

Terapijski problemi u osoba starije životne dobi oboljelih od Alzheimerove bolesti i smještenih u domu za starije i nemoćne osobe

Kuriya, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:163:088024>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

Jelena Kurića

Zagreb, 2017.

Jelena Kurija

**Terapijski problemi u osoba starije životne dobi
oboljelih od Alzheimerove bolesti i smještenih u
domu za starije i nemoćne osobe**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

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

Fundamental things apply as time goes by.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Starija životna dob.....	2
1.1.1. Opće promjene organizma.....	3
1.1.2. Promjene u farmakokinetici.....	4
1.1.3. Promjene u farmakodinamici.....	6
1.2. Alzheimerova bolest.....	7
1.2.1. Činitelji rizika.....	8
1.2.2. Patogeneza i patofiziologija.....	9
1.2.3. Klinička slika.....	12
1.2.4. Dijagnoza.....	13
1.2.5. Liječenje Alzheimerove bolesti.....	14
1.3. Sveobuhvatna zdravstvena skrb za pacijenta u domu za starije i nemoćne osobe.....	17
1.3.1. Gerijatrijska i palijativna skrb.....	18
1.4. Farmaceutska skrb.....	19
1.4.1. Uloga farmaceuta u sveobuhvatnoj skrbi.....	20
1.4.2. Terapijski problemi.....	22
1.4.3. Terapijski problemi osobe oboljele od Alzheimerove bolesti.....	24
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	26
3. MATERIJALI I METODE.....	27
3.1. Ispitanici.....	27
3.2. Obrada podataka i statistička analiza.....	28
4. REZULTATI.....	29
4.1. Demografski i klinički podaci ispitanika.....	29
4.2. Terapijski problemi.....	34
4.3. Interakcije.....	38
5. RASPRAVA.....	40
5.1. Opće karakteristike ispitanika.....	40
5.2. Terapijski problemi.....	41
5.3. Interakcije.....	47
5.4. Ograničenja istraživanja.....	49

6. ZAKLJUČAK.....	50
7. LITERATURA.....	51
8. SAŽETAK/SUMMARY.....	59

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION
CARD**

1. UVOD

Prema posljednjem popisu stanovništva iz 2011. godine (www.dzs.hr) u Hrvatskoj je 758.633 stanovnika starije životne dobi, što predstavlja 17,7 % sveukupnog hrvatskog stanovništva. U 2011. godini prosječna starost iznosila je 41,7 godina (39,9 godina muškarci, 43,4 godina žene) dok je 1953. godine bila samo 30,7 godina (29,3 godina muškarci, 31,9 godina žene). U skladu s ovim podacima lako možemo zaključiti kako će u narednim godinama biti zamjetan porast broja starijeg stanovništva, a samim time i stanovništva koje će oboliti od raznih demencija, osobito Alzheimerove demencije. Prema procjenama 1 % 65-godišnjaka ima Alzheimerovu ili neku srodnu demenciju, 3 % 70-godišnjaka, 9 % 75-godišnjaka, 13 % 77-godišnjaka, a kako rizik sa godinama raste, demencija pogađa gotovo polovinu onih kojima je 85 godina ili više (Shenk, 2005). Danas 47 milijuna ljudi živi sa demencijom u svijetu, a procjenjuje se da će ta brojka do 2050. narasti na 131 milijun. Cjelokupni procijenjeni troškovi za brigu o dementnim pacijentima su 818 milijarda dolara, a misli se da će doseći čak bilijun dolara do 2018. godine (Alzheimer's Disease International). Hrvatska nema evidenciju ljudi koji boluju od demencija zbog čega je otežano praćenje broja oboljelih (Mimica i sur., 2006). U Republici Hrvatskoj svake godine od Alzheimerove bolesti oboli oko 3000 osoba, a procjenjuje se da je ukupan broj osoba koje boluju od demencije i žive u RH oko 86.000 (Mimica, 2014). Trebamo imati na umu kako će ove brojke eskalirati u narednim godinama jer je "baby boom" generacija iz pedesetih godina prošloga stoljeća polako prelazi granicu starosti (Alzheimer's Association).

Starenjem populacije i povećanjem broja oboljelih od Alzheimerove bolesti, javlja se sve veća potreba za adekvatnom skrbi oboljelih. Dio razloga za porastom broja oboljelih od Alzheimerove bolesti možemo tražiti i u činjenici da, iako je bolest bila prvi puta identificirana prije više od sto godina, sedamdeset je godina prošlo prije nego što je prepoznata kao glavni uzročnik demencije, isto kao i uzročnik smrti. Ta skrb iziskuje dodatne napore od strane zdravstvenih djelatnika, ali i od obitelji oboljelih. Potrebno je prilagoditi način razgovora i ponašanja prema oboljelome, životni prostor te biti spreman na "ispade" i stalne promjene raspoloženja od strane oboljelog.

Kod starijih osoba zbog brojnih komorbiditeta često se javljaju polimedikacija i polipragmazija. Polimedikacija se najčešće definira kao uporaba četiri i više lijekova istovremeno dok polipragmazija predstavlja nesvrishodno i nekritičko propisivanje većeg broja lijekova

istom bolesniku (Vrdoljak, 2012). To može biti bilo koja kombinacija lijekova, te uključuje primjenu receptnih, bezreceptnih i biljnih lijekova te dodataka prehrani. Adekvatna implementacija svih potrebnih mjera u zdravstvenu skrb prema pacijentu oboljem od Alzheimerove bolesti nikako ne bi bila moguća bez skrbi farmaceuta–ljekarnika. Samo po sebi nameće se imperativ da zbog polimedikacije farmaceut aktivno sudjeluje kao kvalificirani zdravstveni djelatnik u svakodnevnom životu ovakvoga pacijenta. Nesumnjivo je da bi farmaceut mogao dati izvanredan doprinos određivanju, praćenju i mijenjanju terapije te pozitivno utjecati na samu kvalitetu života oboljelog.

1.1. Starija životna dob

Starija životna dob definirana je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji te se odnosi na sve ljude starije od 65 godina (<http://www.who.int/>). Ta granica određena je prema godinama umirovljenja u srednje i visoko razvijenim zemljama. Zanimljiv dodatak definiciji starije osobe predlaže Duraković govoreći "Starost je posljednje razvojno razdoblje u životnom vijeku pojedinca koje se može ocijeniti prema... socijalnim ulogama ili statusu (npr. nakon umirovljenja) ili prema funkcijskom statusu (npr. nakon određenog stupnja smanjivanja sposobnosti)" (Duraković, 2011).

Već od 45. godine života polako, ali progresivno linearno počinju opadati neke fiziološke funkcije poput maksimalnog respiracijskog kapaciteta, srčanog indexa i glomerularne filtracije (Katzung, 2011). Zbog specifičnosti starije populacije, prisutni su problemi: stariji su bolesnici osjetljiviji na pojavu štetnih nuspojava, tim više što lijekove metaboliziraju sporije. Dodatno, prisutnost brojnih komorbiditeta povećava mogućnost da se pojave interakcije između lijekova pa je vrlo bitno dobro razmotriti potencijalnu/trenutnu terapiju (Kaplan, 1998). Starije osobe često koriste brojne lijekove (polimedikacija) upravo zbog dijagnosticiranih komorbiditeta. Time je starijim osobama povećan rizik od neželjenih nuspojava uzrokovanih promjenama u farmakodinamici i farmakokinetici lijeka, komorbiditetima i polimedikacijom (Routledge i sur., 2004). Prilikom sastavljanja terapije trebalo bi doze postepeno titrirati, počevši od najnižih postepeno prema ciljnim, pritom pazeći na sveopću sliku pacijenta i njegov klinički odgovor. Doze bi trebalo povećavati postupno i polaganije nego kod odraslih u srednjim godinama. Bitno je za zamijetiti da stariji mogu zahtijevati niže doze, a drugi pak podnose i uobičajene doze. Određivanje razine lijeka u plazmi od osobite je pomoći kod starije populacije (Kaplan, 1998).

1.1.1. Opće promjene organizma

Sa porastom životne dobi, mijenja se i fiziološki sustav čovjeka, a uslijed promijene homeostaze, organizam se starenjem teže oporavlja od štetnih vanjskih i unutarnjih utjecaja. Zamjetan je pad tjelesne odnosno mišićne mase, ali porast masnoga tkiva što utječe na raspodjelu lijekova u organizmu. Mišićna je masa u prosjeku smanjena za 30% u osamdesetogodišnjaka u usporedbi sa tridesetogodišnjakom. U mišićnim se stanicama nakuplja pigment lipofuscin, raste sadržaj masnoća, dio stanica odumire, a dio gubi svoju učinkovitost smanjenjem vlastite dužine i odlaganjem vezivnog tkiva. Povećanjem masnoga tkiva i smanjenjem mišićnoga, smanjuje se i ukupna voda u tijelu za oko 10-15%. Mijenja se i masa organa dok neki organi ostaju nepromijenjeni: bubrezi izgube trećinu svoje mase, mozak se smanjuje, prostata se dvostruko poveća, a pluća ostanu nepromijenjena. Događa se i promjena tjelesne visine koja je u usporedbi sa masom ipak manje zamjetna. Starenjem organizma gubi se i mineralni sastav kostiju za oko 10%; postaju krhke, lomljive, što je uočljivije kod žena zbog promijenjenog izlučivanja hormona u (post)menopauzi. Time su žene i podložnije oboljevanju od osteoporoze. Preoblikovanjem kostiju volumen im se širi, koštana masa postaje tanja, a šupljine se popunjavaju fibroznim i masnim tkivom. Aktivnost osteoklasta se povećava, a osteoblasta smanjuje. Ovako smanjena čvrstoća kostiju dodatno povećava mogućnost lomljenja. Gubljenjem potkožnog masnog tkiva, smanjuje se mogućnost toplinske izolacije, koža postaje tanja, manje elastična te atrofiraju i žlijezde lojnice i znojnice pa se i znojenje smanjuje. Starenjem se smanjuje učinkovitost i imunološkog sustava pa su starije osobe podložnije bakterijskim, gljivičnim i virusnim infekcijama, kao i pojavljivanju malignih tumora i autoimunih bolesti (Duraković, 2011).

Događaju se i promjene na potpornome sustavu - smanjuje se količina vode, a povećava kruto tkivo. Potporna tkiva postaju voluminoznija zbog preraspodjele izvanstanične tekućine u njih. Starije su osobe pogođene promjenama u hrskavicama koje dehidriraju, gube elastičnost, lako kalcificiraju pa su sklonije pucanju pri povećanim naporima. Sve ove promjene mišićnog i potpornog tkiva ireverzibilno utječu i na kardiovaskularni sustav kojem se smanjuje mogućnost prilagodbe na brze promijene tlaka. Smanjena je snaga kontrakcije, elastičnost krvnih žila, čime posljedično dolazi do povišenja krvnoga tlaka. U miokard se, kao i u mišiće, ulaže lipofuscin, a i kolagen. Mitohondriji se smanjuju u veličini, ali im se povećava broj. Povećanjem količine vezivnog tkiva i smanjenjem kvalitete kolagena, smanjuje se sistolička i dijastolička funkcija, a smanjuje se i inotropnost, istisna frakcija klijetki, odnosno snaga miokarda općenito. Smanjena kronotropnost je rezultat smanjenog broja beta-adrenergičnih

receptora u srcu te smanjenja otpuštanja neurotransmitora. Usporena je i frekvencija rada srca, no povećava se ukupna periferna rezistencija čime je smanjena perfuzija organa (Duraković, 2011).

1.1.2. Promjene u farmakokinetici

Farmakokinetika je grana farmakologije koja se bavi kvantitativnim parametrima sudbine lijeka u organizmu odnosno utjecaju organizma na metabolizam lijeka. Odnosi se na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lijeka.

Starenjem se događaju i mnogobrojne druge fiziološke promjene koje mogu utjecati na samu promjenu metabolizma lijeka u odnosu na mlađe pojedince. Najznačajnije su: smanjenje lučenja kiseline u želucu, smanjen pokretljivost crijeva, redukcija ukupne površine za apsorpciju, smanjenje jetre i protok krvi kroz istu te smanjenje renalne tubularne i glomerularne filtracije (Walker i Whittlesea, ured., 2012).

Sporije pražnjenje želuca i smanjeno izlučivanje kiseline nema utjecaja na apsorpciju većine lijekova, ali apsorpcija, na primjer lijekova poput digoksina, može biti smanjena. Smanjenje veličine jetre ima znatnog utjecaja na metabolizam lijekova koji podliježu metabolizmu prvog prolaza. To se najviše odnosi na liposolubilne lijekove poput nifedipina, nitrata, propranolola i verapamila čiji je metabolizam usporen, a time njihova bioraspoloživost povećana (Walker i Whittlesea, ured., 2012). Starije osobe često nemaju želju za hranom što se može pripisati tome da svaki zalogaj ne pobuđuje peristaltički val jednaka te ne prolazi do želuca. Također se smanjuje i pH želuca (Duraković, 2011).

Prethodno spomenuto povećanje masnoga tkiva u tijelu utječe na povećanje volumena raspodjele liposolubilnih lijekova te njihovoj akumulaciji, na primjer diazepama i tiopentala. Suprotno se odnosi na hidrosolubilne lijekove čiji se volumen distribucije posljedično smanjuje, na primjer digoksin, cimetidin, etanol. Volumen raspodjele povezuje količinu lijeka u tijelu s koncentracijom lijeka u krvi, plazmi ili vodi, a definira se kao omjer količine lijeka u tijelu i koncentracije. Na distribuciju lijeka utječe i smanjena razina albumina u serumu dok razina α 1-kiselog glikoproteina ostaje nepromijenjena ili se blago povećava. Kiseli se lijekovi, na primjer cimetidin, furosemid, varfarin, vežu na albumine dok se bazični, na primjer lidokain, vežu na α 1-kiseli glikoprotein. Zbog nastalih promjena povećava se slobodna frakcija kiselijih lijekova dok se slobodna frakcija bazičnijih lijekova skoro ni ne mijenja. Ove promjene igraju važniju

ulogu u akutnoj primjeni lijeka jer pri dugotrajnoj primjeni plazmatske koncentracije lijeka primarno su određene hepatičkim i renalnim klirensom.

Terapija lijekovima čija je eliminacija prvenstveno renalna, trebala bi se individualizirati budući da se starenjem povećava interindividualna varijabilnost eliminacije. Općenito gledajući, ona se smanjuje pa tako bi se trebala osobita pozornost obratiti na lijekove uske terapijske širine, na primjer digoksina i aminoglikozida, dok prilagodbe doza za lijekove široke terapijske širine, na primjer penicilina, neće biti potrebne. Za lijekove uske terapijske širine općenito je potreban velik oprez jer i najmanje promjene doza mogu znatno utjecati na klinički ishod primjene lijeka (Walker i Whittlesea, ured., 2012). Najznačajnije promjene u bubrezima su promjene krvožilja jer dolazi do smanjenja broja kapilara, količina vezivnog tkiva se povećava, a bazalna membrana zadebljava. Glomerularne kapilare degeneriraju, male arterije gube elastično tkivo, a svi ovi procesi sinergistički dovode do smanjenja funkcije nefrona. Klirens kreatinina smanjuje se po desetljeću života za $8\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ površine tijela, počevši od četrdesete godine, pa je tako glomerularna filtracija u devedesetogodišnjaka smanjena za 50% u odnosu na četrdesetogodišnjake. Ove činjenice nam ukazuju da se smanjenjem klirensa u starijih osoba smanjuje i izlučivanje lijeka. Glomerularna filtracija može se odrediti na dva načina, Cockroft-Gaultovom jednadžbom (Cockroft i Gault, 1976) ili MDRD jednadžbom (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) (Levey i sur., 1999). Često se koristi i klirens kreatinina kao pokazatelj glomerularne bubrežne filtracije, a potrebno ga je sakupljati 24h. MDRD direktno određuje klirens kreatinina dok ga Cockroft-Gaultova jednadžba procjenjuje. MDRD jednadžba u izračun uzima dob i spol, ne uzima visinu i masu ispitanika, a prilagođena je prosječnoj površini tijela koja iznosi $1,73\text{m}^2$. Cockroft-Gaultova jednadžba u obzir uzima i masu ispitanika. Za određivanje glomerularne filtracije preporuča se MDRD jednadžba jer u obzir uzima manje parametara u odnosu na Cockroft-Gaultovu jednadžbu, odnosno nije potrebno cjelodnevno uzimanje urina u odnosu na određivanje klirensa kreatinina (Munikrishnappa, 2009; Michels i sur., 2010).

Renalna sekrecija ovisna je o veličini jetre, hepatičkom protoku krvi, ulasku u hepatocite te o afinitetu i aktivnosti jetrenih enzima. Masa jetre smanjuje se od 20% od tridesetih godina te sve do 40% u devedesetim godinama života. Ovo opadanje mase jetre prati i smanjenje protoka krvi kroz jetru. Ispitivanja sustava mikrosomalnih oksigenaza u jetri pokazuju oprečne rezultate – mogu zadržati aktivnost kakvu pokazuju u mlađih osoba, ali i njihova aktivnost može opadati starenjem (Walker i Whittlesea, ured., 2012).

1.1.3. Promjene u farmakodinamici

Farmakodinamika je znanost, također kao dio farmakologije, kojom pokazujemo utjecaj lijeka na organizam. Molekularne i stanične promjene pri starenju znatno utječu na sudbinu samoga lijeka u organizmu, odnosno njegov utjecaj na istog. Promjene u farmakodinamici događaju se zbog redukcije u homeostatskoj rezervi te zbog sekundarnih promjena specifičnih receptora i ciljnih mjesta (Walker i Whittlesea, ured., 2012).

Slabija prilagodba starijih osoba na naglo ustajanje i vazodilataciju, odnosno smanjenu reakciju na refleksnu tahikardiju (posljedica pada krvnoga tlaka), najvjerojatnije se javlja zbog strukturnih promjena u vaskularnom stablu, međutim, točan je mehanizam još uvijek nejasan. Antihipertenzivi, α -blokatori (triciklički antidepresivi, fenotiazini), lijekovi koji usporavaju simpatetičku cirkulaciju iz centralnog živčanog sustava (barbiturati, benzodiazepini, antihistaminici) i antiparkinsonici (levodopa, bromokriptin) vjerojatniji su da prouzroče hipotenziju u starijih osoba s obzirom na slabiju prilagodbu vaskularnoga debla.

Posturalna kontrola u mlađih je osoba fino regulirana statičnim refleksima i kontrakcijama mišića zbog čega je potrebno manje korektivnih pokreta. Međutim, u starijih se osoba frekvencija i amplituda korektivnih pokreta povećava i smanjuje se koncentracija dopaminskih (D2) receptora zbog čega su osobe podložnije padovima. Hipnotici i trankilansi dodatno povećavaju mogućnost pada upravo zbog utjecaja na posturalnu kontrolu.

Starije osobe također slabije reguliraju tjelesnu temperaturu pa im prijete opasnost od hipotermije uzrokovane lijekovima: fenotiazini, benzodiazepini, triciklički antidepresivi, opiodi.

Otežanom pražnjenju crijeva pridonose smanjena motorička funkcija i pražnjenje kolona, slabija prehrana te različite bolesti. Inkontinencija se javlja zbog gubitka tonusa analnih i uretralnih sfinktera (Duraković, 2011). Antikolinergici mogu kod starijih muškaraca uzrokovati retenciju urina. Slabi i mokraćni mjehur, javljaju se uretralne disfunkcije, koje su češće kod starijih žena, a takvim pacijentima diuretici Henleove petlje mogu uzrokovati urinarnu inkontinenciju (Walker i Whittlesea, ured., 2012).

Sekundarne promjene specifičnih receptora i ciljnih mjesta imaju uvelike utjecaja na farmakodinamiku jer većina lijekova ispoljava svoj učinak djelovanjem na pojedine receptore, odnosno vezanjem na njih. α 1-adrenoreceptori ne pokazuju promijenjenu funkciju dok α 2-adrenoreceptori smanjuju svoju aktivnost starenjem. Funkcija β -adrenoreceptora dokazano se

smanjuje tijekom godina. Tako terapija propranololom pokazuje veći učinak blokiranja β -receptora kod mladih osoba nego kod starijih.

Od ostalih lijekova koje se često propisuju starijim osobama, a promijenjena farmakodinamika očituje se različitim kliničkim odazivom pacijenta, valja spomenuti još i varfarin (Walker i Whittlesea, ured., 2012). Istraživanje je pokazalo kako je u starijih pacijenata blokiranje sinteze o-vitaminu K-ovisnih antikoagulacijskih faktora bio veći nego kod mlađih pacijenata (Shepherd i sur., 1977). Poseban oprez treba se primijeniti i kod upotrebe analgetika jer su starije osobe osjetljivije na respiracijske učinke ove skupine lijekova. Poluvrijeme eliminacije benzodiazepina i barbiturata povećava se za 50-150 % od tridesete godine nadalje čime im se usporuje eliminacija, a za neke se poveća volumen raspodijele (Katzung, 2011).

1.2. Alzheimerova bolest

Alzheimerova bolest ili Alzheimerova demencija je kronična, progresivna, degenerativna bolest središnjeg živčanog sustava koja narušava kompletnu fizičku i psihičku sliku pacijenta. Demencije, gledajući općenito, nisu uzrokovane jednim točno određenim elementom, već kombinacijom genetičke sklonosti i načina života ili pak vanjskih utjecaja. Bolest je prvi put opisao Alois Alzheimer 1907. godine na primjeru 51-godišnje pacijentice te ju je imenovao kao "bolest zaboravljanja". Bolest se obično sporo i postupno razvija, a traje prosječno 9 godina (Begić i sur., ured., 2015). Uglavnom obolijevaju starije osobe i to najviše žene (Herbert i sur., 2001). Ne zna se točno kada je Alzheimerova bolest bila "preuzeta" kao bolest u Hrvatskoj, ali se zna da je vrlo rijetko bila korištena poimence prije 1978. godine. Bolesnicima je zapravo bila dijagnosticirana "presenilna demencija". Međunarodna klasifikacija bolesti (MDK, odnosno engl. *International Classification of Diseases*) 1978. godine postala je službena klasifikacija i za Hrvatsku pa od tada službeno postoji i kod nas kao Alzheimerova bolest (Mimica i Presečki, 2010).

Osim što utječe na pacijenta, igra bitnu ulogu i u životu njegovatelja, najčešće člana obitelji, kojima pred očima njihov voljeni umire. Podsjetimo li se na podatke iz Uvoda, možemo zaključiti kako se svake godine bilježi 4,6 milijuna novih slučajeva demencije odnosno svakih 7 sekundi pojavi se novi slučaj demencije u svijetu (Ferri i sur., 2005). Procjena incidencije Alzheimerove bolesti u Hrvatskoj, prema istraživanju Karolinske sveučilišne bolnice u Stockholmu, govori kako na 350 000 starijih od 75 godina, njih 14 000 ima teški oblik

Alzheimerove bolesti (u dosta slučajeva nije prepoznat) dok ih 70 000 ima blagi oblik (Puljak i sur., 2005).

1.2.1. Činitelji rizika

Veću pojavnost bolesti imaju žene od muškaraca, a razlozi mogu biti brojni. Počevši od same anatomske razlike muškog i ženskog mozga, ženski mozak je manje mase i kortikalne debljine te sa manje sive tvari. Nadalje, muškarci imaju veće funkcionalne kognitivne rezerve što se u Framinghemskom istraživanju očituje stupnjem edukacije (uzmimo u obzir da se odnosi na ljude koji su se rodili prije pedesetih godina prošloga stoljeća kada je još uvijek postojao različit odnos prema muškarcima i ženama). Najbitnije je vjerojatno što žene dulje žive od muškaraca (Herbert i sur., 2001). Framinghemsko istraživanje o srčanim bolestima povezala je da muškarci koji prežive srednje godine, kada su u najvećem riziku od kardiovaskularnih oboljenja, duže žive, a time su i otporniji na obolijevanje od demencija, napose Alzheimerove demencije (Chene G i sur., 2015). Međutim, stopa mortaliteta je jednaka za oba spola nakon obolijevanja što znači da je prosječno trajanje bolesti i za muškarce i za žene jednako (Barrett-Connor i Laughlin, 2009).

Oprečne rezultate možemo pronaći vezano za korist estrogena čiji se utjecaj smatra protektivnim, štetnim, ali i bez ikakvog učinka na incidenciju Alzheimerove demencije (Barrett-Connor i Laughlin, 2009). O'Brien i suradnici u vlastitoj su meta analizi i potvrdili da prethodna glorifikacija hormonske nadomjesne terapije nema utjecaja na smanjenu pojavnost Alzheimerove bolesti (O'Brien i sur., 2013). Međutim, hormonska nadomjesna terapija pokazala se vrlo učinkovitom za očuvanje strukture kostiju što su pak istraživači povezali sa smanjenjem kognitivnog propadanja (Yaffe i sur., 1999; Lui i sur., 2003). Pozitivni aspekti uzimanja hormona pokazali su se značajnijima kod žena koje su počele uzimati terapiju ranije u menopauzi od onih koje su to učinile godinama nakon. Dapače, hormonska nadomjesna terapija u starijih žena, osobito već oboljelih od demencije, nosi povećan rizik od srčanog udara (Barrett-Connor i Laughlin, 2009).

Egzogeni i okolišni faktori poput izloženosti *herpes simpleks virusu-1* i izloženosti aluminiju dva su faktora koja induciraju NF- κ B-reguliranu proinflamatornu miRNA (eng. *microRNA*). Rezultat njene aktivacije je reorganizacija mRNA (eng. *messengerRNA*) u mozgu i poticanje sinteze proinflamatornih čimbenika koji dokazano sudjeluju u patogenezi Alzheimerove bolesti (Lukiw, 2012). Nadovezujući se na ovu tvrdnju, korištenje

antiinflamatornih lijekova pospješuje odstranjivanje proinflamatornih medijatora, ali i pojačava sekreciju APP-a (amiloidnog prekursor proteina) γ -sekretazama (Hardy i Selkoe, 2002).

Ateroskleroza se također navodi kao jedan od faktora rizika jer nakupljanje kolesterola i povećavanje oksidacijskog stresa stanice doprinosi direktno, iako slabo istraženo, na procesiranje APP. Statini se stoga počinju spominjati kao jedan od prevenirajućih ksenobiotskih faktora (Hardy i Selkoe, 2002). Osim ateroskleroze, stručnjaci povezuju i šećernu bolest tipa dva sa povećanom incidencijom od obolijevanja. Tako se zadnjih nekoliko godina diskutira kako terapija inzulinom može pozitivno utjecati na očuvanje kognitivnih procesa. Inzulin aktivno djeluje i u mozgu, potičući rast i preživljavanje stanica, u ovom slučaju neurona (Morris i Burns, 2013).

U teoriji se još raspravlja i hipoteza kako problemi sa štitnjačom, odnosno povišeni ili sniženi tireoidni hormoni, mogu utjecati na pojavnost Alzheimerove bolesti. Framinghamsko istraživanje potvrdilo je tu pretpostavku samo za žene, ali naglašava kako su potrebna dodatna istraživanja (Zalady i sur., 2008). Tiroidni hormoni dokazano sudjeluju u akumulaciji amiloidnih plakova te u formiranju različitih izoformi APP-a. Estrogen i tiroidni hormon članovi su iste superporodice nuklearnih receptora pa kako estrogen ima određeno djelovanje prethodno navedeno, pretpostavlja se isto i za ovu skupinu hormona (Harper i Roe, 2010).

1.2.2. Patogeneza i patofiziologija

Neuropatološki gledano, Alzheimerova bolest karakterizirana je s najmanje pet heterogenih značajki koje potiču akumulaciju abnormalnih hiperfosforiliranih tau-proteina i amiloidnih plakova, neuralnih i sinaptičkih deficita te proinflamatornih učinaka. Smanjena je sinaptička gustoća i nakupljanje sinaptičkih proteina što rezultira smanjenjem funkcije najprije temporalnog režnja i hipokampusu pa polako napreduje u distalne parijetalne, frontalne i okcipitalne dijelove mozga. Posljednji su na redu neokorteks i limbički sustav (Lukiw, 2012.).

Prema kliničkom tijeku, bolest se može podijeliti na bolest ranog početka (pacijenti mlađi od 65 godina) i kasnog početka, a obje vrste sadrže i genetičku komponentu. Uz iznimku vrlo rijetkog autosomalnog dominantnog naslijeđivanja, za većinu oboljelih pacijenata uzrok se može tražiti u kombinaciji i genetičkih i egzogenih faktora. Od genetičkih faktora najznačajnija je prisutnost *APOE* ϵ 4 alela, *APP* te *PSEN1* i *PSEN2*. *APP* je gen amiloid-prekursor protein, a *PSEN1* i *PSEN2*, geni za preseniline. Od 2009. godine otkriveno je još devet rizičnih gena koji

dodatno povećavaju mogućnost obolijevanja: *CLU*, *CR1*, *PICALM*, *BIN1*, *EPHA1*, *ABCA7*, *MS4A4A* (*MS4A6E*), *CD33* i *CD2AP* (Bettens i sur., 2013).

Tri su glavne hipoteze nastanka Alzheimerove bolesti: kolinergična hipoteza, hipoteza amiloidne kaskade i tau-hipoteza.

Kolinergična hipoteza predstavljena je prvi put prije 20 godina sugerirajući kako glavni uzročnik nastanka Alzheimerove bolesti leži u disfunkcionalnosti neurona koje sadrže acetilkolin. Acetilkolin je neurotransmitor mišićne sinapse i preganglijskih simpatičkih te preganglijskih i postganglijskih parasimpatičkih aksona. U perifernom živčanom sustavu acetilkolin izaziva kontrakciju mišića, suženje zjenice, pojačavanje peristaltike crijeva, usporavanje rada srca, proširenje krvnih žila te pojačano lučenje raznih žlijezda. U središnjem živčanom sustavu ima ulogu u održavanju stanja svijesti i kognitivnim procesima. Još je i ranije dokazano da upotreba antimuskarinika, kolinergičnih antagonista, (skopolamin, atropin) poboljšava memoriju u eksperimentalnih životinja. Na ovom principu inhibicije acetilkolinesteraze, enzima koji razgrađuje acetilkolin, osmišljeni su danas najkorišteniji lijekovi, antidementivi: donepezil i rivastigmin (Francis i sur., 1999). Ipak, neka su istraživanja pokazala kako se kolinergični deficit ne može koristiti kao marker za najraniju dijagnostiku Alzheimerove bolesti jer tada još ne dolazi do ispoljavanja tipične kliničke slike. Predlažu da bi se ovi lijekovi trebali koristiti tek za srednje teške do teške oblike bolesti (Terry i Buccafusco, 2003).

Apolipoprotein E4, APOε4, točnije njegov gen na 19. kromosomu, nalazi se u oko 30 % bolesnika koji boluju od Alzheimerove bolesti s ranim početkom. Apolipoprotein E4 je kompletno normalan prijenosnik kolesterola koji na abnormalan način može interferirati sa amiloidom ako se njegov gen mutacijom promijeni. Vjeruje se kako on pridonosi ranom nastanku i odlaganju amiloida što otežava prijenos sinaptičkih impulsa (Damjanov i sur., ured., 2011; Andresen 1995).

Amiloidni β-peptid (Aβ) prvi je puta sekvencioniran iz meningealne krvne žile oboljelog od Alzheimerove bolesti, ali i sa Downovim sindromom (Hardy i Selkoe, 2002). U osoba sa Downovim sindromom koje dožive 35 godina već možemo uočiti mikroskopske promjene u mozgu istovjetne onima u oboljelih od Alzheimerove bolesti. Upravo se na 21. kromosomu, odgovornom za Downovu trisomiju, nalazi gen za APP (Damjanov i sur., ured., 2011). Središnji događaj u Alzheimerovoj bolesti je nakupljanje β-amiloida u međustaničnom prostoru mozga gdje se zatim formiraju amiloidni plakovi i potiče neurotoksičnost, a posljedično nastaje

amiloid u moždanome deblu i krvnim žilama. β -amiloid nastaje nepravilnim cijepanjem molekule prekursora bjelančevine β -amiloida (engl. *β -amyloid precursor protein*, β APP). Mutacije gena za presenilin 1 i presenilin 2 uzrokuju promijenjenu sintezu bjelančevina presenilina koje sudjeluju u preradbi β APP odnosno odstranjivanju beta amiloidnih fragmenata iz APP molekula (Gamulin i sur., ured., 2002; Harper i Roe, 2010). Presenilini su dvije komponente γ -sekretaza, a mutacije njihovih gena potiču ranije odlaganje $A\beta$ u obiteljskoj nasljednoj bolesti. Presenilin 1 uzrokuje pojačano stvaranje $A\beta$, a presenilin 2 je supstrat za kaspazu koja dovodi do apoptoze neurona. Plakovi se nalaze uglavnom u neurokorteksu, hipokampusu i amigdalama (Damjanov i sur., ured., 2011).

Tau proteini (τ -proteini) prvi su put otkriveni 1975. te su odmah pobudili veliko zanimanje javnosti. Osnovna im je biološka uloga da stabiliziraju mikrotubule u stanicama, a igraju i važnu ulogu u diferencijaciji i polarizaciji stanice. Prirodno ga nalazimo u nesmotanom obliku što mu omogućava da sudjeluje u raznim procesima u stanicama: biokemijske modifikacije, interakcije sa citoskeletom, kinazam i ostalim proteinima (Mandekow i Mandelkow, 2012).

Neurofibrilarni filament (vrtlozi) nalaze se unutar umirućih neurona te se sastoje od parnih helikalnih filamenata građenih primarno od τ -proteina i ubikvitina. Najviše ih nalazimo u živčanim stanicama neokorteksa, piramidalnim stanicama hipokampusa i amigdala. Nisu specifični samo za Alzheimerovu bolest, već ih ima i u postencefalitičnoj Parkinsonovoj bolesti i amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi. Senilni plakovi su ekstracelularna oštećenja koja sadržavaju jezgru od β -amiloida i okruženi su najčešće degenerativnim živčanim završecima te aktiviranim glijalnim stanicama (Damjanov i sur., ured., 2011; Gamulin i sur., ured., 2002). Odlaganje amiloidnih plakova tijekom godina prethodi cerebralnoj atrofiji i kognitivnom propadanju što su studije i pokazale. Prvi klinički simptomi javljaju se tek nakon jednog ili dva desetljeća njihova nakupljanja u mozgu kada se mogu registrirati i najraniji amiloidni biomarkeri (Clifford i sur., 2011). Kognitivno normalne starije osobe sa velikim stupnjem odlaganja $A\beta$ pokazale su znatno bržu atrofiju sive tvari i gubitka memorije od onih sa sporijim nakupljanjem. Također, odlaganje se smanjuje u kasnijem tijeku sada već dijagnosticirane Alzheimerove bolesti (Villemagne i sur., 2013).

1.2.3. Klinička slika

Alzheimerovu bolest dijelimo na tri stadija, rani (blagi), srednji (umjereni) i kasni (teški). Prvi simptomi poput gubitka memorije ostaju često zanemareni i pripisuju se stresu ili bolesti pa tak prvih 2-4 godina Alzheimerova bolest ostaje neprepoznata. Početkom bolesti najprije se gube više intelektualne funkcije, spontanost i inicijativa za isprobavanjem novih stvari (Andresen 1995). Uočava se kod pacijenta i gubitak kratkotrajnog pamćenja, onemogućenje je usvajanje novih informacija i planiranje (svakodnevnih) aktivnosti, a pacijent učestalo gubi svoje stvari. Trenutno su očuvana stara sjećanja i norme društvenoga ponašanja. Rezultat MMSE (eng. *Mini Mental State Examination*) iznosi 26-20 (Begić i sur., ured., 2015).

U srednjem stadiju sveukupno stanje pacijenta se pogoršava - proces razmišljanja postaje nelogičan, javljaju se poremećaji koncentracije i pažnje, kao i prvi znakovi psihičkih poremećaja poput depresije, agitacije, uznemirenosti, anksioznosti, halucinacija i insomnije. Bolesnik gubi osjećaj za osobnu higijenu, a prisutne su i afazija (gubitak ili poremećaj govora), apraksija (nemogućnost izvođenja smislenih, ranije naučenih motoričkih radnji) i agnozija (nesposobnost prepoznavanja vizualnih, taktilnih i slušnih sadržaja koji su prije bili poznati). MMSE rezultat je 19-10 (Begić i sur., ured., 2015). Promjene u raspoloženju i u ponašanju nazivaju se i "sekundarnim značajkama" jer su vrlo varijabilne između svakog pojedinog pacijenta, nespecifične su za demenciju i njihova pojavnost varira tijekom napredovanja bolesti (Gamulin i sur., ured., 2002). Pacijent počinje lutati i javljaju mu se još i nevoljni pokreti mišića (Andresen 1995).

U kasnom stadiju bolesti još više propadaju sve sposobnosti, pacijent vidljivo mršavi, dolazi do inkontinencije, mioklonusa, skoro pa potpunog gubitka govora i vezanosti pacijenta za krevet. Rezultat MMSE iznosi 9-0. Na kraju pacijent umire najčešće od zaraznih bolesti budući da mu je imunosni sustav također bio pogođen (Begić i sur., ured., 2015). Faza traje 1-3 godine prije smrti (Andresen 1995).

1.2.4. Dijagnoza

Dijagnostika Alzheimerove bolesti je kompleksna jer u principu ne postoji jedinstveni dijagnostički biljeg, već se koristi kombinirana dijagnostika, a najkorisnije je prikupljanje cijele anamneze. U stručnom timu za dijagnostiku nalaze se specijalisti neurologije, psihijatrije, psihologije i drugi koji na osnovu dalje navedenih specifičnih dijagnostičkih postupaka i testova isključuju postojanja drugih oboljenja i procjenjuju da se radi o Alzheimerovoj bolesti. Od radioloških dijagnostičkih aparata koriste se CT (kompjuterizirana tomografija, eng. *computed tomography*) i MRI (magnetska rezonanca, eng. *magnetic resonance imaging*) mozga s visokom rezolucijom (Duraković, 2011). Uz kombinaciju standardnih kliničkih postupaka i "običnog" promatranja možemo jednostavno odrediti boluje li osoba od Alzheimerove bolesti ili ne. Ali, demencija uzrokovana Alzheimerovom bolesti često ostane neprepoznata dok se ne razviju jači klinički simptomi. Često se miješa sa starenjem i sa ostalim oblicima demencija (na primjer vaskularna demencija). Pri tom razlikovanju primjenjuje se modificirana Hachinskijeva ishemijska ljestvica (MHIS) koja razmatra kliničke čimbenike obiju demencija, na primjer nagli početak, stupnjevito pogoršanje, noćna konfuzija, depresija i prisutnost ateroskleroze. Veći zbroj bodova ukazuje na vaskularnu demenciju, odnosno multi-infarktnu demenciju (Begić i sur., ured., 2015). Mora se naglasiti važnost ranog uočavanja simptoma bolesti jer se pacijentu simptomatskom terapijom može bitno poboljšati kvaliteta života i eventualno ga malo produžiti. Ranija primjena terapije također omogućava i bolju učinkovitost tih lijekova. Konačna se dijagnoza završno može potvrditi postmortalnom dijagnostikom.

Danas se razmatra opcija za korištenje različitih biomarkera kao indikatora za pretkliničku dijagnostiku Alzheimerove bolesti, no kako još nije napravljeno dovoljno istraživanja o ovoj problematici, ne preporučuje se koristiti trenutne podatke kao isključive za ranu dijagnostiku. Jedino biomarker za akumulaciju A β plakova korelira sa progresijom bolesti na već opisani način (Sperling i sur., 2011). Još nekoliko radova potvrđuje da bi ovakvi biomarkeri potencijalno bili prihvatljivi za ranu dijagnostiku osobito kod dominantog naslijeđivanja mutiranih gena (Randall i sur., 2012). Reiman i suradnici pokazali su da su kod ljudi sa velikom genetskom predispozicijom za razvijanje bolesti već u ranijoj dobi prisutne funkcionalne i strukturalne MRI promjene mozga (Reiman i sur., 2012.).

Tablica 1. Razlike između tipičnog starenja i Alzheimerove demencije

(Izvor: <https://www.helpguide.org/articles/alzheimers-dementia/understanding-dementia.htm>)

Tipično starenje	Simptomi demencije
Povremeno samoinicijativno žaljenje na zaborav, ali se uspješno prisjeća događaja i ljudi	Žali se na zaboravljanje jedino ako se podsjeti na isto i ne može se prisjetiti događaja poimence
Povremena potraga prigodnih riječi	Često traženje prigodnih riječi, nesvjesna zamjena riječi
Možda se mora zaustaviti da se sjeti dani uputa, ali se dobro snalazi u poznatoj okolini	Izgubi se u poznatoj okolini i ne zna se vratiti kući ili je za to potrebno dulje vrijeme
Sjeća se bližih bitnijih događaja i vodi smislene razgovore	Ne sjeća se bližih bitnijih događaja niti može voditi smislene razgovore
Socijalne vještine su na istoj razini kao i prije	Gubi interes za socijalne aktivnosti i/ili se ponaša na društveno neprihvatljiv način

U kliničkoj praksi koristi se MMSE i za dijagnosticiranje demencije, ali i za praćenje uznapređovalosti bolesti. Sastoji se od 30 pitanja za ispitivanje kognitivnih funkcija, a postignut određeni broj bodova sugerira prisutnost odnosno uznapređovalost bolesti. Koristi se i test crtanja sata čime se ocjenjuje točnost nacrtanoga – duljina kazaljki i točna orijentacija (engl. *Clock Drawing Test*, CDT) (Begić i sur., ured., 2015).

1.2.5. Liječenje Alzheimerove bolesti

Tijekom godina na različite se načine pokušavalo usporiti i/ili zaustaviti tijek napredovanja bolesti. Niti jedan od trenutno dostupnih lijekova za Alzheimerovu bolest ne zaustavlja uznapređovanje oštećenja neurona zbog čega je bolest uvijek sa letalnim ishodom. Lijekovi odobreni za liječenje Alzheimerove bolesti trenutno samo povećavaju količinu neurotransmitora u mozgu, no i njihova učinkovitost varira po pacijentu (Alzheimer's Association). Ostala je terapija simptomatska. Od simptoma najčešći su: pospanost, nesanica, uznemirenost, halucinacije, paranoje, agresija, depresivnost i slično.

Aдекватna upotreba antipsihotika može značajno doprinjeti smanjenju simptoma i smanjiti pacijentima stres. Međutim, njihova upotreba može biti povezana sa pogoršanjem

kognitivnih simptoma, pretjeranom sedacijom, padovima, tardivnom diskinezijom, metaboličkim sindromom kao i neuroleptičnim malignim sindromom. Stoga je preporučljivo da se jako dobro odvagne moguća korist i šteta za pacijenta (American Psychiatric Association).

Danas se sve više pokazuje zanimanja i za nefarmakološku terapiju kojoj je za cilj prilagodba pacijenta na novonastale promjene, ali i osiguranje nastavka što kvalitetnijeg života.

Nefarmakološka terapija odnosi se na postupke i mjere koje poduzimamo bez upotrebe lijekova. Najčešće se odnosi na očuvanje i/ili povećanje kognitivne funkcije oboljelog raznim igrama, razgovorima, mentalnim zadaćama, sudjelovanje u likovnim i plesnim radionicama. Pacijentu se pokušava omogućiti da svakodnevne poslove što dulje obavlja, i to što uspješnije. Teško da će usporiti sam tijek bolesti, ali će značajno utjecati na kvalitetu života te smanjiti mogućnost da pacijent pati još i od depresije, apatije, problema sa spavanjem i/ili agresije (Alzheimer's Association). Osobito dobre rezultate pokazao je rad u vrtu, kuhanje, igranje različitih igara kao i slušanje glazbe (Alzheimer's Association).

U početku bolesti preporučuje se odlazak na grupne terapije i druženja, na primjer dnevne boravke, što je korisno i za obitelj da uspiju brinuti i za sebe. Poželjno je da se pacijenta potiče na prisjećanje prošlih događaja jer njih najbolje pamti. Dokle god pacijentovo stanje omogućava, poželjni su i posjeti starih prijatelja i ostale rodbine čime se smanjuje opasnost da pacijent izgubi volju za socijalnim kontaktom. Kasnije je takav dnevni odlazak otežan zbog sve manje pokretljivosti pacijenta (Poredoš, 2003).

Nefarmakološkim utjecajem, osobito implementacijom bihevioralnih intervencija, možemo smanjiti agresiju i depresiju koje pacijent razvija zbog spoznaje da više nije u mogućnosti obavljati svakodnevne zadaće. Najbolji primjer je izrada rasporeda odlaska na toalet kako bi se izbjegla inkontinencija (Doody i sur., 2001) ili pak prilagodba odjeće određenom stupnju razvoja bolesti. Koja god da se intervencija uvodi, bitno je da odgovara trenutnom pacijentovom stanju kako bismo izbjegli frustraciju, ali i infatilizaciju (American Psychiatric Association).

Farmakološka terapija odnosi se na upotrebu lijekova za liječenje demencije odnosno ublažavanje pristunih simptoma. Liječnik određuje trenutnu terapiju pacijenta shodno napredovanju bolesti i trenutnom fizičkom stanju, a liječenje se pojedinim lijekom ili kombinacijom lijekova nastavlja sve dok postoji terapijska korist za pacijenta. Hrvatski algoritam farmakološkog liječenja oboljelih od Alzheimerove demencije određen je 2006. godine, revidiran je 2010. te predstavljen 2011. godine. Prema hrvatskim smjernicama u slučaju

umjerene do teške Alzheimerove bolesti, kao lijek izbora navodi se memantin uz pojačanje donepezilom. Ovi lijekovi usporavaju sam tijek bolesti i odgađaju gubitak neovisnosti. Velika je prednost što uvelike smanjuju potrebu za dodatnim psihijatrijskim lijekovima, kao što su antipsihotici i stabilizatori raspoloženja, koji u osoba starije životne dobi mogu imati ozbiljne nuspojave (Mimica i Presečki, 2010).

Preporuka njemačke literature je da se ukinute terapiju antidementivima tek kada MMSE padne ispod tri (Mimica i Presečki, 2010).

Prema posljednjoj važećoj Dopunskoj listi lijekova od Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, trenutno su u Hrvatskoj registrirani lijekovi kao jedini indicirani za liječenje Alzheimerove bolesti: memantin, rivastigmin i donepezil. Nazivaju se još i antidementivima te se mogu koristiti i u nekim drugim oblicima demencija. Općenito se dobro toleriraju (Francetić i sur., 2015).

Prema Uputama o lijeku donepezil je indiciran za liječenje simptoma Alzheimerove demencije u osoba kojima je dijagnosticirana blaga do umjereno teška Alzheimerova bolest. Spada u skupinu lijekova koji djeluju na živčani sustav i reverzibilni je inhibitor enzima acetilkolinesteraze sa središnjim djelovanjem. Početna doza je 5 mg, a uzima se navečer prije spavanja. Maksimalna dnevna doza je 10 mg (www.halmed.hr). U čak 80 % pacijenata pokazalo se da usporava tijek kognitivnog propadanja pa čak kognitivna funkcija neko vrijeme ostaje i očuvana. Dobro se podnosi, a nuspojave su uglavnom vezane za kolinergične učinke poput omaglica, inkontinencije urina, mišićnih grčeva te problema sa srčanim ritmom (Francis i sur., 1999). Od ostalih nuspojava zamjetne su konvulzije te pojava ili pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma (Francetić i sur., 2015). Trebala bi se obratiti pozornost na osobe sa srednjim oštećenjem jetre (Royal Pharmaceutical Society, 2016).

Prema Uputama o lijeku memantin je indiciran za liječenje simptoma Alzheimerove demencije u osoba kojima je dijagnosticirana umjerena do teška Alzheimerova bolest. Inhibitor je NMDA-receptora u mozgu, a blokira učinak patološki povišenih toksičnih razina glutamata. Preporučena doza od 20 mg na dan postiže se postepenim povećanjem doze tijekom prva 3 tjedna liječenja. Prvi tjedan uzima se 5 mg jednom dnevno, drugi tjedan uzima se 10 mg, treći tjedan 15 mg, a četvrti tjedan 20 mg (www.halmed.hr). Ne preporučuje se kod osoba sa teškim bubrežnim oštećenjem i kontraindiciran je jedino kod preosjetljivosti na aktivnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Potreban je oprez kod osoba koje u anamnezi imaju epilepsiju ili konvulzije. Nuspojave uključuju halucinacije, konfuzije, umor, anksioznost, pojačane epileptičke napadaje,

cistitis, povraćanje. Pokazao je dobar učinak i na bihevioralne i psihičke simptome, osobito agitacije i agresije čime se može smanjiti upotreba antipsihotika (Francetić i sur., 2015).

Prema Uputama o lijeku rivastigmin je indiciran za liječenje simptoma Alzheimerove demencije u osoba kojima je dijagnosticirana blaga do umjereno teška Alzheimerova bolest. Reverzibilni je inhibitor enzima acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze. Početna doza je 1,5 mg dva puta na dan. Ako se ta doza najmanje dva tjedna dobro podnosi, doza se može povećati na 3 mg dva puta dnevno. Sljedeća povećanja su na 4,5 mg te 6 mg, isto dva puta dnevno. Doza održavanja je 3 do 6 mg dva puta dnevno (www.halmed.hr). Nuspojave su slične nuspojavama donepezila, a rivastigmin, kao i donepezil, može imati neželjeni kolinergički učinak ovisan o dozi pa je potrebno početi terapiju sa najmanjom mogućim i polako titrirati do optimalne ili maksimalno moguće (Francetić i sur., 2015). Na tržištu se nalazi i kao transdermalni flaster čime je smanjena mogućnost gastrointestinalnih nuspojava (Royal Pharmaceutical Society, 2016).

1.3. Sveobuhvatna zdravstvena skrb za pacijenta u domu za starije i nemoćne osobe

Liječenje pacijenata u domovima za starije i nemoćne osobe danas je izrazito kompleksno i zahtijeva mnogo pažnje i stručnoga znanja. Pacijentima je tako pružena prilika za optimalno liječenje, ali postoji i rizik od polipragmazije i neželjenih nuspojava. (Avorn i Gurwitz, 1995.) U Sjedinjenim Američkim Državama postoji Američko društvo za farmaceutsko savjetovanje (eng. *American Society of Consulting Pharmacists*) koje okuplja oko 10 000 farmaceuta usko specijaliziranih za konzultiranje domova za starije i nemoćne o adekvatnoj terapiji, (ne)farmakološkim mjerama i brojnim drugim temama (American Society of Consultant Pharmacists').

Prema prijedlogu nacrtu Hrvatske strategije borbe protiv Alzheimerove bolesti i drugih demencija, u Republici Hrvatskoj postoji 30-40% bolesnika s neurodegenerativnim bolestima kojima je neophodna palijativna skrb. Cilj i smisao strategije je: "...zajedničkim pristupom osigurati dostupnost pravodobne i rane dijagnoze te liječenja osobama oboljelima od Alzheimerove bolesti u našoj zemlji, kao i osigurati uvjete za poboljšanje uvjeta njihova zbrinjavanja, inkluzije u društvo i destigmatizacije, posebice pružanjem pomoći obiteljima oboljelih u skrbi o oboljeloj osobi u okruženju vlastitoga doma." (Mimica i sur., 2015).

1.3.1. Gerijatrijska i palijativna skrb

Porijeklo riječi "gerijatrija" dolazi iz grčkog jezika, *gér(ōn)* + *iātrikós*, a u prijevodu znači "stari čovjek + liječiti". Prvi puta kao riječ počinje se koristiti u dvadesetim godinama prošloga stoljeća. Porijeklo riječi "palijativna" dolazi iz latinskog, kasnije iz francuskog jezika, a znači "zagrnuti".

U dvadesetom stoljeću došlo je do povećanja starije populacije te je nastala potreba za novom granom medicine – gerijatrijom. Ona se primarno bavi bolestima specifičnima za stariju životnu dob te kroničnim, a učestalijim bolestima za te godine života. Palijativna pak skrb obuhvaća cjelokupni plan i program brige za pacijenta koji se odnosi na zbrinjavanje svih njegovih potreba, ali i edukaciju članova obitelji o tome što od daljnjeg liječenja odnosno skrbi mogu očekivati (Kušan Jukić i Mimica, 2016). Nastavak je kontinuiteta preventivne i kurativne medicine sa naglaskom na poboljšanju kvalitete života neizlječivog pacijenta. U Hrvatskoj postoji Strateški plan za razvitak palijativne skrbi koji, nažalost, još uvijek nije dovoljno implementiran u zdravstveni sustav. Predviđen je određeni broj kreveta za takve pacijente, plan edukacije i prilagodbe, a naglasak je stavljen prvenstveno na primarnu zdravstvenu zaštitu koja je u neposrednom kontaktu sa stanovništvom (<http://palijativna-skrb.hr>). Zanimljivo je kako je tek 2015. godine u sklopu Doma za starije osobe Medveščak otvorena prva stacionarna jedinica specijalizirana za osobe sa Alzheimerovom bolesti.

Palijativna skrb za pacijenta oboljelog od Alzheimerove bolesti specifična je budući da cjelokupnoj brizi o pacijentu i psihološkoj potpori obitelji, trebamo pribrojati i dodatnu educiranost osoblja o postupnju i komunikaciji sa dementnim pacijentima (Kušan Jukić i Mimica, 2016). National Hospice and Palliative Care Organization u SAD-u utvrdila je 1995. godine kriterije za prijam oboljelih od demencije u sustav stacionarne palijativne skrbi (<http://azalz.org>). Kriteriji podrazumijevaju da pacijent uopće ne može funkcionirati bez tuđe pomoći što uključuje: odijevanje, hodanje, kupanje, kontroliranje funkcije sfinktera te da ne može govoriti odnosno da ne uspostavlja smislenu komunikaciju.

U Strategiji se planira osmisliti uravnoteženi regionalni razvoj domova za starije i nemoćne osobe sa specijaliziranim smještajnim jedinicama za bolesnike oboljele od Alzheimerove bolesti u dnevnim i cjelodnevnim boravcima. Trenutno je najveći broj takvih ustanova u sjeverozapadnoj Hrvatskoj dok su Dalmacija i Slavonija skoro nepokrivene. Drugi je pak problem što brojne državne ustanove ne primaju dementne bolesnike, a educiranost osoblja po ovome pitanju je izrazito niska.

Gerijatrijska i palijativna skrb trebale bi se razvijati u skladu sa trenutnim potrebama stanovništva koje su, nažalost, sve veće i veće. Starenjem populacije i sve većim javljanjem starijih osoba koje boluju od demencije, naglasak bi se trebao staviti na prilagođavanje trenutnih kapaciteta i raditi na otvaranju novih.

1.4. Farmaceutska skrb

Farmaceutska skrb profesionalna je skrb o pacijentu koja, kada je organizirana kao usluga pružanja terapijske skrbi, postaje iskusna, dokumentirana, evaluirana i plaćena. Pružatelj skrbi, licencirani farmaceut, odgovoran je za sve svoje postupke, a cilj mu je svojim djelovanjem osigurati da pacijent određenom terapijom postigne pozitivne kliničke ishode (Cipolle i sur., 1998). Evoluirala je iz kliničke farmacije, ali kao nadopuna cjelokupnom zdravstvenom timu koji odlučuje o dobrobiti pacijenta. Profesionalnom je čini spoznaja da uključuje vrhunski educiranog farmaceuta, upoznatog sa etičkim i znanstvenim načelima struke, koji je sposoban na temelju svoga znanja i ponajprije iskustva donijeti s pacijentom pravovaljanu odluku o njegovoj terapiji.

Razvitkom farmaceutske skrbi razvila se i sama filozofija usko vezana za sve segmente brige o pacijentu. Obuhvaća opis socijalnih potreba za ovakvim vidom usluge, jasno objašnjene obveze pružatelja farmaceutske skrbi i očekivanja da pacijent bude u središtu brige. Postizanjem profesionalnosti pružanja farmaceutske skrbi dižemo se na razinu kada isto postaje jednostavno nezamjenjivo usprkos, možda, težim trenutnim socioekonomskim uvjetima. Filozofija struke predstavlja bazu prema kojoj se gradi cjelokupna skrb oko pacijenta; ona je tu da farmaceut točno zna, unutar moralnih i znanstvenih vrijednosti, kako upravljati svojim znanjem i što bolje ga koristiti za pomoć drugome. Naglasak se stavlja i na sposobnost samog farmaceuta da može odrediti potrebe svakog pojedinačnog pacijenta, kao i na prethodna iskustva kako bi mogao predvidjeti budući odnos prema terapiji. Isto tako neizmjereno je bitno uspostaviti zajedničko poštovanje i preuzeti obvezu odgovornosti za sve buduće ishode.

Briga o pacijentu sadrži nekoliko bitnih značajki koje je potrebno provesti kako bi se adekvatno osmislio cjelokupni plan, a opet treba biti jedinstvena za sve pružatelje skrbi. Najprije se procijene potrebe pacijenta vezane za lijekove, izradi se individualizirani plan i na kraju se pacijenta prati i gleda koliko je bila uspješna farmaceutska intervencija. U tom prvom stadiju farmaceut je dužan saznati sve aspekte pacijentove bolesti: trenutno i prošlo zdravstveno stanje, terapiju, njegova shvaćanja bolesti i lijekova, prethodna iskustva sa zdravstvenim

sustavom i njegovu svakodnevnu rutinu. Potrebno je ispitati i njegove ciljeve i očekivanja te to kasnije detaljno zajednički proanalizirati i prodiskutirati. Najvažnije odluke koje farmaceut u ovoj fazi donosi jesu određivanje prioriteta rješavanja terapijskih problema (ukoliko ih uopće ima) te predvidjeti potencijalne terapijske probleme.

U drugoj fazi farmaceut zajedno sa pacijentom odlučuje o pacijentovoj terapiji, pojašnjava mu sve nedoumice i, jednostavno, pokazuje kako će i zašto uzimati svoju terapiju. Bitno je pacijenta osvijestiti o važnosti uzimanja iste, ali je još važnije terapiju individualizirati, i to ne samo u kliničkom smislu, već obratiti pozornost na religiju, prehranu i kulturološku pozadinu što bi eventualno pacijentu smetalo pri uzimanju terapije. Cilj drugoga dijela je da pacijent i farmaceut zajedno organiziraju sve rečeno, objašnjeno i dogovoreno kako bi se ostvario očekivani ishod.

Treći dio odnosi se na ponovni susret sa pacijentom nakon određenog vremena koje je potrebno da bi se postigao očekivani cilj. Tada farmaceut opet sluša pacijentova iskustva i stajališta, procjenjuje ishod, te eventualno zajednički razmatraju druge opcije (Cipolle i sur., 1998).

1.4.1. Uloga farmaceuta u sveobuhvatnoj skrbi

Farmaceutu je na prvome mjestu pacijent oko kojeg sistematizira cijelo svoje znanje i iskustvo kako bi mu što bolje prilagodio terapiju. Dužan je što bolje upoznati samoga pacijenta i naučeno implementirati u svoje zaključke te ih predstaviti pacijentu na njemu prihvatljiv način. Njegova je važnost tim veća jer u današnjem zdravstvenom sustavu farmaceut je dio primarne zdravstvene zaštite. Direktna komunikacija sa pacijentom može razlučiti njegove nedoumice uz određene zdravstvene probleme. Farmaceut je općenito uvijek na raspolaganju pacijentu najviše kroz ljekarničku djelatnost. Naša je dužnost da preporučimo i/ili izdamo dodatak prehrani/lijek koji je adekvatan, najučinkovitiji mogući, što sigurniji i indiciran za određenu bolest.

Temeljni klinički koncept kojim se farmaceut treba povoditi prilikom razmišljanja i odlučivanja jest da je pacijent prvi, dijagnoza bolesti druga, a lijekovi treći. Briga za pacijenta obuhvaća dvije suprotne, ali komplementarne razine. Prva je "tehnička" odnosno stručna briga oko lijekova i stila života, a druga je izražavanje brige za opće stanje pacijenta odnosno pokazivanje ljudskosti čovjeku u nevolji. Ovakav sinergistički pristup farmaceutske skrbi

prema svakom pojedinom pacijentu pomaže pacijentu da svaki dan donosi primjerene zdravstvene odluke (Cipolle i sur., 1998).

Maracle i suradnici pokazali su u svome istraživanju kako farmaceuti zaista mogu unaprijediti cjelokupnu skrb za pacijenta, čak i u smislu preventivne skrbi kada postoji velika mogućnost da pacijenti sa brojnim komorbiditetima iskuse neželjene nuspojave. Ipak, niti u tako idealnim situacijama, kada farmaceut pokaže i primjeni svoje znanje, opet mnogi pacijenti ne razumiju njegovu ulogu u cijelom procesu (Maracle i sur., 2012). Pacijentima je zaista stalo da budu u središtu skrbi i zanimanja farmaceuta te ovakav način rada povoljno utječe na pacijentovu adherenciju (Ramalho de Oliveira i Shoemaker, 2004).

Međutim, i za farmaceuta praktičara postoji jedna velika korist koju mu pacijent pruža. Dopuštajući pacijentu da priča i govori o svojoj bolesti i iskustvu sa lijekovima, farmaceut može jako puno naučiti. Tako stečeno znanje nezamjenjivo je, neosporivo i nadasve efikasno u procesu učenja i nadograđivanja samog profesionalnog zdravstvenog radnika. Farmaceut iz prve ruke može spoznati kakav utjecaj imaju lijekovi na pacijente i to na načine koji se ne spominju u stručnoj literaturi ili su slabo dokumentirani. Zdravstvenoj, ali i znanstvenoj djelatnosti otvoren je novi prozor mogućnosti koje ne bi imali da ne surađuju usko sa pacijentom.

Primjenjeno na ulogu farmaceuta kao zdravstvenog djelatnika koji brine za oboljele od Alzheimerove bolesti, možemo zaključiti kako farmaceuti nisu tu samo da izdaju lijekove i raspoređuju dnevne doze, već bi trebali savjetovati pacijente i obitelj kome da se obrate za psihološku pomoć, a najprije da obje grupe upoznaju sa nuspojavama lijekova, alternativnim načinima liječenja te drugim aspektima pružanja zdravstvene zaštite. Farmaceut bi trebao kontinuirano pratiti utjecaj lijekova na stanje pacijenta neovisno o pacijentovom boravku, bilo u stacionaru ili na kućnoj skrbi. Farmaceutska se skrb može sastojati i od nazivanja pacijenata u određeno vrijeme kada je potrebno popiti pojedini lijek ako je pacijent počeo takve informacije zaboravljati.

Prema inozemnim istraživanjima, postoji velika potreba za radom farmaceuta u domovima za starije i nemoćne. Brojni su primjeri kako neadekvatno titrirana terapija, manjak komunikacije sa kvalificiranim zdravstvenim djelatnicima (u ovom slučaju farmaceutima) i otežavanje pristupa u domove, povećava mortalitet i smanjuje kvalitetu preostalog života pacijenta (Hughes i Lapane, 2011). Kako farmaceut u domovima za starije i nemoćne u Republici Hrvatskoj kao takav ne postoji, osobito kao dio tima koji bi skrbio o oboljelima od

Alzheimerove bolesti, teorijski možemo reći kako bi njegova primarna uloga u tome slučaju bila komunikacija o terapiji sa liječnikom i medicinskim sestrama. U ovih pacijenata ne možemo očekivati adherenciju, osobito jer tijek bolesti progresivno napreduje, pa je komunikacija i surađivanje unutar zdravstvenog tima neophodno za boljitak pacijenta.

1.4.2. Terapijski problemi

Terapijski problem (TP) je bilo koji neželjeni događaj kod pacijenta koji uključuje, ili se sumnja na farmakoterapiju i koji interferira sa postizanjem željenih ciljeva terapije te zahtijeva profesionalnu intervenciju za rješavanje (Cipolle i sur., 1998). Veliku razliku u ovakvom načinu rješavanja terapijskih problema možemo uvidjeti ako razmotrimo da je prije u zdravstvenoj praksi središte djelovanja bilo određivanje indiciranog lijeka, ispravne doze, adekvatnog puta primjene i primjenjivanja u točno propisano vrijeme. Također, prilikom klasifikacije terapijskih problema kategorije nisu određene specifično za farmakološku klasu, kategoriju bolesti, etničkoj pripadnosti pacijenta ili pak visini educiranosti farmaceuta. Danas je naglasak na pacijentu, njegovim komorbiditetima pa tek onda medikaciji.

Kao i većinu kliničkih problema, farmaceut ne može predvidjeti i/ili riješiti terapijske probleme ukoliko njihovi najvjerojatniji uzroci nisu jasno definirani i poznati odnosno jednoznačno određeni. Bitno je znati kako se terapijski problemi pacijenata mogu svrstati u jednu od sedam kategorija koje je sistematizirao Strand sa suradnicima 1990. godine (Strand i sur., 1990). Prihvaćeni opis svake pojedine kategorije:

1. Terapija je nepotrebna jer pacijent trenutno nema medicinsku indikaciju.
2. Postoji potreba za uvođenjem dodatne terapije zbog neliječenog stanja ili prevencije.
3. Lijek je neučinkovit i ne izaziva željeni terapijski odgovor kod pacijenta.
4. Doza lijeka je preniska (neučinkovita) za postizanje željenog terapijskog odgovora.
5. Lijek izaziva neželjeni učinak (nuspojavu) kod pacijenta.
6. Doza lijeka je previsoka, iz čega proizlaze neželjeni učinci (nuspojave).
7. Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek ili svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan.

Na jednostavan način, korištenjem klasifikacije terapijskih problema kao što je to prikazano u Tablici 2., možemo razraditi vrste terapijskih problema prema mogućim uzrocima koji su mogli dovesti do njihove pojave.

Tablica 2. Klasifikacija terapijskih problema i njihovih mogućih uzroka

Vrsta terapijskog problema Mogući uzroci terapijskog problema

Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)	1 Nema medicinske indikacije 2 Ovisnost 3 Nefarmakološke mjere prikladnije 4 Duplikacija terapije 5 Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći
Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)	6 Neliječeno stanje 7 Potreba za sinergističkim djelovanjem 8 Potreba za prevencijom
Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)	9 Neprikladan oblik lijeka 10 Prisutna kontraindikacija 11 Pacijentovo stanje ne reagira na lijek 12 Lijek nije indiciran za to stanje 13 Dostupan je učinkovitiji lijek
Preniska doza (UČINKOVITOST)	14 Neučinkovita doza (preniska) 15 Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na prenisku dozu) 16 Prerijetka učestalost primjene lijeka 17 Prekratko trajanje primjene lijeka 18 Neispravno čuvanje lijeka 19 Neodgovarajući put primjene 20 Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
Nuspojava lijeka (SIGURNOST)	21 Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu 22 Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike

	23 Interakcija koja nije ovisna o dozi 24 Neodgovarajući put primjene lijeka 25 Alergijska reakcija 26 Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza iv primjena lijeka)
Previsoka doza (SIGURNOST)	27 Previsoka doza 28 Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na previsoku dozu) 29 Prečesta primjena lijeka 30 Predugo trajanje primjene lijeka 31 Interakcija (lijeak-lijeak; lijek-bolest; lijek-hrana)
Suradljivost	32 Lijek nije dostupan 33 Pacijent si ne može priuštiti lijek 34 Pacijent zaboravlja 35 Pacijent ne može progutati /primijeniti lijek 36 Pacijent ne razumije upute 37 Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan

1.4.3. Terapijski problemi osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti

Iako korist od terapije lijekovima za starije osobe može biti značajna za poboljšanje kvalitete života, te se znatne prednosti mogu ostvariti jedino ako je propisivanje lijekova optimalno. Neadekvatno propisivanje lijekova može se definirati kao propisivanje lijekova koje se ne podudara sa prihvaćenim medicinskim standardima (Hanlon i sur., 2004.). Fundamentalni dio skrbi za starije osobe je propisivanje lijekova (Spinewine i sur., 2007). Interindividualne varijacije u zdravlju, bolesti i povećanju onemoćalosti progresivno starenjem u gerontologiji nazivaju se heterogenošću. Pritom trebamo imati na umu da postoje pojedinci koji su u

određenim godinama izrazito vitalni, ali postoje i vrlo krhki, što otežava generalizaciju propisivanja lijekova starijim osobama (Nelson i Dannefer, 1992.).

Starije osobe u većini slučajeva boluju od nekoliko komorbiditeta što i opravdava polifarmaciju, no ujedno i povećava opasnost od neželjenih nuspojava. I ne samo što se povećava opasnost od nuspojava, već je povećana i smrtnost takvih pacijenata (Hajjar i sur., 2007). Goldberg i suradnici otkrili su da pacijenti koji imaju dva lijeka u terapiji, imaju 13 % veću šansu za nuspojave, što se penje za četiri lijeka na 38 % i na 82 % ako koriste sedam ili više lijekova paralelno (Goldberg i sur., 1996).

Posebna bi se pozornost trebala obratiti na propisivanje antipsihotika, osobito u dementnih bolesnika, a time i u oboljelih od Alzheimerove demencije. Gill i suradnici pokazali su da je smrtnost višestruko povećana unutar mjesec dana od uvođenja antipsihotika u terapiju (Gill i sur., 2007). Nadalje, Wayne i suradnici dodatno potvrđuju kako je povećana smrtnost starijih osoba od srčanog zastoja upravo zbog uzimanja atipičnih antipsihotika (Wayne i sur., 2009). Usporedbom atipičnih i tipičnih antipsihotika pokazano je da su za starije osobe sa demencijom nesigurniji tipični, a potreban je i dodatan oprez ukoliko se antipsihotici uvedu u terapiju na samo kraće vrijeme (Rochon i sur., 2008).

Zaključno možemo reći kako glavni terapijski problemi osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti leže u neadekvatnom propisivanju antipsihotika te upitnom korištenju antidementiva u terapiji zbog visoke cijene, kako u Hrvatskoj, tako i u svijetu (Kiencke i sur., 2010).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Opće je poznato kako starije osobe zahtijevaju posebnu skrb upravo zbog promijenjenih fizioloških procesa u odnosu na osobe mlađe životne dobi. Svjetsko stanovništvo postaje sve starije, a Republika Hrvatska, nažalost, prati taj trend u stopu. Kako je demencija, napose Alzheimerova bolest, usko povezana s povećanom pojavnosti u starijoj životnoj dobi, tako se očekuje i porast broja oboljelih. Dodatno, oboljeli od Alzheimerove bolesti zahtijevaju prilagođenu skrb, kako od obitelji, tako i od zdravstvenih radnika, budući da je ova bolest vrlo zahtijevna za liječenje odnosno održavanje vitalnosti pacijenta. Osim toga, sigurno će se povećati i zahtjevi za specijaliziranim domovima i ustanovama za ovakav tip bolesnika pa je važno znati kako se postojeće ustanove nose s oboljelima. Terapijski problemi mogu imati ozbiljne posljedice i za pojedinca i za sustav – pojedincu se može usporiti oporavak, a sustavu povećavati troškovi liječenja. Uloga ljekarnika u ovom je slučaju identificiranje i rješavanje potencijalnih terapijskih problema te aktivan doprinos radu doma kao i omogućavanje što kvalitetnijeg preostalog dijela života bolesnika.

Cilj ovoga rada, stoga, bio je utvrditi učestalost i vrstu terapijskih problema oboljelih od Alzheimerove demencije u domu za starije i nemoćne osobe.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Provedeno istraživanje bilo je dizajnirano kao presječno, a provedeno je u razdoblju od veljače do lipnja 2016. godine u Domu za starije i nemoćne „Sv. Kamilo de Lellis“, u Vrbovcu.

Ukupno je bilo uključeno 27 pacijenata. Glavni kriterij za odabir uzorka bila je indikacija Alzheimerove bolesti. Podaci o terapiji, nuspojavama, životnim navikama, alergijama i komorbiditetima te osnovni laboratorijski nalazi prikupljeni su uvidom u medicinsku dokumentaciju te kroz razgovor s medicinskim osobljem Doma. Prikupljena medicinska dokumentacija nerijetko je bila zastarjela, ali je zbog nedostatka novijih podataka ipak uzeta u obzir. U razdoblju prikupljanja podataka, šestero je pacijenata umrlo ili prekinulo smještaj, ali su uključeni u obradu podataka. Procjena moguće neprikladnosti propisane terapije provedena je primjenom kategorizacije terapijskih problema prema Strand i suradnicima. Interakcije lijekova definirane su u programu "Lexi-Comp Online", a u analizu terapijskih problema uključene su klinički značajne interakcije stupnja X i D.

Provedbu ovog istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Doma.

3.2. Obrada podataka i statistička analiza

Obrada podataka izvršena je korištenjem programa Microsoft Office Excel 2016. Demografski i klinički podaci o ispitanicima opisani su metodom deskriptivne statistike. Podaci su opisivani rasponom, aritmetičkom sredinom, korigiranom standardnom devijacijom te apsolutnom i relativnom frekvencijom.

Učestalost TP u istraživanju izražena je broječanom i postotnom vrijednošću obzirom na ukupan broj terapijskih problema za cijelu skupinu ispitanika.

Učestalost terapijskog problema (%) = broj terapijskog problema*100 / ukupan broj
terapijskih problema

4. REZULTATI

4.1. Demografski i klinički podaci

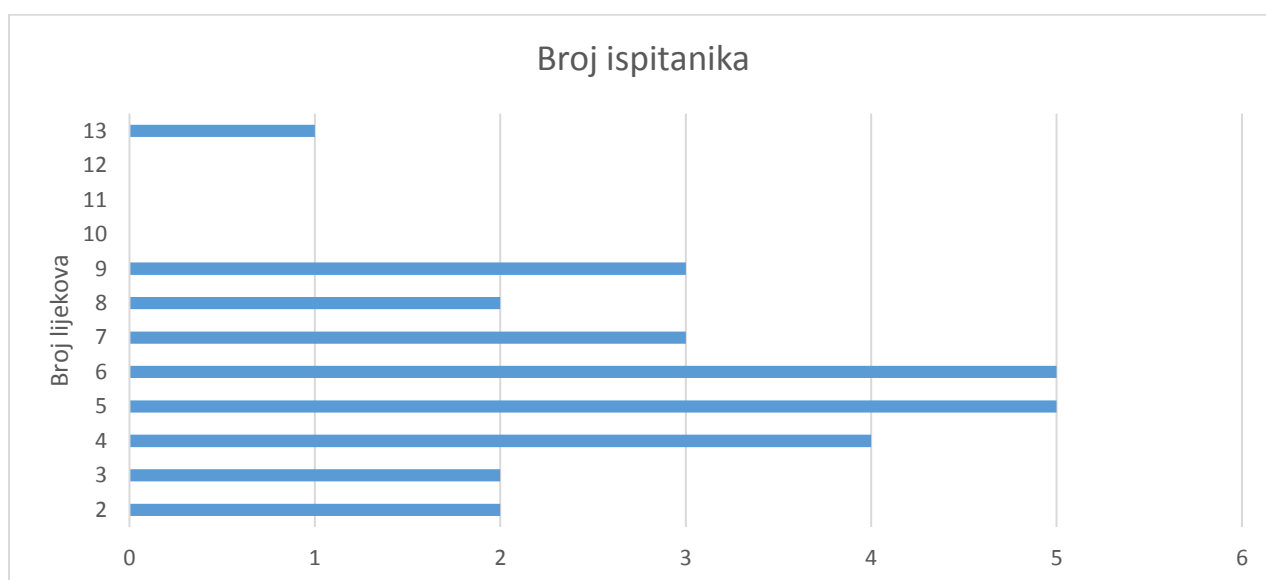
U istraživanje je bilo uključeno ukupno 27 ispitanika (24 žene i 3 muškarca) s dijagnozom Alzheimerove demencije. Prosječna životna dob bolesnika iznosila je $79,66 \pm 7,56$ godina (raspon 65 – 91), a prosjek komorbiditeta bio je $3,59 \pm 1,47$ (raspon 1 – 7). Demografski i klinički podaci o ispitanicima prikazani su u Tablici 3.

Na ispitivanom uzorku bilo je propisano sveukupno 158 lijekova. Ispitanici su u prosjeku imali $5,85 \pm 2,46$ lijekova (raspon 2 – 13). Slika 1. prikazuje raspodjelu ispitanika prema broju lijekova koji su im propisani u terapiji. Kao što je vidljivo iz slike, najveći broj ispitanika ($n = 5$ za oba rezultata) koristio je 5 odnosno 6 lijekova.

Tablica 3. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

		Žene	Muškarci	Ukupno
Broj pacijenata		24	3	27
Raspon godina	60-70	4	0	4
	71-80	6	3	9
	81-90	12	0	12
	91 i više	2	0	2
Broj komorbiditeta	1-3	13	2	15
	4-6	11	0	11
	6 i više	0	1	1
Broj lijekova	1-4	7	1	8
	5-9	17	1	18
	10-14	0	1	1

Najčešći komorbiditeti	F	34	6	40
	I	26	1	27
	K	7	1	8
	M	5	2	7
Prisutna konstipacija		20	3	23



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema broju lijekova propisanih u terapiji

Tablica 4. prikazuje broj propisanih lijekova prema glavnim skupinama ATK klasifikacije lijekova (anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija), izrađene od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) /www.who.it). Tri najpropisivanije skupine obuhvaćaju lijekove koje djeluju na živčani sustav ($n = 71$), lijekove koji djeluju na kardiovaskularni sustav ($n = 50$) i lijekove s učinkom na probavni sustav i izmjenju tvari ($n = 20$).

Tablica 4. Broj propisanih lijekova u terapiji prema glavnim anatomskim skupinama ATK klasifikacije

GLAVNA ANATOMSKA SKUPINA PREMA ATK KLASIFIKACIJI		LIJEKOVI U TERAPIJI (N=158) %N
A	Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari	20 (12,66%)
B	Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe	4 (2,53%)
C	Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav	50 (31,65%)
G	Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni	2 (1,27%)
H	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	2 (1,27%)
M	Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav	6 (3,80%)
N	Lijekovi koji djeluju na živčani sustav	71 (44,94%)
R	Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav	2 (1,27%)
S	Lijekovi koji djeluju na osjetila	1 (0,63%)

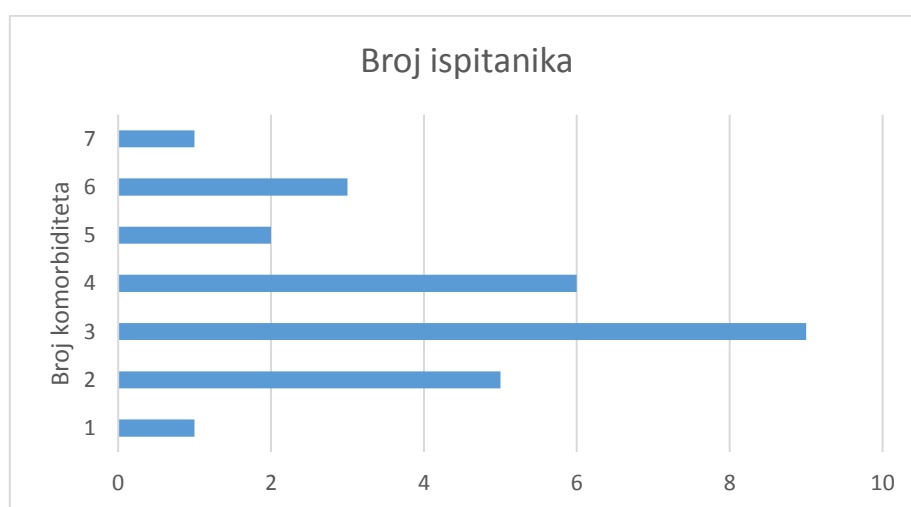
Budući da je prema ATK klasifikaciji skupina N najpropisivanija skupina lijekova, u Tablici 5. prikazana je primjena pojedinih terapijskih podskupina unutar ove glavne anatomske skupine. Najzastupljenija podskupina bila je N05 koja obuhvaća psiholeptike, iz kojih je bio najpropisivaniji kvetiapin (n = 12). Od lijekova iz ostalih podskupina najkorišteniji su bili memantin (n = 8), sulpirid (n = 5) i oksazepam (n = 5).

Tablica 5. Broj propisanih lijekova pojedinih terapijskih podskupina u terapiji unutar glavne anatomske skupine N

PODSKUPINE TERAPIJSKE SKUPINE "N"		LIJEKOVI U TERAPIJI (N=71) % (N)
N01	Anestetici	0
N02	Analgetici	3 (4,23%)
N03	Antiepileptici	6 (8,45%)
N04	Lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti	0
N05	Psiholeptici	39 (54,93%)
N06	Psihoanaleptici	23 (32,39%)
N07	Drugi lijekovi za živčani sustav	0

Na ispitivanom uzorku dijagnosticirano je ukupno 97 komorbiditeta, a određeni su prema 10. Reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) koju izdaje SZO (www.who.it).

Na Slici 2. vidljiva je raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta gdje je najveći broj ispitanika (n = 9) imao 3 komorbiditeta.



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema broju komorbiditeta

U tablici 6. prikazani su komorbiditeti u bolesnika razvrstanih u skupine prema MKB-10.

Tablica 6. Komorbiditeti razvrstani u skupine bolesti prema MKB, verzija 10.

MKB-10	SKUPINA BOLESTI	UKUPAN BROJ KOMORBIDITETA (N=97) % (N)
D50-D89	Bolesti krvi i krvotvornih organa te određeni poremećaji imunološkog sustava	1 (1,03%)
E00-E90	Endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti	5 (5,15%)
F00-F99	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	40 (41,24%)
G00-G99	Bolesti živčanog sustava	2 (2,06%)
I00-I99	Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	27 (27,84%)
J00-J99	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	2 (2,06%)
K00-K93	Bolesti probavnog sustava	8 (8,25%)
M00-M99	Bolesti mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	7 (7,22%)
N00-N99	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	1 (1,03%)
R00-R99	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	2 (2,06%)
Z00-Z99	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni sustav i kontakt sa zdravstvenim ustanovama	2 (2,06%)

Najveći broj komorbiditeta pripada skupini bolesti mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, od kojih su najčešći organski i simptomatski mentalni poremećaji ($n = 37$), shizofrenija, poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja ($n = 2$) i drugi anksiozni poremećaj ($n = 1$). U Tablici 7. prikazana je zastupljenost najčešćih podskupina dijagnoza unutar dijagnoze mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Iz skupine bolesti cirkulacijskog (krvožilnog)

sustava najčešće se radilo o hipertenziji (n = 14), ishemičnim bolestima srca (n = 3), ostalim oblicima bolesti srca (n = 9) i cerebrovaskularnim bolestima (n = 1).

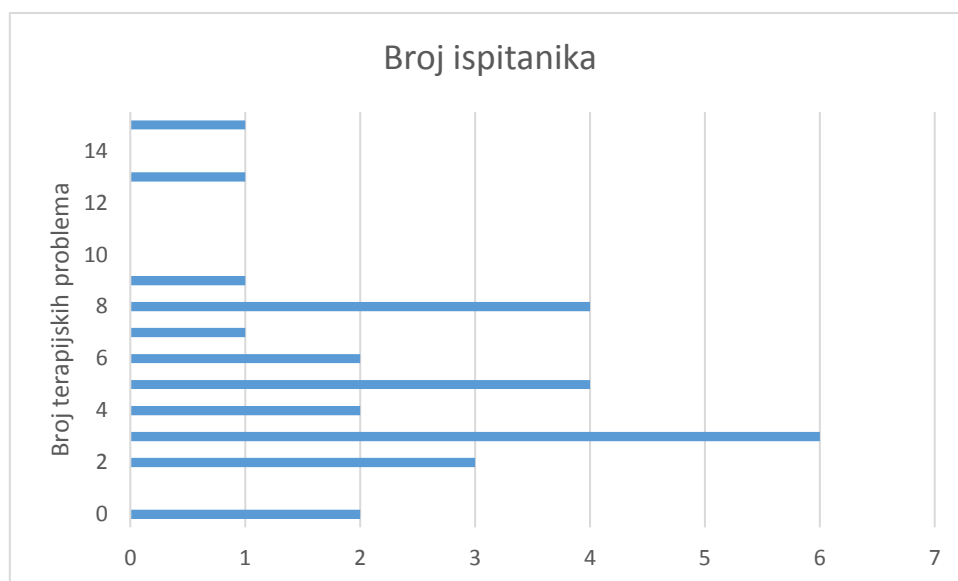
Tablica 7. Zastupljenost najčešćih pojedinačnih dijagnoza unutar dijagnoze mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja

POJEDINAČNE DIJAGNOZE UNUTAR MENTALNIH POREMEĆAJA I POREMEĆAJA PONAŠANJA	UKUPAN BROJ DIJAGNOZA IZ SKUPINE F (N=40) N (%)
Organski i simptomatski mentalni poremećaji	37 (92,5%)
Shizofrenija, poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja	2 (5%)
Drugi anksiozni poremećaj	1 (2,5%)

4.2. Terapijski problemi

Ukupan broj terapijskih problema iznosio je 141 što je predstavljalo $5,23 \pm 3,48$ terapijska problema po bolesniku.

Na Slici 3. prikazana je raspodjela ispitanika prema broju terapijskih problema. Od 27 ispitanika uključenih u istraživanje, samo dva ispitanika (7,4%) nisu imali niti jedan TP. Kao što je vidljivo iz slike, najveći broj ispitanika (n = 6) imao je 3 TP. Po jednom je ispitaniku identificirano čak 13 i 15 TP.



Slika 3. Broj terapijskih problema po ispitaniku

U Tablici 8. prikazani su TP u ispitanika, razrađeni po mogućim uzrocima i razvrstani u sedam osnovnih kategorija. Skupina "Suradljivost" nije evaluirana zbog specifičnosti Alzheimerove demencije.

Tablica 8. Vrste terapijskih problema razrađene po mogućim uzrocima u 27 pacijenata iz Doma

Vrsta terapijskog problema	Mogući uzroci terapijskog problema	Broj terapijskih problema	Postotak terapijskih problema
Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)	Nema medicinske indikacije	1	0,71%
	Ovisnost	12	8,51%
	Nefarmakološke mjere prikladnije		
	Duplikacija terapije	1	0,71%
	Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći		
Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)	Neliječeno stanje	41	20,08%
	Potreba za sinergističkim djelovanjem	4	2,84%
	Potreba za prevencijom	3	2,13%
Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)	Neprikladan oblik lijeka	1	0,71%
	Prisutna kontraindikacija		
	Pacijentovo stanje ne reagira na lijek	1	0,71%
	Lijek nije indiciran za to stanje	1	0,71%
	Dostupan je učinkovitiji lijek	10	7,09%
Preniska doza	Neučinkovita doza (preniska)	6	4,26%
(UČINKOVITOST)	Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na preisku dozu)		

	Prerijetka učestalost primjene lijeka	5	3,54%
	Prekratko trajanje primjene lijeka		
	Neispravno čuvanje lijeka		
	Neodgovarajući put primjene	1	0,71%
	Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)	1	0,71%
Nuspojava lijeka	Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu	3	2,13%
(SIGURNOST)	Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike		
	Interakcija koja nije ovisna o dozi	18	12,77%
	Neodgovarajući put primjene lijeka	7	4,96%
	Alergijska reakcija		
	Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza i.v. primjena lijeka)		
Previsoka doza	Previsoka doza	2	1,41%
(SIGURNOST)	Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na previsoku dozu)		
	Prečesta primjena lijeka	2	1,42%
	Predugo trajanje primjene lijeka	21	14,89%
	Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)		
Suradljivost	Lijek nije dostupan		

	Pacijent si ne može priuštiti lijek Pacijent zaboravlja Pacijent ne može progutati /primijeniti lijek Pacijent ne razumije upute Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan		
	Ukupan broj terapijskih problema =	141	

Najviše TP utvrđeno je u kategoriji "Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)" (n = 48) – neliječeno stanje (n = 41), zatim iz "Nuspojave lijeka (SIGURNOST)" (n = 28) – interakcija koja nije ovisna o dozi (n = 12,77) i "Previsoka doza (SIGURNOST)" (n = 25) – predugo trajanje primjene lijeka (n = 21). Ustanovljeno je, dakle, da su neliječeno stanje (29,08%), predugo trajanje primjene lijeka (14,89%) i interakcija koja nije ovisna o dozi (12,77%) najčešći terapijski problemi.

4.3. Interakcije

Putem "Lexi-Comp Online" programa za otkrivanje interakcija lijekova utvrđeno je 29 X interakcija, 33 D i 136 C. Kliničkom prosudbom u obzir za razmatranje je uzeto 6 X interakcija i 13 D interakcija. Jedna interakcija stupnja D uzrokuje smanjenje koncentracije lijeka. Najviše pronađenih interakcija stupnja D i X uzetih u obzir u ovom istraživanju bilo je neovisno o dozi (n = 19). Tablica 9. prikazuje popis interakcija koje su prouzrokovale terapijske probleme svrstane u dvije kategorije "preniska doza" i "nuspojava lijeka".

Tablica 9. Terapijski problemi povezani s interakcijama

VRSTA INTERAKCIJE	MOGUĆE POSLJEDICE INTERAKCIJE	STUPANJ KLINIČKE ZNAČAJNOSTI	BROJ INTERAKCIJA
Klinički značajne interakcije lijek- lijek koje smanjuju učinkovitost lijeka			
risperidon - karbamazepin	smanjen učinak risperidona jer je karbamazepin induktor CYP450	D	1
Klinički značajne interakcije neovisne o dozi			
furosemid - NSAIL	povećanje nefrotoksičnog i smanjenje antihipertenzivnog učinka	D	3
olanzapin - sulpirid	pojačane nuspojave, osobito sedacija i porast tjelesne mase	X	1
zolpidem - benzodizepin	pojačana sedacija	D	3
lacidipin - kvetiapin	produljenje QT intervala	D	1
sertralin - kvetiapin	produljenje QT intervala	D	1
escitalopram - sulpirid	nepravilan srčani ritam	X	1
mirtazapin - zolpidem	produljenje QT intervala	D	1
citalopram - promazin	nepravilan srčani ritam	X	1
furosemid - promazin	aditivan učinak na smanjenje krvnog tlaka	X	1
citalopram - indometacin	smanjena učinkovitost SSRI	D	1
promazin - tramadol	pojačan rizik od nastanka konvulzija	D	1
amiodaron - varfarin	pojačan antikoagulacijski učinak	D	1
metoklopramid - kvetiapin	parkinsonizam	X	1
metoklopramid - sulpirid	oboje su dopaminergički agonisti	X	1

5. RASPRAVA

5.1. Opće karakteristike ispitanika

U ispitivanje je bilo uključeno 27 ispitanika, a većinu ispitanika činile su žene (88,89%). Ovakvi podaci su u skladu s demografskim trendovima u Hrvatskoj i svijetu gdje većinu starijih osoba, osobito oboljelih od Alzheimerove bolesti, čine žene. Ovo potvrđuju i podaci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) iz 2011. godine prema kojima je udio žena starijih od 65 godina iznosio 53,5% a udio muškaraca 46,5% (www.hzjz.hr). Najveći broj ispitanika, njih 66,67%, imao je u terapiji 5-9 lijekova, njih 29,63% 1-4, a samo 3,7% 10 i više lijekova. Navedeni podaci poklapaju se s istraživanjem polifarmacije provedenom u šest domova za starije i nemoćne osobe u Izraelu: 5 lijekova u terapiji imalo je 42,6% korisnika dok je 18,6% korisnika imalo 7 lijekova u terapiji (Beloosesky i sur., 2013). Također, korisnici navedenih domova u Izraelu u prosjeku su koristili $5,14 \pm 2,6$ lijekova dok su ispitanici Doma koristili $5,85 \pm 2,46$ lijekova. Od 27 ispitanika, njih 85,19% imalo je konstipaciju što je u skladu i sa literaturnim podacima da starije osobe imaju čak 20% veću mogućnost da pate od konstipacija u odnosu na mlađe osobe, a starije osobe u domovima i do 50% veću mogućnost (Roque i Bouras, 2015). Polimedikacija u Domu bila je prisutnija u žena nego u muškaraca što je u skladu sa literaturnim trendovima (Marković-Perković i Škrbić, 2016). Samo su dva muškarca u terapiji imala 5 ili više lijekova (7,4% od ukupnog broja ispitanika) dok je čak 17 žena imalo 5 ili više lijekova (62,96%).

Prema podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (Halmed) o potrošnji lijekova za 2015. godinu najviše se lijekova trošilo iz terapijske skupine C (lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav), N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav) i A (lijekovi s učinkom na probavni sustav i izmjenu tvari) (halmed.hr). Navedeni podaci donekle su u skladu s rezultatima našeg istraživanja jer su u njemu najviše korišteni lijekovi iz skupine N (44,94%), skupine C (31,65%) te skupine A (12,66%) što se može objasniti time da ispitanici oboljeli od Alzheimerove bolesti imaju i druge psihičke dijagnoze. Dobiveni se rezultati također podudaraju s Halmedovim podacima po pitanju korištenja lijekova unutar N glavne anatomske skupine. Najviše su propisani psiholeptici (54,93%) i psihoanaleptici (32,39%).

Najmanji broj komorbiditeta, 1-3, imalo je dijagnosticirano 55,55% ispitanika, 40,74% ispitanika 4-6 komorbiditeta, a samo 3,7% 6 i više. Najveći broj ispitanika (33,34%) imao je 3

komorbiditeta što je u skladu s rezultatom istraživanja Dwylera i suradnika (Dwyler i sur., 2010). Samo 3,7% korisnika Doma imalo je 1 komorbiditet, a 18,52% 2 komorbiditeta. Istraživanje u Domu pokazalo je da je najviše korisnika imalo dijagnosticirane komorbiditete iz skupine F prema MKB klasifikaciji (mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja), njih 41,24%, a slijede skupine I (bolesti cirkulacijskog sustava) (27,84%) i K (bolesti probavnog sustava) (8,25%). Navedeni se podaci djelomično slažu s rezultatima istraživanja provedenog 2004. godine u domovima za starije i nemoćne u SAD-u (*National Nursing Home Survey*, NNHS). Bolesti cirkulacijskog sustava, mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja te bolesti živčanog sustava bile su najčešće zastupljene kategorije što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja. Obrnut redoslijed dijagnoza može se objasniti time što su za američko istraživanje svi oboljeli od Alzheimerove bolesti bili izuzeti (www.cdc.gov). Tjia i suradnici ispitali su medikaciju u dementnih osoba u domu za starije i nemoćne te su im najčešći komorbiditeti bili upravo hipertenzija (58,5%), osteoporoza (24,8%), koronarna arterijska bolest (18,6%) i dijabetes (18,9%) što se osobito poklapa s rezultatima ovog diplomskog rada za najučestalije dijagnoze (Tjia i sur., 2010). Ukoliko gledamo presjek pojedinačnih dijagnoza unutar skupine mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, najveći broj ispitanika u Domu imao je dijagnosticirane bolesti iz organskih i simptomatskih mentalnih poremećaja (92,5%), shizofreniju, poremećaje slične shizofreniji i sumanuta stanja (5%) i drugih anksioznih poremećaja (2,5%). Ovakvi rezultati u skladu su s metodološkom činjenicom da su u istraživanje bili uključeni samo korisnici Doma koji boluju od Alzheimerove bolesti koja spada u prvu navedenu skupinu (F00, F00.1).

5.2. Terapijski problemi

Cilj provedenog istraživanja bio je usmjeren na identifikaciju i određivanje učestalosti terapijskih problema u osoba starije životne dobi oboljelih od Alzheimerove bolesti koji su smješteni u Domu, korištenjem sedam osnovnih kategorija terapijskih problema definiranih od strane Cipolle i suradnika (Cipolle i sur., 1998). Ukupan broj terapijskih problema iznosio je 141 što u prosjeku predstavlja 5,23 terapijska problema po bolesniku. Rezultati su pokazali kako je najveći broj ispitanika imao 3 TP (22,23%), a samo dva ispitanika nisu imala niti jedan TP (7,4%). Ovi podaci malo se razlikuju od australskog istraživanja koje je pokazalo da pacijenti kod kuće (5 u prosjeku) imaju više terapijskih problema u usporedbi sa korisnicima doma (4 u prosjeku) (Rao i sur., 2007). Razlog tomu vjerojatno leži u činjenici da su uzorak ovog diplomskog rada činili oboljeli od Alzheimerove bolesti. Oboljeli od Alzheimerove

bolesti općenito imaju veću incidenciju prisustva terapijskih problema upravo zbog brojnih rizičnih faktora (Kanagaratnam i sur., 2017).

Najveći broj terapijskih problema (n = 41), 29,08%, odnosio se na "neliječeno stanje", redom: Alzheimerova bolest (n = 18), konstipacija (n = 16), fibrilacija i undulacija atrijsa (n = 2), gastritis i duodenitis (n = 1 i dalje), hiperlipidemija, dijabetes tipa II, cerebralni infarkt, prisutnost srčanih i krvožilnih usadaka. U 16 korisnika konstipacija je neliječena, 18 korisnika nema niti jedan od antidementiva u terapiji što znači da 69,57% korisnika koji pate od konstipacije ne uzimaju prikladnu medikaciju, a 66,67% od svih korisnika Doma oboljelih od Alzheimerove bolesti nisu liječeni antidementivima. U 6 korisnika konstipacija se liječi korištenjem tableta ili čepića na bazi bisakodila, a 4 korisnika ne pate od konstipacije. Uzimanje bisakodila nije smatrano terapijskim problemom jer je medicinsko osoblje reklo da se koristi 1-2 puta mjesečno, prema potrebi. Razlog za neuzimanje terapije protiv konstipacije vjerojatno je samo cijena budući da je, na primjer, bisakodil na hrvatskom tržištu registriran kao dodatak prehrani (Dulcolax). Međutim, postoje i ostale opcije koje bi se trebale razmotriti. Postoje dva razloga zašto se oboljeli nisu liječili antidementivima. Prvi je cijena, a drugi da postojeća terapija više nije korisna za pacijentovo uznapredovalo stanje. HZZO pokriva samo 20% cijene registriranih lijekova jer su donepezil, memantin i rivastigmin na Dopunskoj listi pa tako primjerice mjesečna doza memantina (maksimalna dnevna doza od 20 mg, Memantin Pliva, 30x10 mg), za oboljelog iznosi 201,6 kn (www.hzzo.hr). Uzmemo li u obzir kako su većina bolesnika kronični bolesnici sa polimedikacijom, jasno nam je kako neki bolesnici smješteni u ovom napose karitativnom Domu nemaju dovoljno sredstava za svoju mjesečnu terapiju. Drugi razlog jednostavno je liječnikova procjena kako ovi lijekovi više ne mogu pozitivno utjecati na pacijenta, odnosno popraviti mu i/ili očuvati kognitivne funkcije (Mimica i Presečki, 2010). Dvije pacijentice imaju neliječenu fibrilaciju atrijsa sa undulacijom za što se prema smjernicama treba koristiti acetilsalicilna kiselina (antiagregacijski lijek) ili antikoagulans (varfarin). Ista terapija trebala bi se primjenjivati za prisutnost srčanih i krvožilnih usadaka (www.heart.org). Istraživanje Bėjota sa suradnicima pokazalo je kako je sekundarna prevencija vrlo loša te da samo 57,3% pacijenata prima antitrombotike (Bėjot i sur., 2013). Pacijenti koji su imali ostala neliječena stanja nisu imali niti jedan lijek u terapiji koji bi utjecao na dijagnosticiranu hiperlipidemiju, šećernu bolest tipa II te gastritis i duodenitis.

Drugi najčešći terapijski problem bilo je "predugo trajanje primjene lijeka", n = 21, (14,89%) što se odnosilo na terapiju benzodiazepinima (n = 9), pantoprazolom (n = 4), ranitidinom, zolpidemom (n = 3) i ketoprofenom (n = 1). Prema uputama o lijeku za

benzodiazepine i Z-lijekove, odnosno zolpidem, smiju se koristiti samo u vremenskom periodu do mjesec dana uz pažljivu titraciju i detitraciju nakon postignutog učinka. Bourgeois i suradnici također pokazuju kako je stopa korištenja benzodiazepina i Z-lijekova visoka, osobito za probleme spavanja, u domovima za starije i nemoćne (Bourgeois i sur., 2014). Ovaj terapijski problem možemo povezati sa ovisnošću o benzodiazepinima ($n = 9$) i zolpidemu ($n = 3$) koji se javlja kada pacijent navedene lijekove koristi u razdoblju duljem od mjesec dana. "Ovisnost" predstavlja 8,51% svih terapijskih problema. Kontinuirano uzimanje benzodiazepina može utjecati na povećanu incidenciju demencije, ali i sama dijagnoza demencije nužno znači da su u terapijama pacijenata prisutni benzodiazepini te da ulaze već i u kroničnu terapiju (Wu i sur., 2009). U istraživanju Lagnaouia i suradnika čak je 75,9% ispitanika benzodiazepine koristilo dulje od pola godine što svakako ide u prilog našim rezultatima (Lagnaoui i sur., 2004). Istraživanje Filomena Paci i suradnika pokazalo je da je predugo uzimanje benzodiazepina jedan od glavnih terapijskih problema kod starijih osoba, i to čak kod 6,6% ispitanika (Filomena Paci i sur., 2015). Općenito korištenje antipsihotika i benzodiazepina može povećati i incidenciju padova kod korisnika domova za starije i nemoćne osobe. Kod ispitanika u Domu registriran je sveukupno 31 pad. Od 27 ispitanika, 13 ispitanika ima zabilježen pad (48,15%). Naši su rezultati u skladu sa potvrđenom hipotezom Saaralainen i suradnika što je u ovome radu povezano sa povećanom incidencijom lomova kuka uslijed padova (Saaralainen i sur., 2017). S druge strane, neka istraživanja su pokazala da pacijenti koji dugoročno koriste benzodiazepine ipak imaju više koristi nego nuspojava te da kronična upotreba nije toliko veliki problem (Neutel, 2005). Sljedeća skupina lijekova koji su karakterizirani kao terapijski problem predugog uzimanja jesu pantoprazol i ranitidin. H₂-antagonisti (ranitidin) i inhibitori protonske pumpe (pantoprazol) indicirani su za liječenje želučanih problema (ulkusa i povećanog aciditeta) samo u trajanju od dva do četiri tjedna odnosno do osam prema Uputama o lijeku, ali u ispitanika se koriste i višestruko dulje (www.halemd.hr). Sveukupno 5,68% terapijskih problema ($n = 8$) odnosilo se na ova dva lijeka vezano za predugo uzimanje. Ponson i Pechu su pokazali da su inhibitori protonske pumpe najpropisivaniji lijekovi u gerijatrijskih pacijenata po pitanju predugog korištenja (Ponson i Pechu, 2013). Predugo uzimanje ovih lijekova može rezultirati smanjenom količinom gastrina u želucu. Povezano sa ovime, dokazano je kako je pantoprazol kao inhibitor protonske pumpe učinkovitiji lijek za liječenje želučanih problema od ranitidina (Lazzaroni i Bianchi Porro, 2001) što smo identificirali kao terapijski problem "dostupan je učinkovitiji lijek" za 4 ispitanika (2,84%). Posljednji lijek identificiran kao terapijski problem "predugog trajanja primjene lijeka" bio je ketoprofen zabilježen samo kod

jednog ispitanika (0,71%). Nuspojave predugog uzimanja ketoprofena vezane su za gastrointestinalni sustav i mogu rezultirati produljenjem vremena zgrušavanja krvi.

Terapijski problem "dostupnosti učinkovitijeg lijeka" identificiran je u 10 ispitanika (7,09%). Osim već spomenutog ranitidina, ovaj terapijski problem identificiran je za tramadol/paracetamol ili samo tramadol (n = 3), furosemid (n = 3) i ibuprofen (n = 1). Kombinacija tramadola i paracetamola odnosno samo tramadol smatrani su terapijskim problemom jer se kod tih triju ispitanika koriste po potrebi, a u tom slučaju ispravnija je upotreba slabijih analgetika. Furosemid je karakteriziran kao problem jer se koristio kao prvi izbor diuretika kod oboljelih od hipertenzije, a prema smjernicama prvi su izbor diuretika diuretici "niskoga" praga (Mancia i sur., 2013). Ibuprofen je identificiran kod jednog ispitanika kao terapijski problem jer se uzimao prema potrebi, a za terapiju boli u starijih osoba preporuča se kao prva linija liječenja paracetamol osobito ako se liječenje boli provodi prema potrebi (Kaye i sur., 2010).

Terapijski problem "neodgovarajućeg puta primjene lijeka" (SIGURNOST) zastupljen je sa 4,96%. Od sveukupno 7 slučajeva, 6 se odnosilo na uzimanje nadomjestaka kalija (nakon uzimanja furosemda) nepoznavanjem načina uzimanja šumećeg pripravka kalija. Ovi su slučajevi klasificirani kao terapijski problem jer bi se šumeći nadomjesci kalija trebali piti kroz nekoliko gutljaja budući da prema Sažetku kalijeve soli mogu u višim koncentracijama prouzrokovati lokalno nadraživanje i oštećenje tkiva (www.halmed.hr). Jedan slučaj ovog terapijskog problema odnosio se na istovremeno uzimanje tramadola/paracetamola sa sertralinom. Doza tramadola u ovoj kombinaciji je preniska (37,5 mg) da bi izazvala napadaje ako se koristi zajedno u terapiji sa sertralinom, ali bi se uzimanje trebalo ipak razdvojiti (Stahl, 2014). Istraživanje provedeno 2014. godine pokazalo je kako bi se tramadol ipak trebao nastaviti koristiti zajedno sa drugim antipsihoticima, izuzev inhibitora monoaminooksidaze zbog opasnosti od serotoniniskog sindroma, ali uz pojačan oprez (Park i sur., 2014).

Terapijski problem "neučinkovite doze – preniska" identificiran je u 6 slučajeva (4,26%), a odnosio se na upotrebu bisoprolola, ramiprila i indometacina (n = 2 za svaki) u poddoziranim količinama. Propisane doze redom su bile 1,25 mg, 2,5 (1,25) mg i 25 mg što su za sva tri lijeka suboptimalne doze za sve navedene indikacije iz Uputa o lijeku. Bisoprolol i ramipril u oba pacijenta nisu bili dobro istitrirani, odnosno doze nisu bile povišene na optimalne, a sa indometacinom nije postignuta željena analgezija budući da je minimalna efikasna doza 75 mg. Sheng i suradnici su istraživanjem provedenim na gerijatrijskim pacijentima također došli do zaključka kako su antihipertenzivni lijekovi najčešće loše titrirani pa pacijenti ostanu na

početnim dozama koje nisu primjerene za liječenje hipertenzije i drugih kardiovaskularnih bolesti (Sheng i sur., 2013).

Terapijski problem "prerijetke učestalosti primjene lijeka" identificiran je u 5 slučajeva (3,54%), a odnosio se na primjenu izosorbid-mononitrata (ISMN), kvetiapina, perindopрила, promazina i amlodipina. ISMN kod ispitanika nije bio korišten u produljenom obliku zbog čega bi se trebao koristiti ujutro i popodne, a ne navečer, ali ispitanik ga je uzimao jednom dnevno. Ostali lijekovi propisani su da se uzimaju prema potrebi što nije preporučljivo budući da se radi o lijekovima čiji se optimalan učinak pokazuje tek nakon određenog vremena kontinuirane terapije. "Neodgovarajući put primjene" kao terapijski problem odnosi se na primjenu ISMN ujutro i navečer (razmak od 12 sati), a trebao bi se uzimati popodne (maksimalni razmak od 8 sati) kako bi se tijelo tijekom noći "odmorilo" budući da postoji opasnost od navikavanja na lijek što bi moglo rezultirati njegovom smanjenom učinkovitošću. Enzim glutation-s-transferaza koja vrši denitriranje treba se regenerirati kako ne bi nastala tolerancija na nitate.

Terapijski problem "potreba za sinergističkim djelovanjem" identificiran je kao terapijski problem u 4 slučajeva (2,84%), i to jer prema smjernicama u terapijama ispitanika nedostaju: ACEI (inhibitor renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava), LAMA/LABA, salbutamol i beta blokator. Prema zadnjim smjernicama za terapiju kronično-opstruktivne bolesti (KOPB), GOLD (eng. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), pacijentima koji dožive egzacerbaciju KOPB-a, preporučuje se uzimanje dugodjelujućih β 2-agonista adrenergičnih receptora (LABA; salmeterol, formoterol, indakaterol, vilanterol, olodaterol) ili dugodjelujućih antikolinergika-antagonista muskarinskih receptora (LAMA; tiotropij, glikopironij, aklidini, umeklidini) (goldcopd.com). Jedan od ispitanika u terapiji je imao salbutamol (β -agonist; SABA) te ipratropij bromid (antikolinergik-antagonist muskarinskih receptora; SAMA), dakle kratkodjelujuće bronhodilatatore. Prema zadnjim smjernicama za liječenje astme, GINA (eng. *Global Initiative for Asthma*), uz kombinaciju salmeterola i flutikazona (LABA i IKS, inhalacijski kortikosteroid), za liječenje drugog stupnja bolesti preporuča se i salmeterol za trenutno olakšavanje simptoma što ispitanik nije imao u terapiji te je prepoznato kao terapijski problem (ginaasthma.org). Također, kod jednog ispitanika nedostajao je β -blokator u terapiji kronične ishemične bolesti srca prema posljednim smjernicama ESC-a (European Society of Cardiology) iz 2013. godine (www.escardio.org). ACEI nedostaje u terapiji hipertenzije jednog ispitanika koji je u terapiji imao samo bisoprolol (β -blokator). Prema ESH/ESC smjernicama (European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology) nije prva linija liječenja

u osoba koje imaju dijagnosticiraju šećernu bolest tipa II, a ovaj je pacijent imao dosta povišenu glukozu u nekoliko mjerenja makar dijagnoza nije potvrđena (www.escardio.org).

"Previsoka doza" identificirana je kao terapijski problem u 2 slučaja (1,42%) uzimanjem mirtazapina i pantoprazola. Prema BNF priručniku, mirtazapin se uzima navečer u jednoj dozi maksimalno 45 mg, a ispitanik kod kojeg je uočen problem uzimao je 60 mg odjednom navečer. Također, prema BNF-u pantoprazol se uzima 20 mg dnevno za liječenje gastritisa i duodenitisa, a ispitanik je imao propisano 40 mg (Royal Pharmaceutical Society, 2016).

"Prečesta primjena lijeka" identificirala se kao terapijski problem također u dva slučaja (1,42%): prilikom uzimanja olanzapina i ramiprila. Ispitanik olanzapin uzima dva puta dnevno, ujutro i navečer, a prema Stahl's Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide, trebalo bi se uzimati jednom dnevno (Stahl, 2014). Ipak, postoji mogućnost da pacijent uzima raspodijeljenu dozu zbog bolje podnošljivosti što nije bilo navedeno u medikacijskoj povijesti. Prema Uputama o lijeku ramipril se uzima jednom dnevno za liječenje kardiomiopatije, a ispitanik je svoju terapiju ramiprila uzimao dva puta dnevno. Iako, prema BNF-u, doza se ipak može podijeliti na dva puta (Royal Pharmaceutical Society, 2016).

"Nema medicinske indikacije" identificiralo se u jednom slučaju (0,71%) prilikom uzimanja metoklopramida jer se njime liječe nuspojave drugih lijekova u terapiji pa bi se trebalo razmisliti o prilagodbi ostatka terapije.

"Duplikacija terapije" također je identificirana u jednom slučaju kada su zajedno propisana prema potrebi dva benzodiazepina. Marroquin i suradnici u svome su istraživanju pokazali kako je upravo duplikacija benzodiazepina, osobito dugodjelujućih, jedan od glavnih problema u terapiji starijih pacijenata što smo pronašli kao jedan od problema i u istraživanju (Marroquin i sur., 2012).

"Neprikladan oblik lijeka" odnosi se na doziranje tableta venlafaksina u jednom slučaju. Ispitanik je uzimao ujutro dvije tablete venlafaksina od 37,5 mg dok na tržištu postoji tableta od 75 mg čak i uz nižu cijenu (Osnovna lista lijekova, 2017).

"Pacijentovo stanje ne reagira na lijek" identificiran je kao problem kod ispitanika starijeg od 80 godina koji je u terapiji imao atorvastatin. Prema NICE (eng. *National Institute for Health and Care Excellence*) smjernicama ne zna se ima li preventivna terapija atorvastatinom učinka u starijih pacijenata upravo zbog njihove visoke dobi (www.nice.org.uk). Veliko kanadsko

istraživanje zdravlja i starenja pokazalo je da upotreba atorvastatina u smislu prevencije demencija ima smisla u osoba mlađih od 80 godine, ali ne i u starijih (Lindsay i sur., 2004).

"Lijek nije indiciran za to stanje" identificiran je kao terapijski problem kod ispitanika kojem je uz već postojeći lizinopril u terapiji propisan furosemid. Prema smjernicama ovaj se tip diuretika ne propisuje kao prvi izbor tim više jer ispitanik u zadnje vrijeme ima nizak tlak (Mancia i sur., 2013). Odabir lizinoprila optimalan je jer je ispitanik imao i šećernu bolest tipa II.

"Potreba za prevencijom" ukazala se kod 3 ispitanika koji dugotrajno koriste ketoprofen (n = 1) i indometacin (n = 1) što je osobito korisno kod starijih osoba (Kaye i sur., 2010). Ovaj terapijski problem predstavlja samo 2,13% svih terapijskih problema, a znači da bi ovi ispitanici u terapiji zajedno sa analgeticima trebali uzimati inhibitor protonske pumpe kako bi se prevenirala oštećenja želučane sluznice. Isti postotak zastupljenosti u svim terapijskim problemima zauzimala je kategorija "neželjeni učinak nevezan za dozu", 2,13%, od čega je kvetipin zastupljeniji (n = 2) od klortalidona (n = 1). Prema Stahl's Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide, nuspojave uzimanja kvetiapina su blago povišeni lipidi i mogućnost padova što je kod ove pacijentice izrazito (4 pada) (Stahl, 2014). Kod druge pacijentice koja uzima klortalidon, zabilježena su 3 pada, a ovaj lijek također povećava mogućnost od pada prema Uputama o lijeku (drugi lijekovi u njenoj terapiji nisu mogli biti povezani sa učestalim padovima).

5.3. Interakcije

Utvrđeno je 29 X interakcija, 33 D i 136 C. Kliničkom prosudbom u obzir za razmatranje je uzeto 6 X interakcija i 13 D interakcija. Jedna interakcija stupnja D uzrokuje smanjenje koncentracije lijeka. Najviše pronađenih interakcija stupnja D i X uzetih u obzir u ovom istraživanju bilo je neovisno o dozi (n = 19).

Risperidon – karbamazepin kao interakcija koja nije ovisna o dozi pronađena je kod jednog pacijenta. Karbamazepin je induktor CYP3A4 zbog čega je pojačan metabolizam risperidona pa postoji velika opasnost od poddoziranosti pacijenta. U terapiji zajedno sa karbamazepinom najbitnije je pratiti koncentracije risperidona, varfarina, blokatora kalcijevih kanala i statina (Bruun i sur., 2017). Za ostale lijekove koje je pacijent imao u terapiji nisu pronađeni literaturni podaci da bi karbamazepin utjecao na njihov metabolizam. Furosemid –

NSAID (nesteroidni protuupalni analgetici) kao interakcija zabilježena je kod tri ispitanika. Ipak, točan mehanizam pojačanog nefrotoksičnog učinka nije poznat, ali utvrđeno je da je on veći u ovoj kombinaciji nego sa samim analgetikom (www.uptodate.com). Olanzapin – sulpirid kao interakcija identificirana je kod jednog ispitanika, a prema Lexicomp je kontraindicirana zbog jakih antikolinergičkih nuspojava, rizika od povećanja tjelesne mase i prevelike sedacije. Iako, kod rezistentne shizofrenije ova se kombinacija pokazala uspješnom (Raskin i sur., 2000). Zolpidem – benzodiazepin kao interakcija zabilježena je također kod tri ispitanika. Danas se u Sjevernoj Americi i Europi ova kombinacija propisuje u 0,4-6% odraslih, a stopa incidencije još je i veća kod starijih osoba tako da ne čudi da se kao problem istaknuo i u istraživanju provedenom u Domu. Odvojena, ali i kombinirana upotreba ovih skupina lijekova rezultira nuspojavama kao što su ovisnost, sedacija, vrtoglavice i fiziološka tolerancija (Alessi-Severini i sur., 2014). Naime, današnji je trend sve masovnije propisivanje Z-lijekova, a sve manje benzodiazepina što je i pronađeno u drugom istraživanju (Pollmann i sur., 2015). Lacidipin – kvetiapin. Prema Stahlu, kvetiapin može povećati učinak antihipertenzivnih lijekova odnosno produljiti QT interval. Isto vrijedi i za interakciju sertralin – kvetiapin, a obje su identificirane kod istog pacijenta (Stahl, 2014). Ove su kombinacije navedene kao potencijalne interakcije jer prilikom prikupljanja podataka, nismo imali podatke o tlaku za ispitanika pa nije moglo biti procijenjeno. Escitalopram – sulpirid identificirana je kao interakcija kod jednog ispitanika. Ova kombinacija povećava mogućnost produljavanja QT intervala što može biti letalno. U literaturi su opisani slučajevi s njihovim kemijskim "rođacima", citalopramom i levisulpiridom (Agosti i sur., 2013). Mirtazapin – zolpidem. Primijenjeni navečer, ova dva lijeka uzrokuju veliku sedaciju čime se pacijent može i previše sedirati. Ispitaniku kojem je ova kombinacija u terapiji, bi se trebalo povećati dozu mirtazapina na 45 mg, maksimalno moguću, jer je trenutno na 30 mg, a izbaciti zolpidem. Citalopram – promazin mogu znatno povišiti QT interval prema Uputama o lijeku tako da bi se na ovu interakciju trebala obratiti pozornost (www.halmed.hr). Potrebna je posebna pozornost prilikom primjene furosemda i promazina jer uzimanje furosemda može sniziti koncentraciju elektrolita, napose kalija, a takvo je stanje organizma vrlo osjetljivo na terapiju promazinom. Citalopram – indometacin u kombinaciji mogu smanjiti djelovanje citaloprama te se prema Stahlu ne preporuča njihovo istovremeno uzimanje (Stahl, 2014). Promazin – tramadol. Oba lijeka uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava tako da se pacijent može dodatno usporiti (Royal Pharmaceutical Society, 2016). Amiodaron – varfarin. Djeluju sinergistički na pojačavanje antikoagulacijskog učinka što može biti opasno kod osoba čije se stanje ne prati. Doza varfarina trebala bi se prilagoditi dozi amiodarona. Pretpostavljeni je mehanizam inhibicija P450C9, izoenzima P-450 primarno odgovornog za metaboliziranje

(S)-varfarina u njegov glavni metabolit, (S)-7-hidroksivarfarin (Heimark i sur., 1992). Prilikom prikupljanja podataka INR vrijednosti nisu bile dostupne pa je ovo pretpostavljena klinička interakcija, ali se svakako preporučuje intervencija ukoliko se pretpostavka pokaže točnom. Metoklopramid – kветiapin. Oboje su antagonisti dopaminskih receptora pa je izgledno pojačavanje kolinergičnih učinaka poput parkinsonizma. Metoklopramid – sulpirid. Metoklopramid je agonist dopaminskih receptora dok je sulpirid antagonist pa je tako moguća snižena razina metoklopramida kod ispitanika. Ovo je ujedno i farmakodinamička interakcija međusobnog antagoniziranja učinka dvaju lijekova. Potrebno bi bilo provjeravati tu koncentraciju (Stahl, 2014).

Zaključno, sve gore navedene i opisane interakcije uzete su u obzir prilikom određivanja terapijskih problema te je izmjena terapije prema gornjim obrazloženjima uvrštena u kompletan plan skrbi.

5.4. Ograničenja istraživanja

Istraživanje je imalo nekoliko ograničenja koja se trebaju uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata.

- 1) Prikupljena dokumentacija za dio pacijenata bila je stara i po nekoliko godina, ali se morala uzeti u obzir jer svježiji podaci nisu postojali budući da korisnici nisu bili redovito slani na pretrage.
- 2) Posljednja klasifikacijska skupina "Suradljivost" nije bila uzeta u obzir s obzirom da su ispitanici oboljeli od Alzheimerove bolesti.

6. ZAKLJUČAK

Temeljem rezultata dobivenih ovim istraživanjem terapija korisnika Doma oboljelih od Alzheimerove bolesti i usporedbom sa već postojećom literaturom možemo zaključiti sljedeće:

1. Učestalost terapijskih problema u Domu je vrlo visoka (96,3%).
2. Najviše terapijskih problema nalazilo se u kategorijama "neliječeno stanje" (20,08%) i predugo trajanje primjene lijeka (14,89%).
3. Pacijenti su najviše koristili lijekove iz skupina lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sustav (31,65%) i lijekova koji djeluju na živčani sustav (44,94%).
4. Od pronađenih 19 interakcija značajnosti D i X, 94,74% je definirano kao terapijski problem "nuspojave lijeka", a 5,26% kao "preniska doza".
5. Svi dobiveni podaci i izvedeni zaključci ukazuju na veliku potrebu za uključivanjem farmaceuta u zdravstveni tim domova za starije i nemoćne osobe kako bi se terapijski problemi prepoznali, predvidjeli i na vrijeme ispravili. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se točno definirao model po kojem bi se farmaceuti mogli uključiti u multidisciplinarne timove u domovima.

7. LITERATURA

Agosti S i sur. Citalopram and levosulpiride: a dangerous drug combination for QT prolongation. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(11), 1624.e1-2.

Alessi-Severini S i sur. Use of benzodiazepines and related drugs in Manitoba: a population-based study. *CMAJ Open*, 2014, 2(4), 208-216.

Alzheimer's Association Report – 2016 Alzheimer's disease facts and figures, 2016, Chicago, Alzheimer's & Dementia

Andresen G. Caring for People with Alzheimer's Disease. A Training Manual for Direct Care Providers. Baltimore, Health Professions Press, 1995, str. 21-24.

Arterial Hypertension, 2013, <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>, pristupljeno 6.9.201.

Atrial Fibrillation Medications, 2016, http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Arrhythmia/AboutArrhythmia/Atrial-Fibrillation-Medications_UCM_423781_Article.jsp#.WbA1oshJbIU, pristupljeno 6.9.2017.

Avorn J, Gurwitz JH. Drug use in the nursing home. *Ann Intern Med*, 1995, 123, 195-203.

Barrett-Connor E, Laughlin GA. Endogenous and Exogenous Estrogen, Cognitive Function and Dementia in Postmenopausal Women: Evidence from Epidemiologic Studies and Clinical Trials. *Semin Reprod Med*, 2009, 27(3), 275-282.

Bateman i sur. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Eng J Med*, 2012, 367, 795-804.

Begić D i sur., ured. Psihijatrija. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 88-94.

Béjot Y i sur. Secondary prevention in patients with vascular disease. A population based study on the underuse of recommended medications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(3), 348-853.

Beloosesky Y i sur. Rates, variability, and associated factors of polypharmacy in nursing home patients. *Clin Interv Aging*, 2013, 8, 1585-1590.

Bettens K, Slegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2013, 12, 92-104.

Bourgeois J i sur. Feasibility of discontinuing chronic benzodiazepine use in nursing home residents: a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(10), 1251-1260.

British National Formulary. London, Pharmaceutical Press, 2016, str. 171-173, 262-265, 290-292, 320-321.

Bruun E i sur. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 73, 71-76.

Candela Marroquin E i sur. Adequacy of medication in patients 65 years or older in teaching health centers in Cáceres, Spain. *Rev Esp Salud Publica*, 2012, 86(4), 419-434.

Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification, 2016., <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/3-research-recommendations>, pristupljeno 6.9.2017.

Chene G i sur. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(3), 310-320.

Cipolle RJ, Morley PC, Strand LM. Drug therapy problems. U: Pharmaceutical care practice: The patient-centered approach to medication management. Weitz M, Naglieri C, urednici, New York, The McGraw-Hill Companies, str. 38-181.

Clifford i sur. Introducing to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7, 257-262.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, 16(1), 31-41.

Damjanov I i sur., ured. Patologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 232, 991-993.

Doody RS i sur. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2001, 56, 1154-1166.

Drug prescribing for older adults, 2017., <https://www.uptodate.com>, pristupljeno 30.8.2017.

Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva, kućanstava i stanova iz 2011. godine. <https://www.dzs.hr/>, pristupljeno 17.8.2017.

Osnovna i Dopunska lista lijekova, 2017., <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>, pristupljeno 5.9.2017.

Duraković Z i sur. Gerijatrija-medicina starije dobi. Zagreb, Medixova medicinska biblioteka, 2007, str. 14-21, 388-393, 428-445.

Ferri CP i sur. Alzheimer's Disease International, Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study, 2005, 366(Suppl. 9503), 2112-17.

Filomena Paci J i sur. Inappropriate prescribing in polymedicated patients over 64 years-old in primary care. *Aten Primaria*, 2015, 47(1), 38-47.

Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, 692-695.

Francis PT i sur. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66:137-147.

Folnegović-Šmalc V. Alzheimerova bolest. *Medix*, 2002, 13, 147-149.

Gamulin S i sur. Patofiziologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2002, str. 87-88, 1087.

Gill SS i sur. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*, 2007, 146(11), 775-786.

Global strategy for asthma management and prevention, 2017., <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>, pristupljeno 7.9.2017.

Goldberg ER i sur. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*, 1996, 14(5), 447-450.

Hajjar ER i sur. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007, 5(4), 345-351.

Hanlon JT i sur. Inappropriate Medication Use Among Frail Elderly Inpatients. *Ann Pharmacoter*, 2004, 38, 9-14.

Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*, 2002, 297, 353-356.

Harper PC, Roe CM. Thyroid medication use and subsequent development of dementia of the Alzheimer type. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2010, 23(1), 63-69.

Heimark LD i sur. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 1992, 51(4), 398-407.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o poslovanju HZZO-a za 2016. godinu, 2017., http://www.hzzo.hr/wp-content/uploads/2017/04/Izvjescje_o_poslovanju_hzzo_01122016_MF_novcani_tijek.pdf?831c2f, pristupljeno 17.8.2017.

Hughes CM, Lapane KL. Pharmacy interventions on prescribing in nursing homes: from evidence to practice. *Ther Adv Drug Saf*, 2011, 2(3), 103-112.

Izvješće o potrošnji lijekova za 2015., 2016., <http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjescja-o-potrosnji-lijekova/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/>, pristupljeno 31.8.2017.

Kanagaratnam L i sur. Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Older Subjects Hospitalized in a Dedicated Dementia Unit. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(3), 290-296.

Kaplan HI, Sadock BJ. Priručnik za uporabu lijekova u psihijatriji. Zagreb, Naklada "Slap", 1996, str. 18-19.

Kaszniak AW, Kligman EW. Hospice care for patients with dementia. *Elder care*, 2013, <http://azalz.org/wp-content/uploads/2013/07/Hospice-Care-for-Pts-with-Dementia.pdf>, pristupljeno 17.8.2017.

Kaye AD i sur. Pain Management in the Elderly Population: A Review. *The Ochsner Journal*, 2010, 10(3), 179-187.

Katzung BG, ured. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 1037-1046.

Kiencke P i sur. Cost of illness in Alzheimer's disease. *Med Klin (Munich)*, 2010, 105(5), 327-33.

Kušan Jukić M, Mimica N. Palijativna skrb o oboljelima od Alzheimerove bolesti i drugih demencija. *Medix*, 2016, 119/120, 179-183.

Lagnaoui R i sur. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004, 60(7), 523–529.

Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Prophylaxis and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal side-effects. *Dig Liver Dis*, 2001, 33 Suppl 2, 44-58.

Levey AS i sur. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999, 130(6), 461-70.

Lindsay J i sur. More Than the Epidemiology of Alzheimer's Disease: Contributions of the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Psychiatry*, 2004, 49(2), 83-91.

Living with Dementia - Coping Tips & Strategies for Both You and Your Family, 2017, <https://www.helpguide.org/articles/alzheimers-dementia/understanding-dementia.htm>, pristupljeno 17.8.2017.

Lui LY i sur. Bone loss predicts subsequent cognitive decline in older women: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51, 38-43.

Lukiw WJ. NF- κ B-regulated, proinflammatory miRNAs in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2012, 4(47), 1-11.

Mandelkow EM, Mandelkow E. Biochemistry and Cell Biology of Tau Protein in Neurofibrillary Degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(7), 1-25.

Maracle HR i sur. Primary Care Providers' experiences with Pharmaceutical Care-based Medication Therapy Management Services. *Inov Pharm*, 2012, 3(1), 1-12.

Markovi-Perković V i Škrbić R. Long-term drug use and polypharmacy among the elderly population in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina. *Vojnosanit Pregl*, 2016, 73(5), 435-441.

Mimica N i sur. Alzheimer Disease Societies Croatia, *Lijec. Vjesn*, 2006, 128(1), 170-171.

Mimica N. Alzheimerova bolest - što nam je činiti. *Neurol Croat*, 2014, 63(Suppl 2), 61.

Mimica N, Presečki P. Current treatment options for people with Alzheimer's disease in Croatia. *Chemico-Biological Interactions*. 2010, 187, 409-10.

Mimica N u sur. Hrvatska strategija borbe protiv Alzheimerove bolesti i drugih demencija – prijedlog nacrtu uz nadopune. *Medix*, 2015, 117, 111-118.

Michels WM i sur. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(6), 1003–1009.

Morris JK, Burns JM. Insulin: An Emerging Treatment for Alzheimer's Disease Dementia? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(5), 520–527.

National Nursing Home Survey: 2004 overview. National Center for Health Statistics, 2009, <https://www.cdc.gov>, pristupljeno 4.9.2017.

Nelson EA, Dannafer D. Aged heterogeneity: fact or fiction? The faith of diversity in gerontological research. *Gerontologist*, 1992, 32, 17-23.

Neutel CI. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry*, 2005, 17(3), 189-197.

O'Brien i sur. Postmenopausal Hormone Therapy Is Not Associated With Risk of All-Cause Dementia and Alzheimer's Disease. *Epidemiol Rev*, 2014, 36, 83-103.

Park SH i sur. Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *J Pharm Pract*, 2014, 27(1), 71-8.

Pocket Guide to COPD diagnosis, management, and prevention, 2017., <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>, pristupljeno 7.9.2017.

Ponson I, Pechu A. Prescription drug in the elderly. Study of changes in treatment during a stay in 221 geriatric patients in the Lyon region. *Rev Prat*, 2013, 63(9), 1215-1221.

Poredoš D. Alzheimerova bolest i obitelj. *Ljetopis soc rada*, 2003, 10(2), 243-254.

Practice guide for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias, 2007, Arlington, broj 2.

Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project, 2002, <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>, pristupljeno 17.8.2017.

Puljak A i sur. Alzheimerova bolest kao gerontološki javnozdravstveni problem. *Medicus*, 2005, 14(2), 229-235.

Ramalho de Oliveira D, Shoemaker SJ. Achieving Patient Centeredness in Pharmacy Practice: Openness and the Pharmacist's Natural Attitude. *JAPhA*, 2006, 46(1), 56-66.

Rao D i sur. Drug therapy problems found in ambulatory patient populations in Minnesota and South Australia. *Pharm World Sci*, 2007, 29(6), 647-654.

Raskin S i sur. Olanzapine and sulpiride: a preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 2000, 20(5), 500-3.

Reiman EM i sur. Brain abnormalities in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*, 2012, 11(12), 1048-1056.

Rochon PA i sur. Antipsychotic Therapy and Short-term Serious Events in Older Adults With Dementia. *Arch Intern Med*, 2008, 168(10), 1090-1096.

Rocque MV i Bouras EP. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging*, 2015, 10, 919–930.

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

Saaralainen L i sur. Risk of Hip Fracture in Benzodiazepine Users With and Without Alzheimer Disease. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(1)

Sheng CS i sur. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in elderly Chinese. *Hypertens Res*, 2013, 36(9), 824-828.

Shenk D. Zaboravljanje – Alzheimerova bolest: portret jedne epidemije. Zagreb, Algoritam, 2005, str. 35.

Shepherd AMM i sur. Age as a determinant of sensitivity to warfarin. *Br J Clin Pharmacol*, 1977, 4, 315-320.

Sperling i sur. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7, 280-292.

Spinewine A i sur. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*, 2007, 173-184.

Stable Coronary Artery Disease, 2013, <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Stable-Coronary-Artery-Disease-Management-of>, pristupljeno 6.9.2017.

Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide. New York, Cambridge University Press, 2014, str. 126-128, 575-579, 625-630, 637-641.

Strateški plan razvoja palijativne skrbi u Republici Hrvatskoj za razdoblje 2014.-2016., 2014, http://palijativna-skrb.hr/files/Strat-plan_PS_2014-2016.pdf, pristupljeno 17.8.2017.

Strand LM i sur. Drug related problems: their structure and function. *DICP*, 1990, 24, 1093-1097.

Tan ZD i sur. Thyroid Function and the Risk of Alzheimer's Disease: The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 2008, 168(14), 1514-1520.

Terry AV, Buccafusco JJ. The Cholinergic Hypothesis of Age and Alzheimer's Disease-Related Cognitive Deficits: Recent Challenges and Their Implications for Novel Drug Development. *JPET*, 2003, 306, 821–827.

Tjia J i sur. Daily Medication Use in Nursing Home Residents with Advanced Dementia. *Am Geriatr Soc*, 2010, 58(5), 880–888.

United Nations, Population Division, World Population Prospects, The 1998 Revision, Vol. II: Sex and Age, New York, 2000.

Upute o lijeku za kombinirani pripravak kalija, klortalidon, pantoprazol ranitidin, benzodiazepine, zolpidem, citalopram, promazin, bisoprolol, ramipril, indometacin, donepezil, rivastigmin i memantin, 2017. <http://halmed.hr/>, pristupljeno 17.8.2017.

Villemagne VL i sur. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(4), 357-367.

Vrdoljak D. Propisivanje lijekova osobama starije životne dobi – na što treba obratiti pozornost? Hrvatsko društvo obiteljskih doktora, 2012.

Walker R, Whittlesea C, ured. Clinical Pharmacy and Therapeutics. London, Churchill Livingstone, 2011, str. 149-158.

Wayne AR i sur. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med*, 2009, 360(3), 225–235.

Wu CS i sur. The Association Between Dementia and Long-Term Use of Benzodiazepine in the Elderly: Nested Case–Control Study Using Claims Data. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2009, 17(7), 614-620.

Yaffe K i sur. Association between bone mineral density and cognitive decline in older women. *J Am Geriatr Soc*, 1999, 47, 1176-1182.

8. SAŽETAK/SUMMARY

Uvod: Kako se u svijetu, ali i u Hrvatskoj, dobna starost sve više povećava, tako raste i incidencija Alzheimerove bolesti. Dio bolesnika, osobito u zadnjim godinama života, smješten je u domovima za starije i nemoćne osobe zbog nemogućnosti samostalne brige. Kako su u pitanju starije osobe s brojnim komorbiditetima, česta je i polipragmazija koja rezultira brojnim terapijskim problemima. Uloga farmaceuta praktičara je da na stručan način detektira sve moguće terapijske probleme, eventualno ih predvidi i na odgovoran i siguran način upravlja pacijentovom terapijom.

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i vrstu terapijskih problema oboljelih od Alzheimerove demencije u domu za starije i nemoćne osobe.

Metoda: Provedeno istraživanje bilo je dizajnirano kao presječno, a provedeno je u razdoblju od veljače do lipnja 2016. godine u Domu za starije i nemoćne „Sv. Kamilo de Lellis“, u Vrbovcu. Ukupno je bilo uključeno 27 pacijenata. Glavni kriterij za odabir uzorka bila je indikacija Alzheimerove demencije. Podaci o terapiji, nuspojavama, životnim navikama, alergijama i komorbiditetima te osnovni laboratorijski nalazi prikupljeni su uvidom u medicinsku dokumentaciju te kroz razgovor s medicinskim osobljem Doma. Prikupljena medicinska dokumentacija bila je nekad stara i po nekoliko godina, ali je ipak uzeta u obzir. Od vremena kada su podaci skupljani pa do izrade ovoga rada, šestoro je pacijenata umrlo ili prekinulo smještaj, ali su uključeni u ovo istraživanje. Procjena moguće neprikladnosti propisane terapije provedena je primjenom kategorizacije terapijskih problema prema Strand i sur. Interakcije lijekova definirane su u programu "Lexi-Comp Online", a u analizu terapijskih problema uključene su klinički značajne interakcije stupnja X zbog kontraindicirane kombinacije lijekova i stupnja D za koje je potrebno razmotriti promjenu terapije. Provedbu ovog istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Doma.

Rezultati: U istraživanje je bilo uključeno 27 ispitanika prosječne životne dobi $79,66 \pm 7,56$ (raspon 65-91) s ukupno 97 komorbiditeta i 158 propisanih lijekova. Prosječan broj postojećih komorbiditeta bio je $3,59 \pm 1,47$ (raspon 1-7), a korištenih lijekova $5,85 \pm 2,46$ (raspon 2-13). Najčešći komorbiditeti bili su iz MKB skupine F (mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja), potom I (bolesti cirkulacijskog sustava), K (bolesti probavnog sustava), M (bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva). Najčešće propisivani lijekovi u Domu su iz ATK skupine N i njih je uzimalo 44,94% ispitanika. Utvrđeno je ukupno 141 terapijski problem s prosjekom $5,23 \pm 3,48$ terapijskih problema po ispitaniku. Najviše je terapijskih problema svrstano u

kategoriju "neliječeno stanje" s udjelom od 20,08%, potom "predugo trajanje primjene lijeka" s učestalosti od 14,89% te "interakcija koja nije ovisna o dozi" s 12,77%.

Zaključak: Veliki broj utvrđenih terapijskih problema među starijim osobama oboljelima od Alzheimerove bolesti u Domu pokazuje kako je potrebno implementirati farmaceuta u zdravstveni tim da bi pacijenti primali primjerenu terapiju i postigli maksimalni klinički učinak.

Introduction: There is a global tendency, present in Croatia as well, of an ever-growing older population which results in a higher incidence rate of Alzheimer's disease. Numerous Alzheimer's patients are settled in nursing homes due to lack of self-care, especially during their last years of life. As the patients are elderly people, they have other comorbidities that can potentially lead to polypharmacy and drug therapy problems. Pharmaceutical care practitioner's role is to efficiently detect all therapy problems, even predict them, and in a responsible and safe way - manage the patient's drug therapy.

Aim of the research: The aim of this research was to determine the prevalence of Alzheimer's disease, the type of residents' and drug therapy problems of those suffering from Alzheimer's disease.

Method: The conducted research was cross-sectional and it was carried between February and June 2016 in Caritas Nursing Home "Kamilo de Lellis" in Vrbovec, Croatia. The main inclusion criterium was being diagnosed with Alzheimer's disease. Patients' data, including drug therapy, adverse drug reactions, standard demographic details, current and previous medical diagnoses, regular prescription medicines, social history, history of drug allergy, serum biochemistry and renal function, were retrieved by a review of patient's medical records, admission documents, (when available and it was considered even if outdated) and through the interview with the medical staff. To this day, 6 out of 27 patients passed away but were included in final results. The identification of drug therapy problems was based on the categorization according to Cipolle, and the analysis included type X and D interactions searched for in Lexi-Interact program. Ethical Committee of the nursing home approved this research.

Results: This research included 27 participants whose average age was $79,66 \pm 7,56$ (range 65-91) with the total of 97 comorbidities and 108 prescribed medications. The average number of the existing comorbidities was $3,59 \pm 1,47$ (range 1-7), and the average number of the used medications was $5,85 \pm 2,46$ (range 2-13). The most common comorbidities were from the ICD group F (Mental and behavioural disorders, then I (Diseases of the circulatory system), K (Diseases of the digestive system) and M (Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue). The most frequently prescribed medications were classified as ATC group N and were taken by 44,94% of residents. A total of 141 drug therapy problems were determined with the average occurrence of $5,3 \pm 3,48$. The majority of drug therapy problems were categorized as "untreated condition" (20,08%), then "duration too long – dosage too high" with the frequency of 14,89% and "drug interaction – adverse drug reaction" being 12,77%.

Conclusion: A large number of drug therapy problems with elderly patients diagnosed with Alzheimer's disease in this nursing home demonstrate the need for the inclusion of a pharmacist in the healthcare team so that patients are able to receive optimal drug therapy and achieve the maximal clinical effect.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Centar za primjenjenu farmaciju
Domagojeva ulica 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Terapijski problemi u osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti smještenih u domu za starije i nemoćne osobe

Jelena Kurića

SAŽETAK

Kako se u svijetu, ali i u Hrvatskoj, dobna starost sve više povećava, tako raste i incidencija Alzheimerove bolesti. Dio bolesnika, osobito u zadnjim godinama života, smješten je u domovima za starije i nemoćne osobe zbog nemogućnosti samostalne brige. Kako su u pitanju starije osobe s brojnim komorbiditetima, česta je i polipragmazija koja rezultira brojnim terapijskim problemima. Uloga farmaceuta praktičara je da na stručan način detektira sve moguće terapijske probleme, eventualno ih predvidi i na odgovoran i siguran način upravlja pacijentovom terapijom. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i vrstu terapijskih problema oboljelih od Alzheimerove demencije u domu za starije i nemoćne osobe. Provedeno istraživanje bilo je dizajnirano kao presječno, a provedeno je u razdoblju od veljače do lipnja 2016. godine u Domu za starije i nemoćne „Sv. Kamilo de Lellis“, u Vrbovcu. Ukupno je bilo uključeno 27 pacijenata. Glavni kriterij za odabir uzorka bila je indikacija Alzheimerove demencije. Podaci o terapiji, nuspojavama, životnim navikama, alergijama i komorbiditetima te osnovni laboratorijski nalazi prikupljeni su uvidom u medicinsku dokumentaciju te kroz razgovor s medicinskim osobljem Doma. Procjena moguće neprikladnosti propisane terapije provedena je primjenom kategorizacije terapijskih problema prema Strand i sur. Interakcije lijekova definirane su u programu "Lexi-Comp Online", a u analizu terapijskih problema uključene su klinički značajne interakcije stupnja X zbog kontraindicirane kombinacije lijekova i stupnja D za koje je potrebno razmotriti promjenu terapije. Provedbu ovog istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Doma. U istraživanje je bilo uključeno 27 ispitanika prosječne životne dobi $79,66 \pm 7,56$ (raspon 65-91) s ukupno 97 komorbiditeta i 158 propisanih lijekova. Prosječan broj postojećih komorbiditeta bio je $3,59 \pm 1,47$ (raspon 1-7), a korištenih lijekova $5,85 \pm 2,46$ (raspon 2-13). Najčešći komorbiditeti bili su iz MKB skupine F (mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja), potom I (bolesti cirkulacijskog sustava), K (bolesti probavnog sustava), M (bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva). Najčešće propisivani lijekovi u Domu su iz ATK skupine N i njih je uzimalo 44,94% ispitanika. Utvrđeno je ukupno 141 terapijski problem s prosjekom $5,23 \pm 3,48$ terapijskih problema po ispitaniku. Najviše je terapijskih problema svrstano u kategoriju "neliječeno stanje" s udjelom od 20,08%, potom "predugo trajanje primjene lijeka" s učestalosti od 14,89% te "interakcija koja nije ovisna o dozi" s 12,77%. Veliki broj utvrđenih terapijskih problema među starijim osobama oboljelima od Alzheimerove bolesti u Domu pokazuje kako je potrebno implementirati farmaceuta u zdravstveni tim da bi pacijenti primali primjerenu terapiju i postigli maksimalni klinički učinak.

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

Rad sadrži: 62 stranica, 3 grafičkih prikaza, 9 tablica i 107 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, dom za starije i nemoćne osobe, terapijski problemi, farmaceutska skrb

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. Sanda Vladimir Knežević, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Živka Juričić, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Center of Applied Pharmacy
2 Domagojeva Street, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Drug therapy problems in elderly with Alzheimer's disease in nursing home

Jelena Kurija

SUMMARY

There is a global tendency, present in Croatia as well, of an ever-growing older population which results in a higher incidence rate of Alzheimer's disease. Numerous Alzheimer's patients are settled in nursing homes due to lack of self-care, especially during their last years of life. As the patients are elderly people, they have other comorbidities that can potentially lead to polypharmacy and drug therapy problems. Pharmaceutical care practitioner's role is to efficiently detect all therapy problems, even predict them, and in a responsible and safe way - manage the patient's drug therapy. The aim of this research was to determine the prevalence of Alzheimer's disease, the type of residents' and drug therapy problems of those suffering from Alzheimer's disease. The conducted research was cross-sectional and it was carried between February and June 2016 in Caritas Nursing Home "Kamilo de Lellis" in Vrbovec, Croatia. The main inclusion criterium was being diagnosed with Alzheimer's disease. Patients' data, including drug therapy, adverse drug reactions, standard demographic details, current and previous medical diagnoses, regular prescription medicines, social history, history of drug allergy, serum biochemistry and renal function, were retrieved by a review of patient's medical records, admission documents, (when available and it was considered even if outdated) and through the interview with the medical staff. To this day, 6 out of 27 patients passed away but were included in final results. The identification of drug therapy problems was based on the categorization according to Cipolle, and the analysis included type X and D interactions searched for in Lexi-Interact program. Ethical Committee of the nursing home approved this research. This research included 27 participants whose average age was $79,66 \pm 7,56$ (range 65-91) with the total of 97 comorbidities and 108 prescribed medications. The average number of the existing comorbidities was $3,59 \pm 1,47$ (range 1-7), and the average number of the used medications was $5,85 \pm 2,46$ (range 2-13). The most common comorbidities were from the ICD group F (Mental and behavioural disorders, then I (Diseases of the circulatory system), K (Diseases of the digestive system) and M (Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue). The most frequently prescribed medications were classified as ATC group N and were taken by 44,94% of residents. A total of 141 drug therapy problems were determined with the average occurrence of $5,3 \pm 3,48$. The majority of drug therapy problems were categorized as "untreated condition" (20,08%), then "duration too long – dosage too high" with the frequency of 14,89% and "drug interaction – adverse drug reaction" being 12,77%. A large number of drug therapy problems with elderly patients diagnosed with Alzheimer's disease in this nursing home demonstrate the need for the inclusion of a pharmacist in the healthcare team so that patients are able to receive optimal drug therapy and achieve the maximal clinical effect.

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

Thesis includes: 62 pages, 3 figures, 9 tables and 107 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Alzheimer's disease, nursing home, therapy problems, pharmaceutical care

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
Sanda Vladimir Knežević, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2017.