

Originalni naučni rad

Neodgovarajuće propisivanje lijekova starijim osobama u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Neda Jotanović¹, Lana Nežić², Marko Vučen¹, Dušica Lakić¹, Biljana Đukić³, Danijela Mandić⁴

¹Odsjek farmacija, Medicinski fakultet Banja Luka, Univerzitet u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Zavod za kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Banja Luka, Univerzitet u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Dom zdravlja Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

⁴Klinika za internu medicinu, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Osobe starije životne dobi su usljed postojećih komorbiditeta izložene povećanom riziku zbog neodgovarajućeg propisivanja lijekova. Cilj rada je bio utvrditi učestalost neodgovarajućeg propisivanja lijekova, interakcija i potencijalnog izostanka propisivanja lijekova prema kriterijumima *Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (STOPP/START)* i protokolu autora Mimica-Matanović, Vlahović-Palčevski (2012).

Metode. Studija presjeka je provedena u tri ambulante porodične medicine i obuhvatila je 88 pacijenata, starosti ≥ 65 godina. U analizi je korišćena medicinska istorija sa trenutno propisanim lijekovima uz primjenu navedenih kriterijuma.

Rezultati. Ukupan broj propisanih lijekova je bio 58, 3–9 po bolesniku. Prema STOPP kriterijumu utvrđen je 41 slučaj neodgovarajućeg propisivanja lijekova, najčešće dugodjelujućih benzodiazepina i derivata sulfonilureje, digoksina u dozi preko 125 mcg/dan i nitrata. Prema kriterijumu Mimica-Matanović i Vlahović-Palčevski utvrđeno je da su 63 lijeka imala neodgovarajući odnos benefit/rizik kod 54 (61,3%) bolesnika. Koristeći START kriterijum utvrđen je izostanak primjene 61 neophodnog lijeka u određenoj indikaciji kod 33 (37,5%) bolesnika, i to najčešće acetyl-salicylic kiseline, statina, antikoagulanata i beta blokatora. Ustanovljene potencijalne interakcije lijekova su se odnosile na dvostruku ili trostruku antiagregacionu terapiju, digoksin i furosemid, i kombinaciju agonista i antagonist dopamina (ropinirol i haloperidol).

Zaključak. Neodgovarajuće propisivanje lijekova je prisutno kod 61,3% starijih ispitivanih bolesnika i češće je od izostanka primjene neophodnog lijeka u određenoj indikaciji. Primjena odgovarajućih kriterijuma je korisna za utvrđivanje neodgovarajućeg propisivanja i poboljšanje bezbjednosti primjene lijekova.

Ključne riječi: stare osobe, STOPP, START, bezbjednost lijekova

Adresa autora:
Doc. dr Lana Nežić
Zavod za kliničku farmakologiju
Medicinski fakultet Banja Luka
Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka
lanne@doctor.com

Uvod

Globalni demografski pokazatelji predviđaju da će stopa rasta osoba starijih od 60 godina dostići 2,8% na godišnjem nivou u periodu 2020–2030. godine [1]. Stariji pacijenti troše približno 30% svih zdravstvenih resursa i zbog toga rast udjela ove populacije u budućnosti će imati značajan udio u troškovima zdravstvenog sistema [2]. Pored toga, starije osobe boluju od više hroničnih bolesti i posljedično uzimaju veći broj lijekova, pa imaju povećan rizik od pojave neželjenih reakcija lijekova i interakcija lijekova, uslovljenih fiziološkim i patološkim promjenama u farmakodinamici i farmakokinetici [3,4]. Kod starijih osoba, usljed smanjenja funkcije bubrega i jetre dolazi do slabljenja metabolizma i smanjenja klirensa lijekova, što dodatno komplikuje farmakoterapiju u ovoj životnoj dobi [5,6].

Potencijalno neodgovarajuće propisivanje lijekova (engl. *potentially inappropriate prescribing*) se odnosi na uzimanje lijekova kod kojih rizici prevazilaze koristi lijeka, a koje je definisano različitim kriterijumima za bezbjednu primjenu lijekova [7]. Prema definiciji *Pharmaceutical Care Network Europe*, naziv "problemi povezani sa lijekovima" (eng. *drug related problems*) podrazumijeva svaki događaj ili okolnost povezanu s primjenom lijekova koji stvarno ili potencijalno nepovoljno utiču na ishod liječenja [8,9]. Racionalna i bezbjednija primjena lijekova procjenjuje se različitim postupcima i mjerama ishoda, koji mogu biti eksplicitni (temelje se na kriterijumima) ili implicitni (temelje se na procjeni) [10]. Prvi eksplicitni kriterijum za određivanje potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijeka kod starijih osoba objavili su Beer i saradnici [7] 1991. godine, ažurirani su 1997, a osavremenjeni 2003. godine i primjenjuju se u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi. Oni se sastoje od dvije eksplicitne liste, odnosno onih lijekova koje treba izbjegavati kod osoba starije životne dobi nezavisno od dijagnoze, i onih lijekova koje treba izbjegavati s obzirom na dijagnozu [11]. Nedostatak kriterijuma po Beer-u je što oni sadrže neke lijekove koji nisu dostupni u evropskim zemljama [12]. STOPP (*Screening*

Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) kriterijume razvila je multidisciplinarna grupa sastavljena od irskih gerijatarata, farmakologa i ljekara primarne zdravstvene zaštite [13]. Kriterijumi STOPP se sastoje od 65 eksplicitnih pravila koja zahtijevaju izbjegavanje primjene određenih lijekova ili grupa lijekova u odgovarajućim oboljenjima, odnosno medicinskim stanjima. Ovi kriterijumi uključuju i potencijalno rizične interakcije između lijeka i bolesti, kao i lijekove koji povećavaju rizik od padova [13]. Glavne prednosti STOPP kriterijuma su uključivanje američkih i evropskih lijekova, prilagođenost kriterijuma organskim sistemima, jednostavnost i brza detekcija potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijekova. Pored ovog, postoji i START (*Screening Toll to Alert Doctors to the Right Treatment*) kriterijum koji se primjenjuje radi identifikacije izostavljenih klinički indikovanih lijekova. START sadrži 22 kriterijuma, odnosno lijeka, koji najčešće nisu propisani u odgovarajućim indikacijama (engl. *potential prescribing omissions-PPOs*) [13]. Danas nam je na raspolaganju sveobuhvatni protokol o propisivanju lijekova u gerijatrijskoj populaciji, dizajniran u Hrvatskoj, a koji se može smatrati najoptimalnijim za identifikaciju problema povezanih sa lijekovima, zbog sličnosti propisivačke prakse u zemljama regiona [8]. Uprkos današnjem razvoju gerijatrijske farmakoterapije, u Republici Srpskoj do danas nije analizirana kvalitativna i bezbjedna primjena lijekova kod bolesnika starije životne dobi.

Cilj našeg istraživanja je bio analizirati najčešće propisivane lijekove starim osobama u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, uporediti propisivačku praksu sa postojećim kriterijumima za bezbjedno propisivanje lijekova i utvrditi potencijalne probleme povezane sa lijekovima proistekle iz interakcija lijekova.

Metode rada

Istraživanje je dizajnirano kao opservaciona „pilot“ studija, tipa studije presjeka, koja je provedena u tri ambulante porodične medicine u Republici Srpskoj – u opštini Srbac i u

naseljima Lauš i Derviši u gradu Banja Luka, u dvomjesečnom periodu tokom 2014. godine. Ispitivanjem je obuhvaćeno 88 bolesnika oba pola, a kriterijumi za uključenje bolesnika u ispitivanje su bili: bolesnici starosti 65 i više godina koji su uzimali jedan i više lijekova. Ispitivanjem nisu obuhvaćeni bolesnici u terminalnoj fazi bolesti, kao ni hitni medicinski slučajevi. Podaci za analizu su preuzeti iz elektronske medicinske istorije svakog bolesnika, a u obzir su uzeti sljedeći podaci: demografske karakteristike (starost i pol), medicinska istorija: bolesti klasifikovane prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 10. verzija (*International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, 10 Revision*) [14], kao i propisani lijekovi i doziranje. Lijekovi su klasifikovani prema anatomsko-hemijsko-terapijskoj klasifikaciji lijekova (*Anatomical Chemical Therapeutic Classification*) [15]. Evaluacija racionalne i bezbjedne farmakoterapije u ispitivanoj populaciji je sprovedena na osnovu podataka o propisanim lijekovima, dozi i dužini primjene svakog pojedinačnog lijeka u određenoj indikaciji, kao i broju preskripcija za svakog bolesnika. Prevalenca neodgovarajućeg propisivanja lijekova kod bolesnika starije životne dobi je evaluirana pomoću važećih STOPP i START kriterijuma, kao i primjenom novog protokola za PIP, od autora Mimica-Matano-*vić* i Vlahović-Palčevski [8]. Dobijeni rezultati su izraženi u apsolutnim ili relativnim brojevima, prikazani u tabelama.

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 88 bolesnika, od kojih je bilo 49 (56,5%) žena. Najveći broj od njih je bio starosne dobi između 65 i 69 godina ($n=37$; 42,6%), nešto manji broj preko 75 godina ($n=31$; 35,3%), dok je najmanji broj ispitanika bio između 70 i 74 godine ($n=20$; 22,3%). Najzastupljenije su bile kardiovaskularne bolesti, i to arterijska hipertenzija ($n=66$; 75%), angina pectoris ($n=9$; 21,5%), kardiomiopatija ($n=9$), a od endokrinih bolesti dijabetes melitus tipa 2 ($n=23$; 26,1%) (Tabela 1). Očekivano, istraživanje je pokazalo da pacijenti starije životne dobi istovremeno boluju od više bolesti. Najveći broj pacijenata istovremeno je bolovao od dvije bolesti ($n=32$; 36,3%), odnosno imao tri komorbiditeta ($n=27$; 3%), a manji broj njih je imao četiri ili pet komorbiditeta.

U farmakoterapiji ispitivane populacije propisano je 58 različitih lijekova. Najveći broj propisanih lijekova je pripadao grupi C prema ATC klasifikaciji: enalapril (12,2%), amlodipin (5,5%), metformin (5%), izosorbidmononitrat (4,7%), acetilsalicilna kiselina (4,2%), atorvastatin (4,2%), enalapril/hidrochlorotiazid (3,6%), furosemid (3,1%) i metoprolol (2,8%) (Tabela 1). Najveći broj bolesnika je uzimao između 5 i 7 lijekova ($n=41$; 47%), a zatim 3–4 lijeka ($n=39$; 44,7%), a najmanji broj bolesnika je uzimao preko 7 lijekova ($n=8$; 8,2%). Takođe, naši rezultati su pokazali da žene uzimaju pros-

Tabela 1. Najčešća oboljenja prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB) i najčešće propisivani lijekovi klasifikovani prema ATC klasifikaciji lijekova u ispitivanoj grupi bolesnika

MKB	Dijagnoza	Broj (%) bolesnika	ATC kod	Lijek	% bolesnika
I 10	Hypertensio arterialis	66 (75)	C09AAO2	Enalapril	12,2
E 11	Diabetes mellitus tip 2	23 (26,1)	C08CA01	Amlodipin	5,5
I 20	Angina pectoris	19 (21,5)	A10BA02	Metformin	5,0
I 42	Cardiomyopathia	9 (10)	C01DA14	Izosorbidmononitrat	4,7
E 10	Diabetes mellitus tip 1	6 (6,8)	B01ACO6	Acetilsalicilna kiselina	4,2
I 21	Infarctus myocardii acutus	7 (7,9)	C10AA05	Atorvastatin	4,2
N 40	Hyperplasia prostatae	5 (5,6)	N05BAO6	Bromazepam	3,9
K 29	Gastritis et duodenitis	3 (3,4)	C09BA02	Enalapril/Hidrochlorotiazid	3,6
I 255	Cardiomyopathia ischaemica	3 (3,4)	C03CA01	Furosemid	3,1
I 65	Oclusio arterialis	3 (3,4)	C07AB02	Metoprolol	2,8

ječno veći broj lijekova, premda veći broj žena u ispitivanju doprinosi ovom rezultatu.

Na osnovu rezultata istraživanja utvrdili smo da su 63 propisana lijeka bila sa neodgovarajućim odnosom bezbjednost/rizik prema kriterijumima autora Mimica-Matanović i Vlahović-Palčevski [8], a primijenjeni su kod 57 (61,3%) bolesnika (ukupno 14 različitih lijekova). Ovi rezultati se odnose na propisivanje dugodjelujućih benzodiazepina (bromazepam, diazepam) (n=16), oralnih antidijabetika – derivata sulfonilureje (glibenklamid, glipizid, glimepirid) (n=15), organskih nitrata (izosorbid mononitrat, pentaeritrit tetranitrat) (n=12), digoksina (n=5) i amiodarona (n=4) (Tabela 2).

Ukupan broj neodgovarajućeg propisivanja lijeka bolesnicima starije životne dobi je 41, utvrđen prema 10 STOPP kriterijumu. Najčešće, rezultat se odnosio na propisivanje bromazepama u kardiovaskularnim indikacijama kao jedan od lijekova u terapiji hipertenzije, zatim digoksina u većim dozama od preporučenih, furosemda kao monoterapije srčane insuficijencije ili hipertenzije, bez suplemenata kalijuma ili spironolaktona. Utvrđena je neracionalna primjena aminofilina i teofilina kao monoterapija hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). Kod jednog pacijenta sa dijagnozom psihoze utvrđena je polipragmazija u vidu kombinacije dugodjelujućih i kratkodjelujućih benzodiazepina (alprazolam).

Tabela 2. Broj propisanih lijekova sa neodgovarajućim odnosom bezbjednost/rizik kod pacijenata starije životne dobi prema kriterijumima Mimica-Matanović, Vlahović-Palčevski [8]

Lijek	Broj lijekova sa nepovoljnim bezbjednost/rizik	Potencijalna neželjena dejstva	Bezbjedni terapijski izbor
Dugodjelujući benzodiazepini (bromazepam, diazepam)	16	Produžena sedacija, letargija, povećan rizik od padova	Kratkodjelujući benzodiazepini u dozi jednakoj polovini doze za odrasle ili manjoj
Oralni antidijabetici-derivati sulfonilureje (glibenklamid, glipizid, glimepirid)	15	Produžena hipoglikemija	Kratko- ili srednjedjelujući derivati sulfonilureje, bigvanidini
Organski nitrati (izosorbid mononitrat, pentaeritrit tetranitrat)	12	Posturalna hipotenzija Upitna efikasnost lijeka	Beta blokatori, Ca antagonisti
Digoksin	5	Redukovan renalni klirens u starijoj životnoj dobi, povećava rizik od NDL	Digoksin $\leq 0,125$ mg, sa koncentracijom u serumu 0,5-1,2 ng/ml
Amiodaron	4	Produžuje QT interval, rizik od pojave „torsades de pointes“, smanjena efikasnost kod starijih	Drugi antiaritmici, zavisno od vrsta aritmija (propafenon, beta blokatori, blokatori kalcijumovih kanala)
Nifedipin kratkodjelujući	3	Posturalna hipotenzija, infarkt miokarda, srčani udar	ACE inhibitori, blokatori Ca kanala, diuretici
Dipiridamol	3	Vazodilatacija i posturalna hipotenzija, upitna efikasnost	Acetilsalicilna kiselina ili klopidoogrel
Amitriptilin	2	Zbog antiholinergičkog efekta, kardiotsičnost pri predoziranju	SSRIs (izuzev fluoksetina) ili SNRIs
Metildopa	2	Bradikardija, depresija	Drugi antihipertenzivi
Doksazosin	1	Posturalna hipotenzija, upitna efikasnost lijeka	Drugi lijekovi u liječenju benigne hiperplazije prostate

Tabela 3. Broj neodgovarajuće propisanih lijekova ispitivanim bolesnicima starije životne dobi prema STOPP kriterijumu

Lijek	Neodgovarajuća indikacija, doza	Broj neodgovarajućih preskripcija	Farmakoterapijski izbor
Dugodjelujući benzodiazepini (bromazepam, diazepam)	Srčana insuficijencija, arterijska hipertenzija	16	Kratkodjelujući benzodiazepini u dozi ≤ za odrasle
Digoksin > 0,125 mg	Srčana insuficijencija 0,25 mg 1x1	5	Digoksin <0,125 sa koncentracijom seruma 0,5-1,2 ng/ml
Furosemid	Arterijska hipertenzija	5	ACE inhibitori, Ca antagonisti, beta blokatori
Glibenklamid	Diabetes mellitus tip 2	3	Metformin
Amitriptilin	Prisustvo benigne hiperplazije prostate, depresija (25 mg, više mjeseci)	3	SSRIs (izuzev fluoksetina) ili SNRIs
Aminofilin	Bronhijalna astma, HOBP/300 mg, 1x1	3	Beta agonisti, inhalacioni kortikosteroidi
Teofilin	HOBP/ 200 mg, 1x1	2	Inhalacioni bronhodilatatori
Verapamil	Srčana insuficijencija (neklasifikovana) / 80 mg 3x1	2	Selektivni beta blokatori, antiaritmici
Alprazolam + bromazepam	Psihoza/alprazolam 0,5 mg 1x1, bromazepam 6 mg 2x1/ više mjeseci	1	Kratkodjelujući benzodiazepini
Dipiridamol	Postinfarktna zaštita/25 mg 1x1	1	Acetilsalicilna kiselina

ma i diazepam) (Tabela 3).

Pacijenti starije životne dobi su skloni padovima i frakturama, kojima mogu doprinijeti i lijekovi. Prema STOPP kriterijumu evidentirani su lijekovi koji doprinose padovima, i to najčešće dugodjelujući benzodiazepini (bromazepam i diazepam) kod 6,5%, vazodilatatori (izosorbid mononitrat, pentaeritrit tetranitrat) kod 4,8%, antipsihotici (haloperidol i flufenazin) kod 0,8%, inhibitori agregacije trombocita (dipiridamol) kod 0,8%, antihipertenzivi (metildopa) kod 0,8%, alfa blokatori u liječenju benignog uvećanja prostate (doksazosin) kod 0,4% bolesnika.

Prema START kriterijumima utvrđen je 61 nalaz izostanka propisivanja lijekova u odgovarajućim indikacijama kod 33 (37,5%) bolesnika starije životne dobi. Najčešće je utvrđeno da u indikacijama angine pektoris, srčane insuficijencije, dijabetes melitusa tipa 2 nije propisana acetilsalicilna kiselina. Takođe,

utvrđen je izostanak blokatora histaminskih receptora tipa 2 ili inhibitora protonske pumpe kod dugotrajne primjene nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL). Kod 13 pacijenata nisu propisani statini u indikacijama kao što su angina pektoris, srčana insuficijencija i dijabetes melitus tip 2. Izostanak vitamina D i kalcijuma je utvrđen u liječenju osteoporoze (Tabela 4).

Analizom smo utvrdili devet potencijalno ozbiljnih interakcija lijekova kod ispitivane grupe. U liječenju arterijske hipertenzije i stanja poslije infarkta je utvrđena istovremena primjena: klopidogrela i acetilsalicilne kiseline; zatim klopidogrela, acetilsalicilne kiseline i dipiridamola. Potencijalna interakcija je farmakodinamska, potencira antiagregacijski efekat i rizik od krvarenja. Zatim, u liječenju hronične srčane insuficijencije i hipertenzije je dokumentovana istovremena primjena digoksina i furosemida, koja može doprinijeti

povećanju kardiotoksičnosti digoksina zbog gubitka kalijuma. Kod jednog pacijenta sa hroničnom psihozom je utvrđena kombinacija antipsihotika iz grupe antagonista dopamina, zuklopentiksola i ropirinola, antiparkinson-

ika dopaminskog agonista. U arterijskoj hipertenziji i stanju poslije infarkta utvrđena je istovremena primjena klopidogrela i omeprazola. Ova farmakokinetička interakcija može imati za posljedicu gubitak antiagregacijskog

Tabela 4. Broj izostanaka propisivanja lijekova u odgovarajućim indikacijama kod ispitanih bolesnika starije životne dobi prema START kriterijumima

Lijekovi	Indikacija Doziranje lijeka	Broj izostanka propisivanja odgovarajućeg lijeka
Acetilsalicilna kiselina	Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti (angina pectoris, srčana insuficijencija), diabetes mellitus-a	20
Statini	Diabetes mellitus, angina pectoris, srčana insuficijencija	13
H2 antagonisti ili inhibitori protonске pumpe	Dugotrajna primjena NSAIL	8
Beta blokatori	Angina pectoris, postinfarktna zaštita	6
Varfarin	Atrijalna fibrilacija	3
Metformin	Diabetes mellitus tip 2	3
ACE inhibitori	Srčana insuficijencija, postinfarktna zaštita	2
Ca-antagonisti	Angina pectoris	2
Vitamin D	Osteoporoza	2
Kalcijum	Osteoporoza	2

Tabela 5. Potencijalne ozbiljne interakcije lijekova kod pacijenata starije životne dobi

Istovremena primjena lijeka (broj bolesnika)	Vrsta interakcije	Posljedice interakcije lijekova
Klopidogrel+ acetilsalicilna kiselina (2)	Farmakodinamska	Potenciran antiagregacijski efekat/Povećan rizik od krvarenja
Klopidogrel+ acetilsalicilna kiselina+ dipiridamol (1)	Farmakodinamska	Potenciran antiagregacijski efekat/Povećan rizik od krvarenja
Digoksin + furosemid (1)	Farmakodinamska	Povećana kardiotoksičnost digoksina zbog eliminacije kalijuma
Zuklopentiksol+ ropirinol (1)	Farmakodinamska	Kombinacija antagoniste dopamina (antipsihotika) i agoniste dopamina (antiparkinsonika), antagonizam, slab terapijski odgovor
Amiodaron+ digoksin (1)	Farmakokinetička	Smanjen klirens digoksina uzrokovan amiodaronom uz prolongiranu aktivnost digoksina i pojavu neželjenih efekata
Teofilin+ ciprofloksacin (1)	Farmakokinetička i farmakodinamska	Hinoloni dovode do inhibicije metabolizma teofilina uz porast serumske koncentracije teofilina i proaritmičke neželjene efekte
Enalapril+ suplement kalijuma (1)	Farmakodinamska	Hiperkalijemija koja nastaje primjenom ACE inhibitora, dodatno potencirana primjenom suplemenata kalijuma uz proaritmičke neželjene efekte
Klopidogrel+ Omeprazol (1)	Farmakokinetička	Omeprazol inhibira aktivaciju klopidogrela na nivou citohroma u jetri i može dovesti do gubitka antiagregacionog efekta

efekta klopidogrela, jer omeprazol inhibira aktivaciju prolijeka klopidogrela na nivou citohroma P450, 2C19 i 3A4 u jetri. Otkrivena je i istovremena primjena amiodarona i digoksina kod pacijenta sa fibrilacijom atrijuma. Utvrđena je i istovremena primjena ciprofloksacina i teofilina kod pacijenta koji je liječen pod dijagnozom HOBP i urinarne infekcije. Hinoloni djeluju na povećanje serumske koncentracije teofilina i inhibiraju njihovo metabolisanje, potenciraju njihova neželjena dejstva, kao što je proaritmičko djelovanje. Takođe, utvrđena je istovremena primjena enalaprila i suplementa kalijuma, premda je poznato da inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) inhibišu oslobađanje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde i dovode do posljedične hiponatrijemije i hiperkalijemije, sa rizikom nastanka poremećaja srčanog ritma (prolongacija PQ intervala) (Tabela 5).

Diskusija

Neodgovarajuće propisivanje lijekova licima starijim od 65 godina je dobro poznat problem koji je udružen sa češćom pojavom neželjenih reakcija, pogoršanjem postojeće bolesti i/ili hospitalizacijom. Rezultati našeg pilot istraživanja u ciljanoj populaciji su pokazali visoku učestalost neadekvatnog propisivanja lijekova, što je slično istraživanjima u zemljama regiona (Srbija i Hrvatska), ali i nekim evropskim zemljama kao što je Irska [8,11,16]. Najveći problem u praksi prema STOPP kriterijumima odnosio se na dugotrajnu primjenu dugodjelujućih benzodiazepina, digoksina, furosevida, glibenklamida, amitriptilina, aminofilina. Slični rezultati su dobijeni u istraživanju provedenom u Srbiji, gdje se najveći dio neodgovarajućeg propisivanja odnosi upravo na dugotrajnu primjenu dugodjelujućih benzodiazepina, NSAIL kod II i III stepena arterijske hipertenzije, teofilina kao monoterapije HOBP, aspirina bez postojanja vaskularnih bolesti i dupliranje terapije [16]. Kod bolesnika u Irskoj prema STOPP kriterijumima je takođe dokumentovana neracionalna primjena dugodjelujućih benzodiazepina, neselektivnih beta blokatora kod HOBP, blokatora

kalcijumovih kanala kod pacijenata sa konstipacijom, tiazidnih diuretika kod oboljelih od gihta, tricikličnih antidepressiva kod različitih komorbiditeta [11].

Korišćenje START zajedno sa STOPP kriterijumima omogućilo je uvid u potpuniju procjenu potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijekova kod osoba starije životne dobi [16]. Najveći broj grešaka u farmakoterapiji se odnosio na izostanak acetilsalicilne kiseline i statina u epidemiološki najzastupljenijim indikacijama, kao što su angina pektoris, tip 2 dijabetes melitus i srčana insuficijencija. Razmatrajući rezultate u Irskoj, uočili smo da su i oni opisali izostanak propisivanja acetilsalicilne kiseline, statina, ACE inhibitora, metformina, vitamina D i kalcijuma [11]. Odmakla starost nije uticala na propuste u propisivanju lijekova u Irskoj, odnosno nije bilo značajne razlike između bolesnika starosti 65-74. godine u poređenju sa bolesnicima starosti od ≥ 85 godina, što je pokazano i u našem istraživanju [11].

U Švedskoj su razvijeni kriterijumi koji se odnose na lijekove (izbor, indikacija, doziranje lijekova, polifarmacija, interakcije među lijekovima), kao i kriterijumi koji se odnose na dijagnozu (racionalni, neracionalni, opasni lijekovi koje se primjenjuju kod 11 uobičajenih oboljenja kod starijih), a namijenjeni su osobama od ≥ 75 godina. Vodeći se ovim kriterijumima pri propisivanju lijekova koje je donio Švedski nacionalni odbor za zdravlje i socijalnu zaštitu 2004. godine, a koji su ažurirani 2010. godine, u Švedskoj su interakcije lijekova kod starije populacije smanjene za oko 26%, upotreba antipsihotika smanjena je za 41%, anksiolitika za 12%, a hipnotika za 10% [17]. Ranije je u jednoj američkoj studiji, korišćenjem kriterijuma po Beer-u iz 1997. godine [18], pokazano da je potencijalno neodgovarajuće propisivanje smanjeno sa 24,8% iz 1995. na 21,3% u 1999. godini, kod bolesnika starijih od 65 godina [19]. Italijanska studija sprovedena u populaciji iste starosne dobi, koristeći kriterijume po Beer-u iz 1991. godine [7], utvrdila je veći pad neodgovarajućeg propisivanja u istom periodu (44%), ali je istovremeno utvrđen veći porast interakcija lijekova za 19% [20]. Na osnovu ovih podataka zaključujemo da se primjenom odgovarajućih kriterijuma i

njihovim prilagođavanjem za određenu zemlju može značajno smanjiti rizik od pojave neželjenih reakcija na lijekove, koje proističu iz neadekvatne propisivačke prakse.

Prilikom propisivanja lijekova bolesnicima starije životne dobi, ljekari bi trebali više pažnje obratiti na kvalitet života pacijenta pod uticajem lijekova, jer je često prvi korak kritičan za razvoj neželjenih reakcija lijekova. Takođe, potrebno je izbjegavati tendenciju liječenja svakog simptoma lijekom, jer su neki simptomi često posljedica neželjenih reakcija lijekova koje pacijent već uzima. U nekim slučajevima najbolja strategija je da se izbjegne propisivanje više novih lijekova istovremeno, jer svaki novi lijek godišnje prouzrokuje više od jednog neželjenog efekta [21,22]. Neodgovarajuće propisivanje lijekova starijim osobama može uzrokovati jatrogene bolesti, kao što su produžena sedacija, letargija, povećan rizik od padova, produžena hipoglikemija, posturalna hipotenzija, produženje QT intervala, "torsades de pointes" i infarkt miokarda. Sve ovo dovodi i do smanjenja adherence, odnosno sposobnosti bolesnika da se pridržava terapijskog režima, značajno smanjuje kvalitet života kod osoba starije životne dobi.

Značajno je naglasiti da neodgovarajuće propisivanje lijekova predstavlja veliki farmako-ekonomski problem, jer zahtijeva dodatna sredstva za njihovo dijagnostikovanje i liječenje. Direktni troškovi dijagnostike i/ili liječenja zdravstvenih problema izazvanih lijekovima su dokumentovani u tri studije, dvije sprovedene u Republici Irskoj [24,25]. Barry i saradnici [23] su utvrdili da je ukupan trošak vezan za PPOs identifikovan START kriterijumom po bolesniku iznosio 188 eura godišnje, u 2007. godini. Takođe, u 2007. godini Cahir i saradnici [24] su utvrdili da su troškovi vezani za liječenje problema izazvanih neodgovarajućim propisivanjem prema STOPP kriteriju-

mu iznosili 318 eura godišnje po bolesniku.

Ograničenja našeg istraživanja odnose se na medicinsku dokumentaciju u kojoj nisu evidentirane sve dijagnoze. Dodatno uzimanje nekih lijekova koji se mogu nabaviti bez ljekarskog recepta (eng. *Over-The-Counter-OTC*) nije moguće evidentirati. To se posebno odnosi na NSAIL, laksative i antidijaroičke, lijekove za koje je poznato da mogu biti rizični u primjeni u određenim indikacijama i pojavi neželjenih reakcija. Takođe, mali uzorak ispitane populacije nam daje samo mogućnost detekcije eventualnih nedostataka, ali i napredak u farmakoterapiji starih lica, u odnosu na postojeće preporuke i one iz prošlosti. Da bi ovakva istraživanja mogla da daju jasniju sliku i definitivni zaključak o bezbjednosti i nedostacima farmakoterapije u gerijatrijskoj populaciji, idealno bi bilo da ljekar ili farmaceut dobije priliku da opravda ili objasni eventualne nedostatke u farmakoterapiji koje su identifikovane primijenjenim kriterijumima.

Zaključak

Prema postojećim kriterijumima za racionalno propisivanje lijekova, naši rezultati su pokazali značajno prisustvo neodgovarajućeg propisivanja lijekova starim osobama i to upravo u liječenju najzastupljenijih oboljenja u ovoj životnoj dobi. Zbog toga je preporuka da se farmakoterapija vulnerabilne populacije, kao što su i osobe starije životne dobi provodi prema važećim kriterijumima za propisivanje lijekova, kao što su STOPP i START ili drugi savremeni kriterijumi, radi racionalnog, bezbjednog i farmako-ekonomski opravdanog liječenja.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. United Nations Population Division. World Population Ageing:1950-2050. Available from: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/> Accessed April 22, 2015 -
2. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(2):113-21.
3. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(2):121-6.
4. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(1):6-14.
5. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):641-5.
6. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med* 2010;170(13):1142-8.
7. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1825-32.
8. Mimica Matanović S, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(8):1123-38.
9. Pharmaceutical Care Network Europe. Working group on drug-related problems. Available from: <http://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problems> Accessed April 22, 2015
10. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370(9582):173-84.
11. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(6):936-47.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. London: Management of Hypertension in Adults in Primary Care. June Available from: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG34> . Accessed April 25, 2015
13. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Rights Treatment) Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(2):72-83.
14. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth Revision. Vol. 1. World Health Organization, 2004.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC-Structure and principles Available from: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ Accessed April 25, 2015
16. Vazmar-Kovačević S, Simišić M, Stojkov Rudinski S, et al. Potentially inappropriate prescribing in older primary care patients. *PloS one* 2014;9(4):e95536.
17. Fastbom J, Johnell K. National Indicators for Quality of Drug Therapy in Older Persons: the Swedish Experience from the First 10 Years. *Drugs Aging* 2015;32(3):189-99.
18. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
19. Stuart B, Kamal-Bahl S, Briesacher B, et al. Trends in the prescription of inappropriate drugs for the elderly between 1995 and 1999. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003;1(2):61-74.
20. Lapi F, Pozzi C, Mazzaglia G, et al. Epidemiology of suboptimal prescribing in older, community dwellers: a two-wave, population-based survey in Dicomano, Italy. *Drugs Aging* 2009;26(12):1029-38.
21. Steinman MA, Lund BC, Miao Y, Boscardin WJ, Kaboli PJ. Geriatric conditions, medication use, and risk of adverse drug events in a predominantly male, older veteran population. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(4):615-21.
22. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(5):1382-92.
23. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) - an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 2007;36(6):632-8.
24. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(5):543-52.

25. Byrne S, O'Mahony D, Hughes C, Parsons C, Patterson S, Mc Cormack B, et al. An Evaluation of the Inappropriate Prescribing in Older Residents in Long Term Care Facilities in the Greater Cork and Northern Ireland Regions Using the STOPP and

Beers' Criteria. Centre for Ageing Research and Development in Ireland. 2011. Available from: http://www.cardi.ie/userfiles/S%20Byrne%20Final%20Report%2024-03-11%20_formatted_.pdf Accessed April 25, 2015

Inappropriate prescribing in elderly population in primary health care

Neda Jotanović¹, Lana Nežić², Marko Vučen¹, Dušica Lakić¹, Biljana Djukić³, Danijela Mandić⁴

¹Division of Pharmacy, Faculty of Medicine Banja Luka, University of Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Banja Luka, University of Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³Primary Health Care Center of Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

⁴Clinic of Internal Medicine, University Clinical Center of the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Inappropriate prescribing exposes the elderly population to an increased risk due to the existing multimorbidities. The aim of the study was to determine the frequency of inappropriate prescribing, drug-drug interactions as well as potential prescribing omissions according to Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions and Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment (STOPP/START) criteria and a new comprehensive protocol by Mimica Matanović and Vlahović-Palčevski (2012).

Methods. A cross-sectional study of 88 patients, age ≥ 65 years, was conducted in three family medicine practices. Medical history including currently prescribed medications as well as the above-mentioned criteria were used.

Results. The total number of prescribed drugs was 58, range 3-9 per patient. The STOPP criterium identified 41 cases of inappropriate prescribing, with the highest prevalence of long-acting benzodiazepines and sulfonylurea derivatives, digoxin $>125\text{mcg/day}$ and nitrates. The new comprehensive protocol identified 63 cases of medications with unfavorable benefit-risk ratio in 54 (61.3%) patients. According to the START tool, the omissions of the use of 61 medications were found in 33 (37.5%) patients. Aspirin, statins, anticoagulants and beta blockers were the commonest potential prescribing omissions. The potential drug-drug interactions included double or triple antiplatelet drug therapy, digoxin and furosemide as well as the combination of dopamine agonists and antagonists (ropinirole and haloperidol).

Conclusion. Inappropriate prescribing was found in 61.3% of elderly patients examined and was more prevalent than the omissions of the use of medications. The application of the above-mentioned criteria might be useful for identifying inappropriate prescribing and enhancing medication use safety.

Keywords: the elderly population, STOPP, START, medication safety