna bolest – epidemiološko stanje i javnoznanstvene aktivnosti u Hrvatskoj. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 2011, 7(28).

Popović B, Radošević Quandranti N, Mimica Matanović S, Diminić Lisica I, Ljubotina A, Pazelj Duliba D, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropirate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(6), 737-744.

Radošević N, Gantumur M, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2008, 17, 7, 733-737.

Republika Hrvatska - Državni zavod za statistiku, Popis stanovništva 2011. godine. Zagreb, 2013., http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2012/SI-1468.pdf, pristupljeno 12. 1. 2016.

Republika Hrvatska - Državni zavod za statistiku, Projekcije stanovništva Republike Hrvatske 2004.-2051. Zagreb, 2006., http://www.dzs.hr/Hrv/important/Notices/projekcije_stanovnistva_2004-2051.pdf, pristupljeno 12. 1. 2016.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, Potrošnja lijekova u 2014. godini po terapijskim skupinama ATK klasifikacije prema DDD/1000/dan, 2014., http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2014/#Tablica_1, pristupljeno 13. 1. 2016.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, 50 najkorištenijih lijekova po DDD/1000/dan u 2014. godini, 2014., http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2014/#Tablica_5, pristupljeno 13. 1. 2016.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, 50 najprodavanijih lijekova prema financijskoj potrošnji izraženo u kunama u 2014. godini, 2014., http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2014/#Tablica_6, pristupljeno 13. 1. 2016.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, Potrošnja lijekova u 2014. godini izražena financijski, u kunama, po terapijskim skupinama ATK klasifikacije, 2014., http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2014/#Tablica_2, pristupljeno 13. 1. 2016.

Republika Hrvatska – Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014.godinu, 2015, http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/10/ljetopis_20142.pdf, pristupljeno 15. 1. 2016.

Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care*, 2009, 27(3), 153–159.

Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Saljé K, Mueller S, Hippius M, Thuermann PA, Hasford J. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011, 20(6), 626-34.

Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patiens. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57(2), 121-126.

Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. Practical solutions. *Drugs Aging*, 1994, 4(6), 449-61.

Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321, 405.

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

Tolutain PL, Bousquet-Mélou A. Volumes of distribution. *J Vet Pharmacol and Ther*, 2004, 27(6), 441-453.

Vlahović-Palčevski V, Bergman U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia-computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004, 60(3), 217-20.

World Health Organisation - Global report on noncommunicable diseases 2014, 2014., http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf, pristupljeno 11. 1. 2016.

World Health Organitaion - World report on health ang aging, 2015., http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf?ua=1, pristupljeno 12. 1. 2016.

8. SAŽETAK/SUMMARY

Cilj istraživanja. Cilj istraživanja bio je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u hospitaliziranih osoba starije životne dobi oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

Ispitivanici i metode. Presječno opservacijsko istraživanje provedeno je u razdoblju od 22. lipnja do 24. srpnja 2015. godine na zavodima Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. U istraživanje su bili uključeni bolesnici stariji od 65 godina primljeni putem hitnog ili elektivnog prijema oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 i najmanje jednim lijekom prilikom otpusta iz bolnice. Za svakog bolesnika prikupljeni su podaci o terapiji prije, tijekom i nakon hospitalizacije, podaci o komorbiditetima i laboratorijski nalazi. Podaci su prikupljeni iz razgovora s bolesnicima, medicinske dokumentacije, temperaturne liste, prema potrebi i iz razgovora s liječnikom obiteljske medicine, skrbnikom ili članom obitelji. Potencijalno neprikladni lijekovi identificirani su pomoću sveobuhvatnog hrvatskog protokola. Odobrenje za provedbu ovog istraživanja dobiveno je od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava.

Rezultati. U studiju su bila uključena 73 bolesnika prosječne dobi 72,7 godina (raspon 65-88) koji su u prosjeku koristili 8,5 lijekova (raspon 3-16) i imali 8 komorbiditeta (raspon 3-17). Ukupni broj propisanih lijekova iznosio je 623, a komorbiditeta 589. Pomoću sveobuhvatnog hrvatskog protokola identificirano je 38 PNL-ova, što iznosi 6,1% od svih propisanih lijekova i 88 potencijalno opasnih lijek-lijek interakcija. Najčešće propisivani PNL bio je dugodjelujući benzodiazepin diazepam (N=7; 18,4%), a istovremena primjena lijekova koji dovode do moguće hiperkalijemije identificirana je kao najučestalija interakcija (N=26; 29,5%).

Zaključak. Pomoću sveobuhvatnog hrvatskog protokola identificirana je visoka incidencija PNL-ova čijim se sprječavanjem može postići racionalnije propisivanje lijekova, povećana kvaliteta života i smanjenje ukupnih troškova liječenja. Iako nudi alternativne terapijske mogućnosti, nije praktičan u svakodnevnoj kliničkoj primjeni te se i dalje kao prva linija liječenja propisuju lijekovi prepoznati kao potencijalno neprikladni ili oni koji stupaju u opasne interakcije. Dodatno, sveobuhvatni hrvatski protokol nije pogodan za identifikaciju svih klinički relevantnih terapijskih problema te je nužan individualni pristup ukoliko želimo pružati sveobuhvatnu skrb bolesnicima.

Ključne riječi. starije osobe; potencijalno neprikladni lijekovi; PNL; sveobuhvatni hrvatski protokol; interakcije lijekova; šećerna bolest

Objectives. The aim of this study was to determine prevalnce of prescribing potentially inappropriate medications in hospitalized elderly with type 2 diabetes.

Subjects and methods. A cross-sectional observational study was conducted in the period from June 22nd to July 31st 2015 in Department of Internal Medicine, University Hospital Dubrava. We included patients older than 65 years submitted by emergency or elective admission suffering from type 2 diabetes with at least one drug after discharge. For each patient we collected data about drug therapy before, during and after hospitalisation, datas about comorbidity and lab results. Datas were collected from conversation with patients, medical records, temperature charts, if necessary family physicians, caregivers or members of family. PIMs were detected using comprehensive croatian protocol. Ethical approval for the conduct of the study was granted from Hospital Ethics Committee.

Results. There were included 73 patients in this study average age 72,1 year (range 65-88) that had average 8,5 medications (range 3-16) and 8 comorbities (range 3-17). Total number of prescribed medications was 623 and 589 comorbidities. Using comprehensive croatian protocol, there were detected 38 PIMs, which is 6,1% of all prescribed medications and 88 potentially dangerous drug-drug interations (DDIs). The most common prescribed medication was long-acting benzodiazepine diazepam (N=7; 18,4%) and concomitant use of drugs that possibly lead to hyperkalemia is detected as most usual interaction (N=26; 29,5%).

Conclusion. Using comprehensive croatian protocol we identified high incidence of PIMs whose prevention may achieve more rational prescribing, increased quality of life and decrease of total costs of treatment. Altough it provides alternative therapeutic possibillities, it's not practical for everyday clinical use and first line of treatment are still prescribed drugs known as potentially inappropriate or those who engage in dangerous interactions. In addition, comprehensive croatian protocol is not suitable for identification of all clinically relevant therapeutic problems and individual approach is necessary if we want to provide comprehensive care to the patients.

Key words. elderly; potentially inappropriate medications; PIMs, comprehensive protocol; drug interactions; diabetes

Prilog 1. Obrazac za prikupljanje najbolje moguće medikacijske povijesti

Prilog 2. Sveobuhvatni hrvatski protokol

NAJBOLJA MOGUĆA MEDIKACIJSKA POVIJEST

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

IZVOR PODATAKA:

_____Pacijent _____Obitelj _____Skrbnik

_____Prethodna bolnička dokumentacija _____Pregled spremnika _____Pacijentova vlastita lista lijekova

_____Liječnik primarne prakse_____Javni ljekarnik

Receptni lijekovi (Rx) – prije prijema u bolnicu														
Lijek (zaštićeni naziv/generički naziv)	**Doza**	**Put primjene**	**Interval doziranja**	**Postoji li odstupanje u propisanoj terapiji kod prijema**		**Vrsta odstupanja**						**Konzultacija s doktorom**		**Komentar**
				Da	Ne	Izost. lijek	Dod. lijek	Zam. lijek	Doz.	Put	Int.	Nenamjerna odst.	Namjerna odst.	

Korištenje drugih lijekova, OTC lijekova, dodataka prehrani, biljnih pripravka – prije prijema u bolnicu						
OTC lijekovi, dodaci prehrani, biljni pripravci, drugi lijekovi	**Doza**	**Put primjene**	**Interval doziranja**	**Za što koristite lijek/ pripravak**	**Tko je preporučio primjenu** (liječnik, farmaceut, pacijent, ostali)	**Komentari**

Propisana terapija u bolnici				
Lijek (zaštićeni naziv/generički naziv)	**Doza**	**Put primjene**	**Interval doziranja**	**Komentari**

Korištenje drugih lijekova, OTC lijekova, dodataka prehrani, biljnih pripravka tijekom boravka u bolnici						
OTC lijekovi, dodaci prehrani, biljni pripravci, drugi lijekovi	**Doza**	**Put primjene**	**Interval doziranja**	**Za što koristite**	**Tko je preporučio primjenu**	**Komentari**

STUPANJ PACIJENTOVOG RAZUMIJEVANJA LIJEKOVA KOJE KORISTI PRIJE PRIJEMA U BOLNICU:

- Visoko
- Srednje
- Nisko

Adherencija:

- Adherentan
- Djelomično adherentan
- Neadherentan

Razlozi neadherencije:

- Zaboravljivost
- Odsutnost od doma
- Nedostatak lijekova
- Uzimanje više lijekova nekoliko puta dnevno
- Kompliciran način uzimanja lijeka
- Strah od nuspojava
- Ostalo _____

Duljina terapija:

- Novouvedena terapija
- Korištenje terapije dulje od 1 godine
- Korištenje terapije dulje od 5 godina

Komentari_____
_____
_____

Prilog 2. Sveobuhvatni hrvatski protokol

Tablica 1. Lijekovi s nepovoljnim omjerom koristi i rizika			
Lijek		**Moguća nuspojava**	**Moguće terapijsko rješenje**
analgetici	*Indometacin*	Ozbiljne nuspojave CNS-a	Kratkotrajno korištenje slabih NSAIL-ova (ibuprofen), paracetamola ili slabih opioida (tramadol)
	Istovremeno 2 ili više NSAIL-ova	Učinkovitost nije povećana, povećan rizik nuspojava	Kratkotrajno korištenje samo 1 slabog NSAIL-a (ibuprofen)
	Dugotrajno u punoj dozi NSAIL duljeg t1/2; naproksen, pirokskikam	Povećan rizik GIT krvarenja, zatajenja bubrega i srca, povećanog krvnog tlaka	Kratkotrajno korištenje slabih NSAIL-ova (ibuprofen), paracetamola ili slabih opioida (tramadol, kodein)
Lijekovi s antikolinergičkim djelovanjem	*Antidepresivi; amitriptilin, maprotilin*	Antikolinergične nuspojave, kardiotoksićnost u prekomjernim dozama	SSRI osim fluoksetina i SNRI (venlafaksin, duloksetin*)
	Antipsihotici; flufenazin, levomepromazin	Antikolinergične nuspojave	Atipični antipsihotici sa slabijim antikolinergičnim učincima (olanzapin, kvetiapin, risperidon)
	Antihistaminici; difenhidramin, dimenhidrinat	Antikolinergične nuspojave, sedacija, pospanost	Antihistaminici bez antikolinergičnog učinka (cetirizin, levocetirizin, loratadin, desloratadin)

	Istovremeno korištenje antikolinergika	Povećanje antikolinergičnih nuspojava	Izbjegavanje lijekova s antikolinergičnim djelovanjem
Sedativi ili hipnotici	*Dugodjelujući benzodiazepini; diazepam, bromazepam, nitrazepam, flurazepam*	Produžena sedacija i pospanost, povećan rizik padova	Kratkodjelujući benzodiazepini u dozi manjoj ili jednakoj polovici doze u mlađih odraslih osoba
	Kratkodjelujući benzodiazepini, doza veća polovici doze u mlađih odraslih osoba (lorazepam > 3mg, oksazepam > 60 mg, alprazolam >2mg)	Učinkovitost nije povećana, povećan rizik nuspojava	
	Meprobamat	Jaki sedativni učinak, aditivan kod produžene upotrebe	
Antihipertenzivi	*Metildopa*	Bradikardija, egzacerbacija depresije	Ostali antihipertenzivi, osim diuretika, blokatora kalcijevih kanala (osim kratkodjelujućih), ACEI, ARB
	Klonidin	Ortostatska hipotenzija	
	Moksonidin	Glavobolja, vertigo, astenija	
	Nifedipin, kratkodjelujući	Posturalna hipotenzija, infarkt miokarda	
	Doksazosin	Hipotenzija, suhoća usta, urinarna	

		inkontinencija	
Antiaritmici	*Amiodaron*	Produljenje QT intervala, rizik "torsade de pointes", smanjena učinkovitost u starijih.	Drugi antiaritmici ovisno o tipu aritmije (β-blokatori, propafenon, blokatori kalcijevih kanala)
	Diizopiramid	Negativno inotropno i antikolinergično djelovanje	
	Digoksin > 0.125mg	Smanjen bubrežni klirens i povećan rizik nuspojava	
Antiagregacijski lijekovi i vazodilatatori	*Tiklopidin*	Krvne i jetrene nuspojave	Klopidogrel, Aspirin
	Dipiridamol	Vazodilatacija i posturalna hipotenzija, upitna učinkovitost	
Lijekovi u liječenju poremećaja GIT-a	*Cimetidin*	Nuspojave CNS-a, konfuzija, česte interakcije	Drugi antagonisti H2 receptora
	Skopolamin	Antikolinergik, nema dokazanu učinkovitost	Mebeverin
	Dugotrajno korištenje stimulirajućih laksativa; bisakodil, senozidi	Pogoršava sindrom iritabilnog crijeva	Osmotski laksans (laktuloza)
Dugodjelujuće sulfonilureje	*Klorpropamid, glibenklamid*	Produžena hipoglikemija	Kratko- ili srednjedjelujuće sulfonilureje (gliklazid,

			glipizid)
Miorelaksansi	*Baklofen*	Pospanost, amnezija, padovi	Tiokolhikozid, mefenesin
Opoidni analgetici	*Pentazocin*	Više nuspojava CNS-a, uključujući konfuzije i halucinacije; miješani agonisti i antagonisti	Drugi opioidi s boljim omjerom koristi i rizika (tramadol, oksikodon)
	Meperidin	U dozama u kojima se najčešće koristi nije učinkovit oralni analgetik, može uzrokovati konfuziju	
Ostali	*Ferosulfat > 325 mg/dne*	Povećana učestalost konstipacije	Doze <325 mg/dne
	Nitrofurantoin	Može uzrokovati insuficijenciju bubrega, pneumopatiju, perifernu neuropatiju i alergijske reakcije	Ostali antibiotici ovisno o antibiogramu
	Metiltestosteron	Potencijal izazivanja hipertrofije prostate i srčanih problema	Izbjegavati testosteronske zamjene
	Estrogen (sam,oralno)	Karcinogen, smanjen kardioprotektivni učinak	Ako je indicirano, koristiti kombinacije estrogena i progesterona, HNT koristiti najkraće moguće vrijeme
	Tioridazin	Veći potencijal izazivanja CNS i EPS nuspojava	Atipični antipsihotici sa slabijim antikolinergičnim

			učincima (olanzapin, kvetiapin)
	Fluoksetin (svaki dan)	Dugo t1/2 i rizik pretjerane stimulacije CNS-a, problemi sa spavanjem, povećana agitacija	Ostali SSRI ili SNRI

Tablica 2. Lijekovi upitne učinkovitosti			
Cerebralni vazodilatatori	*Dihidroergotoksin*	Nema dokazane učinkovitosti, postoji rizik posturalne hipotenzije, padova, glavobolje, želučanih problema	Terapijska apstinencija
	Ginko biloba		
	Pentoksifilin		
	Piracetam		
	Betahistin (osim kod Menierovog sindroma i vestibularnog vertiga)		
	Cinarizin (osim kod Menierova sindroma i vestibularnog vertiga)		

Tablica 3. Lijekovi koje treba izbjegavati u određenim bolestima/ stanjima			
Bolest	**Lijek**	**Moguća nuspojava**	**Moguće terapijsko rješenje**
Zatajenje srca	*Dizopiramid*	Negativan inotropni učinak	Antiaritmici koji nemaju negativan inotropni učinak
	Lijekovi s visokim sadržajem natrija (natrij i soli;	Potencijal uzrokovanja retencije tekućine i egzacerbacije srčanog zatajenja	Izbjegavanje ovih lijekova

	bikarbonat, bifosfat, citrat, fosfat, salicilat i sulfat		
	Blokatori kalcijevih kanala osim dihidropiridina	Negativan inotropni učinak	Izbjegavanje verapamila i diltiazema. Ovisno o osnovnoj dijagnozi (hipertenzija, angina) koristiti lijek koji nema negativan inotropni učinak
	Dugotrajno propisivanje NSAIL-ova	Potencijal uzrokovanja retencije tekućine i egzacerbacije srčanog zatajenja	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Nadziranje kardiovaskularnih funkcija
Hipertenzija	*Pseudoefedrin*	Može povisiti krvni tlak zbog simpatomimetičke aktivnosti	Izbjegavati OTC pripravke za prehladu i kašalj koji sadrže ovu supstancu
	Dugotrajno propisivanje NSAIL-ova	Mogu povisiti krvni tlak zbog retencije soli i tekućine	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Nadziranje krvnog tlaka.

Kronično zatajenje bubrega	*Dugotrajno propisivanje NSAIL-ova*	Može smanjiti bubrežni protok krvi i pogoršati zatajenje bubrega.	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Nadziranje bubrežne funkcije.
Gastrični ili duodenalni ulkus	*NSAIL*	Mogu uzrokovati egzacerbaciju postojećih ili stvaranje novih ulkusa.	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Ako je korištenje neizbježno, koristiti NSAIL s najmanje GI rizika (ibuprofen) u kombinaciji s IPP
	Aspirin	Može uzrokovati egzacerbaciju postojećih ili stvaranje novih ulkusa	Koristiti u kombinaciji s IPP
Epilepsija	*Klozapin, tioridazin*	Mogu sniziti prag napadaja	Atipični antipsihotici koji nemaju prokonvulzivni učinak i s povoljnim profilom koristi i rizika (olanzapin, kvetiapin, risperidon)
	Bupropion		SSRI osim fluoksetina i SNRI

Poremećaji zgrušavanja krvi ili antikoagulacijska terapija	*NSAIL*	Povećan rizik krvarenja	Za analgeziju koristiti paracetamol ili slabi opioid (tramadol)
	Aspirin		Ako je kombiniranje neizbježno, koristiti s velikim oprezom i redovito pratiti pacijenta
	Klopidogrel		
	Cimetidin (kod pacijenata na varfarinu)	Može povećati vrijednosti INR-a i rizik krvarenja	Ostali antagonisti H2 receptora ili IPP
Opstrukcija protoka mokraćnog mjehura	*Antikolinergici*	Mogu smanjiti protok urina koji vodi retenciji urina	Korištenje lijekova bez antikolinergičnog učinka
Inkontinencija uzrokovana stresom	*α-blokatori (doksazosin, urapidil)*	Mogu inducirati ili pogoršati inkontinenciju	Korištenje drugih antihipertenziva (ACEI ili ARB), antidepresiva (SSRI ili SNRI), sedativa/hipnotika (kratkotrajno korištenje ili kratkodjelujući benzodiazepini). Izbjegavati antikolinergike
	Antikolinergici		
	Triciklički antidepresivi		
	Dugodjelujući benzodiazepini		

Aritmije	*Triciklički antidepresivi*	Zabrinutost zbog proaritmičkih učinaka i sposobnosti promjene QT intervala	SSRI osim fluoksetina i SNRI
AV blok	*Triciklički antidepresivi*	Mogu pogoršati zatajenje srca	Izbjegavati digoksin, ne-dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala, β-blokatore i antiaritmike
	Digoksin		
	Verapamil		
Nesanica	*Dekongestivi*	Zabrinutost zbog stimulativnog učinka na CNS	Kratkotrajna topikalna primjena
	Teofilin		Inhalirajući bronhodilatatori
	Metilfenidat		Izbjegavati ove lijekove
	MAO inhibitori		Druge vrste antidepresiva
Parkinsonova bolest	*Metoklopramid*	Zabrinutost zbog njihovih antidopaminergičkih/kolinergičkih učinaka	Drugi antiemetici
	Tipični antipsihotici (flufenazin, haloperidol)		atipični antipsihotici s manjom D2 blokirajućom aktivnošću (kvetiapin ili klozapin)
	Inhibitori acetilkolinesteraze (donepezil)		Memantin u terapiji demencije
Depresija	*Dugotrajno korištenje*	Može izazvati ili pogoršati depresiju	Kratkotrajno korištenje

	benzodiazepina		benzodiazepina
	Metilfenidat		Izbjegavati ovaj lijek
	Simpatolitici; metildopa i reserpin		Ostali antihipertenzivi (uključujući β-blokatore)
Anoreksija i malnutricija	*Stimulatori CNS-a (metilfenidat)*	Zabrinutost zbog supresije apetita	Izbjegavati ovaj lijek
	Fluoksetin		Pažljivo korištenje drugog SSRI ili SNRI s kraćim t1/2
Sinkopa ili padovi	*Kratko- do srednjedjelujući benzodiazepini*	Mogu uzrokovati ataksiju, sinkopu, poremetiti psihomotorne funkcije, dodatne padove	Izbjegavati benzodiazepine
	Dugodjelujući benzodiazepini		Izbjegavati benzodiazepine
	Triciklički antidepresivi		SSRI osim fluoksetina i SNRI
	Tipični antipsihotici (flufenazin, haloperidol)		Atipični antipsihotici s manjom α-blokirajućom aktivnošću (kvetiapin, ziprasidon, aripiprazol)

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona SIADH)/ hiponatremija	*SSRI*	Mogu uzrokovati ili pogoršati SIADH	Većina antidepresiva i antipsihotika je povezana s SIADH. Prekinuti terapiju ili koristiti lijek drukčijeg farmakološkog profila i nadzirati serumsku razinu natrija. Razmotriti prateći tretman s demeklociklinom.
Gojaznost	*Olanzapin*	Može stimulirati apetit i povećati tjelesnu težinu	Atipični antipsihotici s manjim utjecajem na povećanje težine (ziprasidon ili aripiprazol)
KOPB ili astma	*Dugodjelujući benzodiazepini*	Mogu pogoršati ili uzrokovati respiratornu depresiju	Kratkotrajna upotreba kratkodjelujućih benzodiazepina
	Neselektivni β-blokatori		Selektivni β-blokatori
Kronična konstipacija	*Blokatori kalcijevih kanala*	Mogu uzrokovati konstipaciju	Ostali antihipertenzivi (osim sa središnjim

			djelovanjem) ili ostali lijekovi protiv angine (β-blokatori, nitrati)
	Antikolinergici		Izbjegavati antikolinergike
	Antihipertenzivi sa središnjim djelovanjem		Ostali antihipertenzivi osim blokatora kalcijevih kanala
	Opioidni analgetici		Prateći tretman osmotskim laksativima
Giht	*Tiazidski diuretici*	Mogu ubrzati ili pogoršati giht	Koristiti druge antihipertenzive (ARB- losartan ili CCB-amlodipin)
Dijabetes	*Kortikosteroidi*	Mogu ubrzati ili pogoršati dijabetes	Ako je terapija neizbježna, koristiti najmanje moguće doze i nadzirati glukozu u krvi
Glaukom uskog kuta	*Antikolinergici*	Povećan rizik akutnog glaukoma	Koristiti lijek bez antikolinergičke aktivnosti
Osteoartritis	*Dugotrajno propisivanje NSAIL-ova*	Mogu uzrokovati gastropatiju, krvarenje, retenciju vode i soli	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Koristiti NSAIL-ove najkraće moguće vrijeme

			(razmatrajući GI rizik pojedinog NSAIL-a)
Ekstrapiramidalni učinci antipsihotika	*Antikolinergici (biperiden)*	Mogu uzrokovati agitaciju, delirij i pogoršati kognitivne funkcije	Atipični antipsihotici s manje EPS nuspojava (olanzapin, kvetiapin)
Demencija	*Antikolinergici*	Mogu pogoršati kognitivne funkcije	Izbjegavati sve antikolinergike
	Biperiden		Izbjegavati, koristiti antiparkinsonike
	Svi benzodiazepini		Kratkotrajna upotreba u niskim dozama
	Barbiturati		Izbjegavati ove lijekove
	Konvencionalni neuroleptici (tipični antipsihotici)		Atipični antipsihotici; risperidon, olanzapin, aripiprazol
Posturalna hipotenzija	*Tioridazin*	Može pogoršati posturalnu hipotenziju	Atipični antipsihotici koji ne blokiraju α-receptore (olanzapin, risperidon, kvetiapin)
	Triciklički		SSRI osim

	antidepresivi		fluoksetina i SNRI
Raynaudova bolest ili periferna vaskularna bolest	*Dugotrajno propisivanje β-blokatora*	Može pogoršati osnovno stanje	Blokatori kalcijevih kanala

Tablica 4. Potencijalno ozbiljne interakcije lijek-lijek
1. Klinički značajne farmakokinetičke interakcije lijek-lijek
Antiaritmici
Dizopiramid- Cimetidin ↑
Dizopiramid- Makrolidi (osim azitromicina) ↑
Prokainamid-Amiodaron ↑
Prokainamid- Cimetidin ↑
Kinidin- Cimetidin ↑
Kinidin- Fluvoksamin ↑
Antiepileptici
Karbamazepin- Danazol ↑
Karbamazepin- Diltiazem ↑
Karbamazepin- Makrolidi ↑
Karbamazepin- Verapamil ↑
Fenitoin- Amiodaron ↑
Fenitoin- Cimetidin ↑
Fenitoin- Fluoksetin ↑
Fenitoin- Izoniazid ↑
Fenitoin- Omeprazol ↑
Kinidin- Fenitoin ↓
Teofilin - Fenitoin ↓
Varfarin- Febitoin- PT-INR ↓
Ostali lijekovi s niskim terapijskim indeksom
Digoksin - Klaritromicin ↑

Digoksin- Amiodaron ↑
Digoksin- Propafenon ↑
Digoksin- Kinidin ↑
Digoksin- Verapamil ↑
Litij- ACEI ↑
Litij- Diuretici ↑
Litij- NSAIL ↑
Prokainamid- Cimetidin ↑
Salicilati- Probenecid ↑
Teofilin- Cimetidin ↑
Teofilin- Eritromicin, Klaritromicin ↑
Varfarin- Amiodaron ↑
Varfarin- Makrolidi ↑
Varfarin- Kinoloni ↑
Varfarin- Sulfametoksazol ↑
2. Malone-ove interakcije lijek- lijek koje imaju najveći klinički značaj (farmakokinetički i farmakodinamički)
Benzodiazepini- Azolni antifungici
Ciklosporin- Rifampicin
Ergot alkaloidi- Makrolidi (osim azitromicina)
MAOI- Simpatomimetici (dopamin, efedrin, fenilefrin, pseudoefedrin)
Meperidin- MAOI
Metotreksat- Trimetoprim
Nitrati- Sildenafil
SSRI- MAOI
Teofilin- Fluvoksamin
Teofilin- Kinoloni
Tiopurini- Alopurinol
Varfarin- Derivati fibrične kiselina
Varfarin- NSAIL
Varfarin- Cimetidin
Varfarin- Tiroidni hormoni

Varfarin- Barbiturati	
3. Ostale klinički značajne interakcije lijek- lijek (farmakokinetičke i farmakodinamičke)	
Atorvastatin/Simvastatin- Amiodaron	
Kalij- Kalij štedeći diuretici	
Klopidogrel- IPP	
Levodopa- MAOI	
SSRI- Metoklopramid	
SSRI- Tramadol	
Inhibitori HMG Co-A reduktaze- Gemfibrozil	
4. Klinički značajne farmakodinamičke interakcije lijek- lijek	
ACEI + Kalij štedeći diuretici	↑ kalij
ACEI + Dodaci kalija	↑ kalij
Antikolinergici + Antikolinergici	↑ antikolinergični učinak
Antihipertenzivi + NSAIL	↓ antihipertenzivni učinak
CNS agensi + CNS agensi	↑ učinak na CNS
Diuretici + NSAIL	↓ učinak diuretika
NSAIL, Aspirin + Kortikosterodi	↑ rizik peptičkog ulkusa
Verapamil + β-blokatori	↓ otkucaji srca
Varfarin + Antiagregacijski lijekovi	↑ rizik krvarenja
Antiagregacijski lijek + Antiagregacijski lijek	↑ rizik krvarenja

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

Potencijalno neprikladni lijekovi kod osoba starije životne dobi sa šećernom bolesti tipa 2

Cvita Dobrota

SAŽETAK

Cilj istraživanja je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u osoba starije životne dobi oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 nakon hospitalizacije koristeći sveobuhvatni hrvatski protokol. Presječno opservacijsko istraživanje provedeno je u razdoblju od 22. lipnja do 24. srpnja 2015. godine na zavodima Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. U istraživanje su bili uključeni bolesnici stariji od 65 godina primljeni putem hitnog ili elektivnog prijema oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 i minimalno jednim lijekom prilikom otpusta iz bolenice. Za svakog bolesnika prikupljeni su podaci o lijekovima korištenim prije, tijekom i nakon hospitalizacije, podaci i komorbiditetima i laboratorijski nalazi.Podaci su se skupljali iz razgovora s bolesnicima, medicinske dokumentacije, temperaturne liste, prema potrebi i s razgovorom s liječnikom opće medicine ili članom obitelji. Potencijalno neprikladni lijekovi identificirani su preko sveobuhvatnog hrvatskog protokola. Odobrenje za provedbu ovog istraživanja dobiveno je od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava. Uključena su 73 bolesnika prosječne dobi 72,71 godinu (raspon 65-88) koji su u prosjeku koristili 8,5 lijekova (raspon3-16) i imali 8 komorbiditeta (raspon 3-17). Ukupni broj propisanih lijekova iznosio je 623, a komorbiditeta 589. Preko sveobuhvatnog hrvatskog protokola identificirano je 38 potencijalno neprikladnih lijekova, što iznosi 6,1% od svih propisanih lijekova i 88 potencijalno opasnih lijek-lijek interakcija. Najčešće propisivani PNL bio je dugodjelujući benzodiazepin diazepam, propisan 7 puta (18,4%), a interakcije koje dovode do moguće hiperkalijemije su identificirane kao najučestalije, ukupno 26 puta (29,5%). Pomoću sveobuhvatnog hrvatskog protkola identificirani su PNL koji mogu dovesti do nastanka nuspojava te porasta morbiditeta i mortaliteta. Korištenjem protokola postiže se racionalnije propisivanje lijekova, poboljšava kvaliteta života i smanjuju ukupni troškovi liječenja. Protokol nije pogodan za identifikaciju PNL-ova kod starijih sa šećernom bolesti tipa 2 jer je mali broj kriterija specifično vezan uz bolest ili njeno liječenje.

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

Rad sadrži:	58 stranica, 6 grafička prikaza, 9 tablica i 70 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.
Ključne riječi:	starije osobe; potencijalno neprikladni lijekovi; PNL; sveobuhvatni hrvatski protokol; interakcije lijekova; šećerna bolest
Mentor:	**Dr. sc. Iva Mucalo**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Ocjenjivači:	**Dr. sc. Iva Mucalo**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.* **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *viša asistentica-postdoktorand Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.* **Dr. sc. Ivan Pepić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2016.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

Potentially inappropriate medications in elderly with type 2 diabetes

Cvita Dobrota

SUMMARY

The aim of this study was to determine prevalnce of prescribing potentially inappropriate medications in elderly with type 2 diabetes after hospitalisation using comprehensive croatian protocol. A cross-sectional observational study was conducted in the period from June 22nd to July 31st 2015 in Department of Internal Medicine, University Hospital Dubrava. We included patients older than 65 years submitted by emergency or elective admission with type 2 diabetes with at least one drug after discharge. For each patient we collected data about medications used before, during and after hospitalisation, datas about comorbidity and lab results. Datas were collected from conversation with patients, medical records, temperature charts, if necessary family physicians or members of family. PIMs were detected using comprehensive croatian protocol. Ethical approval for the conduct of the study was granted from Hospital Ethics Committee. There were 73 patients included average age 72,17 years (range 65-88) that had average 8,5 medications (range 3-16) and 8 comorbidities (range 3-17). Total number of prescribed medications was 623 and 589 comorbidities. Using comprehensive croatian protocol, there were detected 38 PIMs, which is 6,1% of all prescribed medications and 88 potentially dangerous drug-drug interations (DDIs). The most common prescribed medication was long-acting benzodiazepine diazepam, prescribed in total 7 times (18,4%), and interactions that possibly lead to hyperkalemia are detected as most usual, in total 26 times (29,5%).Using comprehensive croatia protocol we identifyed PIMs which may lead to occurence of adverse drug reactions nad morbidity and mortality increase. Using protocol causes more rational prescribing, improves life quality and reduces the overall cost of treatment. Protocol is not suitable for identification PIMs for elderly with type 2 diabetes becouse there is a small number of criteria specifically related to disease or its treatment.

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

Thesis includes: 58 pages, 6 figures, 9 tables and 70 references. Original is in Croatian language..

Keywords: elderly; potentially inappropriate medications; PIMs; comprehensive protocol; drug interactions; diabetes

Mentor: **Iva Mucalo**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Reviewers: **Iva Mucalo**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Maja Ortner Hadžiabdić, **Ph.D.** *Senior Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Ivan Pepić, Ph.D. *Associate professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

The thesis was accepted: June 2016