



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Горан Р. Стојановић

**ПРОЦЕНА АДЕКВАТНОСТИ ПРОПИСИВАЊА ТЕРАПИЈЕ КОД
СТАРИХ ОСОБА СА КАРДИОВАСКУЛАРНИМ БОЛЕСТИМА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Крагујевац, 2021.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Goran R. Stojanović

**PROCENA ADEKVATNOSTI PROPISIVANJA TERAPIJE KOD
STARIH OSOBA SA KARDIOVASKULARNIM BOLESTIMA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Kragujevac, 2021.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Goran R. Stojanovic

ASSESSMENT OF ADEQUACY OF PRESCRIBING THERAPY IN
THE ELDERLY WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2021.

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Горан Р. Стојановић
Датум и место рођења: 20.02.1963. Влахово
Садашње запослење: Предавач за област медицина, ужа научна област здравствена нега, Академија струковних студија Београд, Одсек Висока здравствена школа у Београду
Докторска дисертација
Наслов: Процена адекватности прописивања терапије код старих особа са кардиоваскуларним болестима
Број страница: 188
Број слика: /
Број библиографских података: 249
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина (Превентивна медицина)
Ментор: Оливера Миловановић, ванредни професор на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 22.11.2017. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 1193/2 од 07.02.2018. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњеност услова кандидата: 1. Проф др Душан Ђурић, Факултет медицинских наука/ Универзитет у Крагујевцу 2. Проф др Љиљана Марковић-Денић, Факултет медицинских наука/ Универзитет у Београду 3. Проф др Нела Ђоновић, Факултет медицинских наука/ Универзитет у Крагујевцу
Комисија за оцену и одбране докторске дисертације:
Датум одбране дисертације:

Identifikaciona stanica doktorske disertacije

Autor
Ime i prezime: Goran R. Stojanović
Datum i mesto rođenja: 20.02.1963. Vlahovo
Sadašnje zaposlenje: Predavač za oblast medicina, uža naučna oblast zdravstvena nega, Akademija strukovnih studija Beograd, Visoka zdravstvena škola u Beogradu
Doktorska disertacija
Naslov: Procena adekvatnosti propisivanja terapije kod starih osoba sa kardiovaskularnim bolestima
Broj stranica: 188
Broj slika: /
Broj bibliografski podataka: 249
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): Medicina (Preventivna medicina)
Mentor: Olivera Milovanović, vanredni profesor na Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Ocena i odbrana
Datum prijave teme: 22.11.2017. godine
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: 1193/2 od 07.02.2018. godine
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata: 1. Prof. dr Dušan Đurić, Fakultet medicinskih nauka / Univerzitet u Kragujevcu 2. Prof. dr. Ljiljana Markovic-Denic, Fakultet medicinskih nauka / Univerzitet u Beogradu 3. Prof. dr Nela Đonović, Fakultet medicinskih nauka / Univerzitet u Kragujevcu
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacija:
Datum odbrane disertacije

Author
Name and surname: Goran R. Stojanovic
Date and place of birth: 20.02. 1963. Vlahovo
Current employment: Lecturer in the field of medicine, narrow scientific field of health care, Academy of Vocational Studies Belgrade, Department of Higher School of Health in Belgrade
Doctoral Dissertation
Title: Assessment of the adequacy of prescribing therapy in the elderly with cardiovascular disease
No. of pages: 188
No. of images: /
No. of bibliographic data: 249
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine (preventive medicine)
Mentor: Olivera Milovanović, Associate Proffesor at Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 22.11.2017. years
Decision number and date od acceptance of the doctoral: 1193/2 from the 07.02.2018. years
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. Prof. PhD Dušan Đurić, Faculty of Medical Sciences / University of Kragujevac 2. Prof. PhD Ljiljana Markovic-Denic, Faculty of Medical Sciences / University of Belgrade 3. Prof. PhD Nela Đonović, Faculty of Medical Sciences / University of Kragujevac
Commission for evaluation and defense of doctoral:
Date of Dissertation Defense:

За драгоцену помоћ у истраживању процене адекватности прописивања терапије код старих особа са кардиоваскуларним болестима, искрено сам захвалан:

- ментору, проф. др Оливери Миловановић, за изузетно разумевање, стрпљење, исцрпне савете и стручни надзор, при изради дисертације
- проф. др Душану Ђурићу, за идеју и увођење у подручје научно истраживачког рада
- проф. др Марку Фолићу, за подршку и корисним сугестијама при анализи добијених резултата
- проф. др Љиљани Марковић Денић, за подршку и стручне консултације
- колегама и члановима колектива Градског завода за геријатрију и палијативно збрињавање у Београду, који су ми омогућили и несебично помагали приликом детаљне анализе података из медицинске документације
- хвала на стрпљењу и охрабрењу мојој породици

У Крагујевцу, маја 2021.године

Горан Стојановић

Апстракт

Циљ: Истраживање које је вршено имало је за циљ да одреди преваленцу ПИМ-а у популацији старих испитаника који су имали дијагностиковано кардиоваскуларно обољење и да квантификује значај одређених варијабли на присуство ПИМ-а.

Метода: Спроведена је хибридна студија која је у првом делу, од почетка 2016. године до краја 2017.године изведена као студија пресека (периодична преваленција), а у другом делу, током 2018. године, као клиничка студија са интервенцијом путем едукације, са поређењем пре и после интервенције. Студијски узорак обухватао је 1500 пацијената старијих од 65 година са кардиоваскуларним обољењима а да су били корисници здравствених услуга и имали доступну медицинску документацију у Заводу за геријатрију и палијативно збрињавање у Београду. Интервенцијски део истраживања вршен је са лекарима који спроводе здравствену заштиту старих особа а самим тим и прописивање медикаментозне терапије чија адекватност прописивања је анализирана употребом стандардних међународних критеријумима, American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Потрошња лекова у наведеној установи за посматране периоде је вршена према утврђеној АТЦ/ДДД методологији која је дефинисана од стране експерата СЗО.

Резултати: Учесталост ПИМ-а у испитиваној популацији износила је 70,3% за период 2016.-2017. године и 71,3% у току 2018. године. Посматрано у односу на пол, испитанице женског пола су биле доминатније у групи са ПИМ-ом. Највише испитаника имало је 4 коморбидитета уз основну дијагнозу. Коморбидитети са високом фреквенцом су били у групи болести I00-I99 (болести срца и крвних судова) (36,9%). Дијагнозе које су највише забележене су биле из подгрупе I10- I15 (хипертензивне болести) (48,83%), I20-I25 (исхемијске болести срца) (20,38%). По пацијенту је у периоду 2016-2017 године прописивано 7,2 лека док је током 2018. године износио 7,3. Лекови који су потенцијално неадекватно прописивани са највећом фреквенцом су: бензодиазепини средњег деловања (79,03%), централни α блокатори (23,57%), антипсихотици (типични и атипични) (30,75%). Потенцијално клинички значајне неинфективне интеракције лек-лек које би требало избегавати код старих особа бележи пад са (35,5% на 30,9%) у проспективном периоду. Потенцијално неадекватно прописивање лекова који се морају користити са опрезом код старих особа бележи смањење за: антипсихотике (29,5% на 27,8%), диуретике (69,9% на 63,8%) и ССРИ (22,7% на 19,7%). Потенцијално неадекватно прописивање лекова услед лек-болест или лек-синдром интеракције које могу погоршати болест или синдром забележено је у периоду 2016.-2017. у 105 случајева или (8,6%) а након интервенције 2018.године у 74 случајева односно (6,4%) Предиктори за ПИМ су бројни и то: полифармација, пол, употреба никотина, когнитивни статус, ухрањеност и коморбидитет за период пре интервенције а након тога је показан и утицај брачног стања и емоционалног статуса.

Закључак: Кардиоваскуларне болести у старијој популацији повезане су са високом преваленцијом потенцијално неадекватног прописивања лекова. Иако је забележено смањење потрошње појединих кардиоваскуларних лекова након одржане едукације, преваленца ПИМ-а није се смањила. Креирање здравствених препорука за прописивање лекова код старијих особа које би нагласиле наведене факторе могло би утицати на смањење преваленције ПИМ-а у наведеној популацији.

Кључне речи: Beers-ови критеријуми, ПИМ, старија популација, полифармација, ризико-фактори

Summary

Aim: Study has purpose to show prevalence of PIM in the population of elderly person with the cardiovascular disease and to quantify influence of the specific variable on PIM presence.

Methods: A hybrid study was performed, which in the first part, from the beginning of 2016 to the end of 2017, was performed as a cross-sectional study (periodic prevalence), and in the second part, during 2018, as a clinical study with interventions during education and after interventions. Sample of the study included 1500 participants older than 65 years with cardiovascular disease and who was used specific health services and had medical data at the Institute for Gerontology and Palliative Care, Belgrade. Interventional part of the study was done with medical doctor who prescribed drugs at this institution. The adequacy of the prescribed therapy was assessed by American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Drug consumption for the observed periods was determined by established ATC/DDD methodology defined by WHO experts.

Results: PIM frequency in the examined population was 70,3% during the period 2016-2017 and 71,3% during the 2018. Observed in relation to gender, female respondents were more dominant in the group with PIM. Most subjects had 4 comorbidities with a basic diagnosis. Comorbidities with high frequency were in the group of diseases I00-I99 (cardiovascular diseases) (36.9%). The most frequently diagnosed diagnoses were from subgroup I10-I15 (hypertensive diseases) (48.83%), I20-I25 (ischemic heart diseases) (20.38%). In the period 2016-2017, 7.2 drugs were prescribed per patient, while in 2018 it was 7.3. Drugs that are potentially inadequately prescribed with the highest frequency are: medium-acting benzodiazepines (79.03%), central α blockers (23.57%), antipsychotics (typical and atypical) (30.75%). Potentially clinically significant non-infectious drug-drug interactions that should be avoided in the elderly decreased from 35.5% to 30.9% in the prospective period. Potentially inadequate prescribing of drugs that must be used with caution in the elderly decreased for: antipsychotics (29.5% to 27.8%), diuretics (69.9% to 63.8%) and SSRIs (22.7% to 19.7%). Potentially inadequate drug prescribing due to drug-disease or drug-syndrome interactions that may exacerbate the disease or syndrome was noted in the period 2016-2017. in 105 cases or (8.6%) and after the intervention in 2018 in 74 cases or (6.4%) Predictors for PIM are numerous, as follows: polypharmacy, sex, nicotine use, cognitive status, nutrition and comorbidity for the period before interventions and after that the influence of marital status and emotional status is shown.

Conclusion: Cardiovascular diseases in the elderly population are associated with a high prevalence of potentially inadequate drug prescribing. Although a decrease in the consumption of certain cardiovascular drugs was observed after the training, the prevalence of PIM did not decrease. Creating health recommendations for prescribing drugs in the elderly that would emphasize these factors could reduce the prevalence of PIM in this population.

Кључне речи: Beers criteria, PIM, elderly population, polypharmacy, risk factors

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Кардиоваскуларне болести код старих особа - учесталост, исходи и терапијски принципи	2
1.1.1. Коронарна болест срца старих особа	4
1.1.2. Срчана инсуфицијенција код старих особа	5
1.1.3. Артеријска хипертензија код старих особа	6
1.1.4. Поремећаји ритма код старих особа	7
1.1.5. Антиаритмички лекови код старих особа	8
1.2. Дефиниција и значај нерационалног прописивања терапије	9
1.3. Прописивање терапије код старих особа	11
1.3.1. Принципи прописивања терапије код старих особа	12
1.3.2. Неадекватно прописивање терапије код старих особа- учесталост и значај ...	14
1.4. Инструменти за процену адекватности прописивања терапије.....	16
1.4.1. Beers Criteria за процену адекватности прописивања терапије- основни принципи и ревизије	18
1.5. Потенцијални фактори који доводе до нерационалног прописивања терапије код старих особа	19
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	23
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД ИСТРАЖИВАЊА	25
3.1. Врста студије.....	26
3.1.1. Етички аспекти студије	26
3.2. Популација која се истражује.....	26
3.3. Узорковање.....	26
3.3.1. Узорковање испитаника за истраживање	26
3.3.2. Узорковање лекара који су вршили прописивање медикаментозне терапије	27
3.4. Варијабле које се мере у истраживању.....	28
3.5. Снага студије и величина узорка	29
3.6. Статистичка обрада података	29
4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА	30
4.1. Демографске и социјално-економске карактеристике испитаника.....	31
4.1.1. Пол и узраст испитаника.....	31
4.1.2. Образовање	32
4.1.3. Социоекономски статус.....	33
4.1.4. Кардиоваскуларна обољења у популацији испитаника	33
4.1.5. Дистрибуција различитих фактора ризика за кардиоваскуларна обољења у испитиваној популацији	35
4.2. Клинички налаз испитиване популације.....	38
4.2.1. Стање КВС код испитаника не-ПИМ/ПИМ групе	38
4.2.2. Субјективна процена јачине бола.....	39
4.2.3. Стање респираторног система код испитаника не-ПИМ/ПИМ групе.....	40

4.2.4. Стање уринарног система код испитаника не-ПИМ/ПИМ групе	42
4.3. Свеобухватна герижатријска процена	43
4.3.1. Когнитивни, емоционални и нутритивни статус	43
4.3.2. Мотивација за лечење	45
4.4. Субјективна процена здравља	45
4.5. Функционална способност испитаника	46
4.5.1. Способност самосталног или асистираниог коришћења лекова у испитиваној популацији	46
4.6. Остале карактеристике испитаника (брачно стање, кохабитација, палијативно збрињавање)	47
4.7. Лабораторијски параметри у испитиваној популацији	48
4.7.1. Хематолошки профил испитаника	48
4.7.2. Биохемијски профил испитаника	49
4.7.3. Ензими и триглицериди испитаника	50
4.8. Анализирање броја прописиваних лекова и присуства полифармације код испитиване популације у посматраним временским интервалима	51
4.8.1. Анализирање броја прописиваних лекова у испитиваној популацији	51
4.8.2. Присуство полифармације код испитиване популације у посматраним временским интервалима	51
4.8.2.1. Анализа полифармације у односу на не-ПИМ/ПИМ током 2016.-2017. године	51
4.8.2.2. Анализа полифармације у односу на не-ПИМ/ПИМ током 2018. године ...	52
4.9. Неадекватно прописивање лекова према Веерс-овим критеријумима у току 2016.-2017. године	52
4.9.1. Потенцијално неадекватно прописивање лекова код старих особа	52
4.9.1.1. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова за лечење кардиоваскуларних болести	55
4.9.1.1.1. Периферни алфа 1 блокатори	55
4.9.1.1.2. Централни алфа агонисти	55
4.9.1.2. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова за болести централног нервног система	57
4.9.1.2.2. Антипсихотици – типични и атипични	57
4.9.1.2.4. Бензодиазепини - дугоделујући	63
4.9.1.2.5. Небензодиазепински	64
4.9.1.3. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова ендокриног система	64
4.9.1.3.1. Инсулин	64
4.9.2. Потенцијално неадекватно прописивани лекови код старих особа услед лек-лек болести или лек-синдром интеракције које могу погоршати болест или синдром	67
4.9.3. Потенцијално неадекватно прописивани лекови који се морају користити са опрезом код старих особа	71
4.9.3.1. Анализа потенцијално неадекватно прописивани лекови из групе антипсихотика који се морају користити са опрезом код старијих особа	72
4.9.3.1.1. Антипсихотици	72
4.9.3.2. Диуретици	76

4.9.3.7. Трициклични антидепресиви	83
4.9.4. Потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције које би требало избегавати код старих особа	83
4.9.4.1. Интеракције антипсихотика	93
4.9.5. Неинфективни лекови које би требало избегавати или редуковати дозу код старих особа са варирајућом бубрежном функцијом.....	108
4.9.5.1. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова које би требало избегавати или редуковати дозу код старих особа са варирајућом бубрежном функцијом	109
4.9.5.1.1. Лекови који делују на кардиоваскуларни систем или хемостазу	109
4.9.5.1.2. Централни нервни систем и аналгезија.....	109
4.10. Карактеристике лекара који су вршили прописивање лекова испитаницима.....	111
4.10.1. Карактеристик лекара у односу на припадност њихових корисника (испитаника) у не-ПИМ/ПИМ групу	112
4.11. Анализа неадекватног прописивања лекова према Beers-овим критеријумима између контролне и експерименталне групе лекара	114
4.11.1. Потенцијално неадекватно прописивање лекова код старих особа након спроведене едукативне интервенције	114
4.11.1. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних антихолинергика између експерименталне и контролне групе	116
4.11.1.1. Антиспазмолитици -Атропин.....	116
4.11.1.2. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних антитромболитика између експерименталне и контролне групе	116
4.11.1.2.1. Антиагрегациони лекови-	116
4.11.1.3. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова за лечење кардиоваскуларних болести између експерименталне и контролне групе лекара.	116
4.11.1.3.1. Периферни алфа 1 блокатори.....	116
4.11.1.3.2. Централни алфа агонисти	116
4.11.1.4. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова централног нервног система између контролне и експерименталне групе.....	117
4.11.1.4.1. Антидепресиви, сами или у комбинацији	117
4.11.1.4.2. Антипсихотици, типични и атипични	117
4.11.1.4.3. Бензодиазепини-кратко и средње дугodelујући	118
4.11.1.4.4. Бензодиазепини-дуго делујући	119
4.11.1.4.5. Небензодиазепини	119
4.11.1.5. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова ендокриног система између контролне и експерименталне групе	119
4.11.1.5.1. Инсулин	119
4.11.1.6. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова гастроинтестиналног система између контролне и експерименталне групе	120
4.12. Потенцијално неадекватно прописивани лекови код старих особа услед лек-лек болести или лек-синдром интеракције које могу погоршати болест или синдром након спроведене едукативне интервенције	121

4.12.1. Анализа ПИМ лекови код старих особа услед лек- лек или лек-синдром интеракције које могу погоршати болест или синдром након интервенције едукацијом између контролне и експерименталне групе	123
4.12.1.1. Лекови који делују на кардиоваскуларни систем.....	123
4.12.1.2.Лекови који делују на централни нервни систем	123
4.12.1.3.Лекови који делују на бубреге и уринарни тракт.....	125
4.13.1. Анализа потенцијално неадекватно прописивани лекови који се морају користити са опрезом код старијих особа након интервенције едукацијом између контролне и експерименталне групе	127
4.13.1.1. Диуретици.....	127
4.14.1.Анализа потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције које би требало избегавати код старијих особа након интервенције едукацијом између контролне и експерименталне групе	135
4.15.1. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова које би требало избегавати или редуковати дозу код старијих особа са варирајућом бубрежном функцијом након интервенције едукацијом између контролне и експерименталне групе	138
4.15.1.1. Лекови који делују на кардиоваскуларни систем или хемостазу.....	138
4.15.1.2.Лекови који делују на централни нервни систем и аналгетици	138
4.16.Испитивање утицаја појединих фактора на адекватно прописивање лекова код пацијената старије животне доби са кардиоваскуларним болестима	140
4.16.1. Анализа особина испитаника као предиктора адекватног/неадекватног прописивања лекова за период 2016.-2017.годину	140
4.16.2. Анализа особина испитаника као предиктора адекватног/неадекватног прописивања лекова за период 2018.године	141
4.17.Потрошња лекова у Заводу за геријатрију и палијативно збрињавање у Београду у посматраном временском интервалу као и учешће појединих група лекова у укупној потрошњи лекова.....	144
4.17.1.Анализа потрошње лекова који делују на алиментарни тракт и метаболизам	145
4.17.2.Анализа потрошње лекова који делују на кардиоваскуларни систем.....	147
4.17.3.Анализа потрошње лекова који делују на нервни систем	153
4.17.4.Анализа потрошње лекова коју чине антибиотици за системску примену	155
4.17.5.Анализа потрошње лекова који делују на респираторни систем	156
4.17.6.Анализа потрошње лекова у терапији глаукома и миотици	157
5.ДИСКУСИЈА	158
6.ЗАКЉУЧЦИ.....	171
7.ЛИТЕРАТУРА	173
БИОГРАФИЈА.....	189
БИБЛИОГРАФИЈА	190
ПРИЛОЗИ.....	192

1. Увод

1.1. Кардиоваскуларне болести код старих особа - учесталост, исходи и терапијски принципи

Кардиоваскуларне болести (КВБ) на основу досадашњих спознаја чине једну врло хетерогену групу болести са великом инциденцијом у различитим старосним популацијама и на различитим географским подручјима (1). Поред велике учесталости обољења из ове групе треба напоменути да су управо ове болести један од најчешћих узрока смрти, чак један од три узрока, према извештајима Светске здравствене организације (СЗО).

Према СЗО, почетком 21. века болести проузроковане старењем су најзаступљеније у укупном морталитету становништва света. Болести срца и крвотока чине 29% укупне смртности у свету. Највећа стопа смртности од кардиоваскуларних болести је у земљама источне и југоисточне Европе, пре свега у Украјини и Русији са око 1.000 умрлих на 100.000 становника. Србија са 780 на 100.000 становника налази се на осмом месту, а од земаља у непосредном окружењу, ту су Бугарска на трећем и Румунија на деветом месту. Хрватска и Мађарска налазе се на тринаестом, односно четрнаестом месту. Укупни морталитет узрокован кардиоваскуларним болестима у свим овим земљама износи преко 50% свих узрока смрти. Међу овим болестима посебно се издвајају исхемијска болест срца и цереброваскуларне болести (2,3).

У периоду од 2007.–2009. године водећи узрок смрти у Србији су биле кардиоваскуларне болести са 55,5% укупне смртности становништва. Број жена умрлих од кардиоваскуларних болести у последњих 30 година се повећао са 52% на 55%. Смртност жена се у последњих 5 година повећала за 20% у односу на смртност мушкараца, за чији се узрок сматра феминизација старих. Чак 60% смртних случајева се односи на старе особе од 75 и више година. Мушкарци од болести срца и крвних судова умиру млађи него жене. Једна петина смртних случајева код мушкараца је у узрасту од 65-те године живота, док је у популацији жена смртност износи тек 8%. У старости између 65 и 74 године, учешће је око 30 % код мушкараца и 23% код жена. Половина смртних случајева од болести срца и крвних судова код мушкараца догоди се до 75 године живота, док је код жена то 31%. Код најстаријих са 75 и више година смртност код жена се креће око 70%, а код мушкараца је испод 50%. Оваква диспропорција може да се објасни дуже очекиваном трајању живота жена, чиме је већи удео смртности премештен код најстаријих (2,3).

Већина болести које прате старе особе почињу у средњим годинама живота и преносе се у старост. Скоро 90% особа старијих од 80 година болује од неке болести. Као најчешће болести старих особа наводе се болести срца, крвних судова и малигне болести (4).

Летални исходи током 2018. године узроковани болестима срца и крвних судова (што представља дијгностичку шифру у распону од I00 до I99 према међународној класификацији болести верзија 10 (МКБ 10) у нашој земљи забележен је код чак 52.663 особа, од чега су 24.182 особе биле мушког пола а 28.481 женског. Ове болести су водећи узрочници смртности код нас и учествују са 51,8% у укупном морталитету су један од главних узрока смртог исхода код нас, с тим што су жене више погођене у односу на мушкарце (54,1% наспрам 45,9%). Ако сагледамо сва стања која улазе у опус кардиоваскуларних болести онда се на основу епидемиолошких података може истаћи да се на пиједесталу узрочника леталног исхода налазе исхемијске болести срца као и цереброваскуларне болести. У колико посматрамо тренд кретања морбидитета узрокован хипертензијом за период 2009.-2018. Године може се уочити тренд раста од 113,6%, док је тај тренд код исхемијске болести срца показао повећање за 12,6%, а

насупротив овоме примећен је тренд пада смртности од цереброваскуларних болести за 34,2% (5).

Још један ентите из области кардиоваскуларне етиопатологије се издваја као један од водећих проблема у здравству и то како у развијеним тако и у земљама у развоју а то је акутни коронарни синдром, један од тежих облика исхемијских болести срца. Према подацима за нашу земљу за 2018. годину запажа се да је управо ово здравствено стање узроковало 48,8% свих смртних исхода услед исхемијских манифестација код пацијената (5).

Према подацима виталне статистике за 2017. годину, проценат становништва млађих од 15 година износио је 14,4% што је било мање у односу на заступљеност ове старосне категорије у 2007. години када је износио 15,5%. Супротна динамика је била забележена за старије од 65 година где је забележен тренд раста броја становника за чак 2,6% (са 17,2% у 2007.години порастао на 19,6% 2017.години). Да је тренд старења популације у Србији очекиван говоре и подаци о повећању просечног животног века како жена тако и мушкараца. Статистички подаци говоре о томе да је у последњих десет година животно век са 70,7 продужен 73 године код особа мушког пола, док је код особа женског пола повећана са 76,2 на 77,9 година. Процес депопулације јесте једна од основних карактеристика агенде пројектованог становништва Србије 2011. године где би становништво демографски старило, тако да би удео старијих лица од 65 година за тридесет година показао асцеденти пораст са 17% на 24%. Према наведеном тренду може се очекивати да ће удео старије популације на крају пројекционог периода обухватити четвртину становништва, при чему би стопа становништва наведене старосне категорије показала пораст са 25% на 39% (6). Слични трендови забележени су и у Европи. Демографске прогнозе указују да ће 2050. године око 60% европског становништва бити старије од 65 година. У погледу продужења животног века очекује се идентичан тренд и за подручје Европске уније, где се раст очекује код особа мушког пола са 76 на 84,5 година, а код особа женског пола са 82,1 на 89 година (7).

Постоји широка лепеза физиолошких промена које настају старењем човека, а удружене, мање или више, ограничавају нормално функционисање. Промене се углавном испољавају кроз: физички изглед (кожа наборана, истањена и опуштена, смањење телесне тежине и висине као последица смањења мишићне и коштане масе), смањење брзине метаболизма, продужено време рефлекса, пад амнестичких функција, смањење сексуалне активност, функционално смањење чула слуха, вида и мириса, слабење физичких способности, смањење гломерулске филтрације бубрега, плућа као и вишеструке кардиоваскуларне и ендокрине промене (8,9).

Нови начин размишљања о старењу настао је са демографским променама које су се десиле током XX века. Велика већина истраживача се слаже да је старост нормална, здрава и позитивна карактеристика човека. У том светлу разматрано старење усмерено је ка очувању и јачању физиолошке компетентности и увођењу одговарајућих интервенција у циљу побољшања квалитета живота старих особа (10).

Промене које се дешавају са старењем воде губитку функција већине органа и органских система. Процес који се одвија одређен је генетски, али је подложен модификацији путем бројних спољашњих утицаја. Процес старења доводи до промена кардиоваскуларног система кроз структурне и функционалне промене на крвним судовима и срцу (11). Смањена еластичност аорте и великих артерија, као и повећање фиброзе и калцификације су основне промене које настају узроковане старењем. Аорта постаје мање еластична, отпор приликом истискивања крви из леве коморе се појачава, а брзина којом се креће пулсни талас до периферије и назад се повећава, тако да се пулсни талас врати и пре него што комора истисне крв. Последица оваквих промена механичких својстава на великим крвним судовима, доводи до повећања систолног и

пулног притиска. У студијама које су рађене на животињама потврђено је да старењем, због дисфункције ендотела, долази до смањеног ослобађања азот монооксида, као и до смањеног васкуларног одговора на β стимулацију и инхибицију (11-13).

Старењем, поред васкуларних промена, долази и до промена у срцу, попут повећања количине колагена, смањења садржаја еластина и повећања величине миоцита леве коморе са умереном хипертрофијом миокарда. Такође, смањује се број миоцита због апоптозе, као и њихова функција. Апоптоза ћелија преткоморског синусног водича има за последицу мање броја ћелија за 50% до 70%. Број ћелија AV чвора остаје исти са старењем, али постоји фиброза ћелија Хисовог снопа. Долази до калцификације митралних анулуса и базе аортних кусписа током старења као и смањења реактивности баро и хеморецептора (12,13).

Промене у циркулишућој крви су део промена током старења. Ниво фибриногена, фактора V, VIII, IX и других протеина коагулације се повећава без истовременог повећања концентрације инхибитора коагулације. Ниво фосфолипида се повећава у тромбоцитима што доводи до повећане агрегабилности. Ниво проинфламаторних цитокина се повећава са прокоагулантном активношћу што може да доведе до акутног коронарног синдрома (12).

Регулација аутономног нервног система који делује на кардиоваскуларни систем са старешћу се такође мења. У старости долази до смањене осетљивости на адренергичке стимулусе због смањивања броја и реактивности β рецептора. Смањује се број допаминских рецептора који су одговорни за повећање реактивности миокарда. Последице ових промена су слабљење барорецепторног рефлекса, смањивање одговора на физиолошке стресоре као и повећање сензитивности на парасимпатичке стимулусе (4).

1.1.1. Коронарна болест срца старих особа

Са старењем, код мушкараца и жена долази до повећања учесталости и интензитета коронарне болести срца. Половина људи старијих од 60 година има изражене атероматозне промене коронарних артерија потврђено је на аутопсијама. Без обзира на учесталост и тежину коронарне болести у старијем добу, она се теже открива. Због повећане преваленце дијабетеса, смањене осетљивости на бол и недовољне физичке активности, исхемија миокарда код старих особа је далеко већа. Дијагностика коронарне болести код старих особа је усмерена на неинвазивна кардиолошка испитивања. Тест оптерећења је теже изводљив због смањене толеранције напора, респираторних, ортопедских и неуролошких проблема. У оваквим ситуацијама старим особама се препоручују стрес ехокардиографија и фармаколошки тестови. Такође могу да буду од велике користи и радиоизотопска испитивања. Од инвазивних метода у дијагностици коронарне болести, упркос мањем повећању учесталости компликација, катетеризација срца је незаобилазна метода (12,14).

Лечење коронарне болести срца старих особа треба прилагодити већем коморбидитету. Циљ терапије је олакшање и превенција симптома нитратима, β блокаторима и блокаторима Ca^{+2} канала, успоравање прогресије болести хиполипемцима и аспирином као и промена начина живота. Узимање нитрата може довести до ортостатске хипотензије. Клиничке студије нису показале повећану инциденцу депресије код узимања β блокатора, али је потврђено да хидрофилни β

блокатори атенолол и надолол ређе доводе до нежељених ефеката на ЦНС. Блокатори Ca^{+2} канала дихидропиридинског типа, могу да доведу до едема на скочним зглобовима старијих особа. Верапамил може да изазове констипацију, посебно код оних старих особа који су неактивни. Блокаторе Ca^{+2} канала и β блокаторе треба избегавати код обољења AV чвора. Код старијих жена не препоручује се хормонска супституциона терапија за лечење коронарне болести (12,14).

Код старих особа када се тегобе одржавају упркос интензивном медикаментозном лечењу, индикована је реваскуларизација. Истраживања показују да у примени перкутане коронарне интервенције (PCI) и „bypass“ хирургије, старе особе од 65-80 година су имале већи морбидитет и морталитет после коронарног бајпаса у поређењу са перкутаном коронарном интервенцијом, али бољу контролу симптома и мање интервенција после бајпаса. Шлог је био чешћи након хируршког бајпаса, него након перкутане коронарне интервенције (1,7% према 0,2%), а срчана инсуфицијенција и плућни едем су били чешћи након перкутане коронарне интервенције (4,0% према 1,3%). Стопа петогодишњег преживљавања била је већа од 80% за обе процедуре. Нежељени догађаји били су чешћи код старијих особа са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом, старијим од 85 година и дијабетес мелитусом (12,14).

Лечење акутног коронарног синдрома код стари особа је сложеније, после 80. године најчешће се манифестује неспецифичним симптомима попут диспнеје, конфузије, узнемирености, малаксалости, хипотензије. Инфаркти миокарда старих особа су повезани са већим морбидитетом због кардиогеног шока и руптуре срца, а већом инциденцом срчане инсуфицијенције и реинфаркта. Више студија је показало да перкутана коронарна интервенција и антиромболитичка терапија код старих особа са акутним инфарктом смањује морталите и инциденцу нефаталних инфаркта у односу на конзервативну медикаментозну терапију. Са друге стране, анализе показују да примарна перкутана коронарна интервенција значајније редукује смртне исходе и мождане ударе од тромболитичке терапије и да представља методу избора у лечењу акутног коронарног синдрома код старих особа (12).

Период након инфаркта миокарда, код старих особа носи значајно већу смртност због већег обима инфарктне експанзије, измењене леве коморе, зато су важни АСЕ инхибитори у њиховом сузбијању. Дуготрајну терапију чине аспирин, β блокатори, АСЕ инхибитори или инхибитори ангиотензинских рецептора и хиполипемиси. Резултати истраживања показују да особе старије од 65 година, у току прве године након инфаркта, поново захтевају лечење или дијагностику у преко 50 % случајева (12,14).

1.1.2. Срчана инсуфицијенција код старих особа

Срчана инсуфицијенција настаје због поремећене у срчаној структури или услед дисфункционалности овог органа која резултује неадекватним кисоничним дотоком за избалансиран срчани рад. Узроци срчане слабости могу бити: инфаркт миокарда, ангина пекторис, хипертензија, аритмија, дегенеративна оштећења срчаних залистака, болести срчаног мишића као и променама које су последица старости.

Инсуфицијенција срца је главни јавно здравствени проблем широм света јер укључује висок морбидитет и морталитет, као и високе трошкове(16).Епидемиолошке студије су потврдиле да се срчана инсуфицијенција примарно јавља код старих особа изнад 80 година. Учесталост обољевања је око 10%, а стопа петогодишњег преживљавања је 50% код старих особа. Мушки пол је независан фактор ризика од леталног исхода (15).

Симптоми хроничне срчане инсуфицијенције могу да остану непримећени због седентарног начина живота старих особа или се могу приписати другим поремећајима здравља као што су болести плућа, дисфункције штитне жлезде, анемија, депресија. Старе особе, поред ових поремећаја често прати умор, анорексија, блага дезоријентисаност, сомноленција и конфузија што може да доведе до забуне у дијагнози. На срчану инсуфицијенцију могу да укажу и следећи симптоми: ортопнеја, ноћни кашаљ и пароксизмална ноћна диспнеја (17). Сходно томе, рана дијагноза и правилно лечење су веома значајани јер и једно и друго утичу на прогнозу болести код старих особа (19). Старији пацијенти показују другачију клиничку слику у поређењу са млађим. Старије особе са срчаном инсуфицијенцијом прати комплексан коморбидитет (хипертензија, фибрилација комора, периферна васкуларна обољења, болест коронарних артерија, обољење залистака, обољење бубрега или анемија) и полифармација (21,22). У последњој деценији дошло је до великог терапијског напретка укључујући развој лекова и нека технолошка побољшања која се односе на терапију срчане инсуфицијенције (20).

Медикаментозно лечење се спроводи диуретицима, АСЕ инхибиторима, β блокаторима и дигиталисима. Диуретицима се смањује претходно оптерећење срца, а по потреби и нитритима. Накнадно оптерећење срца и неурохуморална активација се смањује АСЕ инхибиторима. β блокатори штите срце од неурохуморалне активације, а дигиталис олакшава симптоме болести и увек се креће са малим дозама до пуног терапијског ефекта (14,15,17,18). Већи број студија је потврдио повезаност између адекватног прописивања терапије и старости пацијената. Неопходни су напори у циљу усклађивања и побољшања критеријума код старих особа који имају полифармацију или когнитивне проблеме (23).

1.1.3. Артеријска хипертензија код старих особа

Под дефиницијом артеријске хипертензије се подразумева систолног крвни притиска ≥ 140 mmHg и дијастолни ≥ 90 mmHg (24).

Предиктивну вредност за кардиоваскуларне догађаје током живота имају систолни и пулсни притисак. Систолни и дијастолни притисак расту линеарно до 55. године живота, када систолни притисак наставља да расте, док дијастолни само до 60.године. Због губитка еластичности артерија, изоловану артеријску хипертензију има 2/3 старијих особа од 60 година, односно око 3/4 старих особа у 75. години живота (24, 25).

Резултати епидемиолошких студија пружају непобитне чињенице да редукција вредности артеријске тензије директно корелира са редукцијом инциденције кардиоваскуларних догађаја са леталним и нелеталним исходом. Адекватно лечење хипертоничара утиче на редукцију смањења инциденце шлога за 35-40%, редукције инфаркта миокарда акутне патогенезе за 20-25% и инсуфицијенције срца за преко 50% (26-28).

Према препорукама Европског удружења за хипертензију, циљна вредност за систолни притисак је 130-139 mmHg, а за дијастолни 80-86 mmHg, при чему је важно постепено снижавање крвног притиска, посебно код врло старих особа (30). Изузетак су особе са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом. Протеинурија прелази 1 g за 24 часа, а вредности крвног притиска су ниже <128/75 mmHg (31,32). Код мањег броја старијих болесника, узрок хипертензије или погоршања хипертензије може бити стеноза реналних артерија (35). Код ове категорије болесника честе су осцилације крвног притиска, нарочито након устајања (ортостатска хипотензија), оброка или вежбања (33). Дијагноза артеријске хипертензије код старих особа се теже поставља због немогућности артерија да краткотрајно компензују повећање ударног волумена код оптерећења или стреса, што има за последицу псеудо хипертензију. На њу треба увек посумњати када адекватно лечење не даје резултате а болесник наводи симптоме који указују на постојање ортостатске хипотензије (34).

Циљ лечења артеријске хипертензије је дугорочно смањење укупног кардиоваскуларног ризика (27). Артеријска хипертензија код старих особа лечи се комбиновањем нефармаколошких и фармаколошких мера. Нефармаколошке мере (редукција телесне тежине, физичка активност, ограничен унос соли, алкохола и zasiћених масних киселина) значајно смањују крвни притисак али се комплијанса болесника смањује током времена (36). Лечење изоловане систолне хипертензије, која је честа код старих особа, започиње тиазидним диуретикима, калцијумским антагонистима и АСЕ инхибиторима (27). Започиње се са мањим дозама и постепено повећава до постизања циљних вредности крвног притиска како би се избегле нус појаве. Често је потребно терапију хипертензије прилагодити другим обољењима кардиоваскуларног и других органских система која су честа код старих особа. Истовремена примена недихидропиридинских деривата блокатора Ca^{+2} канала и β блокатора код старих пацијената може довести до поремећаја спровођења и систолне дисфункције леве коморе. Коришћење АСЕ инхибитора код старих особа може да произведе кашаљ, док тиазидни диуретици код старих особа доводе до повећане минерализације костију и на тај начин смањују ризик од настанка фрактуре кука (12).

1.1.4. Поремећаји ритма код старих особа

Фибрилација преткомора је најчешти облик поремећаја ритма са већом учесталосту са старењем, достижући и до 10% преваленције у популацији старијој од 75 година. Само старење је предиспонирајући фактор за апсолутну аритмију, јер га карактерише фиброза миокарда и дилатација атријума. Старењем настају промене у електрофизиолошким и електроанатомским карактеристикама атријалног миокарда (37). Присуство атријалне фибрилације удвостручује смртност услед акутног застоја срца или можданог удара (38). Поред одговарајуће антикоагулантне терапије за превенцију можданог удара, контрола брзине и ритма су две главне дугорочне терапијске стратегије (39). Старост није више ограничавајући фактор за различите начине лечења укључујући и све врсте инвазивних техника. Међутим треба обратити пажњу на то да ниво активности код старих особа није исти као код младих, и да толеранција на лекове може бити нижа а број коморбидитета већи.

Контрола брзине је терапија прве линије код старијих пацијената. Акутна контрола брзине откуцаја односи се на акутно успоравање рада срца чиме се постиже хемодинамска стабилност. Основни узроци убрзаног рада срца могу бити акутна инфекција, анемија, ендокрина дисфункција, плућна тромбоемболија итд. Ако се сумња на деловање симпатикуса на убрзани рад срца, тада су β блокатори или

недехидропиридин блокатори Ca^{+2} канала ефикаснији од дигоксина. Ако пацијент има оштећење леве коморе <40%, тада се препоручују β блокатори и/или дигиталиси (40). Код старих особа са оштећеном систолном функцијом, интравенски се може применити амиодарон где убрзани рад срца доводи до хемодинамске нестабилности(39).

Дугорочна контрола брзине пулса може се постићи применом монотерапије или комбиноване терапије β блокатора, дигоксина и недехидропиридина. Избор се врши индивидуално на основу сагледавања карактеристика пацијента и коморбидитета. Недехидропиридин се може користити као алтернатива због чињенице да пружа контролу брзине и побољшава симптоме, међутим треба их избегавати код болесника са срчаном инсуфицијенцијом због негативног инотропног ефекта(40).

Упоредна испитивања лекова β блокатора у односу на недехидропиридин нису показала предности једног лека у односу на други. Резултати *post hoc* анализе су показали да пацијенти који су у почетку били лечени β блокаторима били су у позицији да мање мењају терапију у поређењу са онима који су првобитно били лечени недехидропиридином. Нема доказа да се може постићи боља контрола брзине било којим од ових лекова (41).

Срчани гликозиди, попут дигоксина су лекови избора код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом. С друге стране доказано је да је дигоксин независан фактор ризика за смрт код пацијената без инсуфицијенције срца и треба га користити опрезно код старијих особа, нарочито код оних са ослабљеном бубрежном функцијом (42). Постоји више доказа да стопа смртности зависи од серумске концентрације дигоксина (43). Међутим ниже дозе дигоксина (≤ 250 mg једном дневно), што одговара нивоима дигоксина у серуму од 0,5-0,9 ng/ml, могу бити повезане са бољом прогнозом (39).

Амиодарон је лек избора за контролу брзине, али има значајне екстракардијалне штетене ефекте. Према ESC смерницама, треба га применити као лек у случају када се код пацијената срчани ритам не може контролисати комбинованом терапијом (39).

1.1.5. Антиаритмички лекови код старих особа

Старије особе врло често болују од болести срца, бубрега или јетре, што може ограничавати употребу антиаритмика. β блокатори су најчешће коришћени лекови у овој старосној групи. Због ниске липосолубилности Атенолол има предност јер даје мање нус појава централног нервног система у поређењу са другим бета блокаторима. Међутим, они нису погодни за пацијенте са срчаном инсуфицијенцијом а треба их избегавати код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. Нежељени ефекти β блокатора укључују екстремно успоравање АВ проводљивост, хипотензију, смањену толеранцију на оптерећење или акутно погоршање срчане инсуфицијенције (37).

Верапамил и дилтиазем су негативни инотропни лекови и треба их избегавати код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом. Комбинација ових лекова са β блокаторима може да доведе до озбиљне брадикардије или продужење АВ проводљивости, укључујући различите степене АВ блока. Потребан је опрез ако је истовремено у терапију укључен и дигоксин, јер верапамил повећава ниво дигоксина у серуму. Повећан ниво дигоксина у серуму је повезан са повећаном стопом смртности (42,43).

Дигоксин се не препоручује као терапија прве линије или монотерапија, јер утиче само на вентрикуларну фреквенцију у мировању и нема утицаја на вентрикуларну брзину током напора. Старији пацијенти који нису физички активни или имају инвалидитет и даље могу имати користи од терапије дигосксином. Код акутне

срчане инсуфицијенције и вентрикуларне фибрилације, дигоксин је лек избора јер су β блокатори контраиндиковани (43).

Дронедароне је лек који би требало давати опрезно код старијих особа. Истраживања су показала да је дронедароне повезан са повећаним ризиком од кардиоваскуларних догађаја код старијих особа од 75 година са хипертензијом и дијабетесом (44).

1.2. Дефиниција и значај нерационалног прописивања терапије

Концепт рационалне употребе лекова датира од око 300. године пре нове ере. Грчки лекар Херофил (Herophilus) је рекао „лекови су ништа сами по себи, али ако се разумно и опрезно користе, могу постати руке Божије“ (45). Последњих деценија рационална употреба лекова се сматра једним од кључних принципа у пружању ефикасне и квалитетне здравствене неге (8,9).

Експерти Светске здравствене организације (СЗО) 1985. године дефинисали су рационалну употребу лекова као: **“примену лекова која одговара потребама пацијената, у дозама које задовољавају њихове индивидуалне потребе, за одређени временски период и по најнижим ценама”**(46). Рационална примена лекова садржи два кључна принципа:

1. употреба лекова заснована на научним доказима у погледу ефикасности, безбедности и усаглашености;

2. економична употреба лекова у складу са могућностима датог здравственог система (47,48).

С друге стране, **појам нерационалне употребе лекова креира поље у коме пацијентима бивају прописани медикаменти који нису у складу са постојећим дијагнозама, који нису у адекватном дозном режиму или временском трајању терапије сходно здравственом статусу и потребама индивидуе.** Из претходно наведене тврдње проистиче закључак да нерационална фармакотерапија може довести до неадекватног терапијског ефекта и следствено здравственог статуса индивидуе што је повезано и са нерационалним економским исходима по здравствени систем или појединца (49-53).

Према СЗО нерационално прописивање лекова је „болест“ коју је тешко лечити-превенција је могућа (54). По мишљењу лекара који промовишу рационално прописивање лекова, постоје различите стратегије за промену понашања пацијената и лекара. Ове стратегије се могу груписати у ширем смислу као циљани или системски оријентисани приступи (55). Циљани приступ укључује едукативне и управљачке интервенције, док системски оријентисане стратегије укључују регулаторне и економске интервенције (55, 56). Образовне интервенције су често усмерене на навођење или информисање, а то обично укључује употребу штампаних материјала, предавања или лични контакт (57). Према неким ауторима едукативне интервенције могу утицати на знање и свест о прописивању лекова, али њихова ефикасност у промени понашања је ипак скромна ако се не користи у комбинацији са другим стратегијама (58).

С друге стране менаџерске стратегије су усмерене на промену понашања. Такве интервенције укључују праћење, надзор и повратне информације, употребу рестриктивних средстава са списка лекова, прегледе о употреби лекова или употребу структурираних формулара на рецепт (56). У Шведској постоји формирана листа есенцијалних лекова са ограничењем на 200 лекова, како би се лекари боље упознали са квалитетним лековима, чиме би се на крају и трошкови смањили (59).

Са друге стране, економске стратегије усмерене су на промовисање позитивних финансијских подстицаја док је истовремено елиминисан непристојан подстицај за лекаре (60).

Регулаторне интервенције се ослањају на законе и прописе како би утицали на поступке прописивача. Пример таквог приступа укључује доделу минималног нивоа за сваки лек. Да би интервенција била ефикасна, треба се фокусирати на идентификацију понашања у прописивању и усмеравање на установе или прописиваче којима је најпотребнија помоћ (55, 56).

Много је фактора који доприносе нерационалном прописивању лекова. Ови фактори могу се пратити у различитим фазама циклуса употребе лекова и могу се широко категорисати у оне који потичу од пацијента, лекара, здравственог система, система снабдевања, регулације, информације или дезинформације о лековима или комбинације свих ових фактора (61, 60).

Утицај нерационалне употребе лекова може варирати у великој мери. Повећан ризик од нежељених реакција на лекове може се јавити и када се лекови користе на одговарајући начин, посебно код старих особа због коморбидитета (62). Присуство коморбидитета је снажан предиктор за појаву нежељених реакција на лекове, а посебно код оних са коморбидитетом који су били смештени у домове, показало је ретроспективно кохортно истраживање код старих људи у Аустралији (63). Трошкови лечења могу да буду огромни као последица нерационалног прописивања лекова (64). У Немачкој се процењује да нерационално прописивање лекова кошта више од 430 милиона годишње (65), док у Великој Британији цена хитних пријема након нерационалног прописивања процењена на две милијарде фунти годишње (66).

Истраживања показују да старије особе користе несразмерно већу количину ресурса здравствене заштите, јер је коморбидитет учесталији. Самим тим, троши се више лекова, те је повећана учесталост нежељених реакција на лекове услед полифармације што доводи до тога да су терапијски протоколи сложенији и теже се спроводе (67).

Већа стопа нежељених реакција на лекове код старијих особа у односу на млађу популацију, условљена је специфичним фармакокинетским и фармакодинамским променама. Старење се карактерише променама у начину апсорпције, дистрибуције, метаболизма и излучивања лекова, због смањене функције виталних органа, као и смањене ефикасности хомеостазних механизма (68).

Процент пацијената који добијају више од 10 лекова је показао тренд раста са 1,9% у 1995. год. на чак 5,5% у 2010. години, а просечан број ставки по особи повећан је за 53,8% између 2001. и 2013. године (69). Лекари опште праксе нерадо уносе промене у прескрипције секундарне и терцијарне здравствене заштите. Као последицу тога имамо пацијенте са мултиплим медикацијама и до 20 лекова. Полифармација повећава ризик од настајања нежељених догађаја: падови, когнитивна оштећења, инконтиненција, опстипација, делиријум, дијареја, гастроинтестинална крварења. Лекови који су најчешћи узрочници нежељених ефеката имају следећу учесталост: НСАИЛ (нестероидни антиинфламаторни лекови) 29,6%, диуретици 27,3%, варфарин 10,5%, АЦЕ (ангиотензин-конвертујући ензим) инхибитори 7,7%, антидепресиви 7,1%, бета блокатори 6,8%, опиоди 6,0%, дигоксин 2,9%, преднизолон 2,5%, клопидогрел 2,4% (60-69).

Лекове са антихолинергичким ефектима потребно је прописивати са опрезношћу код одмакле старосне доби, пошто се могу јавити следећа нежељена дејства: опстипација, уринарна ретенција, сува уста/око, седација, конфузија, делиријум, фотофобија, падови, рекурентне когнитивне функције (57, 70-72).

1.3. Прописивање терапије код старих особа

Адекватно прописивање лека се односи на ситуације када постоји јасна клиничка индикација заснована на доказима, када постоји толеранција код већине пацијената и када су они економични. Прописивање лекова код старих особа је често без релевантних научних доказа, јер постоји мали број клиничких студија који се бавио овом популацијом због сложености и вишеструких коморбидитета. Физиолошке промене (фармакокинетика и фармакодинамика) настале старењем имају за последицу све чешћа обољевања, што захтева више лекова у терапији истовремено. У таквим ситуацијама када се процени однос ефекта и ризика врло често ризик надвладава корист тј. ефекат који одређени лек ствара (73). Истраживање спроведено на територији Бразила показује да је код трећине испитаника забележено присуство тријаса који се састојао од присуства полифармације, ПИМ лека и интеракције између два или више медикамента, што има за последицу повећане трошкове лечења, већи морбидитет, чешће пријеме у болницу и морталитет (74).

Истраживања спроведена у нашој земљи показала су значајне недостатке у погледу прописивања терапије (75-77).

Потврђено је да лекари на примарном нивоу здравствене заштите не проводе адекватан период консултујући пацијенте, при чеми прописују и више лекова него што је потребно (78). Једна трећина пацијента не добије потребну терапију а исто толико пацијената добије терапију која је неадекватна (79). Када би се проблеми здравља, настали неадекватном употребом лекова, класификовали као болест, били би по учесталости пета болест у САД-у (Beers МН, Ann Intern med, 2003). Хроничне болести код старих особа су врло честе а уз то их прати више таквих болести у исто време (мултиморбидитет, коморбидет) што има за последицу полифармацију (80) а некада полипрагмазију. У литератури полифармација се дефинише као употреба више од четири лека истовремено и честа је појава у лечењу старијих болесника (81,82). Полипрагмазија подразумева несврхисходно и некритично прописивање већег броја лекова истом болеснику. Са повећањем броја прописаних лекова опасност од нуспојава и интеракција расте. Код 4% болесника постоји могућност да се развију нуспојаве ако узима до 5 лекова, ако је број лекова које узима између 16-20, проценат за настанак нуспојава се повећава на 40% (83). Могућност за појаву интеракције код истовременог узимања два лека износи 50%, ако се повећа број лекова са пет на осам, могућност за интеракције се повећава на 100% (83).

Код прописивања терапије старим особама, треба имати у виду измењену фармакодинамику и фармакокинетику која је резултат процеса старења. Апсорпција и дистрибуција се смањују јер долази до смањења укупне количине телесне течности за 10-15% и концентрације серумских албумина као важних носача за многе лекове, а чија се концентрација смањује за 1/3 укупне концентрације. Метаболизам и биотрансформација лекова у јетри је спорија због смањене количине хетапичног паренхима. Са годинама долази до смањења и клиренса бубрега, услед смањене гломерулске филтарације. Постоје и други додатни фактори који могу додатно утицати на фармакокинетику лекова код старих особа попут дуготрајне везаности за постељу, дехидратације, срчане инсуфицијенције, атрофије мишића итд. (84).

1.3.1. Принципи прописивања терапије код старих особа

Оптимизација терапије лековима је суштински део бриге о старим особама. Процес прописивања лекова је сложен и укључује: одлучивање да ли је лек прописан са јасним индикацијама заснованим на доказима, избор најбољег лека, правилно дозирање и дужину трајања терапије која је примерена физиолошком статусу пацијента, праћење ефикасности и токсичности, едукацију пацијента о очекиваним нежељеним ефектима и када треба да затражи помоћ лекара. Приликом процене старе особе увек треба имати на уму нежељене штетне догађаје, сваки нови симптом треба повезати са леком који узима док се не докаже супротно. Прописивање терапије старијим особама представља својеврсан изазов. Клиничка испитивања лекова често искључују геријатријске болеснике, а препоручене дозе су врло често неприкладне за старије одрасле особе (85).

Многи лекови се морају користити са посебном пажњом због промене фармакокинетице повезане са годинама (апсорпција, дистрибуција, метаболизма и елиминације) и фармакодинамике (физиолошки ефекти лека). Посебна пажња мора бити посвећена одређивању доза лекова приликом прописивања старијим особама. Повећана телесна маса може бити резултат пропорционалног повећања телесне масти у односу на скелетне мишиће са старењем. Смањен клиренс лекова може бити резултат природног пада бубрежне функције с годинама, чак и без одсуства бубрежне болести. Повећање депоа за складиштење лекова и смањени клиренс код старих особа продужава полуживот лека и доводи до повећаних концентрација у плазми. Иста доза било ког лека довела би до веће концентрације у плазми код старијих, у поређењу са млађима. Такође, из фармакодинамичке перспективе, повећање старосне доби може резултирати повећаном осетљивошћу на ефекте одређених лекова, укључујући бензодиазепине и опиоиде. Функција јетре опада са напредовањем старости, а промене у функцији јетре повезане са старењем могу бити значајне варијабилности у метаболизму лекова код старијих одраслих особа (86).

Прописивање лекова у популацији старих особа је једна од најчешће извођених медицинских интервенција. У западној Европи и САД-у више од 60% лекара укључује прописивање лекова, док је у земљама јужне Европе тај проценат и знатно већи (87).

У студији пресека спроведеној у Словенији са циљем дефинисања предиктора високе стопе прописивања лекова, забележено да су пацијенти добијали од 0-10 лека по посети, а већина лекова била је из групе кардиоваскуларних лекова. Предиктивни фактори за повећану стопу прописивања лекова показали су се женски пол, старија животна доб, коморбидитет и нижи степен образовања. Већу стопу прописивања лекова имали су лекари који су имали већи број пацијената, а већу стопу прописивања лекова у протеклој години лекари са завршеном специјализацијом из породичне медицине, лекари мушког пола изнад 44 године старости, дужина трајања консултације што се показало да на стопу прописивања лекова могу да утичу одређене особине пацијента, лекара и консултације (88).

Рационално прописивање лекова представља велики професионални изазов у свакодневном раду лекара, посебно у време сталног пораста трошкова везаних за прописивање лекова, како у односу на потрошњу изражену у ДДД (дефинисана дневна доза) тако и за потрошњу изражену кроз цену коштања (89). Основни принципи рационалне фармакотерапије укључују избор најефикаснијег лека, са најмањим ризиком и најнижим трошковима, уз поштовања пацијентовог избора (90).

Да би се постигао што већи степен рационализације терапије већина земаља доноси фармакотерапијске смернице како би се грешке у лечењу смањиле на најмању могућу меру. Лекар који прописује лек када се придржава донетих смерница обезбеђује оптимизацију терапије и примену најдекуватније терапије сходно потребама пацијената.

У организацији Министарства здравља, Републичке стручне комисије урадиле су већи број националних водича и фармакотерапијских смерница. Национални водичи добре клиничке праксе су систематски евалуирани докази који би требало да олакшају лекарима у одабиру терапијског приступа сходно клиничком статусу пацијента. Према препорукама **„Националног водича добре клиничке праксе за артеријску хипертензију“**, постоје неке специфичности када су упитању старије особе. Предност у лечењу изоловане систолне хипертензије, даје се тиазидним диуретицима (посебно индапамиду), калцијумским антагонистима и АЦЕ инхибиторима. Чешће је потребно терапију хипертензије у овој популацији прилагодити другим обољењима кардиоваскуларног и других органичних система (91). Према препорукама **„Националног водича добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење исхемијске болести срца“**, наводи се да су главни независни фактори ризика за појаву ИБС, поред пушења, дувана, повишеног крвног притиска, повећаног серумског холестерола, дијабетес мелитуса и старост >65 година, старије животно доба. Медикаментозна терапија код старих особа са исхемијском болешћу срца захтева посебан опрез код примене антиромболитичне терапије, посебно деривата тиенопиридина. Клопидогрел треба смањити због ризика од крварења, на дозу од 75 mg. Такође, ниско молекулски хепарин за превенцију исхемијских компликација у НАП и НСТЕМИ, за пацијенте преко 75 година еноксапарин треба применити у дози од 0,75 mg/kgс.с, без i.v. болуса (92). Према препорукама **„Националног водича добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење срчане инсуфицијенције“**, један од основних постулата лечења је да администрирана терапија утиче на смањење или елиминацију симптома болести, да редукује учесталост декомпензације које захтевају хоспитализацију као и смањење леталног исхода код пацијената са овим стањем. Додати циљеви лечења су позитиван ефекат на квалитета живота и позитиван утицај на функционални капацитет. Алгоритам лечења болесника са срчаном инсуфицијенцијом као лекове првог избора препоручује АЦЕ инхибиторе, бета-адренергичке блокаторе и диуретике са најбољим клиничким ефектом који би требало да се примењују што је могуће пре, чим се постави дијагнозе (93). Према препорукама **„Националног водича добре клиничке праксе за исхемијски мождани удар“** показује се да је антикоагулантна терапија код болесника са атријалном фибрилацијом високо ефикасна у превенцији акутног исхемијског инфаркта миокарда. Такође, и активно лечење хипертензије са антиромботском профилаксом може бити корисно у старијих особа атријалном фибрилацијом. Код једног броја болесника изнад 80 година се може применити интравенска тромболиза. Старије животно доба није контраиндикација за примену оралне антикоагулантне терапије након АИМУ удруженог са атријалном фибрилацијом, било пароксизмалног или перманентног типа (94). Према препорукама **„Водича за дијагностиковање и лечење липидских поремећаја“** код пацијента који имају кардиоваскуларне болести срца или повећан ризик, не постоји горња граница за примену хиполипемичке терапије. Дислипидемија може значајно да се поправи променом начина живота: медитеранска исхрана, умерена физичка активност, некonzумирање алкохола и дувана. Терапија статинима даје подједнаке користи као и код млађих особа. Превентивни ефекат се испољава код старих особа након 6-18 месеци непрекидне терапије. Фибрати (фенофибрат) се могу успешно користити у циљу секундарне превенције кардиоваскуларне болести срца код особа старије животне доби. Инхибитори апсорпције холестерола (езетимиб) могу да се користе код старих особа али њихова ефикасност није доказана (95).

Препоруке за **лечење поремећаја срчаног ритма** још увек нису урађене у нашој земљи у форми националног водича добре клиничке праксе, већ се користе смернице за лечење пацијената са вентрикуларним аритмијама и спречавање изненадног срчаног

застоја, одобрен од стране главне кардиолошке асоцијације у САД и Европи. Старије пацијенте са вентрикуларном аритмијом треба третирати на исти начин као и млађе пацијенте. Распоред дозирања и третирање антиаритмика код старијих пацијената треба прилагодити на измењену фармакокинетику таквих пацијената. Вентрикуларне аритмије су честе у старијој популацији а инциденца се повећава у присуству структурних срчаних болести. Комплексне вентрикуларне аритмије често претходе новим великим коронарним догађајима а њихова учесталост расте с напредовањем старости. Старији пацијенти код којих се животни век очекује на мање-више од једне године због коморбидитета не би требало уграђивати ICD (Имплантабилни кардиовертер дефибрилатор) (96).

1.3.2. Неадекватно прописивање терапије код старих особа - учесталост и значај

Очекивани животни век драстично је порастао у последњих 100 година. У 2015. години популација старих се повећала у свету за 55 милиона (97). У просеку, старије особе од 65 до 69 година узимају готово 14 различитих лекова, док особе од 80 до 84 године узимају у просеку 18 лекова годишње (98). Физиолошке промене повезане са старењем које се јављају код старијих особа могу утицати на фармакокинетику лекова и фармакодинамику, повећавајући ризик од проблема повезаних са лековима (99). Други разлози за проблеме везане за лекове су недостатак континуитета у контактима са лекарима, недостатак конзистентне листе лекова и неадекватно прописивање и праћење лечења лековима (100). Такође напредовањем у старости долази до велике преваленце више хроничних болести и коморбидитета, што доводи до употребе сложених терапијских протокола и полифармације (101). Полифармација може постати проблематична за старије особе због све већег ризика од синдрома старијег становништва, смањеног функционалног статуса и трошкова здравствене заштите. Полифармација је истовремена употреба четири и више лека и најчешћа је код старијих особа (102). Неадекватно прописивање лекова је чест терапијски проблем а односи се на избор неадекватног лека, односно лека чија употреба носи већи ризик од потенцијалног штетног деловања од могуће користи, посебно ако постоје и други, доказано сигурнији лекови, подједнако или више ефикасни за лечење истог стања (103).

Старије особе су осетљивије на потенцијално неадекватне лекове због полифармације, присуства коморбидитета и физиолошких промена повезаних са старењем (104). Истраживања су показала да је 6,6% хоспитализација код старијих Американаца приписано потенцијално неадекватно прописаним лековима (ПИМ) (105). Више коморбидитета који прате старење захтевају сложу терапијску схему са неколико лекова, осим лечења срчане инсуфицијенције (106). И поред тога што вишеструка употреба лекова представља препоручену стратегију у лечењу срчане инсуфицијенције, она ипак може повећати ризик од ПИМ-а (107). Истраживања спроведена у Ирској показала су да пацијенти са срчаном инсуфицијенцијом су у старости у просеку добијали $7,3 \pm 2,9$ лека, а 58% пацијената је добијало бар један ПИМ (108).

Поред тога, узроци неадекватног прописивања лекова су неадекватне дозе лека (субдозирање или предозирање), дужина трајања лечења, прописивање лека без одговарајуће медицинске индикације, употреба лекова који улазе у клинички значајне интеракције једни с другима или са болешћу, изостављање из терапије потенцијално корисних лекова, недовољно праћење и недостатак сарадње болесника (109).

Фактори ризика за неадекватно прописивање лекова укључују и политерапију (≥ 5 лекова), коморбидитет, лош социоекономски статус, употребу анксиолитика и депресију (110). Неадекватно прописивање лекова је значајан проблем због сталног

пораста броја старих особа у општој популацији и повећаног морбидитета, смртности и већих трошкова здравствене заштите због веће учесталости нуспојава лекова (111). Распрострањеност прописивања потенцијално неадекватних лекова од објављивања Beers-ових критеријума, испитивано је у више од 500 студија у оквиру домова за старе и немоћне, амбулантног лечења, хитног пријема и апотека (112). Велики број истраживања бавио се прописивањем потенцијално неадекватним лековима. Учесталост се бележи и до 79% зависно од методологије студије, инструмента који је коришћен за анализирање адекватности ординираних терапија и од географског подручја где се студија спроводи (113).

Резултати прве велике компаративне студије употребе ПИМ-а у Европи објављене су 2005. године. Студија је укључила 2707 пацијената на кућној нези просечне старости 82.2 године из укупно 8 земаља: Данске, Финске, Исланда, Италије, Холандије, Норвешке, Велике Британије и Чешке. Процена ПИМ-а је изведена коришћењем комбинације експлицитних критеријума. Чак 19.8% пацијената користило је барем један ПИМ. Највећа учесталост од 41.1% забележена је у Чешкој и најнижа од 5.8% у Данској (114).

У нашој земљи, студија спроведена код амбулантних пацијената уз употребу STOPP и START критеријума за утврђивање неадекватног прописивања лекова старијим пацијентима, показала је да је 27,3% испитаника имало ПИМ према STOPP критеријуму, а чак 50,5% према STOPP критеријуму (115)

Аутори истраживања спроведеног у Ријеци 2008. године користећи Beers-ове критеријуме, утврдили су да је четвртини хоспитализованих пацијената старијих од 65 година прописан ПИМ. Најчешћи ПИМ били су амјодарон и диазепам (116). Истраживање спроведено у региону Осијека 2011. године у циљу дефинисања улоге неодговарајућих лекова у настанку нуспојава које узрокују хоспитализацију старијих особа, аутори су утврдили висок проценат примене неодговарајућих лекова и лекова који могу ступити у интеракције. Од укупног броја чак 42.95% пацијента узимало је макар један неодговарајући лек пре хоспитализације, а најчешће коришћени лекови су били дугоделујући бензодиазепини, НСАИЛ и амјодарон. Док је 32.8% пацијената узимало је барем једну комбинацију лекова која може да доведе до интеракције. Најчешће интеракције су биле комбинације лекова које доводе до хиперкалијемije, интеракције са амјодароном, са антикоагулационим и антиагрегационим лековима (117). Велика фармакоепидемиолошка студија на подручју приморско-горанске жупаније која је обухватала 29418 ванболничких пацијената старијих од 65 година, показала је да је 62.4% пацијената користило барем један лек неповољног односа користи и ризика. Сваки десети прописани лек био је потенцијално неадекватан (118).

Све ове студије показују само тренутну слику ПИМ-а. Ниједна од њих не даје довољно информација о еволуцији употребе ПИМ-а током времена као ни могућност да се сагледа да ли се ПИМ-ови користе спорадично или хронично. Преваленца употребе ПИМ-а повећала се са 39.7% на 45.6% у периоду од 2010-2015 у Ирској (119), док се проценат корисника ПИМ смањило са 50.2% на 47.2% у 2011-2016 у Канади (120) и са 26.4% на 23.1% у 2010-2016 у Немачкој (121). Употреба ПИМ-а била је стална у Великој Британији и Холандији, где су се пропорције ПИМ-а пацијента кретале у распону од 38.7% у периоду од 2003-2004, до 38.4% у периоду 2011-2012 (122).

Истраживање вршено у Бразилу, које је обухватило ванболничке пацијенте из категорије старије животне доби, показала је да је ПИМ детектован код 46,2% испитаника према STOPP критеријумима и 42,1% према Beers критеријумима (123).

Студија која је рађена у Пакистану говори да је код 64% испитиваних старих хоспитализованих пацијената био присутан ПИМ (124).

Истраживање спроведено у САД на основу интервјуа и увида у евиденцију о коришћењу лекова, показало је да је барем један лек користило 87% , пет или више лекова на рецепт користило је 36%, а без рецепта 38% (125). Такође, пацијентима који су били хоспитализовани, након отпуста просечно је прописано 14 лекова, од чега је преко једне трећине лекова било са нуспојавама које могу погоршати основне геријатријске синдрома (126).

Разумевање ПИМ-а код старих особа је важно јер ће то утицати на начин превенције изложености ПИМ-овима.

Значајно је истаћи да је ПИМ повезан са негативним исходима, првенствено нежељеним реакцијама на лек, хоспитализацијама услед неадекватног прописивања лека, већом стопом морталитета, морбидитета и трошковима лечења (127,128) што се поставља као императив за оптимизацију и индивидуализацију фармакотерапије (129,130).

1.4. Инструменти за процену адекватности прописивања терапије

Неадекватна употреба лекова је веома значајна посебно на релацији старих особа, оставља негативан утицај на њихово здравље укључујући функционалну неспособност, лечење и смрт. Ови фактори захтевају лечење старих особа са више опреза (131). Да бисмо проценили адекватност прописивања терапије старим особама, користимо различите процене поступака и исхода прописивања који су подељени на експлицитне и имплицитне критеријуме (132,133).

Експлицитни критеријуми се обликују према резултатима различитих истраживања и мишљењу стручњака помоћу консензус технике. Они посматрају одређени лек или болест и зато је њихов највећи недостатак што не узимају у обзир утицај вишеструких коморбидитета и других показатеља квалитета здравствене заштите (134). Имплицитни критеријуми се заснивају на сопственим проценама клиничара приликом прописивања лекова и често се користе у интервентним студијама (135). У центру су пацијент и његове карактеристике, што показује да су имплицитни критеријуми сензитивнији од експлицитних (136).

Критеријуми за процену адекватности лекова треба да буду поуздани, осетљиви, систематични, ефикасни, засновани на најновијим доказима и националној листи лекова и требало би да буду једноставни за употребу (137-139).

Данас се користи неколико алата за процену прописивања потенцијално неадекватних ПИМ (potentially inappropriate medication, PIM) лекова код старих особа. ПИМ је лек у коме ризик од нежељеног догађаја превазилази клиничку корист, нарочито када постоји сигурнија или ефикаснија алтернативна терапија за исто стање. Од 1990., учесталост употребе ПИМ-а испитивана је у више од 500 студија (140). Алатима који се користе данас за процену ПИМ-а код старијих пацијената, претходним систематским прегледом, утврђено је 14 специфичних критеријума за особе старије од 65 година, као што су: Beers Criteria (BC), затим врло често употребљаван the Screening Tool of Older Person (STOPP), Rationalizatio of Home Medication by an Adjusted STOPP list in Geriatric patients, Improved Prescribing in the Elderiy Tool, and the Medication Appropriateness Index (141).

Beers критеријуми први пут су развијени 1991. године од стране доктора Marc Beers-a (142). Промене које су уследиле њиховим ажурирањем 2015. године нису биле тако опсежне као оне у ранијим изменама и допунама, међутим додате су две кључне компоненте: кориговање дозе лека на основу реналног статуса и интеракције између два истовремено примењена лека (143). Beers листа је проширена тако да обухвата све поставке здравствене неге, као што су болничка и амбулантна (144). Важно је напоменути да лекови који се налазе на листи нису апсолутна контраиндикација, напротив постоје одређене ситуације у којима примена лекова које се налазе на листи може бити одговарајућа (145). Beers критеријуми америчког удружења за герјатрију су само једна компонента свеобухватног приступа за употребу лекова код старих особа и треба их користити у комбинацији са другим алатима. Циљ Beers критеријума је унапређење здравља код старих особа смањењем ПИМ-а. Служи као „сигнална лампица“ за препознавање лекова који имају неповољан однос користи и штете код старијих особа, посебно у поређењу са фармаколошким и нефармаколошким алтернативама (146). Beers критеријуми нису замена за клиничку процену и индивидуализовану негу, већ су замишљени као водич за лекаре који прописују лекове како би доносили боље клиничке одлуке и радили на развијању политике побољшања квалитета и безбедности, као и на спровођењу истраживања и усавршавања (147).

Старији хронични болесници посебно су изложени грешкама приликом прописивања терапије. Неадекватна терапија доводи до неповољног исхода лечења, већег броја нуспојава и интеракција лекова, што има за последицу већи број хоспитализација и ургентних збрињавања, као и смањену сарадњу са пацијентом, повећане трошкове лечења и општи пад квалитета лечења старих особа. Због тога су предложени критеријуми који помажу у препознавању непримерене употребе лекова у старијој популацији. Beers-ови критеријуми се широко користе за тестирање потенцијално неадекватних лекова код старих особа и сматрају се једним од најчешће коришћених извора о безбедности прописивања лекова код старих особа (148).

Од експлицитних критеријума, најдуже је у употреби Beers-ова листа неадекватних лекова. Она дефинише лекове који у случају примене код старих особа могу имати веће штете него користи. Ту листу лекова су првобитно направили Beers и Fick-a, а затим је модификован од стране канадских аутора и француских истраживача (149,150).

Критеријуми су намењени епидемиолошким студијама, агенцијама за испитивање и употребу лекова, пружаоцима здравствене заштите и образовању. Стручно веће се сложило са 28 критеријума који описују потенцијално неадекватну употребу лекова од стране опште популације старијих особа као и 35 критеријума који дефинишу потенцијално неадекватну употребу лекова код старијих особа за које се зна да имају било које од 15 уобичајених здравствених стања. Ови критеријуми дефинишу лекове које би требало избегавати код старијих особа, дозе или учесталост давања, као и лекове које треба избегавати код старијих особа за које се зна да имају било које од наведених здравствених стања (151).

Лекови на Beers-овој скали били су златни стандард неадекватног прописивања терапије код старих особа, међутим овај списак има и своје недостатке. Beers-ови критеријуми не укључују у разматрање прописивање лекова и утицај пацијента на ефекте терапије укључујући изостанак сарадње пацијента са лечењем или ситуације

када пацијент одлучи да прихвати ризик вођен корисном страном лека. Ако се ови критеријуми поштују дословно, не оставља се довољно простора за примену различитих аспеката лечења одређеним леком. Таква је ситуација у случајевима употребе неуролептика код старијих пацијената са психозом у поређењу са непримереним прописивањем истих неуролептика пацијентима са деменцијом. Због тога, неки лекови који се налазе на Beers-овој листи неадекватних лекова, могу бити погодни код неких болесника старије животне доби са специфичним болестима. Beers-овој листи недостају неки нови лекови и супстанце са сличним потенцијално неприхватљивим својствима која су доступна и користе се у Европи, нпр. атипични антипсихотици у великим дозама (152).

Уводе се нови експлицитни инструменти за контролу прописивања терапије са циљем да се смањи број грешака. То су инструменти који су намењени за прописивање терапије старијим особама (Алат за скрининг старијих особа) STOPP, затим инструмент који упозорава лекара на избор правог лека (Алат за скрининг који упозорава лекара на правилно лечење) START (153).

1.4.1. Beers Criteria за процену адекватности прописивања терапије - основни принципи и ревизије

Marc Beers 1991. године је уз помоћ групе стручњака саставио критеријуме који ће дати допринос утврђивању неадекватног прописивања лекова код старих особа. Beers-ова листа садржи лекове који су неефикасни за одређена стања или могу бити опасни, као и комбинације лекова које носе нуспојаве. Собзиром да се на тржишту појављују нови лекови и да наука долази до нових сазнања, Beers-ови критеријуми су ревидирани неколико пута од свог настанка(154).

Америчко геријатријско друштво 2012. године извршило је ревизију Beers-ових критеријума и то је била једна од највећих промена оригиналних критеријума. Листа је проширена са 30 на 54 критеријума а сви они су подељени у три категорије:

1. Потенцијално неадекватно прописани лекови код старих особа;
2. Потенцијално неадекватно прописивани лекови код старих особа због интеракције између лека и болести или лека и синдрома који би могли довести до погоршања болести или синдрома;
3. Потенцијално неадекватно коришћење лека: користити са опрезом код старијих особа.

Поред сваког критеријума наведена је снага доказа (висока, умерена, ниска) као и конкретна препорука и јачина препоруке (јака, слаба, недовољна) уз објашњење (155). Beers-ови критеријуми су средство које треба да омогући квалитетнији приступ фармакотерапији и прописивању лекова старијим особама на начин заснован на научним доказима. Примена ових критеријума може значајно да смањи полифармацију избацавањем лекова који су непотребни, мање ефикасни или потенцијално опасни.

Beers-ови критеријуми из 2015. године лекове су поделили у пет категорија: лекове које треба избегавати код већине старих особа, лекове које треба избегавати због интеракција између лека или болести односно синдрома, лекове које са опрезом могу користити старије особе, клинички важне неантиинфективне интеракције лек - лек које

би требало избегавати код старијих особа и неантиинфективне лекове које треба избегавати или смањити дозу у зависности од очуваности бубрежне функције (156). Ови критеријуму су подвргнути ревизији 2019.године где су неки лекови уклоњени, други додати или модификовани како би испунили најновије препоруке о безбедној употреби лекова код старих особа. Посебно су доживеле промене последње две категорије лекова тако да сада нису ограничене само на не антиинфективне лекове (157).

Доктор Марс Веерс је 1991.године је развио критеријуме неадекватног прописивања лекова код старих особа, који се по њему називају Веерс-ови критеријуми. Америчко геријатријско друштво применило је ове критеријуме на листу лекова доступних на тржишту САД, у циљу унапређења прескрипције старим особама, смањења инциденце нежељених нуспојава и смањења трошкова за лекове (158). Према Америчком геријатријском друштву и Веерс-овим критеријумима укупно 53 лека и/или групе лекова категорисани су тројако:

1. Неадекватни за примену код старих особа;
2. Неадекватни за примену код старих особа код одређених болести или стања;
3. Могу се употребити уз опрез.

Сличан поступак урађен је и са листом лекова доступних на немачком тржишту и израдом PRISCUSлисту која се употребљава у Немачкој као интегрални део геријатријске фармакотерапије (159).

Ирски истраживачи креирали су валидирани инструмент за процену неадекватног прописивања лекова такозвани STOPP критеријуми. У истраживању популације старих упућених од стране породичног лекара на хоспитално лечење у Универзитетску болницу Корк због акутне болести, помоћу инструмента STOPP-а детектовали су учесталост следећих лекова: 25% добијало је по један лек, 7% два, а 2% чак три неадекватна лека. Најчешће грешке су биле у прописивању дугодолујућих бензодиазепина и/или трицикличних антидепресива код болесника с јасним контраиндикацијама, као и употреба лекова који повећавају инциденцу падова код пацијената који имају повећану склоност. Често је било и дуплирање, прописивана су два НСАИЛ-а, АЦЕ инхибитора, ССРИ-ја или два анти тромбоцитна лека истом болеснику (160).

1.5. Потенцијални фактори који доводе до нерационалног прописивања терапије код старих особа

Планирање мера за сузбијање потенцијално неадекватног прописивања лекова заснива се на откривању фактора ризика који су значајни за њихову појаву. Студије које су рађене до сада, показале су да на прописивање лекова код старих особа одређени ефекат може да испољи велики број фактора, док је доказана позитивна корелација за следеће факторе: полифармацију, број медикамената прописан за постојеће болести, мултиморбидитет, старост и пол пацијента (161).

Постоји уска повезаност ПИМ-а са полифармацијом (162-167).

Полифармација означава примену већег броја лекова у односу на здравствену потребу, при чему се ова дефиниција односи и на примену лекова без индикација, терапијску дупликацију и примену лекова без доказане ефикасности за ту индикацију (168).

Особе које узимају четири или више лека вероватније је да ће у блиској будућности да узимају још један лек (169).

Студија рађена у Великој Британији показала је да 40% старих особа конзумира пет или већи број лекова, док 17,2% испитаника конзумира 10 или већи број лекова (170). Недавна студија у Ирској је потврдила да око 5% особа старосне категорије преко 65 година конзумира 15 или више лекова (171). Слична студија спроведена у истој земљи на испитаницима старости преко 70 година показала је преваленцу ПИМ-а код скоро трећине испитаника, а као есенцијални фактор се наводи се полифармација (172). Ово су подаци који говоре да вероватноћа за настанак нежељеног догађаја код старих особа расте са 10% на чак 75% ако узимају један лек у односу на пацијенте којима је прописано истовремено 5 или више лекова (173).

Иако се полифармација најчешће односи на прописане лекове, важно је узети у обзир и број прописаних лекова и биљних додатака. Проблем полифармације посебно ствара проблеме код старијих особа, које су у поређењу са млађим особама, склоније већем броју болести због чега добијају и већи број лекова. Процењује се да 20% корисника домова има пет и више хроничних стања, а 50% пацијената прима пет и више лекова (174).

Употреба биљних или дијететских суплемената код старих особа се повећава са 14% за 1998.години (11) на 63% за 2010. години (175). У једном истраживању рађеном на 3000 амбулантних особа старијих од 75 година, скоро три четвртине користило је барем један лек на рецепт и један додаток исхрани (176). Често лекари не испитују пацијенте о употреби биљних препарата а с друге стране пацијенти немају навику да пријављују ове информације (177).

Биљни препарати могу да буду у интеракцији са прописаном терапијом и да доведу до нежељених реакција, што наглашава значај добијања информације од пацијента о коришћењу неконвенционалне терапије, нпр. интеракција екстракта *Ginka bilboe* узет са варфарином, повећава ризик од крварења (178). Студија о употреби 22 суплемента спроведена на узорку од 369 пацијената старости од 60 до 99 година пронашла је потенцијалне интеракције између додатака и лекова за 10 до 22 испитивана суплемента (179). Употреба већег броја лекова је повезана са повећаним ризиком од нежељеног дејства лека, без обзира на старосну доб (180) и повећаним ризиком од пријема у болницу (181, 182). Полифармација је такође повезана са смањеном физичком и когнитивном способношћу, чак и када је терапија прилагођена самој болести (183). Међутим тешко је елиминисати утицај збуњујућих фактора у тумачењу односа између полифармације и различитим исходима у опсервираним студијама (184). Постоји више разлога због којих је старија особа подложна утицају полифармације:

- старије особе су изложене већем ризику од нежељеног дејства лека због метаболичких промена и смањеног клиренса лека који је повезан са старењем;

- полифармација повећава могућност интеракције лел-лек и прописивање потенцијално неадекватних лекова (185);
- полифармација је била независан фактор ризика за прелом кука код старијих особа у једној студији случаја, мада број лекова може да буде показатељ веће вероватноће излагања специфичним врстама лекова повезаних са падовима, нпр. лекови који делују на централни нервни систем (ЦНС) (186). Полифармација повећава могућност каскадног прописивања терапије (187). Каскадно прописивање терапије се јавља када се нежељено дејство лека погрешно тумачи као нова болест и тада се додатно прописује терапија за лечење ове болести;
- употреба више лекова може да доведе до проблема са адхеренцом код старијих особа, нарочито ако имају оштећење вида или когнитивних функција (181).

Растући број хроничних болести код старих особа доприноси развоју полифармације, пацијенти које посећују више лекара, који узимају најмање један лек за сваку дијагнозу, недовољно познавање историје болести пацијента, нагомилавање старих лекова, употреба више извора лекова са недостатком конзистентности између појединих извора и доступност лекова без рецепта (188).

Студија немачких аутора представља неједнакост између изјава пацијената и лекара о броју и врсти лекова које пацијент узима као значајан предиктор полифармације. Разлог за то је недостатак комуникације између лекара који су укључени у дефинисање плана лечења и прописивања лекова, као и недостатак комуникације и кратко време лекара са пацијентима. Поред тога, значајни предиктори били су пацијентово лоше стање, краткоћа даха, хипертнезија и смањена дневна функционална способност (IADL) (189).

Коморбидитет означава истовремено присуство две или више хроничних болести: кардиоваскуларне, нарочито хипертензија и коронарне исхемијске болести и дијабетес (190). Коморбидитет је повезан са чешћим смртним случајевима, слабијим функционисањем и лошијим квалитетом живота уз честе хоспитализације. У литератури се наводи преваленција пратећих болести од 37 до 90% која се повећава са годинама живота (191).

Коморбидитет је присутан код 81,5% старијих особа изнад 85 година, док је 62% код особа старије доби у расподну 65 - 74 година, и 50% код оних старости мање од 65 година (192). Истраживање спроведено у Хрватској потврдило је учесталост хроничних болести у старосној групи изнад 65 година на 79,8%. Током периода праћења од 10 година у групи хроничних болесника, проценат хроничних болести се са просечно 1.6 на почетку истраживања повећао на 4.7 хроничних болести по пацијенту (193).

Придржавање упутстава, упорност и сарадња пацијената у лечењу хроничних болести, поред успеха лечења, такође доприносе смањењу трошкова здравствене заштите. Адекватан третман пацијената резултираће значајним смањењем броја хоспитализација и хитних пријема. Овај ефекат је посебно изражен код пацијената старије животне доби, који имају 65 или више година. Обсервира се исплативост улагања у побољшање фармакотерапије код старих пацијената са хипертензијом веома високог нивоа, креће се око 13:1 (194). Што се тиче хроничних болести, Алцхајмерова болест и сродне деменције, дијабетес и кардиоваскуларне болести биле су повезане са ризиком за ПИМ (195).

Старост је фактор који у великом броју истраживања показао корелацију са ПИМ-ом. Највећи број болести имају особе изнад 65 година, због чега захтевају терапију која ће превенирати нову или лечити већ постојећу болест. Велики број студија истиче године старости као фактор који је значајно повезан са детекцијом ПИМ-а, односно да старост испитаника изнад 70 година ствара предиспозицију ка ПИМ-у (196-198).

Фактори који су били значајно повезани са присуством ПИМ-а били су старосна доб (76-85 година) 1.2 пута већа шанса, и 86 и старији 1.57 пута већа шанса, затим који имају већи број хроничних болести (мултиморбидност) и примали већи број лекова (полифармација) (199).

Студија пресека спроведена у Словенији са циљем дефинисања предиктора високе учесталости прописивања лекова показала је да су независни предиктори жене, старије особе, коморбидитет, дужина трајања консултација, нижи степен образовања, лекар мушког пола, старији од 44 године и специјалиста породичне медицине (200).

Пол као предикторни фактор за ПИМ је описиван у студијама различитог методолошког дизајна. Женски пол се далеко чешће повезује са ПИМ-ом као независни предиктор (201-204). Истраживања која су детерминисала факторе ризика за ПИМ наводе да је преваленца већа код испитаника који су били женског пола (26%) у односу на испитанике мушког пола (19%) (205).

За разлику од досадашњих истраживања, резултати недавне студије указују да мушкарци, социјално најугроженији појединци су чешће били у ризику од коришћења лекова из групе ПИМ-а. У овој студији, појава већег процента мушкараца који су употребљавали ПИМ, може се делом објаснити чињеницом да је код мушкарца више ПИМ-ова узроковано дуготрајном применом деривата сулфонил уреје, антиаритмика (206). Међутим, неке студије показују контрадикторне резултате претходним студијама, јер нису показале статистички значајну разлику што се тиче ПИМ-а у односу на пол испитаника (207, 208).

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Основни циљ истраживања био је да се испита адекватност прописивања терапије код старих особа са кардиоваскуларним болестима који су лечени у Градском заводу за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду употребом специфичних валидираних критеријума дефинисаних као *Beers*-критеријуми. У складу са наведеним чињеницама, примарни циљеви истраживања су формиисани као:

1. Анализирање учесталости врсте потенцијално неадекватне терапије (*PIMs*, *ПИМ*) према *Beers*-критеријумима код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима;
2. Анализирање потрошње лекова у Градском заводу за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду у посматраном временском интервалу као и анализирање учешћа појединих група лекова у укупној потрошњи лекова;
3. Испитивање повезаности појединих демографских, социо-епидемиолошких, клиничких и лабораторијских параметара са учесталошћу потенцијално неадекватно прописане терапије код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима;
4. Испитивање повезаности појединих карактеристика лекара који врше проскрипцију медикаментозне терапије са учесталошћу потенцијално неадекватно прописане терапије код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима;
5. Сагледати адекватности прописивања терапије код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима као и потрошњу лекова пре и после едукативне интервенције;

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД ИСТРАЖИВАЊА

3.1. Врста студије

Спроведена је хибридна студија која је у првом делу, од почетка 2016. године до краја 2017. године изведена као студија пресека (периодична преваленција), а у другом делу, током 2018. године, као клиничка студија са интервенцијом путем едукације, са поређењем пре и после интервенције.

Интервенцијски карактер студије је обухватао низ мера и активности које су имале за циљ унапређење знања и вештина лекара у области рационалне примене лекова код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима. Интервенцијски део студије трајао је месец дана, а укључивао је поред едукативног предавања од стране екстерног специјалисте Клиничке фармакологије у оквиру континуиране медицинске едукације лекарима који врше прописивање терапије корисницима здравствене заштите Завода за геријатрију и палијативно збрињавање у Београду, обезбеђивање штампаног материјала и слања путем електронске поште.

Проспективни део испитивања је обухватао период од 6 месеци након спроведене интервенције када је извршена поновна процена прописивања лекова у испитиваној популацији.

3.1.1. Етички аспекти студије

Спровођење студије је било одобрено од стране Етичког одбора Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду.

3.2. Популација која се истражује

Истраживање је обухватило особе старости ≥ 65 година са кардиоваскуларним болестима који имају електронске здравствене картоне у Градском заводу за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду, а користили су неки од видова здравствене заштите у наведеној установи у периоду од 01. јануара 2016. године до 31. децембра 2017. године.

Интервенцијски део истраживања је вршен са лекарима Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду који спроводе здравствену делатност са старим особама а самим тим и врше прописивање медикаментозне терапије испитаника чија адекватност прописивање терапије је анализирана.

3.3. Узорковање

3.3.1. Узорковање испитаника за истраживање

Истраживање је бити спроведено на популацији која је обухватала кориснике Градског завода за геријатрију и палијативно збрињавање у Београду у периоду од 01. јануара 2016. године до 31. децембра 2017. године а који су задовољавали укључујуће критеријуме.

Укључујући критеријуми су били:

- старост 65 и више година,
- присуство поремећаја кардиоваскуларног система и
- присуство медикаментозне терапије (свакодневна употреба минимум два лека прописана од стране лекара Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду),
- доступна потпуна медицинска документација.

Искључујући критеријуми су били:

- старост испод 65 година,
- присуство малигних обољења,
- непотпуна медицинска документација,
- присуство смртог исхода у периоду који је од значаја за ретроспективан део истраживања,
- промена здравствене установе у току трајања истраживања.

Број пацијената који су користили здравствене услуге у наведеној установи за посматрани период је био 3131 пацијент од којих је 1500 пацијената испуњавало критеријуме за укључивање у студијски узорак на основу претходно дефинисаних укључујућих и искључујућих критеријума при чему је формиран такозвани zgodни узорак.

3.3.2. Узорковање лекара који су вршили прописивање медикаментозне терапије

Формирање узорка лекара за потребе истраживања је вршено формирањем zgodног узорка који су сачињавали сви лекари запослени у наведеној институцији а који су желели да учествују у истраживању.

Интервенцијски део студије је обухватио лекаре запослене у наведеној институцији који су вршили прописивање медикаментозне терапије а који су похађали едукативни семинар о терапијским изазовима за лекаре у геријатријској медицини. Одабир лекара који ће похађати едукативну интервенију извршен случајним избором на основу списка запослених који су добровољно прихватили учешће у истраживању, помоћу софтверског програма Excel и његове функције „randbetween“ чиме су формиране две групе лекара при чему је једна, експериментална група била предмет едукативне интервенција док друга формирана група лекара, контролна група, није била изложена едукативној интервенцији.

Подаци о употреби лекова и подаци о пацијентима су добијени коришћењем Heliant електронске базе података Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду.

Интервенцијски део истраживања обухватио је лекаре који су потписали информисани пристанак за добровољно учешће у студији у којем су детаљно упознати са протоколом истраживања. Током интервенцијског дела истраживања лекари су попуњавали неструктурисани упитник на основу кога су добијене варијабле везане за лекаре чији утицај на рационално прописивање лекова код старијих особа са кардиоваскуларним болестима смо анализирали.

Процена преваленце потенцијално неадекватне терапије (ПИМ) је вршена тако што је укупан број пацијената код којих је забележен бар један неадекватно прописан лек подељен са укупним бројем пацијаната који су укључени у студију.

Сем прописиваних лекова у анализи прописивања лекова старијим особама према *American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults* су се бележели и контраиндиковане болести/стања за потенцијалне лек-болест интеракције. *Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults* је скуп експлицитних критеријума према којима се врши идентификација лекова који се сматрају потенцијално неадекватним за старије болеснике, а при томе описујући повезане ризике. Потенцијално неадекватне лекове пратили смо кроз пет дефинисаних група. У првој групи се налазе лекови независно од дијагнозе, у другој групи су лекови зависни од интеракције лек-болест или лек-синдром у трећој групи су лекови које треба узимати са опрезом, у четвртој групи су лекови који су зависни од интеракције лек-лек а у последњој групи су лекови код којих је потребно да се регулише доза у зависности од бубрежне функције испитаника.

Укупна прописана количина лекова је прерачуната по АТЦ (*Anatomical Therapeutic Chemical*)/ DDD (*Defined Daily Dosis*) препорученој методологији од стране СЗО и број DDD/100 болничких дана, а такође је израчуната потрошња за поједине групе лекова. Анализу потрошње лекова по АТЦ/DDD методологији вршило је лице компетентно за извођење наведене методологије, клинички фармаколог Градског завода за геријатрију и палијативно збрињавање у Београду.

3.4. Варијабле које се мере у истраживању

Зависна варијабла у нашем истраживању било је присуство потенцијално неадекватне терапије (ПИМ) у испитиваној популацији а на основу експлицитних *American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults* критеријума.

Назависне варијабле у нашем истраживању биле су:

- 1) Демографске и социјално-економске карактеристике испитаника (пол, старост, образовање, занимање, социо-економски статус, употреба дувана, алергије на лекове и храну),
- 2) Клинички налаз (присуство болести и стања, повишена температура, стање респираторног и кардиоваскуларног система, као и коморбидитета, конгинитвни, емоционални статус)
- 3) Лабораторијски параметри (Se, KKS, CRP, гликемија, уреа, фибриноген, концентрација креатинина, јачина гломерулске филтрације израчуната помоћу *Cockcroft-Gault*-ове формуле),
- 4) Употреба лекова (присуство полифармације (≥ 5 лекова), подаци о прописаним лековима (врста, доза и количина прописаног лека у посматраном временском периоду).
- 5) Карактеристике лекара који су вршили прописивање медикаментозне терапије старијим особама од 65 година са кардиоваскуларним болестима (пол, старост, године стажа, врсте специјализације/субспецијализације (доктор медицине или

специјалиста опште медицине и др.), консултовање различитих извора информација о лековима (оригинална истраживања, фармакотерапијски водичи, терапијски протоколи, сажетак карактеристика лека), консултовање других колега током прописивања лекова старијим особама са кардиоваскуларним болестима, учествовање у програмима континуиране медицинске едукације током претходне две године).

3.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је одређена актуелним бројем корисника услуга Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду а минимална бројност у узорку је одређивана G*Power програмом 3.0.10 за непараметарске тестове и за вероватноћу грешке првог типа α од 0,05 и снагу студије од 0,95 износи 284 (209). Већи број испитаника, 1500, је предвиђен због великог јавног здравственог значаја овог истраживања.

3.6. Статистичка обрада података

Добијени подаци у спроведеном истраживању су статистички обрађивани методама дескриптивне статистике. Измерене вредности континуалних варијабли су приказиване као средња вредност \pm стандардна девијација (СД) док су категоријске варијабле представљене процентуалном и апсолутном заступљеношћу. Статистичка значајност вредности континуалних варијабли испитивана је *Student*-овим *t*-тестом, у случају нормалне расподеле варијабли, или алтернативним непараметријским *Mann Whitney*-евим тестом, у случају непостојања нормалне расподеле варијабли, која је одређивана употребом *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста. Код већег броја група примењивали смо параметарску или непараметарску ANOVU (анализу варијанси) и *Boniferoni* процедуру за међугрупне разлике када је F вредност статистички значајна.

Испитивање статистички значајне разлике категоријских варијабли вршена је *Ni*-квадрат (χ^2) тестом или *Fisher*-овим тестом код варијабли које нису показале нормалну расподелу. Такође користимо и методе једноструке корелације и регресије, како параметарског (*Pearson*) тако и непараметарског типа (*Spearman*).

Утицај испитиваних варијабли на посматрани исход је анализиран употребом бинарне логистичке регресије, а ризик је представљен помоћу вредности *OR* (*odds ratio*) са 95% интервалом поверења (*CI*). Као статистици значајна је категорисана вредности резултата нулте хипотезе које су биле мање од 5% ($p < 0.05$).

За вршење статистичких прорачуна коришћен је комерцијални, стандардни програмски пакет SPSS, верзије 22.0. (*Statistical Package for Social Sciences software* (SPSS Inc, version 22.0, Chicago, IL)). Добијени резултати истраживања су приказивани табеларно и графички у зависности од врсте обележја.

4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

4.1. Демографске и социјално-економске карактеристике испитаника

У нашем раду анализирано је укупно 1500 испитаника од чега је њих 445 (29,7%) било у групи са адекватно прописаним лековима (у даљем тексту не-ПИМ), односно 1055 (70,3%) у групи са неадекватно прописаним лековима (у даљем тексту ПИМ), а ова разлика била је статистички високо значајна ($\chi^2=18,167$; $p<0,01$) у току 2016.-2017. године. Преваленца ПИМ-а у нашем истраживању износила је 70,3% током 2016.-2017. године а 71,3% током 2018. године.

У току 2018. године дошло је до благе промене у броју испитаника у не-ПИМ/ПИМ групама па је тако у не-ПИМ групи било 430 (28,7%) особа а у ПИМ 1070 (71,3%) при чему је и ова разлика била статистички високо значајна ($\chi^2=19,044$; $p<0,01$). Од 1070 пацијената са ПИМ у експерименталној групи је било 517 пацијената у контролној групи 552 пацијента. У нашем раду анализирано је 1158 особа женског пола (77,2%) и 342 особа мушког пола (22,8%), а ова разлика била је статистички високо значајна ($\chi^2=22,438$; $p<0,01$).

4.1.1. Пол и узраст испитаника

Пол испитаника

Уколико се посматра пол испитаника у односу на групу не-ПИМ/ПИМ добија се разлика која је статистички високо значајна ($\chi^2=15,840$; $p<0,01$), а последица је већег броја жена у ПИМ групи у односу на не-ПИМ (80,0 према 70,6%). Особе које су у току 2018. године прешле из не-ПИМ у ПИМ групу, од њих 15 су биле 9 женског а 6 мушког пола.

Табела 1. Пол испитаника у односу на групу не-ПИМ/ПИМ

			група		укупно
			не-ПИМ	ПИМ	
Пол	женски	N	314	844	1158
		%	70,6%	80,0%	77,2%
	мушки	N	131	211	342
		%	29,4%	20,0%	22,8%
укупно		N	445	1055	1500
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Узраст испитаника

Уколико се посматра просечна старост испитаника који су бирани из стратума испитаника старијих од 65 година у току 2016.-2017. године, добија се просечна старост код особа женског пола од 82,7 година (СД 7,1; МЕД 83 године), док је код особа мушког пола просечна старост била 81,8 година (СД 7,3; МЕД 82 године), а добијена разлика није била статистички значајна ($t = 2,191$; $p > 0,05$).

У циљу прецизније анализе утицаја старости наших испитаника на не-ПИМ/ПИМ групу, поделили смо их у три категорије према годинама старости и то група рана старост од 65,0 до 74,9 године старости, просечна старост (75,0 до 84,9) и позна старост (преко 85,0 година). У првој групи било је 265 испитаника (17,7%) у

другој 701 (46,7%) и у трећој 534 особе (35,6%). У табели 2. приказани су резултати анализе добијени укрштањем старосних група и не-ПИМ/ПИМ групе.

Табела 2. Учесталост старосних група испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ

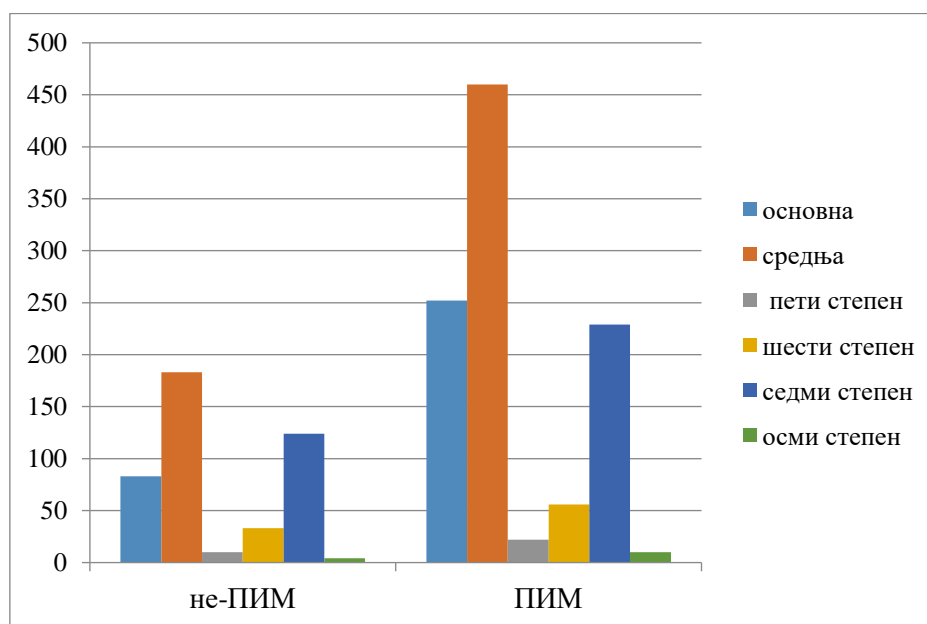
		испитаници			
		не-ПИМ	ПИМ	укупно	
Старост	рана старост	n	71	194	265
	(65-74.година)	%	15,9%	18,4%	17,7%
	просечна старост	n	206	495	701
	(75-84.година)	%	46,3%	46,9%	46,7%
	позна старост	n	168	366	534
	(> 85. година)	%	37,8%	34,7%	35,6%
укупно		n	445	1055	1500
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Укрштање старосне и не-ПИМ/ПИМ групе код наших испитаника показало је да не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=1,899$; $p>0,05$). Забележена је равномерна дистрибуција свих старосних категорија у обе групе.

4.1.2. образовање

У односу на образовање испитаника и групу такође није регистрована статистички значајна разлика ($\chi^2= 4,119$; $p > 0,05$) јер су све категорије образовања наших испитаника релативно равномерно распоређене у обе анализиране групе (графикон 1).

Графикон 1. Дистрибуција испитаника групе не-ПИМ/ПИМ у односу на образовање



4.1.3. Социоекономски статус

Поређењем учесталости посматране групе и извора прихода наших испитаника добија се разлика која није била статистички значајна ($\chi^2=4,319$; $p>0,05$) а резултат указује на релативно равномерну расподелу свих категорија извора прихода испитаника у обе анализиране групе.

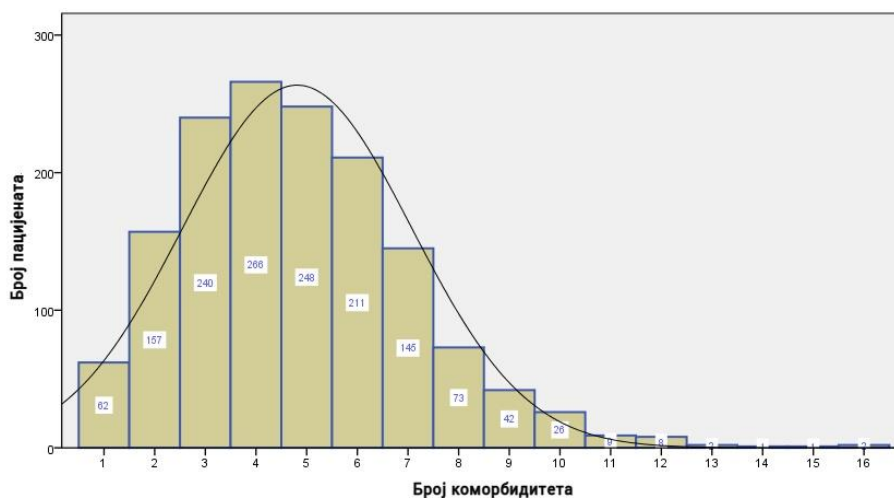
Табела 3. Учесталост испитаника групе не-ПИМ/ПИМ у односу на изворе прихода

		извори прихода			
			сопствени приходи	издржавано лице	Укупно
испитаници са	не-ПИМ	n	399	38	437
		%	91,3%	8,7%	100,0%
прописаним лековима	ПИМ	n	902	128	1030
		%	87,6%	12,4%	100,0%
Укупно		n	1301	166	1467
		%	88,7%	11,3%	100,0%

4.1.4. Кардиоваскуларна обољења у популацији испитаника

Испитаници су поред постојеће основне дијагнозе због које су били примљени имали и пратеће коморбидитете. У просеку на испитиваном узорку добили смо 4,8 коморбидитета. Укупан број коморбидитета на испитиваном узорку износио је 7199. На графикону 2. приказана је дистрибуција испитаника према броју коморбидитета. Највише испитаника ($n=266$) имало је 4 дијагнозе уз основну дијагнозу.

Графикон број 2. Дистрибуција испитаника према броју дијагноза



У табели 4. приказана је дистрибуција дијагноза испитаника према МКБ-10 Светске здравствене организације. С обзиром на главни критеријум који су испитаници

морали да задовоље, највише коморбидитета припадало је групи I00-I99 која обухвата болести срца и крвних судова (n=2658; 36,9 %). Затим, следи група F00-F99 која обухвата душевне поремећаје и поремећаје понашања (n=1735;24,1%), група N00-N99 која обухвата болести уринарног система (n=702; 9,8%), и група E00-E90 која обухвата болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма (n=506; 7,02%), J00-J99 болести респираторног система (n=484; 6,7%).

Табела 4. Дистрибуција дијагноза испитаника према МКБ-10 класификацији

Група МКБ-10		Број дијагноза (n= 7199)
A00-B99	Заразне и паразитарне болести	16 (0,22%)
C00-D48	Тумори (Малигне неоплазме)	42 (0,6%)
D50-D89	Болести крви и крвотворних органа као и поремећаји имунитета	219 (3,04%)
E00-E90	Болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма	506(7,02%)
F00-F99	Душевни поремећаји и поремећаји понашања	1735 (24,1%)
G00-G99	Болести нервног система	375 (5,2%)
H00-H59	Болести ока и аднекса	99 (1,4%)
H60-H95	Болести уха и мастоид.	8(0,1%)
I00-I99	Болести срца и крвних судова	2658(36,9%)
J00-J99	Болести система за дисање	484(6,7%)
K00-K93	Болести система за варење	50(0,7%)
L00-L99	Болести коже и поткожног ткива	72(1,0%)
M00-M99	Болести мишићног-коштаног система и везивног ткива	154 (2,1%)
N00-N99	Болести уринарног система	702 (9,8%)
R00-R99	Симптоми, знаци и патолошки клинички и лабораторијски налази, неklasификовани на другом месту	55(0,8%)
S00-T98	Повреде, тровања и остале последице спољашњих узрока	13(0,2%)
Z00-Z99	Фактори који утичу на стање здравља и контакт са здравственом службом	11 (0,2%)

Према МКБ-10, O00-O00 (трудноћа и порођај), P00-P96 (Одређена стања порођајног периода) Q00-Q99 (Урођене малформације, деформације и хромозомске абнормалности) и V01-Y98 (Спољашњи узроци морбидитета и смртности) нису биле заступљене међу дијагнозама испитаника.

У табели 5. приказана је дистрибуција у оквиру групе I00-I99 која обухвата болести срца и крвних судова. Најчешће дијагнозе биле су из подгрупе I10-I15 која обухвата хипертензивне болести (n=1298; 18%) и погрупа I20-I25 која обухвата исхемијске болести срца (n=542; 7,5%) и I30-I52 која обухвата остале облике болести срца (n=705; 9,8%) и подгрупа I60-I69 која обухвата цереброваскуларне болести (n=94;

1,3%), I80-I89 подгрупа болести вена, лимфних судова и лимфних чворова (n=12; 0,17%).

Табела 5. Дистрибуција дијагноза испитаника у оквиру групе I00-I99 према МКБ-10

МКБ-10		Број дијагноза (n=2658)
I10	Артеријска хипертензија	1298 (48,83%)
I20	Ангина пецторис	501 (18,84 %)
I21	Акутни инфаркт миокарда	16 (0,60%)
I25	Хронична исхемијска болест срца	25 (0,94 %)
I36	Нереуматска болест тролисног залиска	4 (0,15%)
I42	Обољења срчаног мишића	150 (5,64%)
I429	Кардиомиопатија	108 (4,06%)
I48	Треперење преткомора и лепршање комора	164 (6,17%)
I49	Други поремећаји ритма срца	169 (6,35%)
I50	Срчана инсуфицијенција	120 (4,51%)
I63	Инфаркт мозга	33 (1,24%)
I69	Последице болести крвних судова мозга	61 (2,29%)
I80	Флебитис и тромбофлебитис	12 (0,45%)

4.1.5. Дистрибуција различитих фактора ризика за кардиоваскуларна обољења у испитиваној популацији

Од 1500 испитаника у нашем узорку њих 785 је имало хипертензију (52,3%), а 318 дијабетес (21,2%). Хиперлипидемију је имало 176 испитаника (11,7%) а било је укупно 232 пушача (15,5%). Наследно оптерећење односно кардиоваскуларна обољења у ближој породици пријавило је 86 особа (5,7%) а присутан акутни стрес је констатован код 41 испитаника (2,7%). У табели б. приказане су учесталости одређених ризикофактора за кардиоваскуларни коморбидитет код наших испитаника на почетку посматраног периода 2016.-2017. године.

Табела 6. Учесталости одређених фактора ризика за кардиоваскуларни коморбидитет у испитиваној популацији

			Фактори ризика	
			не	да
Фактор ризика	хипертензија	n	715	785
		%	47,7%	52,3%
	хиперлипидемија	n	1324	176
		%	88,3%	11,7%
	стрес	n	1459	41
		%	97,3%	2,7%
	дијабетес	n	934	566
		%	46,2%	53,8%
	КВО у породици	n	1414	86
		%	94,3%	5,7%

Хипертензија

Ако се упореди група и постојање налаза хипертензије, добија се разлика која је у току 2016.-2017. године била статистички значајна ($\chi^2 = 3,418$; $p < 0,05$), а последица је тога што су испитаници у ПИМ групи нешто чешће имали хипертензију на почетку терапије у односу на особе у не-ПИМ групи (54 према 49%). У табели 7. приказани су испитаници у односу на налаз хипертензије на почетку неге и терапије и групу не-ПИМ/ПИМ.

Табела 7. Учесталост хипертензије у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		хипертензија			
		не	да	укупно	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n %	228 51,2%	217 48,8%	445 100,0%
	ПИМ	n %	487 46,2%	566 53,8%	1053 100,0%
укупно		n	715	783	1498
		%	47,7%	52,3%	100,0%

Дијабетес

Ако се упореди група и постојање налаза дијабетеса, добија се разлика која није у току 2016.-2017. године била статистички значајна ($\chi^2 = 0,769$; $p > 0,05$), а последица је тога што су испитаници у обе анализиране групе имали приближно исти удео налаза дијабетеса (око 20%). У табели број 8. приказани су испитаници у односу на налаз дијабетеса на почетку неге и терапије и групу не-ПИМ/ПИМ.

Табела бр 8. Учесталост дијабетеса у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		дијабетес			
		не	да	укупно	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n %	357 80,2%	88 19,8%	445 100,0%
	ПИМ	n %	825 78,2%	230 21,8%	1055 100,0%
укупно		n	1182	318	1500
		%	78,8%	21,2%	100,0%

Хиперлипидемија

Ако се упореди група и постојање налаза хиперлипидемије, добија се разлика која није у току 2016.-2017. године била статистички значајна ($\chi^2=0,548$; $p > 0,05$), а последица је тога што су испитаници у обе анализиране групе имали приближно исти удео налаза хиперлипидемије (око 12%). У табели 9. приказани су испитаници у односу на налаз хиперлипидемије на почетку неге и терапије и групу не-ПИМ/ПИМ.

Табела 9. Учесталост хиперлипидемије у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

			Хиперлипидемија		укупно
			не	да	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	397	48	445
		%	89,2%	10,8%	100,0%
	ПИМ	n	927	128	1055
		%	87,9%	12,1%	100,0%
укупно		n	1324	176	1500
		%	88,3%	11,7%	100,0%

Пушење

Ако се упореди група и постојање навике пушења, добија се разлика која је у току 2016.-2017. године била статистички високо значајна ($\chi^2=6,121$; $p<0,01$), а последица је тога што су испитаници у ПИМ групи нешто чешће имали присутну навику пушења на почетку терапије у односу на особе у не-ПИМ групи (17 према 12%). У табели број 10. приказани су испитаници у односу на навику пушења на почетку неге и терапије и групу не-ПИМ/ПИМ.

Табела број 10. Учесталост пушења у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

			пушење		укупно
			не	да	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	392	53	445
		%	88,1%	11,9%	100,0%
	ПИМ	n	876	179	1055
		%	83,0%	17,0%	100,0%
укупно		n	1268	232	1500
		%	84,5%	15,5%	100,0%

Наслеђе

Ако се упореди група и постојање породичног наслеђа, добија се разлика која је у току 2016.-2017. године била статистички значајна ($\chi^2=4,285$; $p<0,05$), а последица је тога што су испитаници у ПИМ групи нешто чешће имали породично наслеђе кардиоваскуларних болести на почетку терапије у односу на особе у не-ПИМ групи (6,5 према 3,8%). У табели 11. приказани су испитаници у односу на постојање кардиоваскуларногхередитета на почетку неге и терапије и групу не-ПИМ/ПИМ.

Табела 11. Учесталост породичног наслеђа у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

			Наслеђе		укупно
			не	да	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	428	17	445
		%	96,2%	3,8%	100,0%
	ПИМ	n	986	69	1055
		%	93,5%	6,5%	100,0%
укупно		n	1414	86	1500
		%	94,3%	5,7%	100,0%

Стрес

Ако се упореди група и постојање стреса, добија се разлика која је у току 2016.-2017. године била статистички значајна ($\chi^2=3,983$; $p<0,05$), а последица је тога што су испитаници у ПИМ групи нешто чешће имали присутан стрес у односу на особе у не-ПИМ групи (3,2 према 1,6%). У табели 12. приказани су испитаници у односу на постојање стреса и групу не-ПИМ/ПИМ.

Табела 12. Учесталост стреса у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		стрес			
		не	да	укупно	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	438	7	445
		%	98,4%	1,6%	100,0%
	ПИМ	n	1020	35	1055
		%	96,8%	3,2%	100,0%
укупно		n	1458	42	1500
		%	97,3%	2,7%	100,0%

Алергије

Ако се упореди група и постојање алергија код наших испитаника, добија се разлика која није у току 2016.-2017. године била статистички значајна ($\chi^2=0,321$; $p>0,05$), а последица је тога што су испитаници у обе анализиране групе имали приближно исти удео алергије (око 30%). У табели 13. приказани су испитаници у односу на постојање алергије на почетку неге и терапије, и групу не-ПИМ/ПИМ.

Табела 13. Учесталост алергија у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		алергије			
		не	да	укупно	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	315	130	445
		%	70,8%	29,2%	100,0%
	ПИМ	N	762	293	1055
		%	72,2%	27,8%	100,0%
укупно		N	1077	423	1500
		%	71,8%	28,2%	100,0%

4.2. Клинички налаз испитиване популације

4.2.1. Стање кардиоваскуларног система код испитаника не-ПИМ/ПИМ групе

Срчана активност

Ако се упореди група и карактер срчане акције код наших испитаника добија се разлика која је у току 2016.-2017. године била статистички значајна ($\chi^2=3,620$; $p<0,05$). У табели 14. приказани су испитаници у односу на карактер срчане акције и групу не-ПИМ/ПИМ.

Табела 14. Учесталост карактера срчане акције испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		срчана акција			
		ритмична	аритмична	укупно	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n %	378 84,9%	67 15,1%	445 100,0%
	ПИМ	n %	853 80,9%	202 19,1%	1055 100,0%
укупно		n %	1231 82,1%	269 17,9%	1500 100,0%

Поређење неких нумеричких особина код наших испитаника у односу на посматрану групу показано је да не постоје статистички значајне разлике ($p > 0,05$), а сем срчаних параметара интересантно је да се субјективна процена бола разликовала у односу на групу и то је субјективно процењена јачина бола била значајно већа у ПИМ групи ($t = 2,848$; $p < 0,05$). Поређење неких нумеричких особина у нашем узорку у односу на не-ПИМ/ПИМ групу испитаника приказани су у табели број 15.

Табела 15. Просечне вредности одређених кардиоваскуларних клиничких параметара испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

Особине	испитаници са		просек	СД
	прописаним лековима	n		
срчана фреквенција	не-ПИМ	445	73,72	9,29
	ПИМ	1055	74,26	9,77
сistolни притисак	не-ПИМ	445	129,64	18,28
	ПИМ	1055	131,62	19,94
дијастолни притисак	не-ПИМ	445	74,70	9,94
	ПИМ	1055	76,67	24,65
процењена јачина бола од 1 до 10	не-ПИМ	135	2,73	1,77
	ПИМ	311	3,26	1,99

4.2.2. Субјективна процена јачине бола

Појава хроничних болова регистрована је код 446 испитаника у нашем узорку (29,7%) а затим је урађена субјективна процена јачине болова скалом од 0 до 10 при чему је већи број представљао јачи бол, односно оцена 10 би представљала најјачи бол. Добијени резултати приказани су у табели 16.

Табела 16. Учесталост јачине бола испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		број испитаника	%
јачина бола	0	22	1,5
	1	56	3,7
	2	115	7,7
	3	111	7,4
	4	47	3,1
	5	56	3,7
	6	9	0,6
	7	9	0,6
	8	14	0,9
	9	3	0,2
	10	4	0,3
	укупно	446	29,7
укупно		1500	100,0

4.2.3. Стање респираторног система код испитаника не-ПИМ/ПИМ групе

Ако се упореди група и постојање пноичности код наших испитаника, добија се разлика која није у току 2016.-2017. године била статистички значајна ($\chi^2=0,065$; $p>0,05$). Трајање експиријума је било нормално код 1431 испитаника (95,4%) док је код њих 69 (4,6%) регистрован продужен експиријум. У табели 17. приказани су испитаници у односу на пноичност и групу не-ПИМ/ПИМ.

Табела бр 17. Учесталост пноичности испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		болесник			
			апноичан	пноичан	укупно
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	441	4	445
		%	99,1%	0,9%	100,0%
	ПИМ	n	1044	11	1055
		%	99,0%	1,0%	100,0%
укупно		n	1485	15	1500
		%	99,0%	1,0%	100,0%

Фебрилност

Ако се упореди група и постојање фебрилности код наших испитаника добија се разлика која није у току 2016.-2017. године била статистички значајна ($\chi^2=1,455$; $p>0,05$). У табели 18. приказани су испитаници у односу на фебрилност и групу не-ПИМ/ПИМ.

Табела 18. Учесталост фебрилности испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

				фебрилност		укупно
				да	не	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	16	429	445	
		%	3,6%	96,4%	100,0%	
	ПИМ	n	53	1002	1055	
		%	5,0%	95,0%	100,0%	
укупно		n	69	1431	1500	
		%	4,6%	95,4%	100,0%	

Дисајни шум

Дисајни шум је код наших испитаника био у већини случајева нормалан (1283 односно 85,5%). нешто ређе ослабљен (187 односно 12,5%) а у ретким случајевима пооштрен (26 односно 1,7%) и врло ретко нечујан (4 односно 0,3%). Ако се упореде група испитаника и карактер дисајног шума добија се разлика која није била статистички значајна ($\chi^2=3,754$; $p>0,05$). У табели 19. приказане су учесталости наших испитаника у односу на карактер пропратних дисајних шумова и не-ПИМ/ПИМ групу.

Табела 19. Дистрибуција дисајних шумова испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

				дисајни шум			
				нормалан	ослабљен	нечујан	пооштрен
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	381	60	0	4	
		%	85,6%	13,5%	0,0%	0,9%	
	ПИМ	n	902	127	4	22	
		%	85,5%	12,0%	0,4%	2,1%	
Укупно		n	1283	187	4	26	
		%	85,5%	12,5%	0,3%	1,7%	

Трајање експиријума

Ако се упореде група испитаника и трајање експиријума добија се разлика која није статистички значајна ($\chi^2=0,907$; $p>0,05$). У табели 20. приказане су учесталости наших испитаника у односу на трајање експиријума и не-ПИМ/ПИМ групу.

Табела 20. Учесталост трајања експиријума испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

				трајање експиријума		укупно
				нормално	продужено	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	421	24	445	
		%	94,6%	5,4%	100,0%	
	ПИМ	n	1010	45	1055	
		%	95,7%	4,3%	100,0%	
укупно		n	1431	69	1500	
		%	95,4%	4,6%	100,0%	

Пропратни дисајни шумови

Ако се упореде група испитаника и категорије пропратних дисајних шумова добија се разлика која није била статистички значајна ($\chi^2=1,871$; $p>0,05$). У табели број 21. приказане су учесталости наших испитаника у односу на категорије пропратних дисајних шумова и не-ПИМ/ПИМ групу.

Табела 21. Учесталост пропратних дисајних шумова испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		пропратни шумови					плеурално трење
		високотонски звиждуци	нискотонски звиждуци	инспиријумски пукоти	експиријумски пукоти		
испитаници са	не- ПИМ	n	402	5	12	22	4
	ПИМ	%	90,3%	1,1%	2,7%	4,9%	0,9%
прописаним лековима		n	968	16	21	42	8
		%	91,8%	1,5%	2,0%	4,0%	0,8%
укупно		n	1370	21	33	64	12
		%	91,4%	1,4%	2,2%	4,3%	0,8%

4.2.4. Стање уринарног система код испитаника не-ПИМ/ПИМ групе

Ако се упореди група и постојање континентности код наших испитаника, добија се разлика која није у току 2016.-2017. године била статистички значајна ($\chi^2=0,817$; $p>0,05$), а последица је тога што су испитаници у обе анализиране групе имали приближно исти удео континентних испитаника (око 55%) на почетку терапије. У табели 22. приказани су испитаници у односу на континентност и групу не-ПИМ/ПИМ.

Табела 22. Учесталост континентности испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		болесник			укупно
		не-ПИМ	континентан	инконтинентан	
испитаници са	не-ПИМ	n	192	253	445
		%	43,1%	56,9%	100,0%
прописаним лековима	ПИМ	n	482	573	1055
		%	45,7%	54,3%	100,0%
Укупно		n	674	826	1500
		%	44,9%	55,1%	100,0%

Палпаторни налаз абдомена

Ако се упореде група испитаника и категорије палпаторног налаза на абдомену добија се разлика која није била статистички значајна ($\chi^2=0,001$; $p>0,05$). У табели број 23. приказане су учесталости наших испитаника у односу на категорије палпаторног налаза абдомена и не-ПИМ/ПИМ групу.

Табела број 23. Учесталост папалпаторног налаза абдомена испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		Палпаторно			
		тврд	мекан	укупно	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	10	435	445
		%	2,2%	97,8%	100,0%
	ПИМ	n	24	1031	1055
		%	2,3%	97,7%	100,0%
Укупно		n	34	1466	1500
		%	2,3%	97,7%	100,0%

Палпаторни налаз јетре

Ако се упореде група испитаника и категорије палпаторног налаза на јетри добија се разлика која није била статистички значајна ($\chi^2=0,424$; $p>0,05$). У табели број 24. приказане су учесталости наших испитаника у односу на категорије палпаторног налаза јетре и не-ПИМ/ПИМ групу.

Табела 24. Учесталост палпаторног налаза јетре испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		палпаторно јетра			
		неосетљива	осетљива	укупно	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	424	21	445
		%	95,3%	4,7%	100,0%
	ПИМ	n	1013	42	1055
		%	96,0%	4,0%	100,0%
укупно		n	1437	63	1500
		%	95,8%	4,2%	100,0%

4.3. Свеобухватна геријатријска процена

4.3.1. Когнитивни, емоционални и нутритивни статус

Поређењем учесталости посматране групе и когнитивног статуса наших испитаника добија се разлика која је била статистички високо значајна ($\chi^2=17,722$; $p<0,01$), а далеко већи број налаза деменције забележен је у ПИМ групи (27,8 према 19,2%), док је делиријум био више заступљен у не-ПИМ групи (5,3 према 2,4%). У не-ПИМ групи било је и више испитаника са очуваним когнитивним статусом (75,5 према 69,8%). У табели 25. представљени су резултати укрштања посматране групе не-ПИМ/ПИМ и когнитивног статуса наших испитаника.

Табела 25. Учесталост испитаника у не-ПИМ и ПИМ групи у односу на когнитивни статус

		когнитивни статус				
		бо	деменција	делиријум	укупно	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	330	84	23	437
		%	75,5%	19,2%	5,3%	100,0%
	ПИМ	n	717	285	25	1027
		%	69,8%	27,8%	2,4%	100,0%
укупно		n	1047	369	48	1464
		%	71,5%	25,2%	3,3%	100,0%

Поређењем учесталости посматране групе и емоционалног статуса наших испитаника добија се разлика која је била статистички високо значајна ($\chi^2=15,957$; $p < 0,01$), а резултат је последица далеко већег броја налаза депресије у ПИМ групи док су замор и анксиозност једнако заступљени у обе групе. У не-ПИМ групи било је и више испитаника без поремећаја емоционалног статуса (39,0 према 32,7%). У табели 26. представљени су резултати укрштања посматране групе и емоционалног статуса наших испитаника.

Табела 26. Учесталост испитаника групе не-ПИМ/ПИМ у односу на емоционални статус

		емоционални статус					
		бо	депресија	анксиозност	замор	друго	
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	167	60	66	42	93
		%	39,0%	14,0%	15,4%	9,8%	21,7%
	ПИМ	n	328	227	155	105	189
		%	32,7%	22,6%	15,4%	10,5%	18,8%
укупно		n	495	287	221	147	282
		%	34,6%	20,0%	15,4%	10,3%	19,7%

Поређењем учесталости посматране групе и карактера ухрањености испитаника добија се разлика која је била статистички високо значајна ($\chi^2=13,790$; $p < 0,01$), а овакав резултат је последица већег броја гојазних у не-ПИМ групи док је у ПИМ групи испитаника било више потхрањених (13,3 према 8,3%). У табели 27. представљени су резултати укрштања посматране групе и степена ухрањености код наших испитаника.

Табела 27. Дистрибуција испитаника у не-ПИМ и ПИМ групи у односу на ухрањеност

		ухрањеност			Укупно	
		нормална	потхрањеност	гојазност		
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	377	37	31	445
		%	84,7%	8,3%	7,0%	100,0%
	ПИМ	n	876	140	39	1055
		%	83,0%	13,3%	3,7%	100,0%
укупно		n	1253	177	70	1500
		%	83,5%	11,8%	4,7%	100,0%

4.3.2. Мотивација за лечење

Поређењем учесталости посматране групе и статуса мотивације за лечење добија се разлика која је била статистички високо значајна ($\chi^2=13,525$; $p<0,01$), а резултат указује на далеко већи број налаза високе и уобичајене мотивације у не-ПИМ групи док је ниска мотивација више заступљена у ПИМ групи (39,5 према 29,9%). У табели 28 представљени су резултати укрштања посматране групе и статуса мотивације наших испитаника.

Табела 28. Дистрибуција испитаника не-ПИМ и ПИМ групи у односу на мотивацију

		мотивација				
			висока	уобичајена	ниска	укупно
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	29	271	128	428
		%	6,8%	63,3%	29,9%	100,0%
	ПИМ	n	44	563	396	1003
		%	4,4%	56,1%	39,5%	100,0%
укупно		n	73	834	524	1431
		%	5,1%	58,3%	36,6%	100,0%

4.4.3. Субјективна процена здравља

Поређењем учесталости посматране групе и субјективне процене здравља наших испитаника добија се разлика која је била статистички високо значајна ($\chi^2=16,297$; $p<0,01$), а овакав резултат је последица већег броја налаза субјективно лошег здравља у ПИМ групи, док је добро здравствено стање више присутно у не-ПИМ групи (35,5 према 28,3%). У табели 29. представљени су резултати укрштања посматране групе и субјективне процене здравља наших испитаника.

Табела 29. Дистрибуција испитаника у не-ПИМ и ПИМ групи у односу на субјективну процену здравља

		субјективна процена здравља						
			одлично	врло добро	добро	слабо	лоше	не зна
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	1	8	152	214	27	26
		%	0,2%	1,9%	35,5%	50,0%	6,3%	6,1%
	ПИМ	n	1	24	284	490	101	102
		%	0,1%	2,4%	28,3%	48,9%	10,1%	10,2%
Укупно		n	2	32	436	704	128	128
		%	0,1%	2,2%	30,5%	49,2%	9,0%	9,0%

4.5. Функционална способност испитаника

У табели 30. приказани су испитаници по категоријама функционалне способности у односу не-ПИМ/ПИМ групе.

Табела 30. Дистрибуција испитаника не-ПИМ и ПИМ групи у односу на функционалну способност

			функционалне способности			
			добра	ограничена	лоша	укупно
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	54	245	144	443
		%	12,2%	55,3%	32,5%	100,0%
	ПИМ	n	131	589	332	1052
		%	12,5%	56,0%	31,6%	100,0%
укупно		n	185	834	476	1495
		%	12,4%	55,8%	31,8%	100,0%

Ако се упореди група и категорије функционалне способности код наших испитаника добија се разлика која није била статистички значајна ($\chi^2=0,131$; $p>0,05$), а последица је тога што су испитаници обе анализирани групе били више у оквиру ограничене и лоше функционалне способности на почетку терапије (преко 85% у обе групе) у односу на добру.

4.5.1. Способност самосталног или асистираниог коришћења лекова у испитиваној популацији

Поређењем учесталости посматране групе и начина коришћења терапије (лекова), добија се разлика која је била статистички значајна ($\chi^2=7,396$; $p<0,05$), а овакав резултат је последица већег броја испитаника у не-ПИМ групи који самостално узимају лекове док у ПИМ групи више особа узима терапију уз помоћ друге особе. У табели 31. представљени су резултати укрштања посматране групе и начина коришћења терапије (лекова) код наших испитаника.

Табела 31. Дистрибуција испитаника у не-ПИМ и ПИМ групи у односу на начин коришћења лекова

			коришћење лекова			укупно
			самостално	уз помоћ	неспособан	
болесници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	193	161	72	426
		%	45,3%	37,8%	16,9%	100,0%
	ПИМ	n	380	446	179	1005
		%	37,8%	44,4%	17,8%	100,0%
укупно		n	573	607	251	1431
		%	40,0%	42,4%	17,5%	100,0%

4.6. Остале карактеристике испитаника(брачно стање, кохабитација, палијативно збрињавање)

Поређењем учесталости посматране групе и брачног стања, добија се разлика која је била статистички значајна ($\chi^2=8,286$; $p<0,05$), а овакав резултат је последица већег броја удоваца и удовица код испитаника у ПИМ групи док је у не-ПИМ било више разведених и оних који су у браку у тренутку првог прегледа. У табели 32. представљени су резултати укрштања посматране групе и брачног стања код наших испитаника.

Табела 32. Дистрибуција испитаника у не-ПИМ и ПИМ групи у односу на брачно стање

		брачно стање				
			ожењен/удата	разведен/а	удовац/а	неожењен
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	136	54	220	16
		%	31,9%	12,7%	51,6%	3,8%
	ПИМ	n	299	90	589	27
		%	29,8%	9,0%	58,6%	2,7%
укупно		n	435	144	809	43
		%	30,4%	10,1%	56,5%	3,0%

Поређењем учесталости посматране групе и карактера заједнице у којој живе, добија се разлика која није била статистички значајна ($\chi^2=0,967$; $p>0,05$), а овакав резултат је последица равномерно распоређених категорија заједнице у којој живе код испитаника у обе анализиране групе. У табели 33. представљени су резултати укрштања посматране групе и стања заједнице у којој живе тренутно испитаници.

Табела 33. Дистрибуција испитаника у не-ПИМ и ПИМ групи у односу на кохабитацију

		живи са				
			сам/а	супружником	породицом	укупно
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	166	148	112	426
		%	39,0%	34,7%	26,3%	100,0%
	ПИМ	n	408	322	274	1004
		%	40,6%	32,1%	27,3%	100,0%
укупно		n	574	470	386	1430
		%	40,1%	32,9%	27,0%	100,0%

Поређењем учесталости посматране групе и карактера потребе за палијативним збрињавањем, добија се разлика која није била статистички значајна ($\chi^2 = 0,336$; $p>0,05$), а овакав резултат је последица равномерно распоређених категорија потребе за палијативним збрињавањем код испитаника у обе анализиране групе (углавном није потребна код 96% особа у обе групе). У табели 34. представљени су резултати

укрштања посматране групе и категорија потребе за палијативно збрињавање код наших испитаника.

Табела 34. Дистрибуција испитаника у не-ПИМ и ПИМ групи у односу на потребу за палијативним збрињавањем

		потреба за палијативним збрињавањем			
			да	не	укупно
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	16	402	418
		%	3,8%	96,2%	100,0%
	ПИМ	n	32	963	995
		%	3,2%	96,8%	100,0%
Укупно		n	48	1365	1413
		%	3,4%	96,6%	100,0%

4.7. Лабораторијски параметри у испитиваној популацији

4.7.1. Хематолошки профил испитаника

У поређењу хематолошких лабораторијских параметара код наших испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу утврђена је статистички значајна разлика само код вредности WBC ($t=2,278$; $p<0,05$) и рmp ($t=3,246$; $p<0,05$) при чему су просечне вредности оба параметра биле веће код особа у не-ПИМ групи. Сви остали параметри лабораторијски приказани у табели 35. нису показали постојање статистички значајне разлике у односу на анализирану групу.

Табела 35. Хематолошки параметри испитиване популације у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

Хематолошки параметар	испитаници са прописаним лековима	n	просек	СД	t	p
wbc_lab	не-ПИМ	445	7,12	3,38	2,278	0,041
	ПИМ	1053	6,78	2,27		
rbc_lab	не-ПИМ	445	4,22	0,56	0,047	0,911
	ПИМ	1053	4,19	0,57		
hgb_lab	не-ПИМ	445	124,15	17,54	0,128	0,741
	ПИМ	1055	123,26	17,79		
hct_lab	не-ПИМ	445	0,37	0,50	0,011	0,944
	ПИМ	1055	0,38	0,04		
mcv_lab	не-ПИМ	445	91,48	42,72	1,013	0,218
	ПИМ	1055	90,91	25,33		
mch_lab	не-ПИМ	445	29,63	3,67	0,048	0,928
	ПИМ	1055	29,56	2,37		
mchc_lab	не-ПИМ	444	323,73	36,86	1,227	0,209
	ПИМ	1055	326,07	22,26		

plt_lab	не-ПИМ	445	238,96	83,32	0,748	0,349
	ПИМ	1054	237,42	79,29		
lym_lab	не-ПИМ	444	2,06	0,96	0,769	0,417
	ПИМ	1052	2,45	10,19		
mxd_lab	не-ПИМ	444	0,66	0,62	0,008	0,992
	ПИМ	1052	0,67	1,78		
neut_lab	не-ПИМ	444	4,12	1,67	0,074	0,924
	ПИМ	1052	4,03	1,65		
rdw_sd_lab	не-ПИМ	310	48,20	25,44	1,088	0,418
	ПИМ	751	47,19	17,61		
rdw_cv_lab	не-ПИМ	241	1,94	15,01	0,875	0,655
	ПИМ	535	1,42	10,66		
pmp_lab	не-ПИМ	399	10,25	8,83	3,246	0,014
	ПИМ	941	9,28	1,84		
p_lcr_lab	не-ПИМ	219	1,86	22,69	1,012	0,413
	ПИМ	503	0,84	10,00		
pct_lab	не-ПИМ	360	0,89	8,85	1,447	0,118
	ПИМ	859	0,54	7,79		

4.7.2. Биохемијски профил испитаника

У поређењу биохемијских лабораторијских параметара код наших испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу утврђена је статистички значајна разлика код вредности седиментације ($t = 1,994$; $p < 0,05$) као и концентрација глукозе и креатинина у крви (редом $t = 1911$ и $2,958$; $p < 0,05$ у оба случаја) при чему су просечне вредности кретинина у крви биле веће код особа у не-ПИМ групи док је просечна гликемија била већа у ПИМ групи. Сви остали параметри лабораторијски приказани у табели 36. нису показали постојање статистички значајне разлике у односу на анализирану групу.

Табела 36. Биохемијски параметри испитиване популације у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

Биохемијски параметар	испитаници са прописаним лековима	n	просек	СД	t	P
седиментација	не-ПИМ	353	31,30	22,49	1,994	0,043
	ПИМ	838	28,84	20,59		
Ц-реактивни протеин	не-ПИМ	222	19,98	35,76	1,077	0,449
	ПИМ	565	18,24	41,15		
фибриноген	не-ПИМ	293	3,86	2,33	0,446	0,681
	ПИМ	728	3,68	2,48		
глукоза	не-ПИМ	439	5,56	1,53	1,911	0,045
	ПИМ	1039	5,75	1,90		
уреа	не-ПИМ	438	8,33	4,07	0,841	0,739
	ПИМ	1038	8,04	3,39		
креатинин	не-ПИМ	438	99,33	62,32	2,958	0,021
	ПИМ	1039	93,59	34,57		
мокраћна киселина	не-ПИМ	437	306,67	107,70	0,944	0,684
	ПИМ	1032	304,42	105,81		
гломерулална	не-ПИМ	438	62,47	23,25	0,779	0,772

филтрација	ПИМ	1038	61,30	21,83		
укупни билирубин	не-ПИМ	417	11,62	6,09	0,658	0,814
	ПИМ	964	11,12	5,10		
директни билирубин	не-ПИМ	392	3,33	2,30	0,084	0,928
	ПИМ	901	3,30	3,14		
укупни протеини	не-ПИМ	414	66,88	7,75	0,014	0,944
	ПИМ	951	66,73	7,27		
албумини	не-ПИМ	445	38,42	5,13	0,011	0,957
	ПИМ	1055	38,45	4,75		

4.7.3. Ензими и триглицериди испитаника

У поређењу лабораторијских параметара ензима и триглицерида код наших испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу утврђена је статистички значајна разлика само код вредности концентрација алкалне фосфатазе и аспартат аминотрансферазе у крви (редом $t = 1,944$ и $1,912$; $p < 0,05$ у оба случаја) при чему су просечне вредности оба ова параметра у крви биле веће код особа у не-ПИМ групи. Сви остали параметри лабораторијски приказани у табели 37. нису показали постојање статистички значајне разлике у односу на анализирану групу.

Табела 37. Дистрибуција вредности ензима и триглицерида испитаника у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

лабораторијски параметар	испитаници са прописаним лековима	n	просек	СД	t	p
гвожђе	не-ПИМ	417	11,94	5,16	0,399	0,804
	ПИМ	975	12,46	10,12		
аспартат аминотрансфераза	не-ПИМ	439	25,78	13,35	1,912	0,046
	ПИМ	1031	24,51	11,54		
аланин аминотрансфераза	не-ПИМ	439	19,40	11,61	0,882	0,287
	ПИМ	1031	18,61	11,14		
алкална фосфатаза	не-ПИМ	428	88,44	34,76	1,944	0,040
	ПИМ	1000	85,13	30,72		
Холестерол	не-ПИМ	437	5,00	2,09	0,104	0,887
	ПИМ	1029	4,92	1,54		
триглицериди	не-ПИМ	437	1,44	0,83	0,077	0,913
	ПИМ	1029	1,42	0,69		

4.8. Анализирање броја прописиваних лекова и присуства полифармације код испитиване популације у посматраним временским интервалима

4.8.1. Анализирање броја прописиваних лекова у испитиваној популацији

Уколико се посматра просечан број лекова који су испитаници добијали у току лечења у односу на пол 2016.-2017. године добија се просечан број од 4,8 лека по особи женског пола (СД 2,2; МЕД 5 лекова) док је код мушкараца тај просек 4,7 (СД 2,1; МЕД 5 лекова) а ова разлика није била статистички значајна ($z=0,047$; $p>0,05$).

Врло слични резултати о просечној потрошњи добијени су и у току 2018. године где је најме код жена просечно прописивано 4,9 лекова (СД 2,3; МЕД 6 лекова) док је код мушкараца тај просек 4,8 (СД 2,4; МЕД 5 лекова) а ова разлика није била статистички значајна ($z=0,044$; $p>0,05$).

Анализирањем просечног броја лекова који су испитаници добијали у току лечења у односу на не-ПИМ/ПИМ групу 2016.-2017. године добија се просечан број од 3,6 лека по особи у не-ПИМ групи (СД 1,8; МЕД 4 лека) док је код особа у ПИМ групи тај просек 5,3 лекова (СД 2,3; МЕД 7 лекова), а добијена разлика је била статистички високо значајна ($z=7,661$; $p<0,01$).

Врло слични резултати о просечној потрошњи добијени су и у току 2018. године где је најме код испитаника у не-ПИМ групи просечно давано 3,4 лека (СД 2,0; МЕД 4 лека) док је код особа у ПИМ групи тај просек 5,2 (СД 2,2; МЕД 6 лекова) а ова разлика је била статистички високо значајна ($z=7,045$; $p<0,01$).

Табела 38. Просечан број лекова употребљаван у посматраним интервалима у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

	група	n	просек	СД	Z	p
полифармација 2016.-2017. године	не-ПИМ	445	3,6	1,8	7,661	0,004
	ПИМ	1055	5,3	2,3		
полифармација 2018. године	не-ПИМ	445	3,4	2,0	7,045	0,006
	ПИМ	1055	5,2	2,2		

4.8.2. Присуство полифармације код испитиване популације у посматраним временским интервалима

Анализа присуства полифармације код испитиване популације у посматраном периоду 2016.-2017.године, показала је да постоји статистички високо значајна разлика у присуству полифармације у односу на не-ПИМ/ПИМ групу (редом $\chi^2 = 148,613$; $\chi^2 = 165,093$; $p< 0,01$). Полифармација није била заступљена код 50,6% у не-ПИМ групи и код 22% испитаника у ПИМ групи током 2016. године, док је у току 2017. године заступљеност била у не-ПИМ групи 48,8% а у ПИМ групи 21%.

4.8.2.1. Анализа полифармације у односу на не-ПИМ/ПИМ током 2016.-2017. године

Испитаници у ПИМ групи су далеко више добијали 5 и више лекова дневно од оних у не-ПИМ групи (78, према 49,4%). Такође, испитаници у ПИМ групи далеко више добијали 10 и више лекова дневно од оних у не-ПИМ групи (22 према 9,2%). Максималан број лекова дат у не-ПИМ групи био је 21 дневно а у ПИМ групи чак 24 у току 2106. године код наших испитаника.

Анализа је показала да постоји статистички високо значајна разлика у броју датих лекова у односу на не-ПИМ /ПИМ групу у току 2017. године ($\chi^2 = 165,093$; $p < 0,01$). Испитаници у ПИМ групи су далеко више добијали 5 и више лекова дневно од оних у не-ПИМ групи (79 према 51,2%). Такође, испитаници у ПИМ групи су далеко више добијали 10 и више лекова дневно од оних у не-ПИМ групи (23 према 9,4%). Максималан број лекова дат у не-ПИМ групи био је 21 дневно а у ПИМ групи чак 28 у току 2107. године код наших испитаника.

Табела 39. Учесталост полифармације у односу на не-ПИМ/ПИМ током 2016.-2017. године и 2018. године

Број прописаних лекова	2016				2017				2018			
	не-ПИМ		ПИМ		не-ПИМ		ПИМ		не-ПИМ		ПИМ	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
5-9	179	40,2%	591	56%	186	41,8%	591	56%	183	41,1%	569	54%
10>	41	9,2%	231	22%	42	9,4%	242	23%	60	13,5%	291	27,5%
Укупно	220	49,4%	822	78,0%	229	51,2%	833	79%	244	54,6%	860	81,5%

4.8.2.2. Анализа полифармације у односу на не-ПИМ/ПИМ током 2018. године

Анализа је показала да постоји статистички високо значајна разлика у броју датих лекова у односу на не-ПИМ /ПИМ групу у току 2018. године ($\chi^2=165,227$; $p<0,01$). Испитаници у ПИМ групи су далеко више добијали 10 и више лекова дневно од оних у не-ПИМ групи (27,5 према 13,5%). Такође, испитаници у ПИМ групи далеко више добијали 5 и више лекова дневно од оних у не-ПИМ групи (81,5 према 54,6%). Максималан број лекова дат у не-ПИМ групи био је 20 дневно а у ПИМ групи чак 25 у току 2018. године код наших испитаника. Полифармација није била заступљена код 45,4% у не-ПИМ групи и код 18,5% испитаника у ПИМ групи.

4.9. Неадекватно прописивање лекова према Veers-овим критеријумима у току 2016.-2017.године

4.9.1. Потенцијално неадекватно прописивање лекова код старих особа

Поређење учесталости употребе лекова дефинисаних као потенцијално неадекватни лекову код старих особа према полу у табели 40. показало је да у већини случајева није било статистички значајне разлике. Значајне разлике према полу регистроване су у групи лекова за лечење кардиоваскуларних болести, болести нервног система и гастроинтестиналног система.

Табела број 40. Потенцијално неадекватно прописивани лекови код старих особа према полу

Терапијска група	Лек	Пол				χ^2	p	
		жене		мушкарци				
		n	%	n	%			
Антихолинергици								
антиспазмолитици	атропин	не	843	99,9%	211	100%	0,276	0,599
		да	1	0,1%	0	0,0%		
Антитромболитици								
антиагрегациони лекови	тиклопидин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		
Кардиоваскуларни								
периферни алфа 1 блокатори	доксазосин	не	841	99,6%	204	96,7%	15,775	0,000
		да	3	0,4%	7	3,3%		
централни алфа агонисти	дигоксин	не	734	87,0%	185	87,7%	0,076	0,783
		да	110	13,0%	26	12,3%		
	нифедипин	не	753	89,2%	185	87,7%	0,406	0,524
		да	91	10,8%	26	12,3%		
Централни нервни систем								
антидепресиви, сами или у комбинацији	кломипрамин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		
антипсихотици-типични и атипични	пароксетин	не	805	95,4%	199	94,3%	0,417	0,518
		да	39	4,6%	12	5,7%		
	хлорпромазин	не	818	96,9%	207	98,1%	0,858	0,354
		да	26	3,1%	4	1,9%		
	флуфеназин	не	843	99,9%	210	99,5%	1,127	0,288
		да	1	0,1%	1	0,5%		
	халоперидол	не	799	94,7%	201	95,3%	0,120	0,729
		да	45	5,3%	10	4,7%		
	левопромазин	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
		да	2	0,2%	0	0,0%		
	клозапин	не	805	95,4%	200	94,8%	0,131	0,717
		да	39	4,6%	11	5,2%		
рисперидон	не	822	97,4%	201	95,3%	2,610	0,106	
	да	22	2,6%	10	4,7%			
оланзапин	не	823	97,5%	206	97,6%	0,010	0,921	
	да	21	2,5%	5	2,4%			
кветиапин	не	754	89,3%	192	91,0%	0,501	0,479	
	да	90	10,7%	19	9,0%			
арипипразол	не	826	97,9%	205	97,2%	0,384	0,536	
	да	18	2,1%	6	2,8%			
Бензодиазепини								
кратко и средње-дуго делујући	алпразолам	не	762	90,3%	193	91,5%	0,276	0,599
		да	82	9,7%	18	8,5%		
	лоразепам	не	642	76,1%	162	76,8%	0,047	0,828
		да	202	23,9%	49	23,2%		
	бромазепам	не	424	50,2%	134	63,5%	11,930	0,001**
		да	420	49,8%	77	36,5%		

дуго делујући	клоназепам	не	785	93,0%	194	91,9%	0,287	0,592
		да	59	7,0%	17	8,1%		
	диазепам	не	763	90,4%	184	87,2%	1,880	0,170
		да	81	9,6%	27	12,8%		
	нитразепам	не	838	99,3%	211	100,0%	1,509	0,219
		да	6	0,7%	0	0,0%		
мидазолам	не	839	99,4%	210	99,5%	0,042	0,838	
	да	5	0,6%	1	0,5%			
небензодиазепински	золпидем	не	823	97,5%	203	96,2%	1,073	0,300
		да	21	2,5%	8	3,8%		
Ендокрини								
инсулин	инсулин гларгин	не	837	99,2%	208	98,6%	0,631	0,427
		да	7	0,8%	3	1,4%		
	инсулин аспарт	не	832	98,6%	210	99,5%	1,246	0,264
		да	12	1,4%	1	0,5%		
	инсулин глулизин	не	841	99,6%	210	99,5%	0,063	0,802
		да	3	0,4%	1	0,5%		
	инсулин детемир	не	826	97,9%	208	98,6%	0,437	0,508
		да	18	2,1%	3	1,4%		
	мегестрол	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		
	глибенкламид	не	840	99,5%	211	100,0%	1,004	0,316
		да	4	0,5%	0	0,0%		
пиоглитазон	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617	
	да	1	0,1%	0	0,0%			
Гастроинтестинални								
гастроинтестинални систем	метоклопрамид	не	843	99,9%	208	98,6%	7,591	0,006
		да	1	0,1%	3	1,4%		
инхибитори протонске пумпе	лансопризол	не	843	99,9%	209	99,1%	4,095	0,043
		да	1	0,1%	2	0,9%		
НСАИЛ, орално	диклофенак	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		

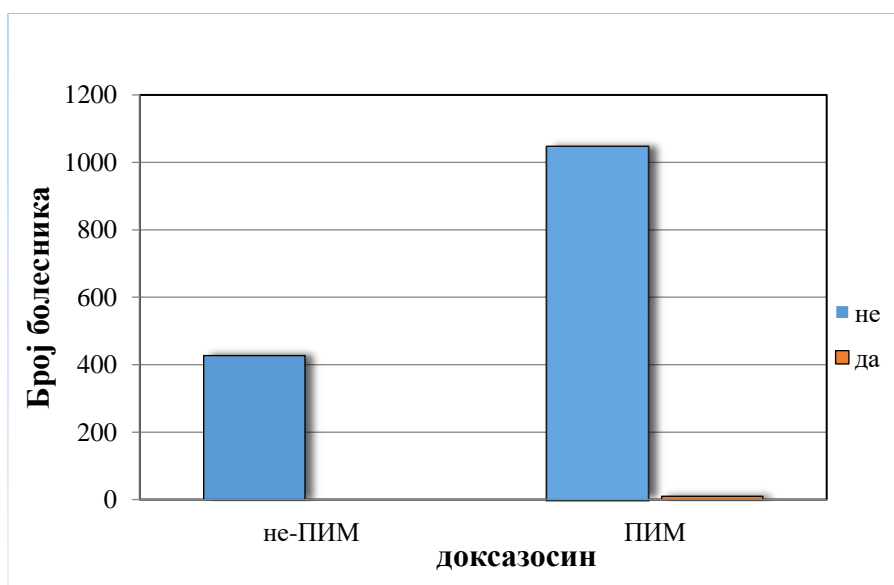
4.9.1.1. Анализа потенцијално неадекватно прописаних лекова за лечење кардиоваскуларних болести

4.9.1.1.1. Периферни алфа 1 блокатори

Доксазосин

Утврђена је статистички значајна разлика у примени доксазосина 2016.-2017. године, у односу на пол ($\chi^2=15,775$; $p=0,000$) и односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=4,246$; $p<0,05$).

Графикон 3. Употреба доксазосина у испитиваној популацији према Beers-овим критеријумима за примену код старих особа

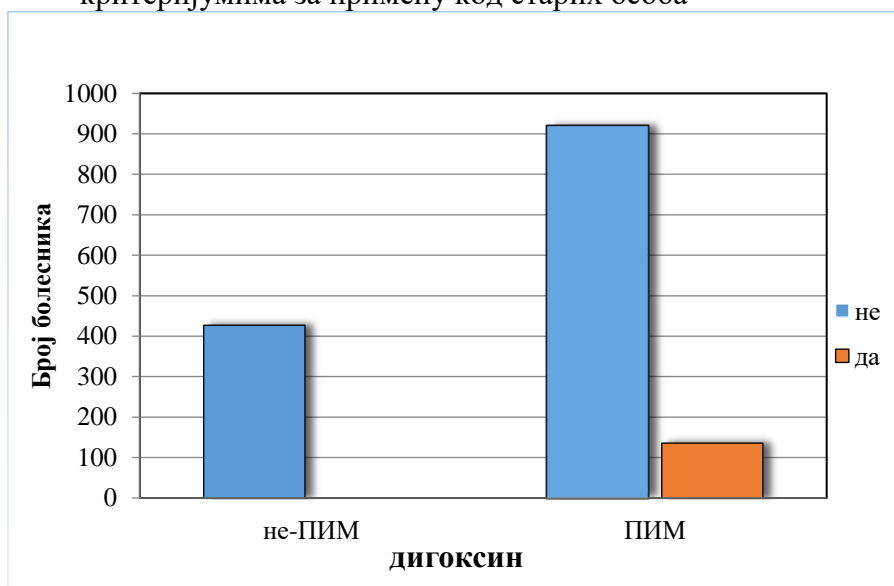


4.9.1.1.2. Централни алфа агонисти

Дигоксин

Није утврђена статистички значајна разлика у примени дигоксина 2016.-2017. године у односу на пол ($\chi^2=0,076$; $p=0,78$) али је показана у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=59,069$; $p<0,01$).

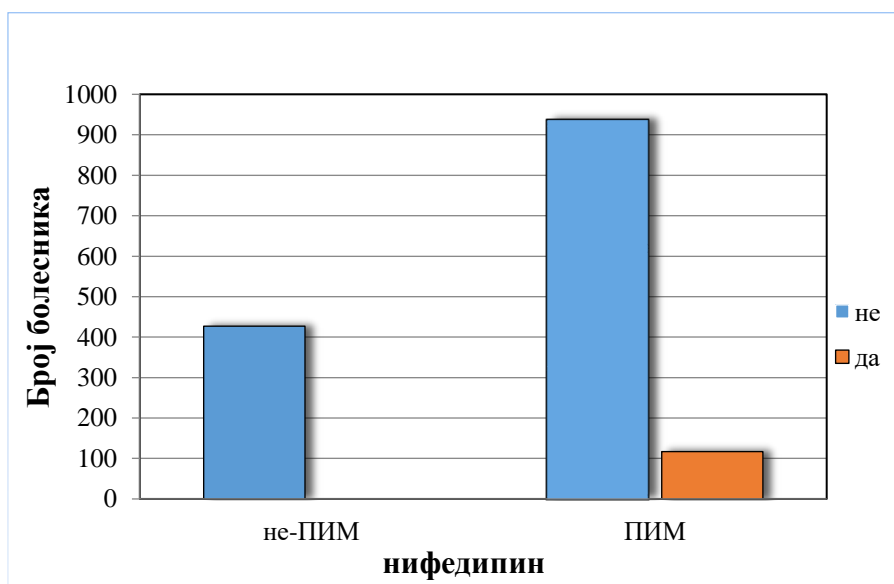
Графикон 4. Употреба дигоксина у испитиваној популацији према Веерс-овим критеријумима за примену код старих особа



Нифедипин

Није утврђена статистички значајна разлика у примени нифедипина 2016.-2017. године у односу на пол ($\chi^2=0,406$; $p=0,524$) али је показана у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=53,526$; $p<0,01$).

Графикон 5. Употреба нифедипина у испитиваној популацији према Веерс-овим критеријумима за примену код старих особа



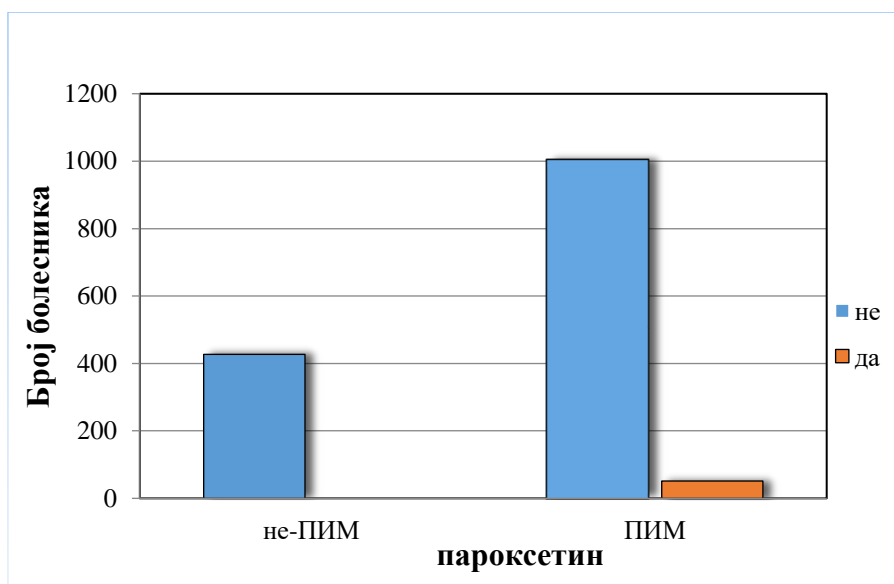
4.9.1.2. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова за болести централног нервног система

4.9.1.2.1. Антидепресиви, сами или у комбинацији

Пароксетин

Није утврђена статистички значајна разлика у примени пароксетина 2016.-2017. године у односу на пол ($\chi^2=0,417$; $p=0,518$) али је показана у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 19,947$; $p < 0,01$).

Графикон 6. Употреба пароксетина у испитиваној популацији према Beers-овим критеријумима за примену код старих особа

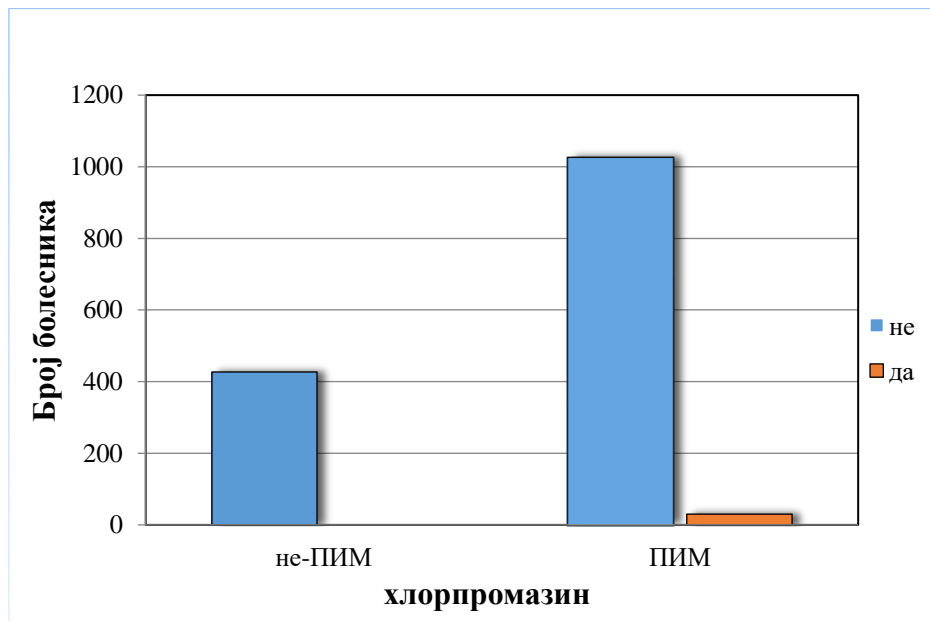


4.9.1.2.2. Антипсихотици – типични и атипични

Хлорпромазин

Није утврђена статистички значајна разлика у примени хлорпромазина 2016.-2017. године у односу на пол ($\chi^2=0,858$; $p=0,354$) али је показана у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 12,912$; $p < 0,01$).

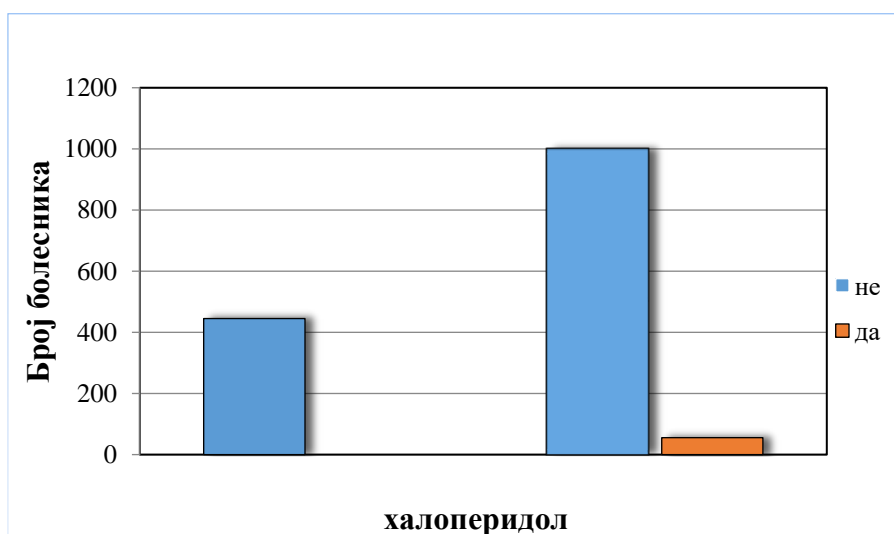
Графикон 7. Употреба хлорпромазина у испитиваној популацији према Beers-овим критеријумима за примену код старих особа



Халоперидол

Није утврђена статистички значајна разлика у примени халоперидола 2016.-2017. године у односу на пол ($\chi^2=0,120$; $p=0,729$) али је показана у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=21,683$; $p < 0,01$).

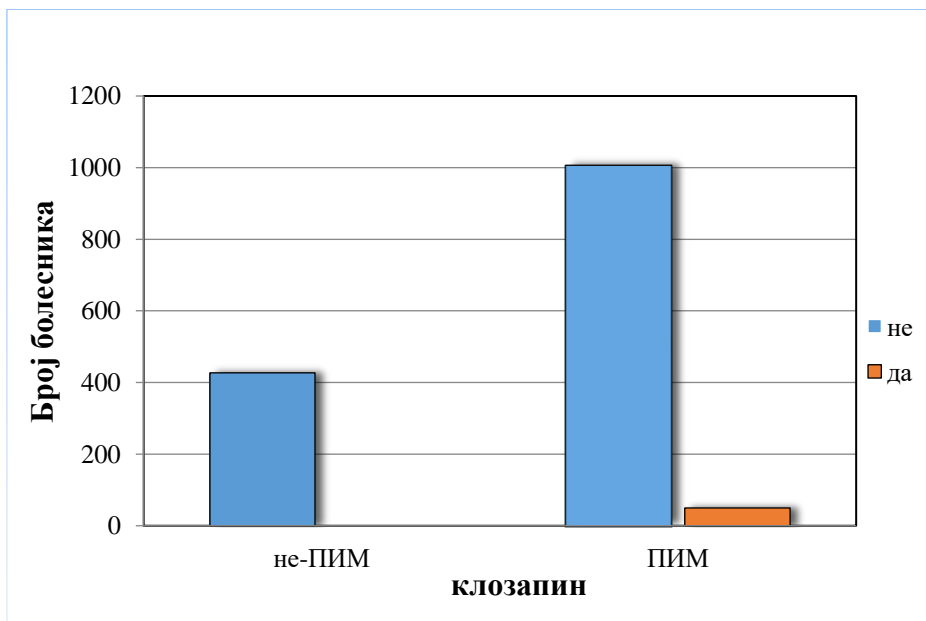
Графикон 8. Употреба халоперидола у испитиваној популацији према Beers-овим критеријумима за примену код старих особа



Клозапин

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени клозапина 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=19,515$; $p < 0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,131$; $p=0,717$).

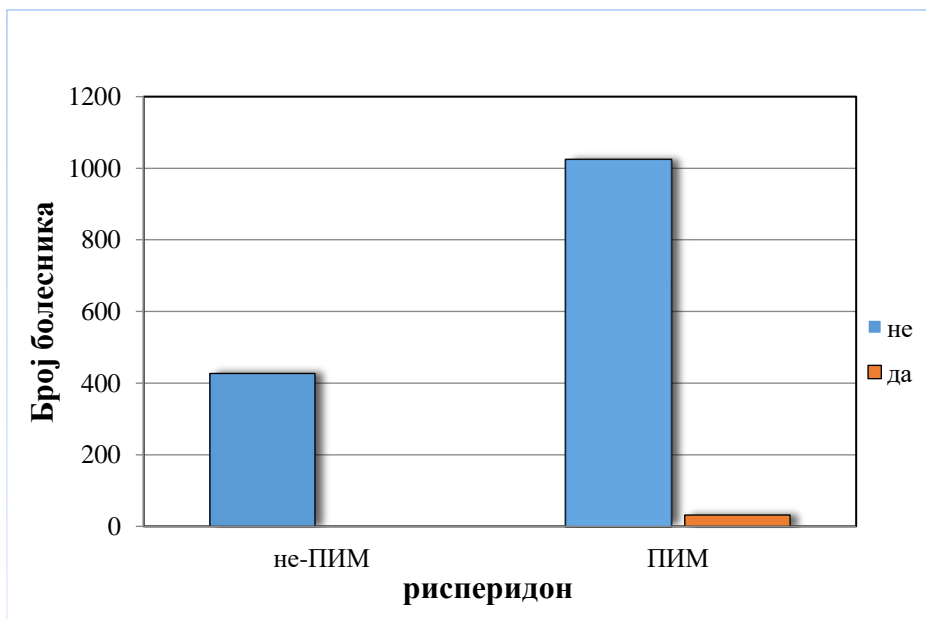
Графикон 9. Употреба клозапина у испитиваној популацији према Веерс-овим критеријумима за примену код старих особа



Рисперидон

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени рисперидона 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 13,972$; $p < 0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2 = 2,610$; $p=0,106$).

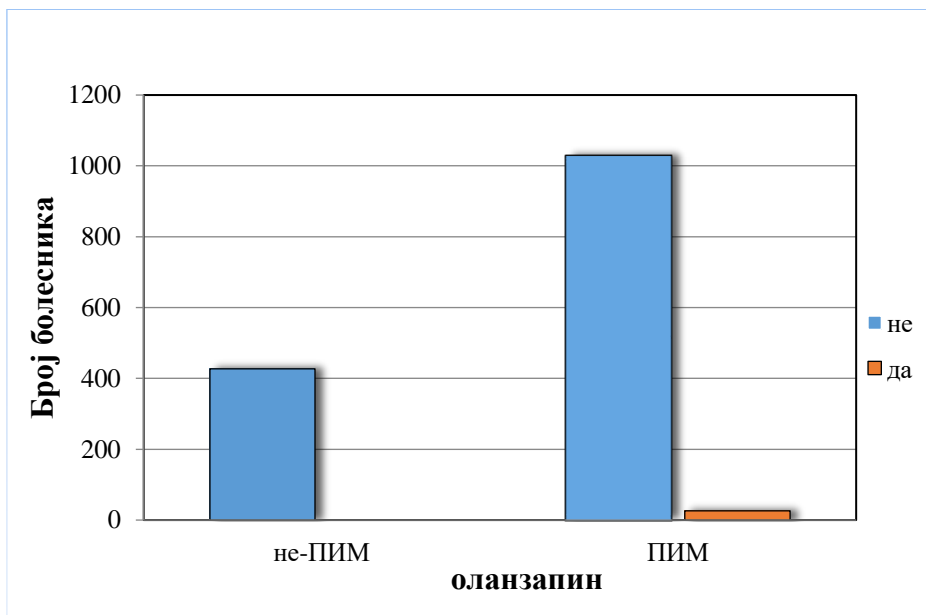
Графикон 10. Употреба рисперидона у испитиваној популацији према Веерс-овим критеријумима за примену код старих особа



Оланзапин

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени оланзапина 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=11,160$; $p<0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,010$; $p=0,921$).

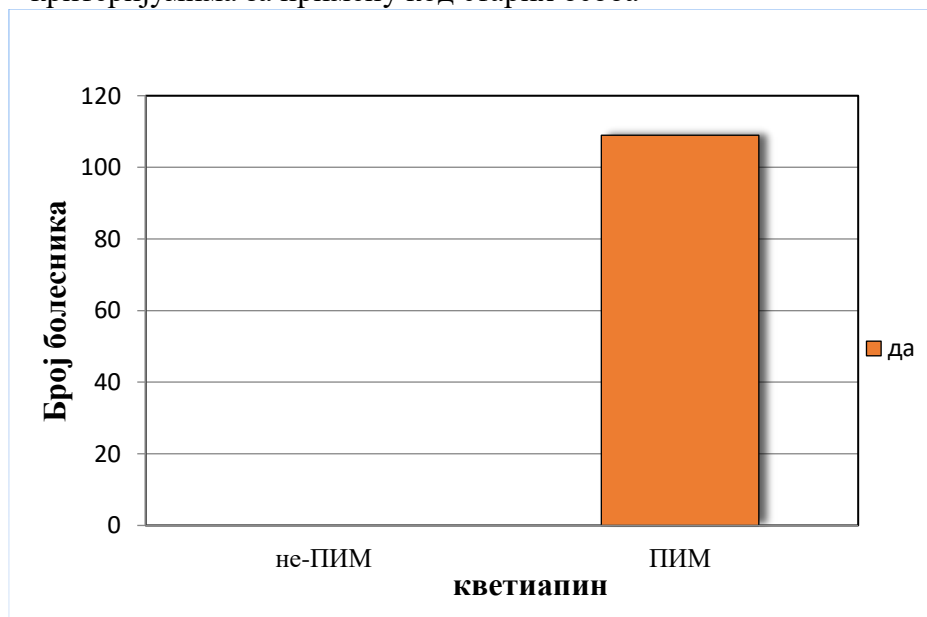
Графикон 11. Употреба оланзапина у испитиваној популацији према Веерс-овим критеријумима за примену код старих особа



Кветиапин

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени кветиапин 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=46,611$; $p<0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,501$; $p=0,479$).

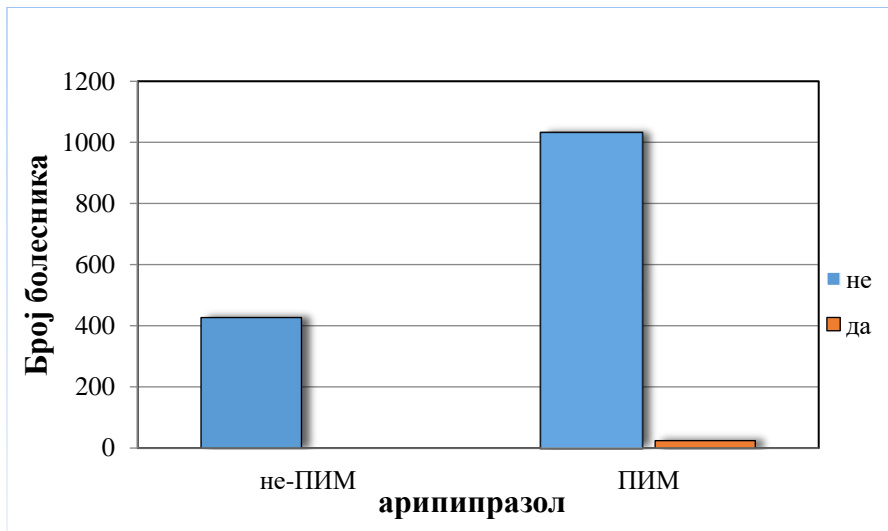
Графикон 12. Употреба кветиапина у испитиваној популацији према Веерс-овим критеријумима за примену код старих особа



Арипипразол

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени арипипразол 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=10,288$; $p<0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,384$; $p=0,536$).

Графикон 13. Употреба арипипразола у испитиваној популацији према Veers-овим критеријумима за примену код старих особа

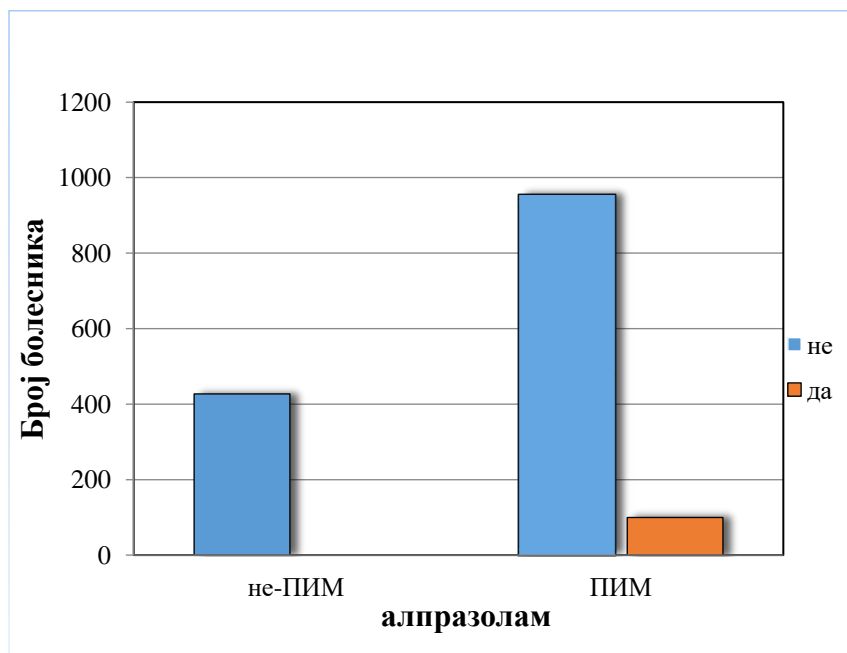


4.9.1.2.3. Бензодиазепини- кратко и средње дуго делујући

Алпразолам

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени алпразолам 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=41,909$; $p<0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,276$; $p=0,599$).

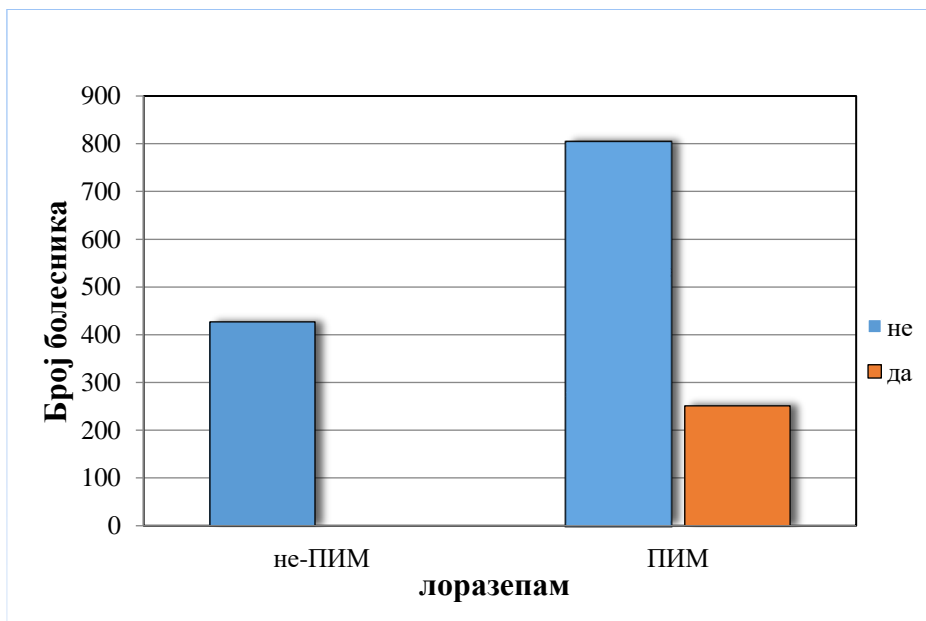
Графикон 14. Употреба алпразолама у испитиваној популацији према Veers-овим критеријумима за примену код старих особа



Лоразепам

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени лоразепам 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=120,621$; $p<0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,047$; $p=0,828$).

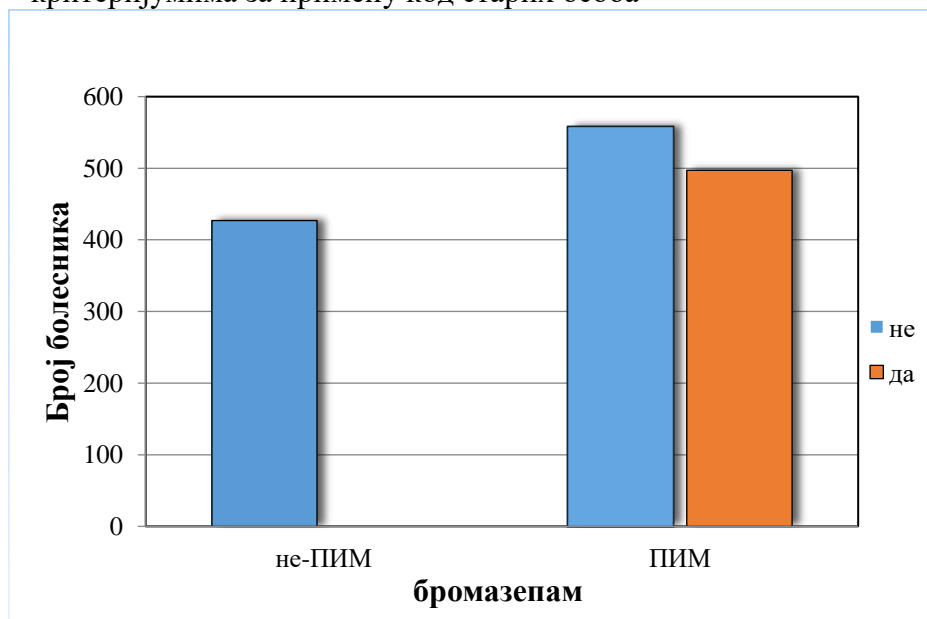
Графикон 15. Употреба лоразепама у испитиваној популацији према Веерс-овим критеријумима за примену код старих особа



Бромазепам

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени бромазепам 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=300,540$; $p<0,01$) а показана је статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=11,930$; $p=0,001$).

Графикон 16. Употреба бромазепама у испитиваној популацији према Веерс-овим критеријумима за примену код старих особа

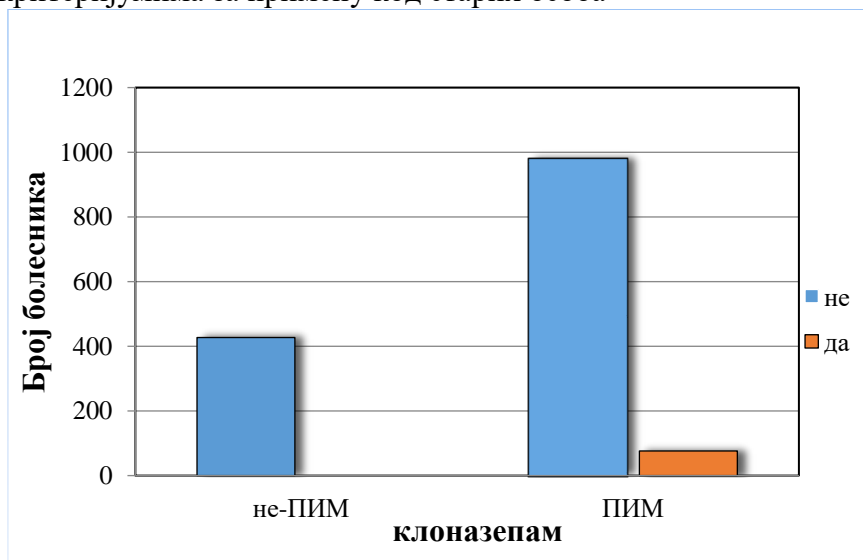


4.9.1.2.4. Бензодиазепини - дугоделујући

Клоназепам

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени клоназепам 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=30,959$; $p<0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2= 0,287$; $p=0,592$).

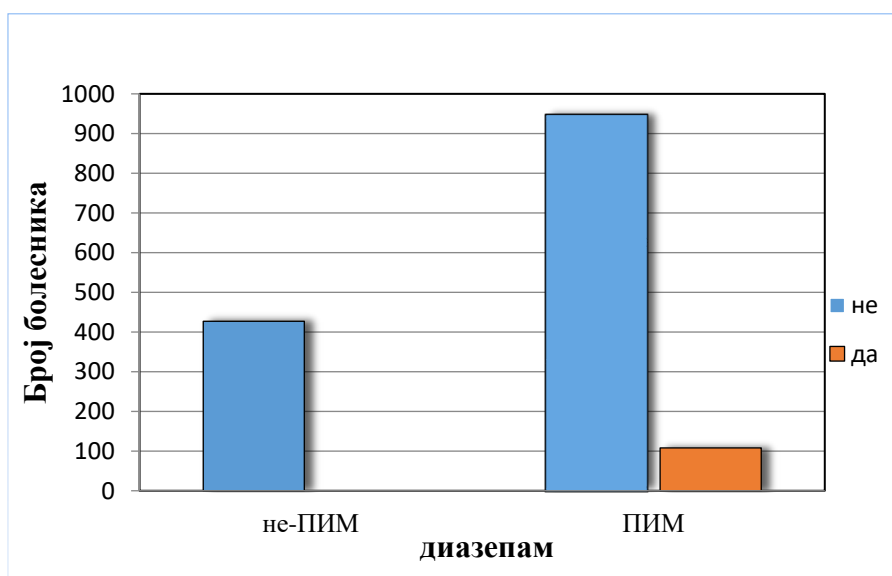
Графикон 17. Употреба клоназепам у испитиваној популацији према Veers-овим критеријумима за примену код старих особа



Диазепам

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени диазепам 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=45,645$; $p <0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=1,880$; $p=0,170$).

Графикон 18. Употреба диазепам у испитиваној популацији према Veers-овим критеријумима за примену код старих особа



Није утврђена статистички значајна разлика у примени мидазолама 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи групи ($\chi^2=2,438$; $p>0,05$) а није показана ни статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,042$; $p=0,88$).

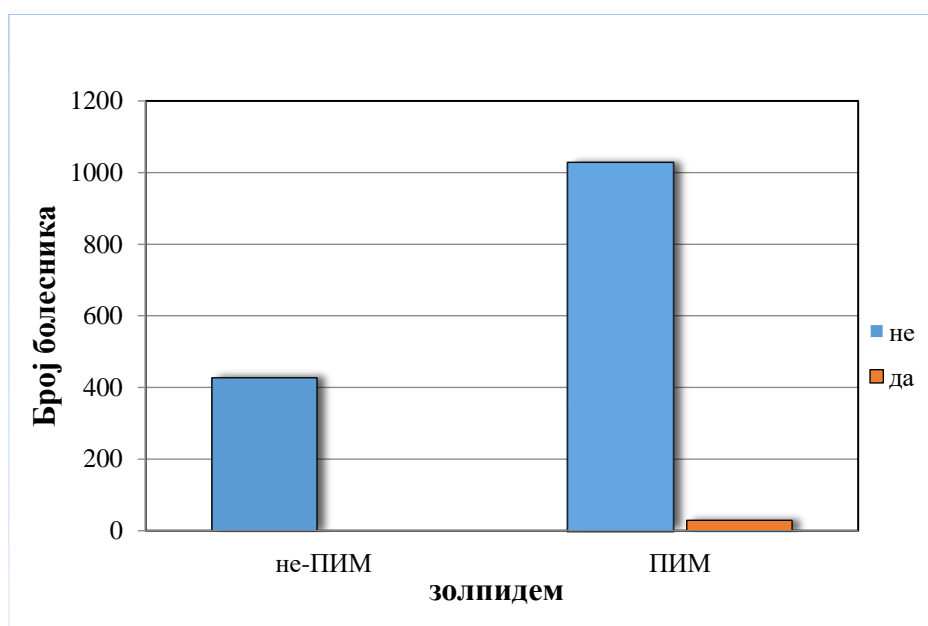
Није утврђена статистички значајна разлика у примени нитразепама 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи групи ($\chi^2=2,438$; $p>0,05$) а није показана ни статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=1,509$; $p=0,219$).

4.9.1.2.5. Небензодиазепински

Золпидем

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени золпидема 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи групи ($\chi^2=10,582$; $p<0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2= 1,073$; $p=0,300$).

Графикон 19. Употреба золпидема у испитиваној популацији према Beers-овим критеријумима за примену код старих особа



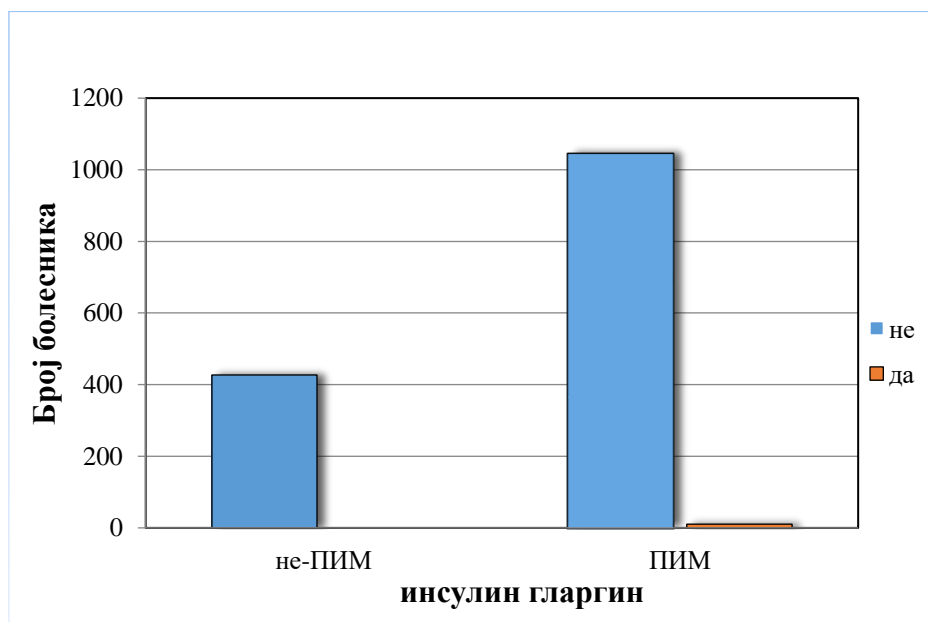
4.9.1.3. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова ендокриног система

4.9.1.3.1. Инсулин

Инсулин гларгин

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени инсулин гларгина 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи групи ($\chi^2=4,246$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,631$; $p=0,427$).

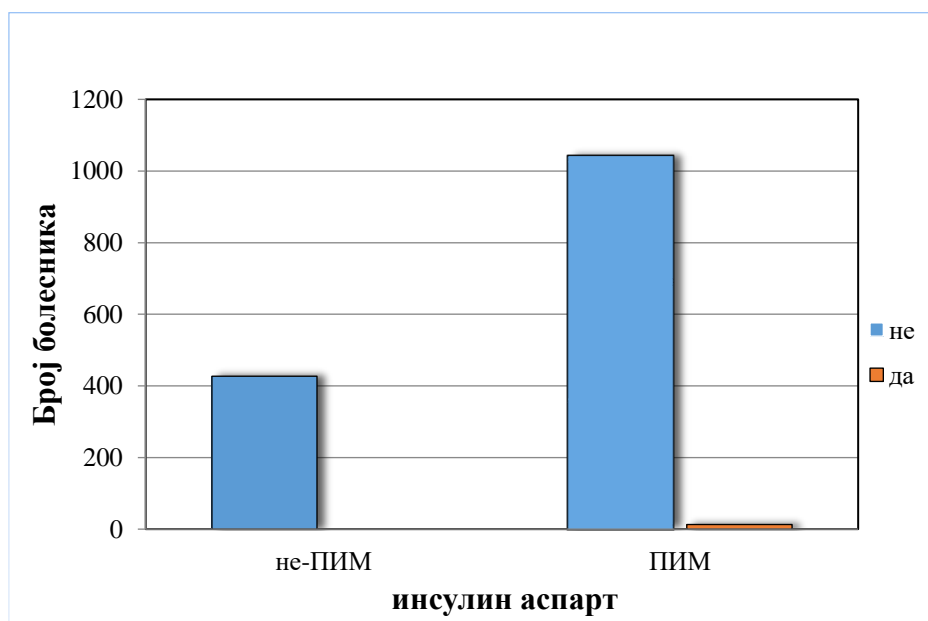
Графикон 20. Употреба инсулин гларгина у испитиваној популацији према Veers-овим критеријумима за примену код старих особа



Инсулин аспарт

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени инсулин аспарта 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи (χ² = 5,531; p < 0,05) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол (χ² = 1,246; p=0,264).

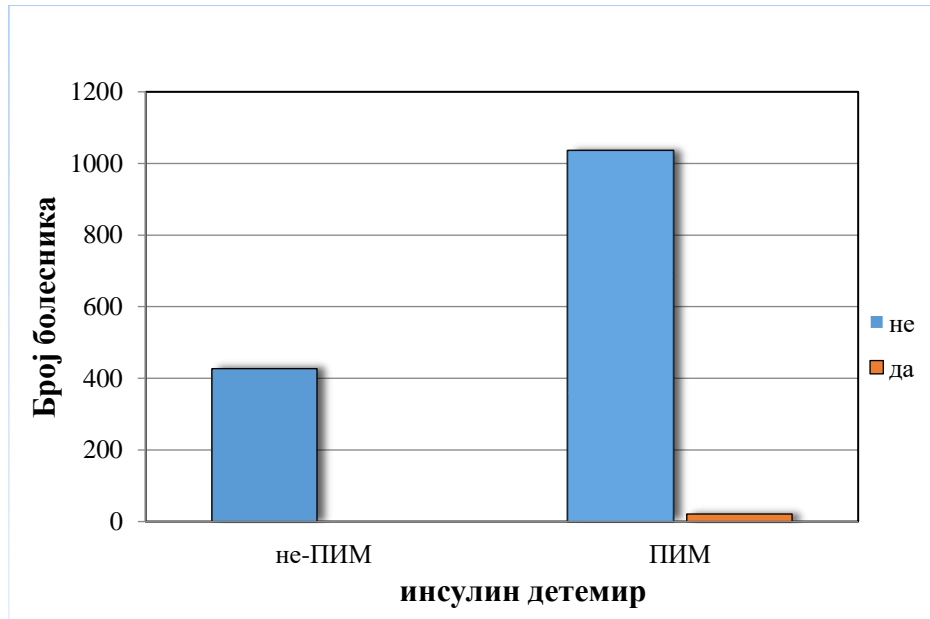
Графикон 21. Употреба инсулин аспартата у испитиваној популацији према Veers-овим критеријумима за примену код старих особа



Инсулин детемир

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени инсулин детемир 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=8,984$; $p<0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,437$; $p=0,508$).

Графикон 22. Употреба инсулин детемира у испитиваној популацији према Beers-овим критеријумима за примену код старих особа



4.9.2. Потенцијално неадекватно прописивани лекови код старих особа услед лек-лек болести или лек-синдром интеракције које могу погоршати болест или синдром

Поређење учесталости употребе потенцијално неадекватно прописиваних лекова услед лек болест или лек синдром интеракције према полу у табели 41. показало је да у већини случајева није било статистички значајне разлике. Једина значајна разлика према полу регистрована је код примене доксazosина код пацијента са болестима бубрега и урнарног тракта.

Табела 41. Потенцијално неадекватно прописивани лекови код старијих особа услед лек-лек болести или лек-синдром интеракције које могу погоршати болест или синдром

болест/синдром	лек за интеракцију		жене		мушкарци		χ^2	p
			n	%	n	%		
Централни нервни систем								
хронични напади, епилепсија	хлорпромазин	не	843	99,9%	211	100,0%	2,804	0,094
		да	1	0,1%	0	0,0%		
делириум	халоперидол	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		
историја падова или прелома	диазепам	не	445	100,0%	1054	99,9%	0,422	0,516
		да	0	0,0%	1	0,1%		
Деменција или когнитивно оштећење								
	бромазепам	не	844	100,0%	210	99,5%	3,771	0,061
		да	0	0,0%	1	0,5%		
	халоперидол	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
		да	2	0,2%	0	0,0%		
	хлорпромазин	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
		да	2	0,2%	0	0,0%		
	клоназепам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		
деменција у алцхајмеровој болести	клозапин	не	844	100,0%	210	99,5%	2,804	0,094
		да	0	0,0%	1	0,5%		
	кветиапин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		
	левопромазин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		
	лоразепам	не	841	99,6%	211	100,0%	0,752	0,386
		да	3	0,4%	0	0,0%		
	оланзапин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		
васкуларна деменција	халоперидол	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		

	алпрозолам	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
		да	2	0,2%	0	0,0%		
	бромазепам	не	841	99,6%	210	99,5%	0,063	0,802
		да	3	0,4%	1	0,5%		
	диазепам	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
		да	2	0,2%	0	0,0%		
	халоперидол	не	831	98,5%	210	99,5%	1,466	0,226
		да	13	1,5%	1	0,5%		
	хлорпромазин	не	838	99,3%	210	99,5%	0,144	0,705
		да	6	0,7%	1	0,5%		
деменција, неозначена	клоназепам	не	835	98,9%	210	99,5%	0,631	0,427
		да	9	1,1%	1	0,5%		
	клозапин	не	843	99,9%	208	98,6%	3,844	0,061
		да	1	0,1%	3	1,4%		
	кветиапин	не	842	99,8%	211	100,0%	0,488	0,604
		да	2	0,2%	0	0,0%		
	мидазолам	не	844	100,0%	210	99,5%	2,804	0,094
		да	0	0,0%	1	0,5%		
	оланзапин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		
	рисперидон	не	840	99,5%	211	100,0%	1,004	0,316
		да	4	0,5%	0	0,0%		
паркинсонова болест	клозапин	не	839	99,4%	211	100,0%	1,256	0,262
		да	5	0,6%	0	0,0%		
Бубрези и уринарни тракт								
симптоми уринарног тракта, бенигна хиперплазија простате	доксазосин	не	844	100,0%	205	97,2%	24,137	0,000
		да	0	0,0%	6	2,8%		

У табели 41. у бази података из 2016.-2017. године праћене су интеракције лекова које су прописиване нашим испитаницима и њихова појава регистрована је у 105 случајева а сам број интеракција кретао се од 1 (8,6%) до 5 (0,8%) случајева. У табели 42. приказан је број интеракција 2016.-2017. године у односу на не-ПИМ/ПИМ групу.

Табела 42. Дистрибуција броја интеракција лекова из табеле 41. У току 2106.-2017. године у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

			Број интеракција				
			0	1	2	3	5
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	445	0	0	0	0
		%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	ПИМ	n	950	91	12	1	1
		%	90,0%	8,6%	1,1%	0,1%	0,1%
укупно		N	1395	91	12	1	1
		%	93,0%	6,06%	0,8%	0,1%	0,1%

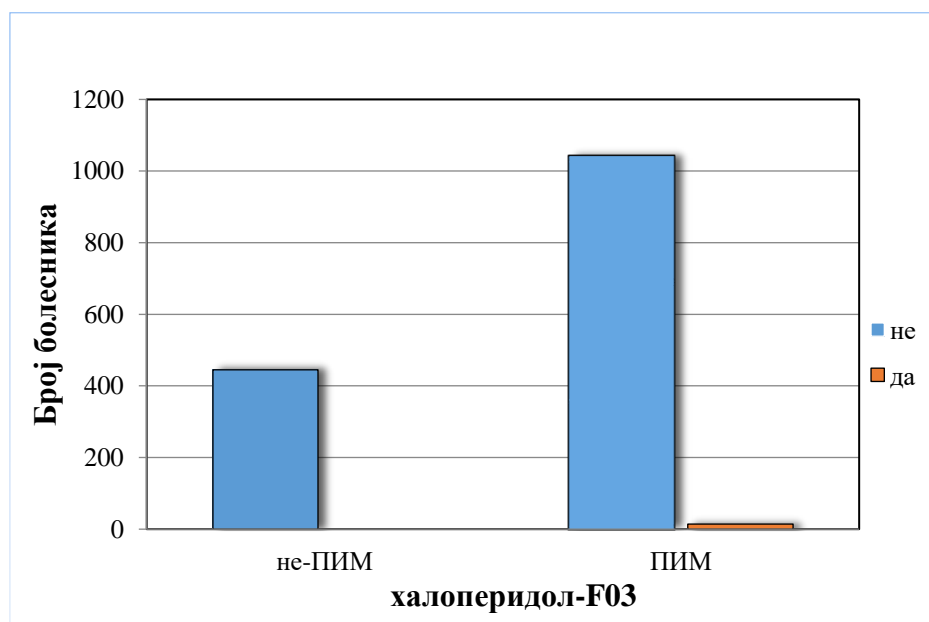
Утврђена је статистички високо значајна разлика у појави и броју интеракција у односу на посматрану групу ($\chi^2 = 45,106$; $p < 0,01$).

4.9.2.1. Примери интеракција између појединих лекова и стања тј. синдрома према не-ПИМ/ПИМ групи

Халоперидол - Деменција неозначена (F03)

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени халоперидол-F03 2016.-2017. године, у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ /ПИМ групи ($\chi^2=5,961$; $p<0,05$) али није утврђена статистички значајна разлика према полу ($\chi^2 =0,250$; $p=0,617$).

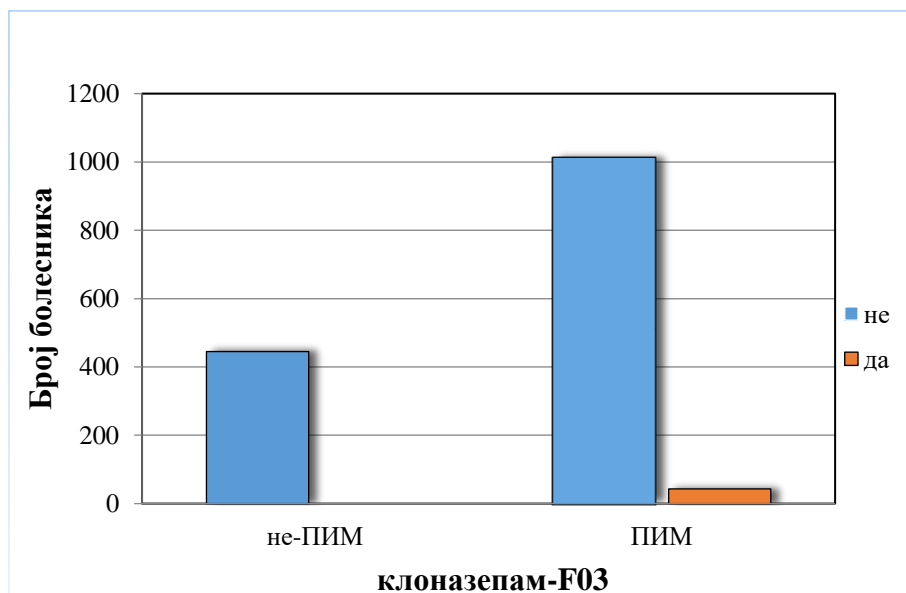
Графикон 23. Дистрибуција испитаника са интеракцијама халоперидол -F03 које могу погоршати болест или синдром



Клоназепам – Деменција неозначена (F03)

У даљој анализи прописивања лекова из табеле 41. утврдили смо такође статистички високо значајну разлику у примени клоназепам – F03 2016.-2017. године, у односу на то да ли болесници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 4,246$; $p < 0,05$) док није утврђена статистички значајна разлика према полу ($\chi^2 = 0,631$; $p = 0,427$).

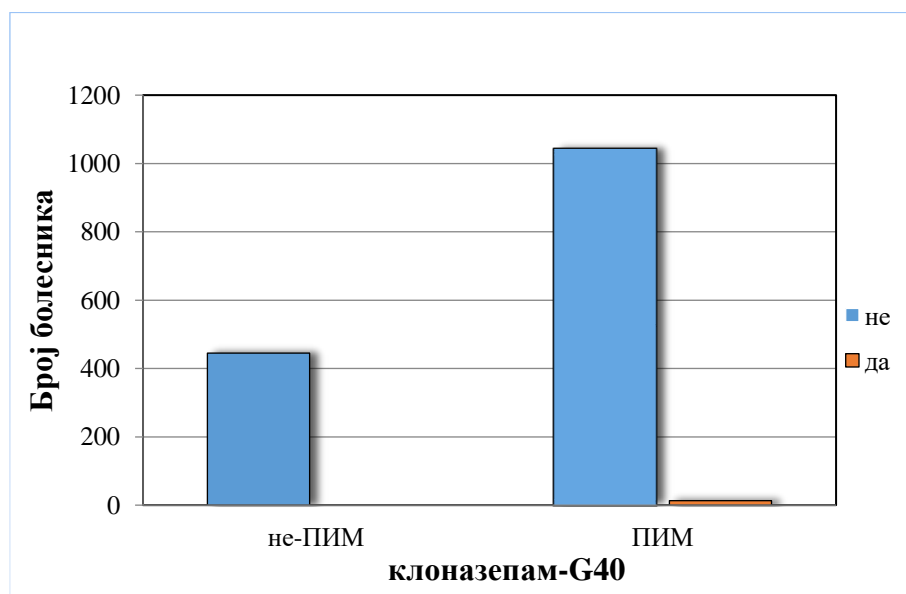
Графикон 24. Дистрибуција испитаника са интеракцијама клоназепам-F03 које могу погоршати болест или синдром



Клоназепам – Епилепсија (G40)

У следећем кораку анализе појединачних лекова из табеле 41. проверавали смо Клоназепам – G40 2016.-2017. године и утврдили статистички високо значајну разлику у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 5,531$; $p < 0,05$) али није утврђена статистички значајна разлика према полу ($\chi^2 = 0,250$; $p = 0,617$).

Графикон 25. Дистрибуција испитаника са интеракцијама клоназепам-G40 које могу погоршати болест или синдром



У осталим случајевима интеракција лек – синдром није утврђена статистички високо значајна разлика ни према припадности не-ПИМ/ПИМ групи ни према полу.

4.9.3. Потенцијално неадекватно прописивани лекови који се морају користити са опрезом код старих особа

Није утврђена статистички високо значајна разлика у примени лекова из табеле 43 (Потенцијално неадекватно прописивани лекови који се морају користити са опрезом код старих особа) ако се посматра примена током 2016.-2017. године према полу, осим за хидрохлортиазид ($\chi^2=3,904$; $p=0,053$).

Табела 43. Потенцијално неадекватно прописивани лекови који се морају користити са опрезом код старих особа

Лекови	Лек ПИМ преорука	пол				χ^2	p	
		жене		мушкарци				
		n	%	n	%			
Антипсихотици								
хлорпромазин	не	818	96,9%	207	98,1%	1,559	0,212	
	да	26	3,1%	4	1,9%			
флуфеназин	не	843	99,9%	210	99,5%	0,842	0,359	
	да	1	0,1%	1	0,5%			
халоперидол	не	802	95,0%	202	95,7%	0,796	0,372	
	да	42	5,0%	9	4,3%			
Левомепромазин	не	842	99,8%	211	100,0%	0,591	0,442	
	да	2	0,2%	0	0,0%			
клозапин	користити са опрезом	не	808	95,7%	201	95,3%	0,064	0,800
	да	36	4,3%	10	4,7%			
рисперидон	не	821	97,3%	201	95,3%	1,079	0,299	
	да	23	2,7%	10	4,7%			
оланзапин	не	823	97,5%	206	97,6%	0,191	0,662	
	да	21	2,5%	5	2,4%			
кветиапин	не	762	90,3%	194	91,9%	1,908	0,167	
	да	82	9,7%	17	8,1%			
Ариприразол	не	827	98,0%	206	97,6%	0,001	0,994	
	да	17	2,0%	5	2,4%			
Диуретици								
хидрохлортиазид	користити са опрезом	не	722	85,5%	188	89,1%	3,904	0,053
	да	122	14,5%	23	10,9%			
фуросемид	не	589	69,8%	150	71,1%	0,009	0,924	
	да	255	30,2%	61	28,9%			
спиринолактон	не	703	83,3%	186	88,2%	2,015	0,156	
	да	141	16,7%	25	11,8%			
индапамид	не	826	97,9%	205	97,2%	0,001	0,994	
	да	18	2,1%	6	2,8%			
буметанид	не	801	94,9%	205	97,2%	2,396	0,122	
	да	43	5,1%	6	2,8%			
Антиепилептик								
карбамазепин	не	829	98,2%	206	97,6%	0,005	0,942	
	да	15	1,8%	5	2,4%			

Атипични антидепресив								
миртазапин		не	829	98,2%	209	99,1%	1,887	0,170
		де	15	1,8%	2	0,9%		
СНРИ								
венлафаксин	користити са опрезом	не	839	99,4%	209	99,1%	0,133	0,715
		да	5	0,6%	2	0,9%		
дулоксетин	са опрезом	не	838	99,3%	208	98,6%	1,692	0,193
		да	6	0,7%	3	1,4%		
ССРИ								
циталопрам		не	816	96,7%	205	97,2%	0,934	0,334
		да	28	3,3%	6	2,8%		
есциталопрам		не	820	97,2%	206	97,6%	0,097	0,756
		да	24	2,8%	5	2,4%		
флуоксетин	користити са опрезом	не	810	96,0%	204	96,7%	1,206	0,272
		да	34	4,0%	7	3,3%		
пароксетин		не	810	96,0%	199	94,3%	0,206	0,650
		да	34	4,0%	12	5,7%		
сертралин		не	777	92,1%	188	89,1%	0,425	0,514
		да	67	7,9%	23	10,9%		
Трициклични антидепресиви								
кломипрамин	користити са опрезом	не	843	99,9%	211	100,0%	0,296	0,587
		да	1	0,1%	0	0,0%		

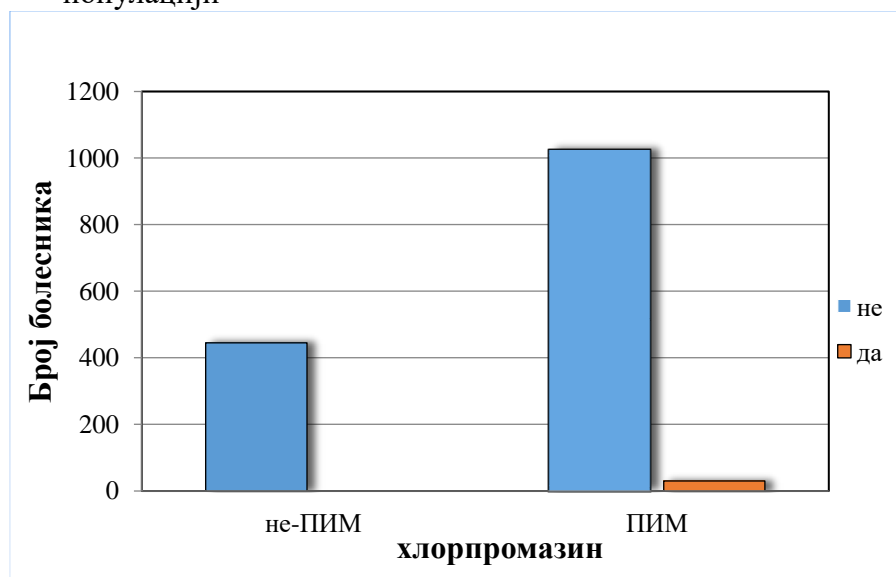
4.9.3. 1. Анализа потенцијално неадекватно прописивани лекови из групе антипсихотика који се морају користити са опрезом код старијих особа

4.9.3.1.1. Антипсихотици

Хлорпромазин

Даљом анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени хлорпромазина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 12,912$; $p < 0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2 = 1,559$; $p = 0,212$).

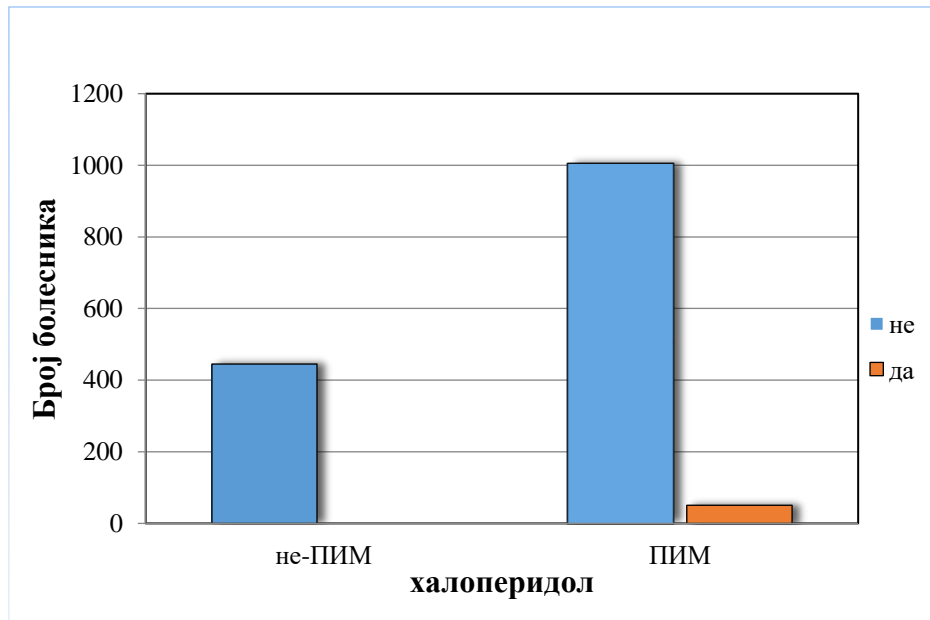
Графикон 26. Дистрибуција употребе хлорпромазина код старих особа у испитиваној популацији



Халоперидол

Даљом анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени халоперидола 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=22,269$; $p<0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=0,797$; $p=0,372$).

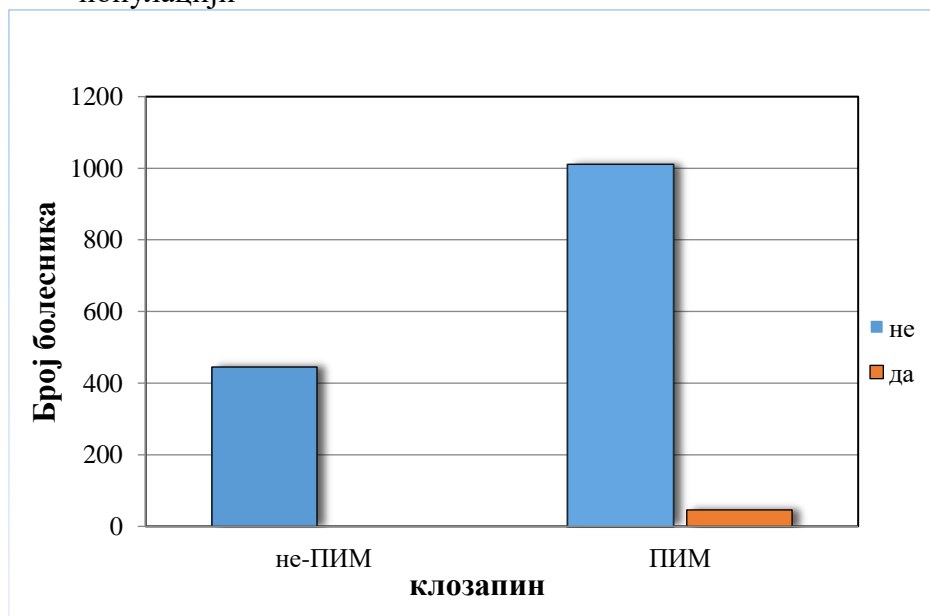
Графикон 27. Дистрибуција употребе халоперидола код старих особа у испитиваној популацији



Клозапин

Даљом анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени клозапина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=17,699$; $p<0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=0,064$; $p=0,800$).

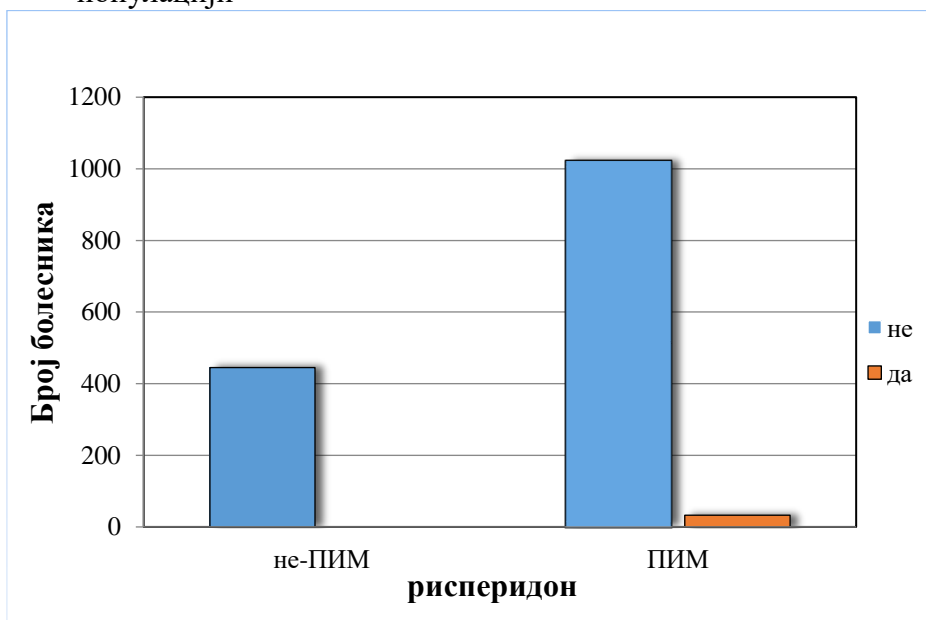
Графикон 28. Дистрибуција употребе клозапина код старих особа у испитиваној популацији



Рисперидон

Даљом анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени рисперидона 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 14,233$; $p < 0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2 = 1,079$; $p=0,299$).

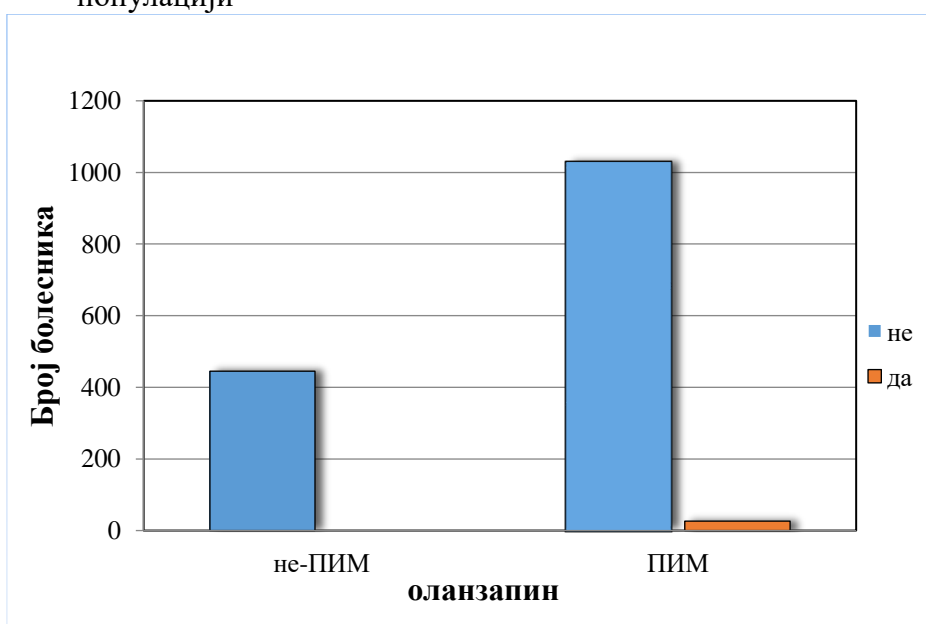
Графикон 29. Дистрибуција употребе рисперидона код старих особа у испитиваној популацији



Оланзапин

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени оланзапина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 11,160$; $p < 0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2 = 0,191$; $p=0,662$).

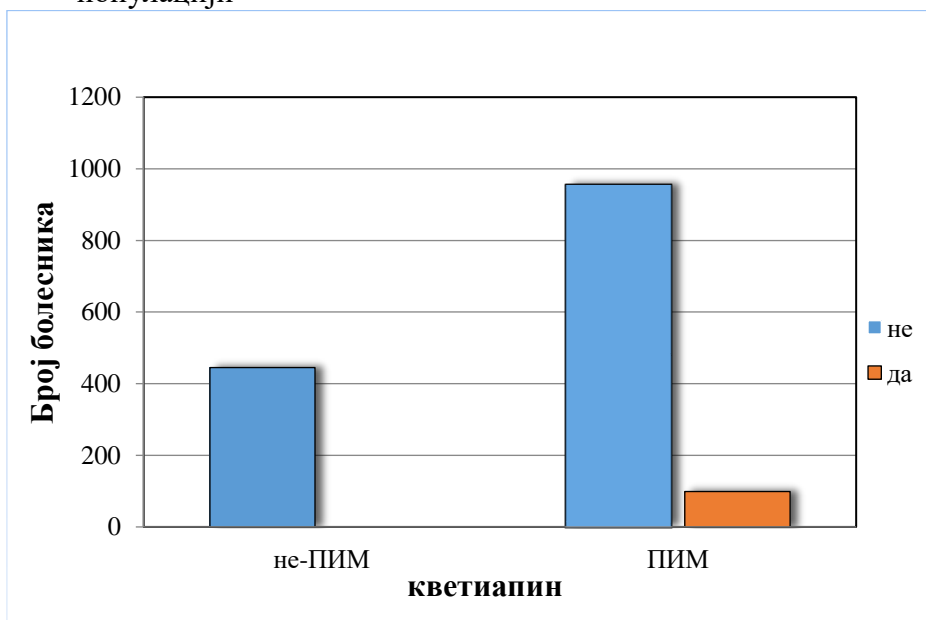
Графикон 30. Дистрибуција употребе оланзапина код старих особа у испитиваној популацији



Кветиапин

Даљом анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени кветиапина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=44,709$; $p<0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2 =1,908$; $p=0,167$).

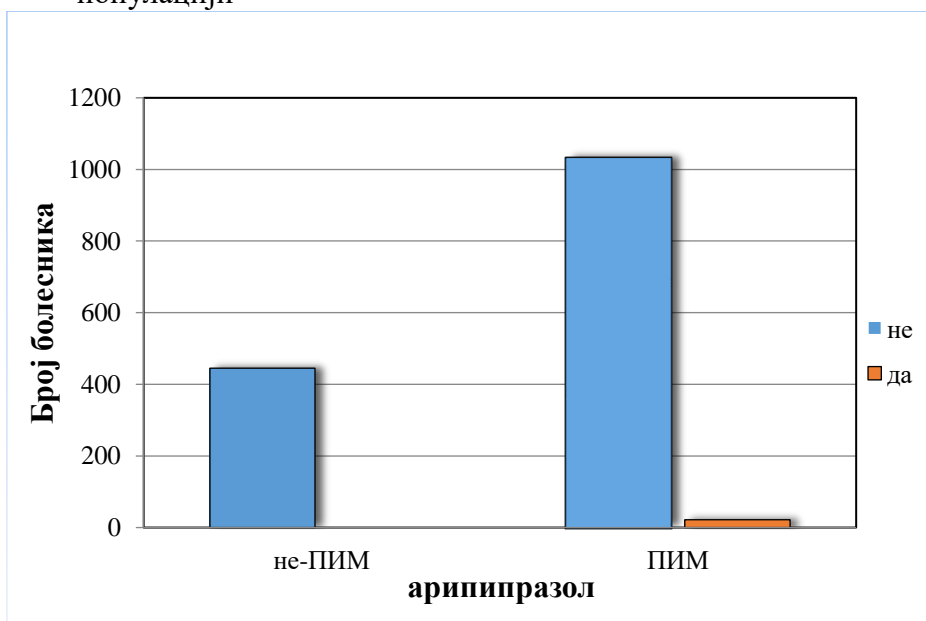
Графикон 31. Дистрибуција употребе кветиапина код старих особа у испитиваној популацији



Арипипразол

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени арипипразола 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 9,418$; $p<0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=0,001$; $p=0,994$).

Графикон 32. Дистрибуција употребе арипипразола код старих особа у испитиваној популацији



Левомепромазина

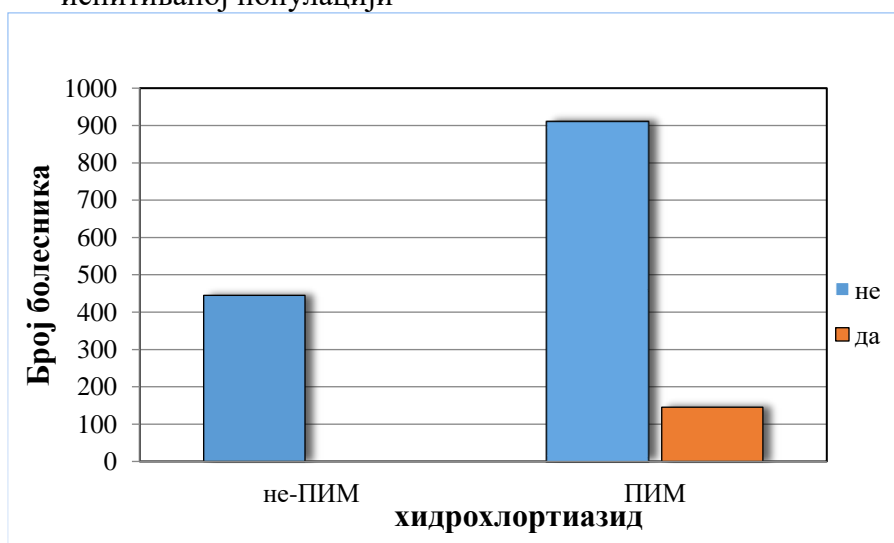
Није утврђена статистички значајна разлика у примени левомепромазина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=0,005$; $p>0,05$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=0,591$; $p=0,442$).

4.9.3.2. Диуретици

Хидрохлортиазид

Даљом анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени хидрохлортиазида 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 66,141$; $p<0,01$) као и у односу на пол испитаника ($\chi^2=3,904$; $p=0,053$).

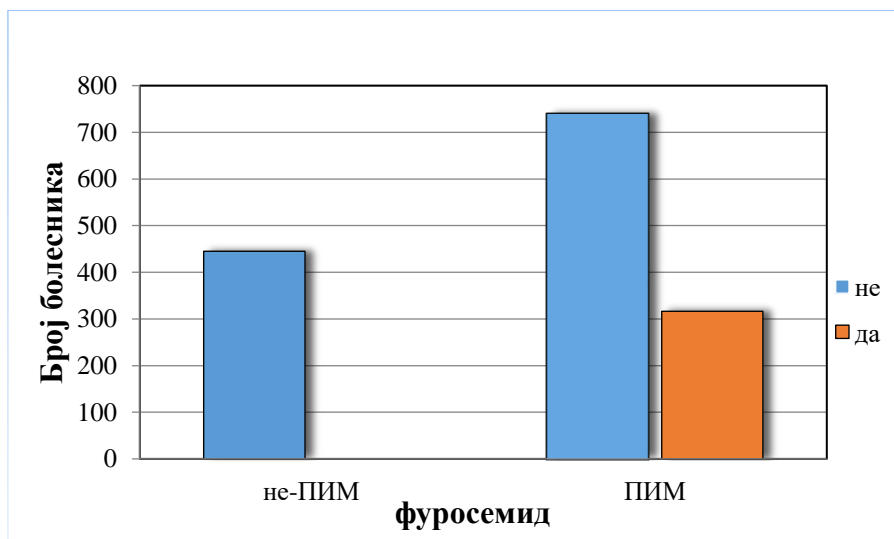
Графикон 33. Дистрибуција употребе хидрохлортиазида код старих особа у испитиваној популацији



Фуросемид

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени фуросемида 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=167,074$; $p<0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=0,009$; $p=0,924$).

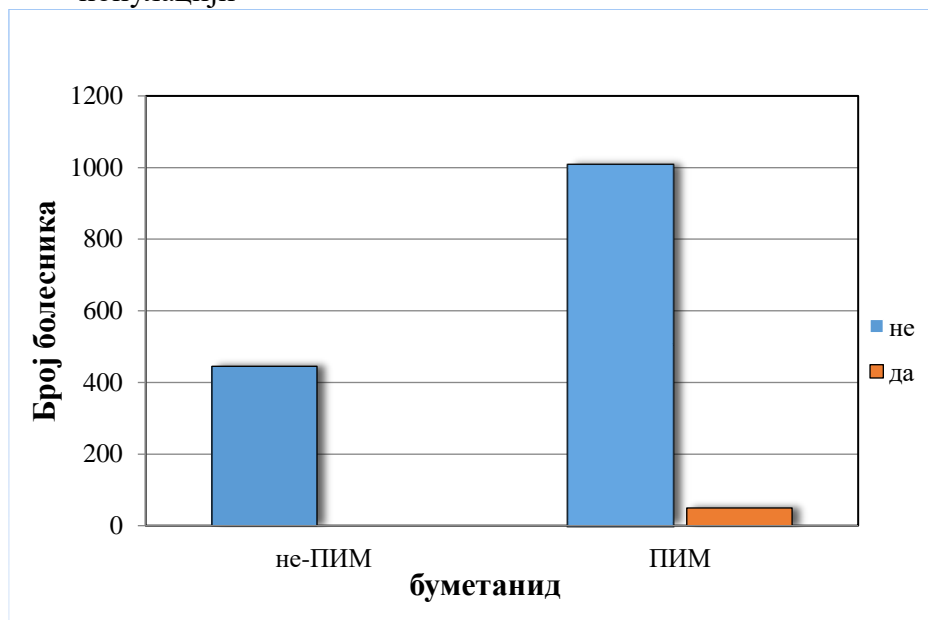
Графикон 34. Дистрибуција употребе фуросемида код старих особа у испитиваној популацији



Буметанид

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени буметанида 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=19,922$; $p<0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=2,396$; $p=0,122$).

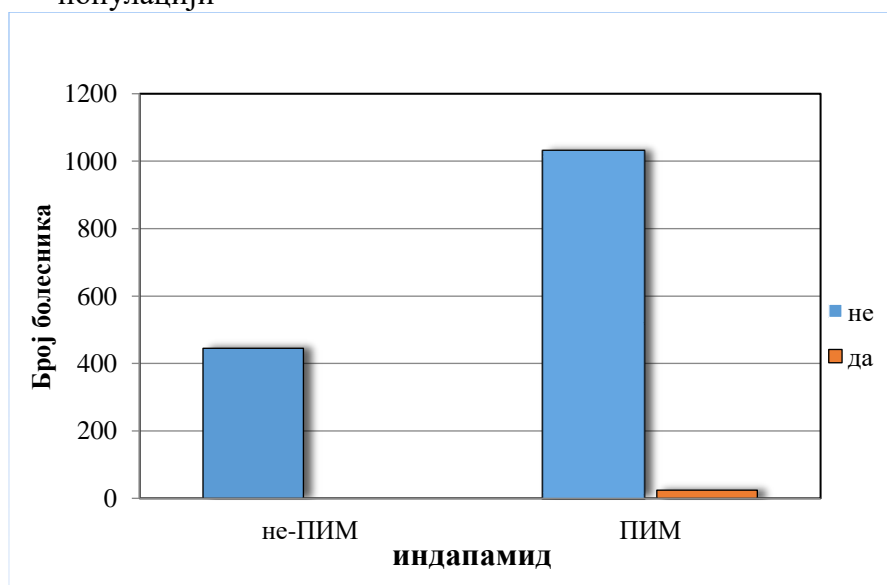
Графикон 35. Дистрибуција употребе буметанида код старих особа у испитиваној популацији



Индапамид

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени индапамида 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=8,893$; $p < 0,05$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=0,001$; $p=0,994$).

Графикон 36. Дистрибуција употребе индапамида код старих особа у испитиваној популацији



Спинолактон

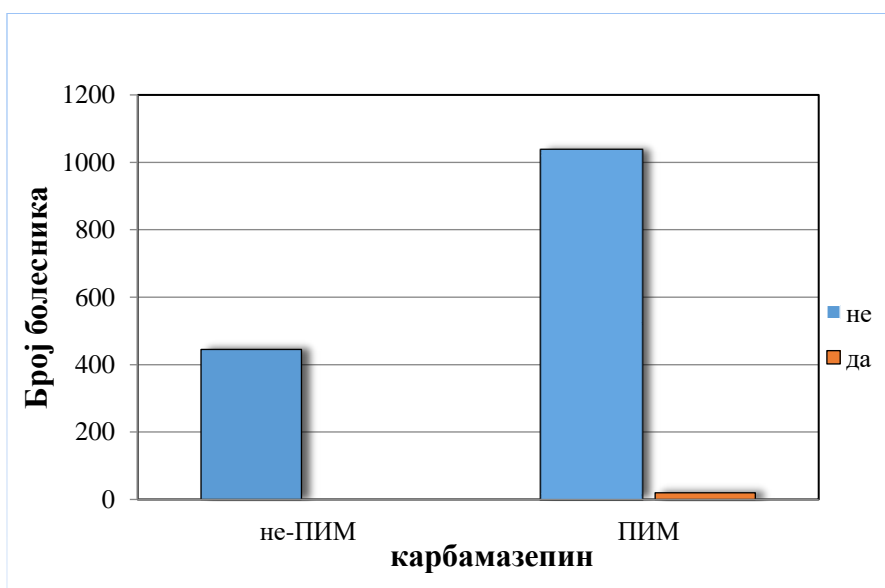
Даљом анализом није уврђена статистички значајна разлика у примени спинолактона 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи (вредности χ^2 су биле 77,141; а p већи од 0,05) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=2,015$; $p=0,156$).

4.9.3.3. Антиепилептици

Карбамазепин

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени карбамазепина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=7,169$; $p<0,05$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=0,005$; $p=0,942$).

Графикон 37. Дистрибуција употребе карбамазепина код старих особа у испитиваној популацији

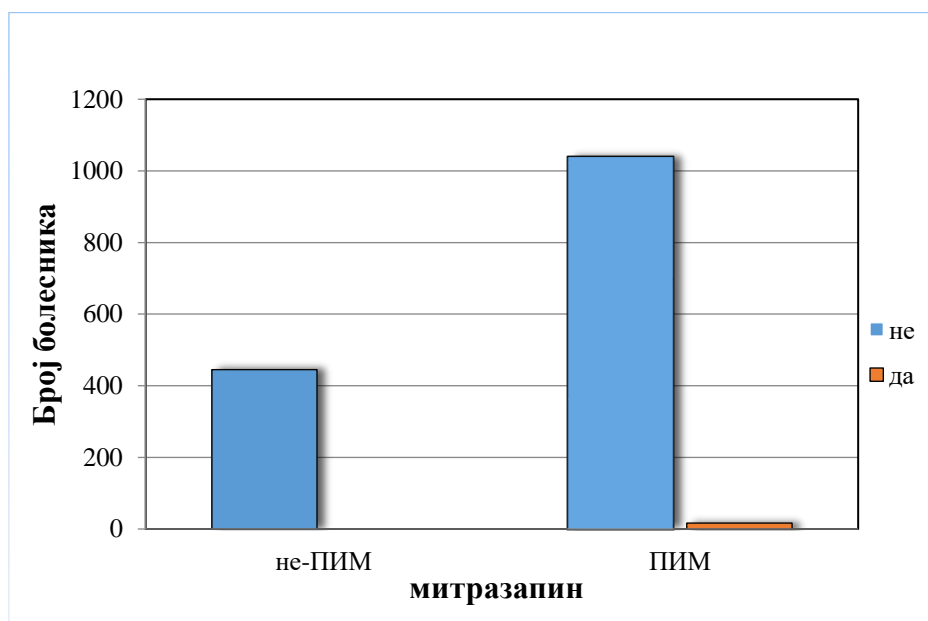


4.9.3.4. Трициклични антидепресиви

Миртазапин

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени миртазапина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=5,886$; $p<0,05$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=1,887$; $p=0,170$).

Графикон 38. Дистрибуција употребе миртазапин код старих особа у испитиваној популацији



4.9.3.5. Селективни блокатори преузимања норадреналина

Венафлаксин

Даљом анализом није уврђена статистички значајна разлика у примени венафлаксона 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи (χ^2 су биле 0,127; а p веће од 0,05) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=0,133$; $p=0,715$).

Дулоксетин

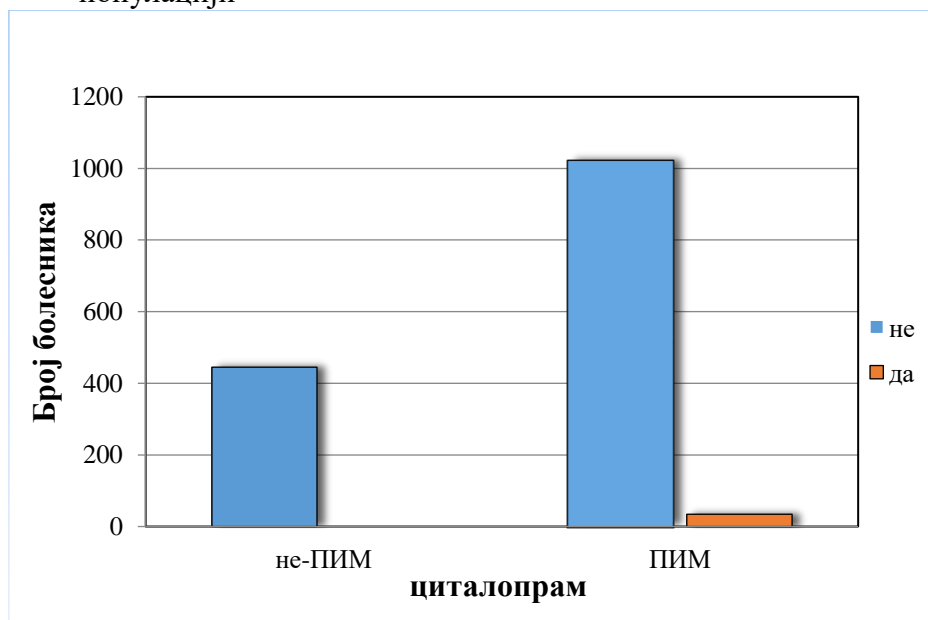
Даљом анализом није уврђена статистички значајна разлика у примени дулоксетина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи (χ^2 су биле 2,522 а p већи од 0,05) као ни у односу на пол ($\chi^2=1,692$; $p=0,193$).

4.9.3.6. Селективни блокатори преузимања серотонина

Циталопрам

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени циталопрама 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 13,255$; $p < 0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2 = 0,934$; $p=0,334$).

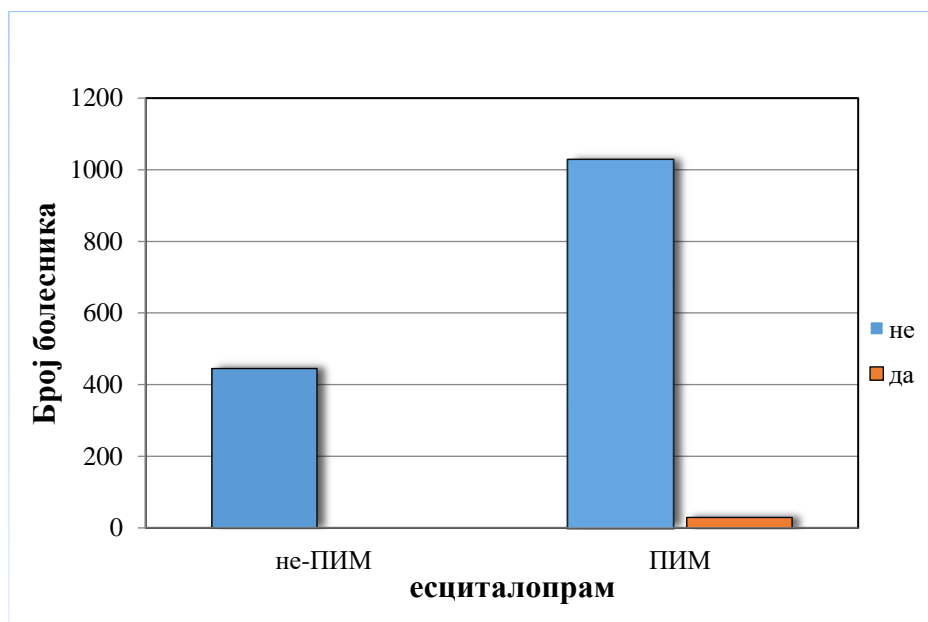
Графикон 39. Дистрибуција употребе циталопрама код старих особа у испитиваној популацији



Есциталопрам

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени есциталопрама 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=11,066$; $p<0,05$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=0,097$; $p=0,756$).

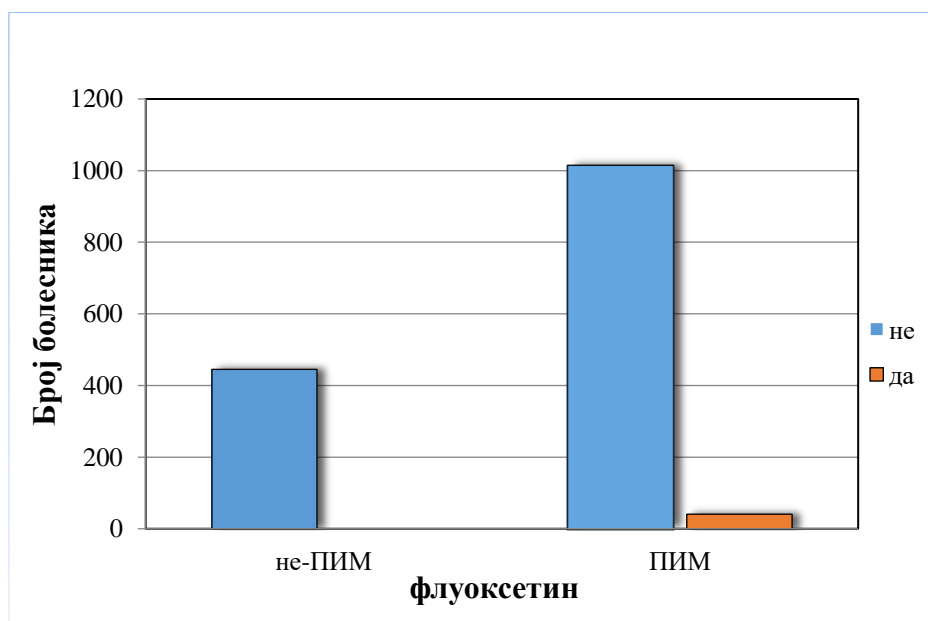
Графикон број 40. Дистрибуција употребе есциталопрама код старих особа у испитиваној популацији



Флуоксетин

Утврђена је статистички високо значајна разлика у примени флуоксетина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=1,348$; $p<0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=1,206$; $p=0,272$).

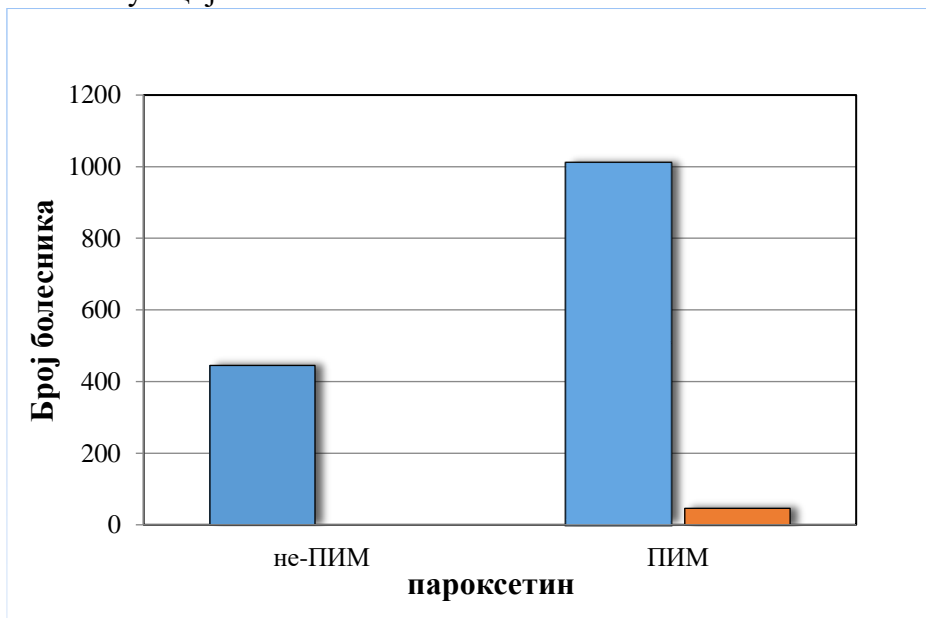
Графикон 41. Дистрибуција употребе флуоксетина код старих особа у испитиваној популацији



Пароксетин

Даљом анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени пароксетина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 17,699$; $p < 0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2 = 0,206$; $p = 0,650$).

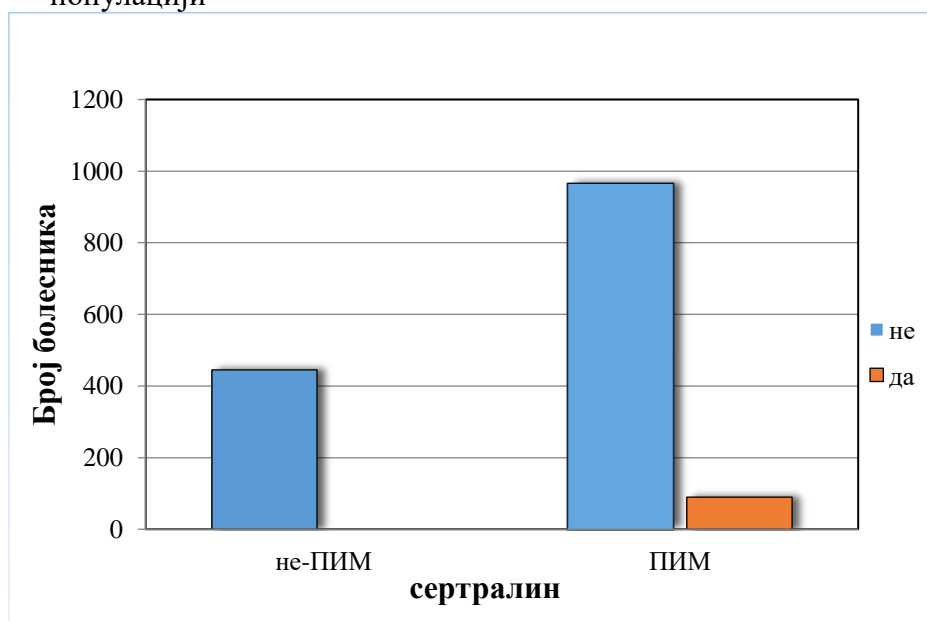
Графикон 42. Дистрибуција употребе пароксетина код старих особа у испитиваној популацији



Сертралин

Даљом анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени сертралина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 38,887$; $p < 0,01$) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2 = 0,425$; $p = 0,514$).

Графикон 43. Дистрибуција употребе сертралина код старих особа у испитиваној популацији



4.9.3.7. Трициклични антидепресиви

Кломипрамин

Даљом анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени кломипрамина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи (вредност χ^2 је била 0,001 а p веће од 0,05) док у односу на пол није показана статистички значајна разлика ($\chi^2=0,296$; $p=0,587$).

4.9.4. Потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције које би требало избегавати код старих особа

Резултати анализе присуства потенцијалних клинички значајних неинфективних лек-лек интеракција које би требало избегавати код старих особа у испитиваној полуацији приказани су у табели 44. статистички значајна разлика појединих неинфективних лек-лек интеракција показана је за одређене лекове као што је и приказано у табели испод ($p<0,05$).

Табела 44. Потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције које би требало избегавати код старих особа

група/ лекови	интеракције лекова	ПОЛ				χ^2	p	
		женски n	%	муши n	%			
Антипсихотици								
	арипипразол-алпразолам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,001	0,995
		да	1	0,1%	0	0,0%		
	арипипразол-бромазепам	не	838	99,3%	211	100,0%	1,779	0,182
		да	6	0,7%	0	0,0%		
	арипипразол-диазепам	не	843	99,9%	210	99,5%	0,842	0,360
		да	1	0,1%	1	0,5%		
	арипипразол-лоразепам	не	841	99,6%	209	99,1%	0,843	0,359
		да	3	0,4%	2	0,9%		
	флуфеназин-клозапин	не	844	100,0%	210	99,5%	4,004	0,045
		да	0	0,0%	1	0,5%		
	флуфеназин-лоразепам	не	844	100,0%	210	99,5%	4,004	0,045
		да	0	0,0%	1	0,5%		
	халоперидол-алпразолам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
		да	1	0,1%	0	0,0%		
	халоперидол-бромазепам	не	837	99,2%	210	99,5%	0,283	0,594
		да	7	0,8%	1	0,5%		
	халоперидол-диазепам	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
		да	2	0,2%	0	0,0%		
	халоперидол-	не	844	100,0%	210	99,5%		

хлорпромазин	да	0	0,0%	1	0,5%	4,004	0,045
халоперидол-клоназепам	не	842	99,8%	210	99,5%	0,250	0,617
	да	2	0,2%	1	0,5%		
халоперидол-лоразепам	не	826	97,9%	207	98,1%	0,126	0,723
	да	18	2,1%	4	1,9%		
халоперидол-мидазолам	не	844	100,0%	210	99,5%	0,063	0,802
	да	0	0,0%	1	0,5%		
халоперидол-оланзапин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
хлорпромазин- бромазепам	не	838	99,3%	209	99,1%	0,144	0,705
	да	6	0,7%	2	0,9%		
хлорпромазин- диазепам	не	841	99,6%	210	99,5%	0,104	0,805
	да	3	0,4%	1	0,5%		
хлорпромазин- клоназепам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
хлорпромазин- лоразепам	не	838	99,3%	210	99,5%	0,144	0,705
	да	6	0,7%	1	0,5%		
хлорпромазин- мидазолам	не	844	100,0%	210	99,5%	4,004	0,045
	да	0	0,0%	1	0,5%		
хлорпромазин- нитразепам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
хлорпромазин- золпидем	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
клозапин-алпразолам	не	840	99,5%	211	100,0%	1,004	0,316
	да	4	0,5%	0	0,0%		
клозапин-бромазепам	не	839	99,4%	210	99,5%	0,042	0,838
	да	5	0,6%	1	0,5%		
клозапин-диазепам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
клозапин-клоназепам	не	840	99,5%	210	99,5%	0,001	0,999
	да	4	0,5%	1	0,5%		
клозапин-лоразепам	не	836	99,1%	205	97,2%	4,633	0,031
	да	8	0,9%	6	2,8%		
клозапин-нитразепам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
клозапин-золпидем	не	844	100,0%	209	99,1%	8,015	0,005
	да	0	0,0%	2	0,9%		
кветиапин-алпразолам	не	842	99,8%	210	99,5%	0,334	0,563
	да	2	0,2%	1	0,5%		
кветиапин-бромазепам	не	822	97,4%	209	99,1%		

кветиапин-диазепам	да	22	2,6%	2	0,9%	2,089	0,148
	не	840	99,5%	211	100,0%		
	да	4	0,5%	0	0,0%		
кветиапин-клоназепам	не	837	99,2%	209	99,1%	1,004	0,316
	да	7	0,8%	2	0,9%		
кветиапин-клозапин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
кветиапин-лоразепам	не	819	97,0%	208	98,6%	1,550	0,213
	да	25	3,0%	3	1,4%		
кветиапин-мидазолам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
кветиапин-пароксетин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
левомепромазин-алпразолам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
левомепромазин-кломипрамин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
оланзапин-алпразолам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
оланзапин-бромазепам	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
	да	2	0,2%	0	0,0%		
оланзапин-лоразепам	не	838	99,3%	210	99,5%	0,144	0,705
	да	6	0,7%	1	0,5%		
оланзапин-золпидем	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
	да	2	0,2%	0	0,0%		
рисперидон-алпразолам	не	841	99,6%	211	100,0%	0,752	0,386
	да	3	0,4%	0	0,0%		
рисперидон-бромазепам	не	840	99,5%	209	99,1%	0,670	0,413
	да	4	0,5%	2	0,9%		
рисперидон-диазепам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
рисперидон-хлорпромазин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
рисперидон-клоназепам	не	841	99,6%	211	100,0%	0,752	0,386
	да	3	0,4%	0	0,0%		
рисперидон-клозапин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
рисперидон-лоразепам	не	835	98,9%	210	99,5%	0,631	0,427
	да	9	1,1%	1	0,5%		
рисперидон-мидазолам	не	843	99,9%	211	100,0%		

рисперидон-пароксетин	да	1	0,1%	0	0,0%	0,250	0,617
	не	843	99,9%	211	100,0%		
рисперидон-золпидем	да	1	0,1%	0	0,0%	0,250	0,617
	не	843	99,9%	211	100,0%		
сертралин-алпразолам	да	9	1,1%	5	2,4%	2,190	0,139
	не	835	98,9%	206	97,6%		
сертралин-бромазепам	да	30	3,6%	6	2,8%	0,259	0,611
	не	814	96,4%	205	97,2%		
сертралин-диазепам	да	7	0,8%	1	0,5%	0,283	0,594
	не	837	99,2%	210	99,5%		
сертралин-хлорпромазин	да	5	0,6%	1	0,5%	0,042	0,838
	не	839	99,4%	210	99,5%		
сертралин-клоназепам	да	8	0,9%	3	1,4%	0,367	0,544
	не	836	99,1%	208	98,6%		
сертралин-клозапин	да	4	0,5%	2	0,9%	0,670	0,413
	не	840	99,5%	209	99,1%		
сертралин-лоразепам	да	19	2,3%	5	2,4%	0,011	0,918
	не	825	97,7%	206	97,6%		
сертралин-мидазолам	да	0	0,0%	1	0,5%	4,004	0,045
	не	844	100,0%	210	99,5%		
сертралин-нитразепам	да	1	0,1%	0	0,0%	0,250	0,617
	не	843	99,9%	211	100,0%		
сертралин-оланзапин	да	1	0,1%	1	0,5%	1,127	0,288
	не	843	99,9%	210	99,5%		
сертралин-золпидем	да	3	0,4%	0	0,0%	0,752	0,386
	не	841	99,6%	211	100,0%		

Антидепрессивы (ТЦИ и ССРИ)

циталопрам-алпразолам	да	1	0,1%	2	0,9%	4,095	0,043
	не	843	99,9%	209	99,1%		
циталопрам-бромазепам	да	13	1,5%	0	0,0%	3,291	0,052
	не	831	98,5%	211	100,0%		
циталопрам-диазепам	да	1	0,1%	1	0,5%	1,127	0,288
	не	843	99,9%	210	99,5%		
циталопрам-клоназепам	да	0	0,0%	1	0,5%	4,004	0,045
	не	844	100,0%	210	99,5%		
циталопрам-клозапин	да	3	0,4%	0	0,0%	0,752	0,386
	не	841	99,6%	211	100,0%		
циталопрам-лоразепам	да	4	0,5%	2	0,9%	0,670	0,413
	не	840	99,5%	209	99,1%		

есциталопрам- алпразолам	не да	843 1	99,9% 0,1%	211 0	100,0% 0,0%		
						0,250	0,617
есциталопрам- бромазепам	не да	832 12	98,6% 1,4%	211 0	100,0% 0,0%		
						3,335	0,059
есциталопрам- хлорпромазин	не да	843 1	99,9% 0,1%	211 0	100,0% 0,0%		
						0,250	0,617
есциталопрам- клоназепам	не да	841 3	99,6% 0,4%	210 1	99,5% 0,5%		
						0,063	0,802
есциталопрам-клозапин	не да	842 2	99,8% 0,2%	211 0	100,0% 0,0%		
						0,501	0,479
есциталопрам-лоразепам	не да	837 7	99,2% 0,8%	208 3	98,6% 1,4%		
						0,631	0,427
есциталопрам- нитразепам	не да	843 1	99,9% 0,1%	211 0	100,0% 0,0%		
						0,250	0,617
есциталопрам-оланзапин	не да	843 1	99,9% 0,1%	211 0	100,0% 0,0%		
						0,250	0,617
есциталопрам-золпидем	не да	843 1	99,9% 0,1%	210 1	99,5% 0,5%		
						1,127	0,288
флуоксетин-алпразолам	не да	839 5	99,4% 0,6%	209 2	99,1% 0,9%		
						0,314	0,569
флуоксетин-бромазепам	не да	825 19	97,7% 2,3%	207 4	98,1% 1,9%		
						0,100	0,752
флуоксетин-диазепам	не да	842 2	99,8% 0,2%	211 0	100,0% 0,0%		
						0,501	0,479
флуоксетин-клоназепам	не да	842 2	99,8% 0,2%	211 0	100,0% 0,0%		
						0,501	0,479
флуоксетин-клозапин	не да	839 5	99,4% 0,6%	210 1	99,5% 0,5%		
						0,042	0,838
флуоксетин-лоразепам	не да	838 6	99,3% 0,7%	211 0	100,0% 0,0%		
						1,509	0,219
флуоксетин-золпидем	не да	844 0	100,0% 0,0%	210 1	99,5% 0,5%		
						4,004	0,045
кломипрамин- алпразолам	не да	843 1	99,9% 0,1%	211 0	100,0% 0,0%		
						0,250	0,617
пароксетин-алпразолам	не да	838 6	99,3% 0,7%	209 2	99,1% 0,9%		
						0,126	0,723
пароксетин-бромазепам	не да	827 17	98,0% 2,0%	208 3	98,6% 1,4%		
						0,319	0,572
пароксетин-лоразепам	не да	836 8	99,1% 0,9%	208 3	98,6% 1,4%		
						0,367	0,544
пароксетин-золпидем	не	843	99,9%	211	100,0%		
						0,250	0,617

	да	1	0,1%	0	0,0%		
Бензодиазепини							
Кратко и средње дуго делујући							
алпразолам-бромазепам	не	839	99,4%	211	100,0%	1,482	0,224
	да	5	0,6%	0	0,0%		
алпразолам-кломипрамин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,296	0,587
	да	1	0,1%	0	0,0%		
алпразолам-клоназепам	не	842	99,8%	210	99,5%	0,189	0,663
	да	2	0,2%	1	0,5%		
алпразолам-клозапин	не	840	99,5%	211	100,0%	1,185	0,276
	да	4	0,5%	0	0,0%		
алпразолам-лоразепам	не	842	99,8%	211	100,0%	0,591	0,442
	да	2	0,2%	0	0,0%		
алпразолам-нитразепам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,001	0,995
	да	1	0,1%	0	0,0%		
алпразолам-оланзапин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,001	0,995
	да	1	0,1%	0	0,0%		
алпразолам-пароксетин	не	838	99,3%	209	99,1%	0,022	0,882
	да	6	0,7%	2	0,9%		
алпразолам-золпидем	не	842	99,8%	210	99,5%	0,189	0,663
	да	2	0,2%	1	0,5%		
бромазепам-алпразолам	не	839	99,4%	211	100,0%	1,482	0,224
	да	5	0,6%	0	0,0%		
бромазепам-дiazепам	не	841	99,6%	210	99,5%	0,011	0,916
	да	3	0,4%	1	0,5%		
бромазепам-хлорпромазин	не	838	99,3%	209	99,1%	0,022	0,882
	да	6	0,7%	2	0,9%		
бромазепам-клоназепам	не	832	98,6%	210	99,5%	1,700	0,192
	да	12	1,4%	1	0,5%		
бромазепам-клозапин	не	839	99,4%	210	99,5%	0,290	0,590
	да	5	0,6%	1	0,5%		
бромазепам-лоразепам	не	842	99,8%	210	99,5%	0,189	0,663
	да	2	0,2%	1	0,5%		
бромазепам-мидазолам	не	841	99,6%	210	99,5%	0,011	0,916
	да	3	0,4%	1	0,5%		
бромазепам-нитразепам	не	842	99,8%	211	100,0%	0,591	0,442
	да	2	0,2%	0	0,0%		
бромазепам-оланзапин	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
	да	2	0,2%	0	0,0%		
бромазепам-пароксетин	не	827	98,0%	208	98,6%	0,319	0,572
	да	17	2,0%	3	1,4%		
бромазепам-золпидем	не	839	99,4%	208	98,6%	1,543	0,214
	да	5	0,6%	3	1,4%		
лоразепам-алпразолам	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
	да	2	0,2%	0	0,0%		
лоразепам-бромазепам	не	842	99,8%	210	99,5%	0,334	0,563
	да	2	0,2%	1	0,5%		
лоразепам-хлорпромазин	не	838	99,3%	210	99,5%	0,144	0,705
	да	6	0,7%	1	0,5%		
лоразепам-клоназепам	не	836	99,1%	210	99,5%	0,448	0,503

лоразепам-клозапин	да	8	0,9%	1	0,5%	4,663	0,031
	не	836	99,1%	205	97,2%		
лоразепам-мидазолам	да	8	0,9%	6	2,8%	4,004	0,045*
	не	844	100,0%	210	99,5%		
лоразепам-оланзапин	да	0	0,0%	1	0,5%	0,144	0,705
	не	838	99,3%	210	99,5%		
лоразепам-пароксетин	да	6	0,7%	1	0,5%	0,367	0,544
	не	836	99,1%	208	98,6%		
лоразепам-золпидем	да	8	0,9%	3	1,4%	4,501	0,034
	не	838	99,3%	206	97,6%		
	да	6	0,7%	5	2,4%		

Дуго делујући

дiazепам-бромazепам	не	841	99,6%	210	99,5%	0,063	0,802
	да	3	0,4%	1	0,5%		
дiazепам-хлорпромазин	не	841	99,6%	210	99,5%	0,063	0,802
	да	3	0,4%	1	0,5%		
дiazепам-клоназепам	не	844	100,0%	210	99,5%	4,004	0,045
	да	0	0,0%	1	0,5%		
дiazепам-клозапин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
дiazепам-нитразепам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
дiazепам-золпидем	не	844	100,0%	210	99,5%	4,004	0,045
	да	0	0,0%	1	0,5%		
клоназепам-алпразолам	не	842	99,8%	210	99,5%	0,334	0,563
	да	2	0,2%	1	0,5%		
клоназепам-бромazепам	не	832	98,6%	210	99,5%	1,246	0,265
	да	12	1,4%	1	0,5%		
клоназепам-дiazепам	не	844	100,0%	210	99,5%	4,004	0,045
	да	0	0,0%	1	0,5%		
клоназепам-хлорпромазин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
клоназепам-клозапин	не	840	99,5%	210	99,5%	0,001	0,999
	да	4	0,5%	1	0,5%		
клоназепам-лоразепам	не	836	99,1%	210	99,5%	0,448	0,503
	да	8	0,9%	1	0,5%		
клоназепам-золпидем	не	843	99,9%	209	99,1%	4,095	0,043
	да	1	0,1%	2	0,9%		
мидазолам-бромazепам	не	841	99,6%	210	99,5%	0,063	0,802
	да	3	0,4%	1	0,5%		
мидазолам-хлорпромазин	не	844	100,0%	210	99,5%	4,004	0,045
	да	0	0,0%	1	0,5%		
мидазолам-лоразепам	не	844	100,0%	210	99,5%	4,004	0,045
	да	0	0,0%	1	0,5%		
нитразепам-алпразолам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
нитразепам-бромazепам	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
	да	2	0,2%	0	0,0%		
нитразепам-дiazепам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
нитразепам-	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617

хлорпромазин	да	1	0,1%	0	0,0%		
нитразепам-клозапин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
Небензодиазепински хипнотици							
золпидем-алпразолам	не	842	99,8%	210	99,5%	0,334	0,563
	да	2	0,2%	1	0,5%		
золпидем-бромазепам	не	839	99,4%	208	98,6%	1,543	0,214
	да	5	0,6%	3	1,4%		
золпидем-диазепам	не	844	100,0%	210	99,5%	4,004	0,045
	да	0	0,0%	1	0,5%		
золпидем-хлорпромазин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
золпидем-клоназепам	не	843	99,9%	209	99,1%	4,095	0,043
	да	1	0,1%	2	0,9%		
золпидем-клозапин	не	844	100,0%	209	99,1%	8,015	0,005
	да	0	0,0%	2	0,9%		
золпидем-лоразепам	не	838	99,3%	206	97,6%	4,501	0,034
	да	6	0,7%	5	2,4%		
золпидем-оланзапин	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
	да	2	0,2%	0	0,0%		
золпидем-пароксетин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
Периферни алфа 1 блокатори							
доксазосин-фуросемид	не	844	100,0%	209	99,1%	8,015	0,005
	да	0	0,0%	2	0,9%		
варфарин-амјодарон	не	838	99,3%	205	97,2%	6,828	0,009
	да	6	0,7%	6	2,8%		
Опиоиди							
фентанил-бромазепам	не	843	99,9%	210	99,5%	1,127	0,288
	да	1	0,1%	1	0,5%		
фентанил-хлорпромазин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
фентанил-клоназепам	не	841	99,6%	211	100,0%	0,752	0,386
	да	3	0,4%	0	0,0%		
фентанил-лоразепам	не	840	99,5%	211	100,0%	1,004	0,316
	да	4	0,5%	0	0,0%		
фентанил-оланзапин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
морфин-бромазепам	не	843	99,9%	210	99,5%	1,127	0,288
	да	1	0,1%	1	0,5%		
морфин-диазепам	не	844	100,0%	210	99,5%	4,004	0,045
	да	0	0,0%	1	0,5%		
трамадол-алпразолам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
трамадол-бромазепам	не	825	97,7%	210	99,5%	2,867	0,090
	да	19	2,3%	1	0,5%		
трамадол-диазепам	не	839	99,4%	210	99,5%	0,042	0,838
	да	5	0,6%	1	0,5%		
трамадол-хлорпромазин	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479

	да	2	0,2%	0	0,0%		
трамадол-клоназепам	не	839	99,4%	211	100,0%	1,256	0,262
	да	5	0,6%	0	0,0%		
трамадол-клозапин	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
трамадол-лоразепам	не	841	99,6%	209	99,1%	1,256	0,262
	да	3	0,4%	2	0,9%		
трамадол-мидазолам	не	843	99,9%	211	100,0%	0,250	0,617
	да	1	0,1%	0	0,0%		
трамадол-пароксетин	не	842	99,8%	211	100,0%	0,501	0,479
	да	2	0,2%	0	0,0%		

Анализиран је и број интеракција лекова који су у бази наведени у табели 44. (Потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције које би требало избегавати код старијих особа) и прописивани су током 2016.-2017. године, а забележене су у 377 случајева (25,1%) код наших болесника. Сам број интеракција кретао се од једне (62,1%), затим две (35,9%) до чак 18 (од 12 до 18 интеракција имало је 1,6% болесника).

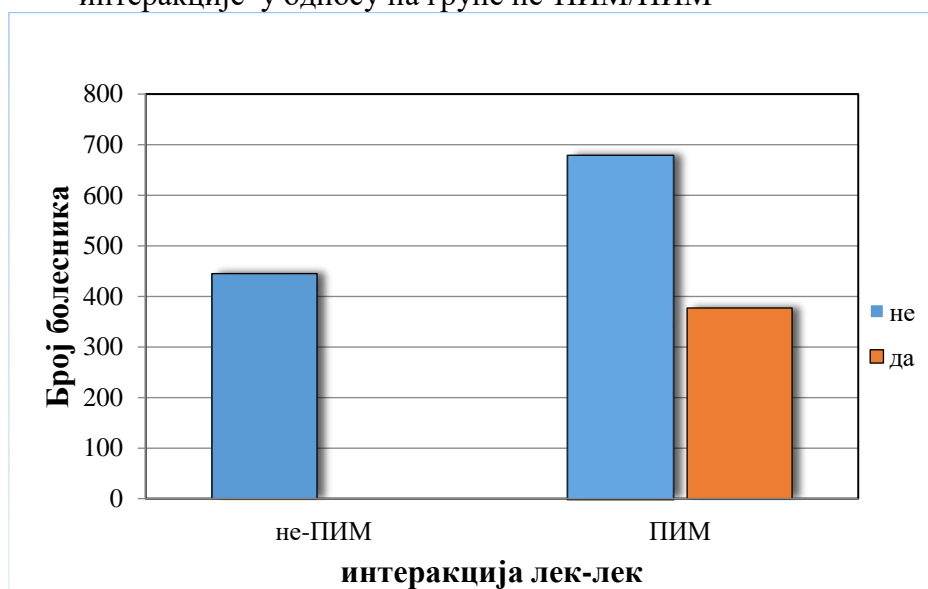
У табели 45. приказане су учесталости интеракција лекова из табеле 44. и не-ПИМ/ПИМ групе.

Табела 45. Учесталост интеракције лекова из табеле 44. у односу на не-ПИМ/ПИМ групу

		Интеракције			укупно
		не	да		
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	445	0	445
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	ПИМ	n	678	377	1055
		%	64,3%	35,7%	100,0%
укупно		n	1123	377	1500
		%	74,9%	25,1%	100,0%

Добијени резултати поређења појаве интеракција лекова из табеле 44. (Потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције које би требало избегавати код старијих особа) који су прописивни испитаницима током 2016.-2017. године и не-ПИМ/ПИМ групе, показали су да је разлика била високо статистички значајна ($\chi^2=167,198$; $p < 0,01$).

Графикон 44. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције у односу на групе не-ПИМ/ПИМ



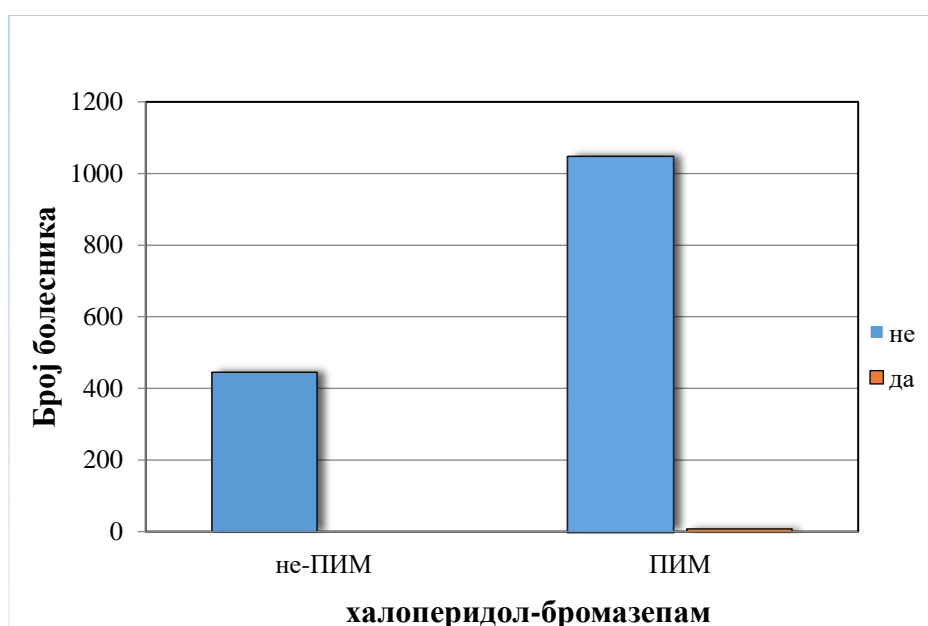
4.9.4.1. Анализа потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције које би требало избегавати код старих особа

4.9.4.1.1 Интеракције антипсихотика

Халоперидол-бромазепам

Код анализе појединачних интеракција лекова у табели 44. пошли смо од интеракције антипсихотика халоперидола са бромазепами утврђена је статистички високо значајна разлика ($\chi^2 = 3,393$; $p < 0,05$) у току 2016.-2017.године према подели болесника на не-ПИМ/ПИМ групу али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,283$; $p=0,594$).

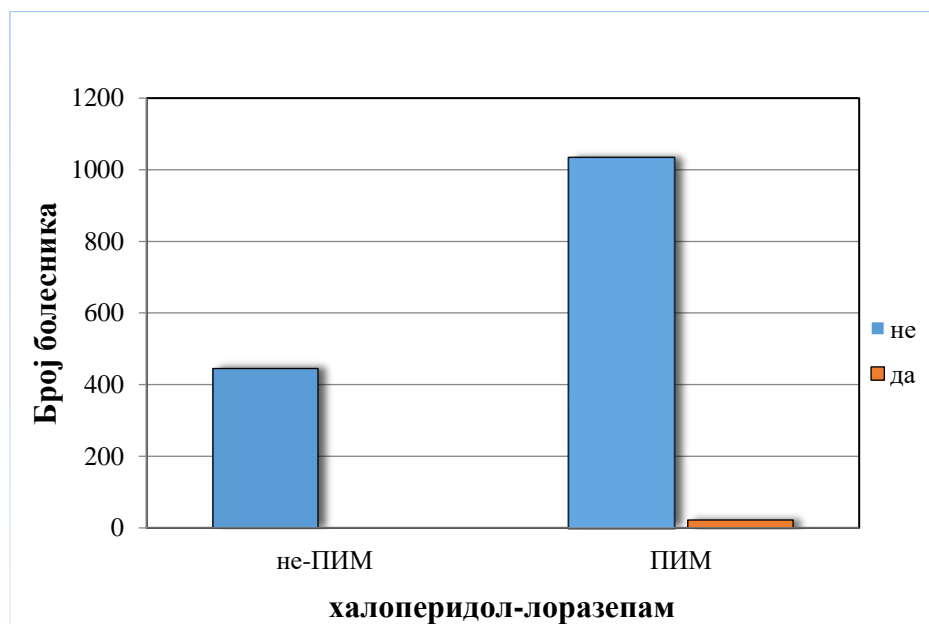
Графикон 45. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције халоперидол-бромазепам



Халоперидол-лоразепам

У следећем кораку анализе интеракције лекова проверавали смо халоперидол-лоразепам интеракцију и добијене разлике су показале да су статистички високо значајне ($\chi^2=9,418$; $p<0,05$) у току 2016.-2017. године према подели болесника на не-ПИМ/ПИМ групу али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,126$; $p=0,723$).

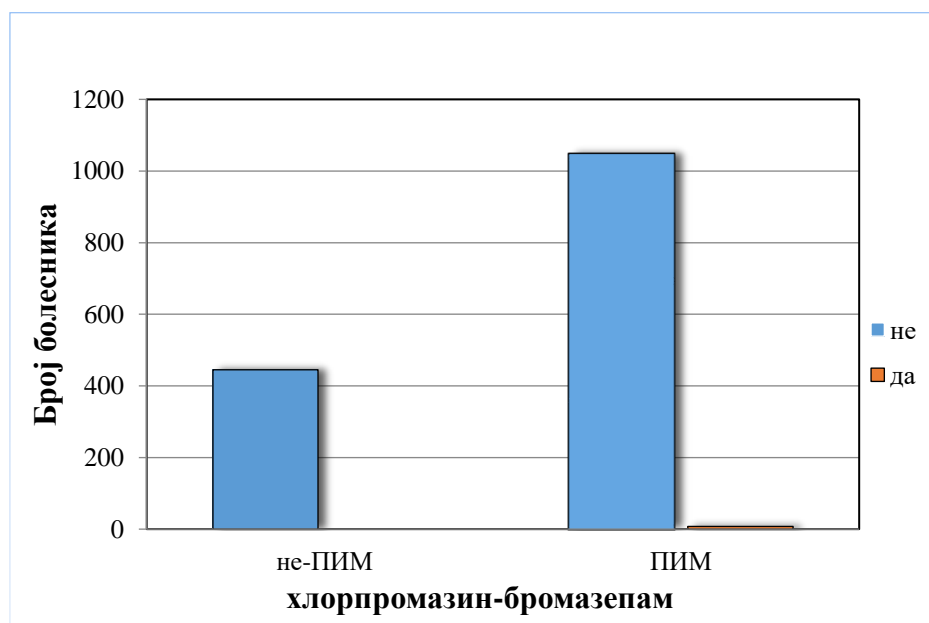
Графикон 46. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције халоперидол-лоразепам



Хлорпромазин-бромазепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције хлорпромазин-бромазепам интеракције 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=3,393$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,144$; $p=0,705$).

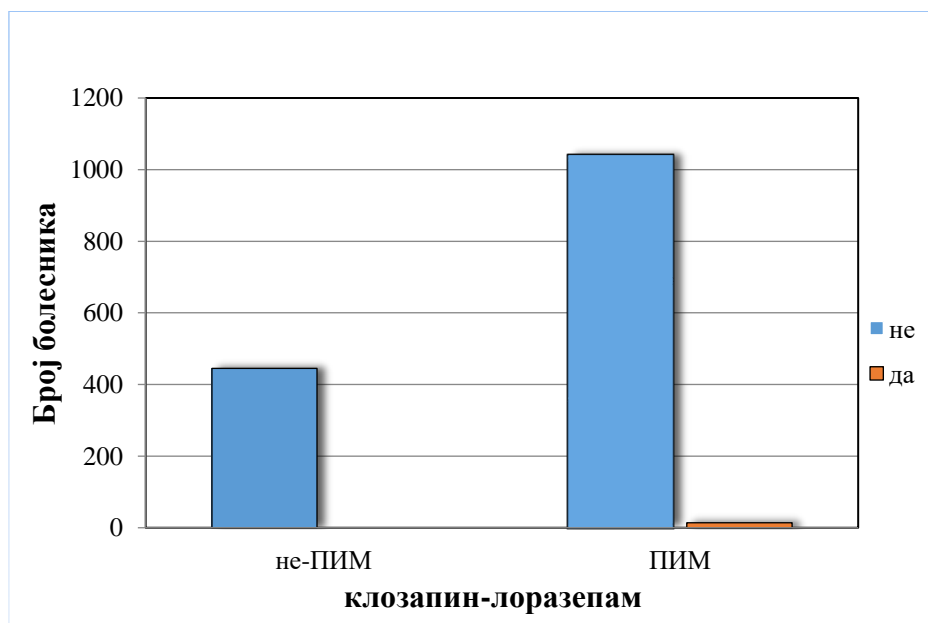
Графикон 47. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције хлорпромазин-бромазепам



Клозапин-лоразепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције клозапин-лоразепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 5,691$; $p < 0,05$) али показана је и статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2 = 4,633$; $p = 0,031$).

Графикон 48. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције клозапин-лоразепам



Кветиапин-бромазепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције кветиапин-бромазепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=10,2883$; $p<0,01$)али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2 =2,089$; $p=0,148$).

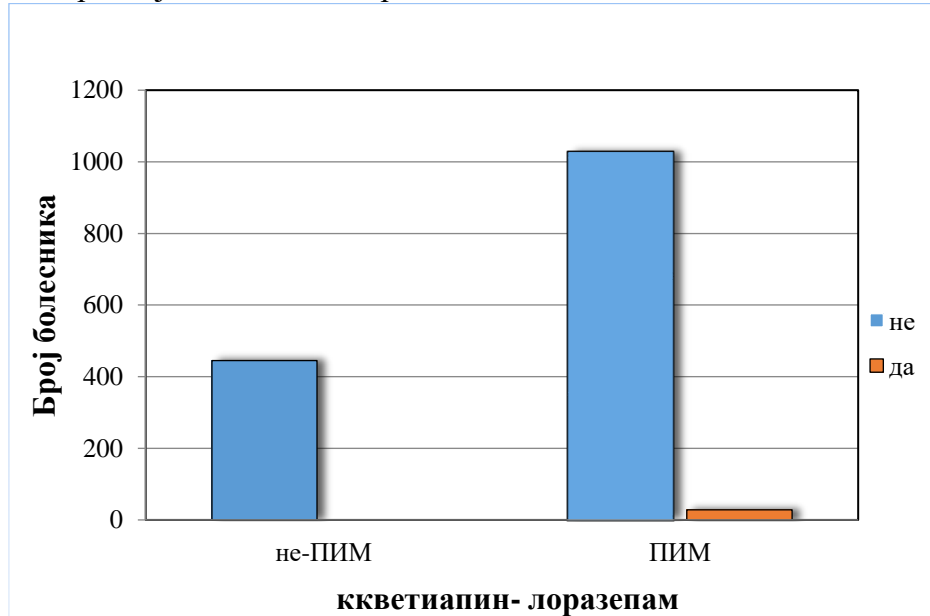
Графикон 49. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције кветиапин-бромазепам



Кветиапин-лоразепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције кветиапин- лоразепам 2016.-2017. године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=12,035$; $p < 0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2 = 1,550$; $p = 0,213$).

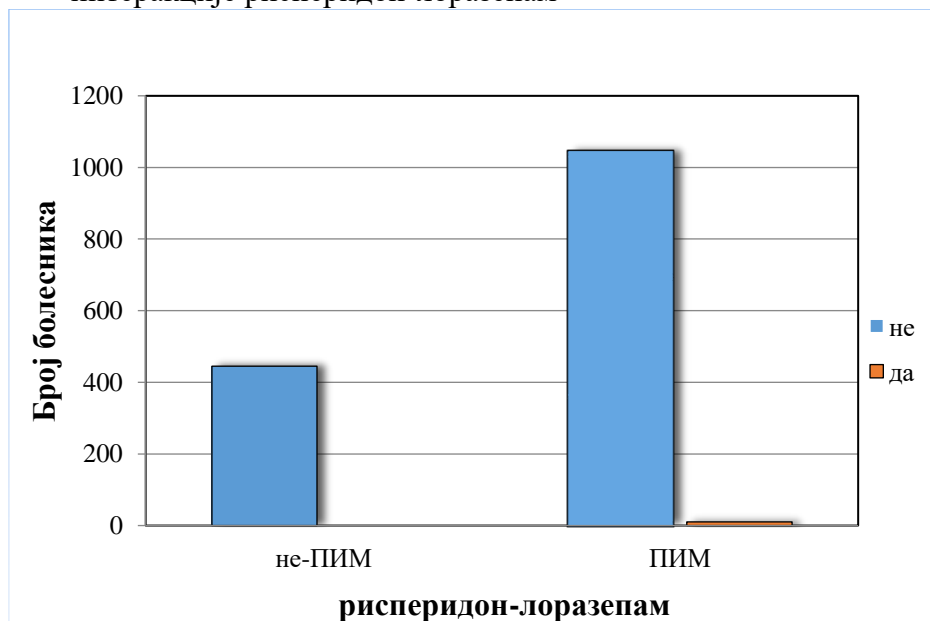
Графикон 50. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције кветиапин- лоразепам



Рисперидон-лоразепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције рисперидон- лоразепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не- ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=4,246$; $p < 0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2 = 0,631$; $p = 0,427$).

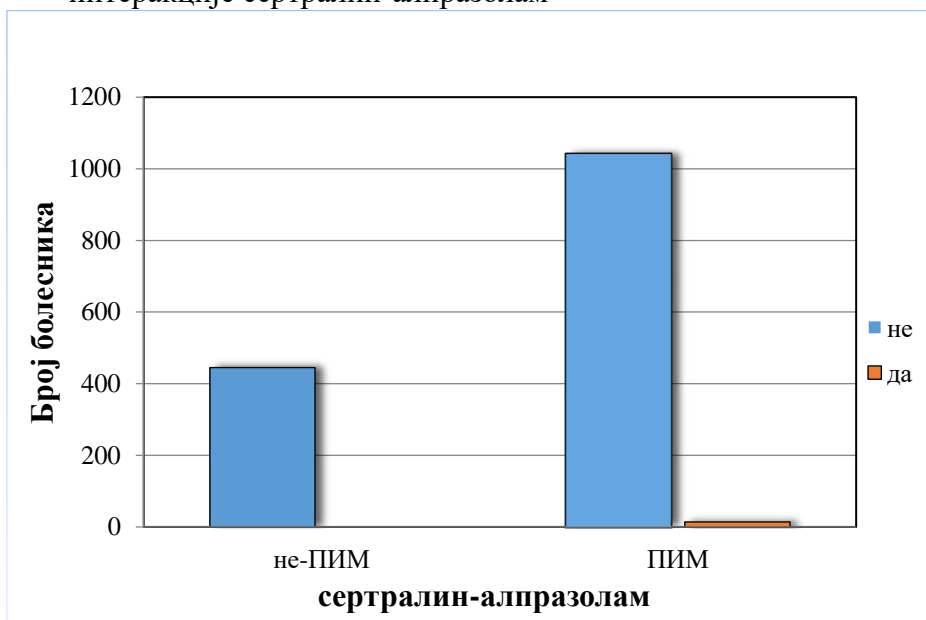
Графикон 51. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције рисперидон-лоразепам



Сертралин-алпразолам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције сертралинал-алпразолам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=5,961$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=2,190$; $p=0,139$).

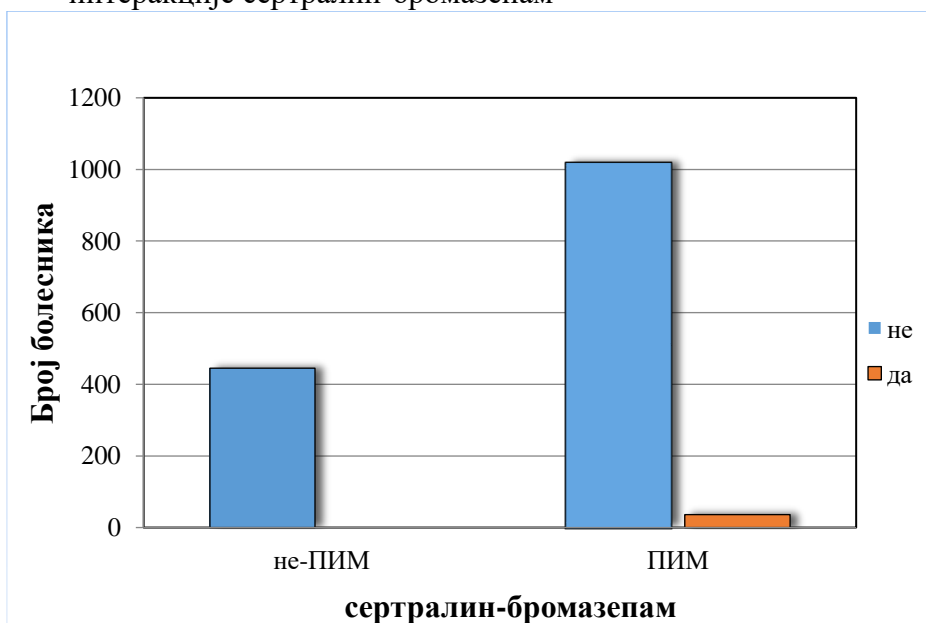
Графикон 52. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције сертралин-алпразолам



Сертралин-бромазепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције сертралин-бромазепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=15,558$; $p<0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,259$; $p=0,611$).

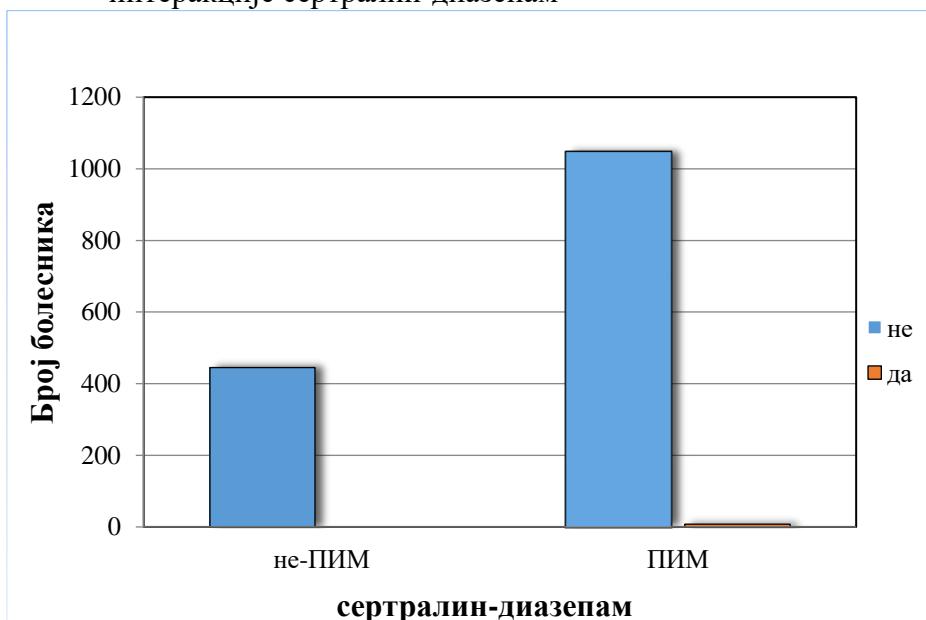
Графикон 53. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције сертралин-бромазепам



Сертралин-диазепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције сертралин-диазепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=3,393$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,283$; $p=0,594$).

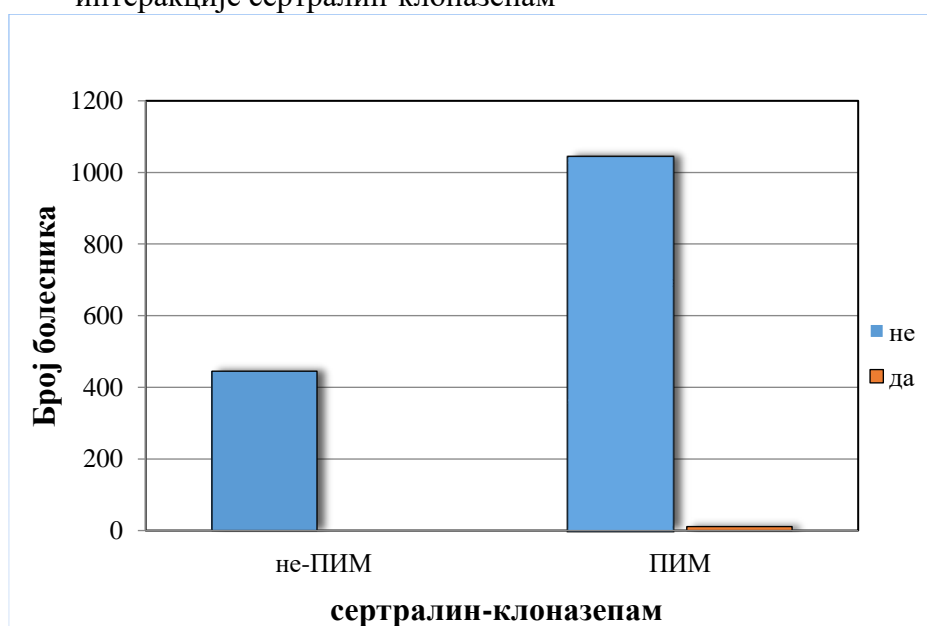
Графикон 54. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције сертралин-диазепам



Сертралин-клоназепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције сертралин-клоназепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=4,674$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,367$; $p=0,544$).

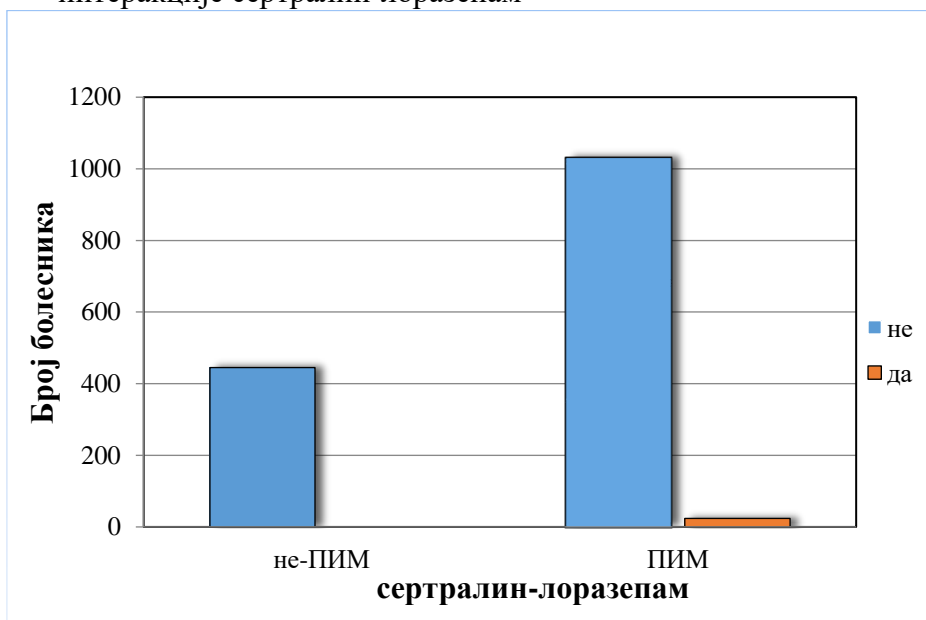
Графикон 55. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције сертралин-клоназепам



Сертралин-лоразепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције сертралин-лоразепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=10,288$; $p<0,01$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,011$; $p=0,918$).

Графикон 56. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције сертралин-лоразепам

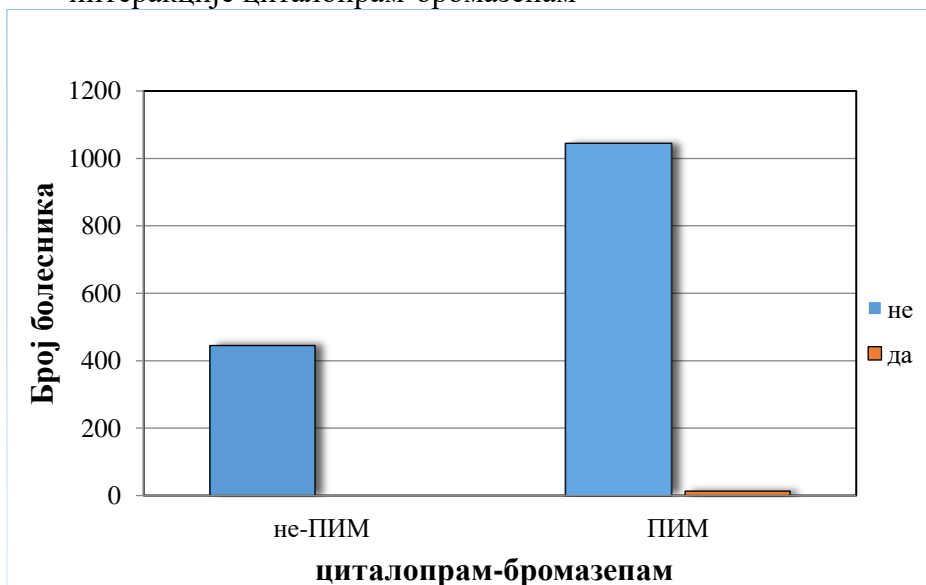


4.9.4.1.2. Интеракције антидепресива

Циталопрам-бромазепам

Код анализе појединачних интеракција лекова из групе антидепресива за интеракцију циталопрама и бромазепама утврђена је статистички високо значајна разлика ($\chi^2=5,531$; $p<0,05$) у току 2016.-2017.године према подели болесника на не-ПИМ/ПИМ групу а показана је и статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=3,291$; $p=0,052$).

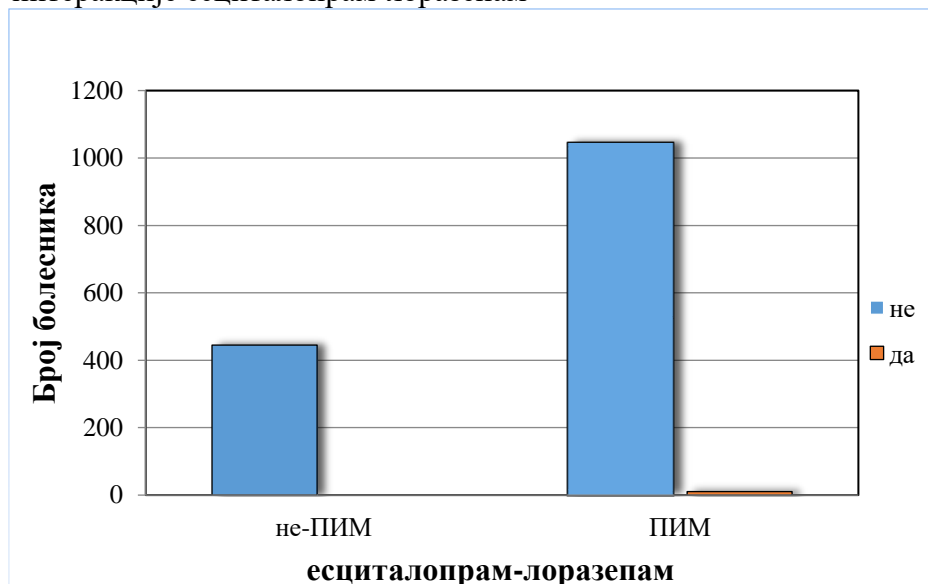
Графикон 57. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције циталопрам-бромазепам



Есциталопрам-лоразепам

У следећем кораку анализе интеракције лекова проверавали смо есциталопрам-лоразепам и добијене разлике су показале да су статистички високо значајне ($\chi^2 = 4,246$; $p < 0,05$) у току 2016.-2017. године према подели болесника на не-ПИМ/ПИМ групу али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,631$; $p=0,427$).

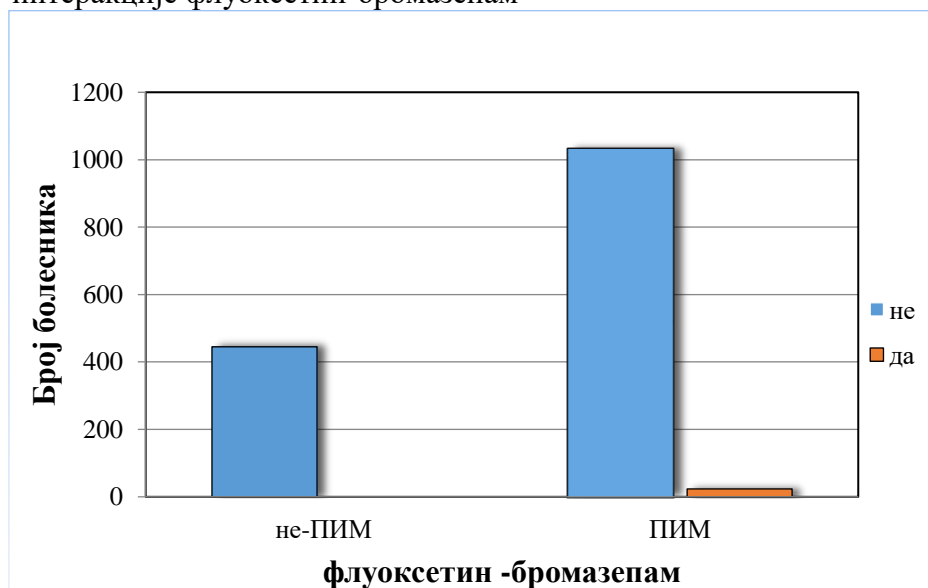
Графикон 58. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције есциталопрам-лоразепам



Флуоксетин -бромазепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције флуоксетин – бромазепам 2016.-2017. године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=9,852$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2 =0,100$; $p=0,752$).

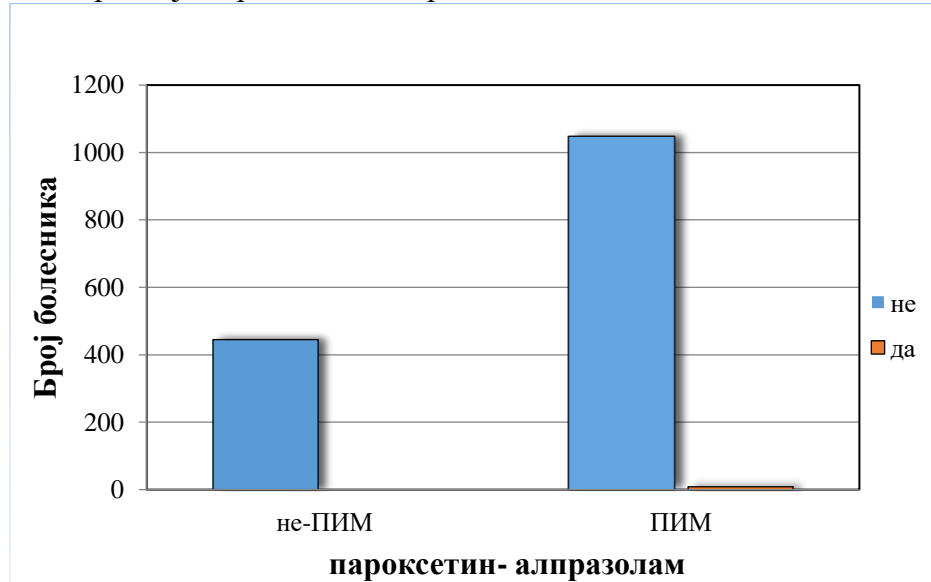
Графикон 59. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције флуоксетин-бромазепам



Пароксетин- алпразолам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције пароксетин-алпразолам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=3,393$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,126$; $p=0,723$).

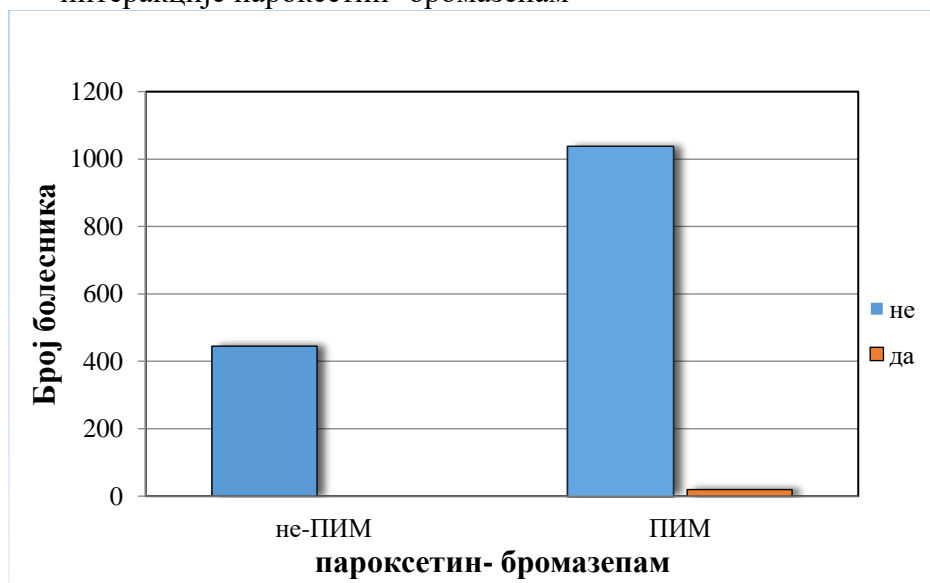
Графикон 60. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције пароксетин- алпразолам



Пароксетин- бромазепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције пароксетин-бромазепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=8,550$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,319$; $p=0,572$).

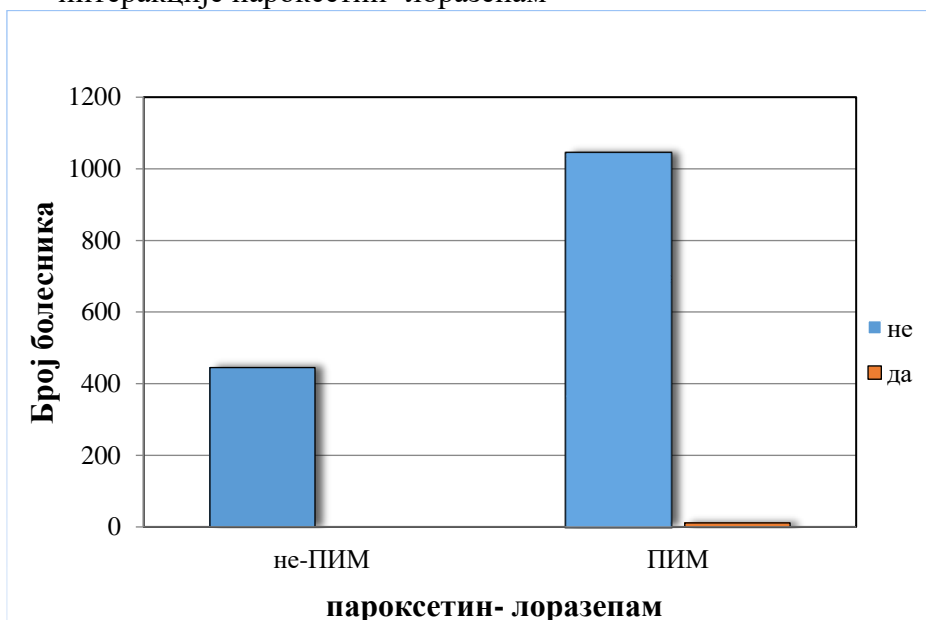
Графикон 61. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције пароксетин- бромазепам



Пароксетин -лоразепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције пароксетин-лоразепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=4,674$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,367$; $p=0,544$).

Графикон 62. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције пароксетин- лоразепам



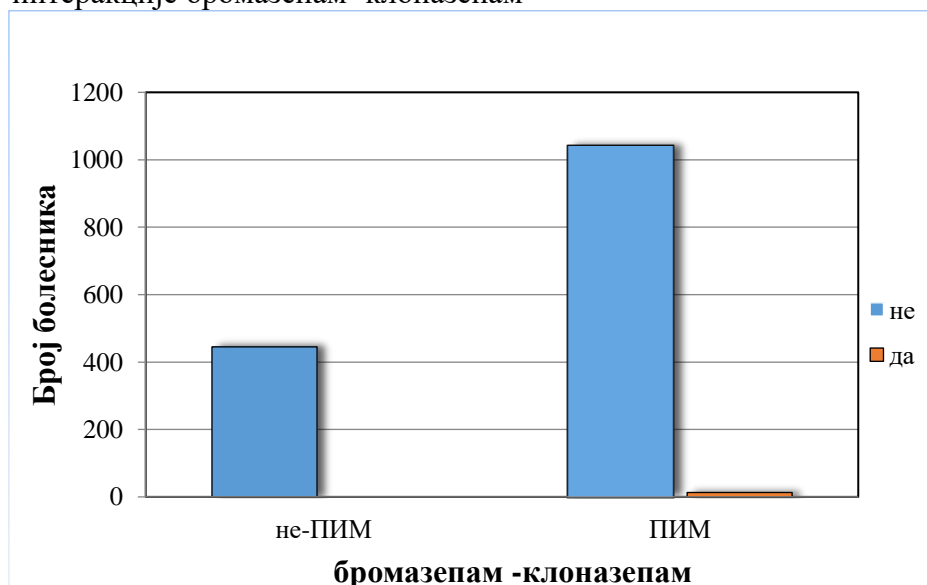
4.9.4.1.3 Интеракције бензодиазепина

Кратко и средње дуго делујући

Бромазепам -клоназепам

Код анализе појединачних интеракција лекова у групи бензодиазепина за интеракцију бромазепам -клоназепам утврђена је статистички високо значајна разлика ($\chi^2=5,531$; $p<0,01$) у току 2016.-2017.године према подели болесника на не-ПИМ/ПИМ групу али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=1,700$; $p=0,192$).

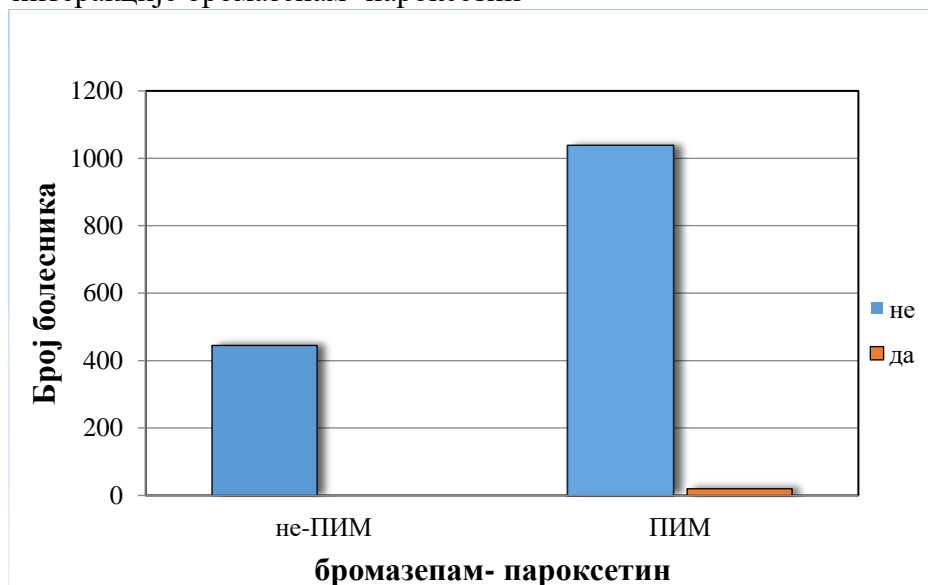
Графикон 63. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције бромазепам -клоназепам



Бромазепам- пароксетин

У следећем кораку анализе интеракције лекова проверавали смо интеракцију бромазепам-пароксетин и добијене разлике су показале да су статистички високо значајне ($\chi^2=8,550$; $p<0,01$) у току 2016.-2017.године према подели испитаника на не-ПИМ/ПИМ групу али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,319$; $p=0,572$).

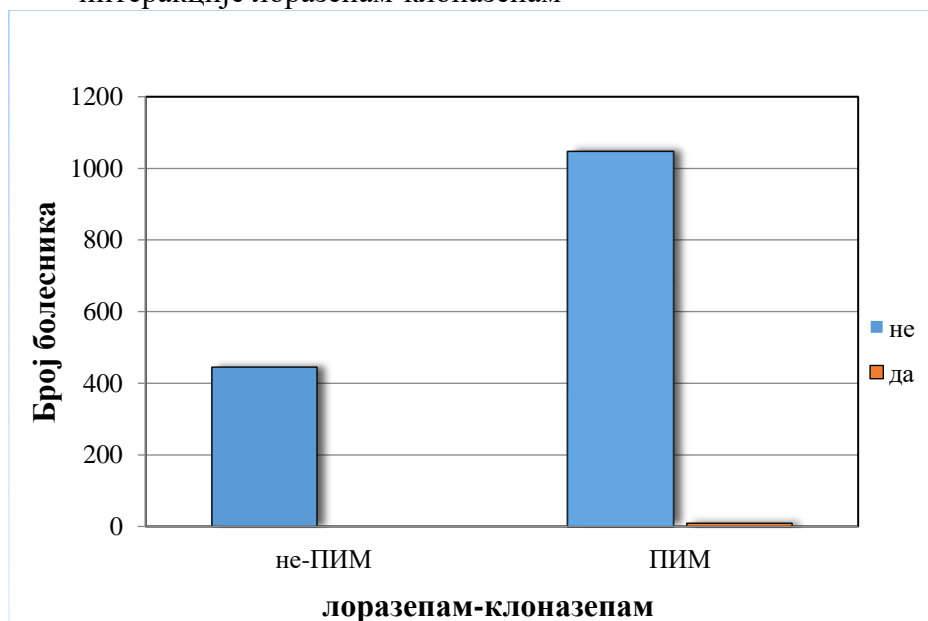
Графикон 64. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције бромазепам- пароксетин



Лоразепам-клоназепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције лоразепам-клоназепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=3,819$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,448$; $p=0,503$).

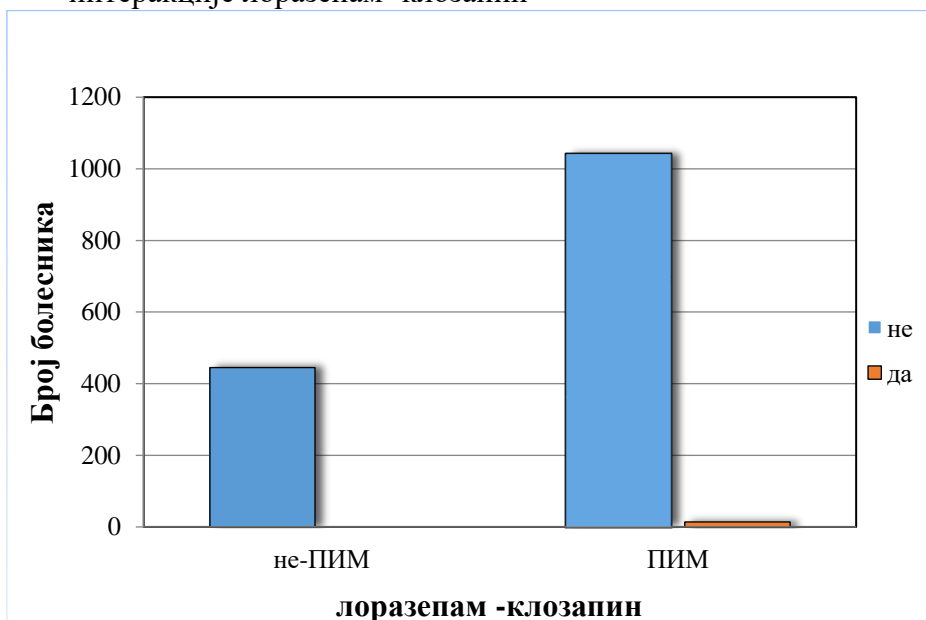
Графикон 65. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције лоразепам-клоназепам



Лоразепам -клозапин

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције лоразепам -клозапин 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=5,961$; $p<0,05$) а показана је статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=4,663$; $p=0,031$).

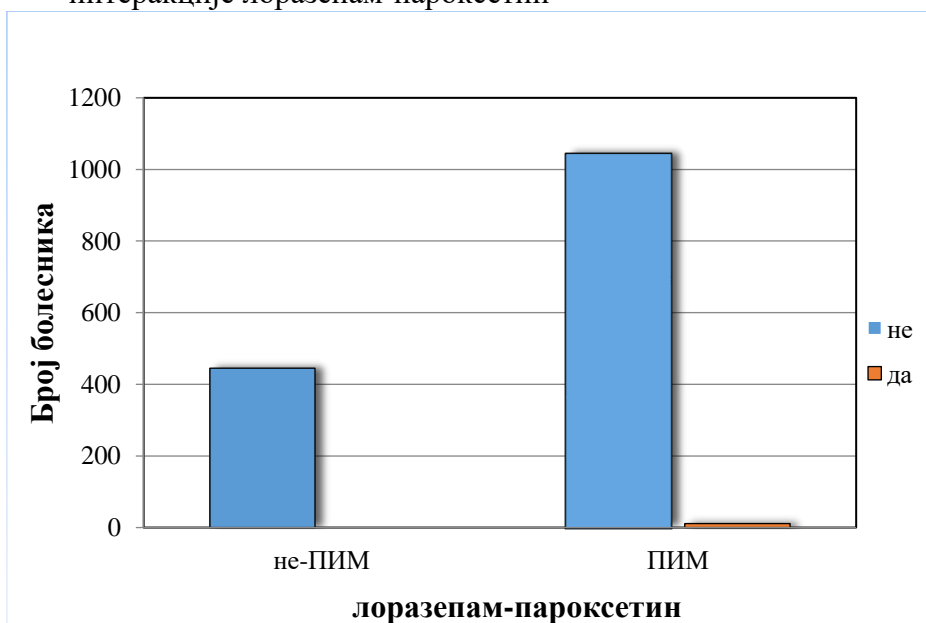
Графикон 66. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције лоразепам -клозапин



Лоразепам -пароксетин

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције лоразепам-пароксетин 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=4,674$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,367$; $p=0,544$).

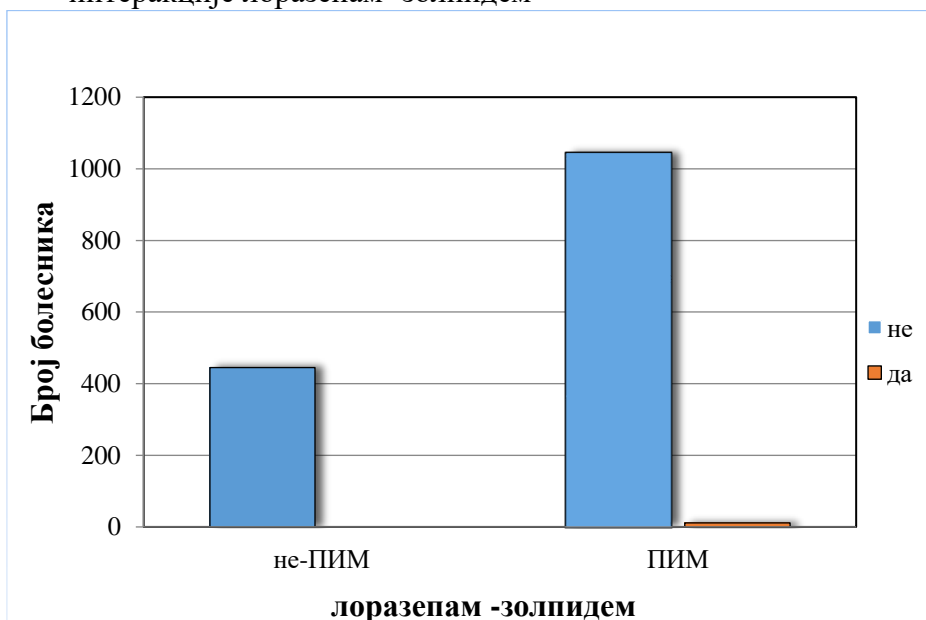
Графикон 67. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције лоразепам-пароксетин



Лоразепам -золпидем

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције лоразепам -золпидем 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=4,674$; $p<0,05$) а показана је и статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=4,501$; $p=0,034$).

Графикон 68. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције лоразепам -золпидем

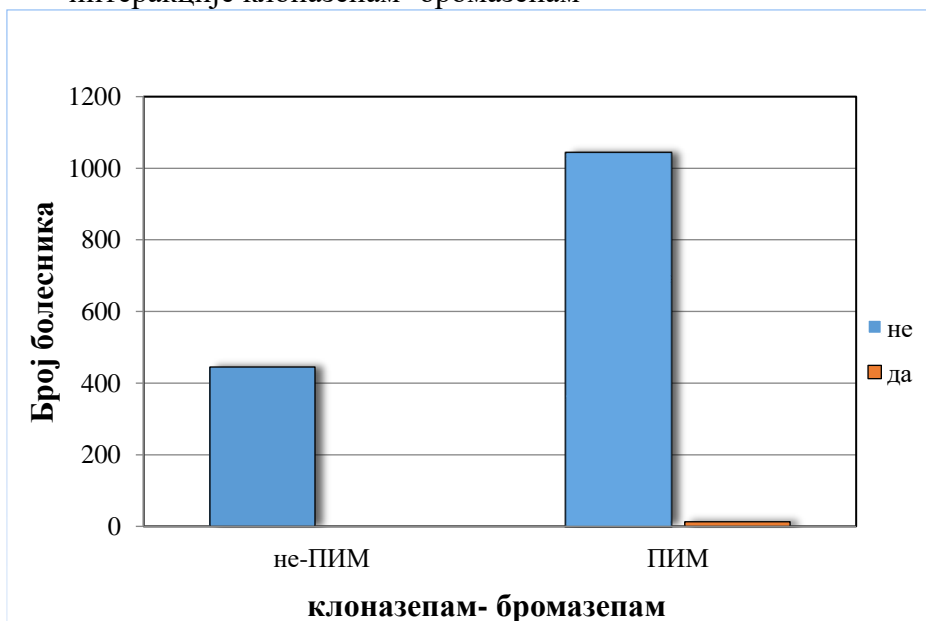


Дуго делујући бензодиазепини

Клоназепам- бромазепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције клоназепам- бромазепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=5,531$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=1,246$; $p=0,265$).

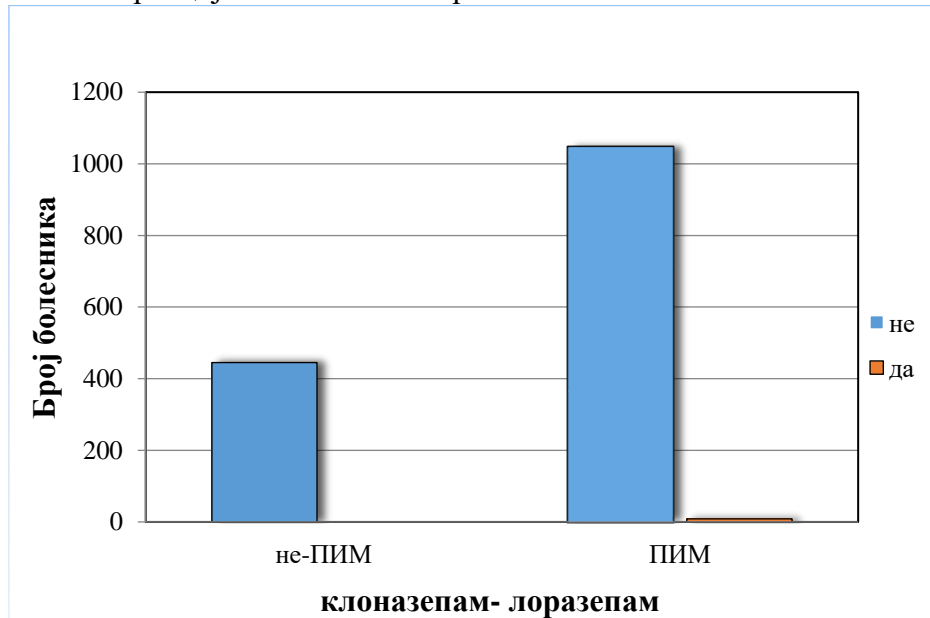
Графикон 69. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције клоназепам- бромазепам



Клоназепам- лоразепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције клоназепам-лоразепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=3,819$; $p<0,05$) али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=0,448$; $p=0,503$).

Графикон 70. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције клоназепам- лоразепам



Небензедиазепински хипнотици

Золпидем –лоразепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције золпидем –лоразепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=4,674$; $p<0,05$) а показана је и статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=4,501$; $p=0,034$).

Графикон 71. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције золпидем-лоразепам

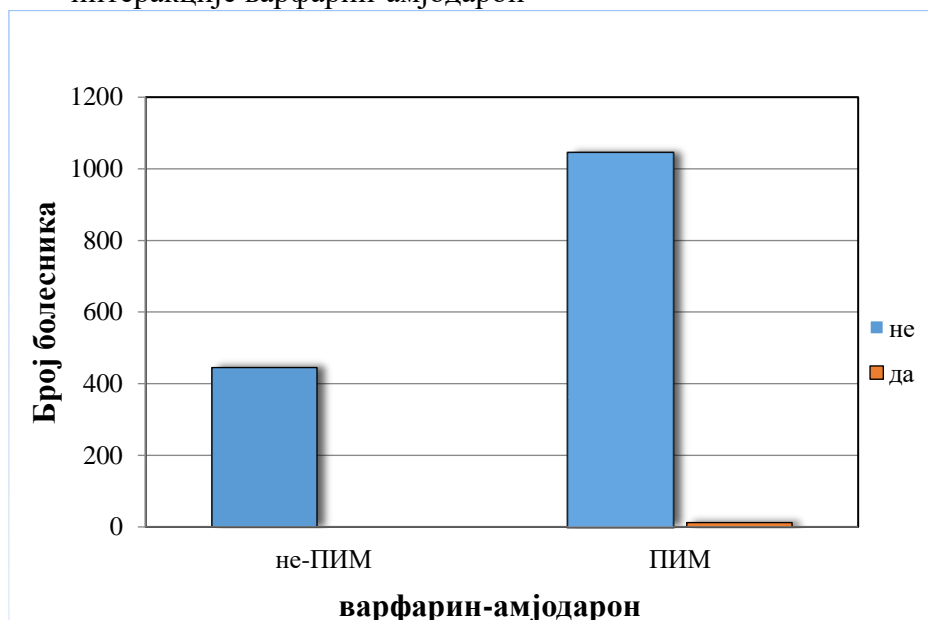


4.9.4.1.4. Интеракције периферних алфа 1 блокатора

Варфарин-амјодарон

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције варфарин-амјодарон 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=3,770$; $p<0,05$)а показана је и статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=6,828$; $p=0,009$).

Графикон 72. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције варфарин-амјодарон

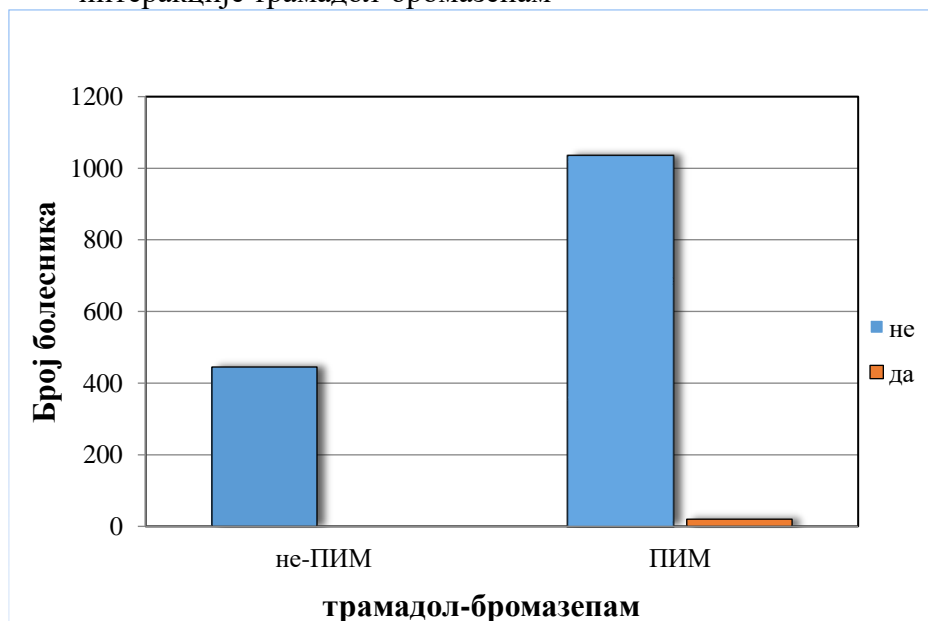


4.9.4.1.5. Интеракције опиоида

Трамадол-бромазепам

Утврђена је статистички значајна разлика код интеракције трамадол-бромазепам 2016.-2017.године у односу на то да ли су испитаници припадали не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=8,550$; $p<0,05$)али није показана статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=2,867$; $p=0,090$).

Графикон 73. Дистрибуција потенцијалне клинички значајне неинфективне интеракције трамадол-бромазепам



4.9.5. Неинфективни лекови које би требало избегавати или редуковати дозу код старих особа са варирајућом бубрежном функцијом

Лекова које би требало избегавати или редуковати дозу код старих особа са ослабљеном бубрежном функцијом према Beers-овим критеријумима приказани су у табели 46.

Статистички значајна разлика према полу показана је за габапентин и трамадол.

Табела 46. Неинфективни лекови које би требало избегавати или редуковати дозу код старих особа са варирајућом бубрежном функцијом

Лекови	Клиренс Креатинин, мл/мин	женски		мушки		χ^2	p	
		n	%	n	%			
Кардиоваскуларни ситем или хемостаза								
спиринолактон	<30	не	702	83,2%	184	87,2%	1,099	0,294
		да	142	16,8%	27	12,8%		
Централни нервни систем и аналгетици								
дулоксетин	<30	не	838	99,3%	208	98,6%	1,692	0,193
		да	6	0,7%	3	1,4%		
габапентин	<60	не	839	99,4%	209	99,1%	4,322	0,040
		да	5	0,6%	2	0,9%		
леветирацетам	≤80	не	841	99,6%	210	99,5%	0,129	0,720
		да	3	0,4%	1	0,5%		
прегабалин	<60	не	819	97,0%	201	95,3%	1,900	0,168
		да	25	3,0%	10	4,7%		
трамадол	<30	не	806	95,5%	207	98,1%	3,989	0,051
		да	38	4,5%	4	1,9%		

Ако се посматрају лекови из табеле 46.у бази података а односе се на 2016.-2017.годину, примећује се да су примењивани код 239 (15,9%) испитаника у нашем узорку.Анализирање лекова који су наведени у бази података а прописивани су током 2016.-2017. године, у односу на пол, добијени резултати приказани су у табели број 47.

Табела 47. Учесталости прописивања лекова из табеле 46. у односу на не-ПИМ/ПИМ групу у току 2016.-2017

		Терапија из табеле 46		Укупно	
		не	да		
испитаници са прописаним лековима	не-ПИМ	n	445	0	445
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	ПИМ	n	816	239	1055
		%	77,3%	22,7%	100,0%
Укупно		n	1191	239	1500
		%	79,4%	15,9%	100,0%

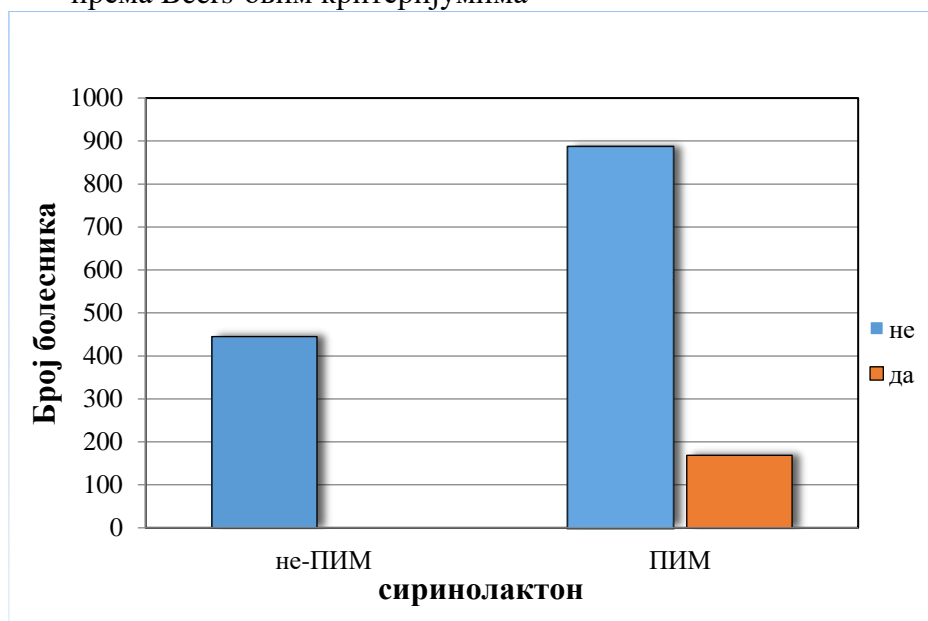
4.9.5.1. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова које би требало избегавати или редуковати дозу код старих особа са варирајућом бубрежном функцијом

4.9.5.1.1. Лекови који делују на кардиоваскуларни систем или хемостазу

Спиринолактон

Уврђена је статистички значајна разлика у примени спиринолактона 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=124,821$; $p<0,01$) али није утврђена статистички значајна разлика у односу на пол ($\chi^2=1,099$; $p=0,294$).

Графикон 74. Дистрибуција употребе сиринолактона у испитиваној популацији према Beers-овим критеријумима



4.9.5.1.2. Централни нервни систем и аналгезија

Дулоксетин

Није утврђена статистички значајна разлика у примени дулоксетина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=2,522$; $p>0,05$) као ни у односу на пол ($\chi^2=1,692$; $p=0,193$).

Габапентин

Није утврђена статистички значајна разлика у примени габапентин 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=2,314$; $p>0,05$) али је утврђена у односу на пол ($\chi^2=4,322$; $p=0,040$).

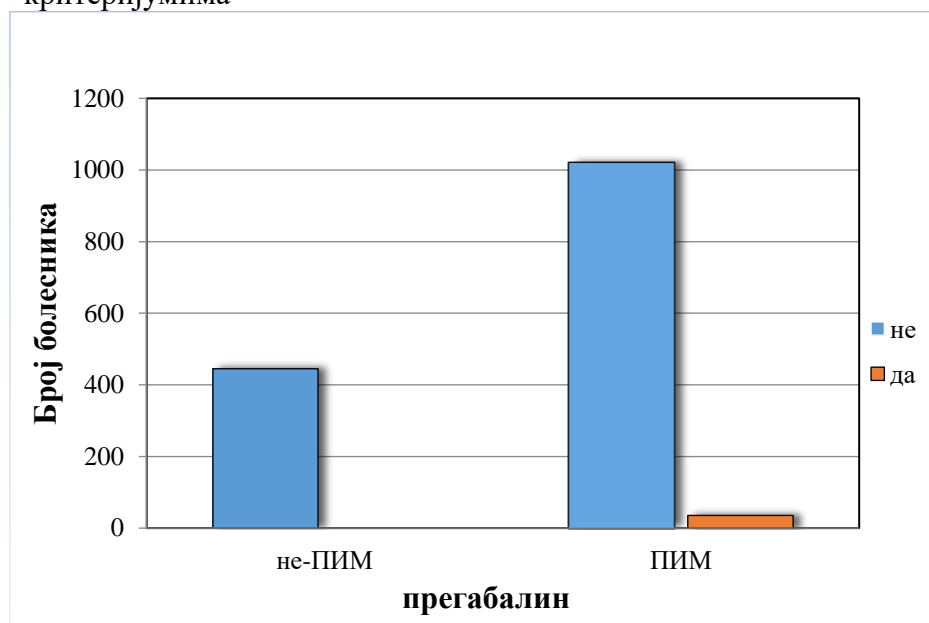
Леветирацетам

Није утврђена статистички значајна разлика у примени леветирацетам 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2 = 0,039$; $p>0,05$) као ни у односу на пол ($\chi^2=0,129$; $p=0,720$).

Прегабалин

Уврђена је статистички значајна разлика у примени прегабалина 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=13,662$; $p<0,01$) али није утврђена у односу на пол ($\chi^2=1,900$; $p=0,168$).

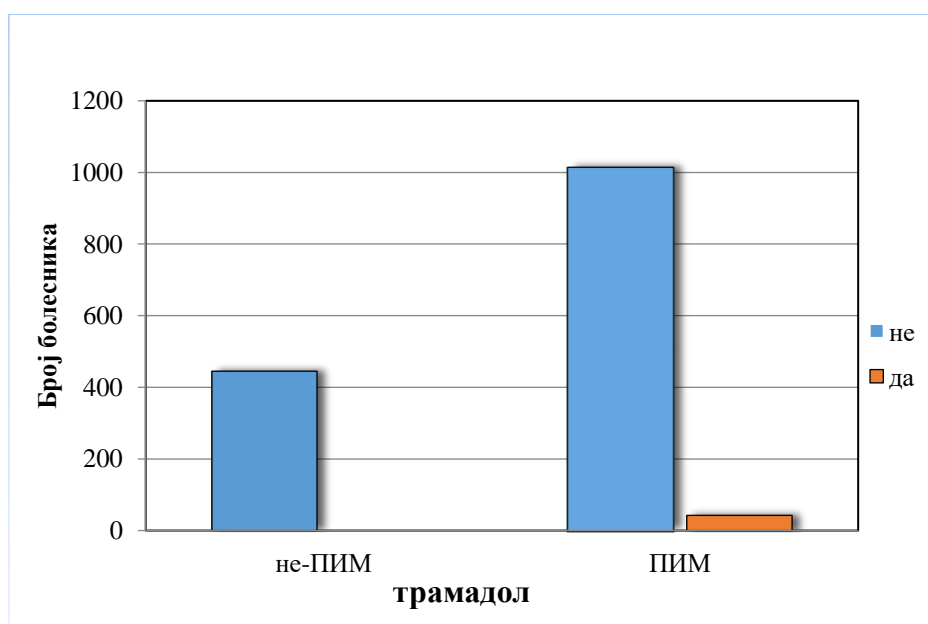
Графикон75. Употреба прегабалина у испитиваној популацији према Веерс-овим критеријумима



Грамадол

Уврђена је статистички значајна разлика у примени грамадол 2016.-2017. године у односу на то да ли испитаници припадају не-ПИМ/ПИМ групи ($\chi^2=14,217$; $p<0,01$) као и у односу на пол ($\chi^2=3,989$; $p=0,051$).

Графикон 76. Употреба грамадола у испитиваној популацији према Веерс-овим критеријумима



4.10. Карактеристике лекара који су вршили прописивање лекова испитаницима

У лечењу наших испитаника учествовао је 21 лекар просечне старости 49,9 година (СД 9,8; Мед 50,0 година; мин 32,0 максимум 62,0). Од овог броја 17 су биле особе женског пола (81,0%) а 4 мушког (19,0%). Радно искуство је било у просеку 22,4 године (СД 11,1; Мед 18,0 година; мин 2,0 максимум 36 година). Ако се посматра број едукација које су похађали лекари онда је просек 6,4 (СД 3,1; Мед 9,0; мин 2 максимум 15). Од 21 лекара, 15 (71,4%) је завршило гимназију а 6 (28,6%) средњу стручну школу. У табели 48. приказане су завршене специјализације лекара који су лечили болеснике у нашем узорку.

Табела 48. Дистрибуција завршених специјализација лекара

Завршена специјализација	Учесталости	%
без специјализације	4	19,0
опште медицине	6	28,6
геријатрије	1	4,8
интерна медицина	9	42,9
неурологија	1	4,8
укупно	21	100,0

У нашем узорку доминирају лекари који су завршили специјализације опште медицине и интерне медицине (71,5%). Четворо лекара који су без завршене специјализације тренутно су на програмима истих и то у два случаја опште медицине и у два интерне медицине. У досадашњој пракси и у раду укупно 17 лекара је имало претходно клиничко искуство (81,0%) а двоје колега се бавило оригиналним истраживањима (9,5%).

Фармакотерапијски водич у пракси је користило 20 лекара (95,2%) а терапијске протоколе укупно 10 лекара (47,6%). Информације добијене од стручних сарадника у пракси је примењивало 6 лекара (28,6%), док су информације и знања добијене са конгреса примењивали у 9 случајева (42,9%). Сви лекари су навели да свакодневно примењују консултације са колегама у свом раду. У табели бр. 49 приказане су специјализације лекара који су били консултовани у лечењу наших болесника од стране колега који су спроводили терапију у нашем узорку. Забележено је да је збир већи од 21 јер су неки лекари консултовали више од једног консултанта приликом избора терапије.

Табела 49. Дистрибуција према учесталости консултантских прегледа

специјализација консултанта	f	%
клинички фармаколог	10	33,4
психијатар	5	16,6
неуролог	2	6,7
интерниста	8	26,7
спец. опште медицине	5	16,6
укупно	30	100,0

Највише су коришћене консултације клиничких фармаколога и специјалиста интерне медицине, а што се учесталости тиче углавном једном месечно (38,1%) и једном недељно (23,8%) односно по потреби (23,8%).

Од едукативних програма водиче клиничке праксе пратило је 6 колега (20,0%), а њих 13 (61,9%) прати програме приказа случајева. У табели 50. приказане су просечне вредности праћених нумеричких особина код наших лекара у односу на пол.

Табела 50. Старост и професионалне карактеристике лекара који су прописивали терапију испитиваној популацији у односу на пол

Особина	пол	N	просек	СД	t	p
старост (године)	мушки	4	53,50	6,55	0,796	0,358
	женски	17	49,12	10,41		
радноискуство (године)	мушки	4	23,75	7,50	0,266	0,898
	женски	17	22,06	12,03		
броједукација	мушки	4	6,50	1,29	0,084	0,942
	женски	17	6,35	3,39		

Није нађена статистички значајна разлика у посматраним нумеричким особинама лекара који су лечили наше испитанике, у односу на пол, осим код старости где су мушкарци били нешто, али не и статистички значајно старији ($t=0,796$; $p>0,05$). Овакав резултат није довео до значајне разлике у просечном радном искуству ($t = 0,266$; $p>0,05$), као ни код броја едукација ($t=0,084$; $p<0,05$). Релативно мали број мушкараца у узорку наших лекара онемогућио је даља поређења у односу на пол.

4.10.1. Карактеристике лекара у односу на припадност њихових корисника (испитаника) у не-ПИМ/ПИМгрупу

Од укупно 21 лекара њих 7 (33,3%) је лечило болеснике у не-ПИМ групи а 14 (66,7%) у ПИМ групи. У табели 51. Приказане су завршене специјализације лекара који су лечили болеснике у нашем узорку у односу на не-ПИМ/ПИМ групу.

Табела 51. Дистрибуција лекарских специјализација у односу на припадност њихових корисника не-ПИМ/ПИМгрупи

завршена специјализација	не-ПИМ	ПИМ	n (%)
без специјализације	2	2	4 (19,0%)
опште медицине	2	4	6 (28,6%)
геријатрије	0	1	1 (4,8%)
интерна медицина	3	6	9 (42,9%)
неурологија	0	1	1 (4,8%)
укупно	7	14	21 (100,0%)

У табели број 52. приказане су просечне вредности праћених нумеричких особина код наших лекара у односу на не-ПИМ/ПИМ групу.

Табела 52. Старост и професионалне карактеристике лекара који су прописивали терапију испитиваној популацији у односу на припадност њихових корисника не-ПИМ/ПИМгрупи

особина	група	n	просек	СД	t	P
старост (године)	не- ПИМ	7	52,40	7,11	1,224	0,318
	ПИМ	14	50,25	9,88		
радноискуство (године)	не-ПИМ	7	23,85	7,55	0,482	0,871
	ПИМ	14	23,45	9,32		
броједукација	не-ПИМ	7	6,40	1,85	0,117	0,982
	ПИМ	14	6,25	2,44		

Није нађена статистички значајна разлика у посматраним нумеричким особинама лекара који су прописивали терапију испитиваној популацији, у односу на не-ПИМ/ПИМ групу.

Даља анализа је била усмерена на карактеристике лекара које би могле имати утицаја на преписивање лекова болесницима и нашег узорка, а у том смислу анализиран је пол лекара, њихова старост, дужина радног стажа, завршена специјализација као и врста исте, консултовање других колега, начини едукације и прикупљања информација о кардиоваскуларним и осталим обољењима као и консултовање различитих информација о лековима, и ниједна посматрана карактеристика се није издвојила као статистички значајна у смислу утицаја на прописивање лекова у нашем узорку испитаника ($p > 0,05$).

У групи лекара која је лечила испитанике а да нису похађали едукативну интервенцију било је 9 лекара који су прописивали терапију за 704 (46,9%) испитаника, а у групи која је похађала едукативну интервенцију 12 лекара и 796 (53,1%) испитаника.

4.10.2. Карактеристике лекара у односу на едукативну интервенцију

Анализирање демографских и професионалних карактеристика лекара у односу на похађање едукативне интервенције приказано је у табели 53.

Табела 53. Демографске и професионалне карактеристике лекара у односу на похађање едукативне интервенције

	Група едукације	n	просек	СД	t	p
старост лекара	контролна	9	50,66	8,98	1,091	0,275
	експериментална	12	50,11	10,40		
радно искуство лекара	контролна	9	23,61	10,79	0,432	0,667
	експериментална	12	23,37	11,16		
број едукација којима сте присуствовали	контролна	9	6,12	1,05	4,795	0,000
	експериментална	12	6,62	2,61		

Није нађена статистички значајна разлика у посматраним нумеричким особинама испитанка и лекара у односу на групу по едукацији. Једина особина која се показала као статистички значајна од нумеричких, била је очекивано просечан број едукација у току последње календарске године, па тако је тај број значајно већи код лекара у експерименталној групи.

4.11. Анализа неадекватног прописивања лекова према Beers-овим критеријумима између контролне и експерименталне групе лекара

4.11.1. Потенцијално неадекватно прописивање лекова код старих особа након спроведене едукативне интервенције

Лекови које су према Beers-овим критеријумима потенцијално неадекватно прописивани у испитиваној популацији током 2018. године након спроведене едукативне интервенције приказане су у табели 54.

Статистички значајна разлику у прописивању између контролне и експерименталне групе лекара је показана само за кветиапин ($p < 0,05$).

Табела 54. Потенцијално неадекватно прописивани лекови код старих особа према Beers-овим критеријумима у току 2018.године

систем органа, терапијска категорија	Лек		контролна група		експериментална група		χ^2	p
			n	%	n	%		
Антихолинергици								
антиспазмолитици	атропин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
Антитромболитици								
антиагрегациони лекови	тиклопидин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
Кардиоваскуларни систем								
периферни алфа 1 блокатори	доксазосин	не	699	99,3%	791	99,4%	0,038	0,845
		да	5	0,7%	5	0,6%		
централни алфа агонисти	дигоксин	не	633	89,9%	726	91,2%	0,731	0,392
		да	71	10,1%	70	8,8%		
	нифедипин	не	658	93,5%	725	91,1%	2,956	0,086
		да	46	6,5%	71	8,9%		
централни нервни систем								
антидепресиви, сами или у комбинацији	кломипрамин	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
		да	0	0,0%	1	0,1%		
	пароксетин	не	677	96,2%	771	96,9%	0,538	0,463
		да	27	3,8%	25	3,1%		
антипсихотици-типични и атипични	хлорпромазин	не	693	98,4%	777	97,6%	1,296	0,255
		да	11	1,6%	19	2,4%		
	флуфеназин	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
		да	1	0,1%	1	0,1%		

	халоперидол	не	676	96,0%	767	96,4%	0,114	0,736
		да	28	4,0%	29	3,6%		
	левомепромазин	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
		да	1	0,1%	1	0,1%		
	клозапин	не	676	96,0%	771	96,9%	0,767	0,381
		да	28	4,0%	25	3,1%		
	рисперидон	не	692	98,3%	776	97,5%	1,168	0,280
		да	12	1,7%	20	2,5%		
	оланзапин	не	692	98,3%	782	98,2%	0,006	0,936
		да	12	1,7%	14	1,8%		
	кветиапин	не	664	94,3%	724	91,0%	6,117	0,013
		да	40	5,7%	72	9,0%		
	арипипразол	не	694	98,6%	782	98,2%	0,272	0,602
		да	10	1,4%	14	1,8%		
Бензодиазепини								
Кратко и средње-дуго делујући	алпразолам	не	660	93,8%	738	92,7%	0,633	0,426
		да	44	6,3%	58	7,3%		
	лоразепам	не	588	83,5%	659	82,8%	0,143	0,705
		да	116	16,5%	137	17,2%		
бромазепам	не	474	67,3%	523	65,7%	0,443	0,506	
	да	230	32,7%	273	34,3%			
Дуго делујући	клоназепам	не	667	94,7%	753	94,6%	0,016	0,900
		да	37	5,3%	43	5,4%		
	дiazепам	не	650	92,3%	743	93,3%	0,578	0,447
		да	54	7,7%	53	6,7%		
нитразепам	не	699	99,3%	795	99,9%	3,205	0,073	
	да	5	0,7%	1	0,1%			
мидазолам	не	702	99,7%	792	99,5%	0,447	0,504	
	да	2	0,3%	4	0,5%			
Небензодиазепински	золпидем	не	695	98,7%	775	97,4%	3,524	0,060
		да	9	1,3%	21	2,6%		
Ендокрини систем								
Инсулин	инсулин гларгин	не	697	99,0%	793	99,6%	2,151	0,143
		да	7	1,0%	3	0,4%		
	инсулин аспарт	не	698	99,1%	789	99,1%	0,003	0,955
		да	6	0,9%	7	0,9%		
	инсулин глулизин	не	701	99,6%	795	99,9%	1,269	0,260
		да	3	0,4%	1	0,1%		
Прогестерон	инсулин детемир	не	697	99,0%	782	98,2%	1,582	0,209
		да	7	1,0%	14	1,8%		
	Мегестрол	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
		да	0	0,0%	1	0,1%		
Антидијабетици	глибенкламид	не	701	99,6%	795	99,9%	1,269	0,260
		да	3	0,4%	1	0,1%		
	пиоглитазон	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		

Гастроинтестинални систем								
Гастроинтестинални систем	метоклопрамид	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
Инхибитори протонске пумпе	лансопризол	не	703	99,9%	794	99,7%	0,223	0,637
		да	1	0,1%	2	0,3%		
НСАИЛ, орално	Диклофенак	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
		да	0	0,0%	1	0,1%		

4.11.1. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних антихолинергика између експерименталне и контролне групе

4.11.1.1. Антиспазмолитици -Атропин

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени атропина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=1,136$; $p>0,05$). Забележена је приближно једнака употреба овог лека у обе групе по едукацији (0,1 према 0,0% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.11.1.2. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних антитромболитика између експерименталне и контролне групе

4.11.1.2.1 Антиагрегациони лекови-

Тиклопидин

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени тиклопидина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=1,136$; $p>0,05$). Забележена је приближно једнака употреба овог лека у обе групе по едукацији (0,1 према 0,0% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.11.1.3. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова за лечење кардиоваскуларних болести између експерименталне и контролне групе лекара

4.11.1.3.1. Периферни алфа 1 блокатори

Доксазосин

Није нађена статистички значајна разлика у примени доксазосина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,040$; $p>0,05$). Приближно једнака употреба овог лека у обе групе по едукацији је забележена (0,7 према 0,6% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године

4.11.1.3.2. Централни алфа агонисти

Дигоксин

Није нађена статистички значајна разлика у примени дигоксина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,731$; $p>0,05$). Приближно једнака употреба овог лека у обе групе по едукацији је забележена (10,1 према 8,8% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Нифедипин

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени нифедипина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2 = 2,956$; $p > 0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (6,5 према 8,9% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.11.1.4. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова централног нервног система између контролне и експерименталне групе

4.11.1.4.1. Антидепресиви, сами или у комбинацији

Кломипрамин

Није нађена статистички значајна разлика у примени кломипрамина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,885$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,0 према 0,1% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Пароксетин

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени пароксетин у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,538$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (3,8 према 3,1% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године

4.11.1.4.2. Антипсихотици, типични и атипични

Хлорпромазин

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени хлорпромазина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=1,269$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је приближно једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (1,6 према 2,4% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године

Флуфеназин

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени флуфеназина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,008$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,1 према 0,1% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Халоперидол

Није нађена статистички значајна разлика у примени халоперидола у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,114$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је приближно једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (4,0 према 3,6% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Левомепрозамин

Није нађена статистички значајна разлика у примени левомепрозамина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,008$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,1 према 0,1% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године

Клозапин

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени клозапина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,767$; $p>0,05$). Овакав резултат

последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (4,0 према 3,1% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Рисперидон

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени рисперидона у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=1,144$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (1,7 према 2,5% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Оланзапин

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени оланзапина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,006$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (1,7 према 1,8% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Кветиапин

Анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени кветиапина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=6,117$; $p<0,05$). Овакав резултат последица је веће употребе овог лека у експерименталној групи по едукацији (5,7 према 9,0% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Арипипразол

Није нађена статистички значајна разлика у примени арипипразола у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,272$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је приближно једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (1,4 према 1,9% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.11.1.4.3. Бензодиазепини-кратко и средње дугodelујући

Алпразолам

Није нађена статистички значајна разлика у примени алпразолама у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,633$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је приближно једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (6,3 према 7,3% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Лоразепам

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени лоразепама у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,143$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (16,5 према 17,2% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Бромазепам

Није нађена статистички значајна разлика у примени бромазепама у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,443$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је приближно једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (32,7 према 34,3% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.11.1.4.4. Бензодиазепини-дуго делујући

Клоназепам

Није нађена статистички значајна разлика у примени клоназепам у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,016$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је приближно једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (5,3 према 5,4% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Диазепам

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени диазепам у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,578$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је приближно једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (7,7 према 6,7% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Нитразепам

Анализом је утврђена статистички значајна разлика у примени нитразепам у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=3,225$; $p<0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,7 према 0,1% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Мидазолам

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени мидазолам у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,442$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,3 према 0,5% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.11.1.4.5. Небензодиазепини

Золпидем

Анализом је утврђена статистички значајна разлика у примени золпидема у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=3,524$; $p<0,05$). Овакав резултат последица је поново веће употребе овог лека у експерименталној групи по едукацији (1,3 према 2,6% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.11.1.5. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова ендокриног система између контролне и експерименталне групе

4.11.1.5.1. Инсулин

Инсулин гларгина

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени инсулин гларгина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=2,133$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (1,0 према 0,4% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Инсулин аспарт

Није нађена статистички значајна разлика у примени инсулин аспарта у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,002$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,9 према 0,9% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Инсулин глулизина

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени инсулинглулизина у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=1,269$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је приближно једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,4 према 0,1% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Инсулин детемира

Није нађена статистички значајна разлика у примени инсулин детемира у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2= 1,512$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је приближно једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (1,1 према 1,8% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.11.1.5.2. Прогестеронски дериват

Мегестрол

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени мегестрола у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,882$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је једнаке а ретке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,0 према 0,1% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.11.1.5.3. Антидијабетици

Глибенкламид

Није нађена статистички значајна разлика у примени глибенкламида у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=1,274$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је приближно једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,4 према 0,1% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Пиоглитазон

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени пиоглитазона у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=1,136$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,1 према 0,0% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.11.1.6. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова

гастроинтестиналног система између контролне и експерименталне групе

4.11.1.6.1. Гастроинтестинални систем

Метоклопрамид

Није нађена статистички значајна разлика у примени метоклопрамида у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,015$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,3 према 0,3% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године

Инхибитори протонске пумпе

Лансопризол

Није нађена статистички значајна разлика у примени лансопризола у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2 = 0,221$; $p > 0,05$). Овакав резултат последица је

скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,1 према 0,3% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године

4.11.1.6.2. НСАИЛ, орално

Диклофенак

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени диклофенака у односу на групу по едукацији 2018. године ($\chi^2=0,882$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је приближно једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,0 према 0,1% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године

4.12. Потенцијално неадекватно прописивани лекови код старих особа услед лек-лек болести или лек-синдром интеракције које могу погоршати болест или синдром након спроведене едукативне интервенције

Иако је забележена употреба лекова који нису адекватно прописивани у испитиваној популацији услед лек-болест или лек синдром интеракције према Beers-овим критеријумима није забележена статистички значајна разлика у прописивању наведених лекова лекара који су похађали едукативну интервенцију и оних који нису похађали (Табела 55).

Табела 55. Потенцијално неадекватно прописивани лекови код старијих особа услед лек-лек или лек-синдром интеракције које могу погоршати болест или синдром

болест/синдром			Контролна група		Експериментална група		χ^2	p
лек за интеракцију			n	%	n	%		
кардиоваскуларни систем								
отказивање срца	дигоксин	не	699	99,3%	794	99,7%	1,694	0,193
		да	5	0,7%	2	0,3%		
	диазепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
	бромазепам	не	701	99,6%	792	99,5%	0,047	0,829
		да	3	0,4%	4	0,5%		
централни нервни систем								
хронични напади, епилепсија	хлорпромазин	не	703	99,9%	793	99,6%	0,775	0,379
		да	1	0,1%	3	0,4%		
	клоназепам	не	699	99,3%	792	99,5%	0,270	0,603
		да	5	0,7%	4	0,5%		
делиријум	халоперидол	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
историја падова или прелома	диазепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
дементно или когнитивно оштећење								

деменција у алцхајмеровој болести	бромазепам	не	704	100,0 %	795	99,9%	0,885	0,347
		да	0	0,0%	1	0,1%		
	халоперидол	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
	хлорпромазин	не	704	100,0%	796	100,0%		
		да	0	0,0%	0	0,0%		
	клоназепам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
		да	0	0,0%	1	0,1%		
	клозапин	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
		да	0	0,0%	1	0,1%		
	кветиапин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
	левомепромазин	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
		да	0	0,0%	1	0,1%		
	лоразепам	не	702	99,7%	795	99,9%	0,470	0,493
		да	2	0,3%	1	0,1%		
	оланзапин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
халоперидол	не	704	100,0%	796	100,0%			
	да	0	0,0%	0	0,0%			
хлорпромазин	не	704	100,0%	796	100,0%			
	да	0	0,0%	0	0,0%			
клоназепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287	
	да	1	0,1%	0	0,0%			
алпразолам	не	704	100,0%	793	99,6%	2,659	0,103	
	да	0	0,0%	3	0,4%			
бромазепам	не	701	99,6%	792	99,5%	0,047	0,829	
	да	3	0,4%	4	0,5%			
диазепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287	
	да	1	0,1%	0	0,0%			
халоперидол	не	700	99,4%	794	99,7%	0,942	0,332	
	да	4	0,6%	2	0,3%			
хлорпромазин	не	703	99,9%	793	99,6%	0,775	0,379	
	да	1	0,1%	3	0,4%			
клоназепам	не	701	99,6%	792	99,5%	0,047	0,829	
	да	3	0,4%	4	0,5%			
клозапин	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347	
	да	0	0,0%	1	0,1%			
кветиапин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287	
	да	1	0,1%	0	0,0%			
лоразепам	не	702	99,7%	795	99,9%	0,470	0,493	
	да	2	0,3%	1	0,1%			
мидазолам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347	
	да	0	0,0%	1	0,1%			
оланзапин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287	
	да	1	0,1%	0	0,0%			
рисперидон	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287	
	да	1	0,1%	0	0,0%			

органски синдром несећања, неизазван употребом алкохола и психоактивних супстанци	бромазепам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
		да	0	0,0%	1	0,1%		
	рисперидон	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
поремећаји личности и поремећаји понашања узроковани болешћу, оштећењем и дисфункцијом мозга	диазепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
	клозапин	не	703	99,9%	793	99,6%	0,775	0,379
		да	1	0,1%	3	0,4%		
паркинсонова болест	клоназепам	не	703	99,9%	791	99,4%	2,216	0,137
		да	1	0,1%	5	0,6%		
Бубрези и уринарни тракт								
Симптоми уринарног тракта, бенигна хиперплазија простате	доксазосин	не	701	99,6%	794	99,7%	0,344	0,558
		да	3	0,4%	2	0,3%		
	лоразепам	не	701	99,6%	794	99,7%	0,344	0,558
		да	3	0,4%	2	0,3%		

4.12.1. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекови код старих особа услед лек - лек или лек - синдром интеракције које могу погоршати болест или синдром након интервенције едукацијом између контролне и експерименталне групе

4.12.1.1. Лекови који делују на кардиоваскуларни систем Дигоксин-Срчана инсуфицијенција (I50)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у интеракцији дигоксина-I50 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=1,694$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,7 према 0,3% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.12.1.2. Лекови који делују на централни нервни систем Клоназепам-Епилепсија(G40)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени клоназепам-G40 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=0,270$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,7 према 0,5% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Халоперидол-Делиријум, неизазван употребом алкохола и психоактивних супстанци (F05)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени халоперидола-F05 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=1,131$; $p>0,05$).

Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,1 према 0,0% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Халоперидол- Деменција у Алцхајмеровој болести (F00)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени халоперидола-F00 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=1,131$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,1 према 0,0% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Левопромазин- Деменција у Алцхајмеровој болести (F00)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени левопромазина-F00 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2 = 0,885$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,0 према 0,1% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Лоразепам-Деменција у Алцхајмеровој болести (F00)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени лоразепама-F00 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=0,470$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,3 према 0,1% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Бромазепам- Деменција у Алцхајмеровој болести (F00)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у интеракцији бромазепама-F00 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2= 0,885$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,0 према 0,1% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Диазепам- Васкуларна деменција (F01)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у интеракцији диазепама-F01 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=1,131$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,1 према 0,0% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Халоперидол- Деменција, неозначена (F03)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени халоперидола-F03 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=0,942$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,6 према 0,3% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Клозапин-Деменција, неозначена (F03)

Анализом је утврђена статистички значајна разлика у примени клозапина-F03 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=2,216$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,0 према 0,1% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Клоназепам- Деменција, неозначена (F03)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени клоназепам- F03 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=0,047$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,4 према 0,5% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Алпразолам- Деменција, неозначена (F03)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у интеракцији алпразолама-F03 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=2,659$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,0 према 0,4% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Бромазепам-Деменција, неозначена (F03)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у интеракцији бромазепам- F03 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=0,047$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,4 према 0,5% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Клоназепам- Паркинсонова болест (G20)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени клоназепам- G20 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=2,216$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,1 према 0,6% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Клозапин- Паркинсонова болест (G20)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени клозапина-G20 након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=0,775$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,1 према 0,4% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.12.1.3. Лекови који делују на бубреге и уринарни тракт

Доксазосин- Хиперплазија простате (N40)

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени доксазосина код пацијената са хиперплазијом простате након едукације између контролне и експерименталне групе ($\chi^2=0,344$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,4 према 0,3% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

4.13. Потенцијално неадекватно прописивани лекови који се морају користити са опрезом код старих особа према Beers-овим критеријумима

У табели 56. приказана је учесталост прописивања лекова који нису адекватни код старих особа према Beers-овим критеријумима. Статистички значајна разлика између контролне и експерименталне групе показана је само за поједине диуретике.

Табела 56. Потенцијално неадекватно прописивани лекови који се морају користити са опрезом код старијих особа

ЛекПИМ		Контролна група		Експериментална група		χ^2	P	
Лекови	Препорука	n	%	n	%			
Антипсихотици								
хлорпромазин		не	695	98,7%	783	98,4%	0,325	0,568
		да	9	1,3%	13	1,6%		
флуфеназин		не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
		да	1	0,1%	0	0,0%		
халоперидол		не	686	97,4%	786	98,7%	3,450	0,063
		да	18	2,6%	10	1,3%		
левомепромазин		не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
		да	1	0,1%	1	0,1%		
клозапин	користити са опрезом	не	676	96,0%	774	97,2%	1,707	0,191
		да	28	4,0%	22	2,8%		
рисперидон		не	694	98,6%	784	98,5%	0,020	0,889
		да	10	1,4%	12	1,5%		
оланзапин		не	689	97,9%	786	98,7%	1,743	0,187
		да	15	2,1%	10	1,3%		
кветиапин		не	662	94,0%	729	91,6%	3,331	0,068
		да	42	6,0%	67	8,4%		
ариприпразол		не	673	95,6%	752	94,5%	0,994	0,319
		да	31	4,4%	44	5,5%		
Диуретици								
хидрохлортиазид		да	632	89,8%	725	91,1%	0,741	0,389
		не	72	10,2%	71	8,9%		
фуросемид		да	491	69,7%	593	74,5%	4,211	0,040
		не	213	30,3%	203	25,5%		
спиронолактон		да	597	84,8%	704	88,4%	4,304	0,038
		не	107	15,2%	92	11,6%		
индапамид	користити са опрезом	да	693	98,4%	775	97,4%	2,071	0,150
		не	11	1,6%	21	2,6%		
буметанид		да	665	94,5%	772	97,0%	5,918	0,015
		не	39	5,5%	24	3,0%		
карбамазепин		да	692	98,3%	780	98,0%	0,190	0,663
		не	12	1,7%	16	2,0%		
миртазапин		да	700	99,4%	786	98,7%	1,913	0,167
		не	4	0,6%	10	1,3%		
СНРИ								
венлафаксин	користити са	не	703	99,9%	791	99,4%	2,216	0,137

	опрезом	да	1	0,1%	5	0,6%		
дулоксетин		не	698	99,1%	791	99,4%	0,258	0,612
		да	6	0,9%	5	0,6%		
ССРИ								
циталопрам		не	685	97,3%	771	96,9%	0,256	0,613
		да	19	2,7%	25	3,1%		
есциталопрам		не	689	97,9%	785	98,6%	1,230	0,267
		да	15	2,1%	11	1,4%		
флуоксетин	користити са опрезом	не	689	97,9%	783	98,4%	0,505	0,477
		да	15	2,1%	13	1,6%		
пароксетин		не	685	97,3%	778	97,7%	0,297	0,586
		да	19	2,7%	18	2,3%		
сертралин		не	655	93,0%	739	92,8%	0,023	0,880
		да	49	7,0%	57	7,2%		
трициклични антидепресиви								
кломипрамин	користити са опрезом	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
		да	0	0,0%	1	0,1%		

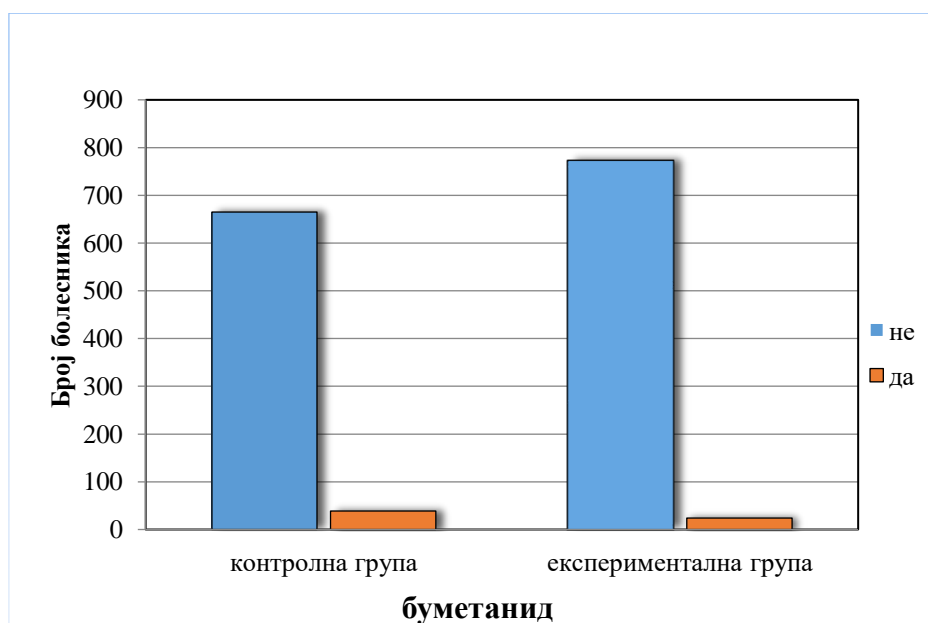
4.13.1. Анализа потенцијално неадекватно прописивани лекови који се морају користити са опрезом код старијих особа након интервенције едукацијом између контролне и експерименталне групе

4.13.1.1. Диуретици

Буметанид

Анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени буметанида након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2 = 5,918$; $p < 0,05$). Овакав резултат последица је промене употребе овог лека у обе групе по едукацији (5,5 према 3,0% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

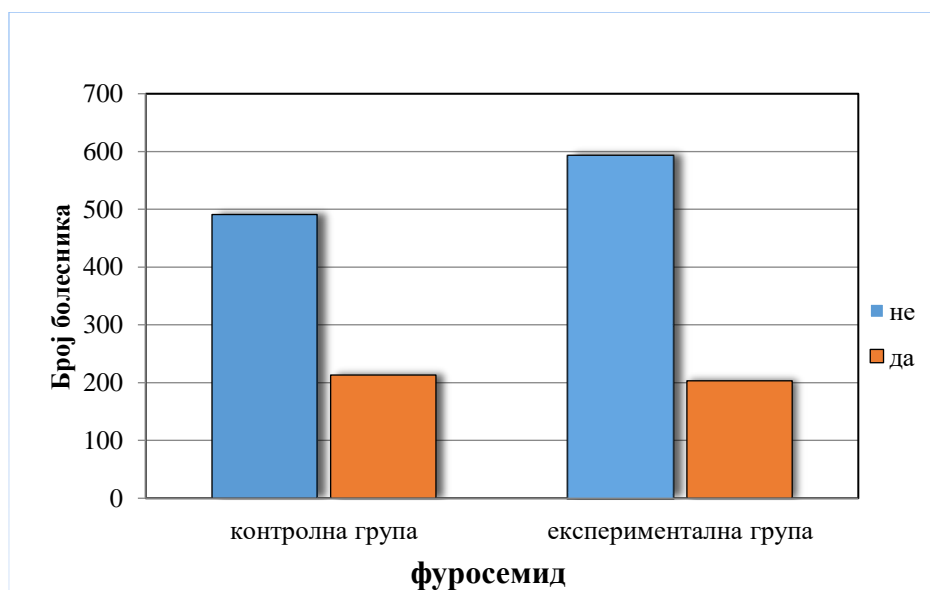
Графикон 77. Дистрибуција употребе буметанида у испитиваној популацији према едукативној интервенцији



Фуросемид

Анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени фуросемида након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2=4,211$; $p<0,05$). Овакав резултат последица је веће употребе овог лека у контролној групи по едукацији (30,3 према 25,2% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године

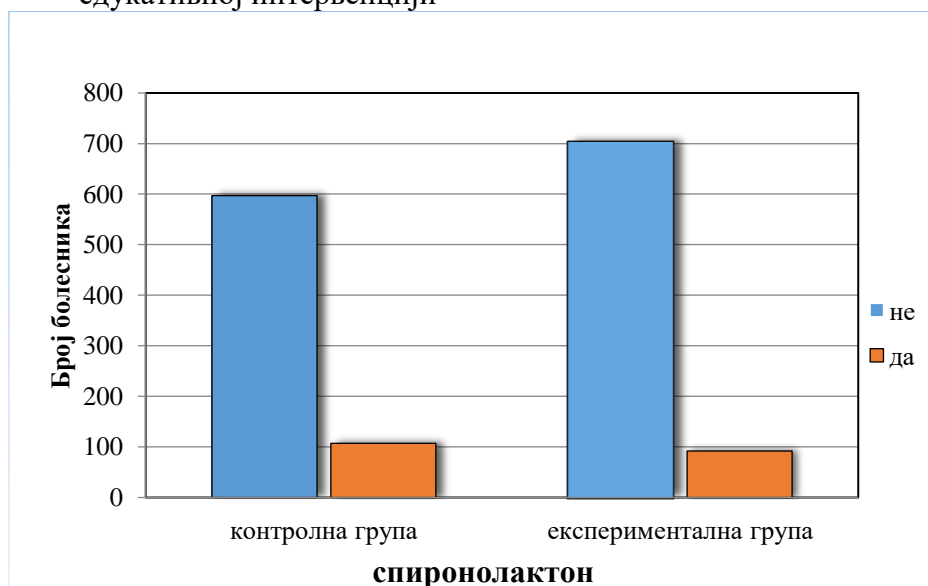
Графикон 78. Дистрибуција употребе фуросемида у испитиваној популацији према едукативној интервенцији



Спиринолактон

Анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени спиринолактона након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2=4,304$; $p<0,05$). Овакав резултат последица је веће употребе овог лека у контролној групи по едукацији (15,2 према 11,6% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Графикон 79. Дистрибуција употребе спиринолактона у испитиваној популацији према едукативној интервенцији



4.14. Потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције које би требало избегавати код старијих особа према Beers-овим критеријумима

Анализирањем прописиване терапије како би се откриле потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције које би требало избегавати код старијих особа према Beers-овим критеријумима за 2018-ту годину добијени су подаци приказани у табели 57.

Табела 57. Потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције које би требало избегавати код старијих особа

група/ лекови	интеракције лекова	Контролна група		Експериментална група		χ^2	p
		n	%	n	%		
Антипсихотици							
арипипразол-алпразолам	не	701	99,6%	796	100,0%	3,399	0,065
	да	3	0,4%	0	0,0%		
арипипразол-бромазепам	не	699	99,3%	781	98,1%	3,915	0,048
	да	5	0,7%	15	1,9%		
арипипразол-диазепам	не	702	99,7%	795	99,9%	0,470	0,493
	да	2	0,3%	1	0,1%		
арипипразол-лоразепам	не	697	99,0%	785	98,6%	0,473	0,491
	да	7	1,0%	11	1,4%		
флуфеназин-клозапин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
флуфеназин-лоразепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
халоперидол-алпразолам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
халоперидол-бромазепам	не	703	99,9%	794	99,7%	0,223	0,637
	да	1	0,1%	2	0,3%		
халоперидол-диазепам	не	704	100,0%	796	100,0%		
	да	0	0,0%	0	0,0%		
халоперидол-хлорпромазин	не	704	100,0%	794	99,7%	1,771	0,183
	да	0	0,0%	2	0,3%		
халоперидол-клоназепам	не	701	99,6%	796	100,0%	3,399	0,065
	да	3	0,4%	0	0,0%		
халоперидол-лоразепам	не	699	99,3%	792	99,5%	0,270	0,603
	да	5	0,7%	4	0,5%		
халоперидол-мидазолам	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
халоперидол-оланзапин	не	702	99,7%	796	100,0%	2,264	0,132
	да	2	0,3%	0	0,0%		
хлорпромазин-бромазепам	не	702	99,7%	794	99,7%	0,015	0,902
	да	2	0,3%	2	0,3%		
хлорпромазин-диазепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
хлорпромазин-лоразепам	не	701	99,6%	795	99,9%	1,269	0,260
	да	3	0,4%	1	0,1%		
хлорпромазин-мидазолам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
хлорпромазин-нитразепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287

	да	1	0,1%	0	0,0%		
клозапин-алпразолам	не	701	99,6%	796	100,0%	3,399	0,065
	да	3	0,4%	0	0,0%		
клозапин-бромазепам	не	700	99,4%	796	100,0%	4,535	0,033
	да	4	0,6%	0	0,0%		
клозапин-клоназепам	не	701	99,6%	793	99,6%	0,023	0,880
	да	3	0,4%	3	0,4%		
клозапин-лоразепам	не	700	99,4%	787	98,9%	1,376	0,241
	да	4	0,6%	9	1,1%		
клозапин-нитразепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
кветиапин-алпразолам	не	703	99,9%	793	99,6%	0,775	0,379
	да	1	0,1%	3	0,4%		
кветиапин-бромазепам	не	693	98,4%	785	98,6%	0,084	0,772
	да	11	1,6%	11	1,4%		
кветиапин-диазепам	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
кветиапин-клоназепам	не	700	99,4%	791	99,4%	0,023	0,881
	да	4	0,6%	5	0,6%		
кветиапин-клозапин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
кветиапин-лоразепам	не	696	98,9%	776	97,5%	3,863	0,049
	да	8	1,1%	20	2,5%		
кветиапин-мидазолам	не	704	100,0%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	0	0,0%	0	0,0%		
кветиапин-пароксетин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
левомепромазин- алпразолам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
левомепромазин- кломипрамин	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
оланзапин-алпразолам	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
оланзапин-бромазепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
оланзапин-лоразепам	не	698	99,1%	795	99,9%	4,247	0,039
	да	6	0,9%	1	0,1%		
оланзапин-золпидем	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
рисперидон-алпразолам	не	703	99,9%	794	99,7%	0,223	0,637
	да	1	0,1%	2	0,3%		
рисперидон-бромазепам	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
рисперидон-диазепам	не	704	100,0%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	0	0,0%	0	0,0%		
рисперидон-хлорпромазин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
рисперидон-клоназепам	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
рисперидон-лоразепам	не	698	99,1%	794	99,7%	2,544	0,111
	да	6	0,9%	2	0,3%		
рисперидон-мидазолам	не	704	100,0%	796	100,0%		
	да	0	0,0%	0	0,0%		
рисперидон-пароксетин	не	704	100,0%	796	100,0%		
	да	0	0,0%	0	0,0%		

сертралин-алпразолам	не	698	99,1%	790	99,2%	0,046	0,831
	да	6	0,9%	6	0,8%		
сертралин-бромазепам	не	692	98,3%	776	97,5%	1,168	0,280
	да	12	1,7%	20	2,5%		
сертралин-диазепам	не	701	99,6%	794	99,7%	0,344	0,558
	да	3	0,4%	2	0,3%		
сертралин-хлорпромазин	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
сертралин-клоназепам	не	696	98,9%	788	99,0%	0,061	0,805
	да	8	1,1%	8	1,0%		
сертралин-клозапин	не	701	99,6%	796	100,0%	3,399	0,065
	да	3	0,4%	0	0,0%		
сертралин-лоразепам	не	693	98,4%	787	98,9%	0,530	0,467
	да	11	1,6%	9	1,1%		
сертралин-мидазолам	не	704	100,0%	796	100,0%		
	да	0	0,0%	0	0,0%		
сертралин-нитразепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
сертралин-оланзапин	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
сертралин-золпидем	не	704	100,0%	796	100,0%		
	да	0	0,0%	0	0,0%		

Антидепресиви (ТЦИ и ССРИ)

циталопрам-алпразолам	не	703	99,9%	794	99,7%	0,223	0,637
	да	1	0,1%	2	0,3%		
циталопрам-бромазепам	не	699	99,3%	790	99,2%	0,010	0,921
	да	5	0,7%	6	0,8%		
циталопрам-диазепам	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
циталопрам-клоназепам	не	701	99,6%	796	100,0%	3,399	0,065
	да	3	0,4%	0	0,0%		
циталопрам-клозапин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
циталопрам-лоразепам	не	701	99,6%	793	99,6%	0,023	0,880
	да	3	0,4%	3	0,4%		
есциталопрам-алпразолам	не	703	99,9%	794	99,7%	0,223	0,637
	да	1	0,1%	2	0,3%		
есциталопрам-бромазепам	не	696	98,9%	794	99,7%	4,420	0,036
	да	8	1,1%	2	0,3%		
есциталопрам-клоназепам	не	702	99,7%	794	99,7%	0,015	0,902
	да	2	0,3%	2	0,3%		
есциталопрам-клозапин	не	702	99,7%	796	100,0%	2,264	0,132
	да	2	0,3%	0	0,0%		
есциталопрам-лоразепам	не	701	99,6%	793	99,6%	0,023	0,880
	да	3	0,4%	3	0,4%		
есциталопрам-нитразепам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
есциталопрам-оланзапин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
есциталопрам-золпидем	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
флуоксетин-алпразолам	не	701	99,6%	792	99,5%	0,047	0,829
	да	3	0,4%	4	0,5%		
флуоксетин-бромазепам	не	700	99,4%	791	99,4%	0,023	0,881

	да	4	0,6%	5	0,6%		
флуоксетин-диазепам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
флуоксетин-клоназепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
флуоксетин-клозапин	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
флуоксетин-лоразепам	не	702	99,7%	795	99,9%	0,470	0,493
	да	2	0,3%	1	0,1%		
кломипрамин-алпразолам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
пароксетин-алпразолам	не	700	99,4%	794	99,7%	0,942	0,332
	да	4	0,6%	2	0,3%		
пароксетин-бромазепам	не	695	98,7%	793	99,6%	3,826	0,050
	да	9	1,3%	3	0,4%		
пароксетин-лоразепам	не	702	99,7%	790	99,2%	1,554	0,213
	да	2	0,3%	6	0,8%		
пароксетин-золпидем	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		

Бензодиазепини

Кратко и средње дуго делујући

алпразолам-бромазепам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
алпразолам-кломипрамин	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
алпразолам-клоназепам	не	701	99,6%	794	99,7%	0,344	0,558
	да	3	0,4%	2	0,3%		
алпразолам-клозапин	не	701	99,6%	796	100,0%	3,399	0,065
	да	3	0,4%	0	0,0%		
алпразолам-лоразепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
алпразолам-нитразепам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
алпразолам-оланзапин	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
алпразолам-пароксетин	не	700	99,4%	794	99,7%	0,942	0,332
	да	4	0,6%	2	0,3%		
алпразолам-золпидем	не	704	100,0%	794	99,7%	1,771	0,183
	да	0	0,0%	2	0,3%		
бромазепам-алпразолам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
бромазепам-хлорпромазин	не	702	99,7%	794	99,7%	0,015	0,902
	да	2	0,3%	2	0,3%		
бромазепам-клоназепам	не	700	99,4%	787	98,9%	1,376	0,241
	да	4	0,6%	9	1,1%		
бромазепам-клозапин	не	700	99,4%	796	100,0%	4,535	0,033
	да	4	0,6%	0	0,0%		
бромазепам-лоразепам	не	702	99,7%	794	99,7%	0,015	0,902
	да	2	0,3%	2	0,3%		
бромазепам-мидазолам	не	704	100,0%	793	99,6%	2,659	0,103
	да	0	0,0%	3	0,4%		
бромазепам-нитразепам	не	702	99,7%	795	99,9%	0,470	0,493
	да	2	0,3%	1	0,1%		

бромазепам-оланзапин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
бромазепам-пароксетин	не	695	98,7%	793	99,6%	3,826	0,050
	да	9	1,3%	3	0,4%		
бромазепам-золпидем	не	702	99,7%	795	99,9%	0,470	0,493
	да	2	0,3%	1	0,1%		
лоразепам-алпразолам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
лоразепам-бромазепам	не	702	99,7%	794	99,7%	0,015	0,902
	да	2	0,3%	2	0,3%		
лоразепам-хлорпромазин	не	701	99,6%	795	99,9%	1,269	0,260
	да	3	0,4%	1	0,1%		
лоразепам-клоназепам	не	702	99,7%	791	99,4%	0,952	0,329
	да	2	0,3%	5	0,6%		
лоразепам-клозапин	не	700	99,4%	787	98,9%	1,376	0,241
	да	4	0,6%	9	1,1%		
лоразепам-мидазолам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
лоразепам-оланзапин	не	698	99,1%	795	99,9%	4,247	0,039
	да	6	0,9%	1	0,1%		
лоразепам-пароксетин	не	702	99,7%	790	99,2%	1,554	0,213
	да	2	0,3%	6	0,8%		
лоразепам-золпидем	не	702	99,7%	793	99,6%	0,097	0,756
	да	2	0,3%	3	0,4%		

Дуго делујући

дiazепам-хлорпромазин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
клоназепам-алпразолам	не	701	99,6%	794	99,7%	0,344	0,558
	да	3	0,4%	2	0,3%		
клоназепам-бромазепам	не	700	99,4%	787	98,9%	1,376	0,241
	да	4	0,6%	9	1,1%		
клоназепам-клозапин	не	701	99,6%	793	99,6%	0,023	0,880
	да	3	0,4%	3	0,4%		
клоназепам-лоразепам	не	702	99,7%	791	99,4%	0,952	0,329
	да	2	0,3%	5	0,6%		
клоназепам-золпидем	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
мидазолам-бромазепам	не	704	100,0%	793	99,6%	2,659	0,103
	да	0	0,0%	3	0,4%		
мидазолам-хлорпромазин	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
мидазолам-лоразепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
нитразепам-алпразолам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
нитразепам-бромазепам	не	702	99,7%	795	99,9%	0,470	0,493
	да	2	0,3%	1	0,1%		
нитразепам-хлорпромазин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
нитразепам-клозапин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		

Небензодиазепински хипнотици

золпидем-алпразолам	не	704	100,0%	794	99,7%	1,771	0,183
---------------------	----	-----	--------	-----	-------	-------	-------

	да	0	0,0%	2	0,3%		
золпидем-бромазепам	не	702	99,7%	795	99,9%	0,470	0,493
	да	2	0,3%	1	0,1%		
золпидем-клоназепам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
золпидем-клозапин	не	704	100,0%	794	99,7%	1,771	0,183
	да	0	0,0%	2	0,3%		
золпидем-лоразепам	не	702	99,7%	793	99,6%	0,097	0,756
	да	2	0,3%	3	0,4%		
золпидем-оланзапин	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
золпидем-пароксетин	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
Периферни алфа 1 блокатори							
доксазосин-фуросемид	не	704	100,0%	794	99,7%	1,771	0,183
	да	0	0,0%	2	0,3%		
варфарин-амјодарон	не	699	99,3%	788	99,0%	0,378	0,539
	да	5	0,7%	8	1,0%		
Опиоиди							
фентанил-бромазепам	не	704	100,0%	794	99,7%	1,771	0,183
	да	0	0,0%	2	0,3%		
фентанил-клоназепам	не	703	99,9%	794	99,7%	0,223	0,637
	да	1	0,1%	2	0,3%		
фентанил-лоразепам	не	702	99,7%	793	99,6%	0,097	0,756
	да	2	0,3%	3	0,4%		
фентанил-оланзапин	не	702	99,7%	796	100,0%	2,264	0,132
	да	2	0,3%	0	0,0%		
морфин-бромазепам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
морфин-диазепам	не	703	99,9%	796	100,0%	1,131	0,287
	да	1	0,1%	0	0,0%		
трамадол-алпразолам	не	704	100,0%	796	100,0%		
	да	0	0,0%	0	0,0%		
трамадол-бромазепам	не	697	99,0%	789	99,1%	0,053	0,817
	да	7	1,0%	7	0,9%		
трамадол-диазепам	не	703	99,9%	795	99,9%	0,008	0,931
	да	1	0,1%	1	0,1%		
трамадол-клоназепам	не	704	100,0%	795	99,9%	0,885	0,347
	да	0	0,0%	1	0,1%		
трамадол-лоразепам	не	700	99,4%	795	99,9%	2,202	0,138
	да	4	0,6%	1	0,1%		

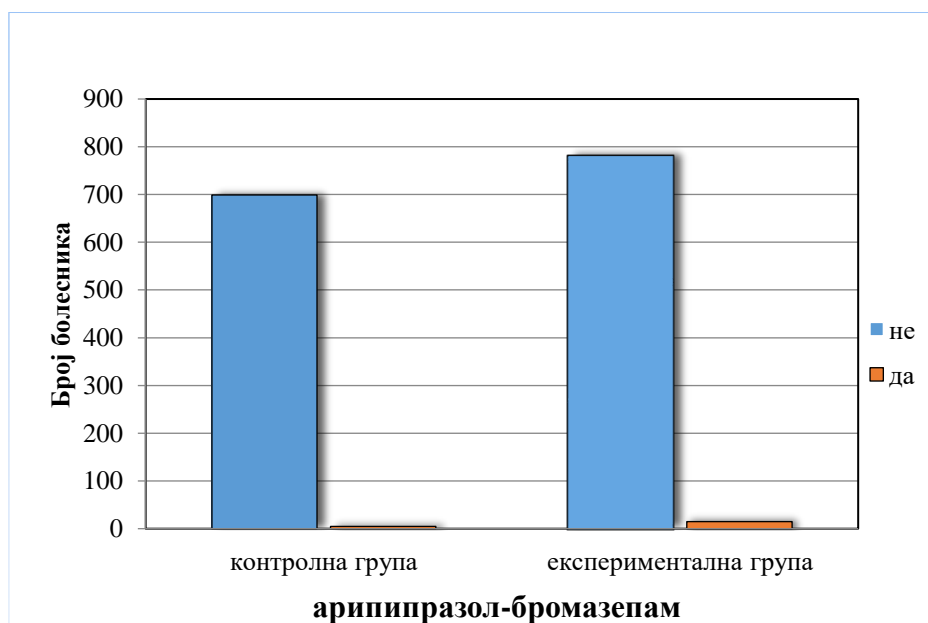
4.14.1.Анализа потенцијалне клинички значајне неинфективне лек-лек интеракције које би требало избегавати код старијих особа након интервенције едукацијом између контролне и експерименталне групе

4.14.1.1. Антипсихотици

Ариприразол-бромазепам

Анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени ариприразол-бромазепам након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2 = 3,915$; $p < 0,05$). Овакав резултат последица је веће употребе овог лека у контролној групи по едукацији (0,7 према 1,9% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

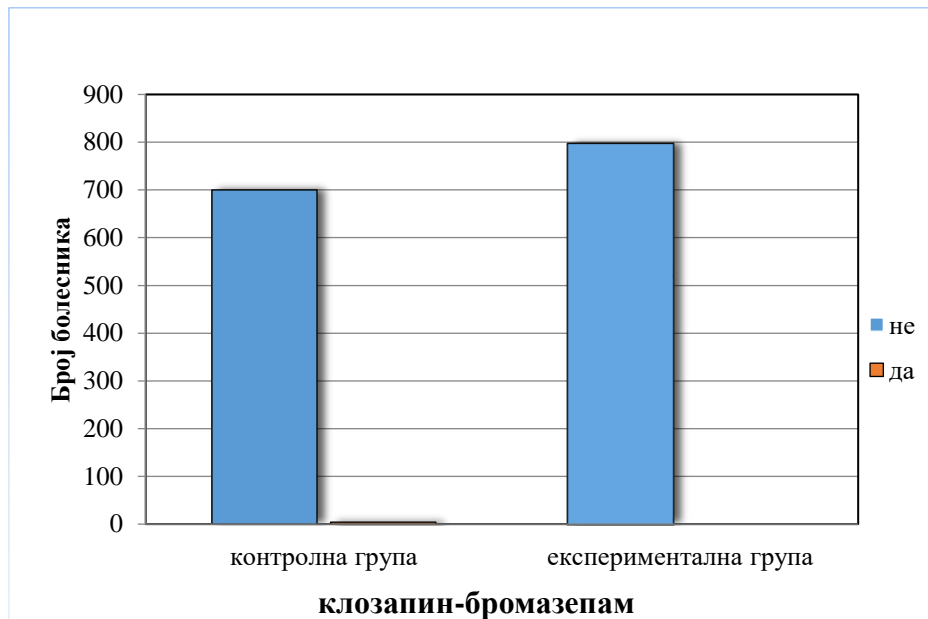
Графикон 80. Дистрибуција учесталости конкомитантне примене ариприразола и бромазепам у односу на групу похађања едукативне интервенције



Клозапин-бромазепам

Анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени клозапин-бромазепам након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2 = 4,535$; $p < 0,05$). Овакав резултат последица је веће употребе овог лека у контролној групи по едукацији (0,6 према 0,0% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

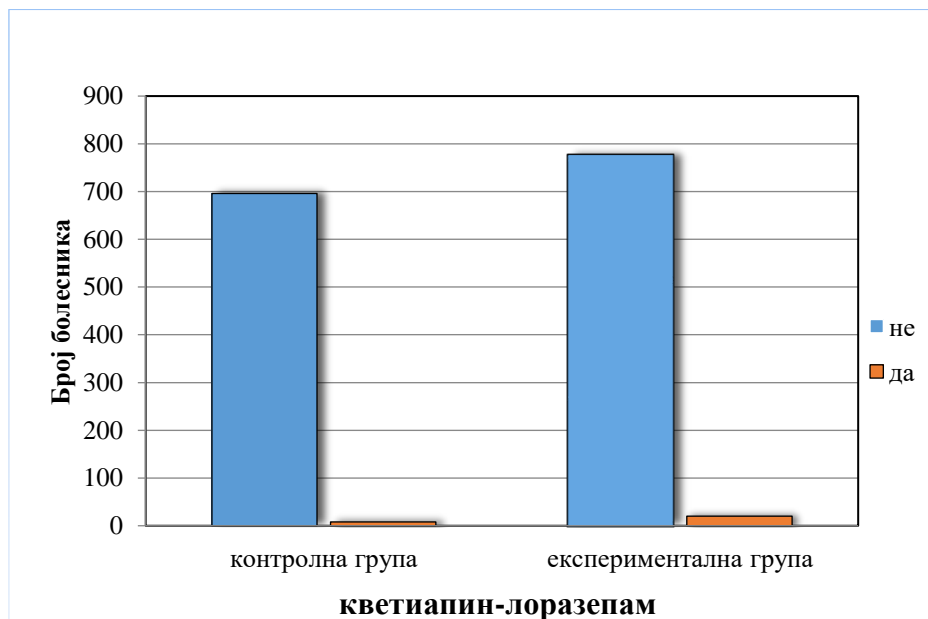
Графикон 81. Дистрибуција учесталости конкомитантне примена клозапина и бромазепама у односу на групу похађања едукативне интервенције



Кветиапин-лоразепам

Анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени кветиапин-лоразепама након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2 = 3,863$; $p < 0,05$). Овакав резултат последица је веће употребе овог лека у експерименталној групи по едукацији (1,1 према 2,5% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године

Графикон 82. Дистрибуција учесталости конкомитантне примене кветиапина и лоразепама у односу на групу похађања едукативне интервенције

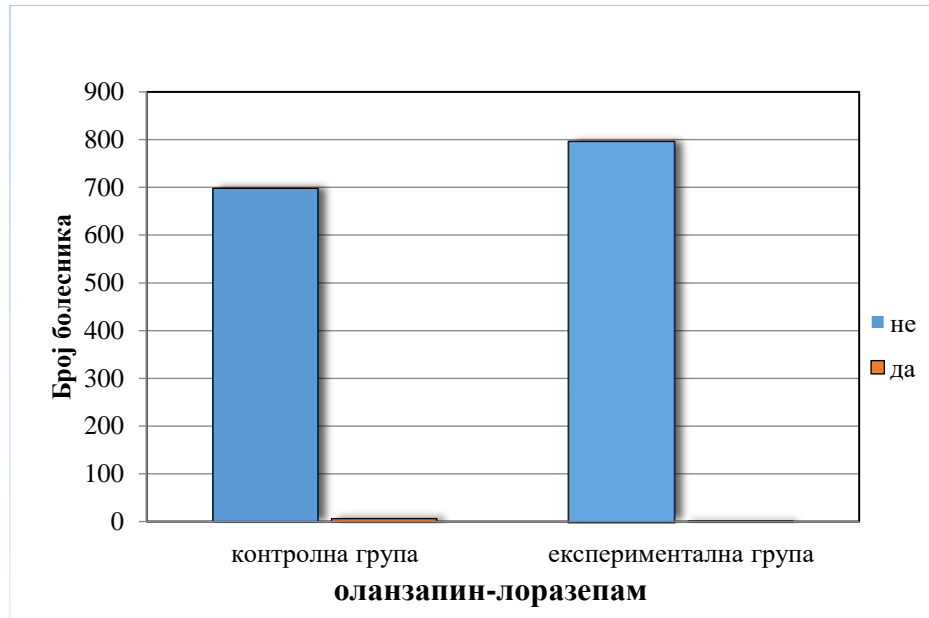


Оланзапин-лоразепам

Анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени оланзапин-лоразепама након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2 = 4,247$; $p < 0,05$). Овакав резултат последица је веће употребе овог лека

у контролној групи по едукацији (0,9 према 0,1% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Графикон 83. Дистрибуција учесталости конкомитантне примене оланзапина и лоразепама у односу на групу похађања едукативне интервенције

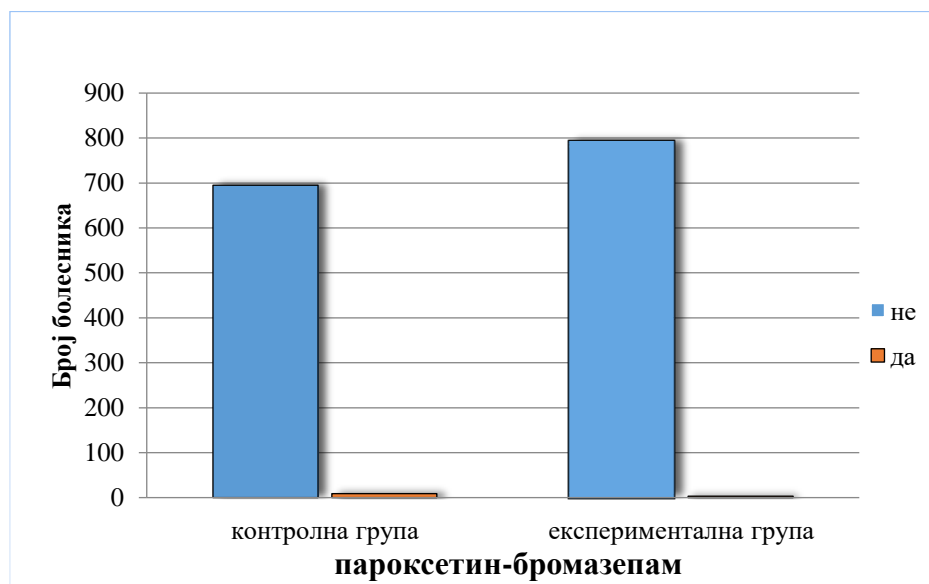


4.14.1.2. Антидепресиви (ТЦИ и ССРИ)

Пароксетин-бромазепам

Анализом је утврђена статистички високо значајна разлика у примени пароксетин-бромазепама након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2=3,826$; $p<0,05$). Овакав резултат последица је и даље веће употребе овог лека у контролној групи по едукацији (1,3 према 0,4% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Графикон 84. Дистрибуција учесталости конкомитантне примене пароксетина и бромазепама у односу на групу похађања едукативне интервенције



4.15. Неинфективни лекови које би требало избегавати или редуковати дозу код старијих особа са варирајућом бубрежном функцијом

Анализирањем разлике у прописивању неинфективних лекова које би требало избегавати или редуковати дозу код старих особа са варијабилном реналном функцијом није показана статистички значајна разлика у прописивању лекова од стране лекара из контролне и експерименталне групе (табела 58).

Табела 58. Неинфективни лекови које би требало избегавати или редуковати дозу код старијих особа са варирајућом бубрежном функцијом

Лекови	Клиренс Креатинин, мл/мин		Контролна група		Експериментална група		χ^2	p
			N	%	n	%		
кардиоваскуларни систем или хемостаза								
спиринолактон	<30	не	590	83,8%	684	86,1%	1,47 4	0,479
		да	114	16,2%	111	13,9%		
централни нервни систем и аналгетици								
дулоксетин	<30	не	698	99,1%	789	99,2%	1,14 0	0,566
		да	5	0,9%	6	0,8%		
габапентин	<60	не	700	99,4%	791	99,5%	0,56 5	0,754
		да	4	0,6%	4	0,5%		
леветирацетам	≤ 80	не	702	99,7%	793	99,7%	0,00 1	0,993
		да	2	0,3%	2	0,3%		
прегабалин	<60	не	685	97,3%	773	97,2%	0,21 6	0,897
		да	19	2,7%	22	2,8%		
Трамадол	<30	не	680	96,6%	770	96,9%	0,08 5	0,958
		да	24	3,4%	25	3,2%		

4.15.1. Анализа потенцијално неадекватно прописиваних лекова које би требало избегавати или редуковати дозу код старијих особа са варирајућом бубрежном функцијом након интервенције едукацијом између контролне и експерименталне групе

4.15.1.1. Лекови који делују на кардиоваскуларни систем или хемостазу

Спиринолактон

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени спиринолактона након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2 = 1,474$; $p > 0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (16,2 према 13,9% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године

4.15.1.2. Лекови који делују на централни нервни систем и аналгетици

Дулоксетин

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени дулоксетина након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2 = 0,040$; $p > 0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по

едукацији (0,8 према 0,8% испитаника га користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Габапентин

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени габапентина након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2 = 0,545$; $p > 0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,6 према 0,5% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Леветирацетам

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени леветирацетама након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2 = 0,015$; $p > 0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (0,3 према 0,3% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Прегабалин

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени прегабалина након едукације између контролне и експерименталне групе 2018. године ($\chi^2 = 0,216$; $p > 0,05$). Овакав резултат последица је једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (2,7 према 2,8% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. године.

Трамадол

Анализом није утврђена статистички значајна разлика у примени трамадола 2018. године ($\chi^2=0,085$; $p>0,05$). Овакав резултат последица је скоро једнаке употребе овог лека у обе групе по едукацији (3,4 према 3,2% испитаника користи у контролној односно експерименталној групи) у току 2018. Године.

4.16. Испитивање утицаја појединих фактора на адекватно прописивање лекова код пацијената старије животне доби са кардиоваскуларним болестима

4.16.1. Анализа особина испитаника као предиктора адекватног/неадекватног прописивања лекова за период 2016.-2017.годину

У циљу дефинисања профила особе са адекватно/неадекватно прописаним лековима (не-ПИМ/ПИМ група) све особине које су се у било којој од примењених статистичких анализа до сада показале као значајне уврштене су у модел логистичке регресије и на доњим табелама приказани су добијени резултати прво за 2016.-2017. годину а затим и за 2018. годину.

Табела 59. Испитивање утицаја одређених фактора на адекватно прописивање лекова путем логистичке регресије за период 2016.-2017. године

Особине	Wald	p	OR	95% CI for OR	
				Lower	Upper
пол	15,663	0,000**	1,669	1,295	2,151
старост категорије	1,896	0,387	1,254	0,904	1,740
функцион. спос.на пријему	0,131	0,936	1,052	0,725	1,527
болесник оријентисан	2,941	0,230	1,248	0,865	1,524
пушење	6,060	0,014*	0,662	0,476	0,919
стрес	3,079	0,079	0,479	0,211	1,090
алергије	0,321	0,571	1,073	0,840	1,371
образовање	11,637	0,040*	1,214	0,317	3,975
занимање	4,275	0,118	0,671	0,458	0,981
брачно стање	8,224	0,042*	1,303	0,680	2,497
ухрањеност	13,416	0,001**	1,847	1,135	3,006
когнитивни статус	17,230	0,000**	1,999	1,118	3,574
емоционални статус	15,685	0,003**	0,966	0,719	1,318
мотивација	13,395	0,001**	1,490	1,095	2,016
субјективна проц. здравља	15,990	0,007**	1,525	0,255	4,2132
вид, комуникација	0,245	0,621	0,944	0,753	1,184
слух, комуникација	0,016	0,898	0,985	0,782	1,240
говор, комуникација	0,173	0,678	0,943	0,716	1,242
хипертензија	3,445	0,048*	0,890	0,686	1,422
дијабетес	0,768	0,382	0,884	0,671	1,264
хиперлипидемија	0,547	0,460	0,876	0,616	1,245
фебрилност	1,441	0,230	1,418	0,802	2,509
оријентисаност	2,941	0,230	1,448	0,865	2,424
бол	0,002	0,983	0,997	0,779	1,227
врста неге	0,719	0,396	0,907	0,723	1,137
број придружених обољења	9,088	0,037*	2,988	1,238	5,687
број лекова категорије	14,251	0,000**	0,780	0,527	1,155
наслеђе	0,238	0,688	0,458	0,289	0,841
дисајни шум	0,899	0,219	0,854	0,614	1,078
Константа	18,363	0,000	1,611		

OR однос шанси; 95% CI интервал поверења

Испитивање утицаја одређених фактора на прописивање лекова код старих особа је показало да су следећи фактори од значаја: жена нижег степена образовања (средња школа углавном), пушач, ближа деменцији (делиријум је више ка адекватној терапији), депресивна, има хипертензију, ниже мотивације и слабијег увида у своје здравствено стање са придруженим обољењима. Дакле, анализа појединачних фактора везаних за болеснике као предиктора припадности ПИМ групи је показала да су значајни пол (жене), пушење (пушачи), образовање (средња школа), слабија ухрањеност, лошији емоционални (депресија) и когнитивни статус (деменција), мањак мотивације као и лошија процена субјективног стања болесника. Присуство хипертензије и полифармација као и коморбидитет су такође повезани са ПИМ- ом у нашем узорку као и брачно стање (удовци и удовице).

Међутим, слика је мало другачија када се одреде прилагођене вредности односа шанси (adjusted odds ratio, доња табела), па се тако губи значај хипертензије, образовања, мотивације, емоционалног статуса болесника као и брачног стања. Остају као значајни предиктори припадности ПИМ групи у нашем узорку полифармација, пол, пушење, когнитивни статус и ухрањеност болесника као и коморбидитет за податке из 2016.-2017. године.

Табела 60. Кориговани OR за варијабле од интереса чији утицај на адекватност прописивања лекова је испитиван путем логистичке регресије за период 2016.-2017. година

Особине	Wald	p	OR	95% CI for OR	
				Lower	Upper
број лекова категорије	106,135	0,000**	0,586	0,416	0,827
пол	10,711	0,001**	1,660	1,225	2,249
пушење	7,432	0,006**	0,594	0,408	0,864
хипертензија	0,251	0,616	1,068	0,826	1,382
образовање(година)	2,833	0,726	1,115	0,308	4,037
субјективна процена здравља	5,100	0,404	0,125	0,007	2,264
мотивација	1,482	0,477	0,687	0,375	1,260
емоционални статус	7,050	0,133	1,149	0,783	1,685
когнитивни статус	7,303	0,026*	2,464	1,228	4,944
брачно стање	4,122	0,249	1,341	0,654	2,749
ухрањеност	15,358	0,000**	4,108	2,025	8,333
број придружених обољења	12,447	0,000**	2,847	1,014	5,882
константа	0,094	0,759	1,324		

OR однос шанси; 95% CI интервал поверења

4.16.2. Анализа особина испитаника као предиктора адекватног/неадекватног прописивања лекова за период 2018. године

Испитивање утицаја одређених фактора на прописивање лекова код старих особа је показало да су следећи фактори од значаја: жена нижег степена образовања (средња школа углавном), пушач, ближа деменцији (делиријум је више ка адекватној терапији), депресивна, има хипертензију, ниже мотивације и слабијег увида у своје здравствено стање са придруженим обољењима (коморбидитет).

Табела 61. Испитивање утицаја одређених фактора на адекватно прописивање лекова путем логистичке регресије за период 2018. године

Особине	Wald	P	OR	95% CI for OR	
				Lower	Upper
пол	14,997	0,000**	1,788	1,198	2,269
старост категорије	1,048	0,311	1,116	0,997	1,658
функцион. спос.на пријему	0,140	0,938	1,128	0,814	1,612
болесник оријентисан	2,941	0,230	1,248	0,865	1,524
пушење	6,068	0,013*	0,658	0,449	0,940
стрес	3,094	0,082	0,479	0,211	1,090
алергије	0,321	0,571	1,073	0,840	1,371
образовање	11,644	0,039*	1,158	0,308	4,102
занимање	4,275	0,118	0,671	0,458	0,981
брачно стање	8,389	0,032*	1,201	0,587	2,658
ухраћеност	13,545	0,000**	1,898	1,047	3,256
когнитивни статус	17,230	0,000**	1,999	1,118	3,574
емоционални статус	15,685	0,001**	1,230	0,708	1,449
мотивација	13,395	0,001**	1,498	1,098	2,268
субјективна проц. здравља	15,990	0,000**	1,525	0,255	4,2132
вид, комуникација	0,245	0,621	0,944	0,753	1,184
слух, комуникација	0,017	0,818	0,947	0,766	1,312
говор, комуникација	0,173	0,678	0,943	0,716	1,242
хипертензија	3,445	0,048*	0,890	0,686	1,422
дијабетес	0,768	0,382	0,884	0,671	1,264
хиперлипидемија	0,238	0,688	0,458	0,289	0,841
фебрилност	1,441	0,230	1,418	0,802	2,509
оријентисаност	2,941	0,230	1,448	0,865	2,424
бол	0,002	0,983	0,997	0,779	1,227
врста неге	0,719	0,396	0,907	0,723	1,137
број придружених обољења	9,240	0,029*	2,627	1,114	5,884
број лекова категорије	14,289	0,000**	0,799	0,488	1,208
наслеђе	0,211	0,674	0,412	0,227	0,894
дисајни шум	0,904	0,208	0,866	0,607	1,102
константа	18,747	0,001	1,688		

OR однос шанси; 95% CI интервал поверења

Анализа појединачних фактора везаних за болеснике као предиктора ПИМ групе је показала да су значајни пол (жене), пушење (пушачи), образовање (средња школа), слабија ухраћеност, лошији емоционални (депресија) и когнитивни статус (деменција), мањак мотивације као и лошија процена субјективног стања болесника. Присуство хипертензије и полифармација су такође повезани са припадношћу ПИМ групи у нашем узорку као и брачно стање (удовци и удовице) и коморбидитет.

Табела 62. Кориговани OR за варијабле од интереса чији утицај на адекватност прописивања лекова је испитиван путем логистичке регресије за период 2018.године

	Wald	P	OR	95% CI for OR	
				Lower	Upper
број лекова категорије	104,058	0,000**	0,601	0,408	0,844
пол	10,711	0,001**	1,660	1,225	2,249
пушење	7,436	0,005**	0,554	0,404	0,877
хипертензија	0,199	0,604	1,037	0,816	1,357
образовање(година)	2,839	0,727	1,102	0,301	4,012
субјективна процена здравља	5,089	0,401	0,118	0,009	2,288
мотивација	1,485	0,479	0,687	0,375	1,260
емоционални статус	7,457	0,021*	1,149	0,783	1,685
број придружених обољења	9,994	0,004**	2,944	1,108	5,948
когнитивни статус	7,303	0,026*	2,464	1,228	4,944
брачно стање	7,122	0,029*	1,341	0,654	2,749
ухраћеност	15,358	0,000**	4,108	2,025	8,333
константа	0,087	0,814	1,278		

OR однос шанси; 95% CI интервал поверења

Међутим, слика је мало другачија када се одреде прилагођене вредности односа шанси (adjusted odds ratio, доња табела), па се тако губи значај хипертензије, образовања, и мотивације. Остају као значајни предиктори припадности ПИМ групи у нашем узорку полифармација, пол, пушење, когнитивни, емоционални и брачни статус, као и ухраћеност болесника и коморбидитет за податке из 2018. године. Можемо рећи, на крају, да су обе посматране године врло сличне.

4.17. Потрошња лекова у Заводу за геријатрију и палијативно збрињавање у Београду у посматраном временском интервалу као и учешће појединих група лекова у укупној потрошњи лекова

Потрошња лекова у Заводу за геријатрију и палијативно збрињавање у Београду приказана је по годинама и према два посматрана временска периода, а добијени подаци груписани су према АТЦ/ДДД методологији. Први посматрани период се односи на 2016. и 2017.годину а други период, након спроведене интервенције, 2018.годину. Утрошена количина лекова за оба посматрана периода изражена је бројем дефинисаних дневних доза на 100 болничких дана (ДДД/100БД).

Статистичком анализом је потврђена значајна разлика у потрошњи како самих фармаколошких подгрупа тако и појединачних лекова за 2016., 2017. и 2018. годину. Kraskal Wallisov тест је показао да је $p < 0,05$ док је post-hock анализа показала статистички значајну разлику за вредности ове три групе у односу на годину. Табела 63. даје приказ потрошње лекова према АТЦ класификацији.

Табела 63. Потрошња лекова према фармакотерапијским групама за 2016, 2017. и 2018. годину

АТЦ	ДДД/100 БД (2016.)	%	ДДД/100 БД (2017.)	%	ДДД/100 БД (2018.)	%	P
A	20,07	2,89%	41,04	4,74%	17,73	8,56	<0,01
B	16,13	2,32%	23,12	2,67%	13,17	6,36	<0,01
C	591,32	85,11%	714,37	82,44%	120,63	58,25	<0,01
G	7,21	1,04%	9,53	1,10%	3,63	1,75	<0,01
H	1,65	0,24%	3,27	0,38%	1,65	0,80	<0,01
J	1,06	0,15%	1,39	0,16%	4,67	2,26	<0,01
L	1,26	0,18%	1,80	0,21%	0,95	0,46	<0,01
M	1,39	0,20%	1,82	0,21%	1,08	0,52	<0,01
N	39,48	5,68%	53,02	6,12%	22,55	10,89	<0,01
P	0,01	0,00%	0,37	0,04%	3,26	1,57	<0,01
R	7,65	1,10%	9,67	1,12%	14,58	7,04	<0,01
S	7,27	1,05%	7,12	0,82%	3,18	1,54	<0,01
Укупно:	694,76	100	866,57	100	207,08	100	<0,01

*Post Hock анализа је показала статистичку разлику између годишњих потрошњи за све групе

Укупна потрошња лекова током два посматрана периода, за период 2016-2017.године пре интервенције, ретроспективни и други проспективни период током 2018.године након спроведене интервенције едукацијом лекара у области рационалне примене лекова код особа старијих од 65.година. Тренд укупне просечне потрошње лекова за 2016-2017.годину износио 420,98 ДДД/100БД, а у 2018.години 207,08 ДДД/100БД. Између ова два посматрана временска периода разлика у квантитативној употреби свих група лекова је износила 213,90 ДДД/100БД.

Фармакотерапијска група са највећом прописаном количином лекова у 2016.је група кардиоваскуларних лекова са 591,32 ДДД/100БД или 85,11%. Интересантно је кретање употребе лекова из С групе у 2017.години где је забележен раст ове групе лекова са 714,37 ДДД/100БД или 82,44%, док јетренд био мањи у односу на

2016.годину у погледу укупне потрошње лекова у испитиваној популацији. Разлика у потрошњи лекова који остварују ефекат на кардиоваскуларни систем износила је 2,67% мање у односу на 2016.годину.Кретање употребе лекова из С групе у 2018.години задржава тренд укупне потрошње лекова преко половине свих прописаних лекова у посматраној години са 120,63 ДДД/100БД или 58,25%.

Група N (лекови који делују на нервни систем) је на другом месту са 39,48 ДДД/100БД или 5,68% у 2016.години, током 2017.године забележен је раст употребе ових лекова са 53,05 ДДД/100БД или 6,12%. Током 2018.године забележен је пад употребе ових лекова на 22,55 ДДД/100БД или 10,89%, међутим у поређењу процентуалне заступљености у односу на укупну прописану количину лекова је скоро идентичан.

На трећем месту у 2016.години је фармакотерапијска група А (лекови који остварују ефекат на алиментарни тракт и метаболизам) која учествује са 20,07 или 2,89%. У току 2017.године потрошња је повећана за 2,04 пута у односу на претходну годину са 41,04 ДДД/100БД или 4,74%. У току 2018.године потрошња је смањена за 1,72 пута у односу на претходни период са 17,73 ДДД/100БД или 8,56%. Процентуална заступљеност у односу на укупну прописану количину лекова је била већа за 1,5% у односу на период пре извођења интервенције.

Употреба лекова из Р групе се издваја са најмањим процентуалним учешћем (ретроспективно 0,01 или 0,00%; у 2016. 0,37 или 0,04% током 2017.године) у укупној потрошњи лекова у испитиваној популацији, да би се попела потрошња у 2018.години на 3,26 ДДД/100БД или 1,57%.

За разлику од осталих група употреба лекова из Ј групе, (антиинфективни лекови за системску примену) бележе повећање са 1,06 ДДД/100БД или 0,15%, 2016. и 2017.године 1,39 ДДД/100БД или 0,16% на 4,67 ДДД/100БД или 2,26% у току 2018.године.

Група R, лекови који оставрају ефекат на респираторни систем, такође има тренд повећања, од 7,65 ДДД/100БД или 1,10% у 2016. и 2017.години 9,67 ДДД/100БД или 1,12%, на 14,58 ДДД/100БД или 7,04% у 2018.години.

4.17.1. Анализа потрошње лекова који делују на алиментарни тракт и метаболизам

Просечна прописана количина лекова који остварују ефекат на алиментарни тракт и метаболизам (група Апо АТС класификацији) у 2016.години износила је 20,06 ДДД/100БД а у 2017. години 41,04 ДДД/100БД. Између ове две године разлика у квантитативној употреби свих лекова фармакотерапијске групе А је износила 20,98 ДДД/100БД што је 2,04 пута више у односу на 2016.годину. Просечна прописана количина лекова у 2018.години износила је 19,41 ДДД/100БД.

Табела 64. Потрошња лекова из фармакотерапијске групе А за 2016,2017. и 2018.годину

АТЦ	Фармакотерапијска подгрупа	ДДД/100 БД (2016.)	%	ДДД/100 БД (2017.)	%	ДДД/100 БД (2018.)	%	p*
A01A	антиинфективи и антисептици за локално-оралну примену	0,3	1,50	0,06	0,15	0,17	0,88	<0,05

A02B	инхибитори протонске пумпе	0,07	0,35	0,03	0,07	0,04	0,21	<0,05
A03F	пропулзиви	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00	<0,05
A04A	антагонисти серотонина (5хт3)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,05
A05A	препарати жучних киселина	0,08	0,40	0,08	0,19	0,07	0,36	<0,05
A06A	осмотски лаксативи	0	0,00	0,02	0,05	0,18	0,93	<0,05
A07D	антипропулзиви	0,02	0,10	0,01	0,02	0,00	0,00	<0,05
A07E	аминосалицилна киселина	0,08	0,40	0,07	0,17	0,03	0,15	<0,05
A10A	инсулини и аналози	6,39	31,85	8,61	20,9	3,91	20,1	<0,05
A10B	бигванидини	12,95	64,56	16,26	39,6	6,63	34,1	<0,05
A11C	витамин д и аналози	0,12	0,60	15,81	38,5	8,31	42,8	<0,05
A12A	калцијум	0,01	0,05	0,04	0,10	0,02	0,10	<0,05
Укупно		20,06	100	41,04	100	19,41	100	<0,05

*Post Hoc анализа је показала статистичку разлику између годишњих потрошњи за све групе

Фармакотерапијска подгрупа са највећом количином прописанх лекова у 2016.години била је подгрупа лекова који се употребљавају у дијабетес мелитусу (антидијабетици), А10В (бигванидини) 12,95 ДДД/100БД или 64,56, тако и у 2017.години где учествује са 16,26 ДДД/100БД или 39,62% тренд је мањи у односу на претходну годину са разликом од 24,94%, што чини преко половину укупно прописаних лекова у ових фармакотерапијској групи. Током 2018.године смањена је количина прописаних лекова из ове групе, где учествује са са 6,39 ДДД/100БД или 31,85%, са повећањем од 8,61 ДДД/100БД у 2017.години, и даље се смањује током 2018.године 3,91 ДДД/100БД или 20,14% . Тренд укупне потрошње се повећава у подгрупи А11С , витамини А и Д и аналози, ретроспективно у 2016.години 0,12 ДДД/100БД или 0,60% у 2017.године 15,81 ДДД/100БД или 38,52%, да би 2018.године количина прописаних лекова била 8,31 ДДД/100БД или 42,81% што је ставља на прво место по количини прописаних лекова у односу на укупну потрошњу.

Табела 65. Потрошња појединачног лека у фармакотерапијској групи А за 2016, 2017.и 2018.годину

АТЦ	Лек	ДДД/100 БД (2016.)	%	ДДД/100 БД (2017.)	%	ДДД/100 БД (2018.)	%	p*
A01AB09	миконазол	0,30	1,49	0,06	0,15	0,17	0,88	<0,05
A02BC01	омепразол	0,02	0,10	0	0,00	0,01	0,05	<0,05
A02BC02	пантопразол	0,03	0,15	0,03	0,07	0,03	0,15	<0,05
A02BC03	лансопразол	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,05
A02BC05	есомепразол	0,01	0,05	0	0,00	0,00	0,00	<0,05
A03FA01	метоклопрамид	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	<0,05
A04AA01	ондансетрон	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,05
A04AA02	гранисетрон	-		0,00	0,00	0,00	0,00	<0,05
A05AA02	урсодеоксихол на киселина	0,08	0,40	0,08	0,19	0,07	0,36	<0,05
A06AD11	лактоулоза	-		0,02	0,05	0,18	0,93	<0,05
A07DA03	лоперамид	0,02	0,10	0,01	0,02	0,00	0,00	<0,05
A07EC01	сулфасалазин	0,06	0,30	0,07	0,17	0,03	0,15	<0,05
A07EC02	месалазин	0,01	0,05	-		-		>0,05
A10AB01	инсулин хумани	0,10	0,50	0,07	0,17	0,05	0,26	<0,05

A10AB05	инсулин аспарт	0,88	4,38	1,09	2,66	0,26	1,34	<0,05
	инсулин							<0,05
A10AB06	глулизин	0,05	0,25	0,11	0,27	0,10	0,52	<0,05
	хумани							<0,05
A10AC01	инсулин	1,10	5,48	1,72	4,19	0,87	4,48	<0,05
	инсулин							<0,05
A10AD01	хумани	1,05	5,23	1,79	4,36	0,76	3,92	<0,05
A10AD05	инсулин аспарт	1,71	8,52	2,05	5,00	1,08	5,56	<0,05
	инсулин							<0,05
A10AE04	гларгин	0,50	2,49	0,61	1,49	0,19	0,98	<0,05
	инсулин							<0,05
A10AE05	детемир	0,96	4,78	1,15	2,80	0,58	2,99	<0,05
A10BA02	метформин	3,74	18,63	4,92	11,99	1,84	9,48	<0,05
A10BB01	глибенкламид	0,80	3,99	0,15	0,37	0,04	0,21	<0,05
A10BB09	гликлазид	5,40	26,91	6,84	16,67	2,71	13,96	<0,05
A10BB12	глимепирид	3,73	18,58	4,31	10,50	2,00	10,30	<0,05
A10BG03	пиоглитазон	-		0,02	0,05	0,01	0,05	<0,05
A11CC03	алфакалцидол	0,10	0,50	0,16	0,39	0,06	0,31	<0,05
A11CC04	калцитриол	-		0,02	0,05	0,	0,00	<0,05
	холекалциферо							<0,05
A11CC05	л	0,01	0,05	15,62	38,06	8,22	42,35	<0,05
	калцијум							<0,05
A12AA04	карбонат	0,01	0,05	0,04	0,10	0,02	0,10	<0,05
Укупно:		20,07	100	41,04	100	19,41	100	<0,05

*Post Носк анализа је показала статистичку разлику између годишњих потрошњи за све групе

У 2016.години подгрупа оралних антидијабетика, лекова који снижавају глукозу у крви са највећом потрошњом. На првом месту су гликлазиди са 5,40 ДДД/100БД, односно 26,91%, у 2017. години порошња је повећана на 6,84 ДДД/100БД или 16,67%, при чему запажамо да је тренд укупне потрошње у односу на 2016.годину значајно мањи, где имамо разлику од 10,24%. На другом месту у 2016.години су метформини са 3,74 ДДД/100БД или 18,63%, а у 2017.години потрошња је износила 4,92 ДДД/100БД односно 11,99%, а на трећем месту је глимепирид са 3,73 ДДД/100БД или 18,58%, док је у 2017.години дошло до повећања потрошње на 4,31 ДДД/100БД или 10,50%.

У другом посматраном периоду 2018.године смањена је укупна прописана количина на половину гликлазида са потрошњом 2,71 ДДД/100БД или 13,96%, и глимепирид са 2,00 ДДД/100БД или 10,30%. На другом местујетформин са 1,84 ДДД/100БД односно 9,48%. Оно што се издваја јесте прописана количина лекова холекалциферол, витамини А и Д и аналози износила је 8,22 ДДД/100БД или 42,35%.

4.17.2. Анализа потрошње лекова који делују на кардиоваскуларни систем

Укупна прописана количина лекова који остварују ефекат на кардиоваскуларни систем (група С по АТС класификацији) у посматраном временском периоду од 2016, 2017.године износила 591,24 ДДД/100БД или 85,11%.односно 714,27 ДДД/100БД или 82,44%. док је у другом посматраном периоду 2018.године износила 293,18 ДДД/100БД. Преко половине употребљених лекова у 2016. и 2017.године, 462,71 ДДД/100БД или 70,79% су лекови који делују на на систем ренин-ангиотензин, а слично је било и у 2018.години 199,8 ДДД/100БД или 68,16% у односу на укупну прописану количину.

Табела 66. Потрошња лекова из фармакотерапијске групе С за 2016, 2017. и 2018. годину

АТЦ	Фармакотерапијска подгрупа	ДДД/100 БД (2016.)	%	ДДД/100 БД (2017.)	%	ДДД/100 БД (2018.)	%	р
C01A	срчани гликозиди	3,90	0,66	4,63	0,65	1,63	0,56	<0,05
C01B	антиаритмици, група I и III	5,68	0,96	6,64	0,93	3,44	1,17	<0,05
C01D	вазодилатори у терапији болести срца	13,34	2,26	15,70	2,20	5,81	1,98	<0,05
C01E	остали препарати у терапији болести срца	3,13	0,53	6,94	0,97	3,87	1,32	<0,05
C02A	антиадренергици, централног деловања	0,27	0,05	0,32	0,04	0,21	0,07	<0,05
C02C	антиадренергици са периферним деловањем	0,17	0,03	0,27	0,04	0,07	0,02	<0,05
C03A	слаби диуретици, тиазиди	4,67	0,79	5,08	0,71	1,73	0,59	<0,05
C03B	слаби диуретици, искључујући тиазиде	0,80	0,14	0,86	0,12	0,39	0,13	<0,05
C03C	снажни диуретици (хенлеове петље)	6,73	1,14	9,04	1,27	3,77	1,29	<0,05
C03D	диуретици који штеде калијум	3,38	0,57	4,56	0,64	1,83	0,62	<0,05
C03E	комбинације диуретика који штеде калијум са осталим диуретичким блокаторима бета	91,45	15,47	93,14	13,04	34,31	11,70	<0,05
C07A	адренергичких рецептора селективни бета	14,24	2,41	17,51	2,45	7,24	2,47	<0,05
C07B	блокатори и тиазиди у комбинацији селективни блокатори	1,64	0,28	0,07	0,01	0,02	0,01	<0,05
C08C	калцијумских канала са претежно васкуларним деловањем	19,57	3,31	26,70	3,74	10,39	3,54	<0,05
C08D	селективни блокатори калцијумских канала са директним деловањем на срце	2,06	0,35	2,13	0,30	0,74	0,25	<0,05
C09A	инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима, монокомпонентни	39,96	6,76	48,83	6,84	18,28	6,24	<0,05
C09B	инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима, комбинације	272,46	46,08	268,61	37,61	95,36	32,53	<0,05
C09C	антагониста рецептора ангиотензина II, монокомпонентни	4,83	0,82	6,36	0,89	2,63	0,90	<0,05
C09D	антагониста рецептора ангиотензина II, комбинације	100,94	17,07	194,59	27,24	83,53	28,49	<0,05
C10A	лекови који смањују	2,02	0,34	2,29	0,32	17,93	6,12	<0,05

ниво триглицерида и
холестерола

Укупно **591,24** **100** **714,27** **100** **293,18** **100** **<0,05**

*Post Hoc анализа је показала статистичку разлику између годишњих потрошњи за све групе

Највише су прописивани у 2016.години из подгрупе C09B (инхибитори ангиотензин конвертирајућег ензима) 272,46 ДДД/100БД, односно 46,08%, док је у 2017.години потрошња била мања са учешћем 268,61 ДДД/100БД, односно 37,61%. Иза ње се налази CA09D (Антагонисти рецептора ангиотензина II, комбинације) са 100,94 ДДД/100БД или 17,07% у 2016. години да би се потрошња повећала током 2017.године на 194,59 ДДД/100БД односно 27,24%. Разлика у потрошњи лекова који делују као антагонисти рецептора ангиотензина II, износила је 10,17% више него у 2016.години. На трећем месту је подгрупа C03E (Комбинација диуретика који штеде калијум са осталим диуретицима) која учествује са 91,45 ДДД/100БД односно 15,47% у 2016.години са тенденцијом повећања у 2017.години на 93,14 ДДД/100БД или 13,04%.

У другом посматраном периоду 2018.године укупна употреба лекова који делују на систем ренин-ангиотензин била 199,80 ДДД/100БД или 68,16% у односу на укупну прописану количину. Највише су прописивани у овом периоду инхибитори ангиотензин конвертирајућег ензима C09B 95,36 ДДД/100БД или 32,53% , антагониста рецептора ангиотензина II, C09D 83,53 ДДД/100БД или 28,49% и инхибитори ангиотензин конвертирајућег ензима, монокомпонентни 18,28 ДДД/100БД или 6,24%. Следећи по употребљеној количини су били комбинације диуретика који штеде калијум са осталим диуретицима учествовала је са 34,34 ДДД/100БД или 11,70%. На трећем месту по потрошњи били су блокатори калцијумских канала износила 10,39 ДДД/100БД или 3,54%.

Табела 67. Потрошња појединачног лека из фармакотерапијске групе C за 2016, 2017. и 2018.годину

АТЦ	Лек	ДДД/100 БД (2016.)	%	ДДД/100 БД (2017.)	%	ДДД/100 БД (2018.)	%	Р
C01AA05	Дигоксин	3,90	0,66	4,63	0,66	1,62	0,55	<0,01
C01BC03	пропафенон	2,45	0,41	2,86	0,41	1,19	0,41	<0,01
C01BD01	амјодарон	3,22	0,54	2,78	0,54	2,25	0,77	<0,01
	глицерил							<0,01
C01DA02	тринитрате	0,48	0,08	0,39	0,08	0,03	0,01	
	изосорбид							<0,01
C01DA08	динитрат	2,22	0,38	2,46	0,38	0,82	0,28	
	изосорбид							<0,01
C01DA14	мононитрат	10,63	1,80	12,83	1,80	4,93	1,68	
C01DX12	молсидомин		0,00		0,00		0,00	<0,01
C01EB15	триметазидин	3,13	0,53	6,94	0,53	3,87	1,32	<0,01
	метилдопа							<0,01
C02AB02	(рацемат)	0,02	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	
C02AC05	моксонидин	0,24	0,04	0,28	0,04	0,20	0,07	<0,01
C02CA04	доксазосин	0,17	0,03	0,26	0,03	0,07	0,02	<0,01
C02KX01	босентан	-	-	-	-	0,00	0,00	<0,01
C03AA03	хидрохлортиазид	4,67	0,79	5,08	0,79	1,73	0,59	<0,01
C03BA11	индапамид	0,80	0,14	0,86	0,14	0,39	0,13	<0,01
C03CA01	фуросемид	5,23	0,88	7,42	0,88	3,11	1,06	<0,01
C03CA02	буметанид	1,50	0,25	1,62	0,25	0,63	0,21	<0,01
C03CA04	торасемид	-	-	-	-	0,01	0,00	<0,01
C03DA01	спиронолактон	3,38	0,57	4,56	0,57	1,83	0,62	<0,01
C03EA	тиазидни	46,08	7,79	46,05	7,79	18,55	6,33	<0,01

	диуретици и диуретици који штеде калијум хидрохлортиазид, амилорид	45,36	7,67	47,0	7,67	15,75	5,37	<0,01
C03EA01								
C07AA05	пропранолол	0,31	0,05	0,40	0,05	0,14	0,05	<0,01
C07AA07	соталол	0,13	0,02	0,19	0,02	0,05	0,02	<0,01
C07AB02	метопролол	3,15	0,53	3,65	0,53	1,19	0,41	<0,01
C07AB03	атенолол	0,35	0,06	0,35	0,06	0,11	0,04	<0,01
C07AB07	бисопролол	7,77	1,31	10,45	1,31	4,28	1,46	<0,01
C07AB12	небиволол	1,83	0,31	1,61	0,31	1,16	0,40	<0,01
C07AG02	карведилол	0,67	0,11	0,81	0,11	0,28	0,10	<0,01
	бисопролол, хидрохлортиазид	1,64	0,28	-	0,28	-		
C07BB07	небиволол и	-		0,07		0,02	0,01	<0,01
C07BB12	тиазиди	-						
C08CA01	амлодипин	16,17	2,73	21,43	2,73	7,79	2,66	<0,01
C08CA02	фелодипин	1,12	0,19	1,42	0,19	0,48	0,16	<0,01
C08CA05	нифедипин	2,27	0,38	2,78	0,38	0,99	0,34	<0,01
C08CA13	лерканидипин	-		1,05		1,12	0,38	<0,01
C08DA01	верапамил	1,30	0,22	1,26	0,22	0,45	0,15	<0,01
C08DB01	дилтиазем	0,75	0,13	0,87	0,13	0,29	0,10	<0,01
C09AA01	каптоприл	0,76	0,13	0,98	0,13	0,42	0,14	<0,01
C09AA02	еналаприл	12,98	2,20	16,23	2,20	5,67	1,93	<0,01
C09AA03	лизиноприл	1,55	0,26	1,81	0,26	0,86	0,29	<0,01
C09AA04	периндоприл	2,37	0,40	2,66	0,40	0,81	0,28	<0,01
C09AA05	рамиприл	13,81	2,34	17,28	2,34	6,67	2,28	<0,01
C09AA06	квинаприл	0,52	0,09	0,83	0,09	0,23	0,08	<0,01
C09AA08	цилазаприл	2,16	0,37	2,13	0,37	0,67	0,23	<0,01
C09AA09	фосиноприл	5,52	0,93	6,51	0,93	2,36	0,81	<0,01
C09AA15	зофеноприл	0,24	0,04	0,34	0,04	0,15	0,05	<0,01
	еналаприл, хидрохлортиазид	36,30	6,14	2,14	6,14	0,92	0,31	<0,01
C09BA02	лизиноприл, хидрохлортиазид	19,74	3,34	18,14	3,34	8,22	2,80	<0,01
C09BA03	периндоприл, индапамид	3,98	0,67	4,18	0,67	2,34	0,80	<0,01
C09BA04	рамиприл, хидрохлортиазид	108,34	18,32	116,20	18,32	36,33	12,39	<0,01
C09BA05	квинаприл, хидрохлортиазид	11,65	1,97	18,22	1,97	6,54	2,23	<0,01
C09BA06	цилазаприл, хидрохлортиазид	10,11	1,71	15,17	1,71	4,87	1,66	<0,01
C09BA08	фосиноприл, хидрохлортиазид	64,03	10,83	85,33	10,83	32,94	11,24	<0,01
C09BA09	лизиноприл, амлодипин	4,94	0,84	6,35	0,84	0,52	0,18	<0,01
C09BB03	периндоприл, амлодипин	11,83	2,00	1,14	2,00	0,64	0,22	<0,01
C09BB04	рамиприл, фелодипин	1,50	0,25	1,49	0,25	0,10	0,03	<0,01
C09BB05	периндоприл, амлодипин и индапамид	-		0,21		0,15	0,05	<0,01
C09BX01	лосартан	3,07	0,52	3,67	0,52	1,32	0,45	<0,01
C09CA01	валсартан	1,20	0,20	1,94	0,20	0,80	0,27	<0,01
C09CA03	ирбесартан	0,24	0,04	0,47	0,04	0,35	0,12	<0,01
C09CA04	телмисартан	0,30	0,05	1,12	0,05	0,11	0,04	<0,01
C09CA07	медоксомилолмес артанат	-		0,14		0,06	0,02	<0,01
C09CA08								

C09DA01	лосартан, хидрохлортиазид	29,02	4,91	32,07	4,91	12,74	4,35	<0,01
C09DA03	валсартан, хидрохлортиазид	37,13	6,28	91,16	6,28	36,01	12,28	<0,01
C09DA04	ирбесартан,хидрох лортиазид	9,83	1,66	46,96	1,66	29,25	9,98	<0,01
C09DA07	телмисартан, хидрохлортиазид	24,95	4,22	24,39	4,22	5,51	1,88	<0,01
C10AA01	симвастатин	0,20	0,03	0,13	0,03	0,04	0,01	<0,01
C10AA03	правастатин	0,11	0,02	0,08	0,02	0,03	0,01	<0,01
C10AA05	аторвастатин	0,97	0,16	1,22	0,16	0,56	0,19	<0,01
C10AA07	росувастатин	0,41	0,07	0,44	0,07	0,24	0,08	<0,01
C10AB05	фенофибрат	0,26	0,04	0,41	0,04	16,90	5,77	<0,01
C10AB08	ципрофибрат	0,05	0,01	-	0,01	0	0,00	<0,01
Укупно:		591,32	100	714,37	100	293,13	100	<0,01

*Post Hoc анализа је показала статистичку разлику између годишњих потрошњи за све групе

Укупна прописана количина лекова за лечење кардиоваскуларних болести (група С по АТС класификацији) у посматраном временском периоду 2016.године износила је 591,32 ДДД/100БД и 2017.године 714,37 ДДД/100БД док је у другом посматраном периоду 2018.године износила 293,18 ДДД/100БД.

Анализом употребе лекова за лечење болести кардиоваскуларног система добијамо најчешће прописиване лекове по подгрупама. На првом месту се налазе лекови који делују на систем ренин-ангитензин. Највише су прописиване комбинације АСЕ инхибитора са диуретицима, и то комбинација рамиприла са хидрохлортиазидом са 108,34 ДДД/100БД или 18,32% 2016.године, док је у 2017.години потрошња била нешто већа 116,20 или 18,32%, и фосиноприл хидрохлортиазид са 64,03 ДДД/100БД или 10,83% док је у 2017.години било значајно повећање потрошње 85,33 ДДД/100БД или 10,83% где је тренд укупне потрошње за овај лек остао исти као у претходној години. У току другог посматраног периода 2018.године комбинација рамиприла са хидрохлортиазидом била је заступљена са 36,33 ДДД/100БД или 12,39%, и фосиноприл хидрохлортиазид са 32,94 ДДД/100БД или 11,24% укупне прописане количине лекова.

На другом месту је била укупна употреба диуретика 92,30 ДДД/100БД или 14,25%. Највећи проценат се односио на тиазидне диуретике и диуретике који штеде калијум са 46,08 ДДД/100БД или 7,79% у 2016.години, док је у 2017.години потрошња била скоро идентична са 46,05 ДДД/100БД или 7,79% и 45,36 ДДД/100БД или 7,67% се односило на хидрохлортиазид, амилорид, за 2016.годину и 47,00 ДДД/100БД или 7,67% у 2017.години.

Током 2018.године укупна употреба диуретика износила је 34,34 ДДД/100БД или 11,70%. Највећи проценат од 18,55 ДДД/100БД или 6,33% се односио на употребу комбинације тиазида и диуретика који штеде калијум и 15,75 ДДД/100БД или 5,37% се односило на хидрохлортиазид, амилорид.

На трећем месту по потрошњи били су селективни блокатори калцијумских канала са претежно васкуларним деловањем, у највећој мери коришћени су амлодипин са 16,17 ДДД/100БД или 2,73% и нифедипин са 2,27 ДДД/100БД или 0,38% у 2016.години, амлодипин са 21,43 ДДД/100БД или 2,73% и нифедипин са 2,78 ДДД/100БД или 0,38% у 2017.години док је за период 2018.године за амлодипин износила 7,79 ДДД/100БД или 2,66%, а за нифедипин 0,99 ДДД/100БД или 0,34%.

Табела 68. Потрошња лекова из фармакотерапијске подгрупе C09B за 2016, 2017. и 2018. годину

АТЦ	Лек	ДДД/100 БД (2016.)	%	ДДД/100 БД (2017.)	%	ДДД/100 БД (2018.)	%	р
C09BA02	еналаприл, хидрохлортиазид	36,30	13,33	2,14	0,80	0,93	0,98	<0,01
C09BA03	лизиноприл, хидрохлортиазид	19,74	7,24	18,14	6,75	8,23	8,63	<0,01
C09BA04	периндоприл, индапамид	3,98	1,46	4,18	1,56	2,35	2,46	<0,01
C09BA05	рампиприл, хидрохлортиазид	108,34	39,77	116,20	43,23	36,33	38,10	<0,01
C09BA06	квинаприл, хидрохлортиазид	11,65	4,28	18,23	6,78	6,54	6,86	<0,01
C09BA08	цилазаприл, хидрохлортиазид	10,11	3,71	15,17	5,64	4,87	5,11	<0,01
C09BA09	фосиноприл, хидрохлортиазид	64,04	23,51	85,33	31,74	32,94	34,55	<0,01
C09BB03	лизиноприл, алмодипин	4,94	1,81	6,36	2,37	2,26	2,37	<0,01
C09BB04	периндоприл, амлодипин	11,83	4,34	1,14	0,42	0,64	0,67	<0,01
C09BB05	рампиприл, фелодипин	1,51	0,55	1,49	0,55	0,11	0,12	<0,01
C09BX01	периндоприл, амлодипин, индапамид	0	0	0,42	0,16	0,15	0,16	<0,01
Укупно		272,44	100	268,8	100	95,35	100	<0,01

*Post Hoc анализа је показала статистичку разлику између годишњих потрошњи за све групе

Укупна употреба комбинација АСЕ инхибитора (подгрупа C09B) износила је 272,44 БББ/100БД у 2016. години са благим падом током 2017. године од 268,8 ДДД/100БД. Између ове две године разлика у квантитативној потрошњи лекова који остварују ефекат на кардиоваскуларни систем износила је 3,64 ДДД/100БД. Укупна употреба комбинација АСЕ инхибитора у 2018. години износила је 95,35 ДДД/100БД.

Најчешће су у периоду 2016.-2017. године прописиване комбинације АСЕ инхибитора са диуретицима (C09BA). Најчешће су прописиване комбинације C09BA05 (рампиприл, хидрохлортиазид) са највећом потрошњом 108,34 ДДД/100БД или 39,77%, док је у 2017. години потрошња била нешто већа 116,20 или 43,23%, затим следи C09BA09 (фосиноприл, хидрохлортиазид) током 2016. године са 64,04 ДДД/100БД или 23,51% док је у 2017. години било значајно повећање потрошње 85,33 ДДД/100БД или 31,74% где је тренд укупне потрошње за овај лек остао исти као у претходној години. На трећем месту је C09BA02 (еналаприл, хидрохлортиазид) са учешћем 36,30 ДДД/100БД или 13,33% у 2016. години са значајним смањењем у 2017. години на 2,14 ДДД/100БД односно 0,80%. Комбинације АСЕ инхибитора са блокаторима калцијумских канала C09BB04 (периндоприл, амлодипин) имале су мањи удео употребе са 11,83 ДДД/100БД или 4,34% 2016. године, са значајним смањењем 2017. године на 1,14 ДДД/100БД или 0,42%.

У другом посматраном периоду 2018. године прописиване комбинације АСЕ инхибитора са диуретицима (C09BA) 92,34 ДДД/100БД или 96,84%, док су комбинације АСЕ инхибитора са блокаторима калцијумских канала (C09BB) имала

мањи удео употребе са 3,01 ДДД/100БД или 3,16%. Од комбинација АСЕ инхибитора са диуретицима на првом месту по потрошњи налазила се комбинација рамиприла са хидрохлортиазидом са 36,33 ДДД/100БД или 38,10%, на другом месту по потрошњи налазила се комбинација фосиноприл натриум са 32,94 ДДД/100БД или 34,55%, на трећем еналаприл, хидрохлортиазид са 0,93 ДДД/100БД или 0,98%.

4.17.3. Анализа потрошње лекова који делују на нервни систем

Употреба лекова групе N по АТС класификацији, који делују на нервни систем у 2016. години износила 39,48 ДДД/100БД или 5,68% а, током 2017. године забележен је раст употребе ових лекова са 53,05 ДДД/100БД или 6,12%. Између ове две године разлика у квантитативној употреби свих лекова који делују на нервни систем износила је 13,53 ДДД/100БД. Током 2018. године употреба ових лекова износила је 23,25 ДДД/100БД.

Табела 69. Потрошња лекова из фармакотерапијске групе N за 2016, 2017. и 2018. годину

АТЦ	Фармакотерапијска подгрупа	ДДД/100 БД (2016.)	%	ДДД/100 БД (2017.)	%	ДДД/100 БД (2018.)	%	P
N02A	деривати фенилпиперидина	0,66	1,67	0,62	1,17	1,04	4,47	<0,05
N03A	Антиепилептици	2,87	7,27	3,72	7,02	2,07	8,90	<0,05
N04A	антихолинергички лекови	0,15	0,38	0,15	0,28	0,06	0,26	<0,05
N04B	допаминергички лекови	5,71	14,46	8,02	15,13	4,14	17,81	<0,05
N05A	Антипсихотици	1,17	2,96	1,56	2,94	1,64	7,05	<0,05
N05B	Анксиолитици	13,05	33,05	16,65	31,41	4,11	17,68	<0,05
N05C	хипнотици и седативи	0,63	1,60	0,88	1,66	0,28	1,20	<0,05
N06A	Антидепресиви	9,54	24,16	12,48	23,54	5,41	23,27	<0,05
N06D	Антихолинестеразе	5,60	14,18	8,86	16,71	4,41	18,97	<0,05
N07A	Парасимпатомиметици	0,05	0,13	0,02	0,04	0,05	0,22	<0,05
Укупно		39,48	100	53,01	100	23,25	100	<0,05

*Post Носк анализа је показала статистичку разлику између годишњих потрошњи за све групе

Највише је била заступљена фармакотерапијска група N05B (Анксиолитици) са 13,05 ДДД/100БД односно 33,05% у 2016. години, са благим повећањем током 2017. године на 16,65 ДДД/100БД односно 31,41%, затим следе N06A (антидепресиви) са 9,54 ДДД/100БД или 24,16% у 2016. години, и повећање у 2017. години на 12,48 ДДД/100БД односно 16,71%. На трећем месту су N04B (Допаминергички лекови) са 5,71 ДДД/100БД односно 14,46%, током 2016. године и 8,02 ДДД/100БД односно 15,13% у 2017. години. Скоро идентичан однос прати фармакотерапијску подгрупу N06D (Антихолинестеразе) са 5,60 ДДД/100БД или 14,18% у 2016. години, у односу на 2017. годину када је била потрошња 8,86 ДДД/100БД односно 16,71%.

У другом посматраном периоду 2018. године најчешће су прописивани N06A (антидепресиви) са 5,41 ДДД/100БД или 23,27%, потом N06D (Антихолинестеразе) са 4,41 ДДД/100БД или 18,97%, треће место деле N04B (Допаминергички лекови) са 4,14 ДДД/100БД односно 17,81% са N05B (анксиолитици) са 4,11 ДДД/100БД односно 17,68%.

Табела 70. Потрошња појединачног лека из фармакотерапијске групе N за 2016, 2017. и 2018. годину

АТЦ	Лек	ДДД/100 БД (2016.)	%	ДДД/100 БД (2017.)	%	ДДД/100 БД (2018.)	%	P
N02AA01	морфин	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03	0,13	<0,05
N02AA03	хидроморфон	0,01	0,03	0,02	0,04	0,05	0,22	<0,05
N02AB03	фентанил	0,39	0,99	0,32	0,60	0,76	3,28	<0,05
N02AX02	трамадол	0,25	0,64	0,26	0,49	0,18	0,78	<0,05
	фенобарбитал	0,63	1,61	0,72	1,36	0,54	2,33	<0,05
N03AA02	(фенобарбитон)							
N03AE01	клоназепам	0,62	1,58	0,80	1,51	0,40	1,72	<0,05
N03AF01	карбамазепин	0,64	1,63	0,68	1,28	0,21	0,91	<0,05
	валпроинска	0,17	0,43	0,35	0,66	0,17	0,73	<0,05
N03AG01	киселина							
N03AX09	ламотригин	0,19	0,48	0,23	0,43	0,08	0,34	<0,05
N03AX12	габапентин	0,06	0,15	0,10	0,19	0,02	0,09	<0,05
N03AX14	леветирацетам	0,10	0,25	0,19	0,36	0,12	0,52	<0,05
N03AX16	прегабалин	0,42	1,07	0,62	1,17	0,50	2,16	<0,05
N04AA02	биперидин	0,15	0,38	0,15	0,28	0,06	0,26	<0,05
	леводопа,	4,65	11,85	6,51	12,28	3,47	14,96	<0,05
N04BA02	бензеразид							
	леводопа,	-		0,01	0,02	0,04	0,17	<0,05
	карбидопа,							
N04BA03	ентакапон							
N04BB01	амантадин сулфат	0,28	0,71	0,43	0,81	0,19	0,82	<0,05
N04BC01	бромокриптин	0,00	0,00	0,00	0,00	0,001	0,00	<0,05
N04BC04	ропинирул	0,28	0,71	0,46	0,87	0,16	0,69	<0,05
N04BC05	прамипексол	0,44	1,12	0,50	0,94	0,23	0,99	<0,05
N04BX02	ентакапон	0,04	0,10	0,05	0,09	0,02	0,09	<0,05
N05AA01	хлорпромазин	0,12	0,31	0,08	0,15	0,05	0,22	<0,05
N05AA02	левомепромазин	0,01	0,03	0,02	0,04	0,02	0,09	<0,05
N05AB02	флуфеназин	0,00	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00	<0,05
N05AD01	халоперидол	0,23	0,59	0,30	0,57	0,12	0,52	<0,05
N05AH02	клозапин	0,21	0,54	0,24	0,45	0,12	0,52	<0,05
N05AH03	оланзапин	0,24	0,61	0,20	0,38	0,49	2,11	<0,05
N05AH04	кветиапин	0,18	0,46	0,42	0,79	0,29	1,25	<0,05
N05AX08	рисперидон	0,14	0,36	0,17	0,32	0,08	0,34	<0,05
N05AX12	арипипразол	-		0,09	0,17	0,43	1,85	<0,05
N05BA01	дiazепам	1,99	5,07	2,10	3,96	0,80	3,45	<0,05
N05BA06	лоразепам	4,40	11,21	6,25	11,79	0,30	1,29	<0,05
N05BA08	бромазепам	5,50	14,02	6,86	12,94	2,45	10,56	<0,05
N05BA12	алпразолам	1,15	2,93	1,43	2,70	0,55	2,37	<0,05
N05CD02	нитразепам	0,12	0,31	0,13	0,25	0,04	0,17	<0,05
N05CD08	мидазолам	0,24	0,61	0,28	0,53	0,10	0,43	<0,05
N05CF02	золпидем	0,26	0,66	0,47	0,89	0,13	0,56	<0,05
N06AA04	кломипрамид	-		0,01	0,02	0,00	0,00	<0,05
N06AA09	амитриптилин	0,03	0,08	0,02	0,04	0,01	0,04	<0,05
N06AA21	мапротилин	0,08	0,20	0,08	0,15	0,00	0,00	<0,05
N06AB03	флуоксетин	2,29	5,84	2,48	4,68	0,68	2,93	<0,05
N06AB04	циталопрам	0,26	0,66	0,57	1,08	0,34	1,47	<0,05
N06AB05	пароксетин	1,92	4,89	2,08	3,92	0,74	3,19	<0,05
N06AB06	сертралин	3,33	8,49	4,41	8,32	2,32	10,00	<0,05
N06AB10	есциталопрам	0,83	2,12	1,43	2,70	0,53	2,28	<0,05
N06AG02	моклобемид	-		-		0,02	0,09	>0,05
N06AX03	миансерин	0,13	0,33	0,28	0,53	0,15	0,65	<0,05
N06AX05	тразодон	0,09	0,23	0,13	0,25	0,08	0,34	<0,05
N06AX11	миртазапин	0,37	0,94	0,57	1,08	0,24	1,03	<0,05
N06AX14	тианептин	0,02	0,05	0,02	0,04	0,00	0,00	<0,05
N06AX16	венлафаксин	0,14	0,36	0,25	0,47	0,10	0,43	<0,05

N06AX21	дулоксетин	-		0,08	0,15	0,11	0,47	<0,05
N06DA02	донепезил	2,93	7,47	4,28	8,07	2,14	9,22	<0,05
N06DA03	ривастигмин	0,80	2,04	1,05	1,98	0,44	1,90	<0,05
N06DA04	галантамин	-		0,00	0,00	0,02	0,09	<0,05
N06DX01	мемантин	1,86	4,74	3,52	6,64	1,80	7,76	<0,05
N07AA02	пиридостигмин	0,05	0,13	0,02	0,4%	0,05	0,22	<0,05
Укупно:		39,24	100	53,02	100	23,20	100	<0,05

*Post Hoc анализа је показала статистичку разлику између годишњих потрошњи за све групе

За посматрани ретроспективни период просечна потрошња свих лекова који делују на нервни систем је износила 46,13 ДДД/100БД. Потрошња појединачних лекова из фармакотерапијске групе Н, који делују на нервни систем у 2016. години издваја најчешће прописиване анксиолитике N05BA08 (бромазепам) са потрошњом 5,50 ДДД/100БД или 14,02%, док је у 2017. години потрошња била нешто већа 6,86 или 12,94%, у истој подгрупи се налази и N05BA06 (лоразепам) са потрошњом 4,40 ДДД/100БД односно 11,21% у 2016. години и повећање од 6,25 ДДД/100БД односно 11,79% у 2017. години. затим следи допаминергички лекови N04BA02 (Леводопа, бензеразид) током 2016. године са 4,65 ДДД/100БД или 11,85% док је у 2017. години било повећање потрошње 6,51 ДДД/100БД или 12,28% где је тренд укупне потрошње за овај лек остао исти као у претходној години. На трећем месту су антидепресиви N06AB06 (сертралин) са 3,33 ДДД/100БД или 8,49%, док је у 2017. години потрошња била 4,41 ДДД/100БД или 8,32%.

У другом посматраном периоду 2018. године, најчешће су прописивани допаминергички лекови N04BA02 (Леводопа, бензеразид) са 3,47 ДДД/100БД или 14,96%, потом следе анксиолитици N05BA08 (бромазепам) са потрошњом 2,45 ДДД/100БД или 10,56%, на трећем месту су антидепресиви N06AB06 (сертралин) са 2,32 ДДД/100БД или 10,00%, флуоксетин са 0,68 ДДД/100БД или 2,93% и пароксетин 0,74 ДДД/100БД или 3,19%. Значајно је напоменути лекове за терапију деменције, антихолинестеразе са најчешће прописиваним донепезил са 2,14 ДДД/100БД односно 9,22%, од осталих лекова за терапију деменције највише је прописиван мемантин са 1,80 ДДД/100БД или 7,76%.

4.17.4. Анализа потрошње лекова коју чине антибиотици за системску примену

Укупна употреба лекова у групи Ј по АТС класификацији, коју чине антибиотици за системску примену, у току посматраног периода 2016. години износила 1,06 ДДД/100БД, а у 2017. години 1,36 ДДД/100БД. Између ове две године разлика у квантитативној употреби свих антибиотских лекова за системску примену је износила 0,3 ДДД/100БД, а у 2018. години 4,81 ДДД/100БД.

Табела 71. Потрошња лекова из фармакотерапијске групе Ј за 2016, 2017. и 2018. годину

АТЦ	Фармакотерапијска подгрупа	ДДД/100 БД (2016.)	%	ДДД/100 БД (2017.)	%	ДДД/100 БД (2018.)	%	Р
J01A	тетрациклини	0,03	2,83	0,04	2,94	0,04	0,83	<0,05
J01C	бета- лактамски антибактеријски лекови	0,25	23,58	0,23	16,91	0,40	8,32	<0,05
J01D	остали бета-лактамски антибактеријски	0,20	18,87	0,30	22,06	0,53	11,02	<0,05

J01E	лекови сулфонамиди и триметоприм	0,06	5,66	0,07	5,15	0,09	1,87	<0,05
J01F	макролиди, линкозамиди и стрептограмини	0,13	12,26	0,19	13,97	3,07	63,83	<0,05
J01M	хинолонски антибактеријски лекови	0,36	33,96	0,51	37,50	0,63	13,10	<0,05
J01X	остали антибактеријски лекови	-		0,00	0,00	0,00	0,00	<0,05
J02A	антимикотици за системску примену	0,00	0,00	0	0,00	0,0	0,00	<0,05
J04A	лекови за терапију туберкулозе	-		0,01	0,74	-		>0,05
J05A	лекови са директним деловањем на вирусе	0,00	0,00	0,01	0,74	0,00	0,00	<0,05
Укупно		1,06	100	1,36	100	4,81	100	<0,05

*Post Носк анализа је показала статистичку разлику између годишњих потрошњи за све групе

У првом периоду посматрања од антибактеријских лекова за системску примену у највећој мери су коришћени 2016. године, хинолонски антибактеријски лекови са 0,36 ДДД/100БД или 33,96%, бета-лактамски антибактеријски лекови, пеницилини са 0,25 ДДД/100БД или 23,58%, затим остали бета-лактамски антибактеријски лекови са 0,20 ДДД/100БД или 18,87%, и макролиди, линкозамиди и стрептограмини са 0,13 ДДД/100БД или 12,26%, 2017. године хинолонски антибактеријски лекови са 0,51 ДДД/100БД или 37,50%, бета-лактамски антибактеријски лекови, пеницилини са 0,23 ДДД/100БД или 16,91%, затим остали бета-лактамски антибактеријски лекови са 0,30 ДДД/100БД или 22,06%, и макролиди, линкозамиди и стрептограмини са 0,19 ДДД/100БД или 13,97%

У другом посматраном периоду током 2018. године од антибактеријских лекова за системску примену у највећој мери су коришћени бета-лактамски антибактеријски лекови, пеницилини са 0,40 ДДД/100БД или 8,32%, затим остали бета-лактамски антибактеријски лекови са 0,53 ДДД/100БД или 11,02%, хинолонски антибактеријски лекови са 0,63 ДДД/100БД или 13,10% и макролиди, линкозамиди и стрептограмини са 3,07 ДДД/100БД или 63,83% од укупно прописане количине антибактеријских лекова за системску примену.

4.17.5. Анализа потрошње лекова који делују на респираторни систем

Потрошња лекова који делују на респираторни систем је у 2016. години износила је 7,64 ДДД/100БД, а у 2017. години 9,67 ДДД/100БД. За посматрани двогодишњи период просечна употреба свих лекова који делују на респираторни систем износила је 8,65 ДДД/100БД.

Табела 72. Потрошња лекова из фармакотерапијске групе R за 2016, 2017. И 2018. годину

АТЦ	Фармакотерапијска подгрупа	ДДД/100 БД (2016.)	%	ДДД/100 БД (2017.)	%	ДДД/100 БД (2018.)	%	P
R01A	деконгестиви и остали назални препарати за локалну примену	0,01	0,13	0	0,00	0,00	0,00	<0,05

R03A	адренергици, инхалациони	4,36	57,07	5,73	59,26	2,66	25,17	<0,05
R03B	остали лекови за опструктивне плућне болести, инхалациони	1,80	23,56	2,12	21,92	0,89	8,42	<0,05
R03C	адренергици за системску примену	0,02	0,26	0,02	0,21	0,00	0,00	<0,05
R03D	други лекови за системску примену у опструктивним плућним болестима	1,43	18,72	1,79	18,51	7,00	66,23	<0,05
Укупно		7,64	100	9,67	100	10,57	100	<0,05

*Post Hoc анализа је показала статистичку разлику између годишњих потрошњи за све групе

Фармакотерапијска подгрупа са највећом употребом у 2016. години R03A (Адренергици, инхалациони) била је 4,36 ДДД/100БД односно 57,07%, док је 2017. године учествовала у укупној потрошњи са 5,73 ДДД/100БД односно 59,26%. На другом месту су R03B (Остали лекови за опструктивне болести плућа, инхалациони) са потрошњом 2016. године 1,80 ДДД/100БД односно 23,56% , док је у 2017. години потрошња била 2,12 ДДД/100БД односно 21,92%. На трећем месту су R03D (други лекови за системску примену у опструктивним плућним болестима) са 1,43 ДДД/100БД 2016. године, и 1,79 ДДД/100БД или 18,51% 2017. године.

У другом посматраном периоду 2018. године највише су коришћени лекови за системску примену у опструктивним плућним болестима фармакотерапијска подгрупа R03D са 7,00 ДДД/100БД или 66,23%, следе лекови који се користе у опструктивној болести плућа највише су коришћени инхалациони адренергици 2,66 ДДД/100БД или 25,17%, затим остали инхалациони лекови за лечење опструктивне болести плућа 0,89 ДДД/100БД или 8,42%.

4.17.6. Анализа потрошње лекова у терапији глаукома и миотици

Потрошња лекова у терапији глаукома и миотици заузима значајно место у укупној потрошњи лекова. Употреба ове фармакотерапијске подгрупе у 2016. години износила је 7,26 ДДД/100БД, а у 2017. години 7,11 ДДД/100БД. Између ове две групе разлика у квантитавној употреби свих лекова износила је 0,15 ДДД/100БД, а у 2018. години 2,56 ДДД/100БД.

Табела 73. Потрошња лекова из фармакотерапијске групе S за 2016, 2017. и 2018.годину

АТЦ	Фармакотерапијска подгрупа	ДДД/100 БД (2016.)	%	ДДД/100 БД (2017.)	%	ДДД/100 БД (2018.)	%	P
S01E	лекови у терапији глаукома и миотици	7,26	100	7,11	100	2,56	100	<0,05
Укупно		7,26	100	7,11	100	2,56	100	<0,05

*Post Hoc анализа је показала статистичку разлику између годишњих потрошњи за све групе

5. ДИСКУСИЈА

Редукција и правовремена превенција прописивања потенцијално неадекватних лекова код пацијената старије животне доби може значајно утицати на здравствени приступ у смеру повећања квалитета клиничких услуга и остварења економске добити за наведену вулнерабилну популацију. Специфичан фармаколошки и фармацеутски приступ је неопходан за овакве пацијенте, а додатни мониторинг након примене лекова је од изузетног значаја и ствара простор за континуирани мониторинг нежељених догађаја/реакција код старијих пацијената. Рутинска употреба специфичних средстава тј. „алата“ за детектовање ПИМ лекова треба да постане неизоставна компонента здравствене политике у већини земаља са високом стопом полифармације што се на основу доступне медицинске литературе наводи као један од значајнијих предиктивних фактора (210-213). Претходна истраживања ПИМ-а у нашој земљи нису била методолошки поткрепљена употребом Веерс-ових критеријума али су показала релативно високу заступљеност ПИМ-а, студија из 2014-те године је показала фреквентност ПИМ-а од 27,3% док подаци из 2016. године указују на присуство још виших вредности, чак 41,3% (212-213). Према нашим сазнањима, ово је прва студија у Србији која је употребљавала Веерс-ове критеријуме верзију 2015. за детекцију ПИМ-а код старијих пацијената што може значајно да утиче на остварене клиничке исходе, посебно због специфичне модификације верзије наведеног алата из 2015-те године у односу на старије верзије из 2011. или 2012. године.

Резултати нашег истраживања јасно указују на алармирајући података то је да је заступљеност ПИМ-а код испитаника старије животне доби износила чак 70,3% за период 2016. и 2017. године док је за 2018. годину забележена незнатно већа учесталост од 71,3%. Овако висока вредност је била чешћа код испитаника женског пола за оба посматрана периода. Оно што је забележено у вези пола је да повећање броја испитаника са ПИМ-ом након одржане интервенције обухватило испитанике женског пола, што је потврдило доминантност женског пола код испитаника са ПИМ-ом у нашем истраживању што је верификовано и статистички значајном разликом у броју испитаника у ПИМ групи у односу на полове. Још једно интересантно запажање у нашој студији је да је просечан број лекова прописиван током 2016. и 2017. године сличан, 7,2 и 7,3 респективно. За разлику од наведених података, за период након интервенције, током 2018. године, просечан број лекова који је прописиван у испитиваној популацији је био нешто мањи, износио је 6,6 лекова. Присуство полифармације је била у складу са претходно наведеним подацима о просечном броју лекова који су испитаници конзумирали за посматране периоде од интереса. Поређење присуства сигнификатне полифармације у односу на присуство ПИМ-а је показало знатно већу учесталост у ПИМ групи у односу на не-ПИМ групу за период 2016., фреквенца је била 22,1% наспрам 9,4% док је за период 2017. године она износила 22,8% наспрам 9,4%. Разлике у фреквенци за наведени период и групе су још више биле изражене код умерене полифармације 79,3% наспрам 50,4% за 2016. годину и 77,8% наспрам 51,0% за 2017. годину. За период након одржане интервенције разликују се опсервиран подаци тако да је сигнификаатна полифармација била присутна код 27,8% ПИМ испитаника и 13,3% код не-ПИМ. Умерена полифармација за 2018. годину је показала највише вредности како за ПИМ тако и не-ПИМ групу испитаника, 81,5% и 54,6%, респективно. Значајност испитиване варијабле је доказана мултиплом логистичком регресијом где је добијена вредност OR 0,586 за 2016.-2017. годину што се показало статистички значајно и за 2018. годину када је забележена вредност OR 0,601. Присуство полифармације је показано као протективни фактор у нашем истраживању што се може објаснити обазривијим приступом доктора медицине у овако специфичним групацијама пацијената као што су пацијенти старије животне доби. Присуство полифармације као предиктивни фактор за ПИМ је анализиран у великом

броју испитивања али у односу на податке из Србије где је наведени фактор протективни фактор у нашем истраживању за разлику од претходних студија у нашој земљи где је представљао фактор ризика (кориговани OR 2,85, 95% CI 1,97–4,14 из студије спроведене 2014 и 3,05, 95% CI 1,59- 5,85) (212-213). Добијени резултати нашег истраживања нису изненађујући, ако узмемо у обзир хронологију истраживања ПИМ-а код старијих у Србији и последично повећану свест доктора медицине након вршења претходно поменутих истраживања. Са друге стране, постоји велики број литературних биомедицинских доказа о конфронтирајућим резултатима у вези утицаја полифамације на ПИМ и наредне националне студије пресека могу посебно истаћи детаље који ће разјаснити наведену тематику у различитим географским подручјима Србије (214-216).

Резултат спроведене студије иситиче женски пол као значајну категорију ризика за насатанак ПИМ-а у испитиваној популацији (кориговани OR 1,660, 95% CI 1,225-2,249). Оно што посебно треба истаћи за оба посматрана периода вредност OR и CI потпуо идентична, што иде у прилог утицаја наведеног фактора на инциденцу ПИМ-а код старијих испитаника. Женски пол је вероватно подложнији за потенцијално неадекватно прописивање лекова услед дужег животног века у односу на мушкарце у свим светским подручјима и следствено већем броју лекова за третирање одређених медицинских стања која настају са старењем и последичним физиолошким и патофизиолошким процесима који се развијају у хуманом организму. Старење и оболевање стварају већу потребу за фармакотерапијским приступом што може водити ка специфичним нежељених догађајима, лек-лек или лек-болест интеракцијама које могу да се разврстају као један или више категорија ПИМ-а према Veers-овим критеријумима (214-216). У корелацији са нашим резултатима, постоји велики број истраживања које имају идентичне закључке у вези пола и ризика за ПИМ у односу на ову варијаблу.

Резултати спроведеног истраживања показују да су лекови из групе бензодиазепина најчешћи ПИМ лекови у испитиваној популацији. Ако погледамо унутар групе бензидазепина за период 2016.-2017. године можемо приметити да су кратко и средње делујући бензидазепини са највећом стопом учесталости ПИМ-а при чему бромазепам има највишу стопу, након чега следи лоразепам. Дугоделујући и небензодиазепини нису присутни код великог броја испитаника али треба нагласити да је диазепам забележен као ПИМ категорија. Анализирани подаци за 2018. годину такође указују на идентичан тренд прописивања у испитиваној популацији, при чему је бромазепам и даље био на пиједесталу лекова из групе бензодиазепина са учесталošћу од 46,9%, употреба лоразепама је детектована код 23,7% док је диазепам коришћен код 10% ПИМ испитаника. Неадекватна употреба бензодиазепина код индивидуе старије животне доби неизоставно може довести до пораста нежељених исхода као што су пораст седирајућег ефекта и резултујуће депресије кардиоваскуларног и респиратрног центра у ретким случајевима. Бројни литературни подаци указују на позитивну корелацију употребе бензодиазепина и високе стопе морбидитета и морталитета код особа старије животне доби (217,218). Како је наша студијска популација формирана на онсову присуства кардиоваскуларних болести веома је битно нагласити значајност повећане свести о прописивању лекова из групе бензидиазепина код пацијената старије животне доби са наведеним обољењем. Нежељени ефекти бензодиазепина настали као последица ПИМ-а могу утицати не само на пацијента тј. особу коју конзумира овај медикамент већ и на породицу и читаво друштво кроз стварање повећаног економског оптерећења за све наведене субпопулације.

Већина студија наводи порписивање ИПП-а и НСАИЛ-а поред бензодиазепина као најчешћу категорију ПИМ лекова (216,219,220), што није у сагласности са резултатима нашег истраживања где су фреквенце лекова из наведених група које су регистровани у испитиваној популацији идентичне биле за период пре и након одржане едукативне интервенције, нпр. лансопризол је коришћен код 0,3% ПИМ испитаника а диклофенак код 0,1%. Потенцијално објашњење за ову инконзистенцију јесте пораст свести доктора медицине о ретенцији течности код примене лекова из групе НСАИЛ-а што може довести до погоршања кардиоваскуларних болести. За другу инконзистентнију, ИПП лекове, не постоји неко логично појашњење и будуће клиничке студије нам могу указати на разумно објашњење ове диспропорције.

Ако посматрамо потенцијално неадекватно прописивање кардиоваскуларних лекова код старијих пацијената можемо приметити употребу дигоксина и нифедипина као ПИМ лекове према Веерс критеријумима, за период 2016.-2017. године инциденца за наведене лекове је износила 12,89% и 11,09%, респективно док је за период 2018. године употреба била слична и износила 12,9% и 11,0%. Дигоксин као кардиоваскуларни лек у терапији атријалне фибрилације је замењен као прва терапијска линија са открићем потентнијих медикамената као што су инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима или бета блокатори и други али и даље су присутни у терапији када представљају сигурнију терапију избора за наведену индикацију, или када други лекови не покажу клинички ефекат. Без обзира на познате позитивне ефекте дигоксина здравствени радници би требали да имају на уму неколико чињеница о адекватној и неадекватној употреби дигоксина код старије популације због ефекта одложене фармакокинетице (уобичајена доза дигоксина може довести до виших серумских концентрација услед мале мишићне масе код старијих; екскреција може бити редукована због слабије реналне функције која се јавља са старењем; великог броја потенцијалних интеракција лекова услед релативно малог терапијског опсега дигоксина) и фармакодинамике (221). Сви наведени фактори могу индуковати пораст токсичности дигоксина код старијих и чине овај лек неадекватним за њих. Познато је да антагонисти калцијумских канала остварују депресивне ефекте на срцу и њихова употреба би требало да буде веома пажљива код пацијената старије животне доби где срчана функција може бити успорена услед физиолошких промена које на срцу настају са старењем. Посебан осврт треба направити код прописивања и употребе нифедипина услед различите фармакокинетице овог лека у односу на друге лекове из наведене групе што се може рефлектовати кроз постепенији почетак дејства нифедипина али и дуготрајнији клинички ефекат који остварује. Анг са сарадницима је описао као резултате мета-анализе виши ризик од повреда услед падова код старијих пацијената са прописаним антагонистима калцијумских канала(222).

Различити нежељени ефекти лекова из групе антидепресива и антипсихотика код старијих пацијената јесу фокус научних истраживања током дужег временског периода и до сада постоји велики број података на наведену тему управо услед њихове честе употребе у клиничкој пракси.

Употреба антидепресива као ПИМ категорија у студијској популацији је очекивана услед присуства депресије код 19,13% испитаника, што је виша заступљеност у односу на друге поремећаје расположења. Како су психотропни леков на Веер-совој листи, није неуобичајена појава да се прописивање ових лекова детектује као ПИМ категорија, посебно од старијих пацијената што је и афирмисано као хипотеза великог броја епидемиолошких истраживања. Резултати истраживања о употреби антихолинергика код старијих пацијената индукују позитивну корелацију са исходима попут редукције когнитивног статуса и појаве деменције (223). Ови подаци корелирају

са нашим резултатима где присуство деменције у групи пацијената са ПИМ леком забележено код 19% у поређењу са групом без ПИМ-а где је деменција била присутна код 5.6% испитаника. Услед изнетих разлога, неопходно је да лекари избегавају прописивање психотропних лекова пацијентима старије животне доби.

Пароксетин као лек из групе антидепресива је неадекватно прописиван према Beers-овим критеријумима код чак 51 пацијента за оба посматрана периода нашег истраживања. Наведени антидепресив би требало избегавати код старијих пацијената услед већег ризика од морталитета, ово је децидно наведено као закључак различитих епидемиолошких испитивања (217,218, 224).

Још једна фармаколошка група која је неадекватно прописивана у испитиваној популацији према Beers-овим критеријумима су били антипсихотици. Антипсихотици се често прописују старијим особама не само за уобичајене индикације већ и за додатна стања као што су терапија бихевиоралних и психотичних симптома деменције која се развија са старењем организма или у одређеним патолошким стањима. Виша инциденца смртног исхода је забележена током примене антипсихотика код пацијената са пнеумонијом где је забележена чешћа употреба атипичних антипсихотика у односу на типичне (225). Антипсихотик са највећом фреквенцом употребе је био кветиапин (10,3% тј. 10,2 у популацији са ПИМ лековима за посматране периоде респективно) што је у корелацији са студијом која је спроведена у Норвешкој популацији (224). Научна дебата о порасту кардиоваскуларног ризика код пацијената са антипсихотичима је вршена, али до сада и даље не постоје јаки научни докази који потврђују корелацију употребе антипсихотика са кардиоваскуларним болестима као ни националне препоруке тј. водичи о овоме (223) али лекари морају имати на уму Beers-ове препоруке „Антипсихотици су повезани са већим ризиком од цереброваскуларних догађаја (инфаркта) и морталитетом код пацијената са деменцијом“ (156).

Наши резултати за типичне и атипичне антипсихотике да је највећа стопа као што смо већ навели забележена за кветиапин код чак 109 пацијената за период 2016.-2017. година док је обај број био за једног пацијента мањи током 2018. године. Студија вршена у Аустралији испитивала је учесталост, тежину и исходе примене кветиапина код старијих испитаника поредећи са исходима примене овог лека у популацији млађих одраслих и јасно указала на корелацију употребе кветиапина са поремећајима нервног система, код чак 23,7% испитаника, док су остала нежељена дејства обухватала кожане и субкутане промене као и хепатобилијарна нежељена дејства (226). Такође оно што посебно треба истаћи је закључак ове студије да је смртни исход био чешћи код старијих пацијената са терапијом кветиапина него што је то био случај са популацијом млађих испитаника, што додатно упућује на неопходан опрез у прописивању овог лека код старијих пацијената.

Ако погледамо прописивање препарата инсулина у нашој популацији истиче се да се инсулин аспарт, детимер и гларгин прописују код већег броја испитаника у односу на инсулин глулизин. Иако је терапија дијабетеса позната захваљујући великом броју епидемиолошких и експерименталних истраживања који су јасно идентификовали како фармакокинетске и фармакодинамске тако и факторе индивидуе који утичу на остваривање адекватне гликорегулације и тиме директно на редукцију макро и микроваскуларних компликација. Ова област је код пацијената старије животне доби ипак комплекснија како због измењених физиолошких процеса који индиректно могу утицати на ендокринолошке процесе есенцијалне за гликорегулацију тако и због присуства коморбидитета и полифармације које могу знатно утицати на остварени гликемијски ефекат. Већина здравствених радника у терапији дијабетеса тежи да

примени новије антидијабетике који се карактеришу унапређеним фармакодинамским карактеристикама и смањењем ризика од хипогликемије. Прегледни рад који је био фокусиран на специјална разматрања инсулинске терапије код старијих је истакао да наведене 4 врсте инсулинских препарата који су забележени као ПИМ категорија у нашем истраживању симулирају физиолошки профил инсулина много реалније него остали инсулински препарати, овај податак управо објашњава појаву и учесталост прописивања ових инсулина у нашој студијској популацији (227). Оно што треба нагласити у нашем истраживању да иако истих фармакокинетских карактеристика, инсулин аспарт и глулизин као краткоделујући препарати имају различиту инциденцу ПИМ-а, 1,2% наспрам 0,4% респективно за оба посматрана периода. Инциденца дугоделујућих препарата инсулина, детимера и гларгина, у нашем истраживању није показала дивиргентност попут краткоделујућих инсулина.

Резултати спроведеног истраживања показују да на листи потенцијално неадекватно прописиваних лекова који се користе код старијих одраслих услед лек-лек или лек-синдром интеракције комбинација са највећом фреквенцом је употреба халоперидола код деменције идиопатске етиологије, што представља само један од примера претходно поменутих препорука Веерс-ових критеријума. Са најмањом фреквенцом али са истом значајношћу је забележена интеракција између клоназепам и хлорпромазина такође код деменције идиопатске етиологије. Осим антипсихотика, исти тип интеракције је забележен у нашем истраживању између бензодиазепина (алпразола, диазепам и бромазепам) и деменције идиопатске етиологије. Овај тип интеракције здравствени радници требало би да избегавају због нежељених ефеката на ЦНС-у (156).

Што се тиче интеракција на нивоу лек-лек према Веерс-овим критеријумима у нашем истраживању са нешто већом фреквенцом су забележене интеракције између арипипразола и бромазепам (код 6 испитаника у периоду 2016.-2017. године а 17 испитаника током 2018. године), затим арипипразола и лоразепам (код 5 испитаника у периоду 2016.-2017. године а код 18 испитаника током 2018. године), бромазепам и колназепам (код 12 испитаника у 2018 а код 13 испитаника у 2016.-2017.), бромазепам и пароксетина (код 20 испитаника у периоду 2016.-2017. а код 12 испитаника током 2018.), циталопрама и бромазепам (код 13 испитаника у периоду 2016.-2017. а код 11 испитаника током 2018.), кветиапина и бромазепам (код 24 испитаника у периоду 2016.-2017. године а код 20 испитаника током 2018.), кветиапина и лоразепам (код 28 испитаника у периоду 2016.-2017. године а код 20 испитаника током 2018.), а интеракција са највећом учесталошћу је забележена између сертралина и бромазепам (код 36 испитаника у току периода 2016.-2017. године а код 32 испитаника током 2018.). Као што се из наведеног може видети, најзатсупљеније интеракције у спроведеном истраживању јесу између лекова који делују на ЦНС што према Веерс-овим критеријумима висок квалитет доказа и јаку препоруку да се ове интеракције избегавају због значајног утицаја на пораст ризика од падова и последичних фрактура који код старије популације не само да могу нарушити здравствени статус већ могу и довести до леталног исхода (156). Додатно запажање је да је број наведених интеракција за два студијска периода у главном у паду за период након интервенције осим код интеракције између арипипразола и бромазепам и арипипразола и лоразепам где је забележен пораст броја испитаника за 2018. годину. Ова ситуација се донекле може објаснити услед учесталости прописивања бромазепам у нашем истраживању који се налази међу најчешћим ПИМ категоријама.

Додатна особеност Веерс-ових критеријума као средства за ПИМ је листа фармаколошких агенаса које би требало примењивати са опрезом код старијих одраслих. Као што можемо да видимо да су различити типови антипсихотика често

коришћени код старијих испитаника и да би то требало посебно нагласити због додатног опреза и мониторинга у наредним терапијским приступима услед већ поменутих нежељених ефеката наведене фармаколошке групе код пацијената старије животне доби (223-225). Диуретици, који се у испитиваној популацији коришћени често почевши од диуретика Хенлеове петље па и остале подгрупе су снажна средства за одржавање баланса течности у срчаној инсуфицијенцији и другим кардиоваскуларним болестима и могу довести до редукције морталитета у значајној мери што је показано у великом броју публикованих студија али са друге стране, ова средства могу деловати негативно ако изазову електролитни дисбаланс што је у великим мултицентричним студијама представљено хипонатремијом са посебним препорукама да ниво натријума треба мерити на почетку примене диуретика као и приликом промене дозног режима код пацијената старије животне доби (156,223). Додатни опрез код прописивања диуретика код старијих пацијената треба показати због резултата мета-анализе коју је вршио Woolcott са сарадницима где су врли прецизно навели да су диуретици на другом месту на листи од десет лекова који показују значајан утицај на падове код старијих пацијената (228). Ова чињеница указује на додатни опрез који је неопходан у испитиваној попуацији собзиром да је фуросемид, као један од најпотентнијих диуретика, примењиван током 2018. године када чак 29,1% испитаника из ПИМ групе што представља незнатни пад у односу на период прописивања овог лека током периода 2016.-2017. године када је његова употреба забележена код 30% испитаника са ПИМ категоријом. Поред диуретика хенлеове петље треба поменути и хидрохлортиазид, из групе тиазидних диуретика, који је примењиван код 13,7% ПИМ испитаника у периоду 2016.-2017. године док је његово прописивање било редуковано током 2018. године и износило је 10,9%. Сличну инциденцу ПИМ-а попут хидрохлортиазида показао је и спиронолактон у нашем истраживању.

У погледу потенцијалних клинички значајних не-инфективних лек-лек интеракција у нашем истраживању издвајамо да су најчешће интеракције између два или више лека који делују на централни нервни систем као што су антихолинергици, антипсихотици, антидепресиви, бензодиазепини што може резултовати са порастом ризика за когнитивно оштећење или повећаним ризиком за падове што може негативно утицати на квалитет живота појединца посебно код старије популације. Ова тврдња је поткрепљена резултатима бројних студија које су спроведене са разлучитим методолошким приступом (229-231).

Јоше једна додатна ПИМ категорија у овом делу је интеракција између варфарина и амјодарона који су неизоставни медикаменти у терапији кардиоваскуларних болести и препознати су у литературним доказима као значајна интеракција која може довести до пораста ризика од крварења. Нпр. резултати мета-анализе вршене 2018. године од стране италијанских истраживача на ову тему су детектовали пораст ризика од крварења за 21% (232). Генетски и клинички фактори који доприносе интеракцији варфарина и амјодарона су описани у великим, националним и пилот студијама (233-235). Услед наведених података, неопходан је учесталији мониторинг при наведеној конкомитантној терапији при започињању и одражавању терапије.

Ренална функција је физиолошки параметар који значајно детерминише терапијски приступ. Код старијих пацијената се овај фактор ризика мора увек узети у обзир и сваки лекар би требало да провери вредност клиренса креатинина пре започињања терапије са лековима за које је познато да поседују значајни нефротоксични потенцијалан поготово јер услед старости долази до пада реналне функције (156,236). Фасцинирајући резултати нашег истраживања је висока инциденца

употребе спиронолактона код пацијената са клиренсом креатинина мањим од 30ml/min што може резултовати порастом нивоа K^+ и следствено довести до различитих медицинских поремећаја код пацијената са кардиоваскуларним боелстима. Наше истраживање такође показује да употреба габапентина код пацијената са клиренсом креатинина мањим од 60ml/min и трамадола код пацијената са клиренсом мањим од 30ml/min припада категорија ПИМ-а због предиспонирања појединца за нежељене ефекте на централном нервном систему.

Ако посматрамо утицај појединих демографских и клиничких података на инциденцу ПИМ-а у нашем студијском узорку онда можемо истаћи неколико специфичних протективних или ризико фактора који су добијени мултиплом логистичком регресијом. Вредност коригованог OR за категорију полифармације и употребу никотина представља ове факторе као протективне. Утицај полифармације је већ објашњен кроз претходне пасусе. Друга информација о утицају конзумирања никотина као протективног ПИМ фактора није изненађујућа разматрајући досадашња спроведена истраживања која јасно указују на чињеницу да је никотин значајан индуктор специфичних изоформи хепатичних ензима, цитохрома П450 изоформе 2Д, и сличног утицаја никотина на одложени метаболизам ЦНС лекова. Како су лекови који делују на ЦНС често прописивани старијим пацијентима, здравствени радници су развили већу свест о утицају никотина на наведену вулнерабилну популацију и потреби да се прилагоди врста и доза лека код конзумега никотина.

Два потенцијална фактора ризика за потенцијално неадекватно прописивање лекова код старијих пацијената су когнитивни статус и нутриција. Когнитивни статус са коригованим OR 2,464 (95% CI 1,228-4,944) је у корелацији са разматрањем да са погоршањем когнитивног статуса здравствени радници бирају један или више лекова са ефектом на ЦНС, и као што можемо да видимо из претходних истраживања са Beers-овим критеријумима, и вероватноћа за примену ПИМ лекова тада расте. Нутритивни статус је битан код старијих људи посебно ако се посматра промена односа масног ткива и течности и последично различите фармакокинетику примењених лекова што може резултовати повећаним ризиком од морбидитета, морталитета и функционалне неспособности (237). Како је нутриција у корелацији са когнитивним фактором ова два фактора ризика за ПИМ може се представити у једном светлу (238).

Увидом у приказ потрошње лекова у Градском заводу за геријатрију палијативно збрињавање у Београду за посматране периоде (2016., 2017. и 2018. годину) јасно се може уочити постојање разлике у укупној потрошњи на основу укупне вредности ДДД/100 БД (болничких дана). Укупна потрошња је значајније смањена током 2018. године, 207,08ДДД/100 БД, у односу на 2016. 694,76ДДД/100 БД и 866,57ДДД/100 БД за 2017. годину. Праћењем потрошње лекова кроз болничке листе, навике лекара или навике у Заводу за геријатрију и палијативно збрињавање у вези са прописивањем лекова можемо да уочимо успешност рационалне употребе, такође поређењем разлика у прописивању лекова са земљама које имају развијену фармакотерапијску праксу могу се сагледати пропусти и у великој мери унапредити фармакотерапија. Четвороструки пад укупне потрошње из 2018-те године у односу на 2017-ту годину а троструки пад у односу на 2016-ту се донекле може образложити као позитиван утицај одржане инетрвенције у виду едукације лекара који врше прописивање лекова над испитиваној популацији.

Лекови који делују на КВС, АТС група лекова С, је веома важна група лекова због вишеструког деловања на циљни систем, као и због великог броја болести на које ови лекови делују а који се јављају у високом проценту код пацијената старије животне

доби о чему сведоче бројни литературни докази. Како је испитивана популација обухватала испитанике са кардиоваскуларним болестима, а водећа дијагноза је била артеријска хипертензија са 48,83%, ангина пекторис 18,84%, потом поремећаји срчаног ритма 12,52%, онда је било очекивано да потрошња лекова из групе кардиоваскуларних лекова буде на водећој позицији, тј. у нашем истраживању на првом месту. Забележен је значајан пад потрошње ових лекова за 2018-ту годину 120,63 ДДД/100БД (58,25%), где је тренд укупне потрошње лекова у односу на претходну годину био мањи за (24,19%). Занимљиво је кретање употребе лекова у 2017. години где је забележен квантитативан раст са 714,37 ДДД/100БД (82,44%) док је тренд укупне потрошње лекова био мањи у односу на 2016.годину за (2,67%) у испитиваној популацији.

Према нашим сазнањима до сада није рађено истраживање или извештај који приказује потрошњу кардиоваскуларних лекова у некој здравственој установи што нам лимитира компарацију и тумачење резултата потрошње у нашем истраживању.

Добијени резултати у нашем истраживању су мањи у поређењу са резултатима потрошње кардиоваскуларних лекова у Србији за период 2016.година 635,11 ДДД/1000 становника/дан (39,24%), док су за 2017. године већи у односу на ниво потрошње у Републици Србији 624,32 ДДД/1000 становника/дан (41,10%) (239,240). Након спроведене интервенције едукацијом лекара значајно је смањена потрошња лекова у Заводу за геријатрију и палијативно збрињавање, док је потрошња групе С за 2018. годину на нивоу Републике Србије износила 658,17 ДДД/1000 становника/дан (40,38%) (241). Међутим, треба нагласити да потрошња лекова за Србију обухвата како болничку тако и ванболничку потрошњу. Укупна потрошња лекова (ванболничка и болничка) у Хрватској групе С за 2016. годину износила 383,54 ДДД/1000 становника/дан, у 2018. години, потрошња била нешто већа и износила је 387,58 ДДД/1000 становника/дан (242). Потрошња лекова у Норвешкој током 2016. године у групи С износила је 554,71 ДДД/1000 становника/дан у току 2018.године потрошња лекова је повећана у групи С износила је 590,58 ДДД/1000 становника/дан (243).

Потрошња лекова за кардиоваскуларне болести у Србији је нешто већа него у Норвешкој где је морталитет од кардиоваскуларних болести 368,9 на 100.000 становника скоро три пута нижи са 109,3 на 100.000 становника. Потрошња лекова у Хрватској је мања у односу и Србију и Норвешку, али је стопа морталитета више него два пута већа у односу на Норвешку, са 260,1 на 100.000 становника (244). Нема јасне корелације између укупне потрошње лекова и морталитета, евентуалне разлике унутар подгрупа можда би могле да објасне утицај на морталитет од кардиоваскуларних болести.

Потрошња лекова показује да је АТС група С са највећим бројем медикамената који се користи у Градском заводу за геронтологију и палијативно збрињавање. Конкретно, две групе лекова имају велики обим потрошње, лекови који имају ефекат на систем ренин-ангиотензин (С09) и диуретици (С03). Лекови који се користе за регулисање крвног притиска припадају важној групи лекова који се користе за лечење различитих кардиоваскуларних болести, укључујући и хипертензију најраспрострањеније болести модерног света, која се може третирати терапијски са пет од десет подгрупа из овог система и то са лековима из следећих подгрупа: лекови који утичу на систем ренин ангиотензин (С09), блокатори калцијумових канала (С08), блокатори бета адренергичких рецептора (С07), диуретици (С03), антихипертензивни (С02). У Хрватској АСЕ инхибитори (С09) и модификатори липида (С10) према укупној потрошњи су водеће групе лекова за лечење артеријске хипертензије (243). Такође, у Норвешкој према укупној потрошњи водеће групе лекова за лечење

артеријске хипертеније су АСЕ инхибитори и лекови који снижавају ниво триглицерида и холестерола (C10) (243). У Србији АСЕ инхибитори (C09) и блокатори калцијумових канала (C08) су по потрошњи највеће групе лекова за лечење хипертензије (239). Потрошња ових лекова у Србији повећала се током последњих 20 година, али је била релативно стабилна последњих 10 година (245). Постепено повећање потрошње лекова може се објаснити већим бројем пацијената са кардиоваскуларним болестима или чињеницом да се више пацијената лечи у складу са постојећим националним и/или интернационалним смерницама у лечењу кардиоваскуларних болести.

Важно је напоменути да је потрошња лекова који припадају групи (C10) лекови који се користе за снижавање нивоа холестерола и триглицерида имала тренд пораста потрошње у анализираном периоду од 2,2 ДДД/100 БД 2016. година а 2018.године 17,93 ДДД/100 БД, што значи да је потрошња порасла за скоро 9 пута.

Лекови који делују на систем ренин-ангиотензин налазе своју примену у терапији хипертензије, индиковани су у превенцији кардиоваскуларних болести, у терапији симптоматске срчане инсуфицијенције и у секундарној превенцији након инфаркта миокарда, као и у лечењу дијабетичне нефропатије. Лекови из ове терапијске групе се током посматраног периода налазе на првом месту по потрошњи у Градском заводу за геријатрију и палијативно збрињавање износила је 418,19 ДДД/100 БД 2016. године, у поређењу са подацима у Србији укупна потрошња је била 317,6 ДДД/1000 становника/дан. У поређењу са подацима из Хрватске потрошња лекова из подгрупе (C09) је била мања и износила је 278,14 ДДД/1000 становника/дан. У Норвешкој потрошња у истом периоду је била значајно мања 231,66 ДДД/1000 становника/дан. Ова терапијска група је заступљена са највећом потрошњом инхибитора ензима који претварају ангиотензин (АСЕ инхибитори) и антагониста ангиотензина II, чисти или у комбинацији. Повећана потрошња може да се објаснити или већим бројем пацијената са КВБ или чињеницом да се више пацијената лечи у складу са постојећим клиничким смерницама. Једно од објашњења може да буде и проширење опсега индикација за ове лекове. Због тога што се налазе у самом врху по укупној потрошњи, привлачни су произвођачима лекова па је на тржишту присутан велики број генеричких лекова.

Потрошња лекова из терапијске групе који припадају групи АСЕ инхибитора (монокомпонентни или у комбинацији) износио је 312,42 ДДД/100 БД док је употреба блокатора ангиотензин II рецептора износила је 105,77 ДДД/100 БД показујући тенденцију да се његова употреба из године у годину повећава тако да опсервиран подаци у нашем истраживању корелирају са подацим потрошње лекова из ове групе у Норвешкој 116,11 ДДД/1000 становника/дан АЦЕ инхибитори, док су антагонисти ангиотензина II били заступљени са 136,73 ДДД/1000 становника/дан, односно да се из године у годину повећавају док удео корисника АСЕ инхибитора остаје стабилан. Један од разлога може бити мање нежељених ефеката блокатора ангиотензин рецептора, иако се сматрају терапијским еквивалентима. Употреба комбинованих препарата се увећава, а најчешће се користе блокатори ангиотензин рецептора II са диуретицима и /или блокаторима калцијумових канала. Развој и употребу антихипертензивних лекова прати Националне смернице у којима се комбиновани лекови препоручују са циљем свеобухватног терапијског деловања.

Систематски преглед који је обухватио 70 клиничких студија показао је да комбинована терапија са директним инхибитором ренина и АСЕ инхибитором или блокатором ангиотензин рецептора II обезбедила је значајна додатна смањења крвног

притиска у односу на монотерапију код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом или дијабетичном нефропатијом (246).

Још једна корелација са претходно публикованим резултатима показана је у дистрибуцији подгрупе С при чему су најчешће прописивани лекови били из подгрупе (C09B) (инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима, вишеккомпоненти) током посматраног периода за 2016., 2017. и 2018. годину што је у складу са актуелним смерницама за терапију кардиоваскуларних болести код старијих пацијената где су АСЕ - инхибитори и диуретици најчешћа прва терапијска линија како хипертензије тако и срчане инсуфицијенције и едематозних стања.

Студија спроведена на територији Загреба и Лике такође указује на дистрибуцију потрошње лекова која је у корелацији са нашим резултатима. У истраживању које је вршио Јурковић са сарадницима показано је да су кардиоваскуларни лекови из групе (C09) били знатно чешће прописивани у односу на друге лекове из С групе (247).

Лекови који се користе за повећано излучивање воде и соли (натријум хлорид) који је најчешће одговоран за повећану осмоларност ванћелијске течности. Диуретици показују благи тренд повећања потрошње у посматраном периоду нарочито подгрупе (C03EA) (комбинације диуретика који штеде калијум са осталим диуретикима) тако да имамо у 2016. години 46,08 ДДД/1000 становника/дан а у 2017. години 46,05 ДДД/1000 становника/дан да би након спроведене интервенције потрошња лекова из ове група износила 18,55 ДДД/1000 становника/дан и подгрупе (C03EA01) (хидрохлортиазид, амилорид) са укупном потрошњом 45,36 ДДД/1000 становника/дан у 2016.години и 47,00 ДДД/1000 становника/дан у 2017. години, а након спроведене интервенције 15,75 ДДД/1000 становника/дан. Ризик да дође до губитка електролита је смањен када се користи комбинација два диуретика. Потрошња диуретика у Србији у току 2016. године је износила 38,60 ДДД/1000 становника/дан највише су коришћени снажни диуретици (Хенлеове петље) 15,00 ДДД/1000 становника/дан док је у 2018. години укупна потрошња била је на нешто мања 37,15 ДДД/1000 становника/дан али нешто више су коришћени снажни диуретици (Хенлеове петље) 18,54 ДДД/1000 становника/дан (239-241). Диуретици из подгрупе (C03C) имају своју предност у односу на друге диуретике јер задржавају своју ефикасност и када је функција бубрега оштећена, као и код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом. Најчешће коришћен лек из ове групе је фуросемид који је најјефтинији и налази се на позитивној листи. С обзиром да нема велике разлике између појединих диуретика у подгрупи (C03C), фармакоекономски је оправдана употреба овог лека.

У поређењу са подацима укупна потрошња диуретика у Хрватској за период 2016., 2018. година износио је 49,11 ДДД/1000 становника/дан., 49,08 ДДД/1000 становника/дан. Највећи обим потрошње око три четвртине припада групи снажних диуретика (C03C). Његова потрошња је стална, износила је 36,29 ДДД/1000 становника/дан., 38,15 ДДД/1000 становника/дан (243). Потрошња диуретика у Норвешкој за период 2016., 2018.године износила је 52,81 ДДД/1000 становника/дан., 51,56 ДДД/1000 становника/дан. Највећа потрошња лекова у овој групи припада такође снажним диуретикима (C03C) са 35,55 ДДД/1000 становника/дан у 2016.години и 35,11 ДДД/1000 становника/дан (243).

Блокатори бета-адренергичких рецептора највише су коришћени у комбинацији са другим лековима ради постизања оптималног терапијског ефекта у лечењу хипертензије, хроничне срчане инсуфицијенције, коронарне болести, аритмије,

инфаркта миокарда, усклађено са националним водичима. Лекови из терапијске групе (C07) се током посматраног периода у Градском заводу за геријатрију и палијативно збрињавање налазе на петом месту по потрошњи у 2016., 2017. години са 15,88 ДДД/1000 становника/дан., 17,58 ДДД/1000 становника/дан (2,69 %, 2,46%) док је у току 2018. године потрошња била 7,26 ДДД/1000 становника/дан (2,48%) потрошње у АТС групи С. У Србији за посматрани период потрошња лекова у групи (C07) износила је 77,06 ДДД/1000 становника на дан у 2016. години а у 2018. години 83,87 ДДД/1000 становника/дан. У поређењу са подацима укупне потрошње у Хрватској за период 2016., 2018. године износио је 38,96 ДДД/1000 становника/дан., 45,07 ДДД/1000 становника/дан, док је у Норвешкој потрошња била 64,66 ДДД/1000 становника/дан у 2016. година а 2018. године 63,55 ДДД/1000 становника/дан.

Блокатори калцијумових канала највише су коришћени у лечењу артеријске хипертензије као лек прве линије према важећим смерницама, посебно код особа старије животне доби нарочито >75. година (248). Користи се још и у лечењу коронарне болести срца и лечењу аритмија. Са укупном потрошњом у посматраном периоду у 2016., 2017. години 21,63 ДДД/1000 становника/дан., 28,83 ДДД/1000 становника/дан показујући узлазни тренд и налази се на четвртом месту по укупној потрошњи, док је у 2018. години забележена потрошња након спроведене интервенције од 11,13 ДДД/1000 становника/дан. За исти период потрошња лекова из групе (C08) у Србији је била 93,64 ДДД/1000 становника/дан у 2016. години а 2018. године 100,94 ДДД/1000 становника/дан. У поређењу са подацима у Хрватској за период 2016., 2018. године износио је 75,71 ДДД/1000 становника/дан., 67,70 ДДД/1000 становника/дан, док је у Норвешкој потрошња била 80,71 ДДД/1000 становника/дан у 2016. година а 2018. године 83,58 ДДД/1000 становника/дан.

Током посматраног периода 2016., 2017. и 2018. година укупна потрошња лекова који делују на срце са 26,05 ДДД/1000 становника/дан (4,41%), 39,91 ДДД/1000 становника/дан (4,75%) и 14,75 ДДД/1000 становника/дан (5,03%) била је на трећем месту. У овој подгрупи у терапији болести срца највише су употребљавани вазодилатари, затим антиаритмици групе I и III, а на трећем месту срчани гликозиди. Потрошња лекова из подгрупе (C01) у Србији у 2016. години је била 61,52 ДДД/1000 становника/дан а у 2018. години 64,33 ДДД/1000 становника/дан. У поређењу са подацима у Хрватској за период 2016., 2018. године износио је 24,67 ДДД/1000 становника/дан., 23,76 ДДД/1000 становника/дан, док је у Норвешкој потрошња била 16,04 ДДД/1000 становника/дан у 2016. година а 2018. године 14,76 ДДД/1000 становника/дан.

Лекови намењени за снижавање нивоа липида у крви (хиперхолестеролемије) и превенцију кардиоваскуларних болести представљају важну групу лекова која бележи континуирани пораст последњих двадесет година. Потрошња лекова по ДДД методологији у подгрупи (C10) постепено се повећавала у свету од 1994. године када су први пут резултати кључних клиничких истраживања симвастатина показали смањени кардиоваскуларни морбидитет и морталитет повезан са применом овог лека, као и даје дуготрајно лечење сигурно и смањује ризик у подгрупама које су састављене од жена и пацијената оба пола старијих од 60. и више година. Лечење овом групом лекова значајно се смањује ризик од подвргавања поступцима реваскуларизације миокарда (249).

Анализа потрошње лековау подгрупи (C10) у Градском заводу за геријатрију и палијативно збрињавање у посматраном периоду показује пораст потрошње од 2,2 ДДД/100 БД 2016. године на 17,93 ДДД/100 БД 2018. године. У Србији потрошња

лекова који смањују ниви холестерола и триглицерида имала је такође пораст потрошње у анализираном периоду од 5,5 ДДД/1000 становника/дан у 2004. години до 18,35 ДДД/1000 становника/дан у 2007. години, где је потрошња лекова групе (C10) од 2004. до 2007. године порасла 3,19 пута (245). За исти период када је рађено истраживање, потрошња лекова групе (C10) у Србији износила је 35,26 ДДД/1000 становника/дан у 2016. година а у 2018. години 46,45 ДДД/1000 становника/дан. (239-241). У Хрватској модификатори липида (C10) према укупној потрошњи са 67,85 ДДД/1000 становника/дан у 2016. години и 79,50 ДДД/1000 становника/дан у 2018. години су водеће групе лекова (242,243). Такође, у Норвешкој према укупној потрошњи водеће групе лекова за лечење артеријске хипертеније су АСЕ инхибитори и лекови који снижавају ниво триглицерида и холестерола (C10) у 2016. години била је 105,77 ДДД/1000 становника/дан а у 2018. години 121,15 ДДД/1000 становника/дан. (243). Просечна потрошња лекова подгрупе (C10) се повећава из године у годину јер постоје чврсти докази о предностима коришћења статина како за примарну тако и секундарну превенцију кардиоваскуларних болести код високо ризичних особа, као и то да особе користе веће дозе или да више људи користи модификаторе липида.

Значај едукације лекара у нашем истраживању није једноставно описати из разлога што и поред тога што је потрошња кардиоваскуларних лекова у периоду након одржане интервенције показала тренд смањења вредности за одређене кардиоваскуларне лекове процентуална заступљеност ПИМ-а у испитиваној популацији била виша за 2018-ту годину у односу на процентуалну заступљеност ПИМ-а за период пре интервенције. Разлог оваквог закључка може бити и релативно мали узорак лекара на којима је вршена интервенција. Даља истраживања овакве методологије на већем броју лекара би нам пружила детаљније информације о наведеној узрочној релацији.

Треба нагласити да спроведено истраживање има одређена ограничења. Најпре, студија је била ретроспективног дизајна. Затим друго ограничење је да је коришћена верзија Веерс-ових критеријума из 2015-те година што не представља последњу доступну ревидирану верзију наведеног критеријума, последња ревидирана верзија је била из 2019-те године и у њој су неки лекови додати док су поједини елиминисани у односу на листу из 2015-те године али у тренутку када смо почели са истраживањем (2018. године) верзија из 2015-те је била најчешће коришћена. Додатно ограничење нашег истраживања је дизајн студије, студија пресека, који онемогућава реалну процену каузалности фактора и исхода али може указати на најзначајније тачке у истраживању.

Добијени резултати указују на чињеницу да су старији пацијенти подложнији потенцијално неадекватном прописивању лекова услед неколико фактора ризика на које здравствени радници морају бити фокусирани током пружања здравствене заштите вулнерабилним групацијама пацијената. Такође, спроведено истраживање указује на који начин Веерс-ови критеријуми могу бити корисно средство у пракси и наглашавају значај интеграције ових критеријума у здравствене препоруке. Едукација здравствених радника и ширење свести и спознаје о наведеним критеријумима је потенцијални метод за побољшање здравственог приступа и следствено бољег квалитета живота старијих особа.

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата истраживања донети су следећи закључци:

1. Кардиоваскуларне болести у старијој популацији повезане су са високом преваленцијом потенцијално неадекватног прописивања лекова.
2. Прописивање терапије код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима није у складу са Beers-критеријумима.
3. Стопа неадекватно прописане терапије код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима не бележи значајнији пад након извођења едукативне интервенције над здравственим радницима у установи Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду
4. Потрошња лекова у Градском заводу за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду била је нижа у односу на потрошњу лекова у Републици Србији а већа у односу на земље у окружењу као и у односу на земље са развијеном фармакотерапијском праксом.
5. Нумеричке особине лекара који врше прескрипцију медикаментозне терапије нису утицале на рационално прописивање лекова код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима, зато морамо истраживати особине болесника које ће утицати на лекаре и водити ка нежељеној ПИМ групи.
6. Предиктори за ПИМ су бројни и то: полифармација, пол, употреба никотина, когнитивни статус, ухрањеност, коморбидитет као и емоционални статус и брачно стање.
7. Едукативна интервенција над здравственим радницима која би нагласила наведене факторе у примарној здравственој заштити није значајно утицала на рационалније прописивање лекова у испитиваној популацији

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“: *Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema – Deseta revizija, Knjiga 1, Izdanje 2010.*
2. Marinković I: Uzroci smrti u Srbiji od sredine 20.veka. *Stanovništvo* 50 (1): 89-106, 2011
3. Marinković I: visoka smrtnost kao uzrok depopulacije u republici Srbiji. *Demografski pregled* 51:1-4, 2014
5. Vukadinov J: *Gerijatrija i nega starih osoba.* Novi Sad: Medicinski fakultet, 2006.
6. *Zdravstveno-statističkigodišnjak Republike Srbije 2018.* Institut za javno zdravlje Srbije, Beograd, 2019.
6. STAT.GOD.SRB.2017. Republički zavod za statistiku, Beograd, 2018
7. Creditor MC. Hazards of hospitalization of the elderly. *Ann Intern Med* 1993; 118:2019-23
8. Craik FIM, Salthouse TA. *Handbook of Aging and Cognition.* Erlbaum: Hillsdale, 1992.
9. Stahler BL. *Time, Sells, and Aging Larnaca: Demetriades Brothers.*1999
10. Plećaš B; Živanović L; Potparević B: *Biologija i fiziologija starenja.* Arh.farm.2009; 59:357-372
11. Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a“set up“ for vascular disease. *Circulation: New Frontiers* 2003; 107:139-146.
12. Schwartz JB, Zipes DP: *Cardiovascular disease in the elderly.* U: Braunwald sHeart Disease A Textbook of Cardiovascular medicine. 8th ed. Saunders Elsevier, 2008: 1923-1953
13. Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation.* 2003; 107:346-54.
14. Stojanović G: *Kardiovaskularni sistem u starosti.* U: *Kardiologija, III izdanje, urednik Nedeljković SI, Štamparija srpska pravoslavna crkva, Beograd, 2000, 1229-1235.*
15. Nessler J, Skzypek A: *Chronic heart failure in the elderly: a curent medical problem.* *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118:572-80
16. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: *Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report the American Heart Association.* *Circulation* 2012; 125: e2-e220.
17. Forman DE Rich MW. *Heart Failure in the elderly.* *Congest Heart Fail.*2003;9:311-321.
18. Ugrešić N.ur., *Farmakoterapijski vodič, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, 2006.*
19. Van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, et al. *Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion.* *Eur J Heart fail* 2014; 16:772-777.
20. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
21. Metra M, Cotter g, El-Khorazaty J, et al. *Acute heart failure in the elderly: differences in clinical characteristics, outcomes, and prognostic factors in the VERITAS Study.* *J Card Fail* 2015;21:179-188.

22. Metra M, Mentz RJ, Chiswell K, et al. Acute heart failure in elderly patients: worse outcomes and differential utility of standard prognostic variables. *Insights from the PROTECT trial.* *Eur j Heart Fail* 2015; 17: 109-118.
23. Krueger K, Botermann L, Schorr SG, et al. Age-related medication adherence in patients with chronic heart failure: a systematic literature review. *Int J Cardiol.* 2018; 184:728-735.
24. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za arterijsku hipertenziju. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse. Verzija 6. 2011.
25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
26. Hypertenzion: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. GL. June 2006. www.nice.org.uk/CG034 nice.org.uk/CG034.
27. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC task Force on Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007;25(9):1751-62.
28. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J. med.* 2008; 358(18):1887-98.
29. Mance G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burniero M, Caulfield MJ, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Jhypertes.* 2009;27(11).
30. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994;7:7S-12S.
31. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes care* 2000;23 (Suppl 2): B54-B64.
32. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden g, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathia. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:281-287.
33. Kelley GA, Kelley KS, Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertensin* 2000; 35:838-43.
34. Spence JD, Sibbald WJ, Cape RD, Pseudohypertension in the elderly. *Clin Sci Mol Med Suppl* 1987; 55:399s-402s.
35. Nally J Jr. Management of renovascular hypertension. In Izzo j Jr. Black H (editors): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management* Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2003. pp.500-2.
36. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA.* 2002;288:2880-2883.
37. Popovska L. What is the best strategy to follow in very old patients with atrial fibrillation: rate or rhythm control? *European Society of Cardiology. E-Journal of Cardiology Practice – Volumen 17, N°2- 2019.*
38. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow Up Study. *Am J Med.* 1995;98:476-84.

39. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks j, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart j.* 2016; 37:2893-962.
40. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzales-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske b, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
41. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O Neill G, Sharma A, Platia E, Feld GK, Akiyama T, Brodsky MA, Greene HL, AFFIRM Investigators. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1201-8.
42. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenstrand U, Melhus H, RISK-HIA group. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur j clin Pharmacol.* 2007;63:959-71.
43. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, Ridefelt P, Lawrence JH, DE Caterina r, Vinereanu D, Hanna M, Flaker G, Al-Khatib SM, Hohnloser SH, Alexander JH, Granger CB, Wallentin L, ARISTOTLE Committess and Investigators. Digoxin and Mortality in patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1063-74.
44. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al.PALLAS Investigators. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:2268-76.
45. Shivhare S, Kunjwani H, Manikrao A, Bondre A. Drug hazards and rational use of drugs: A review. *J. Chem. Pharm. Res.* 2010, 2 106-112.
46. World Health Organization. Rational use of drugs: A review of major issues. In Proceedings of the Conference of Experts, Nairobi, Kenya, 22-29 nov 1985.
47. Almarsdottir AB, Traulsen JM, Rational use of medicines-an important issues in pharmaceutical polyci. *Pharm. World Sci. PWS* 2005,27,76-80.
48. May F. Whither rational use of drugs? *J. Pharm. Pract. Res.* 2008, 38, 89-91.
49. Weng MC, Tsain CF, Sheu KL, et al. The impact of numbers of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. *QJM* 2013;106(11):1009-15. Doi: 10.1093/qjmed/hct141.
50. Farrell B, Tsang C, Raman-Wilms L, Irving H, Conklin J, Pottie K. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice practitioners: a modified Delphi process. *PLoS One* 2015; 10(4):e0122246.
51. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. „Population Dynamics“. www.un.org/population/. Accessed 15 July 2016.
52. Transgenerational Design Matters website. The Demographics of Aging. Available at: transgenerational.org/aging/demographics.thm. Accessed 17 July 2015.
53. European Medicines Agency. Medicines for older people. Available at: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000249.jsp&mid=WC0b01ac058004cbb9. Accessed July 2017.
54. World Health Organization. Teachers Guide to Good Prescribing; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2001.

55. Management Sciences for Health. MDS-3 Managing Access to Medicines and Health Technologies; Management Sciences for Health (MSH): Arlington,VA, USA, 2012.
56. Hogerzeli H. Promoting rational prescribing: An international perspective. *Br J. Clin. Pharmacol.* 1995,39, 1-6.
57. Orwig D, Rickles NM, Martin LG. Methodological issues pharmacotherapy research in older adults. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2011; 9(3): 173-198.
58. Wettermark B, Godman B, Jacobsson B, Haaijer-Ruskamp FM, Soft regulations in pharmaceutical policy making: An overview of current approaches and their consequences. *Appl. Health Econ.health Policy* 2009,7, 137-147.
59. Gustafsson LL, Wettermark B, Godman B, Andersen-Karlsson E, Bergman U, Hasselstrom J, Hensjo LO, Hjemdahl P, Jagre I, Julander m er al. The wise list –A comprehensive concept to select, communicate and achieve adherence to recommendations of essential drugs in ambulatory care in Stockholm. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2011, 108, 224-233.
60. Gurbani N. Problems and impact of irrational medicines. Use and tools & interventions to improve medicines use. *Pharm. Times* 2011,43,7.
61. Ofori-Asenso R, Brhlikova P, Pollock AM. Prescribing indicators at primary health care centers within the WHO African region: A systematic analysis (1995-2015) *BMC Public Health* 2016,16,724.
62. Hamilton HJ, Gallagher PF, O Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr.* 2009,9,5.
63. Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults. Retrospective cohort study. *BMJ* 2009, 338,a2752.
64. Godman B, Finlayson AE, Cheema PK, Zebedin-Brandl E, Gutierrez-Ibarluzea I, Jones J, Malmstrom RE, Asola E, Baumgartel C, Bennie M, et al. Personalizing health care: Feasibility and future implications. *BMC Med.* 2013,11, 197.
65. Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Salje K, Mueller S, Hippus M, Thuermann PA, Hasford J. Adverse drug reactions in Germany: Direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2011,20, 626-634.
66. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: perspective analysis of 18820 patients *BMJ* 2004, 329,15-19.
67. The American Geriatrics Society website. Under presentation of Older Adults in Clinical Trials. Available at: www.american-geriatrics.org/files/documents/Older_Adults_in_Clinical_Trials_FINAL.pdf. Accessed 15 July 2017.
68. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, et al. Examining the evidence: A systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *Journal of General Internal Medicine* 2011; 26(7): 783-90.
69. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(1):57-65.
70. Shenoy P, Harugeri A. Elderly patients participation in clinical trials. *Perspect Clin Res* 2015; 6(4): 184-189.
71. Kamarudin G, Penm J, Char B, Moles R. Educational interventions to improve prescribing competency: A systematic review. *BMJ Open* 2013,3,e003291.
72. Sheikh-Taha M, Dimassi H. Potentially inappropriate home medications among older patients with cardiovascular disease admitted to a cardiology service in USA. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017; 17:189.
73. Bjerre LM, Halil R, Catley C, Farrell B, Hogel M, Black CD, et al. Potentially inappropriate prescribing in long-term care patients: validation of the 2014 STOPP-

- START and 2012 Beers criteria in a LTC population-a protocol for a cross-sectional comparison of clinical and health administrative data. *BMJ Open* 2015; 5(10): e009715.doi:10.1136/bmjopen-2015-009715)
74. Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. The „iatrogenic triad“: polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. *Int. J Clin Pharm* 2017; 39(4):818-25
 75. Prijovic I, Vukadinovic D, Milovanović O, Jurisevic M, Pavlović R, Jacovic S, et al. Risk factors for potentially prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(1):93-107
 76. Kovačević SV, Simišić M, Rudinski SS, Čulafić M, Vučićević K, prostran M, et al. Potentially inappropriate prescribing in older primary care patients. *PloS One* 2014; 9(4):e95536.doi:10.1371/journal.pone.0095536
 77. Kovačević SV, Miljković B, Čulafić M, Kovačević M, Golubović B, Jovanović M, et al. Evaluation of drug-related problems in older polypharmacy primary care patients. *J Eval Clin Pract* 2017; 23(4):860-5
 78. Stojanović BB, Janković MS. An analysis of drug use indicators within primary care health facilities in Jagodina. *Medicus* 2002;3(2):30-6
 79. Đorđević N, Janković S. Prescribing in general practice. *Med Čas* 2008;2:26-30
 80. Van den Akker M, Buntinx F, Knotterus A. Comorbidity or multimorbidity: what s in a name? A review of the literature. *Eurt J Gen Pract.* 1996;2:65-70.
 81. Payne RA, Avery AJ. Polypharmacy: one of the greatest prescribing challenges in general practice. *Br J Gen Pract.* 2011;61:83-4.
 82. Hajjar ER. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007; 5:345-51.
 83. Rumboldt Z. Polipragmazija U: Odabrana poglavlja iz terapije, 4 izdanje KBC Firule , Split, 1992.
 84. Duraković Z. Ljekovi u starijoj dobi u: Francetić i i sur. Farmakoterapijski priručnik, 6 izd., Medicinska naklada, Zagreb, 2010.
 85. Rochon AP, Schmader KE, Givens J. Drug prescribing for older adults. *Up to Date Terms of Use*, 2020.
 86. Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs Aging* 2015; 32:999
 87. Carone g, Schwierz C, Xaviera A. Cost containment policies in public pharmaceutical spending in the EU. *Economic papers.* 2012.
 88. Tušek –Bunc K, Klemenc-Ketiš Z, Šteren MP, Matela J, Kersnik J. Predictors of high prescribing rates in family practice during actual consultation: a cross-sectional study from Slovenia. *Coll Antropol.* 2014 Sep; 38(3): 841-5
 89. Carone g, Schwierz C, Xaviera A. Cost containment policies in public pharmaceutical spending in the EU. *Economic papers.* 2012
 90. Carone g, Schwierz C, Xaviera A. Cost containment policies in public pharmaceutical spending in the EU. *Economic papers.* 2012
 91. Нешковић А, Ivanović B, Dimković S, Ilić S, Štajnic M, Miloradović V i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnozu i lečenje arterijske hipertenzije. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Beograd, 2012
 92. Ašanin M, Beleslin B, Dobrić M, Đorđević Dikić A, Jakovljević B, Kovačević V, i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijske bolesti srca. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Beograd, 2012).
 93. Seferović PM, Ristić AD, Vasiljević Z, Deljanin –Ilić M, Lančević M, Dobrić S, i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije. Ministarstvo zdravlja republike Srbije: Beograd, 2012.

94. Čovičković –Šternić N, Beslać-Bumbaširević LJ, Ćarkov M, Raičević R, Tončev G, Živković M, i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Ministarstvo zdravlja republike Srbije: beograd, 2011
95. Zamlakar M, Lalić K, Antić S, Bajović Lj, Đekić M, Ilić M, i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Beograd , 2011
96. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxione AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC. 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American Heart Association Task Force and European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society Circulation 2006; 114(10):e385-484..
97. Wan He, Goodkond D, Kowal P, An aging world:2015. Internacional Population reports. Washington (DC):U.S.Census Bureau, U.S. Government Publishing Office; 2016.P95/16/1.
98. Tom GN, Bartol Which Drugs Should Be Deprescribed in the Elderly? [accessed 2018Dec 05];Medscape Nurses. 2015 Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/847187>. [Google Scholar]
99. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. Curr Med Chem. 2010; 17:571-84. [PubMed] [Google Scholar]
100. Milos V, Rekman E, Bondesson A, Eriksson T, Jakobsson U, Westerlund T, et al. Improving the quality of pharmacotherapy in elderly primary care patients through medication reviews: A randomized controlled study. Drugs Aging. 2013; 30:235-46. [PubMed] [Google Scholar]
101. Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. Practical solutions. Drugs Aging. 1994;4:449-61. [PubMed] [Google scholar]
102. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: A systematic review of the role of the pharmacist. Drugs Aging. 2003;20:817-32. [PubMed] [Google Scholar]
103. Rober L Page et al. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. Clin Interv Aging, 2010. 5:75-87.)
104. Spinewine A. Et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? Lancet 2007; 370: 173-184) Spinewine A. Et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? Lancet 2007; 370: 173-184)
105. Budnitz DS et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011; 365:2002-2012
106. Yancy CW et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62: e147-239
107. Mastromarino V et al. Polypharmacy in heart failure patients. Curr Heart Fail Rep 2014; 11: 212-219
108. Bermingham M et al. The St Vincent's potentially inappropriate medicines study:

- development of a disease-specific consensus list and its evaluation in ambulatory heart care. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:915-922
109. Germin Petrović i Vlahović-Palčevski. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Medicina flumensis*, 2011, 47(1), 15-28
 110. Fialova D., Topinkova E., Gambassi G et al. AdHOS Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*, 2005, 293(11), 1348-1358
 111. Page RL 2nd, Linneburg SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging*, 2010, 5, 75-87.
 112. Christine M. Campanelli American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012. 60(4), 616-631
 113. Shahezwan M, Wahab A. The relevance of educating doctors, pharmacists and older patients about potentially inappropriate medications. *Int J Clin Pharm* 2015; 37(6): 971-4
 114. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri h, Jonsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sorbye LW, Wagner C, Reissigova J, Bernabei R. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA*, 2005, 293, 1348-1358.
 115. Prijovic I, Vukadinovic D, Milovanović O, Jurisevic M, Pavlović R, Jacovic S, et al. Risk factors for potentially prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(1):93-107)
 116. Radošević N., Gantumur M., Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008, 17(7), 733-737)
 117. Mimica Matanović S. Neodgovarajući lijekovi kao uzrok akutne hospitalizacije osoba starije životne dobi. 2011
 118. Popović B., Quadranti NR., Matanović SM., Lisica ID., Ljubotina A., Duliba DP., Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70, 737-744
 119. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ open*. 2015; 5(9): e008656
 120. Canadian Institute for Health Information. Drug use among seniors in Canada, 2016. Ottawa, ON: CIHI; 2018
 121. Mhlack DC, Hoppe LK, Stock C, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B, The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74(12): 1633-1644
 122. Ble A, Masoli JAN, Barry HE, Winder RE, Tavakoly B, Henley WE, et al. Any versus long-term prescribing of high risk medications in older people using 2012 Beers Criteria: results from three cross-sectional samples of primary care records for 2003/4, 2007/8 and 2011/12. *MBC*. 2015; 15(1): 146
 123. Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. The „iatrogenic triad“: polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. *Int. J Clin Pharm* 2017; 39(4): 818-25
 124. Mazhar F, Akram S, Malhi SM, Haider N. A prevalence study of potentially inappropriate medications use in hospitalized Pakistani elderly. *Aging Clin Exp Res* 2017; 30(1): 53-60)

125. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, et al. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med* 2016; 176:473
126. Saraf AA, Petersen AW, Simmons SF, et al. Medications Associated with geriatric syndromes and their prevalence in older hospitalized adults discharged to skilled nursing facilities. *J Hosp Med* 2016;11:694
127. Prijovic I, Vukadinovic D, Milovanović O, Jurisevic M, Pavlović R, Jacovic S, et al. Risk factors for potentially prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(1):93-107
128. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(5):543/52
129. Prijovic I, Vukadinovic D, Milovanović O, Jurisevic M, Pavlović R, Jacovic S, et al. Risk factors for potentially prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(1):93-107,
130. Bradley MC, Motterlini N, Padmanabhan S, Cahir C, Williams T, Fahez T, et al. Potentially Inappropriate prescribing among older people in the United Kingdom. *BMC Geriatrics* 2014; 14:72-80)
131. Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, et al. Underuse of medications for chronic diseases in the oldest of community-dwelling older frail Japanese. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54:598-605. [Pub Med]),
132. Bulloch MN, Olin JL. Instruments for evaluating medication use and prescribing in older adults. *J Am Pharm Assoc.* 2014, 54,530-537;
133. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML, Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014,70,1-11
134. Dimitrow MS, Airaksinen MS, Kivelä SL, Lyles A, Leikola SN. Comparison of Prescribing Criteria to Evaluate the Appropriateness of Drug Treatment in Individuals Aged and 65 older: A Systematic Review. *J. Am Geriatr*, 2011,59, 1521-1530.58
135. Santos AP, Silva DT, Alves Conceição V, Antonioli AR, Lyra DP Jr. Conceptualizing and measuring potentially inappropriate drug therapy. *J Clin Pharm Ther*, 2015,40,167-176
136. Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. propisivanje lekova starijim osobama. *Medicina Fluminensis*,2011,47,15-28
137. Bulloch MN, Olin JL. Instruments for evaluating medication use and prescribing in older adults. *J Am Pharm Assoc.* 2014, 54,530-537;
138. Elliott RA, Stehlik P. Identifying Inappropriate Prescribing for Older People. *J Pharm Pract Res*, 2013; 43,312-319;
139. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*, 2007,32,113-121
140. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012:60-4.).
141. Dimitrow MS, Airaksinen MS, Kiela SL, Lyles A, Leikola SN. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: A systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59:1521-30).
142. 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; 151:1825-32

143. American Geriatric Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatric Society 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2227-46.0002-8614/15
144. Davidoff AJ, Miller GE, Sarpong EM, Yang E, Brandt N, Fick DM. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults using the 2012 beers criteria. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:486-500
145. Steinman MA, Beizer JL, DuBeau CE, Laird RD, Lundebjerg NE, Mulhausen P. How to Use the American Geriatrics Society 2015 beers Criteria-A Guide for Patients, Clinicians, Health Systems, and Payors. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:e1-7
146. American Geriatric Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatric Society 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2227-46.0002-8614/15
147. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012:60-4
148. American Geriatric Society. Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63:2227:2246
149. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Wallter JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially Inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163(20):2716-24
150. Spinewine A et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007; 370:173-84
151. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997 Jul 28; 157(14): 1531-6
152. Gallagher P, O Mahoney D. STOPP (Screening Tool of Persons potentially inappropriate prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers criteria. *Age Ageing* 2008; 37:673-9
153. Katić M, Soldo D, Ožvačić Z, Blažeković M, Milaković S, Vrcic-Keglevic M, Bergman-Marković B. et al. Information system and the electronic health record in primary health record in primary health care. *Informatics in Primary Care* 2007; 15:187-92
154. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Becj JC. „Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents“ *Arch Intern Med* 1991;151:1825-1832
155. Campanelli CM „American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel“ *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(4):616-631).
156. American Geriatric Society. Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63:2227:2246
157. American Geriatric Society. Updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67:674-694
158. American Geriatrics Society 2012. Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60: 616-31.
159. Holt S, Schmeidl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRSCUS list. *Dtsch Arztl Ztg* 2010;107(31-32): 543-51.
160. Gallagher P, O mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons? Potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers criteria. *Age Aging* 2008; 37:673-9.

161. Nedin Ranković G, Janković MS, Veličković Radovanović R, Vović Z, Pešić G, Stokanović D, Pavlović S, Krtinić D. Analysis of the factors affecting potentially inappropriate drug prescribing in elderly patients on hemodialysis treatment: beers criteria. *Racionalna terapija*. 2017. Vol.9.No1. ISSN 1821-0538
162. Prijovic I, Vukadinovic D, Milovanović O, Jurisevic M, Pavlović R, Jacovic S, et al. Risk factors for potentially prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(1):93-107
163. Mazhar F, Akram S, Malhi SM, Haider N. A prevalence study of potentially inappropriate medications use in hospitalized Pakistani elderly. *Aging Clin Exp Res* 2017;30(1):53-60.
164. Arellano C, Saldivia G, Cordova P, Fernandez P, Morales F, Lopez M et al. Using two tools to identify Potentially Inappropriate Medications (PIM) in elderly patients in Southern Chile. *Arch Gerontol Geriatr* 2016; 67:139-44
165. Millar A, Hughes C, Ryan C. Evaluating the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults in intermediate care facilities: a cross-sectional observational study. *Int J Clin Pharm* 2017; 39(3):527-35
166. Gomez Aguire N, Caudevilla Martinez A, Bellostas Munoz L, Crespo Avellana M, Velilla Marco J, Diez-Manglano J. Polypathology, polypharmacy, medication regimen complexity and drug therapy appropriateness. *Rev Clin Esp* 2017; 217(5): 289-95.
167. Herr M, Grondin H, Sanchez S, Armaingaud D, Blochet C, Vial A, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medications: a cross-sectional analysis among 451 nursing homes in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(5): 601-8.
168. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(1): 57-65.
169. Veehof L., Stewart R., Haaijer-Ruskamp F., & Meyboom –de Jong B. the development of polypharmacy . A longitudinal study. *Family Practice* 2000; 17(3): 261-267
170. Guthrie B, Makubate B, Hernandez. Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug –drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med* 2015; 13(1):74-83
171. Moriarty F, hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open* 2015; 5(9):e008656. Doi: 10.1136/bmjopen-2015-008656
172. Cahir C, Fahey T, teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(5): 543-52
173. Ong G-J, Page A, Caughey G, Johns S, Reeve E, Shakib S. Clinicain agreement and influence of medication-related characteristics on assesment of polypharmacy. *Pharmacol Res perspect* 2017;5(3):e00321. doi:10.1002/prp2.321
174. Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004; 351:2870
175. Qato DM, Wilder J, Schumm LP. Et.al. Changes in Prescription and Over-the Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States.2005 vs 2011. *JAMA Intern Med* 2016: 176:473
176. Nahin RL, Pecha M, welmerink DB, et al. Concomitant use of prescription drugs and dietary supplements in ambulatory elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1197
177. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, et al. Unconventional medicine in the United States. Prevalence costs and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328:246
178. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355:134

179. Wold RS, Lopez ST, Yan CL, et al. Increasing trends in elderly persons use of nonvitamin, nonmineral dietary supplements and concurrents use of medications. *J Am Diet Assoc* 2005; 105:54
180. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001; 161:1629
181. Wimmer BC, Cross AJ, Jakanovic N, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J. Am Geriatr Soc* 2017; 65: 747
182. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ* 2015; 187:E130
183. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations Between polypharmacy and Cognitive and Physical capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66:916
184. Fried TR, O'leary J, Towle V, et al. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:2261
185. Weng MC, Tsai CF, Sheu KL, et al. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. *QJM* 2013; 106:1009
186. Lai SW, Liao KF, Liao CC, et al. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:295
187. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997; 315:1096
188. Stawicki MD., Gerlach AT. Polypharmacy and medication errors: Stop, Listen, Look and Analyze. *OPUS 12 Scientist* 2009; 3(1):8
189. Junius-Walker U., Theile G., Hummers-Paradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Family Practice* 2007; 24:14-19
190. Veehof L., Stewart R., Haaijer-Ruskamp F., & Meyboom –de Jong B. the development of polypharmacy . A longitudinal study. *Familiy Practice* 2000; 17(3): 261-267)
191. Katić M, Švab I. *Obiteqska medicina. 1. Izdanje* Zagreb: Alfa; 2013
192. Salive ME. Multimorbidity in Older Adults. *Epidemiol Rev* 2013;35:75-83
193. Lazić Đ. *Prevalencija multimorbiditeta i značajke komorbiditeta kroničnih bolesti populacije u skrbi liječnika obiteljske medicine/doktorska disertacija/*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu; 2008.
194. Roebuck MC., Liberman JN., Gommill-Toyama M., Brennan TA. Medication Adherence Leads To Lower Health care Usa and Costs Despite Increased Drug Spending. *Health Affairs*, 2011; 30(1):91-99)
195. Roux B., Sirois C., Simard M., Gargon ME. One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020. 86(6): 1062-1080)
196. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-5
197. O Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: Need for new criteria. *Age Ageing* 2008; 37(2):138-41.
198. Mazhar F, Akram S, Malhi SM, Haider N. A prevalence study of potentially inappropriate medications use in hospitalized Pakistani elderly. *Aging Clin Exp Res* 2017;30(1):53-60.

199. Roux B., Sirois C., Simard M., Gargon ME. One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020. 86(6): 1062-1080
200. Tušek-Bunc K., Klemenc-Ketiš Z, Šter MP., Matela J., Kersnik J. Predictors of high prescribing rates in family practice during actual consultation: a cross-sectional study from Slovenia. *Coll Antropol.* 2014; 38(3): 841-5
201. Moßhammer D, Haumann H, Morike K, Joos S. Polypharmacy-an Upward Trend with Unpredictable Effects. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(38): 627-33)
202. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(5):543/52.
203. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function-the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transpl* 2011; 26(9):2852-9
204. Barnett K, Mccowan C, Evans JM, Gillespie ND, Davey PG, Fahey T. Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community. *BMJ Qual Saf* 2011;20(3): 275-81
205. Stock S, Redaelli , Simic D, Siegel M, Henschel F. Risk factors for the prescription of potentially inappropriate medication (PIM) in the elderly: an analysis of sickness fund routine claims data from Germany. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126(20):604-12
206. Roux B., Sirois C., Simard M., Gargon ME. One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020. 86(6): 1062-1080
207. Balogun S, Preston m, Evans J. Potentially Inappropriate Medications in Nursing Homes: Sources and Correlates. *Internet J Geriatr Gerontol* 2004; 2(2):1-7
208. Ryan C, O mahony D, Kennedy J, Weedle P, Cottell E, Heffernan M, et al. Potentially inappropriate prescribing in older residents in Irish nursing homes. *Age Ageing* 2013; 42(1):116-20).
209. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 2007; 39: 175-191.).
210. Barber ND, Alldred DP, Raynor DK, Dickinson R, Garfield S, Jesson B, Lim R, Savage I, Standage C, Buckle P, Carpenter J, Franklin B, Woloshynowych M, Zermansky AG. Care homes' use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care.* 2009; 18(5):341-6.
211. Ilić D, Bukumirić Z, Janković S. Impact of educational intervention on prescribing inappropriate medication to elderly nursing homes residents. *Srp Arh Celok Lek.* 2015; 143(3-4):174-9.
212. Projovic I, Vukadinovic D, Milovanovic O, Jurisevic M, Pavlovic R, Jacovic S, Jankovic S, Stefanovic S. Risk factors for potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(1):93-107.
213. Vezmar Kovačević S, Simišić M, Stojkov Rudinski S, Čulafić M, Vučićević K, Prostran M, Miljković B. Potentially inappropriate prescribing in older primary care patients. *PLoS One.* 2014;9(4):e95536.

214. Kuijpers MAJ, van Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PA, The Oldy Study Group (Old People Drugs & Dysregulations). Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65(1):130–133.
215. Gorup EC, Šter MP. Number of medications or number of diseases: what influences underprescribing? *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(12):1673-1679. doi: 10.1007/s00228-017-2336-x.
216. Simões PA, Santiago LM, Maurício K, Simões JA. Prevalence Of Potentially Inappropriate Medication In The Older Adult Population Within Primary Care In Portugal: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1569-1576. doi: 10.2147/PPA.S219346.
217. Maree RD, Marcum ZA, Saghafi E, Weiner DK, Karp JF. A Systematic Review of Opioid and Benzodiazepine Misuse in Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(11):949-963. doi: 10.1016/j.jagp.2016.06.003.
218. Chatterjee D, Iliffe S, Kharicha K, Harari D, Swift C, Gillman G, Stuck AE. Health risk appraisal in older people 7: long-acting benzodiazepine use in community-dwelling older adults in London: is it related to physical or psychological factors? *Prim Health Care Res Dev*. 2017;18(3):253-260.
219. Al-Azayzih A, Alamoori R, and Altawalbeh SM. Potentially inappropriate medications prescribing according to Beers criteria among elderly outpatients in Jordan: a cross sectional study. *Pharm Pract (Granada)*. 2019; 17(2): 1439.
220. Chiapella LC, Montemarani Menna J, Marzi M, Mamprin ME. Prevalence of potentially inappropriate medications in older adults in Argentina using Beers criteria and the IFAsPIAM List. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(4):913-919. doi:10.1007/s11096-019-00858-8.
221. Woodford HJ. Is there a place for using digoxin in older patients? *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(7):417.
222. Ang HT, Lim KK, Kwan YH, Tan PS, Yap KZ, Banu Z, Tan CS, Fong W, Thumboo J, Ostbye T, Low LL. A Systematic Review and Meta-Analyses of the Association Between Anti-Hypertensive Classes and the Risk of Falls Among Older Adults. *Drugs Aging*. 2018;35(7):625-635.
223. Bargagli AM, Cascini S, Agabiti N, Kirchmayer U, Marino C, Davoli M. Determinants Of Antipsychotic Drugs Prescription Among Community-Living Older Adults With Dementia: A Population-Based Study Using Health Information Systems In The Lazio Region, Italy. *Clin Interv Aging*. 2019;14:2071-2083.
224. Tveito M, Handal M, Engedal K, Smith RL, Høiseth G, Skurtveit S. Prescribing of antipsychotic drugs to older patients living at home 2006–18. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019;139(16).
225. Gambassi G, Sultana J, Trifirò G. Antipsychotic use in elderly patients and the risk of pneumonia. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(1):1-6.
226. (El-Saifi N, Jones C, Moyle W. Quetiapine adverse events in older adults in Australia. *Australas J Ageing*. 2016; 35(4):281-284.
227. Mooradian AD. Special considerations with insulin therapy in older adults with diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 2011; 28(6):429-38.
228. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009;169(21):1952-60.
229. Allegri N, Rossi F, Del Signore F, et al. Drug prescription appropriateness in the elderly: an Italian study. *Clin Interv Aging*. 2017;12:325-333.

230. Naples J, Marcum A.Z., Perera S, et al. Impact of drug-drug and drug-disease interactions on gait speed in community-dwelling older adults. *Drugs Aging*. 2016; 33(6): 411–418.
231. Wright R, Roumani F. Y., Boudreau R, et al. Impact of Central Nervous System (CNS) Medication Use on Cognition Decline in Community Dwelling Older Adults: Findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(2): 243–250.
232. Comoretto RI, Rea F, Lucenteforte E, et al; Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). Bleeding events attributable to concurrent use of warfarin and other medications in high-risk elderly: meta-analysis and Italian population-based investigation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(8):1061-1070.
233. Holm J, Lindh JD, Andersson ML, Mannheimer B. The effect of amiodarone on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population. *J Thromb Haemost*. 2017;15(3):446-453.
234. Guidoni CM, Camargo HP, Obreli-Neto PR, Giroto E, Pereira LR. Study of warfarin utilization in hospitalized patients: analysis of possible drug interactions. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(5):1048-51.
235. Hansen PW, Clemmensen L, Sehested TS, Fosbøl EL, Torp-Pedersen C, Køber L, Gislason GH, Andersson C. Identifying Drug-Drug Interactions by Data Mining: A Pilot Study of Warfarin-Associated Drug Interactions. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(6):621-628.
236. Hornum M, Feldt-Rasmussen B. Drug Dosing and Estimated Renal Function – Any Step Forward from Effersoe? *Nephron*. 2017;136(4):268-272.
237. Govindaraju T, Sahle BW, McCaffrey TA, McNeil JJ, Owen AJ. Dietary Patterns and Quality of Life in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(8).
238. Abbatecola AM, Russo M, Barbieri M. Dietary patterns and cognition in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(1):10-13
239. Агенција за лекове и медицинска средства Србије. Промет и потрошња готових лекова за хуману употребу у Републици Србији у 2016. Доступно на <https://www.alims.gov.rs/ciril/>
240. Агенција за лекове и медицинска средства Србије. Промет и потрошња готових лекова за хуману употребу у Републици Србији у 2017. години. Доступно на: <https://www.alims.gov.rs/ciril/>.
241. Агенција за лекове и медицинска средства Србије. Промет и потрошња готових лекова за хуману употребу у Републици Србији у 2018. години. Доступно на: <https://www.alims.gov.rs/ciril/>.
242. Агенција за лекове и медицинске производе-ХАЛМЕД, Потрошња лекова у Хрватској 2014-2018. Доступно на: <https://www.alims.gov.hr>.
243. Finnish Medicines Agency Fimea and Social Insurance Institution. Helsinki 2017.-2019. Available at: <https://www.fimea.fi/web/en>.
244. WHO. Department of Information, Evidence and Research, 2018. Available at: <https://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/contact-us>.
245. Радоњић В и сар. Анализа промета и потрошње лекова за лечење кардиоваскуларних болести у Републици Србији у периоду 2004-2007, *Арх. фарм* 2008; 58:372-386).
246. Rainer Düsing; Felicity Sellers: ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and direct rennin inhibitors in combination: a review of their role after the ONTARGET trial. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(9):2287-301.

247. Jurković D, Stimac D, Bajramović D, Tiljak H, Stevanović R. Cardiovascular drugs consumption--comparison between two Croatian regions, City of Zagreb and Lika-Senj County. *Coll Antropol.* 2014 Jun;38(2):645-52.
248. .ESC/ESH 2018. Vodič za lečenje arterijske hipertenzije (*European Heart Journal* 2018-doi/10.1093/eurheartj/ehy339).
249. Kjeksus J, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with CHD: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 1994; 344: 1383-1389.

БИОГРАФИЈА

Горан Стојановић је рођен 20.02.1963 године у Влахову, Република Србија. Основну и средњу медицинску школу завршио је у Прокупљу. Вишу медицинску школу завршио је Београду. Дипломирао је на Дефектолошком факултету Универзитета у Београду, смер сурдоаудиологија 2001.године. Изједначавање стручног назива дипломирани дефектолог са академским називом мастер, другог степена студија завршио 2015.године. На фармацеутском факултету у Београду завршио специјалистичке академске студије 2016. године. 2019. године дипломирао на Факултету здравствених студија. Докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписао је школске 2009/10, изборно подручје Превентивна медицина.

Од 1985. до 2009. године радио је на Војномедицинској академији у Београду у Клиници за психијатрију, на месту главног техничара клинике, а уједно и референта за стручно методолошки рад, Одељења за здравствену негу, Сектора за лечење ВМА. Од 2009. године и даље ради у високој здравственој школи струковних студија у Београду, где је изабран у звање предавача за област медицина, ужа научна област здравствена нега. Од 2016. године биран за шефа студијског програма струковна медицинска сестра.

БИБЛИОГРАФИЈА

- Maricic M, **Stojanovic G**, Pazun V, Stepovic M, Djordjevic O, Zivanovic Macuzic I, Milicic V, Vucic V, Radevic S and Radovanovic S. **Relationship Between Socio-Demographic Characteristics, Reproductive Health Behaviors, and Health Literacy of Women in Serbia**. Front Public Health. 2021; <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.629051>
- **Stojanović G**, Đurić D, Jakovljević B, Turnić Nikolić T, Marković Denić Lj, Maričić M, Stojanović S and Milovanović O, **Potentially inappropriate medications prescribing among elderly patients with cardiovascular diseases**. Vonosanit Pregl. 2020; doi: 10.2298/VSP200623118S.
- Милошевић К, Димоски З, Миљановић Г, Стојановић Г, Терзић Марковић Д, Јовановић РВ. **Синдром изгарања код медицинских сестара и техничара запослених у психијатријским установама**. Сестринска визија. 2020;7(4):12-18.
- Jovanović VR, Karić J, Hinić D, **Stojanović G**, Džamonja-Ignjatović T, Mihajlović G. **Sindrom izgaranja defektologa zaposlenih u školama za decu sa smetnjama u razvoju**. Engrami. 2019; 41(2): 21-31. doi: 10.5937/engrami1902021J
- Јовановић РВ, Терзић Марковић Д, Димоски З, Миљановић Г, **Стојановић Г**. **Асертивна комуникација и фактори повезани са њом код студената Високе здравствене школе струковних студија**. Национални часопис Визија. 2019;5:4-10.
- J.Gacic, S.Jovic, V.Cvetkovic, N.Terzic, M.Terzic, D.Stojanovic, **G.Stojanovic: Gender differences in stress intensity and coping strategies among students - future emergency relief specialists**. Vojnosanit Pregl. 2019; doi.org/10.2298/VSP190705115G
- В Stanković, М Žujović, М Budimčić, **G Stojanović**, Ž Gajić, О Đurović, Ј Malić, М Kocić, М Jovanović, М Stanković.: **Iskustva u intraoperativnom spasavanju autologne krvi u pedijatriskoj kardiohirurgiji**. HMP NČ urgent medic HALO 194. 2017;23(1):8-17.
- В Stanković, **G Stojanović**, Milenko Budimčić, Dragana Odanović, Ž Gajić, О Đurović, Ј Malić, М Stanković, М Kocić, М Jovanović.: **Ishrana po krvnim grupama: evaluacije primene mikroskopije sa tamnim poljem ("dark-field" mikroskopija)**. HMP NČ urgent medic HALO 194. 2017;23(1):18-24.
- **G Stojanovic.**, М Vasiljevic Blagojevic., V Marinkovic., Z Bahtijari., В Stankovic., D Stojanovic.: **Analysis of knowledge and attitudes of the students at College of health and professional studies regarding the use of stimulative substances in sports**. Vojnosanit Pregl. 2017; doi: 10.2298/ VSP 170214078S.
- В. Stanković., М Budimčić., **G Stojanović.**, М Kocić., О Đurović., М Jovanović., V Ristić.: **Tissue adhesives, pre-paration and clinical applications**. NČ urgent medic HALO 194. 2016;22(3): 388-403.
- **Г. Стојановић.**, М.Ранковић Благојевић., Б. Станковић., Н.Терзић., Д. Терзић Марковић., Д. Стојановић.: (2017) **Test anxiety in pre-exam period and success of nursing students**. SJECR-d-16-00094.
- Кривокапић Ж., **Стојановић Г.**, Терзић Н., Јовчић Љ.,Миљановић Г.,Бојић Ј., Јанковић М. С.: **Quality of life in patients early after surgery**. Vojnosanit Pregl. 2016: <https://doi.org/10.2298/VSP160801353K>
- Б Станковић, **Г Стојановић.**: (2015) Analyses of the chemotherapy in massive syndromic transfusion. Медицински преглед, Нови Сад Chemotherapy analysis in massive transfusion syndrome. Med Pregl 2016; LXIX (1-2): 37-43.
- Б Станковић, А Лазаревић, Н Васиљевић, Д Кекуш, Ж Гајић, **Г Стојановић**, М Будимчић.: (2015) Преваленца вируса хепатитса Б (ХБВ), хепатитис Ц вируса (ХЦВ)

и вируса хумане имунодефицијенције (ХИВ) код трудница и код особа са ризичним понашањем. Свет рада, Београд

- Ранковић Васиљевић Р; Стојановић Б; Терзић Марковић Д; **Стојановић Г** (сарадник на уџбенику):. (2015) **Методика и организација здравствене неге**. Висока здравствена школа. pag.104-113(Ужице: Графос)
- Миљановић Г. Станић Г. Стојановић Г. **Терзић Н**, Јаношевић М. Drinking alcohol as harmful habits among young people, Сестринска реч ISSN 0354-8422, октобар 2015; 72: 12-16
- Станковић Б; Лазаревић А; Кекуш Д; Радојка Б; Будимчић М; **Стојановић Г**.. (2014) Значај вирусолошког тестирања на вирус хумане имуне дефиниције (ХИВ) код различитих категорија пацијената у анализи преваленце и предузимању превентивних мера. Свет рада, Београд 11(3): 409-424.
- Станковић Б; Лазаревић А; Кекуш Д; Радојка Б; Будимчић М; **Стојановић Г**; Ђуровић О.: (2014) Безбедан рад у лабораторијама установа трансфузиолошке службе. Свет рада, Београд вол. 11 број 1. стр.110-32.
- **Терзић Н**. Јаковљевић Б, Стојановић Г. Проблеми болесника са отосклерозом, Конгрес здравствених радника Србије прве категорије са међународним учешћем «Хармонија у различитости изабери и дођи» Зборник радова, Златибор 22.10.-26.10.2014. страна 102
- Miljanović G, Janošević M, Bošković S, Terzić N, Stojanović G, Jovanović V, Stanić G.: Zadovoljstvo učenika i studenata sestrinstva izborom profesije. Sestrinska reč Nov. 2014. broj (69/70):20-24.
- Станковић Б; Лазаревић А; Кекуш Д; Радојка Б; Будимчић М; **Стојановић Г**; Стојиљковић А.: (2013) Хепатитис Б вирус као фактор ризика који угрожава здравље различитих категорија пацијената. Свет рада, Београд вол. 10 број 5. стр.839-47.
- Станковић Б; Шурбатовић М; **Стојановић Г**; Михајливић М; Тамбур З; Кулишић З.: (2011) Treatment for production of interferon-alpha (ifn- α) and interferon-gamma (ifn- γ) from the same purified suspension of leukocytes. Scientific Research and Essays Vol. 6(7), pp. 1522-1529.

ПРИЛОЗИ

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Горан Стојаковић, изјављујем да докторска

дисертација под насловом:

Процена адекватности прописивања
Терапије код старих особа са кардиова-
скуларним болестима

која је одбрањена на _____

Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као
резултат *сопственог истраживачког рада*.

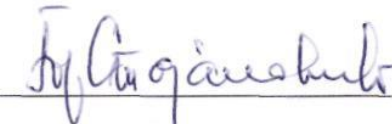
Овом Изјавом такође потврђујем:

да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,

да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити
другог права интелектуалне својине других лица,

да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у
чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну
одбрањеној докторској дисертацији.

у Крагујевцу, 17.05.2021 године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Горач Стојаковић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Процеса адекватности прописивања терапије код старих особа са кардиоваскуларним болестима

која је одбрањена на Медицинском факултету

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

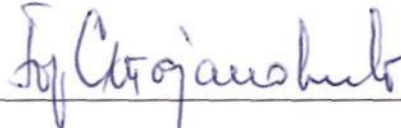
не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у Крагујевцу, 11.05.2021 године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

