Određivanje potencijalno neprikladnih lijekova tijekom hospitalizacije bolesnika starije životne dobi pomoću tri različita protokola

Lozo, Emilija Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:605220

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

Emilija Katarina Lozo

Zagreb, 2015

Emilija Katarina Lozo

Određivanje potencijalno neprikladnih lijekova tijekom hospitalizacije bolesnika starije životne dobi pomoću tri različita protokola

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakoterapija, 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 na strpljenju, potpori i savjetima prilikom izrade diplomskog rada. Također se zahvaljujem Ivani Marinović, mag. pharm., na pomoći tijekom provođenja istraživanja u Kliničkoj bolnici Dubrava.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju iskazanima tijekom mojeg studiranja.

SADRŽAJ:

1. UVOD 1
1.1. Starija životna dob 1
1.1.1. Promjene u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova u osoba starije životne dobi 2
1.2. Nuspojave lijekova 4
1.3. Interakcije lijekova 5
1.4. Potencijalno neprikladni lijekovi 6
1.4.1. Protokoli za procjenu prikladnosti propisivanja lijekova 7
1.4.1.1. Beersovi kriteriji 8
1.4.1.2. START/STOPP kriteriji 9
1.4.1.3. Sveobuhvatni protokol hrvatskih autorica 10
1.4.1.4. Ostali kriteriji 13
1.4.2. Učestalost primjene potencijalno neprikladnih lijekova 14
1.4.2.1. Klinički značaj kriterija za otkrivanje potencijalno neprikladnih lijekova 16
1.4.3. Uloga kliničkog farmaceuta u poboljšanju kvalitete propisivanja terapije 17
2. OBRAZLOŽENJE TEME 19
3. MATERIJALI I METODE 20
3.1. Ispitanici 20
3.2. Protokol 21
3.3. Komorbiditeti 21
3.4. Obrada podataka i statistička analiza 22
4. REZULTATI 24
4.1. Demografski i klinički podaci 24
4.2. Komorbiditeti prema Charlsonu 29
4.3. Potencijalno neprikladni lijekovi 30
4.3.1. Beersovi kriteriji 31
4.3.2. STOPP kriteriji 32
4.3.3. Sveobuhvatni protokol 34
4.3.3.1. Interakcije lijekova 35
5. RASPRAVA 37
5.1. Demografski i klinički podaci 37
5.2. Komorbiditeti prema Charlsonu 38
5.3. Potencijalno neprikladni lijekovi 38

5.3.1. Interakcije lijekova 41
5.4. Metodološke poteškoće 42
5.5. Ograničenja studije 43
6. ZAKLJUČAK 44
7. LITERATURA 45
8. SAŽETAK/SUMMARY 55

Popis tablica

Tablica 3.1. Osnovni Indeks komorbiditeta prema Charlsonu
Tablica 3.2. Prilagođeni Indeks komorbiditeta prema Charlsonu
Tablica 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika
Tablica 4.2. Broj propisanih lijekova tijekom hospitalizacije prema glavnim anatomskim skupinama ATK klasifikacije
Tablica 4.3. Broj bolesnika koji su tijekom hospitalizacije uzimali lijekove iz glavnih anatomskih skupina ATK klasifikacija
Tablica 4.4. Broj propisanih lijekova tijekom hospitalizacije s djelovanjem na srce i krvožilje (terapijska skupina unutar glavne anatomske skupine C)
Tablica 4.5. Komorbiditeti razvrstani u skupine bolesti prema MKB, verzija 10
Tablica 4.6. Prevalencija komorbiditeta prema Charlsonu
Tablica 4.7. Postotak bolesnika koji su uzimali PNL tijekom hospitalizacije
Tablica 4.8. Postotak bolesnika koji su uzimali PNL (uključujući i interakcije) tijekom hospitalizacije
Tablica 4.9. Potencijalno neprikladni lijekovi tijekom hospitalizacije određeni prema Beersovim kriterijima
Tablica 4.10. Potencijalno neprikladni lijekovi tijekom hospitalizacije određeni prema STOPP kriterijima
Tablica 4.11. Potencijalno neprikladni lijekovi tijekom hospitalizacije određeni prema sveobuhvatnom protokolu
Tablica 4.12. Broj potencijalnih interakcija među lijekovima i postotak bolesnika tijekom hospitalizacije
Tablica 4.13. Interakcije kod hospitaliziranih bolesnika određene prema sveobuhvatnom protokolu

Popis slika

Slika 4.1. Broj lijekova po ispitaniku tijekom hospitalizacije

Slika 4.2. Raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta

1. UVOD

Vrijeme u kojem živimo obilježeno je ubrzanim razvojem znanosti i tehnologije, ali i starenjem populacije na globalnoj razini (www.un.org). Premda Hrvatska ne slijedi razvijeni dio svijeta po napretku tehnologije ili znanosti, po svojoj demografskoj strukturi slična je zemljama zapadne Europe koje bilježe negativne demografske trendove (www.un.org). S obzirom na stalni porast i obilno korištenje zdravstvenih resursa osobe starije životne dobi predstavljaju veliki izazov cijelom zdravstvenom sustavu pa tako i farmaceutskoj struci. Zbog povećane prevalencije kroničnih bolesti u osoba starije životne dobi jasno je da je ova dobna skupina najveći korisnik lijekova (Hajjar i sur., 2007). Iako ne postoji konsenzus o broju lijekova koji definiraju polifarmaciju, brojne studije smatraju da je polifarmacija istovremeno korištenje najmanje četiri lijeka (Oliveira i sur., 2015). Bolesnici koji uzimaju velik broj lijekova imaju povećan rizik od nastanka nuspojava i interakcija (Hilmer i sur., 2005). U starijih bolesnika taj rizik još je i veći zbog strukturnih i funkcionalnih promjena povezanih sa starenjem bioloških funkcija. Sve navedeno treba uzeti u obzir pri propisivanju lijekova gdje je bitno izbjegavanje polipragmazije, praćenje terapije i edukacija bolesnika. Jedino racionalan farmakoterapijski pristup može smanjiti morbiditet i mortalitet te unaprijediti zdravstvenu skrb ove visokorizične skupine bolesnika.

1.1. Starija životna dob

Starija životna dob pojam je kojeg svako društvo proizvoljno definira te ne postoji univerzalni konsenzus o njegovoj graničnoj vrijednosti. Ipak, najrazvijenije zemlje svijeta su kronološku dob od 65 godina prihvatile kao onu koja označava osobu starije životne dobi (www.who.int). Prema Popisu stanovništva iz 2011. godine u Hrvatskoj od ukupno 4.284.889 stanovnika, 756.432 osobe starije su od 65 godina (17,7%) (www.dzs.hr). U usporedbi s Popisom iz 2001. godine kada je zabilježeno 693.540 (15,7%) osoba starijih od 65 godina, u 2011. godini bilježimo porast od 2%. Udio žena starije životne dobi iznosi 20,9%, dok je udio muškaraca 14,3% (www.dzs.hr). Državni zavod za statistiku u svojoj demografskoj projekciji stanovništva Republike Hrvatske od 2004. – 2051. godine predviđa da će udio stanovništva starijeg od 65 godina porasti na 31,4 % (www.dzs.hr).

1.1.1. Promjene u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova u osoba starije životne dobi

Strukturne i funkcionalne promjene u osoba starije životne dobi dovode do promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova. Farmakokinetika prati ponašanje lijeka u organizmu od mjesta primjene do mjesta izlučivanja, a obuhvaća procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije (Duraković, 2005). Fiziološke promjene u gastrointestinalnom sustavu (GI) koje imaju utjecaj na topljivost lijeka i stupanj disocijacije uključuju smanjenu sekreciju klorovodične kiseline (HCl) i pepsina te povećan pH želuca. Uz to, utjecaj na apsorpciju imaju i usporeno gastričko pražnjenje, smanjen motilitet crijeva te smanjen protok krvi kroz jetru (Mangoni i Jackson, 2003). Iako su promjene u GI traktu brojne, one imaju malo kliničko značenje za apsorpciju većine lijekova.

Zbog promjena u tjelesnoj strukturi koje obuhvaćaju smanjen udio mišićnog i povećan udio masnog tkiva te smanjenje intracelularne tekućine dolazi do promjena u distribuciji lijekova na način da se smanjuje volumen distribucije hidrosolubilnih, a povećava volumen distribucije liposolubilnih lijekova. Hidrosolubilni lijekovi poput teofilina, digoksina i aminoglikozida uglavnom se distribuiraju u mišićno tkivo pa je pri njihovoj primjeni bitno smanjiti dozu i tako izbjeći toksičnost. Liposolubilni lijekovi kao što su benzodiazepini ili barbiturati distribuiraju se u masno tkivo čiji povećan udio produljuje njihovo poluvrijeme života (El Desoky, 2007). Time je odgođen maksimalan učinak lijeka, a ukoliko se lijek dugotrajno primjenjuje može doći do njegove akumulacije.

Smanjenjem koncentracije albumina u plazmi dolazi do promjena u distribuciji lijekova koji se vežu za albumin (primjerice varfarin, diazepam i acetilsalicilna kiselina), odnosno dolazi do povećanja slobodne frakcije lijeka. Kako je slobodna frakcija lijeka ona koja je farmakološki aktivna, učinci lijeka su povećani (Duraković, 2005).

U fazi metabolizma lijekova ne dolazi do značajnijih promjena jetrenih enzima (faza I) ili promjena u konjugaciji (faza II). Lijekovi sa značajnim prvim prolaskom kroz jetru kao što su verapamil ili blokatori beta adrenergičkih receptora zbog smanjenja jetrenog krvotoka imaju smanjen metabolizam prvog prolaska, odnosno povećanu bioraspoloživost. Zbog toga je dozu ovih lijekova potrebno smanjiti za 30-40%. Metabolizam prvog prolaska pro-lijekova kao što su inhibitori angiotenzin-konvertaze (ACEI) također je smanjen pa je njihova aktivacija, kao i bioraspoloživost, usporena ili smanjena (Mangoni i Jackson, 2003).

Strukturne i funkcionalne promjene u bubrežnom sustavu imaju značajan utjecaj na eliminaciju lijekova, a uključuju smanjenje perfuzije bubrega, mase bubrega i broja nefrona.

Promjene u bubrežnoj funkciji najbolje se prate mjerenjem glomerularne filtracije (GFR) koja se u kliničkoj praksi procjenjuje na temelju koncentracije kreatinina u serumu i klirensa kreatinina (Stojanović i sur., 2005). S obzirom da koncentracija kreatinina u serumu ovisi o brojnim čimbenicima kao što su dob, spol, prehrana i mišićna masa, kod starijih bolesnika korištenje ove metode u procjeni bubrežne funkcije nije precizno. Kako se starenjem smanjuje ukupna mišićna masa tako se smanjuje i produkcija kreatinina pa se može dogoditi da je serumska vrijednost kreatinina normalna iako je stupanj glomerularne filtracije smanjen. Stoga je klirens kreatinina, kojeg definiramo kao volumen plazme koji se putem bubrega očisti od kreatinina u jedinici vremena (Benet i Zia-Amirhosseini, 1995), osjetljiviji pokazatelj bubrežne funkcije od koncentracije kreatinina u serumu. Kako se kreatinin osim glomerularnom filtracijom djelomično luči i tubularnom sekrecijom, određivanje njegovog klirensa ne daje točnu procjenu GFR. Zbog toga se stupanj glomerularne filtracije određuje matematičkim formulama od kojih su najkorištenije Cockcroft-Gaultova jednadžba i formula prema prilagodbi prehrane u bubrežnim bolestima (engl. Modification of Diet in Renal Disease - MDRD). U novije se vrijeme kao biljeg bubrežne funkcije koristi cistatin C, inhibitor lizosomskih proteinaza kojeg u ljudskom organizmu proizvode sve stanice s jezgrom. Kako je serumska koncentracija cistatina C manje ovisna o mišićnoj masi, dobi i spolu, ovaj je niskomolekularni protein precizniji pokazatelj bubrežne funkcije u odnosu na kreatinin (Dharnidharka i sur., 2002). Sve navedene promjene u bubrežnom sustavu dovode do smanjene eliminacije lijekova poput diuretika, litija i nesteroidnih antireumatika (NSAR) (Mangoni i Jackson, 2003) zbog čega takvi lijekovi zahtijevaju individualno doziranje ovisno o potrebama pojedinog bolesnika.

Farmakodinamika proučava učinak lijeka na organizam ovisno o postignutoj koncentraciji na mjestu djelovanja (Duraković, 2005). Receptori su makromolekule za koje se lijek veže u organizmu, a njihova brojnost i afinitet za lijek određuju njegovu koncentraciju i farmakološki učinak. U starijih bolesnika može doći do promjena u broju i afinitetu receptora ili postreceptorskim stanicama. Primjerice, osjetljivost beta adrenergičkih receptora u starijih je smanjena, stoga je učinak beta blokatora i beta agonista smanjen. Povećana osjetljivost nekih receptora uzrokuje pojavu neželjenih djelovanja lijekova poput krvarenja pri primjeni varfarina ili produžene sedacije i pospanosti pri primjeni benzodiazepina koja dovodi do povećanog rizika od padova (Mangoni i Jackson, 2003).

Zbog navedenih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih promjena potreban je izniman oprez kod doziranja lijekova u osoba starije životne dobi.

1.2. Nuspojave lijekova

Svjetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization-WHO) definira nuspojavu kao svaku štetnu i neželjenu reakciju na lijek primijenjen u odgovarajućoj dozi u svrhu sprječavanja, dijagnosticiranja ili liječenja bolesti, ili s ciljem promjene fizioloških funkcija (www.who.int). Kako je sustavno praćenje nuspojava iznimno važno za procjenu sigurnosnog profila lijeka, WHO je 1978. godine u Švedskoj osnovala Suradni centar Svjetske zdravstvene organizacije za međunarodno praćenje lijekova (engl. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring-The Uppsala Monitoring Centre; WHO-UMC) koji vodi svjetsku bazu nuspojava. Ovaj suradni centar broji 115 zemalja članica, a jedna od njih je i Republika Hrvatska. Spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova koje u Hrvatskoj postoji već više od četrdeset godina danas je u nadležnosti Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Prema definiciji HALMED-a nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek, a uključuje nuspojave koje nastaju primjenom lijeka unutar i izvan (predoziranje, primjena izvan odobrene indikacije, pogrešna primjena, zloporaba i medikacijske pogreške) odobrenih uvjeta te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti (www.halmed.hr).

Edwards i Aronson podijelili su nuspojave lijekova u šest kategorija (Edwards i Aronson, 2000). Dvije osnovne kategorije su A (engl. Augmented) i B (engl. Bizzare), odnosno nuspojave ovisne i neovisne o dozi. Nuspojave tipa A uzrokovane su farmakološkim djelovanjem lijeka. Česte su i mogu se predvidjeti, a ukoliko se smanji doza lijeka smanjuje se i rizik od nastanka nuspojave. Nuspojave tipa B su rijetke i nepredvidive, a obuhvaćaju imunološke i idiosinkrazijske reakcije, primjerice reakcije preosjetljivosti kod primjene penicilina. U takvim slučajevima odmah treba prestati s primjenom lijeka i izbjegavati njegovu buduću primjenu. Ostale kategorije obuhvaćaju nuspojave ovisne o vremenu i dozi, nuspojave ovisne o vremenu, reakcije ustezanja i neočekivan izostanak terapijskog učinka lijeka (Edwards i Aronson, 2000).

Pri praćenju nuspojava najveći značaj treba pridati onim nuspojavama koje se smatraju ozbiljnima. Ozbiljna nuspojava jest svaka nuspojava koja uključuje smrt osobe, po život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju/manu od rođenja i ostala medicinski značajna stanja (www.halmed.hr). Ozbiljne nuspojave treba razlikovati od nuspojava podijeljenih prema težini. S obzirom na težinu, nuspojave se mogu podijeliti na

blage, umjereno teške i teške (Edwards i Aronson, 2000). Ukoliko je neka nuspojave teška (primjerice glavobolja), ne mora nužno značiti da je i ozbiljna.

Povećan rizik od nastanka nuspojava u osoba starije životne dobi posljedica je brojnih komorbiditeta za čije se liječenje koristi velik broj lijekova te promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova koje su posljedica starenja organizma. Nuspojave kod starijih se rijetko prepoznaju, često su shvaćene kao prateća bolest zbog čega se u terapiju uvode novi lijekovi za njihovo liječenje. Najčešći lijekovi povezani s nuspojavama su diuretici, NSAR, varfarin, ACEI i antidepresivi (Pirmohamed i sur., 2004).

Nuspojave lijekova često su uzrok hospitalizacije, povećanog morbiditeta i mortaliteta te ukupnih troškova zdravstvene skrbi. Ernst i Grizzle u svom su istraživanju provedenom u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) otkrili da ukupni godišnji troškovi zbog morbiditeta i mortaliteta uzrokovanih nuspojavama lijekova iznose oko 177 milijardi američkih dolara (Ernst i Grizzle, 2001). Kako su ukupni troškovi za lijekove na recept 2000. godine iznosili 145 milijardi američkih dolara, zaključeno je da se na svaki dolar utrošen na lijek više od jednog dolara utroši zbog nuspojava uzrokovanih njegovom primjenom. Uz već spomenuto, nuspojave smanjuju suradljivost bolesnika, kvalitetu života i ruše povjerenje u zdravstveni sustav.

1.3. Interakcije lijekova

Istovremena primjena dva ili više lijekova koja za posljedicu može imati promjenu učinka (smanjenje ili povećanje) jednog lijeka naziva se interakcijom (Francetić, 2001). Prema mehanizmu nastanka interakcije se dijele na farmakokinetičke koje nastaju tijekom apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije lijeka, i farmakodinamičke koje se odvijaju na receptorima i za posljedicu imaju sinergizam ili antagonizam dvaju ili više lijekova (Francetić, 2001). Porastom broja lijekova koje bolesnik uzima raste i rizik od nastanka interakcija pa u bolesnika koji istodobno primjenjuje dva lijeka incidencija interakcija iznosi 13%, kod onog koji uzima 4 lijeka incidencija je 38%, dok u slučaju korištenja 7 i više lijekova incidencija raste i do 82% (Goldberg i sur., 1996). Kako bi se izbjegla opasnost od nastanka interakcija, treba primijeniti najmanji mogući broj lijekova, najčešće tri do četiri (Duraković, 2000). Potencijalne interakcije među lijekovima svakodnevnica su u propisivačkoj praksi i često su bez ikakvog kliničkog učinka, za razliku od onih koje dovode do smanjenog terapijskog odgovora i stoga su klinički značajne. U novije se vrijeme takve interakcije određuju pomoću računalnih programa. Lexi-comp Online, jedan

od najčešće korištenih programa u praksi, klinički značajne interakcije klasificira u pet kategorija:

A. nisu poznate potencijalne interakcije
B. postoji mogućnost interakcija koje nisu klinički značajne i nije potrebna nikakva intervencija
C. postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potreban je nadzor bolesnika
D. postoji mogućnost klinički značajnih interakcija i potrebno je razmotriti promjenu terapije
X. kontraindicirane kombinacije lijekova.

Pojavnost klinički značajnih interakcija lijekova u bolesnika starije životne dobi je približno 30%, a najčešće su interakcije varfarina s NSAR i makrolidima, ACEI s nadomjescima kalija i spironolaktonom te digoksina s verapamilom i amiodaronom (Delafuente, 2003).

Nuspojave, koje su česta posljedica interakcija lijekova, povećavaju rizik hospitalizacije i ukupne troškove liječenja. Objavljen je velik broj studija koje procjenjuju potencijalne interakcije lijekova i njihovu povezanost s nuspojavama (Juurlink i sur., 2003, Obreli-Neto i sur., 2012, Mirošević Skvrce i sur., 2011). U skladu s tim, u istraživanju provedenom u Rumunjskoj, Busca i suradnici procjenjivali su povezanost interakcija lijekova i posljedičnih nuspojave u hospitaliziranih bolesnika (Busca i sur., 2013). Kod ukupno 305 hospitaliziranih bolesnika zabilježeno je 1279 potencijalnih interakcija, značajno više tijekom hospitalizacije (62,63%) nego kod prijema u bolnicu. Četrnaest interakcija dovelo je do trinaest ozbiljnih nuspojava koje su uzrokovale ili produljile hospitalizaciju. Iako je prevalencija potencijalnih interakcija lijekova bila iznimno velika (78,02%), broj zabilježenih nuspojava bio je relativno mali. Zaključeno je kako bi uvođenje računalnih programa u kliničku praksu značajno smanjilo broj interakcija, čime bi se u konačnici spriječio rizik od nastanka ozbiljnih nuspojava (Busca i sur., 2013).

1.4. Potencijalno neprikladni lijekovi

Potencijalno neprikladni lijekovi (PNL) su svi lijekovi kod kojih potencijalni rizik nadmašuje potencijalnu korist, osobito u slučajevima kada postoji sigurnija terapijska alternativa za liječenje iste bolesti. Neprikladna primjena lijeka obuhvaća i propisivanje neprikladne doze lijeka ili neodgovarajuće trajanje liječenja, propisivanje lijekova koji ulaze u

klinički značajne interakcije s drugim lijekovima ili samom bolešću i što je jako važno, smanjenu upotrebu potencijalno korisnih lijekova (Hamilton i sur., 2009). Neprikladno propisivanje lijekova povezano je s povećanim rizikom nuspojava, povećanim morbiditetom i mortalitetom te većim obimom korištenja zdravstvene zaštite.

1.4.1. Protokoli za procjenu prikladnosti propisivanja lijekova

Postoji više različitih kriterija koji se koriste za otkrivanje neprikladnog propisivanja lijekova. Ti kriteriji sadrže popis lijekova ili skupina lijekova koje bi trebalo izbjegavati u starijih bolesnika zbog ograničene učinkovitosti ili povećanog rizika nuspojava. Prednosti ovih kriterija su jednostavnost, objektivnost, mogućnost brze primjene i primjenjivost na velike propisivačke baze podataka (Elliot i Stehlik, 2013). Nedostaci uključuju varijacije među kriterijima zbog kojih je usporedba rezultata otežana, a javlja se i problem primjenjivosti u različitim zemljama zbog razlika u dostupnosti lijekova na tržištu. Kriteriji su razvijeni uz pomoć Delphi metode koja se temelji na postizanju konsenzusa među stručnjacima iz različitih područja medicine i farmacije (Gallagher i sur., 2008). Studija je dizajnirana tako da se sastoji od niza upitnika koji sadrže znanstveno utemeljene tvrdnje o pojedinom lijeku ili skupinama lijekova. Prvi korak je priprema upitnika od strane istraživačke skupine. Tvrdnje se formuliraju uz pomoć različitih izvora, bilo da je to opsežan literaturni pregled ili korištenje nacionalnih farmakoterapijskih priručnika kao što je British National Formulary (BNF). Zatim se upitnik šalje odabranim stručnjacima koji ocjenjuju stupanj slaganja s ponuđenim tvrdnjama koristeći Likertovu skalu od 1-5 (Boone i Boone, 2012): 1-potpuno se slažem, 2-slažem se, 3-nemam mišljenje, 4-ne slažem se, 5-uopće se ne slažem. Sudionici imaju mogućnost sami dodati tvrdnje koje nisu uključene u postojeći upitnik, a poznate su iz njihove prakse (primjerice sugestije o dozi, učestalosti primjene ili trajanju samog liječenja). Nakon što popune upitnik, stručnjaci ga vraćaju istraživačkoj skupini koja ga obrađuje, a rezultate daje u novom izmijenjenom upitniku. Taj novi upitnik ponovno se vraća u ruke stručnjaka koji odgovaraju na njega i cijeli postupak traje dok se ne postigne konsenzus. Kriteriji oko kojih je postignut konsenzus ulaze u konačnu listu potencijalno neprikladnih lijekova.

Najpoznatiji i najviše korišteni kriteriji su Beersovi kriteriji (Beers i sur., 1991) objavljeni 1991. godine. Od ostalih kriterija koriste se STOPP (engl. Screening Tool of Older Person's Prescriptions) u kombinaciji sa START (engl. Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) kriterijima (Gallagher i sur., 2008), McLeodovi kriteriji (McLeod i sur.,

1997), kriteriji Laroche (Laroche i sur., 2007) te IPET (engl. Improved Prescribing in the Elderly Tool) kriteriji (Naugler i sur., 2000). Navedeni kriteriji se koriste u različitim dijelovima svijeta, dok postoje i oni koji se uglavnom koriste u zemljama u kojima su razvijeni, primjerice u Norveškoj NORGEP (engl. Norwegian General Practice Criteria) (Rognstad i sur., 2009) ili Australiji Basger kriteriji (Basger i sur., 2008). Hrvatska se može pohvaliti vlastitim protokolom za praćenje kvalitete propisivanja lijekova starijim osobama iz 2008. godine čije su autorice Suzana Mimica Matanović i Vera Vlahović-Palčevski (Mimica Matanović i Vlahović-Palčevski, 2012).

1.4.1.1. Beersovi kriteriji

Beersove kriterije razvila je grupa farmaceuta i gerijatara 1991. godine u Sjedinjenim Američkim Državama. Prvotno su služili za otkrivanje PNL-a kod bolesnika smještenih u staračkim domovima. Kako bi se olakšala njihova upotreba revidirani su tri puta (1997., 2003. i 2012. godine). U odnosu na prethodne kriterije, 2003. godine izbačeno je 15, a dodana su 44 nova lijeka. Kriteriji su podijeljeni u dvije skupine, prvu u kojoj se nalaze lijekovi neovisni o dijagnozi ili stanju i drugu koja uključuje lijekove ovisno o dijagnozi ili stanju bolesnika. Prva skupina sadrži 48 lijekova/skupina lijekova, dok druga povezuje 20 stanja s neprikladnim lijekovima. Obje skupine klasificiraju lijekove po stupnju ozbiljnosti, za njih 52 taj stupanj je visok, dok 16 lijekova ima nizak stupanj. Treća, ujedno i posljednja revizija napravljena je 2012. godine kada je Američko društvo gerijatara ažuriralo Beersove kriterije i unijelo brojne promjene (Fick i sur., 2003). Kriteriji su donešeni uz pomoć Delphi metode prema kojoj svaki član stručnog vijeća ima pravo na komentar i ocjenu ponuđenih tvrdnji. Pri izradi se koristio znanstveno utemeljeni pristup kakav se koristi i pri izradi smjernica. Isto tako, uključena je lista lijekova koje kod starijih bolesnika treba primjenjivati s oprezom. Zbog promjena na tržištu lijekova, s liste su izbačeni oni lijekovi koji se više ne koriste u SAD- u (npr. propoksifen), a dodani su novi lijekovi (npr. zolpidem) tako da konačna lista uključuje ukupno 53 lijeka. Bez obzira na zadnju reviziju i usklađivanje s postojećim stanjem na tržištu lijekova, Beersovi kriteriji i dalje su predmetom kritika brojnih stručnjaka (Elliott i Stehlik, 2013). Glavni razlog njihove otežane primjene diljem svijeta jest činjenica da obuhvaćaju lijekove koji nisu dostupni ili se rijetko koriste van tržišta SAD-a. Za neke lijekove, među kojima je i antiaritmik amiodaron, većina medicinskih stručnjaka smatra da kod starijih mogu imati značajnu ulogu u liječenju unatoč mogućim nuspojavama pa zbog toga ne mogu biti potencijalno neprikladni. S druge strane, Beersovi kriteriji ne sadrže lijekove odgovorne za

značajan broj nuspojava i iznenadnih hospitalizacija, poput varfarina i aspirina (Budnitz i sur., 2007). Ovi kriteriji ne uključuju ostale probleme neprikladnog propisivanja poput trajanja i praćenja terapije ili nedovoljnog korištenja klinički indiciranih lijekova. Navedeni nedostaci doveli su do razvoja novih kriterija za otkrivanje potencijalno neprikladnih lijekova kojima je cilj postati dijelom svakodnevne kliničke prakse (O'Mahony i Gallagher, 2008).

1.4.1.2. START/STOPP kriteriji

Skupina od 18 irskih zdravstvenih stručnjaka 2007. godine objavila je instrument kojem je cilj upozoriti liječnike na pravilno liječenje (engl. Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment), a 2008. godine instrument za selekciju potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijekova kod starijih osoba (engl. Screening Tool of Older Person's Prescriptions), odnosno START i STOPP kriterije (Gallagher i sur., 2008). Osnovna ideja autora bila je stvoriti sveobuhvatan popis PNL-a za najčešće bolesti u starijih bolesnika temeljen na konsenzusu kliničkih farmakologa, gerijatara i liječnika obiteljske medicine. Lista lijekova trebala je uključiti međusobne interakcije lijekova kao i interakcije lijek-bolest te propuste u propisivačkoj kaskadi koji uključuju nepropisivanje lijekova indiciranih u određenim bolestima i stanjima. Također, novi kriteriji su trebali biti jednostavni, brzi i praktični za korištenje u svakodnevnoj propisivačkoj praksi.

Istraživačka grupa razvila je inicijalnu verziju STOPP/START kriterija prikupljanjem slučajeva u kojima su zabilježeni PNL u osoba starije životne dobi koristeći BNF, članke iz područja gerijatrijske farmakoterapije i literaturni pregled. Lista lijekova podijeljena je u skladu s organskim sustavima i utjecajem svakog pojedinog lijeka na određeni dio sustava. Nacrt kriterija poslan je grupi od 18 stručnjaka iz različitih geografskih područja Irske i Ujedinjenog Kraljevstva koji su koristeći Delphi metodu proveli njihovu validaciju (Gallagher i sur., 2008). U prvom krugu upitnik se sastojao od 68 STOPP i 22 START kriterija. Svaki STOPP kriterij osmišljen je kao izjava koja opisuje primjer potencijalno neprikladnog propisivanja za bolesnike starije od 65 godina (npr. korištenje dugodjelujućih neuroleptika kod Parkinsonove bolesti može povećati rizik ekstrapiramidalnih simptoma). Slične izjave dane su i za START kriterije (npr. varfarin bi trebao biti propisan starijim bolesnicima s kroničnom atrijskom fibrilacijom ukoliko za to ne postoje nikakve kontraindikacije). Sudionici su trebali ocijeniti razinu slaganja s ponuđenom izjavom koristeći Likertovu skalu, ali i dodati vlastite sugestije ili primjere koji su im poznati iz prakse, a nisu uključeni u listu koju su dobili. Validacijski proces završen je u dva kruga, a konačnu listu čini 65 STOPP i 22

START kriterija. Kako bi se olakšala njihova upotreba podijeljeni su prema organskim sustavima (npr. kardiovaskularni, respiratorni ili urogenitalni), a uključuju i problem dupliciranja određenih skupina lijekova, lijekove s neželjenim djelovanjem na osobe sklone padovima te analgetike kao jednu od najpropisivanijih skupina lijekova kod starijih bolesnika. Uz svaki kriterij dolazi sažeto objašnjenje zašto je lijek potencijalno neprikladan. Prednosti ovih kriterija u odnosu na Beersove su to što obuhvaćaju najčešće propisivane lijekove kod starijih, lista lijekova uz europske uključuje i američke lijekove te su organizirani prema organskim sustavima što omogućuje brzu detekciju neprikladnog lijeka.

1.4.1.3. Sveobuhvatni protokol hrvatskih autorica

Suzana Mimica Matanović i Vera Vlahović-Palčevski razvile su sveobuhvatni protokol za otkrivanje PNL-a kombinacijom postojećih i dodatkom nekoliko novih kriterija (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2012). Autorice su uz pomoć opsežnog pregleda znanstvenih baza podataka i članaka u kojima su opisani različiti kriteriji napravile kronološki poredanu tablicu u kojoj su prikazani osnovni podaci (godina nastanka i zemlja podrijetla) o postojećim kriterijima te njihove prednosti i nedostaci. Glavni cilj u kreiranju novog protokola bio je upotrijebiti klinički najviše korištene dijelove postojećih protokola, odnosno otkriti neprikladne lijekove koji imaju značajne kliničke posljedice. Uz to, u novi protokol uključeni su lijekovi dostupni na američkom i europskom tržištu kako bi njegova primjena bila moguća diljem svijeta. Protokol se sastoji od 4 skupine: lijekovi s nepovoljnim omjerom korist/rizik, lijekovi upitne učinkovitosti, lijekovi koje treba izbjegavati u određenim bolestima/stanjima i potencijalno ozbiljne interakcije lijek-lijek.

- Lijekovi s nepovoljnim omjerom korist/rizik

Prva skupina sadrži 33 lijeka, a nastala je kombinacijom Beersovih i Laroche (French consensus panel) kriterija. Lijekovi preuzeti iz Beersovih kriterija iz 2003. godine su doksazosin, amiodaron, fluoksetin, tioridazin, ferosulfat > 325 mg/dan, estrogen (monoterapija, oralno), metiltestosteron, dugotrajna upotreba naproksena i piroksikama te korištenje opioidnih analgetika pentazocina i meperidina. Iako francuski protokol ne uključuje ove lijekove, oni su dio novog protokola zbog učestalog korištenja i potencijalnih nuspojava koje mogu izazvati ozbiljne zdravstvene posljedice. Zbog toga je Europska agencija za lijekove (engl. European Medicines Agency-EMA) 2007. godine ograničila upotrebu nesteroidnog protuupalnog lijeka piroksikama povezanog s gastrointestinalnim nuspojavama i

ozbiljnijim kožnim reakcijama u odnosu na druge NSAR (www.ema.europa.eu). Bez obzira na ograničenje, propisivanje piroksikama starijim bolesnicima i dalje je učestalo. Autorice su u svoj protokol uključile i amiodaron koji je najčešće propisivani antiaritmik, dijelom i zbog nedostatka adekvatnih zamjena na tržištu. S obzirom na njegovu složenu farmakokinetiku, dugo vrijeme poluživota, brojne klinički značajne interakcije u koje ulazi (inhibitor CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4 enzima) te izrazitu toksičnost (pluća, jetra, oko, štitnjača i kardiovaskularni sustav), amiodaron treba primjenjivati s velikim oprezom (Siddoway, 2003). Lijekovi preuzeti iz francuskih kriterija su antipsihotici s antikolinergičnim djelovanjem, istovremeno korištenje dva ili više NSAR, klonidin i moksonidin kao antihipertenzivi središnjeg djelovanja i dipiridamol (po Beersu neprikladan samo u bolesnika na antikoagulacijskoj terapiji ili bolesnika s poremećajima zgrušavanja krvi). Zbog nuspojava koje mogu uzrokovati ovi lijekovi su uključeni u novi protokol. Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski na svoju su listu PNL-a dodale nove lijekove koji nisu spomenuti niti u Beersovim niti u Laroche kriterijima. To su oralni antidijabetik, dugodjelujući derivat sulfonilureje glibenklamid koji može uzrokovati prolongiranu hipoglikemiju i antipsihotik prve generacije promazin, koji iskazuje snažno antikolinergično djelovanje. Svi ostali lijekovi u ovoj skupini u skladu su s Beersovom i Laroche listom potencijalno neprikladnih lijekova.

- Lijekovi upitne učinkovitosti

Od postojećih protokola, jedino Laroche kriteriji ukazuju na lijekove upitne učinkovitosti kao potencijalno neprikladne. U ovu skupinu spadaju cerebralni vazodilatatori ginko biloba, piracetam, pentoksifilin i dihidroergotoksin. Četiri navedena lijeka uključena su i u novi protokol uz dodatak betahistina i cinarizina koji su indicirani jedino u slučaju Menierova sindroma i vestibularnog vertiga. Navedeni lijekovi označeni su kao neprikladni jer nemaju dokazanu učinkovitost, a mogu uzrokovati posturalnu hipotenziju, padove ili glavobolju.

- Lijekovi koje treba izbjegavati u određenim bolestima/ stanjima

Lijekovi iz ove skupine nastali su kombinacijom Beersovih i McLeodovih kriterija te liste klinički značajnih interakcija lijek-lijek koju su razvili Lindblad i suradnici (Lindblad i sur., 2006). Skupina obuhvaća ukupno 71 interakciju lijek-bolest te 28 bolesti/stanja. Dok su neki od lijekova navedenih u novom protokolu dio svih triju lista, ostali su karakteristični za pojedinu listu. Primjerice, jedino McLeod lista otkriva dugotrajno korištenje NSAR u

bolesnika s hipertenzijom, kroničnim zatajenjem srca ili u terapiji osteoartritisa kao potencijalno neprikladno. Poznato je da se NSAR ne smiju dugotrajno koristiti kod bolesnika s peptičkim ulkusom, hipertenzijom te kroničnim bubrežnim i srčanim zatajenjem zbog njihovih nuspojava, odnosno pogoršanja funkcije bubrega i srca te izazivanja krvarenja u GI traktu. Kako su NSAR jedna od najčešće propisivanih skupina u starijih bolesnika, njihovo korištenje bi se trebalo razmotriti za svakog bolesnika ovisno o omjeru korist/rizik. Na Lindbladovoj listi nalaze se kortikosteroidi, označeni kao potencijalno neprikladna skupina kod dijabetičara te opijati kod konstipacije. Kako su obje interakcije lijek-bolest klinički značajne, kao što je značajan i problem dugotrajnog korištenja NSAR, ti su kriteriji uključeni u novu listu hrvatskih autorica.

- Potencijalno ozbiljne interakcije lijek-lijek

Malone i suradnici autori su liste 25 lijekova koji ulaze u klinički značajne interakcije (Malone i sur., 2004). Uglavnom su to lijekovi uske terapijske širine poput varfarina ili digoksina, koji su inhibitori ili induktori hepatičkog metabolizma. Njihovu listu proširili su Hanlon i Schmader dodatkom klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija lijek-lijek od kojih 7 uključuje antiaritmike, 12 antiepileptike, a 15 ostale lijekove (Hanlon i Schmader, 2005). Od klinički značajnih farmakodinamičkih interakcija dodano je njih 9, primjerice kombinacija ACEI s kalij štedećim diureticima ili nadomjescima kalija koje povisuju razinu kalija u serumu, odnosno uzrokuju hiperkalijemiju. Hrvatske autorice u svoj su protokol dodale prilagođene Maloneove i Hanlonove kriterije. S Maloneove liste isključile su lijekove poput oralnih kontraceptiva i zidovudina koji se rijetko ili nikada koriste u starijoj populaciji, ili one koji su povučeni s europskog tržišta, primjerice sibutramin zbog povećanog kardiovaskularnog rizika (www.ema.europa.eu), a uključile su četiri kombinacije koje je autor ocijenio kao klinički značajne, ali nisu ušle u konačnu listu neprikladnih lijekova (kalij-kalij štedeći diuretici, levodopa-inhibitori monoaminooksidaze, inhibitori HMG Co-A reduktaze-gemfibrozil, inhibitori HMG Co-A reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4-makrolidni antibiotici). Također su dodale četiri potpuno nove kombinacije lijekova koje mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave, a često su propisivane starijim bolesnicima (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)-tramadol, SSRI-metoklopramid, inhibitori protonske crpke (IPP)- klopidogrel, inhibitori HMG Co-A reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4-amiodaron). Od farmakodinamičkih interakcija dodana je kombinacija dva antiagregacijska lijeka koja povećava rizik krvarenja te kombinacija aspirina i kortikosteroida

koja povećava rizik nastanka peptičkog ulkusa. U konačnici zadnja skupina novog sveobuhvatnog protokola sadrži 70 potencijalno ozbiljnih interakcija lijek-lijek.

Cilj sveobuhvatnog protokola za otkrivanje PNL-a jest sprječavanje ozbiljnih posljedica do kojih njihovo propisivanje može dovesti te poboljšanje kvalitete propisivanja lijekova starijim osobama koje su najosjetljiviji dio ukupne populacije. S obzirom na kombiniranje najkorisnijih dijelova postojećih američkih i europskih protokola, autorice očekuju da će njihov protokol doživjeti internacionalnu upotrebu.

1.4.1.4. Ostali kriteriji

McLeodovi ili Kanadski kriteriji razvijeni su 1997. godine. Sastavljeni su od 38 lijekova ili skupina lijekova od kojih 16 treba općenito izbjegavati, 11 su interakcije lijek-lijek, a isto toliko su interakcije lijek-bolest (McLeod i sur., 1997). Zbog ograničene primjene u kliničkoj praksi, McLeodova lista je revidirana i nazvana IPET-Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih (Naugler i sur., 2000). Nova lista sastavljena je od 14 najčešćih pogrešaka pri propisivanju lijekova. Osim što se kriteriji primjenjuju jedino u Kanadi, nedostatak im je i preporuka protiv korištenja beta blokatora kod bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem, što je suprotno postojećim dokazima i objavljenim smjernicama (www.nice.org.uk).

Rancourt kriteriji također su razvijeni u Kanadi, a sastoje se od 111 tvrdnji podijeljenih u četiri potencijalno neprikladne kategorije: lijekovi, trajanje, doza i interakcije lijek-lijek (Rancourt i sur., 2004). Za svaki lijek naveden je generički naziv i anatomsko-terapijsko-kemijska (ATK) klasifikacija, što je jedinstvena značajka ovih kriterija.

Laroche i suradnici objavili su 2007. godine kriterije za primjenu u populaciji starijoj od 75 godina (Laroche i sur., 2007). Razvijeni su u Francuskoj, a sadrže 34 tvrdnje podijeljenje 4 skupine: nepovoljan omjer rizik/korist, upitna učinkovitost, nepovoljan omjer rizik/korist i upitna učinkovitost te interakcije lijek-lijek. Lista predlaže i terapijska rješenja odnosno alternativu neprikladnim lijekovima.

Winit-Watjana prvi su azijski kriteriji razvijeni 2008. godine (Winit-Watjana, 2008). Autori ovih kriterija umjesto termina „potencijalno neprikladan lijek“ upotrebljavaju termin „lijek visokog rizika“ tako da je ukupno 77 tvrdnji podijeljeno u tri kategorije: lijekovi visokog rizika s potencijalnim nuspojavama, lijekovi visokog rizika s interakcijama lijek-bolest te lijekovi visokog rizika koji ulaze u interakcije lijek-lijek. Lijekovi odnosno skupine lijekova su regrupirane u nove kategorije; lijekovi koje treba izbjegavati, lijekovi koji su

rijetko prikladni, lijekovi za određene indikacije u starijih bolesnika te neklasificirani lijekovi. Čak 70% od ukupnog broja lijekova je u kategoriji neklasificiranih stoga je korist takve podjele prilično ograničena.

NORGEP kriteriji objavljeni su 2009. godine, a razvili su ih Rognstad i suradnici za bolesnike starije od 70 godina (Rognstad i sur., 2009). Lista od 36 lijekova/skupina lijekova koji su označeni kao potencijalno neprikladni podijeljena je u dvije grupe: prva sadrži 21 pojedinačan lijek, dok druga obuhvaća 15 kombinacija lijekova. Nedostatak ove liste je što ne ukazuje na interakcije lijek-bolest i što ne nudi alternativna terapijska rješenja.

1.4.2. Učestalost primjene potencijalno neprikladnih lijekova

Brojne studije provedene u Europi i Americi kriterije za otkrivanje PNL-a koristile su za analizu kvalitete propisivanja lijekova (Oliveira i sur., 2015, Gallagher i sur., 2011, Ryan i sur., 2009), a rjeđe za istraživanja ishoda odnosno posljedica korištenja neprikladnih lijekova te su potvrdile kako je prevalencija propisivanja PNL-a vrlo visoka.

Američka retrospektivna studija, temeljena na podacima iz baze podataka, obuhvatila je gotovo milijun hospitaliziranih osoba te utvrdila da je polovica ispitanika tijekom hospitalizacije dobivala barem jedan neprikladni lijek prema Beersovim kriterijima (Bonk i sur., 2006). Najčešće se radilo o difenhidraminu, prometazinu i amiodaronu.

S razvojem kriterija prilagođenih europskom tržištu, nove studije su uspoređivale te kriterije s Beersovim kriterijima koji su zbog dugotrajne upotrebe zlatni standard u određivanju potencijalno neprikladnih lijekova.

Gallagher i O'Mahony usporedili su 2007. godine u Ujedinjenom Kraljevstvu STOPP kriterije s Beersovim kriterijima (Gallagher i O'Mahony, 2008). Prospektivnom studijom u trajanju od četiri mjeseca obuhvaćeno je 715 bolesnika starije životne dobi. STOPP kriteriji otkrili su 35% neprikladnih lijekova, dok je uz pomoć Beersovih kriterija otkriveno njih 25%.

Ryan i suradnici u svojoj su studiji također uspoređivali STOPP kriterije i Beersove kriterije u otkrivanju PNL-a (Ryan i sur., 2009). Na uzorku od 1329 bolesnika starijih od 65 godina Beersovi kriteriji otkrili su 18,3%, a STOPP kriteriji 21,4% PNL-a.

U šest europskih gradova (Geneva, Madrid, Oostende, Perugia, Prag i Cork) provedena je studija koja je obuhvatila 900 starijih ambulantnih bolesnika (Gallagher i sur., 2011). Autori su koristili STOPP i Beersove kriterije za otkrivanje PNL-a te START kriterije za otkrivanje propusta u propisivanju lijekova. STOPP kriteriji otkrili su ukupno 51,3% PNL-a, s razlikama od 34,7% u Pragu do 77,3% u Genevi. Prema Beersovim kriterijima 30,4%

lijekova je otkriveno kao neprikladno, od 22,7% u Pragu do 43,3% u Genevi. START kriteriji otkrili su da je prevalencija propusta u propisivanju iznosila 59,4%, od 51,3% u Corku do 72,7% u Perugi. Učestalost propisivanja PNL-a po oba kriterija značajno je veća u Švicarskoj u odnosu na ostale europske zemlje što se tumači većom učestalošću demencije povezane s povećanom upotrebom benzodiazepina i neuroleptika. Također, zabilježena je i povećana potrošnja inhibitora protonske pumpe, dugotrajno korištenje stimulirajućih laksativa bez odgovarajuće terapijske indikacije te dupliciranje terapije. Razlike u pojedinim europskim gradovima autori objašnjavaju razlikama u zakonodavstvu i propisivačkoj praksi te nejednakošću društveno-ekonomskih čimbenika.

U Hrvatskoj su objavljena četiri znanstvena rada koja se bave primjenom neprikladnih lijekova u starijih bolesnika. Popović je sa skupinom suradnika provela istraživanje na području Primorsko-goranske županije koje je obuhvatilo 29.418 bolesnika s istovremenim korištenjem 5 ili više lijekova (Popović i sur., 2014). Učestalost propisivanja neprikladnih lijekova utvrđena je uz pomoć sveobuhvatnog protokola hrvatskih autorica, a ukupno 62,4% bolesnika uzimalo je barem jedan lijek s nepovoljnim omjerom korist/rizik. Od ukupno 1.315.624 propisanih lijekova, 8,56% bilo je potencijalno neprikladno zbog nepovoljnog omjera korist/rizik, a 1,96% su bili lijekovi koje treba izbjegavati u određenim stanjima/bolestima. Zaključak je da je svaki deseti lijek propisan bolesniku starijem od 65 godina koji istovremeno koristi pet ili više lijekova potencijalno neprikladan.

Bergman i Vlahović-Palčevski analizirali su izvanbolničku potrošnju lijekova u osoba starijih od 70 godina tijekom 2002. godine koristeći Beersove kriterije (Bergman i Vlahović-Palčevski, 2004). Uz pomoć računalnih podataka prikupljenih iz pet ljekarni s područja grada Rijeke obrađeno je 78 000 recepata, a učestalost neprikladnog propisivanje bila je svega 2,2%, dok je najčešće korišteni neprikladan lijek bio diazepam. Zabilježeno je i 1,9% neodgovarajuće propisanih kombinacija lijekova, među kojima su najčešće propisivane kombinacija NSAR i furosemida te istovremena primjena dva benzodiazepina.

Radošević i suradnice provele su istraživanje na Internoj klinici Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka u koje je bilo uključeno 225 hospitaliziranih osoba starijih od 65 godina (Radošević i sur., 2008). Neprikladni lijekovi analizirani su prema Beersovim kriterijima, s time da su autorice koristile jedino kriterije neovisne o dijagnozi i lijekove dostupne na hrvatskom tržištu. Četvrtina ispitanika dobivala je potencijalno neprikladan lijek, a najčešće su to bili amiodaron i diazepam. Potencijalno štetne kombinacije lijekova dobivalo je 22% ispitanika od kojih se kod 33,9% radilo o kombinaciji ACEI i nadomjeska kalija.

Mimica Matanović i Vlahović-Palčevski usporedile su vlastiti sveobuhvatni protokol s Beersovim kriterijima (Mimica Matanović i Vlahović-Palčevski, 2014). Novi protokol otkrio je 44,1%, a Beersovi kriteriji 57,9% PNL-a. Tri najkorištenija PNL-a prema sveobuhvatnom protokolu bila su amiodaron, diazepam i moksonidin, a prema Beersovim kriterijima neselektivni NSAR, srednje- i kratkodjelujući benzodiazepini te amiodaron. Autorice smatraju kako je uz pomoć Beersovih kriterija otkriveno više lijekova zbog činjenice da ti kriteriji obuhvaćaju cijele skupine lijekova (primjerice sve benzodiazepine, sve neselektivne NSAR).

1.4.2.1. Klinički značaj kriterija za otkrivanje potencijalno neprikladnih lijekova

Kako je farmakoterapija temeljna komponenta skrbi bolesnika starije životne dobi, njezina optimizacija postaje sve veći javnozdravstveni problem. Kao jedno od mogućih rješenja nameću se navedeni kriteriji za procjenu prikladnosti lijekova jer predstavljaju koristan instrument u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ipak, postavlja se pitanje koliko je značajna njihova uloga u prevenciji neprikladnog propisivanja lijekova. Gallagher i O'Mahony istraživali su uzrokuje li propisivanje PNL-a u starijih bolesnika češći prijem u bolnicu (Gallagher i O'Mahony, 2008) te su usporedbom Beersovih i STOPP kriterija otkrili da STOPP kriteriji mogu otkriti više PNL-a (35% vs. 25%), ali i da PNL otkriveni pomoću STOPP kriterija uzrokuju gotovo dvostruko više hospitalizacija (11,5%) u odnosu na Beersove kriterije (6%). Iz navedenog se može zaključiti da su STOPP kriteriji izvrstan alat ne samo u otkrivanju PNL-a, već i u sprječavanju nastanka nuspojava. Hamilton i suradnici su također uspoređivali razliku u broju PNL-a određenih pomoću Beersovih i STOPP kriterija koji uzrokuju hospitalizaciju zbog nuspojava u osoba starije životne dobi (Hamilton i sur., 2011). Od ukupno 329 nuspojava, 170 (51,7%) ih je otkriveno STOPP kriterijima, a 67 (20,4%) Beersovim kriterijima iz čega proizlazi da se korištenjem STOPP kriterija mogu uspješnije izbjeći nuspojave koje doprinose ili uzrokuju hospitalizaciju u starijih bolesnika. Nadalje, Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski istraživale su povezanost primjene PNL-a i posljedičnih hospitalizacija koristeći Beersove kriterije i vlastiti sveobuhvatni protokol (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2014). Autorice navode da je pomoću Beersovih kriterija otkriveno više PNL-a nego sveobuhvatnim protokolom (57,9% vs. 44,1%) i da su PNL otkriveni pomoću Beersovih kriterija češće dovodili do nuspojava kao glavnog uzroka hospitalizacije (54% vs. 44%).

Autori spomenutih kriterija slažu se da je ovakav način otkrivanja neprikladnih lijekova najbrža i najjednostavnija metoda unaprjeđenja kvalitete propisivanja te smanjenja

morbiditeta i mortaliteta (Mimica Matanović i Vlahović-Palčevski, 2012). Nedostatak kriterija je njihov nesklad i neusporedivost u procjeni kvalitete propisivanja pa je stoga donesena preporuka da svaka država usvoji najprihvatljiviji od njih ovisno o vlastitom tržištu lijekova. Međutim, niti jedan kriterij ne može biti zamjena za liječnika koji pri propisivanju terapije na prvo mjesto treba staviti kliničke potrebe svakog pojedinog bolesnika. Smanjenje korištenja potencijalno neprikladnih lijekova u kombinaciji s drugim strategijama, poput nadzora kliničkog farmaceuta, bolje komunikacije unutar multidisciplinarnog tima ili uvođenja računalnih sustava za podršku odlučivanja može rezultirati boljim i sigurnijim propisivanjem lijekova (Page i sur., 2010) te uštedama u zdravstvenom sustavu.

1.4.3. Uloga kliničkog farmaceuta u poboljšanju kvalitete propisivanja terapije

Od kada se šezdesetih godina prošlog stoljeća u SAD-u počela razvijati klinička farmacija uloga farmaceuta, kao zdravstvenog djelatnika koji pripravlja i izdaje lijekove, značajno se promijenila. Danas je klinički farmaceut član multidisciplinarnog zdravstvenog tima koji promiče i osigurava racionalnu primjenu lijekova. Uključivanjem kliničkog farmaceuta u procese propisivanja, izdavanja i primjene lijekova smanjuje se broj neprikladno propisanih lijekova i njihovih potencijalnih štetnih učinaka (Kaur i sur., 2009), sprječavaju se medikacijske pogreške te se smanjuju ukupni troškovi liječenja i povećava sigurnost bolesnika (Crnković i Vrca, 2013).

Chisholm i suradnici istraživali su utjecaj kliničkog farmaceuta na ishode liječenja (Chisholm i sur., 2010) gdje je intervencija farmaceuta uključivala praćenje terapije i preporuke za njenu prilagodbu. Meta-analizom koja je obuhvaćala 298 studija mjereni su terapijski, sigurnosni i humanistički ishodi liječenja. Rezultati studije su pokazali bolje ishode u liječenju bolesnika s kroničnim bolestima (npr. hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2 (ŠBT2) ili dislipidemije) poput sniženja krvnog tlaka, glikiranog hemoglobina (Hba_{1c}) ili lipoproteina niske gustoće-LDL te je također utvrđeno da ljekarnici značajno smanjuju pojavnost nuspojava i medikacijskih pogrešaka (47%) i imaju pozitivan utjecaj na suradljivost i zadovoljstvo bolesnika.

Viktil i Blix istraživali su ulogu kliničkih farmaceuta u rješavanju terapijskih problema i njihov utjecaj na kliničke ishode (Viktil i Blix, 2008). Pronađeno je da je farmaceut uključen u praćenje terapije bolesnika s dislipidemijom imao značajnu ulogu u smanjenju ukupnog kolesterola (17,7 vs. 7.4 mg/dl, P=0,028) i LDL-a (23,4 vs. 12,8 mg/dl, P=0,042) u odnosu na

bolesnike iz kontrolne skupine. U bolesnika koji su imali ŠBT2 ljekarnička intervencija dovela je do većeg snižavanja Hba_{1c} u odnosu na kontrolnu skupinu ($P < 0.01$).

Gillespie i suradnici istraživali su broj uzastopnih hospitalizacija u bolesnika starijih od 80 godina koji su tijekom prethodne hospitalizacije primili uslugu kliničkog farmaceuta koji ih je dva mjeseca nakon izlaska iz bolnice kontaktirao telefonskm putem da bi provjerio drže li se propisane terapije. Navedena intervencija rezultirala je povećanjem suradljivosti i smanjenjem medikacijskih pogrešaka (Gillespie i sur., 2009). Godinu dana nakon otpusta iz bolnice analizirani su podaci o ponovnoj hospitalizaciji i njenim uzrocima te je u skupini u kojoj su zabilježene intervencije kliničkog farmaceuta zabilježen manji broj ponovnih hospitalizacija (16%) i manji broj prijema zbog terapijskih problema (80%) u odnosu na kontrolnu skupinu.

Uloga kliničkog farmaceuta obuhvaća identifikaciju i rješavanje terapijskih problema, promicanje korištenja lijekova o čijoj učinkovitosti postoje znanstveno utemeljeni dokazi te izbjegavanje lijekova upitne učinkovitosti (Page i sur., 2010). Kako bi se nosili sa svim izazovima u skrbi starijih bolesnika, nužna je kontinuirana edukacija i dobra komunikacija kliničkih farmaceuta s ostalim zdravstvenim stručnjacima.

Izazovi suvremene farmakoterapije koji obuhvaćaju sve veći broj starijih bolesnika koji boluju od kroničnih oboljenja te razvoj novih lijekova zahtijevaju sve veći angažman kojeg mogu dati jedino educirani stručnjaci. Iako u Hrvatskoj klinički farmaceuti još nisu dovoljno prisutni kao zdravstveni stručnjaci (Crnković i Vrca, 2013), u novije se vrijeme obrazuje sve veći broj mladih stručnjaka koji će imati nezamjenjivu ulogu u pružanju odgovarajuće ljekarničke skrbi.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

S obzirom na porast udjela stanovništva starije životne dobi te povećanu prevalenciju komorbiditeta i posljedičnu primjenu velikog broja lijekova, povećan je i rizik od propisivanja PNL-a. Propisivanje PNL-a u starijih bolesnika povećava rizik od nastanka nuspojava i interakcija te dovodi do povećanog morbiditeta i mortaliteta. Primjena kriterija koji definiraju lijekove koje valja izbjegavati u starijoj životnoj dobi omogućuje najsveobuhvatniju analizu kakvoće propisivanja.

Cilj istraživanja bio je odrediti učestalost propisivanja PNL-a u bolesnika starije životne dobi tijekom hospitalizacije korištenjem Beersovih kriterija, STOPP kriterija i sveobuhvatnog hrvatskog protokola te međusobno usporediti navedene protokole.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Provedeno istraživanje bilo je dizajnirano kao presječno i opservacijsko, a trajalo je u razdoblju od 1. studenog 2014. do 31. siječnja 2015. godine na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. U istraživanje su bili uključeni sljedeći odjeli: odjel kardiologije (n=28), gastroenterologije (n=43), pulmologije (n=27), reumatologije (n=1) i nefrologije (n=1). Ukupno je bilo uključeno 100 ispitanika primljenih putem hitnog i elektivnog prijema. Kriteriji koje su ispitanici trebali ispuniti bili su životna dob od 65 ili više godina, propisana terapija od dva ili više lijekova namijenjenih liječenju kroničnih bolesti i potpisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Podaci o bolesnicima prikupljani su iz medicinske dokumentacije, temperaturne liste te razgovorom s ispitanicima, a prema potrebi i od nadležnog liječnika obiteljske medicine ili člana rodbine.

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

1. spol, ime i prezime
2. životna dob u godinama
3. tjelesna masa i visina
4. stupanj obrazovanja
5. osnovna dijagnoza zbog koje je bolesnik hospitaliziran
6. ostali komorbiditeti zbog kojih se bolesnik prethodno liječio
7. osnovni laboratorijski podaci
8. vrsta prijema (hitni ili elektivni)
9. trajanje boravka u bolnici
10. lijekovi koje je bolesnik uzimao tijekom hospitalizacije
11. konzumiranje cigareta, alkohola i droga.

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

3.2. Protokol

Potencijalno neprikladni lijekovi otkriveni su uz pomoć Beersovih kriterija (Prilog 2A), STOPP kriterija (Prilog 2B) te sveobuhvatnog protokola razvijenog u Hrvatskoj (Prilog 2C). Kod Beersovih kriterija promatrane su 2 skupine; skupina koja obuhvaća lijekove neovisne o dijagnozi ili stanju i skupina koja uključuje lijekove ovisno o dijagnozi ili stanju pacijenta, s time da su u obzir uzeti samo lijekovi dostupni na hrvatskom tržištu. STOPP kriteriji otkrili su PNL ovisno o bolestima jednog od sedam organskih sustava (kardiovaskularni, središnji živčani, gastrointestinalni, respiratorni, koštano–mišićni, urogenitalni i endokrini). U obzir su uzeti i lijekovi koji kod starijih bolesnika povećavaju rizik od padova (antihistaminici prve generacije, benzodiazepini, vazodilatatori, neuroleptici i opijati), analgetici kao jedna od najkorištenijih skupina lijekova kod starijih i dupliciranje skupine lijekova (ACEI, NSAR, SSRI, diuretici Henleove petlje i opijati). Novi protokol hrvatskih autorica obuhvatio je četiri skupine:

1. lijekove s nepovoljnim omjerom korist/rizik
2. lijekove upitne učinkovitosti
3. lijekove koje treba izbjegavati u određenim bolestima/ stanjima i
4. lijekove koji mogu izazvati potencijalno klinički značajne interakcije.

Uz svaki od kriterija nalazi se objašnjenje zašto je navedeni lijek potencijalno neprikladan.

3.3. Komorbiditeti

Uz osnovnu dijagnozu pojedinog pacijenta uzet je u obzir broj i težina pratećih bolesti. Komorbiditet je određen uz pomoć osnovnog Indeksa komorbiditeta prema Charlsonu (Charlson i sur., 1994) koji služi za procjenu relativnog rizika od smrtnosti unutar godinu dana. Broj bodova ovisi o težini bolesti, a može iznositi 1, 2, 3 ili 6 bodova (tablica 3.1.) dok je maksimalan zbroj 37. Ovisno o dijagnosticiranoj bolesti svakom pacijentu dodijeljen je određeni broj bodova čijim je zbrajanjem dobiven Charlsonov zbroj (npr. peptički ulkus [1] + infarkt miokarda [1] = Charlsonov zbroj [2]). Taj zbroj je razvrstan u četiri skupine rizika poznate kao Charlsonov indeks : 0 bodova (nema rizika), 1-2 boda (nizak rizik), 3-4 boda (umjeren rizik) i ≥ 5 bodova (visok rizik).

Prilagođeni Indeks komorbiditeta (tablica 3.2.) u obzir uzima i dob bolesnika pa se tako za svako desetljeće iznad 50. godine dodaje po jedan bod. Ukupna vrijednost

Charlsonovog indeksa dobije se zbrajanjem osnovnog i prilagođenog indeksa, a što je ta vrijednost veća, veći je i rizik od smrtnosti.

Tablica 3.1. Osnovni Indeks komorbiditeta prema Charlsonu

Bodovi	**Dijagnoza**
1 bod	infarkt miokarda, kongestivno srčano zatajenje, periferna vaskularna bolest, cerebrovaskularna bolest, demencija, kronična plućna bolest, bolest vezivnog tkiva, ulkus, blago oboljenje jetre (uključuje kronični hepatitis), dijabetes bez oštećenja organa
2 boda	hemiplegija, umjereno ili teško oboljenje bubrega, dijabetes s komplikacijama, tumor bez metastaza, leukemija, limfom
3 boda	umjereno ili teško oboljenje jetre
6 bodova	AIDS, metastazirani tumor

Tablica 3.2. Prilagođeni Indeks komorbiditeta prema Charlsonu

Dob	**Bodovi**
50-59	+1
60-69	+2
70-79	+3
80-89	+4
90-99	+5

3.4. Obrada podataka i statistička analiza

Metode standardne deskriptivne statistike koristile su se u opisu demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika. Razdioba podataka u odnosu na normalnu razdiobu analizirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kao mjere središnje tendencije i varijabilnosti korišteni su prosjek i standardna devijacija u slučajevima normalne razdiobe ili medijan i raspon u slučajevima kada je razdioba odstupala od normalne. Za testiranje razlika između skupina korišten je Mann-Whitney test. Povezanost dviju kontinuiranih varijabli utvrđena je korelacijom. Za testiranje razlika između triju skupina korištena je jednosmjerna (One-Way) ANOVA i Tukey-ev test u *post hoc* analizi.

Statistički značajnom smatrana je P vrijednost < 0.05. U obradi smo koristili računalni program SPSS (engl. Statistical Package for Social Sciences), verzija 17.0.

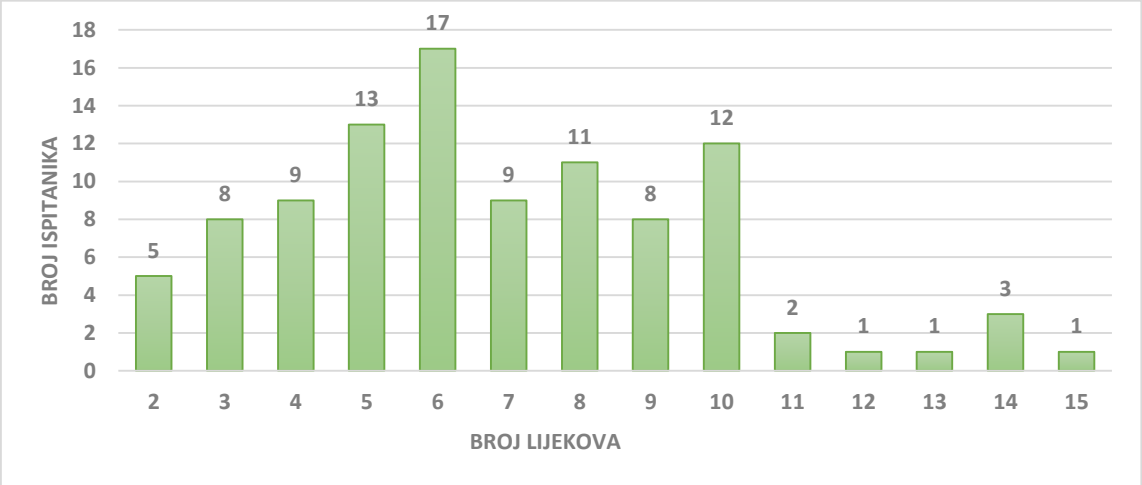
4. REZULTATI

4.1. Demografski i klinički podaci

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 100 bolesnika prosječne dobi 73,99 godina (raspon 65-92), koji su u prosjeku imali 3,82 dijagnoze (raspon 0-11).

Demografski i klinički podaci o ispitanicima prikazani su u tablici 4.1.

Ispitanici su u prosjeku trošili 6,84 ± 2,94 lijekova (raspon 2-15). Slika 4.1. prikazuje raspodjelu ispitanika prema broju lijekova koje su uzimali tijekom hospitalizacije. Kao što je vidljivo iz slike, najveći broj ispitanika koristio je 6 lijekova, dok je kod 87 ispitanika zabilježena politerapija, odnosno istovremeno korištenje četiri ili više lijekova.



Slika 4.1. Broj lijekova po ispitaniku tijekom hospitalizacije

Tablica 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

	Ženski	Muški	Ukupno
Broj pacijenata	40	60	100
Raspon godina			
65-69	15	15	30
70-74	11	16	27
75-79	6	17	23
80-84	6	6	12
85+	2	6	8
Odjel			
Gastroenterologija	16	27	43
Pulmologija	12	15	27
Reumatologija	0	1	1
Kardiologija	11	17	28
Nefrologija	1	0	1
Stupanj obrazovanja			
NSS	19	16	35
SSS	16	30	46
VŠS	1	2	3
VSS	4	12	16
Najčešći komorbiditeti			
Hipertenzija	30	39	69
Fibrilacija atrija	8	15	23
ŠBT2	8	12	20
Gastritis	4	8	12
Srčano popuštanje	6	9	15
Broj komorbiditeta			
0-3	21	33	54
4 do 7	17	22	39
8 do 11	2	5	7
Charlsonov indeks komorbiditeta			
Nema ga (0)	10	14	24
Nizak (1-2)	21	27	48
Umjeren (3-4)	8	14	22
Visok (≥5)	1	5	6
Alkohol			
Nikada	33	20	53
Prigodno	5	22	27
1-2 čaše dnevno	2	17	19
Zadnjih 1-3 mjeseca ne pije	0	1	1
Cigarete			
Prije DA <10 god	9	1	10
Prije DA >10 god	2	8	10
Nikada	2	12	14
Do 10 cigareta/dan	20	35	55
1 kutija/dan	6	1	7
Više od 1 kutije/dan	1	3	4
Droge			
Nikada	40	60	100
Prije DA	0	0	0
DA	0	0	0
PNL			
Beers	12	14	26
STOPP	16	24	40
Sveobuhvatni protokol	34	51	85

Tablica 4.2. prikazuje broj propisanih lijekova prema glavnim skupinama ATK klasifikacije lijekova izrađene od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (www.who.int). Tri najpropisivanije skupine obuhvaćaju lijekove koji djeluju na kardiovaskularni sustav (n=234), lijekove s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (n=126) i lijekove koji djeluju na krv i krvotvorne organe (n=122).

Tablica 4.2. Broj propisanih lijekova tijekom hospitalizacije prema glavnim anatomskim skupinama ATK klasifikacije

GLAVNA ANATOMSKA SKUPINA PREMA ATK KLASIFIKACIJI		***LIJEKOVI TIJEKOM HOSPITALIZACIJE (N=684) % (N)***
A	*Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari*	126 (18,42%)
B	*Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe*	122 (17,84%)
C	*Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav*	234 (34,21%)
G	*Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni*	27 (3,95%)
H	*Sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona*	20 (2,92%)
J	*Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija*	37 (5,41%)
L	*Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori*	3 (0,44%)
M	*Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav*	20 (2,92%)
N	*Lijekovi koji djeluju na živčani sustav*	48 (7,02%)
R	*Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav*	35 (5,12%)
V	*Različito*	12 (1,75%)

U tablici 4.3. prikazan je broj bolesnika koji su tijekom hospitalizacije uzimali najmanje jedan lijek iz glavnih anatomskih skupina ATK klasifikacije.

Tablica 4.3. Broj bolesnika koji su tijekom hospitalizacije uzimali lijekove iz glavnih anatomskih skupina ATK klasifikacija

GLAVNA ANATOMSKA SKUPINA PREMA ATK KLASIFIKACIJI		***BROJ BOLESNIKA TIJEKOM HOSPITALIZACIJE (N=100) % (N)***
A	*Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari*	73 (73%)
B	*Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe*	70 (70%)

C	*Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav*	79 (79%)
G	*Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni*	25 (25%)
H	*Sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona*	19 (19%)
J	*Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija*	28 (28%)
L	*Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori*	3 (3%)
M	*Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav*	21 (21%)
N	*Lijekovi koji djeluju na živčani sustav*	46 (46%)
R	*Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav*	18 (18%)
V	*Različito*	12 (12%)

Budući da je najpropisivanija skupina lijekova prema ATK klasifikaciji skupina C koja obuhvaća lijekove koji djeluju na kardiovaskularni sustav, u tablici 4.4. prikazana je potrošnja pojedinih terapijskih skupina unutar glavne anatomske skupine C. Najzastupljenija podskupina bila je C09 koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav iz koje su najpropisivaniji lijekovi bili ramipril (n=23) i kombinacije antagonista angiotenzina II (ARB) s diureticima i/ili blokatorima kalcijevih kanala (n=31). Druga podskupina po zastupljenosti bili su blokatori beta adrenergičkih receptora, a najviše je puta bio propisan selektivni beta blokator bisoprolol (n=26). Od ostalih lijekova najkorišteniji su bili furosemid (n=31), amlodipin (n=15) i atorvastatin (n=15).

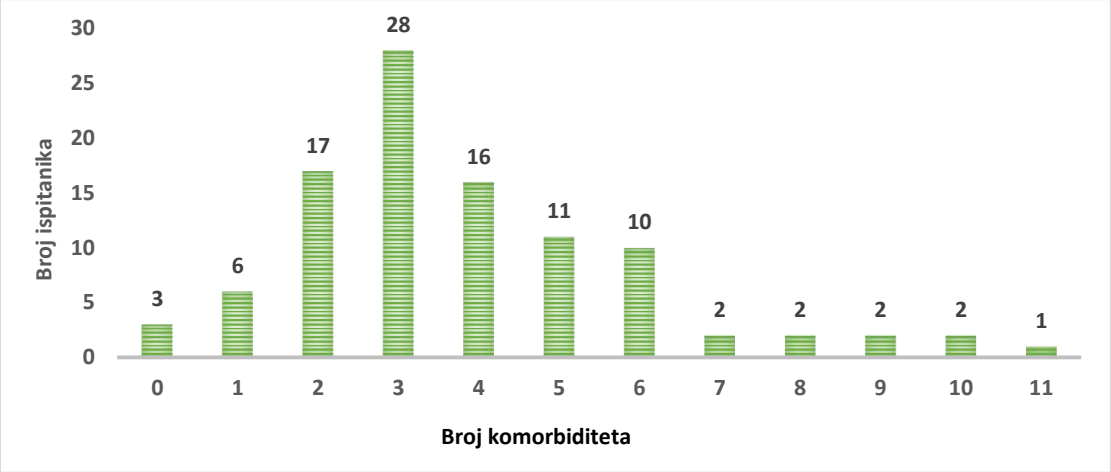
Tablica 4.4. Broj propisanih lijekova tijekom hospitalizacije s djelovanjem na srce i krvožilje (terapijska skupina unutar glavne anatomske skupine C)

TERAPIJSKA SKUPINA UNUTAR GLAVNE ANATOMSKE SKUPINE „C“		***LIJEKOVI TIJEKOM HOSPITALIZACIJE (N=234) % (N)***
C01	*Lijekovi koji djelovanju na srce*	24 (10,26%)
C02	*Antihipertenzivi*	10 (4,27%)
C03	*Diuretici*	41 (17,52%)
C04	*Periferni vazodilatatori*	1 (0,43%)
C07	*Blokatori beta adrenergičkih receptora*	46 (19,66%)
C08	*Blokatori kalcijevih kanala*	24 (10,26%)
C09	*Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav*	63 (26,92%)
C10	*Lijekovi koji modificiraju lipide (hipolipemici)*	25 10,68%)

Komorbiditeti

Komorbiditeti su određeni prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) koju izdaje SZO (www.who.int) i Charlsonovom indeksu komorbiditeta.

Na slici 4.2. vidljiva je raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta gdje je najveći broj ispitanika (n=28) imao 3 komorbiditeta.



Slika 4.2. Raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta

U tablici 4.5. prikazani su komorbiditeti u hospitaliziranih bolesnika razvrstani u skupine prema MKB-10.

Tablica 4.5. Komorbiditeti razvrstani u skupine bolesti prema MKB, verzija 10.

MKB-10	***SKUPINA BOLESTI***	***UKUPAN BROJ KOMORBIDITETA (N=382) %N***
A00-B99	*Određene infekcijske i parazitske bolesti*	1 (0,26%)
C00-D48	*Neoplazme*	18 (4,71%)
D50-D89	*Bolesti krvi i krvotvornih organa te određeni poremećaji imunološkog sustava*	7 (1,83%)
E00-E90	*Endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti*	47 (12,30%)
F00-F99	*Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja*	3 (0,78%)
G00-G99	*Bolesti živčanog sustava*	6 (1,57%)
H00-H59	*Bolesti oka i adneksa*	1 (0,26%)
H60-H95	*Bolesti uha i mastoidnih procesa*	4 (1,05%)
I00-I99	*Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava*	172 (45,03%)
J00-J99	*Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava*	17 (4,45%)
K00-K93	*Bolesti probavnog sustava*	70 (18,32%)
L00-L99	*Bolesti kože i potkožnog tkiva*	2 (0,52%)
M00-M99	*Bolesti mišićno-koštanog i vezivnog tkiva*	14 (3,66%)

N00-N99	*Bolesti genitalno-urinarnog sustava*	13 (3,40%)
R00-R99	*Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje*	6 (1,57%)
S00-T98	*Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom*	1 (0,26%)

Najveći broj komorbiditeta pripada skupini bolesti cirkulacijskog sustava, a najčešće su to bile arterijska hipertenzija (n=69), fibrilacija atrija (n=23), srčano popuštanje (n=15) i hemoroidi (n=8). Komorbiditet iz skupine probavnog sustava imalo je 70 bolesnika, a najčešće se radilo o gastritisu (n=12) i divertikulozi kolona (n=8). Iz skupine endokrinih, nutricijskih i metaboličkih bolesti zabilježena su 47 komorbiditeta, najčešće ŠBT2.

4.2. Komorbiditeti prema Charlsonu

Za razliku od MKB-10 koja svaku bolest svrstava u određenu skupinu, Charlsonov indeks komorbiditeta dodjeljuje bodove samo onim bolestima koje autor smatra teškima. U tablici 4.6. prikazana je prevalencija komorbiditeta prema Charlsonu. Najveći broj ispitanika kao komorbiditet je imao tumor bez metastaza (n=27), ŠBT2 bez oštećenja organa (n=21) i kroničnu plućnu bolest (n=11). Sva četiri stupnja Charlsonovog indeksa rizika smrtnosti bila su zastupljena; 24% ispitanika nije imalo rizik, 48% ispitanika imalo je nizak rizik, 22% umjeren rizik, a 6% ispitanika visok rizik smrtnosti.

Tablica 4.6. Prevalencija komorbiditeta prema Charlsonu

BOLEST	**N (%)**
Infarkt miokarda	10 (10%)
Kongestivno srčano zatajenje	16 (16%)
Periferna vaskularna bolest	14 (14%)
Cerebrovaskularna bolest	6 (6%)
Demencija	0 (0%)
Kronična plućna bolest	11 (11%)
Bolest vezivnog tkiva	0 (0%)
Ulkus	5 (5%)
Blago oboljenje jetre (uključuje kronični hepatitis)	1 (1%)
Dijabetes bez oštećenja organa	21 (21%)
Hemiplegija	0 (0%)
Umjereno ili teško oboljenje bubrega	4 (4%)
Dijabetes s komplikacijama	1 (1%)
Tumor bez metastaza	27 (27%)

Leukemija	0 (0%)
Limfom	0 (0%)
Umjereno ili teško oboljenje jetre	7 (7%)
Metastazirani tumor	1 (1%)
AIDS	0 (0%)

Skupina bolesnika povećanog rizika od smrtnosti (Charlsonov indeks rizika ≥ 5) trošila je veći broj lijekova (7,50 ± 2,07) u odnosu na ispitanike s Charlsonovim indeksom rizika < 5 (6,80 ± 3,05), iako ta razlika nije bila statistički značajna (P=0,435). Međutim, u bolesnika s Charlsonovim indeksom rizika ≥ 5 korišten je manji broj PNL-a (0,83 ± 2,04 vs. 1,55 ± 1,59), što također nije bilo statistički značajno (Z=-1,669, P=0,095).

4.3. Potencijalno neprikladni lijekovi

Ukupan broj potencijalno neprikladnih lijekova određen pomoću Beersovih kriterija iznosio je 17,22%, pomoću STOPP kriterija 26,49%, a pomoću sveobuhvatnog protokola 56,29%.

Uzevši u obzir sva tri protokola, 63% bolesnika imalo je propisan potencijalno neprikladan lijek; od toga 19% jedan, 20% dva, 13% tri , a 11% četiri i više PNL-a. Korelacijom je utvrđeno da su bolesnici koji su imali propisan veći broj lijekova koristili i veći broj PNL-a (R=0,431, P <0,001). Također, što su bolesnici imali veći broj komorbiditeta, imali su i veći broj propisanih lijekova (R=0,345, P <0,001) kao i veći broj PNL-a (R=0,084, P=0,405).

Od 100 ispitanika, 22% je dobivalo barem jedan PNL prema Beersovim kriterijima, 34% prema STOPP kriterijima i 49% prema sveobuhvatnom protokolu (tablica 4.7.). U tablici 4.8. prikazan je postotak bolesnika koji su uzimali PNL, u ovom slučaju uključujući i interakcije.

Tablica 4.7. Postotak bolesnika koji su uzimali PNL tijekom hospitalizacije

BROJ PNL TIJEKOM HOSPITALIZACIJE (N=107)	***BEERSOVI KRITERIJI***	***STOPP KRITERIJI***	***SVEOBUHVATNI PROTOKOL (PNL)***
Jedan	18 (16,82%)	28 (26,17%)	21 (19,63%)
Dva	4 (3,74%)	6 (5,61%)	8 (7,48%)
Četiri	0	0	1 (0,93%)
Ukupno bolesnika	22 (22%)	34 (34%)	30 (30%)

Tablica 4.8. Postotak bolesnika koji su uzimali PNL (uključujući i interakcije) tijekom hospitalizacije

BROJ PNL TIJEKOM HOSPITALIZACIJE (uključujući interakcije) (N=151)	***BEERSOVI KRITERIJI***	***STOPP KRITERIJI***	***SVEOBUHVATNI PROTOKOL (PNL+interakcije)***
Jedan	18 (11,92%)	28 (18,54%)	26 (15,23%)
Dva	4 (2,65%)	6 (3,97%)	15 (5,30%)
Tri	0	0	5 (5,96%)
Četiri	0	0	2 (1,99%)
Šest	0	0	1 (0,66%)
Ukupno bolesnika	22 (22%)	34 (34%)	49 (49%)

Koristeći jednosmjernu ANOVU otkriveno je da postoji statistički značajna razlika između Beersovih kriterija, STOPP kriterija i sveobuhvatnog protokola u otkrivanju PNL-a ($F(2,297) = 14,856$ $P < 0,001$). Tukey *post hoc* test pokazao je da je broj PNL-a određen sveobuhvatnim protokolom bio statistički veći u odnosu na STOPP kriterije ($P < 0,001$) i u odnosu na Beersove kriterije ($P < 0,001$), dok između Beersovih i STOPP kriterija nije zabilježena statistički značajna razlika ($P=0,432$).

4.3.1. Beersovi kriteriji

Beersovi kriteriji otkrili su ukupno 26 PNL-a (tablica 4.9.) propisanih 22 ispitanika.

Prva skupina u koju spadaju lijekovi neovisni o dijagnozi pacijenta uključila je 22 lijeka, od kojih je jedan stimulirajući laksativ bisakodil čije dugotrajno korištenje može pogoršati disfunkciju crijeva. Četiri ispitanika uzimala su antiaritmik amiodaron, čije je korištenje povezano s produljenjem QT intervala i nastankom po život opasnih „torsades de pointes“. Najpropisivaniji lijek iz ove skupine bio je dugodjelujući benzodiazepin diazepam (n=17), koji može uzrokovati dugotrajnu sedaciju te povećati incidenciju padova i prijeloma.

U drugoj skupini obuhvaćeni su lijekovi ovisni o dijagnozi pacijenta. Tako je u bolesnika s dijagnozom inkontinencije, depresije, sinkope i kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) bio propisan diazepam odnosno alprazolam.

Tablica 4.9. Potencijalno neprikladni lijekovi tijekom hospitalizacije određeni prema Beersovim kriterijima

VRSTA NEPRIKLADNIH LIJEKOVA	***BROJ LIJEKOVA (N=26)***	***MOGUĆE DJELOVANJE NEPRIKLADNOG LIJEKA***

Neovisno o dijagnozi		
Bisakodil	1	Dugotrajno- može pogoršati disfunkciju crijeva.
Amiodaron	4	Povezan s produljenjem QT intervala, nastankom „torsades de pointes“ i nedostatkom učinkovitosti u starijih.
Diazepam	17	Ima dugo $t_{1/2}$ kod starijih (nekoliko dana), izaziva dugotrajnu sedaciju i povećava incidenciju padova i prijeloma.
Ovisno o dijagnozi		
Sinkopa – alprazolam	1	Može izazvati ataksiju, poremećaje psihomotornih funkcija, sinkope i nove padove.
Inkontinencija – diazepam	1	Može izazvati poliuriju i pogoršati inkontinenciju.
Depresija – diazepam	1	Može uzrokovati ili pogoršati depresiju.
KOPB – diazepam	1	Neželjena djelovanja sa simptomima SŽS, može uzrokovati ili pogoršati depresiju disanja.
Ukupno	**26**	

KOPB- kronična opstruktivna plućna bolest; SŽS-središnji živčani sustav

4.3.2. STOPP kriteriji

STOPP kriteriji otkriveno je 40 potencijalno neprikladnih lijekova koji su bili propisani 34 ispitanika (tablica 4.10.).

Tri bolesnika koja su imala određenu bolest kardiovaskularnog sustava uzimala su diuretik Henleove petlje furosemid. Kod središnjeg živčanog sustava najpropisivaniji je bio diazepam, propisan 17 puta, dok je jedan bolesnik dobivao antipsihotik I. generacije haloperidol. Pantoprazol je koristilo dvoje ispitanika koji su imali bolest GI sustava. Kod respiratornog sustava najkorišteniji je bio kortikosteroid metil-prednizolon sukcinat (n=7). Ibuprofen, ketoprofen i metil prednizolon označeni su kao neprikladni lijekovi kod bolesti koštano-mišićnog sustava. Atropin je otkriven kao neprikladni lijek kod urogenitalnog sustava, dok su 2 bolesnika koristila bisoprolol, a jedan nebivolol bez obzira na šećernu bolest, odnosno bolest endokrinog sustava. Lijekovi s neželjenim djelovanjem na osobe sklone padovima, alprazolam i diazepam, propisani su svaki po jednom ispitaniku. Dupliciranje skupine lijekova zamijećeno je u jednom slučaju, kada je bolesniku dva puta bio propisan furosemid, jedan za peroralnu primjenu, a drugi kao intravenska ampula.

Tablica 4.10. Potencijalno neprikladni lijekovi tijekom hospitalizacije određeni prema STOPP kriterijima

VRSTA NEPRIKLADNIH LIJEKOVA	***BROJ LIJEKOVA (N=40)***	***MOGUĆE DJELOVANJE NEPRIKLADNOG LIJEKA***
Kardiovaskularni sustav		
Furosemid	3	Kao prva linija u monoterapiji hipertenzije (postoje sigurnije i učinkovitije alternative).
Središnji živčani sustav		
Diazepam	17	Izbjegavati zbog visokog rizika nastanka produljene sedacije, konfuzije, poremećaja ravnoteže i padova.
Haloperidol	1	Pri korištenju > 1 mjesec zbog visokog rizika pojave konfuzije, hipotenzije, ekstrapiramidnih neželjenih djelovanja i padova.
Gastrointestinalni sustav		
Pantoprazol	2	U ulkusnoj bolesti u punoj terapeutskoj dozi > 8 tjedana.
Respiratorni sustav		
Metil prednizolon sukcinat	7	Kao terapija održavanja u umjerenom do teškom KOPB umjesto inhalacijskih kortikosteroida zbog nepotrebnog izlaganja dugotrajnim neželjenim djelovanjima sustavnih kortikosteroida.
Koštano- mišićni sustav		
Ibuprofen	1	Uz umjerenu ili tešku hipertenziju zbog rizika od pogoršanja hipertenzije.
Ketoprofen	1	
Metil prednizolon	1	Kao dugotrajna monoterapija za reumatoidni artritis ili osteoartritis zbog rizika od težih sustavnih neželjenih djelovanja kortikosterida.
Urogenitalni sustav		
Atropin	1	Uz kronični glaukom zbog rizika od akutnog pogoršanja glaukoma.
Endokrini sustav		
Bisoprolol	2	Uz šećernu bolest i česte epizode hipoglikemije (npr. ≥ 1 epizoda mjesečno) zbog rizika maskiranja simptoma hipoglikemije.
Nebivolol	1	
Lijekovi s neželjenim djelovanjem na osobe sklone padovima		
Alprazolam	1	Mogu uzrokovati sedaciju i poremećaj osjetila te ravnoteže.
Diazepam	1	
Dupliciranje skupine lijekova		
Furosemid	1	Istovremeno korištenje bilo koja dva lijeka iste skupine jer prethodno treba učiniti optimizacija monoterapije s jednim lijekom, zatim uzimati u obzir drugi lijek.
Ukupno	**40**	

KOPB-kronična optruktivna plućna bolest

4.3.3. Sveobuhvatni protokol

Sveobuhvatnim protokolom otkriven je ukupno 41 potencijalno neprikladan lijek propisan 30 ispitanika.

Tablica 4.11. prikazuje sve neprikladne lijekove tijekom hospitalizacije određene prema sveobuhvatnom protokolu. Kod prve skupine u koju spadaju lijekovi s nepovoljnim omjerom korist/rizik zabilježeno je 30 lijekova. Najveći broj ispitanika (n=17) imao je propisan dugodjelujući benzodiazepin diazepam. Četiri ispitanika uzimala su amiodaron, a isto toliko dobivalo je antihipertenziv središnjeg djelovanja moksonidin. Po dva ispitanika uzimala su bisakodil i blokator alfa adrenergičnih receptora, doksazosin. Jedan bolesnik imao je propisan uroantiseptik nitrofurantoin. Iz druge skupine koja obuhvaća lijekove upitne učinkovitosti jednom je bolesniku bio propisan betahistin. Kod treće skupine u koju spadaju lijekovi koje treba izbjegavati u određenim bolestima/stanjima devet je ispitanika imalo propisan potencijalno neprikladan lijek. Tri bolesnika su koristila diazepam bez obzira na dijagnosticiranu sinkopum. Jednom bolesniku s glaukomom bio je propisan atropin, dok je drugi uzimao trospij bez obzira na urinarnu inkontinenciju. Po jedan bolesnik je imao propisan diazepam iako mu je kao dijagnoza postavljena depresija, odnosno kronična opstruktivna plućna bolest. Jedan bolesnik je dugotrajno koristio nesteroidni antireumatik ibuprofen, a imao je hipertenziju i srčano popuštanje. Kod još jednog bolesnika s hipertenzijom zabilježeno je dugotrajno korištenje ketoprofena.

Tablica 4.11. Potencijalno neprikladni lijekovi tijekom hospitalizacije određeni prema sveobuhvatnom protokolu

VRSTA NEPRIKLADNIH LIJEKOVA	***BROJ LIJEKOVA (N=41)***	***MOGUĆE DJELOVANJE NEPRIKLADNOG LIJEKA***
Lijekovi s nepovoljnim omjerom korist/rizik		
Bisakodil	2	Pogoršava sindrom iritabilnog crijeva.
Diazepam	17	Produžena sedacija i pospanost, povećan rizik padova.
Amiodaron	4	Produljenje QT intervala, rizik "torsade de ointes", smanjena učinkovitost u starijih.
Nitrofurantoin	1	Može uzrokovati insuficijenciju bubrega, pneumopatiju, periferna neuropatiju i alergijske reakcije.
Doksazosin	2	Hipotenzija, suhoća usta, urinarna inkontinencija.

Moksonidin	4	Glavobolja, vertigo, astenija.
Lijekovi upitne učinkovitosti		
Betahistin	1	Nema dokazane učinkovitosti, postoji rizik posturalne hipotenzije, padova, glavobolje, i želučanih problema.
Lijekovi koje treba izbjegavati u određenim bolestima/ stanjima		
Sinkopa - benzodiazepini	3	Mogu uzrokovati ataksiju, sinkopu, dodatne padove i poremetiti psihomotorne funkcije.
Glaukom - atropin	1	Povećan rizik akutnog glaukoma.
Urinarna inkontinencija - antikolinergici	1	Mogu inducirati ili pogoršati inkontinenciju.
Depresija - benzodiazepini	1	Može izazvati ili pogoršati depresiju.
Hipertenzija - dugotrajno propisivanja NSAR	2	Mogu povisiti arterijski tlak zbog retencije soli i tekućine.
Srčano popuštanje - dugotrajno propisivanja NSAR	1	Potencijal uzrokovanja retencije tekućine i egzacerbacije srčanog zatajenja.
KOPB - dugodjelujući benzodiazepini	1	Mogu pogoršati ili uzrokovati respiratornu depresiju.
Ukupno	41	

NSAR-nesteroidni antireumatik; KOPB-kronična optruktivna plućna bolest

4.3.3.1. Interakcije lijekova

Ukupno 31 bolesnik tijekom hospitalizacije je uzimao lijekove koji potencijalno mogu stupiti u klinički značajne interakcije, a ukupan broj mogućih interakcija bio je 44. Prema sveobuhvatnom protokolu 18 bolesnika dobivalo je neprikladan lijek, 19 je imalo potencijalnu interakciju dok je 12 bolesnika imalo i neprikladan lijek i potencijalnu interakciju. U tablici 4.12. prikazan je broj potencijalnih interakcija među lijekovima, odnosno koliko je ispitanika imalo jednu, dvije ili tri potencijalne interakcije, dok je u tablici 4.13. prikazan popis svih interakcija u hospitaliziranih bolesnika.

Tablica 4.22. Broj potencijalnih interakcija među lijekovima i postotak bolesnika tijekom hospitalizacije

Broj potencijalnih interakcija	***Tijekom hospitalizacija (N=100)***
Jedna	22 (22%)
Dvije	5 (5%)
Tri	4 (4%)
Ukupno bolesnika	31 (31%)

Od ukupno 30 farmakodinamičkih interakcija, najveći broj (n=11), zabilježen je pri kombinaciji ACEI i nadomjestka kalija (kalij citrat). Deset je bolesnika primalo dva lijeka s

antiagregacijskim djelovanjem (acetilsalicilnu kiselinu i klopidogrel). Po četiri bolesnika su uzimala kombinaciju antihipertenziva i nesteroidnog antireumatika te dva lijeka koja djeluju na središnji živčani sustav (3 kombinaciju diazepama i tramadola, a 1 fluvoksamin i diazepam). Jedan je bolesnik uzimao kombinaciju ACEI i kalij štedećeg diuretika spironolaktona. Kombinaciju atorvastatina i amiodarona uzimalo je troje ispitanika, dok je istovremeno korištenje inhibitora protonske pumpe i klopidogrela zabilježeno u šest bolesnika. Među ispitanicima su zabilježene tri potencijalne interakcije s varfarinom. Po jedan ispitanik uzimao je varfarin u kombinaciji s amiodaron, ciprofloksacinom ili levotiroksinom.

Po stupnju kliničke značajnosti interakcije amiodarona s varfarinom i atorvastatinom nose oznaku D, što znači da je nužna intervencija u propisanu terapiju. Sve ostale interakcije imaju C stupanj kliničke značajnosti koji upozorava na pojačan nadzor bolesnika i intervenciju prema potrebi (online.lexi.com).

Tablica 4.13. Interakcije kod hospitaliziranih bolesnika određene prema sveobuhvatnom protokolu

Vrsta interakcije	***Broj interakcija***	***Mogući ishod interakcije***	***Stupanj kliničke značajnosti***
Klinički značajne farmakokinetičke interakcije lijek-lijek			
Varfarin - amiodaron	1	Povećanje koncentracije varfarina.	D
Varfarin – ciprofloksacin	1	Povećanje koncentracije varfarina.	C
Malone-ove interakcije lijek- lijek koje imaju najveći klinički značaj (farmakokinetički i farmakodinamički)			
Varfarin - levotiroksin	1	Povećanje koncentracije varfarina.	C
Ostale klinički značajne interakcije lijek- lijek (farmakokinetičke i farmakodinamičke)			
Atorvastatin – amiodaron	3	Povećanje koncentracije atorvastatina.	D
Klopidogrel - IPP	6	Smanjen učinak klopidogrela.	C
Klinički značajne farmakodinamičke interakcije lijek- lijek			
ACEI - nadomjestak kalija	11	Hiperkalijemija.	C
ACEI - kalij štedeći diuretik	3	Hiperkalijemija.	C
Antihipertenzivi - NSAR	4	Smanjen učinak antihipertenziva.	C
Diazepam – tramadol/flvoksamin	4	Depresija središnjeg živčanog sustava.	C
Antiagregacijski lijek - antiagregacijski lijek	10	Povećan rizik krvarenja.	C
Ukupno	44		

IPP-inhibitor protonske pumpe;ACEI-inhibitor angioenzin-konvertaze;NSAR-nesteroidni antireumatik

5. RASPRAVA

5.1. Demografski i klinički podaci

Od ukupno 100 bolesnika obuhvaćenih istraživanjem 60% su bile osobe muškog spola, dok je osoba ženskog spola bilo 40%. Takvi podaci nisu u skladu s podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2011. godine gdje je udio žena starijih od 65 godina iznosio 60,96%, a udio muškaraca 39,04% (www.hzjz.hr).

Najveći broj ispitanika (75%) dobivao je lijek s djelovanjem na kardiovaskularni sustav, a od ukupnog broja svih propisanih lijekova ovi su lijekovi činili 34,21%. Prema Izvješću o ukupnoj potrošnji lijekova u 2013. godini prema definiranoj dnevnoj dozi (DDD)/1000/dan po glavnim skupinama ATK klasifikacije, prvo mjesto uvjerljivo drži skupina C s 354,65 DDD/1000/dan (www.halmed.hr). Gledajući potrošnju lijekova po terapijskim skupinama ATK klasifikacije, na prvom mjestu su pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav. Ova skupina bila je najpropisivanija i u provedenom istraživanju dok je najčešće korišteni lijek bio ramipril, koji se među prvih 30 lijekova u bolničkoj potrošnji 2013. godine, izraženo u DDD/1000/dan, nalazio na 12. mjestu (www.halmed.hr).

Komorbiditeti

Najviše ispitanih bolesnika imalo je komorbiditet iz skupine bolesti cirkulacijskog sustava; najčešće je to bila arterijska hipertenzija s ukupno 40,12% svih bolesti ove skupine.

Navedeno je u skladu s podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2014. godinu o bolničkom pobolu osoba starije životne dobi po dobnim skupinama te skupinama bolesti (MKB-10) gdje najveću stopu na 1000 stanovnika bilježe bolesti cirkulacijskog sustava (ukupno 67,75/100), neoplazme (44,88/1000), bolesti oka i adneksa (26,72/1000) i bolesti probavnog sustava (23,35/1000) (www.hzjz.hr).

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

Druga najzastupljenija skupina MKB-10 bila je skupina K koja obuhvaća bolesti probavnog sustava, dok su treću skupinu činile endokrine, nutricijske i metaboličke bolesti s 13,30% svih komorbiditeta od kojih je najčešća dijagnoza bila ŠBT2. Rezultat naše studije u

skladu je s podacima o prevalenciji ŠBT2 u Hrvatskoj koja u osoba starije životne dobi iznosi između 15 i 20 % (Metelko i Poljičanin, 2009).

Dok su neoplazme te bolesti oka i adneksa na visokom mjestu bolničkog pobola starijih bolesnika, u ovom istraživanju neoplazme su zabilježene 18 puta (4,71%), dok je samo jedan bolesnik imao bolest oka i adneksa (0,26%).

5.2. Komorbiditeti prema Charlsonu

Bolesnici s Charlsonovim indeksom komorbiditeta ≥ 5 koristili su veći broj lijekova u odnosu na bolesnike čiji je indeks < 5, što se moglo i očekivati jer što je veći Charlsonov indeks, bolesnik ima više komorbiditeta za čije je liječenje potreban veći broj lijekova. Za razliku od toga, broj PNL-a koje su ovi bolesnici dobivali bio je manji u odnosu na bolesnike čiji je indeks < 5, što je neočekivano jer se smatra da što bolesnik koristi veći broj lijekova, veći je rizik propisivanja PNL-a. Naime, to bi se moglo objasniti činjenicom da se prilikom propisivanja lijekova pridaje veća pažnja bolesnicima s većim brojem komorbiditeta te se tako smanjuje mogućnost propisivačkih pogrešaka.

5.3. Potencijalno neprikladni lijekovi

Provedeno istraživanje je prvo istraživanje koje je određivalo učestalost PNL-a u hospitaliziranih bolesnika starije životne dobi uzevši u obzir sva tri kriterija. Prema Beersovim kriterijima, STOPP kriterijima i sveobuhvatnom protokolu, 63% hospitaliziranih bolesnika uzimalo je barem jedan potencijalno neprikladan lijek. U odnosu na Beersove kiterije i STOPP kriterije, sveobuhvatni protokol pokazao se boljim alatom u otkrivanju potencijalno neprikladnih lijekova.

Danisha i suradnici određivali su PNL u 200 hospitaliziranih indijskih bolesnika starijih od 60 godina od kojih je 106 (53%) imalo propisan barem jedan neprikladan lijek prema Beersovim kriterijima (Danisha i sur., 2015). Najčešće propisivani neprikladni lijekovi bili su benzodiazepini, inzulin i prazosin. Nadalje, Najjar i suradnici u svom prospektivnom istraživanju provedenom u Maleziji (Penang Hospital) također su pratili prevalenciju PNL-a uz pomoć Beersovih kriterija (Najjar i sur., 2013). Od ukupno 400 uključenih hospitaliziranih bolesnika starijih od 65 godina PNL su otkriveni u 211 (52,8%) ispitanika, a najpropisivaniji lijekovi neovisni o dijagnozi bili su fero-sulfat u visokim dozama, kratkodjelujući nifedipin,

tiklopidin, digoksin i difenhidramin. Kod lijekova ovisnih o dijagnozi zabilježeno je propisivanje acetilsalicilne kiseline i/ili NSAR u ispitanika koji su zbog poremećaja zgrušavanja krvi uzimali klopidogrel, tiklopidin i dipiridamol te propisivanje blokatora kalcijevih kanala i/ili antikolinergika u bolesnika s kroničnom konstipacijom (Najjar i sur., 2013). Za razliku od navedenih istraživanja, u našem istraživanju Beersovi kriteriji otkrili su neprikladne lijekove kod 22% hospitaliziranih bolesnika. Niži postotak PNL-a otkriven u ovom istraživanju u usporedbi s indijskim i malezijskim istraživanjem vjerojatno je posljedica razlika u dostupnosti lijekova na spomenutim tržištima u odnosu na hrvatsko. Uz to, malezijsko istraživanje je obuhvatilo četiri puta veći broj ispitanika, dok je u indijskom istraživanju broj propisanih lijekova bio veći (1690) što bi za posljedicu moglo imati veću učestalost propisivanja neprikadnih lijekova.

Slično kao u našem istraživanju, u istraživanju provedenom u KBC Rijeka (Radošević i sur., 2008) u koje je bilo uključeno 225 hospitaliziranih bolesnika starijih od 65 godina, PNL su pomoću Beersovih kriterija otkriveni u 25% slučajeva. U našem istraživanju ne samo da je dobiven gotovo isti postotak PNL-a, već su i dva najčešće propisivana neprikladna lijeka (diazepam i amiodaron) ista, što je posljedica iste propisivačke prakse i dostupnosti lijekova na tržištu.

Tosato i suradnici u sklopu velike talijanske studije koja je pratila kvalitetu propisivanja lijekova u hospitaliziranih bolesnika starije životne dobi proveli su istraživanje o prevalenciji PNL-a koristeći Beersove i STOPP kriterije (Tosato i sur., 2014). Prospektivno istraživanje uključilo je 871 bolesnika iz sedam talijanskih bolnica. Prema Beersovim kriterijima 509 (58,4%) bolesnika uzimalo je neprikladne lijekove tijekom hospitalizacije, a najkorišteniji su bili lijekovi povezani s padovima, benzodiazepini i neprikladni lijekovi kod demencije i kognitivnih poremećaja. STOPP kriteriji otkrili su neprikladne lijekove u 438 (50,4%) bolesnika, najčešće aspirin u bolesnika koji u anamnezi nisu imali kardiovaskularne događaje, neuroleptike u bolesnika sklonim padovima i korištenje opijata kod kronične konstipacije bez pratećeg korištenja laksativa. Ukupno 294 bolesnika (33,8%) imala su potencijalno neprikladan lijek određen po oba kriterija, prema Beersovim 215 (24,7%), a prema STOPP kriterijima njih samo 144 (16,5%). Prevalencija PNL-a određena prema STOPP kriterijima bila je niža u odnosu na Beersove kriterije jer autori nisu primijenili 8 STOPP kriterija (uključeni su samo lijekovi koji su se koristili 7 dana prije prijema u bolnicu), uključujući i one s najvećom prevalencijom u bivšim studijama (npr. inhibitori protonske pumpe u punoj terapijskoj dozi dulje od 8 tjedana), tako da je učestalost PNL-a po STOPP kriterijima podcijenjena. Kombinacijom oba kriterija zapaženo je da Beersovi kriteriji

otkrivaju više lijekova što se objašnjava činjenicom da se od ukupno 99 Beersovih kriterija samo 25 poklapa sa STOPP kriterijima, dok 36 od 65 STOPP kriterija nisu uključeni u Beersov protokol. Za razliku od našeg istraživanja, talijansko istraživanje otkrilo je veći broj PNL-a pomoću Beersovih kriterija (58,4%), ali sami autori to objašnjavaju činjenicom da nisu primjenili sve STOPP kriterije.

Gallagher i O'Mahony proveli su studiju u Ujedinjenom Kraljevstvu u koju je bilo uključeno 715 akutno hospitaliziranih bolesnika starijih od 65 godina (Gallagher i O'Mahony, 2008). Prema STOPP kriterijima otkriveno je 336 PNL-a koje je koristilo 247 bolesnika (35%) dok su Beersovi kriteriji otkrili 226 PNL-a propisanih 177 bolesnika (25%). Autori smatraju da Beersovi kriteriji nisu prikladni za upotrebu izvan SAD-a jer se lijekovi iz tog protokola ne nalaze na tržištu Zapadne Europe, a i Beersov protokol uključuje lijekove čija je neprikladnost diskutabilna (npr. amiodaron i doksazosin). Sukladno navedenom, u našem istraživanju Beersovi kriteriji otkrili su neprikladne lijekove kod 22%, a STOPP kriteriji kod 34% hospitaliziranih bolesnika.

Nadalje, Hamilton i suradnici pratili su učestalost propisivanja PNL-a u 600 akutno hospitaliziranih bolesnika starijih od 65 godina, a PNL su određivani prema STOPP i Beersovim kriterijima (Hamilton i sur., 2011). Od ukupno 4523 propisana lijeka, 610 je otkriveno kao potencijalno neprikladno prema STOPP kriterijima, a uzimalo ih je 337 ispitanika (56,2%). Otkriveni PNL bili su IPP u punoj terapijskoj dozi dulje od 8 tjedana u liječenju peptičkog ulkusa, aspirin u bolesnika koji u anamnezi nemaju koronarne, cerebralne ili periferne vaskularne događaje, benzodiazepini u osoba sklonih padovima, dupliciranje terapije i dugotrajno korištenje (dulje od 1 mjesec) dugodjelujućih benzodiazepina. Beersovi kriteriji otkrili su 235 neprikladnih lijekova u 173 bolesnika (28,8%). Najpropisivaniji lijekovi bili su kratko- do srednjedjelujući benzodiazepini i triciklički antidepresivi kod ispitanika koji su u anamnezi imali sinkopu ili padove, dugotrajno korištenje benzodiazepina ili simpatolitika kod depresivnih bolesnika, dugodjelujući benzodiazepini i doksazosin. Autori preporučuju korištenje STOPP kriterija jer su osjetljiviji od Beersovih i značajno doprinose smanjenju nuspojava u starijih bolesnika, ali naglašavaju da su kriteriji dizajnirani samo kao pomoć u svakodnevnoj procjeni farmakoterapije te da nikako ne mogu zamijeniti kliničku prosudbu. U skladu s navedenim, i u našem su istraživanju STOPP kriteriji otkrili veći broj PNL-a u odnosu na Beersove kriterije. Zaključujemo da su oni bolji alat u otkrivanju PNL-a iz nekoliko razloga; uključuju lijekove koji se trenutno široko primjenjuju na europskom tržištu, organizirani su prema organskim sustavima što omogućuje brzu detekciju neprikladnog lijeka te uključuju interakcije lijekova i problem dupliciranje terapije. Najpropisivaniji lijek u našem

istraživanju prema sva tri kriterija bio je diazepam, što je u skladu s objavljenim istraživanjima u kojima su dugodjelujući benzodiazepini na samom vrhu PNL-a (Ubeda i sur., 2012., Gallagher i sur., 2011., Wahab i sur., 2012).

Mimica Matanović i Vlahović-Palčevski su u istraživanju koje je uključilo 454 akutno hospitaliziranih bolesnika starijih od 65 godina usporedile vlastiti protokol s Beersovim kriterijima (Matanović Mimica i Vlahović-Palčevski, 2014). Sveobuhvatnim protokolom otkriveno je 44,1%, a Beersovim kriterijima 57,9% PNL-a. Tri najkorištenija PNL-a prema sveobuhvatnom protokolu bila su amiodaron, diazepam i moksonidin, a prema Beersovim kriterijima neselektivni NSAR, srednje- i kratkodjelujući benzodiazepini te amiodaron. Autorice smatraju da je uz pomoć Beersovih kriterija otkriveno više lijekova zbog činjenice da ti kriteriji obuhvaćaju cijele skupine lijekova (primjerice sve benzodiazepine ili sve neselektivne NSAR).

U našem je istraživanju prema sveobuhvatnom protokolu 49% ispitanika dobivalo potencijalno neprikladan lijek. Uz to, protokol je otkrio i najveći broj neprikladnih lijekova, čak 56,29% što mu daje značajnu prednost u odnosu na Beersove (17,22%) i STOPP (26,49%) kriterije. Jedan od razloga zbog kojeg se ovaj protokol pokazao najboljim sigurno leži u tome što je to originalni hrvatski protokol pa je stoga je najbolje prilagođen hrvatskom tržištu lijekova. Uz to, protokol otkriva i velik broj interakcija kao posebnu skupinu neprikladnih lijekova. Kad se usporede rezultati sveobuhvatnog protokola i STOPP kriterija bez skupine koja uključuje interakcije, hrvatski protokol otkrio je samo 1 lijek više u odnosu na STOPP kriterije. To govori kako i STOPP kriteriji uključuju većinu lijekova dostupnih na hrvatskom tržištu, ali i da je otkrivanje interakcija vrlo bitno u kliničkoj praksi. Ukoliko se interakcije lijekova ne prepoznaju na vrijeme mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava. Nedostatak sveobuhvatnog protokola je mali broj istraživanja u kojima je korišten. Naime, kako je hrvatski protokol tek nedavno razvijen, njegova se klinička značajnost još treba potvrditi u budućim istraživanjima.

5.3.1. Interakcije lijekova

U našem istraživanju sveobuhvatnim protokolom hrvatskih autorica otkrili smo da je tijekom hospitalizacije 31% bolesnika uzimalo kombinacije lijekova koje mogu rezultirati klinički značajnim interakcijama**,** što je u skladu ne samo s podacima iz literature koji govore da je pojavnost klinički značajnih interakcija lijekova u bolesnika starije životne dobi 30% i veća (Hohl i sur., 2001), već i s istraživanjem provedenim u KBC Osijek (31,5%) (Matanović

Mimica, 2011). Najčešće zabilježene interakcije bile su kombinacija ACEI i nadomjeska kalija/diuretika koji štedi kalij (31,82%) koja uzrokuje hiperkalijemiju, kombinacija dva antiagregacijska lijeka; acetilsalicilne kiseline i klopidogrela (22,72%) koja povećava rizik od nastanka krvarenja te kombinacija klopidogrela i IPP (13,64%) koji putem inhibicije CYP2C19 inhibiraju biotransformaciju klopidogrela i tako mu smanjuju učinak, što je u skladu s već spomenutim istraživanjem u kojem se najveći broj interakcija odnosio na kombinaciju ACEI i diuretika koji štedi kalij (33,87%) te acetilsalicilne kiseline i klopidogrela (8,60%), dok je interakcija klopidogrela i IPP zabilježena u manjem broju slučajeva (1,61%) (Matanović Mimica, 2011).

Iako svaki od navedenih protokola ima određene nedostatke, smatramo ih korisnim alatima u otkrivanju neprikladnih lijekova u osoba starije životne dobi. Kako su te osobe najveći korisnici lijekova, racionalizacija njihove farmakoterapije ključna je u smanjenju morbiditeta i mortaliteta. Kod starijih bolesnika broj lijekova treba svesti na najmanji mogući, a ti lijekovi trebaju imati dokazanu učinkovitost. Bitno je voditi računa pravilnom doziranju, trajanju liječenja, izboru farmaceutskog oblika i učestalosti primjene. Farmaceut mora educirati bolesnika i poboljšati njegovu suradljivost, ali i raditi na vlastitoj edukaciji kako bi na najbolji mogući način provodio nadzor i reviziju terapije.

5.4. Metodološke poteškoće

Korišteni protokoli imali su određene nedostatke što je uzrokovalo metodološke poteškoće pri otkrivanju PNL-a. Jedan od nedostataka protokola odnosio se na nepostojanje kriterija vezanih uz dupliciranje terapije. Naime, iako STOPP protokol sadrži kriterij vezan za dvostruko propisivanje, on se odnosi samo na pojedine skupine lijekova (diuretici Henleove petlje, ACEI, SSRI, NSAR i opijati), a u našem ispitivanju zabilježen je primjer ispitanika kojemu je dva puta bio propisan ARB valsartan u kombinaciji s hidroklorotiazidom. Dupliciranje bilo kojeg lijeka u terapiji medikacijska je pogreška koju farmaceut mora prepoznati i ukloniti jer je u suprotnom sigurnost bolesnika ugrožena, a troškovi zdravstvene zaštite povećani.

Sva tri protokola korištena za otkrivanje PNL-a navode da je digoksin u dozama većim od 0.125 mg/dan neprikladan lijek zbog povećanog rizika toksičnosti koji je posljedica smanjenog bubrežnog klirensa u starijih bolesnika. U našem je istraživanju ispitanicima

umjesto digoksina u svim slučajevima bio propisan metildigoksin u dozi od 0,1 mg/dan. Razlika između ta dva lijeka je u tome da se nakon oralne primjene metildigoksina vršna plazmatska koncentracija postiže brže nego nakon oralne primjene digoksina, a postignuta je koncentracija nakon primjene metildigoksina otprilike dvostruko viša (nakon primjene istih doza). Omjer veličine doza metildigoksina i digoksina kojima se postižu iste plazmatske koncentracije iznosi 1/1.5 (www.halmed.hr). Kako se oba lijeka koriste za iste indikacije (akutno i kronično zatajivanje srca, supraventrikularne aritmije), imaju relativno uzak terapijski raspon i zahtijevaju individualno doziranje kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom, na listu potencijalno neprikladnih lijekova trebao bi biti uključen i metildigoksin.

5.5. Ograničenja studije

Studija je imala nekoliko ograničenja koja se trebaju uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata.

1) Rezultati istraživanja se ne mogu generalizirati, odnosno primjeniti na bolesnika starije od 65 godine koji primjerice nisu hospitalizirani ili žive u staračkom domu.
2) Podaci o ispitanicima koji ih nisu bili u stanju dati osobno prikupljeni su od nadležnog liječnika obiteljske medicine ili člana rodbine, čime nismo uspjeli dobiti sve informacije o terapiji koju bolesnik koristi, primjerice o bezreceptnim lijekovima.

6. ZAKLJUČAK

U okviru ovog diplomskog rada ispitana je učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova tijekom hospitalizacije bolesnika starije životne dobi pomoću tri različita protokola. Na temelju provedenog istraživanja, dobivenih rezultata i rasprave može se zaključiti sljedeće:

- Koristeći Beersove kriterije, STOPP kriterije i sveobuhvatni protokol otkriven je visok postotak primjene PNL-a.
- Hrvatski sveobuhvatni protokol bio je superiorniji u otkrivanju PNL-a u odnosu na Beersove i STOPP kriterije.
- Najčešće propisivani potencijalno neprikladan lijek prema sva tri kriterija bio je diazepam.
- Najčešće interakcije bile su kombinacija ACEI i nadomjestaka kalija koja može uzrokovati hiperkalijemiju te kombinacija dva antiagregacijska lijeka koja povećava rizik od nastanka krvarenja.
- Korištenjem protokola za detekciju potencijalno neprikladnih lijekova postiže se racionalnije propisivanje lijekova, poboljšava kvaliteta života i smanjuju ukupni troškovi liječenja.
- Ukupan broj lijekova propisanih starijoj osobi treba biti što manji, a ti lijekovi trebaju biti dokazano učinkoviti i imati povoljan omjer koristi i rizika.

7. LITERATURA

Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians: development of a prescribing indicators tool. *Drugs Aging*, 2008, 25, 777-93.

Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med*, 1991, 151, 1825-32.

Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2013. Zagreb, Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2013.

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

Bergman U, Vlahović-Palčevski V. 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, 217-20.

Bonk ME, Krown H, Matuszewski K, Oinonen M. Potentially inappropriate medications in hospitalized senior patients. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63, 1161-5.

Boone HN, Boone DA. Analyzing Likert Data. *JOE*, 2012, 50, broj članka: 2TOT2.

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

Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med*, 2007, 147, 755-65.

Chan DC, Chang CB. Comparison of Published Explicit Criteria for Potentially Inappropriate Medications in Older Adults. *Drugs Aging*, 2010, 27, 947-57.

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, 1994, 47, 1245-51.

Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, Graff Zivin J, Abraham I, Palmer J, Martin JR, Kramer SS, Wunz T. US pharmacist's effect as team member on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care*, 2010, 48, 923–33.

Crnković A, Bačić Vrca V. Utjecaj kliničke farmacije na kvalitetu zdravstvene skrbi u bolničkim ustanovama. *Farm glas*, 2013, 69, 379-96.

Danisha P, Dilip C, Mohan PL, Shinu C, Parambil JC, Sajid M. Identification and evaluation of potentially inappropriate medications (PIMs) in hospitalized geriatric patients using Beers criteria. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2015, 26, 403-10.

Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol,* 2003, 48, 133–43.

Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40, 221-26.

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

Duraković Z. Hipersaturacija i otrovanje lijekovima u starijoj dobi. *Medicus*, 2005, 14, 261-72.

Duraković Z. Osobitosti primjene lijekova u liječenju kroničnih bolesti. *Medicus*, 2000, 9, 89-93.

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

El Desoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther*, 2007, 14, 488-98.

Elliot RA, Stehlik P. Identifying Inappropriate Prescribing for Older People. *JPPR*, 2013, 43, 312-19.

Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of- illness model. *J Am Pharm Assoc*, 2001, 41, 192-9.

European Medicines Agency. Find Medicine- Human medicine- Referrals, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Piroxicam_31/WC500011756.pdf. Pristupljeno 24.travnja 2015.

European Medicines Agency. Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramine, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC500094238.pdf. Pristupljeno 24.travnja 2015.

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults-Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Medicine*, 2003, 163, 2716-24.

Francetić I. Nuspojave lijekova i interakcije. *Paediatr Croat*, 2001, 45, 12-16.

Gallager P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B, Mádlová P, Gasperini B, Baeyens H, Baeyens JP, Michel JP, O'Mahony D. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67, 1175-88.

Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beer's criteria. *Age Ageing*, 2008, 37, 673-79.

Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008, 46, 72-83.

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

Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Undenaes M, Toss H,Kettis-Linblad A, Melhus H, Morlin C. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 2009, 169, 894–900.

Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug–drug and drug–disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*, 1996, 14, 447-50.

Hajjar EF, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in Elderly Patients. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007, 5, 345-51.

Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients. *Arch Intern Med*, 2011, 171, 1013-19.

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

Hanlon JT, Schmader ES. Drug–drug interactions in older adults- which ones matter? *Am J Geriatr Pharmacother*, 2005, 3, 61–3.

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.

Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events and potential adverse drug interactions in elderly patients. *Ann Emerg Med*, 2001, 38, 666-71.

Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*, 2003, 289, 1652-8.

Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can Reduce Inappropriate Prescribing in the Elderly. *Drugs Aging*, 2009, 26, 1013-28.

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.

Lexi-Comp Online, https://online.lexi.com. Pristupljeno 10.svibnja 2015.

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, 1133-43.

Macolić-Šarinić V. Primjena lijekova u starijoj dobi. *Medicus*, 2002, 11, 93-9.

Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Bergen RC et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of partnership to prevent drug–drug interactions. *J Am Pharm Assoc*, 2004, 44, 142–51.

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

Marušić, Srećko. Utjecaj farmakoterapijskog savjetovanja bolesnika na učestalost hospitalizacije i hitnih pregleda/ doktorska disertacija. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet 2011. 98 str.

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, 483-90.

Matanović Mimica S. Neodgovarajući lijekovi kao uzrok akutne hospitalizacije osoba starije životne dobi/ doktorska disertacija. Osijek: Medicinski fakultet, 2011, 140 str.

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

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

Mirošević Skvrce N, Macolić Šarinić V, Mucalo I, Krnić D, Božina N, Tomić S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J*, 2011, 52, 604–14.

Murray SB, Bates DW, Ngo L, Ufberg JW, Shapiro NI. Charlson Index is associated with one-year mortality in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med*, 2006, 13, 560-5.

Najjar MF, Abd Aziz N, Hassan Y, Ghazali R. Predictors of drug-drug interactions amonggeriatric inpatients who received potentiallyinappropriate medications in a prospective cohort study in Penang Hospital, Malaysia. *BJHS*, 2013, 1, 154-61.

National Instituite for Health and Clinical Excellence. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. NICE guidelines 2011, http://www.nice.org.uk/guidance/CG127/chapter/1-Guidance#choosing-antihypertensive-drug-treatment-2. Pristupljeno: 10. svibnja 2015.

National Instituite for Health and Clinical Excellence. NICE guidelines. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care, http://www.nice.org.uk/guidance/cg108/resources/guidance-chronic-heart-failure-pdf. Pristupljeno: 24. travnja 2015.

National Instituite for Health and Clinical Excellence. NICE guidelines. Antihypertensive drug treatment, http://pathways.nice.org.uk/pathways/hypertension#path=view%3A/pathways/hypertension/antihypertensive-drug-treatment.xml&content=view-index. Pristupljeno 10. svibnja 2015.

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

Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Júnior DP, Pilger D, Duzanski J, Tettamanti M, Cruciol-Souza JM, Gaeti WP, Cuman RK. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68, 1667-76.

Oliveira MG, Amorim WW, Rego de Jesus S, Heine JM, Lima Coqueiro H, Santana Passos LC. A comparison of the Beers and STOPP criteria for identifying the use of potentially inappropriate medications among elderly patients in primary care. *J Eval Clin Pract*, 2015, 21, 320-5.

O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age and Ageing*, 2008, 37, 138–41.

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

Pirmohamed M. i suradnici. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 2004, 329, 15–19.

Popović B, Radošević Quadranti N, Mimica Matanović S, Diminić Lisica I, Ljubotina A, Pezelj Duliba D Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70, 737-44.

Radošević N, Gantumur M, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008, 17, 733-37.

Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, et al. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatr*, 2004, 4-9.

Republika Hrvatska - Državni zavod za statistiku, Popis stanovništva 2011. godine. Zagreb, 2013, http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2012/SI-1468.pdf. Pristupljeno 24. travnja 2015.

Republika Hrvatska - Državni zavod za statistiku, Projekcije stanovništva Republike Hrvatske 2004.-2051. Pristupljeno: 24. travnja 2015.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Farmakovigilancija, http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=farmakovigilancija&d=pojmovi. Pristupljeno: 24. travnja 2015.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o prometu lijekova u Republici Hrvatskoj u 2012. godini, http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=promet_lijekova_2012. Pristupljeno 3.svibnja 2015.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Lijekovi-Baza lijekova, http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=lijekovi#trazilica_lijekovi. Pristupljeno: 24. travnja 2015.

Republika Hrvatska - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2007. do 2012. godine, http://www.halmed.hr/upl/publikacije/Potrosnja_lijekova_u_Hrvatskoj_2007-2012.pdf. Pristupljeno: 3. svibnja 2015.

Republika Hrvatska - Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Zagreb, 2015, http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/05/Ljetopis_2013_.pdf. Pristupljeno 3.svibnja 2015.

Republika Hrvatska – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Pretraživanje liste lijekova, http://www.hzzo-net.hr/trazilica_lijekovi.htm. Pristupljeno 5. travnja 2015.

Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, et al. 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, 153-9.

Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68, 936-47.

Siddoway LA. Amiodarone: Guidelines for Use and Monitoring. *Am Fam Physician*, 2003, 68, 2189-97.

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

Tosato M, Landi F, Martone MF, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, Bernabei R, Onder G. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing*, 2014, 43, 767-73.

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

United Nations Population Division. World Population Ageing: 1950-2050., http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/80chapterii.pdf. Pristupljeno : 28. travnja 2015.

Viktil KK, Blix HS. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 102, 275-80.

Wahab MS, Nyfort-Hansen K, Kowalski SR. Inappropriate prescribing in hospitalised Australian elderly as determined by the STOPP criteria. *Int J Clin Pharm*, 2012, 34, 855-62.

Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Arch Gerontol Geriatr,* 2008, 47, 35-51.

World Health Organization. Definition of an older or elderly person, http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/. Pristupljeno 24. travnja 2015.

World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, http://www.whocc.no/filearchive/publications/2015_guidelines.pdf. Pristupljeno: 3. svibnja 2015.

World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf?ua=1. Pristupljeno: 3.svibnja 2015.

World Health Organization. Programmes- areas of work. Related links: ADRs Fact sheet, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/en. Pristupljeno 24. travnja 2015.

8. SAŽETAK/SUMMARY

Cilj istraživanja. Cilj istraživanja bio je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u bolesnika starije životne dobi tijekom hospitalizacije koristeći Beersove kriterije, STOPP kriterije i sveobuhvatni protokol.

Ispitanici i metode. Presječno opservacijsko istraživanje provedeno je u razdoblju od 1. studenog 2014. do 31. siječnja 2015. godine na odjelima Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. U istraživanje su bili uključeni akutno i elektivno hospitalizirani bolesnici u dobi od 65 i više godina koji su uzimali dva ili više lijekova i koji su potpisali pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Za svakog bolesnika prikupljeni su podaci o lijekovima korištenim tijekom hospitalizacije, podaci o komorbiditetima i osnovni laboratorijski nalazi. Podaci o bolesnicima prikupljani su iz medicinske dokumentacije, temperaturne liste te razgovorom s ispitanicima, a prema potrebi i od nadležnog liječnika obiteljske medicine ili člana rodbine. Potencijalno neprikladni lijekovi bili su određeni pomoću tri različita protokola: Beersovih kriterija, STOPP kriterija i sveobuhvatnog hrvatskog protokola. Odobrenje za provedbu ovog istraživanja dobiveno je od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava.

Rezultati. Ukupno je bilo uključeno 100 bolesnika prosječne dobi 73,99 godina (raspon 65-92), koji su u prosjeku trošili 6,84 lijekova (raspon 2-15) te imali 3,82 dijagnoze (raspon 0-11). Pomoću Beersovih kriterija otkriveno je 17,22% PNL-a, pomoću STOPP kriterija 26,49% PNL-a, a sveobuhvatnim protokolom otkriveno je 56,29% PNL-a te se sveobuhvatni protokol pokazao najučinkovitijim u otkrivanju PNL. Najčešće propisivani potencijalno neprikladan lijek prema sva tri protokola bio je diazepam. Prema hrvatskom sveobuhvatnom protokolu 31% bolesnika primalo je kombinacije lijekova koje mogu rezultirati klinički značajnim interakcijama, a ukupan broj mogućih interakcija bio je 44. Najčešće interakcije bile su kombinacija ACEI i nadomjestaka kalija koja može uzrokovati hiperkalijemiju te kombinacija dva antiagregacijska lijeka koja povećava rizik od nastanka krvarenja.

Zaključak. Pomoću tri različita protokola otkriven je visok postotak primjene neprikladnih lijekova, a sveobuhvatni protokol hrvatskih autorica pokazao se superiornijim u otkrivanju PNL-a. Neodgovarajuće propisivanje lijekova u starijih bolesnika povećava rizik od nastanka nuspojava i interakcija te uzrokuje povećan morbiditet i mortalitet. Korištenjem protokola za detekciju PNL-a postiže se racionalnije propisivanje lijekova, poboljšava kvaliteta života i

smanjuju ukupni troškovi liječenja. Ukupan broj lijekova propisanih starijoj osobi treba biti što manji, a ti lijekovi trebaju biti dokazano učinkoviti i imati povoljan omjer koristi i rizika.

Ključne riječi. starije osobe; potencijalno neprikladni lijekovi; Beersovi kriteriji; STOPP kriteriji; sveobuhvatni protokol; interakcije lijekova

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

Patients and methods. A cross-sectional observational study was conducted in the period from 1st November 2014 to 31st January 2015 in the wards of the Department of Internal Medicine, University Hospital Dubrava. We included acutelly and electively admitted inpatients aged 65 years and older who were taking two or more drugs and who had signed consent to participate in research. For each patient, we collected data on drugs used during hospitalization, data on comorbidities and basic laboratory results. Data on patients were collected from medical records, temperature charts, and interviews with patients, and if required by the competent family physicians or members of relatives. PIMs were determined using three different protocols: Beer's criteria, STOPP criteria and comprehensive Croatian protocols. Ethical approval for the conduct of the study was granted from Hospital Ethics Committee.

Results. The study included 100 patients with a median age 73,99 years (range 65-92). On average, the patients spent 6,84 medications (range 2-15) and had a diagnosis of 3,82 (range 0-11). The Beers criteria detected 17,22% of PIMs, the STOPP criteria 26,49% PIMs and the comprehensive protocol 56,29% PIMs. A comprehensive protocol proved to be the best tool in the detection of PIMs. According to all three protocols, the most prevalent inappropriate drug was diazepam. Additionally, according to Croatian comprehensive protocol 31% patients were receiving the combination of drugs that may result in clinically significant interactions, and the total number of possible interactions was 44. The most prevalent drug interactions were a combination of ACEI and potassium supplement, which can result in hyperkalemia and a combination of two antiplatelet drugs which increase the risk of bleeding.

Conclusion. Three different protocols revealed a high percentage of inappropriate application of drugs and a comprehensive protocol proved to be the best tool in the detection of PIMs. Inappropriate prescribing in elderly patients increases the risk of side effects and interactions and causes increased morbidity and mortality. Using different protocols in detecting potentially inappropriate medications causes more rational prescribing, improves life quality and reduces the overall cost of treatment. The total number of drugs prescribed to an older

person should be reduced to minimum, and these drugs should prove to be effective and have a favourable benefit-risk ratio**.**

Key words. elderly; potentially inappropriate medications, Beers criteria, STOPP criteria, comprehensive protocol, drug interactions

Prilozi

1. Obrazac za prikupljanje podataka

2. Protokoli

Prilog 1: Obrazac za prikupljanje podataka

Centralna bolnička ljekarna, Klinička bolnica Dubrava
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb
Tel: +385 1 290 3303

Pripremio:
Datum:

NAJBOLJA MOGUĆA MEDIKACIJSKA POVIJEST

PACIJENT	**INFORMIRANI PRISTANAK**
broj: _____ Ime: _____ Prezime: _____ Spol: M/Ž Matični broj:_____ Dob: _____ Br.telefona:_____ Br. telefona liječnika primarne zdravstvene zaštite:_____	Pisana potvrda za primanje usluge od pacijenta **POZNATE ALERGIJE I REAKCIJE** _____ _____
DODATNI PODACI	**NAVIKE**
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	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

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**

Prilog 2A: Beersov protokol

Beersovi kriteriji za potencijalno neprikladne lijekove- neovisni o dijagnozi i stanju		
Lijek	**Problem**	**Stupanj ozbiljnosti**
Propoksifen i kombinacije (ASK)	Ima nekoliko prednosti u analgeziji pred paracetamolom, ipak ima nepovoljan učinak drugih opioida.	Nizak
Indometacin	Od svih dostupnih NSAID stvara najviše CNS nuspojava.	Visok
Pentazocin	Opioid koji uzrokuje mnoge nuspojave CNS-a, uključujući konfuziju i halucinacije, češće nego ostali opioidni lijekovi. Uz to, miješani je agonist i antagonist.	Visok
Trimetobenzamid	Jedan od najmanje učinkovitih antiemetika, može izazvati EPS nuspojave.	Visok
Miorelaksansi i spazmolitici: metokarbamol,karisopodol, klorzoksazon, metaksalon, ciklobenzaprin i oksibutinin (ne oblici s produženim oslobađanjem)	Stariji bolesnici ih loše podnose, pokazuju antikolinergičko djelovanje, sedaciju, slabost; upitna učinkovitost u dozama koje starije osobe podnose.	Visok
Flurazepam	Benzodiazepinski hipnotik koji ima jako dugo t1/2 kod starijih, izaziva sedaciju i povećava incidenciju padova i prijeloma. Preferiraju se srednje- ili kratkodjelujući benzodiazepini.	Visok
Amitriptilin, klordiazepoksid-amitriptilin i perfenazin-amitriptilin	Zbog svog jakog antikolinergičkog djelovanja i uzrokovanja sedacije, amitriptilin je rijetko antidepresiv izbora kod starijih.	Visok
Meprobamat	Razvija ovisnost i uzrokuje sedaciju. Pacijenti koji ga koriste duže vrijeme mogu postati ovisnici pa je potrebno postepeno povlačenje lijeka.	Visok
Benzodiazepini (kratkodjelujući): lorazepam > 3 mg, oksazepam > 60 mg, alprazolam > 2 mg, temazepam > 15 mg i triazolam (doze > 0.125 mg)	Zbog povećane osjetljivosti starijih na benzodiazepine, manje doze mogu biti učinkovitije i sigurnije. Ukupna dnevna doza rijetko prelazi preporučeni maksimum.	Visok
Benzodiazepini (dugodjelujući): klordiazepoksid, klordiazepoksid-amitriptilin, diazepam	Imaju dugo t1/2 kod starijih (nekoliko dana), izazivaju dugotrajnu sedaciju i povećavaju incidenciju padova i prijeloma. Ako je benzodiazepin potreban, preferiraju se srednje- i kratkodjelujući.	Visok
Dizopiramid	Ima najjače negativno inotropno djelovanje u usporedbi s ostalim antiaritmicima i zbog toga može uzrokovai zatajenje srca kod starijih. Ima i značajna antikolinergička djelovanja. Koristiti druge antiaritmike.	Visok
Digoksin, doza ne smije biti >0.125 mg/d, osim u terapiji atrijske aritmije	Smanjeni bubrežni klirens može povećati rizik toksičnosti.	Nizak
Dipiridamol- kratkodjelujući. Ne uzimati u obzir dugodjelujući dipiridamol (koji ima bolja svojstva kod starijih) osim u pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima	Može uzrokovati ortostatsku hipotenziju.	Nizak
Metildopa i metildopa-	Može uzrokovati bradikardiju i pogoršati depresiju u	Visok

hidroklorotiazid	starijih.	
Reserpin, doze > 0.25 mg	Može uzrokovati depresiju, impotenciju, sedaciju i ortostatsku hipotenziju	Nizak
Klorpropamid	Ima produženo t1/2 u odraslih pa prolongira hipoglikemiju. Jedini oralni antidijabetik koji uzrokuje SIADH.	Visok
Gastrointestinalni spazmolitici: diciklomin, hiosciamin, propantelin i klidinium-kloraldiazepoksid	Imaju jaka antikolinergička djelovanja i upitnu učinkovitost. Treba ih izbjegavati, osobito dulju primjenu.	Visok
Antihistaminici i antiholinergici: klorfeniramin, difenhidramin, hidroksizin, ciproheptadin, prometazin, tripelenamin i deksklorfeniramin	Svi bezreceptni i mnogi antihistaminici na recept imaju potencijalno antikolinergičko djelovanje. Antihistaminici koji ne utječu na kolinergični sustav se preferiraju u starijih za liječenje alergija.	Visok
Difenhidramin	Može uzrokovati konfuziju i sedaciju. Ne koristiti kao hipnotik, a pri upotrebi kod hitnih alergijskih reakcija koristiti najmanju moguću dozu.	Visok
Ergot mesiloidi i ciklandelat	U dozama u kojima je proučavan u studijama nije dokazana učinkovitost.	Nizak
Fero sulfat, doza > 325 mg/d	Apsorbirana količina nije dramatično povećana, ali je uvelike povećana učestalost konstipacije.	Nizak
Svi barbiturati (osim fenobarbitala) osim u kontroli napadaja	Izazivaju ovisnost i više štetnih učinaka nego većina sedativa ili hipnotika u starijih.	Visok
Meperidin	U dozama u kojima se najčešće koristi nije učinkovit. Može uzrokovati konfuziju, ima brojne nedostatke u odnosu na ostale opioide.	Visok
Tiklopidin	Dokazano je kako nije učinkovitiji od aspirina u prevenciji zgrušavanja, ali može biti značajno toksičniji. Postoje sigurnije i učinkovitije alternative.	Visok
Ketorolak	Svakodnevno i dugotrajno korištenje treba izbjegavati u starijih zbog visoke incidencije asimptomatskih gastrointestinalnih patoloških stanja.	Visok
Amfetamin i anoreksici	Korištenje je povezano s razvijem ovisnosti, hipertenzije, angine pektoris i infarkta miokarda.	Visok
NSAID (dugotrajno korištenje, dugodjelujući, neselektivni): naproksen, oksaprozin i piroksikam	Mogu uzrokovati gastrointestinalno krvarenje, bubrežno zatajenje, povišeni krvni tlak i srčano zatajenje.	Visok
Fluoksetin (svakodnevno uzimanje)	Ima dugo poluvrijeme života i rizik prekomjerne stimulacije SŽS, agitacije i nastanka poremećaja spavanja. Postoje sigurnije alternative.	Visok
Laksativi (samo dugotrajno korištenje): bisakodil, cascara sagrada i neoloidb (osim uz korištenje opijatskih analgetika)	Mogu pogoršati disfunkciju crijeva.	Visok
Amiodaron	Povezan s produljenjem QT intervala, nastankom „torsades de pointes“ i nedostatkom učinkovitosti u starijih.	Visok
Orfenadin	Uzrokuje jaču sedaciju i antikolinergička djelovanja nego drugi sigurniji lijekovi iste skupine.	Visok
Gvanetidin	Može uzrokovati ortostatsku hipotenziju. Postoje sigurnije alternative.	Visok
Guanadrel	M ože uzrokovati ortostatsku hipotenziju.	Visok
Ciklandelat	Nedostatak učinkovitosti.	Nizak

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

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

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

Prilog 2B: STOPP protokol

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

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

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

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

TUMAČ:

Kardiovaskularni sustav

Središnji živčani sustav

Gastrointestinalni sustav

Respiratorni sustav

Koštano-mišićni sustav

Urogenitalni sustav

Endokrini sustav

Lijekovi s neželjenim djelovanjem na osobe sklone padovima

Analgetici

Dupliciranje skupine lijekova

Prilog 2C: Sveobuhvatni protokol

Sveobuhvatni protokol- Lijekovi s nepovoljnim omjerom korist/rizik		
Lijek	**Moguća nuspojava**	**Moguće terapijsko rješenje**
Analgetici		
Indometacin	Ozbiljne nuspojave CNS-a.	Kratkoročno korištenje slabih NSAID (ibuprofen), paracetamola ili slabih opioida (tramadol).
Istovremeno 2 ili više NSAID	Učinkovitost nije povećana, povećan rizik nuspojava.	Kratkoročno korištenje samo 1 slabog NSAID (ibuprofen).
Dugoročno u punoj dozi, NSAID duljeg t1/2; naproksen, piroksikam	Povećan rizik GIT krvarenja, zatajenja bubrega i srca, povećanog krvnog tlaka.	Kratkoročno korištenje slabih NSAID (ibuprofen), paracetamola ili slabih opioida (tramadol, kodein).
Lijekovi s antikolinergičnim djelovanjem		
Antidepresivi; amitriptilin, maprotilin	Antikolinergične nuspojave, kardiotoksičnost 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 (beta 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.
Opioidni analgetici		
Pentazocin	Više nuspojava CNS-a, uključujući konfuzije i halucinacije; miješani agonisti i antagonisti.	Drugi opioidi s boljim omjerom rizik/korist (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.

Sveobuhvatni protokol- 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)		

Sveobuhvatni protokol- Lijekovi koje treba izbjegavati u određenim bolestima/ stanjima		
Zatajenje srca		
Dizopiramid	Negativan inotropni učinak.	Antiaritmici koji nemaju negativan inotropni učinak.
Lijekovi s visokim sadržajem natrija (natrij i soli; bikarbonat, bifosfat, citrat, fosfat, salicilat i sulfat	Potencijal uzrokovanja retencije tekućine i egzacerbacije srčanog zatajenja .	Izbjegavanje ovih lijekova.
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 NSAID	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 NSAID	Mogu povisiti krvni tlak zbog retencije soli i tekućine.	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Nadziranje krvnog tlaka.
Kronično zatajenje bubrega		
Dugotrajno propisivanje NSAID	Može smanjiti bubrežni protok krvi i pogoršati zatajenje bubrega.	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Nadziranje bubrežne funkcije.
Gastrički ili duodenalni ulkus		
NSAID	Mogu uzrokovati egzacerbaciju postojećih ili stvaranje novih ulkusa.	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Ako je korištenje neizbježno, koristiti NSAID s najmanje GI rizika (ibuprofen) u kombinaciji s IPP.
Aspirin	Može uzrokovati egzacerbaciju postojećih ili stvaranje novih ulkusa.	Koristiti u kombinaciji s IPP.
Epileptični napadaji		
Klozapin, tioridazin	Mogu sniziti prag napadaja.	Atipični antipsihotici koji nemaju prokonvulzivni učinak i s povoljnim profilom rizik/korist (olanzapin, kvetiapin, risperidon).
Bupropion		SSRI osim fluoksetina i SNRI.
Poremećaji zgrušavanja krvi ili antikoagulacijska terapija		
NSAID	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 Inkontinencija izazvana stresom	Mogu smanjiti protok urina koji vodi retenciji urina .	Korištenje lijekova bez antikolinergičnog učinka.

Alfa 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.	
Digoksin		Izbjegavati digoksin, ne-dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala, beta blokatore i antiaritmike.
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 benzodiazepina	Može izazvati ili pogoršati depresiju.	Kratkotrajno korištenje benzodiazepina.
Metilfenidat		Izbjegavati ovaj lijek.
Simpatolitici; metildopa i reserpin		Ostali antihipertenzivi (uključujući beta 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 alfa 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 beta blokatori		Selektivni beta blokatori.
Kronična konstipacija		
Blokatori kalcijevih kanala	Mogu uzrokovati konstipaciju.	Ostali antihipertenzivi (osim sa središnjim djelovanjem) ili ostali lijekovi protiv angine (beta 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 NSAID	Mogu uzrokovati gastropatiju, krvarenje, retenciju vode i soli.	Paracetamol ili slabi opioid (tramadol). Koristiti NSAID najkraće moguće vrijeme (razmatrajući GI rizik pojedinog NSAID).
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 alfa receptore (olanzapin, risperidon, kvetiapin).
Triciklički antidepresivi		SSRI osim fluoksetina i SNRI.
Raynaudova bolest ili periferna vaskularna bolest		
Dugotrajno propisivanje beta blokatora	Može pogoršati osnovno stanje.	Blokatori kalcijevih kanala.

Sveobuhvatni protokol - 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- NSAID ↑
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- NSAID	
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 + NSAID	↓ antihipertenzivni učinak
CNS agensi (diazepam) + CNS agensi (kodein)	↑ učinak na CNS
Diuretici + NSAID	↓ učinak diuretika
NSAID, Aspirin + Kortikosterodi	↑ rizik peptičkog ulkusa
Verapamil + Beta 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

Određivanje potencijalno neprikladnih lijekova tijekom hospitalizacije bolesnika starije životne dobi pomoću tri različita protokola

Emilija Katarina Lozo

SAŽETAK

Cilj istraživanja bio je odrediti učestalost propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova u bolesnika starije životne dobi tijekom hospitalizacije koristeći Beersove kriterije, STOPP kriterije i sveobuhvatni protokol. U presječno opservacijsko istraživanje provedeno u Kliničkoj bolnici Dubrava bili su uključeni akutno i elektivno hospitalizirani bolesnici u dobi od 65 i više godina koji su uzimali dva ili više lijekova i koji su potpisali pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Potencijalno neprikladni lijekovi bili su određeni pomoću tri različita protokola: Beersovih kriterija, STOPP kriterija i sveobuhvatnog hrvatskog protokola. Ukupno je bilo uključeno 100 bolesnika prosječne dobi 73,99 godina (raspon 65-92), koji su u prosjeku trošili 6,84 lijekova (raspon 2-15) te imali 3,82 dijagnoze (raspon 0-11). Pomoću Beersovih kriterija otkriveno je 17,22% PNL-a, pomoću STOPP kriterija 26,49% PNL-a, a sveobuhvatnim protokolom otkriveno je 56,29% PNL-a te se sveobuhvatni protokol pokazao najučinkovitijim u otkrivanju PNL-a. Najčešće propisivani potencijalno neprikladan lijek prema sva tri protokola bio je diazepam. Pomoću tri različita protokola otkriven je visok postotak primjene neprikladnih lijekova, a sveobuhvatni protokol hrvatskih autorica bio je uspješniji u otkrivanju PNL-a. Korištenjem protokola za detekciju PNL-a postiže se racionalnije propisivanje lijekova, poboljšava kvaliteta života i smanjuju ukupni troškovi liječenja.

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

Rad sadrži: 58 stranica, 2 grafička prikaza, 15 tablica i 90 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: starije osobe; potencijalno neprikladni lijekovi; Beersovi kriteriji; STOPP kriteriji; sveobuhvatni protokol; interakcije lijekova

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, *postdoktorand-znanstvena novakinja Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Jasna Jablan, *viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2015.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

Detection of potentially inappropriate medications in elderly patients during hospitalization using three different protocols

Emilija Katarina Lozo

SUMMARY

The aim of this study was to determine prevalence of prescribing potentially inappropriate medications (PIMs) in elderly patients during hospitalization. Beers and STOPP criteria and a comprehensive protocol were used to detect potentially inappropriate medications. A cross-sectional observational study was conducted in University Hospital Dubrava. We included acutelly and electively admitted inpatients aged 65 years and older who were taking two or more drugs and who had signed consent to participate in research. PIMs were determined using three different protocols: Beer's criteria, STOPP criteria and comprehensive Croatian protocols. The study included 100 patients with a median age 73,99 years (range 65-92). On average, the patients spent 6,84 medications (range 2-15) and had a diagnosis of 3,82 (range 0-11). The Beers criteria detected 17,22% of PIMs, the STOPP criteria 26,49% PIMs and the comprehensive protocol 56,29% PIMs. A comprehensive protocol proved to be the best tool in the detection of PIMs. According to all three protocols, the most prevalent inappropriate drug was diazepam. Three different protocols revealed a high percentage of inappropriate application of drugs and a comprehensive protocol proved to be the best tool in the detection of PIMs. Using different protocols in detecting potentially inappropriate medications causes more rational prescribing, improves life quality and reduces the overall cost of treatment.

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

Thesis includes: 58 pages, 2 figures, 15 tables and 90 references. Original is in Croatian language.

Keywords: elderly; potentially inappropriate medications, Beers criteria, STOPP criteria, comprehensive protocol, drug interactions

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

Reviewers: **Iva Mucalo**, **Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Maja Ortner Hadžiabdić, **Ph.D.** *Senior Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Jasna Jablan, **Ph.D.** *Senior Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

The thesis was accepted: July 2015.