

Propisivanje lijekova starijim osobama

Prescribing drugs in older people

Daniela Germin Petrović^{1*}, Vera Vlahović-Palčevski²

Sažetak. Propisivanje lijekova predstavlja temeljnu komponentu zdravstvene skrbi za bolesnike starije dobi. Starija je populacija osjetljivija na djelovanje različitih lijekova zbog fizioloških promjena vezanih uz proces starenja. Neodgovarajuće propisivanje lijekova starijim bolesnicima često je povezano s većim rizikom za nastanak neželjenih djelovanja lijekova, povećanim pobolom, smrtnošću i većim obimom korištenja zdravstvene zaštite. Liječenje brojnih pratećih bolesti i politerapija glavni su čimbenici rizika za pojavu neželjenih djelovanja lijeka u starijih. U procjeni neodgovarajućeg propisivanja lijekova koriste se različiti eksplicitni i implicitni instrumenti. Najčešće korišteni instrumenti su Beersovi kriteriji, Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih osoba (engl. *Improved Prescribing in the Elderly Tool*, IPET), Instrument za selekciju potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijekova kod starijih osoba (engl. *Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions*, STOP), Indeks primjerenosti lijekova (engl. *Medication Appropriateness Index*, MAE) i Naranjo kriteriji. Klinička primjena ovih kriterija može predstavljati učinkovitu metodu u svrhu poboljšanja i optimalizacije propisivanja lijekova, kao i smanjenja broja neželjenih djelovanja lijekova u starijih bolesnika.

Ključne riječi: Beersovi kriteriji, neodgovarajuće propisivanje lijekova, neželjena djelovanja lijeka, politerapija, starija dob

Abstract. Medication prescribing is one of the key components of the health care in the elderly. Elderly persons are more susceptible to the effects of various drugs due to age related physiological changes. Inappropriate prescribing to the elderly is highly prevalent and is associated with an increased risk of adverse drug events, morbidity, mortality and health care costs. Drug treatment of different co-morbid states and polypharmacy are main risk factors for adverse drug events in the elderly. Inappropriate prescribing may be detected by using different explicit or implicit tools. The most widely used tools are Beers' criteria, Improved Prescribing in the Elderly Tool (IPET), Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions (STOP), Medication Appropriateness Index (MAE) and Naranjo criteria. Clinical application of these criteria may be an efficient method to improve and optimize drug prescribing in the elderly leading to decreasing the incidence of adverse drug events.

Key words: adverse drug events, Beers' criteria, elderly, inappropriate prescribing, polypharmacy

¹Centar za dijalizu,
Istarski domovi zdravlja Pula – Ispostava
Umag

²Jedinica za kliničku farmakologiju,
Klinički zavod za kliničku mikrobiologiju,
Klinički bolnički centar Rijeka

Primljeno: 27. 11. 2010.

Prihvaćeno: 17. 1. 2011.

Adresa za dopisivanje:

***Mr. sc. Daniela Germin Petrović, dr. med.**

Centar za dijalizu

Istarski domovi zdravlja Pula – Ispostava

Umag

Edoardo Pascali 3a, 52 470 Umag

e-mail: daniela.germin@pu.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Zdravstvena zaštita starijih osoba predstavlja značajan problem unutar ukupnog sustava zdravstvene zaštite zbog svog socijalnog, političkog i financijskog aspekta. Prema popisu stanovništva iz 2001. godine u Hrvatskoj svaka je šesta osoba starija od 65 godina. Pučanstvo Hrvatske progresivno stari i po svojoj demografskoj strukturi starenja ima obilježja zapadnih država Europe, zbog čega je Hrvatska svrstana u skupinu država Euro-

Neodgovarajuće propisivanje lijekova starijim osobama značajan je problem zbog stalnog porasta udjela starijih osoba u općoj populaciji.

Starije osobe najveći su potrošači lijekova propisanih na recept, kao i lijekova u slobodnoj prodaji.

Politerapija je značajan čimbenik rizika povezan s neodgovarajućim propisivanjem lijekova.

Primjena potencijalno neodgovarajućih lijekova u starijih osoba povezana je s povećanim rizikom za nastanak neželjenih djelovanja lijekova, povećanim pobolom i većim obimom korištenja zdravstvene zaštite.

pe s vrlo starom populacijom. Prema rezultatima popisa, u Hrvatskoj je zabilježeno 693.540 osoba u dobi starijoj od 65 godina koje čine 15,62 % ukupnog stanovništva¹. Žene su bile zastupljenije u starijoj populaciji sa 61,8 %, dok je udio muškaraca iznosio 38,2 %. Slični trendovi zabilježeni su i u Europi. Demografske prognoze ukazuju na to da će 2050. godine oko 60 % europskog stanovništva biti starije od 65 godina².

Starija populacija danas živi dulje, prvenstveno zahvaljujući porastu životnog standarda, kao i razvoju i poboljšanju cjelokupne zdravstvene zaštite. Pretpostavlja se da je dulji životni vijek dijelom posljedica primjene različitih lijekova. Brojne kronične bolesti koje se susreću u ovoj dobnoj skupini bolesnika zahtijevaju primjenu velikog broja lijekova za odgovarajuće liječenje. Prevalencija propisivanja lijekova u populaciji starijih bolesnika vrlo je visoka te se još dodatno povećava starenjem. Ova populacija bolesnika koristi više lijekova propisanih na recept, kao i lijekova u slobodnoj prodaji, nego bilo koja druga dobna skupina. U populaciji Sjedinjenih Američkih Država

starije osobe čine 13 % stanovništva, a koriste 34 % svih propisanih lijekova i 40 % lijekova u slobodnoj prodaji^{3,4}. Prema podacima iz novijih istraživanja više od 20 % starijih osoba uzima pet ili više lijekova propisanih na recept, 43 % uzima jedan ili više lijekova koji se nalaze u slobodnoj prodaji, a 49 % uzima barem jedan dijetetski preparat⁵. Prema jednom istraživanju provedenom u Hrvatskoj, 26 % lijekova propisanih receptom bilo je propisano osobama starijim od 70 godina i svakoj je prosječno bilo propisano 7 receptata⁶.

Korištenje lijekova najučestalije je u hospitaliziranih starijih bolesnika i osoba u stacionarnim ustanovama i domovima za umirovljenike koji koriste redovito 7 – 8 različitih lijekova⁷. Starija populacija najčešće koristi lijekove za liječenje kroničnih bolesti. Najčešće korištene skupine lijekova u starijih ambulantnih bolesnika su analgetici, diuretici, antihipertenzivi i drugi lijekovi za liječenje bolesti kardiovaskularnog sustava, sedativi i oralni hipoglikemici⁸. Uz očekivano produljenje života, porast broja lijekova koji se propisuju na recept, kao i velik broj novih lijekova koji godišnje izlazi na tržište, može se očekivati da će se i korištenje lijekova u starijoj populaciji i dalje povećavati.

Starenje je proces koji mijenja farmakodinamiku i farmakokinetiku lijekova i tako utječe na odabir lijeka, njegovo doziranje i povećava rizik za pojavu neželjenih djelovanja. Akutne bolesti, kao i kronične bolesti koje su najčešće u ovoj populaciji, mogu utjecati na smanjenje fiziološke rezerve starijih bolesnika i dodatno povećati rizik za nastanak neželjenih djelovanja lijeka. Nadalje, postoji značajna interindividualna heterogenost u zdravstvenom statusu i funkcionalnom kapacitetu starijih osoba te je odluka o optimalnom izboru lijekova često vrlo zahtjevna. Neodgovarajuće propisivanje lijekova starijim osobama vrlo je često i povezano je s povećanim rizikom nastanka neželjenih djelovanja lijeka, povećanim pobolom i smrtnošću, kao i većim korištenjem zdravstvene zaštite^{9,10}. Na uzimanje lijekova u starijih dodatno može utjecati njihova nesuradljivost zbog korištenja velikog broja lijekova i primjene složenih terapijskih shema. Procjenjuje se da oko 35 % propisanih lijekova stariji bolesnici ne uzimaju prema propisanoj uputi¹¹.

PROMJENE U FARMAKOKINETICI I FARMAKODINAMICI

U osoba starije dobi različiti fiziološki procesi povezani sa starenjem utječu na promjene farmakokinetike i farmakodinamike lijekova¹². Farmakokinetika uključuje procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i ekskrecije lijekova. Promjene u farmakokinetici lijekova vezane uz procese starenja povećavaju rizik od neželjenih djelovanja lijeka povezanih s dozom¹². Toksičnost lijeka može se razvijati postupno, posebno kod lijekova koji se kronično uzimaju, a njihovo poluvrijeme života može se višestruko produžiti.

Procesom starenja nastaju fiziološke promjene u gastrointestinalnom sustavu koje mogu utjecati na apsorpciju lijekova. U starijih dolazi do smanjenja bazalne i maksimalne sekrecije želuca i porasta želučanog pH što utječe na stupanj disocijacije i topljivosti lijekova. Osim toga, smanjuje se protok u splahnhičkom krvotoku, smanjuje se resorptivna površina probavnog sustava, dolazi do usporenog pražnjenja želuca i usporenog motiliteta crijeva te se mijenja apsorpcija lijeka. Različita patološka stanja gastrointestinalnog sustava, kao što su aklorhidrija, gastrektomija, malapsorpcija i upala gušterače, mogu mijenjati apsorpciju lijekova, kao i primjena različitih lijekova (antacidi, antikolinergici, kolestimin). Promjene u gastrointestinalnoj apsorpciji u starijoj dobi najčešće nisu klinički značajne za većinu lijekova. Iako apsorpcija lijeka može biti smanjena, ukupna bioraspoloživost najčešće nije promijenjena, posebno u kroničnoj terapiji. Za apsorpciju lijeka značajne su interakcije među lijekovima kod kojih dolazi do promjena fizikalno-kemijskih karakteristika drugog lijeka (npr. oralna apsorpcija ciprofloksacina smanjena je uz istodobnu primjenu antacida koji sadrže aluminij ili magnezij)¹³.

Starenjem se mijenja udio mišićnog i masnog tkiva i vode u organizmu. Zbog toga se i distribucija lijekova u starosti mijenja. Udio masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi se s godinama povećava, dok se udio mišićnog tkiva smanjuje. Ukupna se voda u tijelu s porastom dobi smanjuje, kao i volumen plazme i izvanstanične tekućine. Zbog dominantne distribucije nekih lijekova u određena tkiva stariji bolesnici imaju veći rizik za nastanak toksičnosti^{13,14}. Digitalis, teofilin i aminoglikozidi

su lijekovi koji se distribuiraju uglavnom u mišićno tkivo te je kod starijih neophodno smanjiti dozu lijeka kako bi se izbjegla toksičnost. Korištenje diuretika može dodatno izazvati gubitak tekućine te imati kao posljedicu porast koncentracije aminoglikozida i razvoj nefrotoksičnosti. Mjerenje koncentracije određenog lijeka u serumu može se koristiti u praćenju i detekciji toksičnosti lijekova. U organizmu starije osobe dolazi do smanjenja ukupne količine vode, a to može rezultirati smanjenjem volumena distribucije, odnosno povećanom koncentracijom lijekova topivih u vodi. Povećan udio masnog tkiva u organizmu povećava volumen distribucije i produljuje poluvrijeme života lipofilnih lijekova. Neki od najčešće korištenih lijekova koji se vrlo dobro distribuiraju u masno tkivo su barbiturati, fenitoin i benzodiazepini.

Starenjem se smanjuje koncentracija albumina u serumu, a ta se promjena najčešće opaža u kroničnih bolesnika, dugotrajno hospitaliziranih i korisnika domova za starije. Smanjenje koncentracije albumina u serumu posljedica je smanjene sinteze proteina u hepatocitima, kao i povećanog katabolizma. Zbog toga se značajno mijenja i distribucija lijekova koji se vežu za albumin. Slobodna nevezana frakcija lijeka koja je farmakološki aktivna povećava se te su i učinci lijekova jači. Fenitoin i varfarin su lijekovi sa snažnim afinitetom za proteine plazme te se u starijih bolesnika njihova slobodna aktivna frakcija povećava. Varfarin je u bolesnika srednje dobi 97 % vezan za proteine plazme, dok je 3 % lijeka nevezano¹⁴. U starijih bolesnika slobodna aktivna frakcija iznosi oko 6 %, što može dovesti do jačeg učinka lijeka.

Metabolizam lijekova i njihova biotransformacija zbivaju se u jetri, a ovise o protoku krvi kroz jetru, broju jetrenih stanica, kao i aktivnosti mikrosomalnih enzima jetre¹³. U starijih je osoba količina jetrenog tkiva u odnosu na ukupnu tjelesnu masu smanjena, a jetreni krvotok je smanjen za 40 – 50 % u usporedbi s mlađim osobama¹⁵. Usprkos tome, u starijih osoba ne dolazi do značajnih promjena globalne funkcije jetre. Smanjenje jetrenog krvotoka utječe na koncentraciju lijekova koji imaju značajan "prvi prolaz kroz jetru". Svi lijekovi koji se primjenjuju oralno apsorbiraju se u portalnu cirkulaciju i metaboliziraju u jetri te zatim ula-

ze u sustavni krvotok. Zbog smanjenja jetrenog krvotoka i mase jetre može doći do porasta koncentracije lijeka u krvi, stoga takvim lijekovima treba smanjiti dozu. Neki od lijekova s navedenim načinom metabolizma su verapamil, blokatori beta adrenergičkih receptora, lidokain, nitrati i triciklički antidepressivi. Aktivnost jetrenog metabolizma različitih lijekova posredovanog sustavom citokroma P-450 smanjuje se starenjem. Za lijekove sa smanjenim jetrenim metabolizmom jetreni se klirens smanjuje za 30 – 40 %¹⁵. Pri primjeni takvih lijekova njihovu dozu treba smanjiti, iako se metabolizam lijekova značajno razlikuje od osobe do osobe te je neophodna individualna titracija doze i praćenje učinka lijeka. Metabolizam i klirens lijekova koji podliježu procesima II. faze (reakcije konjugacije) nisu značajno promijenjeni u starosti.

Tijekom procesa starenja dolazi do promjena u strukturi i funkciji bubrega te se mijenja i izlučivanje lijekova bubregom. Gubitak bubrežne mase započinje nakon 40. godine i od tada progresivno napreduje¹⁶. Bubrezi starije osobe simetrično su smanjeni s izraženim gubitkom kortikalnog parenhima. Osnovna obilježja histoloških promjena u bubrežima starijih osoba uključuju glomerulosklerozu i smanjenje broja normalnih glomerula, atrofiju tubula, intersticijsku fibrozu i fibrozu intime arterija.

Od četvrtog desetljeća života svake se godine brzina glomerularne filtracije (GFR) prosječno smanji za 0.8 ml/min/1.73 m² površine tijela. Za procjenu bubrežne funkcije najčešće se koristi određivanje koncentracije kreatinina u serumu. U starijih osoba ova metoda nije dovoljno točna. Starenjem se smanjuje mišićna masa organizma te je i produkcija kreatinina smanjena. Zbog toga serumske vrijednosti kreatinina mogu biti normalne usprkos smanjenom GFR-u. Za točniju procjenu bubrežne funkcije neophodno je odrediti 24-satni klirens endogenog kreatinina. Kreatinin nije idealan biljeg za procjenu GFR-a, jer se osim glomerularnom filtracijom u varijabilnoj količini izlučuje i sekrecijom u proksimalnim tubulima te je klirens kreatinina veći nego GFR izmjeren egzogenim markerima. Metoda koja se u kliničkoj praksi najviše koristi je procjena GFR-a (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) matema-

tičkim izračunom iz koncentracije kreatinina u serumu. Najčešće se primjenjuju Cockcroft-Gaultova formula i formula prema prilagodbi prehrane u bubrežnim bolestima (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD)¹⁶. Cockcroft-Gaultova formula primarno je razvijena radi izračunavanja klirensa kreatinina, ali je u širokoj upotrebi i kao mjerilo GFR-a. Obje formule osim koncentracije serumskog kreatinina uključuju dob, spol i rasu, a Cockcroft-Gaultova formula i tjelesnu masu¹⁶. Premda se ni jedna od ovih najčešće primjenjivanih formula ne zasniva na mjerenjima u starijih osoba, prednost ipak treba dati Cockcroft-Gaultovoj formuli koja u starijih osoba daje nešto nižu vrijednost eGFR-a od stvarne. Za razliku od Cockcroft-Gaultove formule, MDRD formula precjenjuje eGFR. Prilikom izračunavanja doze lijeka koja se temelji na eGFR-u prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, izbjeci će se nepredviđena toksičnost lijekova.

Noviji biljeg koji se koristi u procjeni bubrežne funkcije je cistatin C. Cistatin C proizvode sve stanice s jezgrom u ljudskom organizmu, a nalazi se u svim tkivima i tjelesnim tekućinama. Cistatin C je snažni inhibitor lizosomskih proteinaza i vjerojatno jedan od najznačajnijih izvanstaničnih inhibitora cistein proteinaza. To je protein niske molekulske mase ($M_r = 13300$) koji se iz krvotoka odstranjuje glomerularnom filtracijom. Pri pogoršanju bubrežne funkcije i smanjenju GFR-a serumska koncentracija cistatina C raste. Serumska koncentracija cistatina C je precizniji pokazatelj bubrežne funkcije i manje je ovisna o dobi, spolu i mišićnoj masi u usporedbi s kreatininom.

Farmakodinamika predstavlja fiziološko djelovanje lijeka, a obuhvaća promjene uzrokovane vezivanjem lijeka na receptore, postreceptorske efekte i kemijske interakcije. U starijih osoba djelovanje slične koncentracije lijeka može biti veće ili manje u usporedbi s mlađim osobama. Razlike u djelovanju mogu biti posljedica promjena u interakciji između lijeka i receptora, u postreceptorskim reakcijama ili promjena djelotvornosti homeostatskih mehanizama¹⁶. Različite studije su pokazale da je kod starijih bolesnika osjetljivost β -adrenergičkih receptora smanjena, a djelovanje β -blokatora i β -agonista slabije nego u mlađih¹⁷. Starije osobe osjetljivije su na benzo-

diazepine i varfarin što upućuje vjerojatno na povećanu osjetljivost specifičnih receptora¹⁷. Primjena ovih lijekova u uobičajenoj dozi može rezultirati pojavom neželjenih djelovanja lijeka, kod benzodiazepina pojavom konfuzije, nemira i povećane sedacije, a kod varfarina sklonošću krvarenju. Bolesnici starije dobi posebno su osjetljivi na lijekove s antikolinergičkim djelovanjem¹⁸. Različiti lijekovi (triciklički antidepresivi, neselektivni antihistaminici, neki antipsihotici i antiparkinsonici) imaju antikolinergičko djelovanje i vrlo često uzrokuju neželjene reakcije sa simptomima poremećaja središnjeg živčanog sustava (konfuzija, sedacija). Antikolinergički lijekovi mogu izazvati konstipaciju, retenciju urina posebno u starijih muškaraca s benignom hiperplazijom prostate, ortostatsku hipotenziju, smetnje vida i suhoću usta. Tijekom procesa starenja dolazi do smanjenja učinkovitosti homeostatskih mehanizama te bolesnici starije dobi razvijaju oslabljene kompenzacijske odgovore i postaju osjetljiviji na djelovanje lijekova. Ortostatska hipotenzija uzrokovana lijekovima posljedica je oštećenja baroreceptorске funkcije i često se javlja u starijih osoba. Najčešće je posljedica primjene antihipertenziva, diuretika, fenotiazina, tricikličkih antidepresiva i antihistaminika¹⁸. Lijekovima izazvana hipotermija nastaje zbog smanjene sposobnosti termoregulacije, a najčešće se javlja pri primjeni fenotiazina, barbiturata, tricikličkih antidepresiva, benzodiazepina i narkotičkih analgetika¹⁸.

ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK NEŽELJENOG DJELOVANJA LIJEKA

Upotreba lijekova neophodna je u prevenciji, kao i u liječenju akutnih i kroničnih bolesti. No neodgovarajuća primjena lijekova kod starijih osoba može povećati rizik za pojavu neželjenih djelovanja lijekova. Neželjeno djelovanje lijeka predstavlja svaku neželjenu reakciju na lijek koji je primijenjen u indikaciji i dozi sukladno uputi. Te su pojave češće u starijoj populaciji dijelom zbog fizioloških promjena uzrokovanih starenjem. Osim toga, brojne prateće bolesti koje zahtijevaju liječenje i korištenje velikog broja lijekova povećavaju rizik za nastanak neželjenog djelovanja. Politerapija označava istodobno propisivanje više lijekova koji imaju povoljan zajednički učinak¹⁹.

Iako sam naziv ima uvriježenu negativnu konotaciju, ona sama ne predstavlja mjeru neodgovarajuće medikamentozne terapije. Stariji bolesnici vrlo često boluju od različitih kroničnih bolesti koje zahtijevaju istodobno adekvatno liječenje svake pojedine bolesti. Među osobama starijim od 65 godina 84 % ima dvije ili više kroničnih bolesti, u usporedbi s 35 % bolesnika u dobi od 45 do 65 godina²⁰. Politerapija je povezana s povećanim rizikom nastanka neželjenog djelovanja lije-

Primjerenost propisivanja lijekova može biti procijenjena instrumentima koji mogu biti eksplicitni (oni koji se temelje na kriterijima) ili implicitni (oni koji se temelje na procjeni).

Među najčešće korištene ubrajamo Beersove kriterije, Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih, Instrument za selekciju potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijekova kod starijih osoba, Indeks primjerenosti lijekova i Naranjo kriterije.

Primjena ovih kriterija predstavlja učinkovitu metodu kojoj je cilj poboljšanje i optimalizacija propisivanja lijekova starijim osobama.

ka, kao i s pojavom interakcija među lijekovima i interakcija lijeka i bolesti^{20,21}. Podaci iz literature pokazali su da komorbiditet od tri ili više bolesti značajno povećava rizik pojave neželjenog djelovanja lijeka za 2.9 do 12.6 puta²¹. Do 35 % ambulantnih starijih bolesnika navodi barem jednu epizodu neželjenog djelovanja lijeka svake godine, a u bolesnika koji su stacionarno smješteni u ustanovama za starije i nemoćne taj je udio i veći^{22,23}. Prema rezultatima istraživanja skupine talijanskih autora u starijih je bolesnika do 30 % uzroka prijema u bolnice povezano s neželjenim djelovanjima lijekova²⁴. Interakcije lijeka i bolesti predstavljaju egzacerbaciju bolesti zbog lijeka propisanog zbog nekog drugog razloga i često se manifestiraju nespecifičnim simptomima. Triciklički antidepresivi zbog svog proaritmiskog djelovanja mogu pogoršati liječenje aritmija, sedativi i neselektivni blokatori β -adrenergičkih receptora u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća mogu iza-

zvati depresiju disanja i pogoršati bronhopneumoniju, nesteroidni antireumatici mogu pogoršati kroničnu bubrežnu bolest i hipertenziju, benzodiazepini i lijekovi s antikolinergičkim svojstvima često pogoršavaju konfuziju u dementnih bolesnika. Istovremena primjena više lijekova sa sličnom toksičnošću može povećati rizik nastanka interakcija među lijekovima i pojačati njihovo toksično djelovanje. Interakcije među lijekovima ne razlikuju se znatno od onih u mlađoj populaciji, iako indukcija metabolizma lijekova putem citokroma P-450, zbog uzimanja lijekova kao što su dikloral-fenazon, rifampicin i glutetimid, može biti manje izražena u starijih¹⁸.

NEODGOVARAJUĆE PROPISIVANJE LIJEKOVA

Neki lijek smatramo neodgovarajućim ako njegova primjena donosi veći rizik potencijalno štetnog djelovanja od moguće koristi, posebno ako postoje drugi sigurniji lijekovi jednako ili više učinkoviti za liječenje iste bolesti²⁵. Neodgovarajuća primjena lijeka predstavlja propisivanje neprimjerene doze ili neprimjereno trajanje liječenja, propisivanje lijekova zbog krive indikacije, korištenje lijekova s klinički značajnim interakcijama među lijekovima i interakcijama lijeka i bolesti, hipodoziranje potencijalno korisnih lijekova i nepotrebno uzimanje lijekova (tablica 1). Brojne studije ukazale su na značajnu prevalenciju neodgovarajućeg propisivanja lijekova (NPL) u populaciji starijih bolesnika. Do 24 % ambulantnih starijih bolesnika i 40 % starijih bolesnika u domovima za stare i nemoćne u SAD-u redovno dobiva barem jedan neodgovarajući lijek^{26,27}. Podaci o NPL-u u zemljama Europe pokazuju razliku u prevalenciji

koja se kreće u rasponu od 16 % u zemljama Zapadne Europe do 41 % u zemljama Istočne Europe, ako se za detekciju primijeni kombinacija eksplicitnih kriterija, odnosno 16 % i 25 % za navedene zemlje pri primjeni Beersovih kriterija iz 2003. godine^{6,28}. Prema rezultatima istraživanja provedenog u Hrvatskoj iz 2008. prevalencija NPL-a u hospitaliziranih starijih bolesnika iznosila je 25 %²⁹. Čimbenici rizika za NPL uključuju stariju dob, politerapiju, komorbiditet, slab socijalno-ekonomski status i korištenje anksiolitika i antidepresiva²⁸. NPL je povezan s povećanim pobolom, povećanom smrtnošću i većim troškovima zdravstvene zaštite najčešće zbog veće učestalosti neželjenih djelovanja lijekova.

Prikladnost propisivanja lijekova može biti procijenjena različitim postupcima i mjerama ishoda koji mogu biti eksplicitni (oni koji se temelje na kriterijima) ili implicitni (oni koji se temelje na procjeni)²⁵. Eksplicitni pokazatelji se obično oblikuju prema rezultatima objavljenih studija i mišljenjima i stavovima stručnjaka koristeći tehniku konsenzusa. Ove mjere su obično usmjerene na promatranje određenog lijeka ili određene bolesti. Eksplicitni kriteriji ne moraju uzimati u obzir druge pokazatelje kvalitete zdravstvene zaštite, kao ni utjecaj višestrukih pratećih bolesti, što predstavlja njihov nedostatak. U formiranju implicitnih pokazatelja kliničar koristi informacije vezane uz određenog bolesnika i objavljene dokaze za stvaranje vlastite procjene o prikladnosti lijeka. U fokusu promatranja je bolesnik, a ne lijek ili bolest. Implicitni pokazatelji su potencijalno osjetljiviji od eksplicitnih, uzimaju u obzir bolesnikove karakteristike, ali njihovo formiranje je znat-

Tablica 1. Uzroci problema vezanih uz primjenu lijekova

Table 1. Causes of drug-related problems

Uzrok	Definicija
Interakcija lijekova	Korištenje lijekova dovodi do interakcije među lijekovima, interakcije lijeka i hrane, lijeka i bolesti, uzrokujući neželjeno djelovanje ili smanjenu učinkovitost
Nedovoljno praćenje	Za liječenje je primijenjen ispravan lijek, ali kod bolesnika nije praćena pojava komplikacija ili učinkovitosti lijeka
Neodgovarajući izbor lijeka	Medicinski problem koji zahtijeva primjenu lijekova liječi se neodgovarajućim lijekom
Neodgovarajuće liječenje	Bolesnik uzima lijek bez ispravne medicinske Indikacije
Nedostatak suradljivosti bolesnika	Za određenu bolest propisan je pravilno odabran lijek, ali ga bolesnik ne uzima
Predoziranje	Bolest se liječi prevelikom dozom pravilno odabranog lijeka
Hipodoziranje	Bolest se liječi premalom dozom pravilno odabranog lijeka

no dugotrajniji proces. Oni ovise o znanju medicinskih stručnjaka i mogu imati nizak stupanj pouzdanosti i objektivnosti.

Danas se u kliničkoj praksi koriste različiti instrumenti za procjenu NPL-a u starijih osoba. Među najčešće korištene ubrajamo Beersove kriterije (BK), Instrument za poboljšanje propisivanja lijekova u starijih (engl. *Improved Prescribing in the Elderly Tool*, IPET), Instrument za selekciju potencijalno neodgovarajućeg propisivanja lijekova kod starijih osoba (engl. *Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions*, STOP) i Indeks primjerenosti lijekova (engl. *Medication Appropriateness Index*, MAE)³⁰⁻³⁶. BK, IPET i STOP kriteriji su eksplicitna mjerila, dok MAE predstavlja implicitni model.

Beers i suradnici su 1991. objavili prvi popis eksplicitnih kriterija za određivanje NPL-a u domovima za umirovljenike i starije³⁰. Oni se temelje na zajedničkom stavu postignutom konsenzusom različitih stručnjaka iz područja gerijatrije, kroničnih bolesti i njege, gerijatrijske farmakologije i farmakoepidemiologije. Prvi kriteriji obuhvaćali su popis od 30 lijekova koje treba izbjegavati u domovima za umirovljenike i starije neovisno o dijagnozama, dozi lijeka i učestalosti primjene. Popis lijekova je uključivao neke psihotropne lijekove, antihipertenzive, oralne hipoglikemike, nesteroidne antireumatike i analgetike. Šest godina kasnije, 1997., Beers je objavio promijenjenu i opsežniju listu eksplicitnih kriterija za propisivanje potencijalno neprimjerenih lijekova u ambulantnih bolesnika u dobi od 65 godina i starijih³¹. Revidirani kriteriji primjenjuju se na sve osobe u dobi od 65 godina i starije bez obzira na njihovo mjesto boravka i liječenja ili stupanj nesposobnosti. Potencijalno neprimjereni lijekovi se prema ovim kriterijima mogu podijeliti u tri skupine:

- i. lijekovi koje općenito treba izbjegavati u starijih;
- ii. lijekovi čije se doziranje, učestalost primjene i trajanje specifične terapije razlikuju od prihvaćenih kao odgovarajućih za primjenu u starijih osoba;
- iii. lijekovi koje treba izbjegavati uz specifičan komorbiditet.

BK su ponovno osuvremenjeni 2003. godine, a kriteriji za NPL odvojeno su navedeni neovisno o dijagnozi ili stanju (tablica 2) i ovisno o specifičnoj

dijagnozi i stanju (tablica 3)³². Lista neprimjerenih lijekova iz 1997. je revidirana, te je s liste skinuto 15 lijekova među kojima su i β -blokatori (s izuzetkom propranolola) za propisivanje u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, astmom, perifernom vaskularnom bolesti i sinkopom. U listu su tada uključeni i neki novi lijekovi: nitrofurantion, doksazosin i amiodaron. Lista komorbiditeta je uključila i nove dijagnoze, kao što su depresija, Parkinsonova bolest, kognitivni poremećaji i urinska inkontinencija. Veliki broj istraživanja, posebno u SAD-u, primjenjivalo je BK za procjenu NPL-a i neželjenih djelovanja lijekova. Koristeći posljednje osuvremenjene BK, Gallagher i suradnici pronašli su u 32 % starijih bolesnika neodgovarajuće propisan lijek pri prijemu u bolnicu, a u 49 % starijih bolesnika s neodgovarajućim lijekom manifestirala su se neželjena djelovanja lijeka³³. U istraživanju provedenom u SAD-u 49 % hospitaliziranih bolesnika primalo je barem jedan neodgovarajući lijek prema BK-u, a 6 % primalo je tri ili više takvih lijekova⁷. No korištenje liste lijekova kao što je BK kao jedina mjera za NPL ima i neke nedostatke. Prvo, uključivanje nekih lijekova u listu predmet je još uvijek burnih rasprava, uz nedostatak publiciranih rezultata koji potvrđuju vrijednost kriterija. Nadalje, ovi kriteriji nisu predviđeni za otkrivanje drugih problema vezanih uz propisivanje lijekova, kao što su klinički znatno izraženije interakcije među lijekovima, dvostruko propisivanje lijekova, prekomjerno propisivanje lijekova i nepravilno doziranje.

IPET kriteriji (nazvani i "Kanadski kriteriji") predstavljaju listu od 14 najčešćih pogrešaka u propisivanju lijekova. Lista je sastavljena prema izboru stručnjaka Kanadskog Konsenzus Panela iz 1997. godine³⁴. Ovaj se instrument izvan Kanade još uvijek vrlo rijetko koristi. IPET kriteriji navedeni su u tablici 4. Jedan od nedostataka ovih kriterija je i preporuka protiv korištenja β -blokatora u srčanom zatajivanju suprotno trenutnim smjernicama i objavljenim dokazima.

STOPP kriterije razvila je multidisciplinarna skupina sastavljena od irskih gerijatarata, farmakologa i liječnika primarne zdravstvene zaštite³⁵. Ovi kriteriji uključuju i lijekove s međusobnim interakcijama, navode moguće interakcije između lijeka i bolesti, lijekove koji povećavaju rizik od padova i

Tablica 2. Beersovi kriteriji za potencijalno neodgovarajuće lijekove u starijih osoba: neovisni o dijagnozi ili stanju³¹
Table 2. Beers' criteria for potentially inappropriate medication in older adults: independent of diagnosis or condition³¹

Lijek	Problem
Amitriptilin, klordiazepoksid-amitriptilin i perfenazin-amitriptilin	Pokazuju jako antikolinergičko djelovanje i uzrokuju sedaciju
Amfetamini i lijekovi za mršavljenje	Korištenje je povezano s razvijem ovisnosti, hipertenzije, angine pektoris i infarkta miokarda Drugi amfetamini osim metilfenidata i lijekova za mršavljenje mogu uzrokovati neželjena djelovanja sa simptomima SŽS
Amiodaron	Povezan s produljenjem QT intervala, nastankom <i>torsades de pointes</i> i nedostatkom učinkovitosti u starijih
Antipsihotici: mesoridazin i tioridazin	Uzrokuju ekstrapiramidna i neželjena djelovanja sa simptomima SŽS
Antihistaminici i antiholinergici: klorfeniramin, difenhidramin, hidoksizin, ciproheptadin, prometazin, tripelenamin i deksklorfeniramin	Imaju jaka antikolinergička djelovanja i mogu uzrokovati sedaciju i konfuziju
Barbiturati: svi barbiturati ^a osim fenobarbitala	Razvijaju ovisnost i više neželjenih djelovanja nego većina sedativa i hipnotika
Benzodiazepini (dugodjelujući): klordiazepoksid, klordiazepoksid-amitriptilin, klidinium-kloraldiazepoksid, diazepam, kuzeepam, halazepam i klorazepat	Izazivaju dugotrajnu sedaciju i povećavaju incidenciju padova i prijeloma
Benzodiazepini (kratkodjelujući): lorazepam (doze > 3 mg), oksazepam (doze > 60 mg), alprazolam (doze > 2 mg), temazepam (doze > 15 mg) i triazolam (doze > 0.125 mg)	Povećana osjetljivost na lijek pri većim dozama
Klorpropamid	Zbog dugog poluvremena života dovodi do produljene hipoglikemije i može uzrokovati SIADH
Preparati osušene štitnjače	Povezani s neželjenim djelovanjem na kardiovaskularni sustav
Dizopiramid	Ima najjače negativno inotropno djelovanje u usporedbi s ostalim antiaritmicima i značajna antikolinergička djelovanja
Fluoksetin (svakodnevno uzimanje)	Ima dugo poluvrijeme života i rizik prekomjerne stimulacije SŽS, agitacije i nastanka poremećaja spavanja.
Flurazepam	Ima dugo poluvrijeme života, izaziva sedaciju i povećava incidenciju padova i prijeloma
Gastrointestinalni spazmolitici: diciklomin, hiosciamin, propanterin i klidinium-kloraldiazepoksid	Imaju jaka antikolinergička djelovanja i upitnu učinkovitost
Gvanetidin	Može uzrokovati ortostatsku hipotenziju
Guanadrel	Može uzrokovati ortostatsku hipotenziju
Indometacin	Pokazuje najizraženija neželjena djelovanja sa simptomima SŽS od svih NSAR
Ketolorak	Dnevno i dugotrajno korištenje treba izbjegavati u starijih zbog visoke incidencije asimptomatskih gastrointestinalnih patoloških stanja
Meperidin	Može uzrokovati konfuziju, nedostatak učinkovitosti kod prosječnih doza
Meprobamat	Razvija ovisnosti i uzrokuje sedaciju
Metildopa i metildopa-hidroklorotiazid	Može uzrokovati bradikardiju i pogoršati depresiju
Mineralna ulja	Mogu razviti neželjena djelovanja vezana uz aspiraciju
Mišićni relaksansi i spazmolitici: metokarbamol, karisoprodol, klorzoksazon, metaksalon, ciklobenzaprin i oksibutinin (ne oblici s produljenim djelovanjem)	Loše ih podnose stariji bolesnici, pokazuju antikolinergička djelovanja, sedaciju, slabost; upitna učinkovitost u dozama koje podnose starije osobe
Nifedipin (samo kratkodjelujući)	Uzrokuje hipotenziju i konstipaciju
Nitrofurantoin	Može uzrokovati bubrežno oštećenje
NSAR (dugotrajno korištenje, dugodjelujući, neselektivni): naproksen, oksaprozin i piroksikam	Mogu uzrokovati gastrointestinalno krvarenje, bubrežno zatajenje, povišeni krvni tlak i srčano zatajenje
Orfenadrin	Uzrokuje jaču sedaciju i antikolinergička djelovanja nego drugi sigurniji lijekovi iste skupine
Pentazocin	Uzrokuje jača i češća neželjena djelovanja sa simptomima SŽS nego drugi narkotici
Laksativi (samo dugotrajno korištenje): bisakodil, cascara sagrada i neoloid ^b	Mogu pogoršati disfunkciju crijeva
Tiklopidin	Nije učinkovitiji od aspirina, ali može biti značajno toksičniji
Trimetobenzamid	Jedan od najslabijih antiemetika, ali s ekstrapiramidnim djelovanjem

NSAR, nesteroidni antireumatici; SIADH, sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona; SŽS, središnji živčani sustav.

^a Osim kada se koristi u liječenju grčeva; ^b Osim uz korištenje opijatskih analgetika

Tablica 3. Beersovi kriteriji za potencijalno neodgovarajuće lijekove za starije osobe: ovisni o dijagnozi i stanju³¹
Table 3. Beers' criteria for potentially inappropriate medication in older adults: considering diagnosis and condition³¹

Bolest ili stanje	Lijek	Problem
Anoreksija i pothranjenost	Stimulatori SŽS: dekstroamfetamin, metilfenidat, metamfetamin, pemolin i fluoksetin	Utječu na smanjenje apetita
Aritmije	TCA: imipramin hidroklorid, doksepin hidroklorid i amitriptilin hidroklorid	Proaritmičko djelovanje i moguće promjene QT intervala
Opstrukcija mokraćnog mjehura	Antiholinergici i antihistaminici, GI spazmolitici, mišićni relaksansi, oksibutinin, flavoksat, antidepresivi, dekongestivi i tolterodin	Smanjeno mokrenje, uzrokuju retenciju urina
Poremećaji zgrušavanja krvi ili antikoagulantna terapija	Aspirin, NSAR, dipiridamol, tiklopidin i klopidogrel	Produljenje vremena zgrušavanja, porast INR, inhibicija agregacije trombocita i kao posljedica povećani rizik za krvarenje
KOPB	Dugodjelujući benzodiazepini: klordiazepoksid, klordiazepoksid-amitriptilin, klidinium-klordiazepoksid, diazepam, kuazepam, halazepam i klorazepat; β blokatori: propranolol	Neželjena djelovanja sa simptomima SŽS, mogu uzrokovati ili pogoršati depresiju disanja
Kognitivni poremećaji	Barbiturati, antiholinergici, antispazmolitici, mišićni relaksansi; SŽS stimulatori: dekstroamfetamin, metilfenidat, metamfetamin i pemolin	Izazivaju poremećaje SŽS
Depresija	Dugotrajno uzimanje benzodiazepina. Simpatolitik: metildopa, rezerpin i gvanetidin	Moguća pojava ili pogoršanje depresije.
Ulkusna bolest	NSAR (bez koksiba), aspirin (≥ 325 mg)	Mogu pogoršati postojeće ulkuse i izazvati pojavu novih
Srčano zatajenje	Dizopiramid i lijekovi s visokim udjelom natrija (natrij i natrijeve soli: alginat, bikarbonat, bifosfat, citrat, fosfat, salicilat i sulfat)	Negativno inotropno djelovanje, potiču retenciju tekućine i pogoršanje srčanog zatajenja
Hipertenzija	Pseudoefedrin, amfetamini i tablete za mršavljenje	Mogu uzrokovati porast krvnog tlaka zbog simpatikomimetičke aktivnosti
Nesanica	Dekongestivi, teofilin, metilfenidat, MAOI i amfetamini	Stimulacija SŽS
Parkinsonova bolest	Metoklopramid, konvencionalni antipsihotici i takrin	Antidopaminergička/kolinergička djelovanja.
Epilepsija ili grčevi	Klozapin, klorpromazin, tioridazin i tiotiksen	Mogu smanjiti prag pojave grčeva.
Stres inkontinencija	α blokatori (doksazosin, prazosin i terazosin), antikolinergici, TCA (imipramin, doksepin i amitriptilin), dugodjelujući benzodiazepini	Mogu izazvati poliuriju i pogoršati inkontinenciju
Sinkopa ili padovi	Kratko do srednje-dugodjelujući benzodiazepini i TCA (imipramin, doksepin i amitriptilin)	Mogu izazvati ataksiju, poremećaje psihomotornih funkcija, sinkope i nove padove

GI, gastrointestinalni; KOPB, kronična opstruktivna plućna bolest; INR, međunarodni normalizirani omjer (engl. *International normalized ratio*); MAOI, inhibitori monoamino oksidaze; NSAR, nesteroidni antireumatici; SŽS, središnji živčani sustav; TCA, triciklički antidepresivi.

posebno navode problem podvostručenog propisivanja lijekova. Kriteriji su navedeni prema organskim sustavima i svaki je kriterij popraćen sažetim objašnjenjem zašto je navedeni lijek potencijalno neodgovarajući (tablica 5). Glavne prednosti STOPP kriterija su uključivanje američkih i europskih lijekova u popis, organizacija i struktura kriterija prema organskim sustavima, jednostavnost i brza detekcija NPL-a.

Ovi se kriteriji koriste uz START-kriterije (engl. *Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) koji posebno ukazuju na ograničavanje propisivanja ili izostavljanje klinički indiciranih lijekova, no ove europske kriterije treba još procijeniti u daljnjim istraživanjima.

MAI kriteriji predstavljaju implicitni instrument za procjenu primjerenog propisivanja lijekova. Kriteriji analiziraju deset elemenata u procesu propisiva-

Tablica 4. Kriteriji IPET (engl. *The Improving Prescribing in the Elderly Tool*)³⁵**Table 4.** *The Improving Prescribing in the Elderly Tool*³⁵

Lijekovi koji predstavljaju potencijalno neodgovarajuće propisivanje starijim osobama:
β-blokatori i kronična opstruktivna plućna bolest
β-blokatori i kongestivno srčano zatajenje
Blokatori kalcijevih kanala (osim amlodipina i felodipina) i kongestivno srčano zatajenje
Tiazidni diuretici i giht
Dugodjelujući benzodiazepini (klordiazepoksid, klorazepat, diazepam, flurazepam, klonazepam, nitrazepam)
Triciklički antidepresivi i glaukom
Triciklički antidepresivi i poremećaji srčane provodnje
Triciklički antidepresivi s aktivnim metabolitima (imipramin, doksepin, amitriptilin)
Metilfenidat za depresiju
Nesteroidni antireumatici ¹ i ulkusna bolest
Nesteroidni antireumatici i hipertenzija
Dugotrajno korištenje nesteroidnih antireumatika za liječenje osteoartritis
Antikolinergički lijekovi za liječenje neželjenih djelovanja antipsihotika
Dugotrajno korištenje difenoksilata u liječenju proljeva

¹Acetilsalicilna kiselina se smatra nesteroidnim antireumatikom samo u dozi > 1300 mg/dan

Tablica 5. STOPP kriteriji (engl. *Screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions*)³⁴**Table 5.** *STOPP: screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions*³⁴

Sustav	Lijek	Stanje i problem
Kardiovaskularni	Aspirin	U kombinaciji s varfarinom bez antagonista histaminskih H2 receptora (osim cimetidina zbog interakcije s varfarinom) ili IPP-a zbog visokog rizika GI krvarenja S prethodnom ulkusnom bolesti bez antagonista histaminskih H2 receptora zbog rizika od krvarenja U dozi > 150 mg/dan zbog povećanog rizika od krvarenja i nedostatka dokaza o većoj učinkovitosti Bez prethodnih simptoma koronarne, cerebralne ili periferne vaskularne bolesti ili trombotskih događaja aspirin nije indiciran Za liječenje vrtoglavica koje nisu simptom cerebrovaskularnih bolesti aspirin nije indiciran Uz postojeće poremećaje zgrušavanja zbog povećanog rizika od krvarenja
	β-blokatori	U KOPB zbog rizika pogoršavanja bronhospazma U kombinaciji s verapamilom zbog povećanog rizika simptomatskog srčanog bloka
	Blokatori kalcijevih kanala	Korištenje verapamila i diltiazema u bolesnika s NYHA III ili IV srčanim zatajenjem zbog povećanog rizika od toksičnog djelovanja Uz kroničnu konstipaciju zbog mogućeg pogoršanja konstipacije
	Klopidogrel	Uz postojeće poremećaje zgrušavanja zbog povećanog rizika od krvarenja
	Digoksin	U dugotrajnoj terapiji u dozi > 125 mcg/dan uz oštećenje bubrežne funkcije (GFR < 50 ml/min) zbog povećanog rizika od toksičnog djelovanja
	Dipiridamol	Kao monoterapija u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti zbog nedostatka dokaza Uz postojeće poremećaje zgrušavanja zbog povećanog rizika od krvarenja
	Diuretici Henleove petlje	Za liječenje edema skočnih zglobova (bez kliničkih znakova srčanog zatajenja) zbog nedostatka dokaza i postojanja primjerenijeg liječenja (elastične čarape)

Sustav	Lijek	Stanje i problem
Kardiovaskularni	Tiazidni diuretici	S prethodno dijagnosticiranim gihtom mogu uzrokovati pogoršanje bolesti
	Varfarin	U kombinaciji s aspirinom bez antagonista histaminskih H2 receptora (osim cimetidina zbog interakcije s varfarinom) ili IPP-a zbog visokog rizika GI krvarenja Za liječenje plućne embolije u trajanju duljem od 12 mjeseci zbog nedostataka dokaza o koristi liječenja Uz postojeće poremećaje zgrušavanja zbog povećanog rizika od krvarenja
SŽS	Antikolinergici	U liječenju ekstrapiramidnih neželjenih djelovanja neuroleptika zbog rizika antikolinergičke toksičnosti
	Antihistaminici (prva generacija): difenhidramin, klorfeniramin, ciklizin i prometazin	Produljeno korištenje (> 1 tjedan) zbog rizika od sedacije i antikolinergičkog neželjenog djelovanja
	Benzodiazepini (dugodjelujući): klordiazepoksid, fluazepam, nitrazepam i klorazepat	Izbjegavati zbog visokog rizika nastanka produljene sedacije, konfuzije, poremećaja ravnoteže i padova
	Benzodiazepini: diazepam	Izbjegavati zbog visokog rizika nastanka produljene sedacije, konfuzije, poremećaja ravnoteže i padova
	Neuroleptici	Pri korištenju > 1 mjesec zbog visokog rizika za pojavu konfuzije, hipotenzije, ekstrapiramidnih neželjenih djelovanja i padova Pri korištenju > 1 mjesec u bolesnika s Parkinsonovom bolesti zbog rizika od pogoršanja ekstrapiramidnih simptoma
	Fenotijazini	U bolesnika s epilepsijom jer fenotijazini mogu sniziti prag nastanka grčeva
	SSRI	S prethodno klinički značajnom hiponatremijom definiranom kao nejatrogen Na < 130 mmol/L u prethodna dva mjeseca
	TCA	Uz demenciju zbog rizika od pogoršanja kognitivnog oštećenja Uz glaukom jer TCA mogu pogoršati glaukom Uz poremećaje srčane provodnje zbog proaritmičkog djelovanja TCA Uz konstipaciju jer TCA mogu pogoršati konstipaciju Uz opijate i blokatore kalcijevih kanala jer TCA mogu pogoršati konstipaciju Uz prostatizam i prethodnu retenciju urina, zbog povećanog rizika za nastanak retencije urina
GI	Antikolinergički spazmolitici	Uz kroničnu konstipaciju zbog rizika od pogoršanja konstipacije
	Difenokliat, loperamid i kodein fosfat	Za liječenje proljeva nepoznatog uzroka zbog rizika od odgađanja dijagnoze, mogućeg pogoršanja konstipacije s pojavom povremenih proljeva, pogoršanja toksičnog megakolona u upalnim bolestima crijeva, usporenog oporavka nakon neprepoznatog gastroenteritisa Za liječenje teškog infektivnog gastroenteritisa (npr. proljev s primjesama krvi, visoka temperatura i teška sustavna toksemija) zbog rizika od pogoršanja ili duljeg trajanja infekcije
	Proklorperazin, metoklopramid	Uz parkinsonizam zbog rizika od pogoršanja parkinsonizma
	IPP	U ulkusnoj bolesti u punoj terapijskoj dozi > 8 tjedana
Respiratorni	Kortikosteroidi (sustavni)	Kao terapija održavanja u umjerenom do teškom KOPB umjesto inhalatornih kortikosteroida zbog nepotrebnog izlaganja dugotrajnim neželjenim djelovanjima sustavnih kortikosteroida
	Ipratropium (aerosol)	U bolesnika s glaukomom zbog mogućeg pogoršanja glaukoma
	Teofilin	Kao monoterapija za KOPB jer postoji sigurnija i učinkovitija alternativa i zbog rizika od neželjenih djelovanja zbog uske terapijske širine
Koštanošišćni	NSAR	S prethodnom ulkusnom bolesti ili GI krvarenjem, osim uz istovremeno uzimanje antagonista histaminskih H2 receptora, IPP-a ili misoprostola zbog rizika od relapsa ulkusne bolesti Uz umjerenu (160/100 – 179/109 mmHg) ili tešku (> 180/110 mmHg) hipertenziju zbog rizika od pogoršanja hipertenzije Uz srčano zatajenje zbog rizika od pogoršanja srčanog zatajenja Uz varfarin istovremeno zbog rizika od GI krvarenja

Sustav	Lijek	Stanje i problem
Koštano-mišićni	NSAR	Uz kronično bubrežno zatajenje (GFR 20 – 50 ml/min) zbog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije Uz dugotrajno korištenje (> 3 mjeseca) zbog liječenja umjerenog bola u zglobovima zbog osteoartrisa jer se daje prednost jednostavnijim analgeticima jednako učinkovitim
	Kolhicin	Za kronično liječenje gihta tamo gdje ne postoji kontraindikacija za alopurinol jer se alopurinol smatra lijekom prvog izbora za profilaksu gihta
	Kortikosteroidi	Za kronično liječenje gihta tamo gdje ne postoji kontraindikacija za alopurinol jer se alopurinol smatra lijekom prvog izbora za profilaksu gihta Kao dugotrajna (> 3 mjeseca) monoterapija za reumatoidni artritis ili osteoartritis zbog rizika od težih sustavnih neželjenih djelovanja kortikosterida
Urogenitalni	Antimuskarinski lijekovi	Uz demenciju zbog rizika od pogoršanja konfuzije i agitacije Uz kronični glaukom zbog rizika od akutnog pogoršanja glaukoma Uz kroničnu konstipaciju zbog rizika od pogoršanja konstipacije Uz kronični prostatizam zbog rizika od retencije urina
	α-blokatori	U muškaraca s učestalom inkontinencijom (npr. ≥ 1 epizoda inkontinencije/dan) zbog rizika od učestalog mokrenja i pogoršanja inkontinencije Uz trajni urinski kateter (npr. primjena > 2 mjeseca) jer lijek nije indiciran
Endokrini	Klorpropamid, glibenklamid	Uz šećernu bolest tip 2 zbog rizika od produljene hipoglikemije
	Estrogeni	Uz prethodno liječeni karcinom dojke ili PTE zbog povećanog rizika od ponovnog nastanka Bez progestogena u bolesnica s intaktnim uterusom zbog rizika od karcinoma endometrija
Lijekovi		
Analgetici	Opijati	Dugotrajno korištenje jakih opijata (npr. morfina ili fentanila) kao prva linija terapije za srednju do umjerenu bol jer SZO princip ljestava nije uočen Redovno korištenje dulje od dva tjedna u bolesnika s kroničnom konstipacijom bez korištenja laksativa zbog rizika od teške konstipacije Dugotrajno korištenje u bolesnika s demencijom osim ako nije indicirana palijativna skrb ili liječenje umjerene do teške kroničnog bola zbog rizika od pogoršanja kognitivnog oštećenja
Dupliciranje skupine lijekova	ACE inhibitori Diuretici Henleove petlje NSAR Opijati SSRI	Istovremeno korištenje bilo koja dva lijeka iste skupine jer prethodno treba učiniti optimizacija monoterapije s jednim lijekom, tek zatim uzimati u obzir drugi lijek
Lijekovi s neželjenim djelovanjem na osobe sklone padovima ¹	Antihistaminici (prve generacije)	Mogu uzrokovati sedaciju i poremećaj osjetila
	Benzodiazepni	Mogu uzrokovati sedaciju i poremećaj osjetila
	Neuroleptici	Mogu uzrokovati poremećaje koordinacije i parkinsonizam
	Opijati	Dugotrajno korištenje u bolesnika s višestrukim padovima zbog rizika omaglica, posturalne hipotenzije i vrtoglavica
	Vazodilatatori	U bolesnika s perzistentnom posturalnom hipotenzijom (npr. pad sistoličkog krvnog tlaka > 20 mmHg) zbog rizika od sinkope i pada

ACE, angiotenzin-konvertirajući enzim; GI, gastrointestinalni; KOPB, kronična opstruktivna plućna bolest; IPP, inhibitori protonske pumpe; NSAR, nesteroidni antireumatici; PTE, plućna tromboembolija; SSRI, selektivni serotoninski re-uptake inhibitori; SZO, Svjetska zdravstvena organizacija; SŽS, središnji živčani sustav; TCA, triciklički antidepresivi.

¹ ≥ 1 pada u protekla tri mjeseca

nja lijekova: indicaciju, učinkovitost, dozu, pravilnost upute, praktičnost upute, interakcije među lijekovima, interakcije lijeka i bolesti, podvostručeno propisivanje lijekova, trajanje liječenja i troškove³⁶. Pri procjeni NPL-a pomoću ovih implicitnih kriterija, neophodna je subjektivna klinička procje-

na liječnika, dok za izračunavanje samog indeksa postoje definirani postupci i jasne upute što djelomično standardizira sam postupak. Tri komponente MAI-a (indikacija, učinkovitost liječenja i podvostručeno propisivanje) mogu se koristiti i za utvrđivanje politerapije.

U procjeni uzroka nastanka neželjenih djelovanja lijeka često se koriste i Naranjo kriteriji³⁷. Naranjo kriteriji utvrđuju vjerojatnost da je neželjeno djelovanje lijeka povezano s uzimanjem određenog lijeka analizirajući različite čimbenike kao što su vrijeme uzimanja lijeka, dozu propisanog lijeka i prethodna iskustva s istim lijekom.

Hallas kriteriji svrstavaju neželjena djelovanja lijekova u ona koja se mogu spriječiti, koja se vjerojatno mogu spriječiti, koja se vjerojatno ne mogu spriječiti i ona koja se uopće ne mogu spriječiti³⁸. Neželjena djelovanja lijeka koja se mogu spriječiti uključuju sva ona koja nastaju zbog NPL-a i zbog nedovoljnog praćenja i prilagođavanja doze. Alergijske i idiosinkratičke reakcije na lijek ubrajaju se u djelovanja koja se ne mogu spriječiti.

ZAKLJUČAK

Primjena potencijalno neodgovarajućih lijekova u starijih osoba povezana je s povećanim rizikom za nastanak neželjenih djelovanja lijekova, povećanim pobolom i većim obimom korištenja zdravstvene zaštite. Različiti kriteriji koji se koriste u procjeni primjerenosti lijekova u starijih bolesnika, usprkos svojim nedostacima, predstavljaju koristan instrument u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Njihovu vrijednost treba potvrditi u daljnjim istraživanjima koja će biti usmjerena na definiranje korisnih intervencija koje mogu utjecati na prevenciju NPL-a. Same instrumente za procjenu potencijalno neodgovarajućih lijekova treba temeljiti na nacionalnoj listi lijekova koju je odobrio osiguravajući zavod. Uz navedene kriterije, preporuke o racionalnom propisivanju lijekova u starijih mogu unaprijediti zdravstvenu skrb ove skupine bolesnika (tablica 1). Optimalno liječenje populacije starijih bolesnika uz navedeno treba uključiti i dodatnu farmakogerijatrijsku edukaciju liječnika.

Neke preporuke za propisivanje lijekova starijim osobama:

- procijeniti potencijalnu korist u odnosu na rizik pri propisivanju određenog lijeka, uzeti u obzir je li korist klinički značajna;
- propisati lijek samo onda kada je neophodna prevencija, kada bolest ili simptomi zahtijevaju liječenje;
- pratiti propisivanje lijekova za pojedine kronične bolesti, dijagnosticirati pravovremeno poja-

vu toksičnosti i odrediti neophodno trajno uzimanje lijekova;

- izbjegavati propisivanje lijekova s visokim rizikom za starije osobe, prilagoditi dozu lijeka i učestalost davanja;
- prepoznati neželjena djelovanja lijeka koja nastaju zbog promjene kliničkog stanja bolesnika ili starosti bolesnika;
- prepoznati interakcije među lijekovima i između lijekova i bolesti;
- voditi dokumentaciju o svim korištenim lijekovima,
- informirati se o specifičnostima propisivanja lijekova starijoj populaciji.

LITERATURA

1. Republika Hrvatska – Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva 2001. Zagreb, 2002.
2. Creditor MC. Hazards of hospitalization of the elderly. *Ann Intern Med* 1993;118:219-23.
3. Hanion JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:200-9.
4. Cohen JS. Avoiding adverse reactions: effective lower-dose drug therapies for older patients. *Geriatrics* 2000;55:54-64.
5. Qato DM, Alexander GC, Conti RM. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008;300:2867-78.
6. Vlahović-Palčevski V, Bergman U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia-computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eu J Clin Pharmacol* 2004;60:217-20.
7. Rothberg MB, Pekow PS, Liu F. Potentially inappropriate medication use in hospitalized elders. *J Hosp Med* 2008;3:91-102.
8. Malik AB, Bishara O. Polypharmacy: quality of care in homebase primary care setting. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(suppl):103-12.
9. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalization and mortality: a population based study of the very old. *Drugs aging* 2005;22:69-82.
10. Hamilton JH, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatrics* 2009;9:5-9.
11. Rich MW, Gray DB, Beckham V, Wittenberg C, Luther P. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1996;101:270-6.
12. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Geront* 2003;38:843-53.
13. Makar-Aušperger K. Lijekovi u starijoj dobi. U: Vrhovac B i sur. (ur.) *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008:220-2.

14. Duraković Z, Plavšić F. Promjene organizma starije dobi. Promjene sudbine lijekova. Farmakokinetika. U: Duraković Z (ur.) Primjena lijekova u starijoj dobi. Zagreb: Naprijed, 2001:1-40.
15. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs Aging* 2001;18:837-51.
16. Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin Am Soc Nephrol* 2010;5:314-27.
17. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:263-303.
18. El Deskoy ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther* 2007;14:488-98.
19. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:314-6.
20. Robert Wood Johnson Foundation. Partnership for Solutions, Better Living for People with Chronic Conditions. Disease management and multiple chronic conditions. Available at <http://www.partnershipforsolutions.org/DMS/files/DMfactsheet21final.pdf>. Accessed December 14, 2009.
21. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard J. Risk factors for adverse drug events: a 10 year analysis. *Ann Pharmacother* 2005;39:1161-8.
22. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:945-8.
23. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormic D, Jain S, Eckler M et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000;209:87-94.
24. Onder G, Pedone C, Landil F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *Am J Geriatr Soc* 2002;50:1962-74.
25. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370:173-84.
26. Wilcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA* 1994;272:292-6.
27. Dhall J, Larrat EP, Laplane KL. Use of potentially inappropriate drugs in nursing homes. *Pharmacotherapy* 2002;22:88-96.
28. Fialova D, Topnikova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonnson PV, Carpentar I et al. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA* 2005;293:1348-58.
29. Radošević N, Gantumur M, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:733-7.
30. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.
31. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
32. Fick DM, Cooper JW, Wade WE. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
33. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahoney D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing* 2008;37:96-101.
34. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:103-7.
35. Gallagher PF, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahoney D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
36. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol* 1994;47:891-6.
37. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
38. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990;228:83-90.