

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALEKSANDRA JANŽEKOVIČ

**DIPLOMSKA NALOGA**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALEKSANDRA JANŽEKVIČ

**RAZISKAVA NEPRIMERNEGA PREDPISOVANJA ZDRAVIL OB  
SPREJEMU IN ODPUSTU PACIENTOV NA MEDICINSKO-  
GERIATRIČNI KLINIKI V FRANKFURTU NA PODLAGI MERIL  
PRISCUS 2010 IN BEERS 2012**

**RESEARCH OF INAPPROPRIATE PRESCRIBING AT ADMISSION  
AND DISCHARGE OF PATIENTS AT THE MEDICO-GERIATRIC  
CLINIC IN FRANKFURT BASED ON THE PRISCUS 2010 AND BEERS  
2012 CRITERIA**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2013

Diplomsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za socialno farmacijo, pod mentorstvom doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm., in na Kliniki univerze Johann Wolfgang Goethe v Frankfurtu na Majni pod somentorstvom dr. rer. nat. Nilsa Keinerja.

### **Zahvala**

*Za strokovno pomoč in nasvete se najlepše zahvaljujem mentorju doc. dr. Mitji Kosu, mag. farm. Posebna zahvala gre tudi somentorju dr. rer. nat. Nilsu Keinerju za prijazen sprejem, nasvete in pomoč pri nastajanju diplomske naloge.*

*Zahvaljujem se tudi vsem zaposlenim lekarne Klinike univerze Johann Wolfgang Goethe, še posebej dr. Rupertu Klopschu, ki mi je vedno velikodušno priskočil na pomoč.*

*Največja zahvala velja mojim staršem, ki sta mi finančno in moralno stala ob strani skozi vsa leta študija. Hvaležna sem jima za ves njun trud. Najlepša hvala sestri Sabini za nesebično pomoč in potrpežljivost v času študija. Velika zahvala gre tudi Sašu za neskončno razumevanje in spodbujanje, ko sem pisala diplomsko nalogo. Hvala vam, ker ste verjeli vame v vseh mojih vzponih in padcih ter mi pomagali.*

*Hvala tudi Katharini za moralno podporo pri nastajanju diplomske naloge in nepozabne trenutke v Frankfurtu.*

*Hvala Davidu za lektoriranje.*

### **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm., in somentorja dr. rer. nat. Nilsa Keinerja.

Ljubljana, maj 2013

Aleksandra Janžekovič

Predsednik diplomske komisije: izr. prof. dr. Darko Černe

Član diplomske komisije: doc. dr. Petra Kocbek

**VSEBINA**

VSEBINA.....	II
SEZNAM PREGLEDNIC.....	V
SEZNAM SLIK.....	VII
POVZETEK.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
SEZNAM OKRAJŠAV.....	XI
1 UVOD.....	1
1.1 Zdravila in starostniki.....	1
1.2 Neželeni učinki zdravil.....	1
1.3 Dejavniki, ki vplivajo na povečan pojav neželenih učinkov pri starostnikih.....	2
1.3.1 Napake pri predpisovanju zdravil.....	3
1.3.2 Fiziološke spremembe, ki vplivajo na farmakokinetiko.....	3
1.3.3 Fiziološke spremembe, ki vplivajo na farmakodinamiko.....	5
1.3.4 Multimorbidnost.....	7
1.3.5 Polifarmakoterapija.....	7
1.4 Merila za ugotavljanje neprimerne predpisovanja zdravil pri starostnikih.....	8
1.4.1 Implicitna merila.....	8
1.4.2 Eksplicitna merila.....	9
1.4.3 Merila neprimerne predpisovanja Priscus 2010.....	11
1.4.4 Merila neprimerne predpisovanja Beers 1991.....	16
1.4.5 Merila neprimerne predpisovanja Beers 1997.....	17
1.4.6 Merila neprimerne predpisovanja Beers 2003.....	19
1.4.7 Merila neprimerne predpisovanja Beers 2012.....	22
1.5 Izidi predpisovanja neprimernih zdravil pri starostnikih.....	27
2 NAMEN DELA.....	29
3 METODE.....	30
3.1 Medicinsko-geriatrična klinika v Frankfurtu na Majni.....	30
3.2 Bolniki.....	30
3.3 Merila neprimerne predpisovanja zdravil.....	30
3.4 Priprava obrazca za zbiranje podatkov.....	31

3.5	Zbiranje podatkov .....	31
3.6	Značilnosti vseh starostnikov, vključenih v raziskavo .....	31
3.7	Značilnosti starostnikov z vsaj eno predpisano neprimerno učinkovino .....	32
3.8	Starostniki glede na število prejetih neprimernih učinkovin .....	32
3.9	Povprečno število predpisanih učinkovin bolnikom in povprečna starost bolnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, glede na bolnike brez predpisanih neprimernih učinkovin .....	32
3.10	Število predpisov posamezne neprimerne učinkovine po merilih Priscus 2010 in Beers 2012 .....	33
3.11	Deleži starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike .....	33
4	REZULTATI .....	34
4.1	Značilnosti vseh starostnikov, vključenih v raziskavo .....	34
4.2	Značilnosti starostnikov z vsaj eno predpisano neprimerno učinkovino .....	35
4.3	Starostniki glede na število prejetih neprimernih učinkovin .....	37
4.4	Povprečno število predpisanih učinkovin bolnikom in povprečna starost bolnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, glede na bolnike brez predpisanih neprimernih učinkovin .....	38
4.5	Število predpisov posamezne neprimerne učinkovine po merilih Priscus 2010 in Beers 2012 .....	44
4.6	Deleži starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike .....	47
5	RAZPRAVA .....	50
5.1	Komentar rezultatov, pridobljenih z analizo neprimerne predpisovanja zdravil po merilih Priscus 2010 in Beers 2012 .....	50
5.2	Komentar predpisanih posameznih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010 in Beers 2012 glede na terapevtsko skupino .....	52
5.2.1	Anksiolitiki in hipnotiki .....	52
5.2.2	Antidepresivi .....	53
5.2.3	Antipsihotiki .....	54
5.2.4	Antihipertenzivi .....	55
5.2.5	Antiaritmiki .....	56

---

5.2.6	Analgetiki.....	57
5.2.7	Antitrombotiki .....	57
5.2.8	Antiholinergiki.....	57
5.2.9	Učinkovine za zdravljenje demence .....	58
5.2.10	Diuretiki .....	58
5.2.11	Estrogeni .....	58
5.2.12	Propulzivi.....	59
5.3	Komentar meril neprimerne predpisovanja učinkovin.....	59
6	SKLEP .....	61
7	LITERATURA .....	62
	PRILOGA.....	71
	Obrazec za zbiranje podatkov.....	71

**SEZNAM PREGLEDNIC**

<b>Preglednica 1:</b> Pregled objavljenih implicitnih meril. ....	9
<b>Preglednica 2:</b> Pregled objavljenih eksplicitnih meril. ....	10
<b>Preglednica 3:</b> Merila neprimerne predpisovanja Priscus 2010. ....	13
<b>Preglednica 4:</b> Povzetek raziskav, ki so jih opravili z merili Priscus 2010. ....	14
<b>Preglednica 5:</b> Merila neprimerne predpisovanja Beers 1991. ....	16
<b>Preglednica 6:</b> Merila neprimerne predpisovanja Beers 1997. ....	18
<b>Preglednica 7:</b> Merila neprimerne predpisovanja Beers 2003. ....	20
<b>Preglednica 8:</b> Povzetki raziskav, ki so jih opravili z merili Beers 2003. ....	21
<b>Preglednica 9:</b> Merila neprimerne predpisovanja Beers 2012. ....	23
<b>Preglednica 10:</b> Podatki o starosti bolnikov glede na spol.....	34
<b>Preglednica 11:</b> Podatki o predpisanih učinkovinah ob sprejemu na geriatrično kliniko, razdeljeni glede na spol. ....	35
<b>Preglednica 12:</b> Podatki o predpisanih učinkovinah ob odpustu z geriatrične klinike, razdeljeni glede na spol. ....	35
<b>Preglednica 13:</b> Število (delež) starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino po merilih Priscus 2010 (skupno in razdeljeno po spolu in starostni skupini). ....	37
<b>Preglednica 14:</b> Število (delež) starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino po merilih Beers 2012 (skupno in razdeljeno po spolu in starostni skupini). ....	37
<b>Preglednica 15:</b> Število starostnikov po številu prejetih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010 ob sprejemu na geriatrično kliniko. ....	38
<b>Preglednica 16:</b> Število starostnikov po številu prejetih neprimernih učinkovin po merilih Beers 2012 ob sprejemu na geriatrično kliniko. ....	38
<b>Preglednica 17:</b> Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin po merilih Priscus 2010 ob sprejemu na geriatrično kliniko. ....	39
<b>Preglednica 18:</b> Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin po merilih Priscus 2010 ob odpustu z geriatrične klinike.....	39
<b>Preglednica 19:</b> Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin po merilih Beers 2012 ob sprejemu na geriatrično kliniko. ....	40
<b>Preglednica 20:</b> Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin po merilih Beers 2012 ob odpustu z geriatrične klinike.....	40

<b>Preglednica 21:</b> Povprečna starost bolnikov s in brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010 ob sprejemu na geriatrično kliniko (skupno in razdeljeno po spolu). .....	42
<b>Preglednica 22:</b> Povprečna starost bolnikov s in brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010 ob odpustu z geriatrične klinike (skupno in razdeljeno po spolu).42	42
<b>Preglednica 23:</b> Povprečna starost bolnikov s in brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Beers 2012 ob sprejemu na geriatrično kliniko (skupno in razdeljeno po spolu). .....	43
<b>Preglednica 24:</b> Povprečna starost bolnikov s in brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Beers 2012 ob odpustu z geriatrične klinike (skupno in razdeljeno po spolu). .	43
<b>Preglednica 25:</b> Število predpisov posamezne neprimerne učinkovine po merilih Priscus 2010. ....	45
<b>Preglednica 26:</b> Število predpisov posamezne neprimerne učinkovine po merilih Beers 2012. ....	46
<b>Preglednica 27:</b> Delež starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike po merilih Priscus 2010 (ob sprejemu na geriatrično kliniko)....	47
<b>Preglednica 28:</b> Delež starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike po merilih Priscus 2010 (ob odpustu z geriatrične klinike). .....	48
<b>Preglednica 29:</b> Delež starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike po merilih Beers 2012 (ob sprejemu na geriatrično kliniko). .....	48
<b>Preglednica 30:</b> Delež starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike po merilih Beers 2012 (ob odpustu z geriatrične klinike). .....	49



**SEZNAM SLIK**

<b>Slika 1:</b> Prikaz bolnikov po starostnih skupinah, razdeljenih glede na spol. ....	34
<b>Slika 2:</b> Delež starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino po merilih Priscus 2010 in Beers 2012, glede na vse starostnike. ....	36
<b>Slika 3:</b> Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin med starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, in starostniki brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010. ....	40
<b>Slika 4:</b> Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin med starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, in starostniki brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Beers 2012. ....	41
<b>Slika 5:</b> Primerjava povprečne starosti med starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, in starostniki brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010. ....	43
<b>Slika 6:</b> Primerjava povprečne starosti med starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, in starostniki brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Beers 2012. ....	44

## **POVZETEK**

Pri geriatričnih bolnikih sta multimorbidnost in polifarmakoterapija zelo razširjeni, zaradi česar so podvrženi povečanemu tveganju za pojav neželenih učinkov zdravil. Uporaba neprimernih zdravil pri teh bolnikih lahko tveganje za pojav neželenih učinkov še dodatno poveča. Cilj raziskave je bil ugotoviti razširjenost in lastnosti neprimerne predpisovanja zdravil pri geriatričnih bolnikih ob sprejemu in odpustu na Medicinsko-geriatrični kliniki v Frankfurtu na Majni. Za analizo razširjenosti neprimerne predpisovanja smo izbrali merila Priscus 2010 in merila Beers 2012.

Podatke za raziskavo smo pridobili iz odpustne dokumentacije, ki je bila zbrana v arhivu bolnikov. Pregledali smo terapijo le tistih bolnikov, ki so bili z druge bolnišnice premeščeni na geriatrično kliniko z namenom nadaljnje mobilizacije in okrevanja. Pri ugotavljanju razširjenosti neprimerne predpisovanja smo uporabili le tisti del meril Beers 2012, ki vsebuje učinkovine, neodvisne od spremljajočih bolezni. 145 v raziskavo vključenih bolnikov starih nad 65 let je ob sprejemu na geriatrično kliniko prejelo v povprečju 9,70 učinkovin, ob odpustu pa 8,68 učinkovin. Po merilih Priscus 2010 je ob sprejemu na geriatrično kliniko 17,24 % starostnikov prejelo vsaj eno neprimerno učinkovino, ob odpustu pa 9,66 %. Po merilih Beers 2012 je 40,00 % starostnikov prejelo vsaj eno neprimerno učinkovino ob sprejemu na geriatrično kliniko in 21,38 % ob odpustu. Ugotovili smo, da so starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, bodisi po merilih Priscus 2010 bodisi po merilih Beers 2012, tako ob sprejemu kot ob odpustu z geriatrične klinike dobili predpisano statistično značilno več učinkovin kot starostniki, ki niso prejeli nobene neprimerne učinkovine.

Po merilih Priscus 2010 sta bila najpogosteje predpisana amitriptilin in klopazin ob sprejemu ter zolpidem ob odpustu. Po merilih Beers 2012 je bil ob sprejemu najpogosteje predpisan ibuprofen, ob odpustu pa spironolakton. Nadalje smo ugotovili, da sta po merilih Priscus 2010 dva bolnika prejela sočasno dve neprimerni učinkovini. Po merilih Beers 2012 je dve neprimerni učinkovini sočasno prejelo deset starostnikov, trije starostniki pa so sočasno prejeli kar tri neprimerne učinkovine.

Pomembno je poudariti, da merila neprimerne predpisovanja niso mišljena kot zapoved, temveč kot pomoč zdravnikom in farmacevtom pri izbiri ustrezne terapije.

**ABSTRACT**

Multimorbidity and polypharmacy are very common in geriatric patients, hence why they are subject to greater risks for adverse reactions of medications. The use of inappropriate medication with those patients can additionally increase the risk for adverse reactions. The purpose of the research was to establish the extent and characteristics of inappropriate prescriptions of medication for geriatric patients at the medico-geriatric clinic in Frankfurt on the Main at both the point of admission and discharge of patients. For the analysis of the prevalence of inappropriate prescriptions we chose the 2010 Priscus criteria and 2012 Beers criteria.

The research data was obtained from admission letters, which were collected from the patients archive. Only therapies of patients, who were transferred from another hospital to the geriatric clinic for further mobilisation and recovery, were examined. While establishing the prevalence of inappropriate prescriptions we only used the part of the 2012 Beers criteria which includes substances, independent of the concomitant illnesses. 145 of the over 65 years old patients, included in the research, received at the admission into the geriatric clinic 9.70 medications, while at discharge they received 8.68 medications. According to the 2010 Priscus criteria 17.24 % of the elderly received at least one inappropriate substance at the admission into the geriatric clinic and 9.66 % at discharge. According to the 2012 Beers criteria 40.00 % of the elderly received at least one inappropriate substance at the admission into the geriatric clinic and 21.38 % at discharge.

We discovered that the elderly, who received at least one inappropriate substance according to 2010 Priscus or 2012 Beers criteria, both at admission and discharge from the geriatric clinic, were prescribed statistically significantly more medications in comparison with elderly, who did not received any inappropriate substance.

According to 2010 Priscus criteria amitriptyline and clozapine were the most often prescribed medications at admission while zolpidem was most often prescribed at discharge. According to the 2012 Beers criteria ibuprofen was most often prescribed at admission and spironolactone at discharge. Further we discovered that according to the 2010 Priscus criteria two patients were receiving two inappropriate substances simultaneously. According to the 2012 Beers criteria ten elderly were receiving two inappropriate substances simultaneously, while three elderly patients were receiving even three inappropriate substances simultaneously.

It is important to point out that the criteria of inappropriate prescription are not meant to be commands, but assistance for physicians and pharmacists in selecting the appropriate therapy.

## **SEZNAM OKRAJŠAV**

GIT – gastrointestinalni trakt

ACE inhibitorji – zaviralci angiotenzinske konvertaze

Vd – volumen porazdelitve

CŽS – centralni živčni sistem

TCA – triciklični antidepresivi

SSRI – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina

NSAID – nesteroidna protivnetna zdravila

MAI – indeks ustreznosti predpisovanja zdravil (angl. Medication Appropriateness Index)

AOK – splošna obvezna bolniška blagajna (nem. Allgemeine Ortskrankenkasse)

SPSS – statistični programski paket (angl. Statistical package for the social sciences)

SD – standardna deviacija

p – p-vrednost = najmanjša verjetnost, pri kateri je mogoče zavreči ničelno hipotezo pri obravnavanih vzorčnih podatkih

t – t-statistika = testna statistika preizkusa domneve o razliki povprečij

d.f. – stopinje prostosti (angl. degrees of freedom)

N – število bolnikov

EKG – elektrokardiogram

# 1 UVOD

## 1.1 Zdravila in starostniki

Staranje je naraven proces, ki nosi s seboj veliko kroničnih bolezni in s tem povečano potrebo po zdravstvenih storitvah in zdravljenju z zdravili. Slednje v starosti prispeva k boljšemu zdravstvenemu stanju, k izboljšanju kakovosti življenja in podaljševanju življenja. Vendar pa zdravljenje z zdravili ne prinaša le koristi, temveč tudi tveganja.

Ljudje stari 65 let in več so leta 2010 v Sloveniji predstavljali kar 16,5 % celotne populacije. Delež starostnikov narašča in po izračunih statističnega urada Republike Slovenije se bo delež starejših ljudi do leta 2060 povečal za več kot 16,0 % (na 33,4 %). Delež najmanj 80 let starih ljudi pa bi se naj do leta 2060 povečal s 3,5 % na 14,1 % (1). Po podatkih ministrstva za zdravje v Sloveniji okoli 24.000 prebivalcev, ki so starejši od 65 let, prejema deset ali več različnih terapevtskih skupin zdravil (2). Veliko število predpisanih zdravil in uporaba zdravil za samozdravljenje poveča tveganje za medsebojno delovanje zdravil, za nastanek neželenih učinkov zdravil, sprejem v bolnišnico in povečano smrtnost (3).

## 1.2 Neželeni učinki zdravil

Vsako zdravilo ima poleg svojega koristnega, pričakovanega in želenega učinka tudi neželene učinke. Po Zakonu o zdravilih Republike Slovenije je neželeni učinek zdravila škodljiva in nenamerna reakcija, do katere lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije.

Z zdravili povezane težave so pogoste, povezane z visokimi stroški in večinoma preprečljive pri starostnikih ter vodijo v slab izid zdravljenja (4). Avstralska raziskava je pokazala, da je 30,4 % bolnišničnih sprejemov posledica neželenih učinkov zdravil. Kar 53,4 % sprejemov zaradi neželenih učinkov bi lahko preprečili (5). Ameriški raziskavi, ki sta raziskovali pojavnost neželenih učinkov pri starostnikih z ambulantno in dolgotrajno oskrbo, sta ugotovili, da bi 27,6 % neželenih učinkov pri starostnikih v primarnem

zdravstvenem varstvu in 42,0 % neželenih učinkov pri starostnikih z dolgotrajno oskrbo lahko preprečili (6, 7).

Raziskava na Norveškem, ki je raziskovala z zdravili povzročene neželene učinke s smrtnim izidom, je pokazala, da je pri 0,95 % bolnikih internističnega oddelka smrt nastopila zaradi neželenih učinkov zdravil. Nadalje je raziskava pokazala, da bi 49,6 % smrtnih primerov zaradi neželenih učinkov zdravil lahko preprečili, saj so bili posledica napačne indikacije, odmerjanja ali aplikacije zdravil (8).

Izraelski znanstveniki trdijo, da je povsem mogoče število predpisanih zdravil pri starostnikih zmanjšati tudi za 50 %, ne da bi ogrozili oskrbo teh bolnikov. V raziskavi je sodelovalo 70 doma živečih starostnikov, starih v povprečju 82,8 let. Na začetku raziskave so starostniki jemali v povprečju 7,7 različnih zdravil dnevno. 61 % bolnikov je imelo tri ali več, 26 % pa 5 ali več diagnoz. Pri 6 bolnikih ni bilo treba spreminjati terapije, indikacija 311 zdravil pri 64 bolnikih pa je bila vprašljiva. Po posvetovanju z bolniki, njihovimi sorodniki in zdravniki je bilo 256 (47 %) zdravil ukinjenih, kar je v povprečju 4,2 zdravil na bolnika. Sledil je 19-mesečni opazovalni čas. V 2 % primerov je bilo treba zaradi simptomov opuščenega zdravila predpisati nazaj. Poleg teh 2 % je bila v 10 primerih potrebna hospitalizacija, pri čemer je bila ena hospitalizacija posledica ukinitve peroralnega antikoagulant, pri ostalih hospitalizacijah pa niso ugotovili povezanosti z ukinitvijo zdravil. Kar 88 % v raziskavi sodelujočih bolnikov se je počutilo bolje in pri nekaterih so opazili drastično izboljšanje kognitivnih funkcij (9).

### ***1.3 Dejavniki, ki vplivajo na povečan pojav neželenih učinkov pri starostnikih***

Povečan pojav neželenih učinkov pri starejših je posledica:

- napak pri predpisovanju zdravil,
- fizioloških sprememb, ki vplivajo na farmakokinetiko,
- fizioloških sprememb, ki vplivajo na farmakodinamiko,
- multimorbidnosti,
- polifarmakoterapije.

### **1.3.1 Napake pri predpisovanju zdravil**

Najpogostejši neželeni učinki so posledica napak pri predpisovanju zdravil (10). Že omenjena raziskava, ki je bila narejena na internističnem oddelku na Norveškem, je ugotovila, da bi lahko 49,6 % smrtnih izidov zaradi neželenih učinkov zdravil preprečili, saj so bili posledica napak pri predpisovanju zdravil. V 56 od 66 primerov je smrt nastopila zaradi predoziranja zdravila (8). Prav tako omenjeni ameriški raziskavi sta pokazali, da so bile napake pri predpisovanju zdravil zelo pogost vzrok za neželene učinke, ki so se pojavili pri starostnikih. Pri starejših ljudeh v ambulantni oskrbi je bilo 58,4 % neželenih učinkov posledica napak pri predpisovanju zdravil, pri starostnikih v dolgotrajni oskrbi pa kar 59,0 % (6, 7).

Napake pri zdravljenju z zdravili lahko razdelimo v pet razredov (11):

1. Napake, ki se pojavijo pri predpisovanju zdravil, do katerih lahko pride v procesu izbora in predpisovanja zdravil ter spremljanja terapije (angl. ordering errors),
2. napake, ki se pojavijo pri prepisovanju oziroma tolmačenju zdravil, ki jih je predpisal zdravnik (angl. transcribing stage),
3. napake, ki se pojavijo pri izdajanju in razdeljevanju zdravil (angl. dispensing errors),
4. napake, ki se pojavijo pri aplikaciji/jemanju zdravila in jih lahko naredijo medicinske sestre ali zdravniki v bolnišnici ali bolniki v ambulantni oskrbi (angl. administration errors),
5. napake, ki se pojavijo med različnimi ravnmi zdravstvene oskrbe, npr. med bolnišnično in ambulantno oskrbo (angl. "across settings" errors).

Najpogosteje pride do napak v 1. fazi predpisovanja zdravil, in sicer kar 56 %, ter v fazi aplikacije zdravil, in sicer 34 %. Napake, ki se pojavijo pri prepisovanju in napake, ki se pojavijo pri razdeljevanju zdravil, so manj pogoste (12).

### **1.3.2 Fiziološke spremembe, ki vplivajo na farmakokinetiko**

Staranje povzroča številne spremembe, ki pomembno vplivajo na zdravljenje z zdravili in povečujejo tveganje za nastanek neželenih učinkov. Za dosego varnega,



kakovostnega in učinkovitega zdravljenja je potrebno zdravljenje prilagoditi nastalim spremembam telesa.

Fiziološke spremembe in bolezni, ki so povezane s staranjem organizma, vplivajo na farmakokinetiko zdravil pri starejših ljudeh (13). Farmakokinetika je definirana kot delovanje telesa na zdravilo (14). Osnovna farmakokinetska dogajanja so opisana spodaj.

### Absorpcija

Spremembe gastrointestinalnega trakta (GIT) pri starostnikih običajno nimajo značilnega vpliva na absorpcijo peroralno zaužitih zdravilnih učinkovin (15). Kljub temu obstajajo raziskave, kjer so ugotovili, da je absorpcija vitamina B12, železa in kalcija, ki poteka z aktivnim transportom, zmanjšana. Na drugi strani pa je absorpcija levodope povečana. Verjetno zaradi padca dopadekarboksilaze v črevesni sluznici (16).

### Metabolizem

S staranjem se velikost jeter zmanjša za 25 do 35 %. Prav tako se zmanjša pretok krvi skozi jetra za približno 40 %. Zmanjšani so tudi pretok žolča, sinteza proteinov, glukoze in lipidov (17). Posledica tega je zmanjšan metabolizem prvega prehoda (angl. first-pass), zato imajo zdravilne učinkovine, ki so podvržene obsežnemu predsistemskemu metabolizmu (propranolol, labetalol), povečano biološko uporabnost. Številni zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorji), kot sta enalapril in perindopril, so predzdravila, ki se morajo v jetrih najprej aktivirati. S starostjo je zato lahko njihova aktivacija v jetrih upočasnjena ali zmanjšana (16). Posledica oslabiljenega metabolizma I. faze sta lahko tudi zmanjšana hidroksilacija in demetilacija učinkovin, kot v primeru diazepama in klordiazepoksida, kar lahko vodi v daljšo razpolovno dobo, podaljšano delovanje in kopičenje učinkovin v telesu (18). Medtem pa se metabolizem II. faze običajno s starostjo ne spremeni, aktivnost glutation transferaze in UDP-glukuronil-transferaze ostane nespremenjena (17).

## Porazdelitev

Celotna količina vode v telesu, mišična masa in količina telesnega maščevja pomembno vplivajo na porazdelitev učinkovin v telesu. S staranjem poraste telesna maščoba pri moških z 18 na 36 %, pri ženskah pa z 33 na 45 %. Vsebnost vode se zmanjša za 10-15 % (17). Posledica tega je zmanjšan volumen porazdelitve (Vd) polarnih učinkovin (gentamicin, digoksin, etanol, teofilin, cimetidin), zaradi česar se povečajo plazemske koncentracije učinkovin. Za prilagoditev tem spremembam je treba odmerke vodotopnih učinkovin zmanjšati. Pri lipofilnih učinkovinah (diazepam, tiopenton, lignokain, klormetiazol) se Vd poveča, kar ima za posledico podaljšan razpolovni čas pri starejših ljudeh (16). Zmanjšana koncentracija plazemskega albumina v starosti ima za posledico večjo koncentracijo učinkovine v plazmi in s tem večjo verjetnost za neželene učinke učinkovine. Zmanjšana prekrvavitev možganov vodi v zmanjšano razpoložljivost učinkovine, da bi prišla do mesta delovanja v možganih (18).

## Izločanje

Po 40. letu starosti prihaja do progresivne glomeruloskleroze, kar vodi do zmanjšanja števila funkcionalnih glomerulov. Ledvični krvni pretok se zmanjša letno za 1 %. Med 20. in 90. letom starosti se glomerulna filtracija zmanjša za 25 do 50 %. Proporcionalno z upadom funkcionalnih glomerulov upade tudi tubulna sekrecija. Zaradi teh sprememb lahko pričakujemo, da se učinkovinom, ki se izločajo pretežno skozi ledvice, zmanjša celokupni očistek, povečajo pa se njihove serumske koncentracije (17). Tako zmanjšano izločanje učinkovine skozi ledvice je povezano z možnimi toksičnimi učinki zdravila. Učinkovine z ozkim terapevtskim oknom (aminoglikozidni antibiotiki, digoksin, litij), lahko povzročijo resne neželene učinke, če se kopičijo v organizmu (16).

### **1.3.3 Fiziološke spremembe, ki vplivajo na farmakodinamiko**

Farmakološki učinek zdravila je, poleg koncentracije na mestu delovanja, odvisen tudi od števila receptorjev v tarčnem organu, sposobnosti celic, da se odzovejo na aktivacijo receptorja (prevajanje signala) in homeostatskih mehanizmov, ki preko

povratnih zank ohranjajo stanje v ravnotežju. S starostjo povezane spremembe v farmakodinamiki lahko nastanejo na nivoju receptorja, prevajanja signala ali homeostatskih mehanizmov (17).

Največ pozornosti zaradi spremenjene farmakodinamike so pri starejših namenili centralnemu živčnemu sistemu (CŽS) in kardiovaskularnemu sistemu. CŽS je izjemno občutljiva biološka tarča pri starejših. Med 20. in 80. letom starosti se teža možganov zmanjša za 20 %, prav tako se zmanjša število nevronov v različnih predelih možganov. S starostjo se volumen sive možganovine zmanjšuje kontinuirano, medtem ko bela možganovina ostane nespremenjena. Značilno je tudi zmanjšanje števila sinaps (17).

Za dopaminergični sistem je pri starostnikih značilno zmanjšanje koncentracije dopamina, kar vodi v povečano dovzetnost za pojav ekstrapiramidalnih simptomov pri uporabi nevroleptikov in metoklopramida. Pri starostnikih z dolgotrajno terapijo antipsihotikov so opazili povečano pogostost tardivne diskinezije, akatizije in Parkinsonovega sindroma (17). Novejši antipsihotiki so podobno učinkoviti kot starejši, vendar z manj intenzivnimi motoričnimi motnjami in so zato zdravila izbora pri starostnikih (19).

S starostjo povezane spremembe v gabanergičnem sistemu se ne kažejo le v številu receptorjev, temveč tudi v sestavi podenot. Te spremembe bi naj bile odgovorne za povečano občutljivost starostnikov na benzodiazepine, na primer midazolama. Poleg sedacije bi naj bili povečani še zmedenost, ataksija in psihomotorna oslabitev ter motnja kratkoročnega spomina in kognitivnih funkcij. Veliko starostnikov je zasvojenih z benzodiazepini, pri nenadni odtegnitvi pa lahko pride do odtegnitvenega sindroma, ki se kaže v obliki tremorja, nespečnosti in agitacije. V primeru, da se zdravljenju s temi zdravili ne da izogniti, imajo prednost kratko delujoči benzodiazepini, kot sta triazolam in oksazepam (17). Dolgotrajno predpisovanje benzodiazepinov starostnikom je eden izmed glavnih vzrokov za pogoste padce in zlome pri tej populaciji bolnikov (20).

Za holinerični sistem je pri starostnikih značilno zmanjšanje vsebnosti nevronov in receptorjev, ki naj bi sodelovali pri kognitivnih funkcijah. Zmanjša se tudi koncentracija acetilholina, zaradi česar so starostniki bolj občutljivi na antiholinerični učinek nevroleptikov in tricikličnih antidepresivov (TCA). Ker selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) nimajo značilnega antiholineričnega učinka, bi moralo biti zdravilo izbora za zdravljenje depresij pri starostnikih (17). Staranje lahko povzroči spremembe v kardiovaskularnem sistemu, ki vključujejo zmanjšano elastičnost in

komplianco aorte ter velikih arterij. To ima za posledico zmanjšano intrinzično frekvenco srca in zmanjšano prevodnost atrioventrikularnega vozla (16). S staranjem se zmanjša število receptorjev  $\beta$ -adrenergičnega sistema, oslabijo pa tudi mehanizmi, ki so odgovorni za nastajanje in prevajanje signala. Posledično se lahko spremeni delovanje tako adrenergičnih agonistov kot tudi antagonistov. V nasprotju z  $\beta$ -adrenergičnim sistemom pa pri starostnikih ni sprememb v odzivnosti  $\alpha$ -adrenergičnega sistema (20).

V raziskavi bronhodilatatornega delovanja albuterola so ugotovili, da je učinek pri starostnikih zmanjšan in zakasnel v primerjavi z mlajšimi odraslimi ljudmi. Na bronhodilatatorno delovanje albuterola in metaproterenola v raziskavi metaholinsko inducirane bronhokonstrikcije starost ni imela vpliva (20).

Starostniki so bolj občutljivi na antikoagulativno delovanje kumarinov v primerjavi z mlajšimi posamezniki, zaradi česar je nevarnost za krvavitve pri njih večja. Zmanjšana glukozna toleranca v starosti je posledica zmanjšane izločanja inzulina. Zato je starost dejavnik tveganja za razvoj hipoglikemije pri terapiji z derivati sulfoniluree. Pogostost neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) na GIT in ledvice s starostjo narašča. Krvavitve se pojavijo pri 3-4 % starostnikov, ki se zdravijo z NSAID, medtem ko se le-te pojavijo le pri 1 % mlajše odrasle populacije (17).

#### **1.3.4 Multimorbidnost**

Multimorbidnost pomeni sočasno prisotnost dveh ali več kroničnih bolezni pri eni osebi (21). Pogosteje se pojavlja pri starejših ljudeh. Ker delež starostnikov narašča, narašča s tem tudi število multimorbidnih bolnikov. Multimorbidnost ima posledice tako za bolnika samega kot za njegove svojce in celotno družbo. Povezana je s slabšo kakovostjo življenja, izgubo neodvisnosti kot tudi s psihičnimi in fizičnimi težavami. Multimorbidni bolniki se pogosteje zdravijo v bolnišnicah, kar poveča stroške zdravljenja (22).

#### **1.3.5 Polifarmakoterapija**

Splošne definicije, kaj je polifarmakoterapija, še ni. V literaturi je objavljenih več definicij (23). Večinoma je definirana kot sočasno jemanje več kot 5 zdravil hkrati (24). Hkratno jemanje zdravil je upravičeno samo pri bolnikih z več boleznimi. Zato so nekateri

na novo definirali pojem polifarmakoterapija, in sicer kot uporabo več zdravil, kot je glede na klinično sliko potrebno (25). Polifarmakoterapija je povezana s povečanjem številnih neželenih izidov in sicer interakcijami med zdravili, neželenimi učinki zdravil, padci, hospitalizacijami, dolžino bivanja v bolnišnici in umrljivostjo (26).

#### **1.4 Merila za ugotavljanje neprimernega predpisovanja zdravil pri starostnikih**

Nekatera zdravila so zaradi neprimernega profila koristi in tveganja potencialno neprimerna za uporabo pri starostnikih, saj tveganje za pojav neželenih učinkov prevlada nad klinično koristjo zdravila (3). Potencialno neprimerna zdravila so definirana kot zdravila, pri katerih je tveganje za pojav neželenih učinkov večji od koristnih učinkov zdravila, zlasti če obstajajo varnejše in bolj učinkovite alternative (27).

Ker neprimerno predpisovanje in uporaba zdravil pri starostnikih postajata vse večji javnozdravstveni problem, so številni avtorji razvili merila za identifikacijo potencialno neprimernega predpisovanja pri starostnikih. Ta merila temeljijo na kliničnih mnenjih (implicitna merila) ali na vnaprej določenih standardih (eksplicitna merila) (28, 29).

V nadaljevanju diplomske naloge bomo praviloma uporabljali skrajšana izraza neprimerno predpisovanje in neprimerna zdravila oz. učinkovine, brez "potencialno".

##### **1.4.1 Implicitna merila**

Implicitna merila (Preglednica 1) so specifična za vsakega posameznika. Za vrednotenje ustreznosti predpisovanja uporabljajo zdravniki individualne klinične informacije bolnika in že obstoječe dokaze o koristih in tveganju zdravljenja z zdravili. Osredotočajo se predvsem na dane okoliščine zdravljenja. Implicitna merila so validirana na ljudeh (28, 29). Najbolj znana implicitna merila so leta 1992 objavljeni Indeks ustreznosti predpisovanja zdravil (ang. Medication Appropriateness Index – MAI), ki s pomočjo 10 vprašanj za vsako predpisano zdravilo, med drugim glede indikacije, odmerjanja, interakcij in podvajanja, ocenjuje kakovost predpisovanja zdravil (30). Pomanjkljivost implicitnih meril je, da so odvisna od znanja in izkušenj uporabnika. Tako lahko vsak zdravnik ustreznost predpisovanja oceni drugače ter zmanjša zanesljivost in praktično uporabo implicitnih meril. Poleg tega zahteva uporaba teh meril individualiziran

pristop, zaradi česar so zamudna in povezana z visokimi stroški. Iz teh razlogov se implicitna merila manj priljubljena (28, 29).

**Preglednica 1:** Pregled objavljenih implicitnih meril.

Država	Leto	Publikacija	Avtor	Naslov
ZDA (30)	1992	J Clin Epidemiol.	Hanlon JT.	A method for assessing drug therapy appropriateness
ZDA (31)	1993	J Pharm Technol.	Lipton HL.	Assessing the appropriateness of physician prescribing for geriatric outpatients. Development and testing of an instrument
ZDA (32)	1999	Consult Pharm.	Jeffery S.	Effect of an interdisciplinary team on suboptimal prescribing in a long-term care facility

#### 1.4.2 EksPLICITNA MERILA

EksPLICITNA merila (Preglednica 2) pogosto temeljijo na pregledu objavljene literature ali na priporočilih strokovnjakov in so velikokrat rezultat formaliziranega postopka doseganja soglasja t.i. Delfske tehnike. Osredotočajo se na koristi in tveganja jemanja zdravila, ne pa na okoliščine zdravljenja (28, 29). Uporaba teh meril ne zahteva nobene samostojne ocene, je preprosta in neodvisna od znanja in izkušenj uporabnika. So visoko zanesljiva in ponovljiva ter se lahko uporabljajo na velikem vzorcu ljudi. K priljubljenosti teh meril je prispevalo dejstvo, da se lahko utemeljeno uporabljajo za oceno različnih vrst podatkov, tudi administrativnih. EksPLICITNA merila poimenujejo konkretne učinkovine, ki jih je treba obravnavati kot potencialno neprimerne. Poleg tega vedno navajajo tudi priporočila za zmanjševanje neprimerne predpisovanja, in sicer z izogibanjem ali zgolj z omejeno uporabo učinkovin, ki so na seznamih. Glavna pomanjkljivost eksPLICITNIH meril je, da njihova učinkovitost na zmanjšanje neprimerne predpisovanja doslej še ni bila dokazana. Poleg tega ne upoštevajo strokovno utemeljenih izjem. Tudi uporaba učinkovin, ki jih merila navajajo kot alternative, je lahko v dani okoliščini zdravljenja prav tako neprimerna oziroma vprašljiva, česar pa s temi merili ne moremo oceniti. Navsezadnje ostanejo individualni dejavniki vsakega posameznega bolnika neupoštevani.

**Preglednica 2:** Pregled objavljenih eksplicitnih meril.

Država	Leto	Publikacija	Avtor	Naslov
ZDA (4)	2012	J Am Geriatr Soc.	American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel	American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults
Avstrija (33)	2011	Wien Klin Wochenschr.	Mann E.	Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list
Nemčija (34)	2010	Dtsch Arztebl Int.	Holt S.	Potentially inappropriate medication in the elderly - PRISCUS list
Italija (35)	2010	J Clin Pharm Ther.	Maio V.	Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study
Japonska (36)	2010	Am J Geriatr Pharmacother.	Akazawa M.	Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients
Norveška (37)	2009	Scand J Prim Health Care.	Rognstad S.	The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study
Tajska (38)	2008	Arch Gerontol Geriatr.	Winit-Watjana W.	Criteria for high-risk medication use in Thai older patients
Irska (39)	2008	Int J Clin Pharmacol Ther.	Gallagher P.	STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation
Francija (40)	2007	Eur J Clin Pharmacol.	Laroche ML.	Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list
Kanada (41)	2004	BMC Geriatr.	Rancourt C.	Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care
ZDA (42)	2003	Arch Intern Med.	Fick DM.	Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts
ZDA (43)	2001	JAMA	Zhan C.	Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996. Medical Expenditure Panel Survey
Kanada (44)	2000	Can J Clin Pharmacol.	Naugler CT.	Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool
ZDA (45)	1997	Arch Intern Med.	Beers MH.	Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update
Kanada (46)	1997	CMAJ	McLeod PJ.	Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel
Švica (47)	1994	Arch Intern Med.	Stuck AE.	Inappropriate medication use in community-residing older persons

ZDA (48)	1991	Arch Intern Med.	Beers MH.	Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing homes
-------------	------	------------------	-----------	---

Najstarejša in najbolj poznana eksplicitna merila neprimernega predpisovanja, ki navajajo seznam potencialno neprimernih učinkovin, so ameriška merila neprimernega predpisovanja Beers, katerih avtor je gerontolog Mark Beers in so bila prvič objavljena leta 1991 (48). Na osnovi meril neprimernega predpisovanja Beers in njihovih posodobitev je nastala večina pozneje razvitih eksplicitnih meril, kar pa lahko predstavlja omejitev. Manjkajo namreč novosti; tako razvojni proces kot tudi strukturna vsebina teh meril je zelo podobna merilom neprimernega predpisovanja Beers, četudi je izbor učinkovin spremenjen glede na državo, v kateri so bila merila razvita (28). Eksplicitna merila za identifikacijo neprimernega predpisovanja zdravil so mišljena kot pomoč in podpora zdravnikom in farmacevtom in ne kot zapoved. Poleg tega ne nadomeščajo zdravnikove skrbne klinične obravnave vsakega posameznega bolnika. Merila naj bi predvsem usmerila pozornost na težave, do katerih lahko pride pri zdravljenju starejših ljudi (34).

V nadaljevanju diplomske naloge bomo praviloma uporabljali skrajšano poimenovanje meril, v katerem bomo "neprimernega predpisovanja" izpustili. Podrobneje bomo predstavili le merila Priscus 2010 in merila Beers (1991, 1997, 2003 in 2012), saj smo jih uporabili za analizo neprimernega predpisovanja zdravil v naši raziskavi. V primeru meril Beers smo za analizo izbrali najnovejša posodobljena merila Beers iz leta 2012.

### **1.4.3 Merila neprimernega predpisovanja Priscus 2010**

Mednarodna merila neprimernega predpisovanja zdravil so zaradi razlik v razpoložljivosti zdravil in praksi predpisovanja ter različnih smernic zdravljenja le omejeno prenosljiva na nemško okolje (34). Iz teh razlogov je leta 2010 farmakologinja Petra Thürmann s sodelavci izdala prva merila neprimernega predpisovanja zdravil, ki so prilagojena nemškemu prostoru zdravil. Ime so merila dobila po nemškem projektu Priscus (latinsko: »star«).

27 strokovnjakov različnih smeri, pod vodstvom farmakologinje Petre Thürmann, se je priprave meril Priscus 2010 lotilo sistematično po stopnjah. V prvem koraku so



strokovnjaki kvalitativno pregledali izbrana mednarodna merila neprimerne predpisovanja (merila Beers 1997, merila Beers 2003, merila McLeod 1997, merila Laroche 2007) in preverili njihov prenos na nemški trg zdravil. Sledil je pregled literature o že znanih starostno specifičnih priporočilih zdravljenja in z zdravili povezanih težavah za pogosto uporabljena zdravila v starosti. Predvsem so jih zanimali dokazi o povečanem tveganju za neželene učinke zdravil in interakcijah pri uporabi določenih zdravil pri starostnikih starih 65 let in več. Iz podatkov, pridobljenih v prvih dveh korakih, so strokovnjaki oblikovali prehodna merila, ki so vsebovala 131 učinkovin iz 24 terapevtskih skupin zdravil.

V četrtem koraku so strokovnjaki za doseganje soglasja uporabili spremenjeno Delfsko tehniko. V njej je sodelovalo 38 strokovnjakov s področja geriatrije, klinične farmakologije, splošne medicine, interne medicine, zdravljenja bolečine, nevrologije, psihiatrije in farmacije. Za oceno neprimernosti izbranih učinkovin je skupina strokovnjakov uporabila petstopenjsko Likertovo lestvico z ocenami od 1 do 5. Ocena 1 je pomenila „učinkovine, ki so zagotovo potencialno neprimerne za starejše bolnike“, ocena 5 pa „učinkovine, ki predstavljajo podobno tveganje tako za starejše kot mlajše“. Kot nevtralna točka je služila ocena 3 (neodločena ocena). Poleg tega so morali strokovnjaki predlagati parametre, ki jih je pomembno spremljati med terapijo, odmerke in alternativne učinkovine. Prav tako so morali imenovati bolezni, pri katerih lahko sočasna uporaba določenih učinkovin vodi v povečano tveganje za možne neželene učinke zdravil.

Po prvem krogu, v katerem je sodelovalo 25 od 38 strokovnjakov, so za vsako učinkovino izračunali srednjo vrednost Likertove lestvice in pripadajoči 95 % interval zaupanja. Strokovnjaki so učinkovine, katerih zgornja meja je bila pod 3, opredelili kot potencialno neprimerne. Za učinkovine, katerih spodnja meja je bila več kot 3, je veljalo, da predstavljajo podobno tveganje za mlajše in starejše bolnike. V drugem krogu, v katerem je sodelovalo 26 strokovnjakov, so še enkrat ovrednotili tiste učinkovine, katerih 95 % interval zaupanja je v prvem krogu imel vrednost 3. Učinkovine, katerih 95 % interval zaupanja je imel vrednost 3 tudi v drugem krogu, so označili kot „nejasno ocenjene“. Po tem vrednotenju je sledilo dokončno oblikovanje meril.

**Preglednica 3:** Merila neprimerne predpisovanja Priscus 2010.

ANALGETIKI IN ANTIFLOGISTIKI	ANTIDEPRESIVI	NEVROLEPTIKI	SEDATIVI, HIPNOTIKI
NSAID: indometacin acemetacin ketoprofen piroksikam meloksikam fenilbutazon etorikoksib  Opioidni analgetiki: petidin	Triciklični antidepresivi: amitriptilin doksepin imipramin klomipramin maprotilin trimipramin	Klasični nevroleptiki: tioridazin flufenazin levomepromazin perfenazin haloperidol (2mg/dan)*  Atipični nevroleptiki: olanzapin (10mg/dan)* klozapin	Dolgodelujoči benzodiazepini: klordiazepoksid diazepam flurazepam dikalijev klorazepat bromazepam prazepam klobazam nitrazepam flunitrazepam medazepam
	MAO-inhibitorji: tranilcipromin	MIŠIČNI RELAKSANTI	Kratko- in srednje delujoči benzodiazepini: alprazolam temazepam triazolam lorazepam (2 mg/dan)* oksazepam (60 mg/dan)* lormetazepam (0,5 mg/dan)* brotizolam (0,125 mg/dan)*  Z-substance: zolpidem (5 mg/dan)* zopiklon (3,75 mg/dan)* zaleplon (5 mg/dan)*  doksilamin difenhidramin  kloralhidrat
ANTIARITMIKI	ANTIEMETIKI	ERGOTAMIN IN DERIVATI	
kinidin flekainid sotalol digoksin acetildigoksin metildigoksin	dimenhidrinat	baklofen tetrazepam	ODVAJALA
	ANTIHIPERTENZIVI, KARDIOVASKULARNE UČINKOVINE	ergotamin dihidroergokriptin dihidroergotoksin	
ANTIBIOTIKI	Alfa-inhibitorji: doksazosin prazosin terazosin (kot antihipertenziv)	ODVAJALA	ANTIDEMENTIVI, VAZODILATORJI
nitrofurantoin	metildopa rezerpin	tekoči parafin	
ANTIHLINERGIKI	Inhibitorji kalcijevih kanalčkov: nifedipin (kratko delujoči)	ANTIDEMENTIVI, VAZODILATORJI	ANTIEPILEPTIKI
Antihistaminiki: hidroksizin klemastin dimetinden klorfenamin triprolidin		pentoksifilin naftidrofuril nicergolin piracetam	
Urološki spazmolitiki: oksibutinin (kratko delujoči, oblika s podaljšanim sproščanjem) tolterodin (kratko delujoči) solifenacin	ANTITROMBOTIKI	ANTIEPILEPTIKI	fenobarbital
	tiklopidin prazugrel		

\* V oklepaju so pripisani dnevni odmerki, ki jih naj ne bi prekoračili.

Nastal je seznam 83 učinkovin iz 18 terapevtskih skupin zdravil, ki so označene kot potencialno neprimerne za uporabo pri starejših ljudeh (Preglednica 3). Za vsako izmed neprimernih učinkovin navajajo merila Priscus 2010 razloge za njihovo uvrstitev na seznam. V nadaljevanju predlagajo za vsako neprimerno učinkovino bolj varne in

učinkovite alternativne učinkovine kot tudi nefarmakološke pristope zdravljenja. V primeru, da se uporabi neprimerne učinkovine ne da izogniti, navajajo merila tudi ukrepe, po katerih lahko zdravniki posegajo, če kljub pomislekom predpišejo neprimerno učinkovino, in na tak način zmanjšajo tveganje. Poleg tega navajajo merila za vsako neprimerno učinkovino tudi bolezenska stanja, pri katerih se učinkovina zaradi izrazito povečanega tveganja za neželene učinke ne sme uporabljati. Tako je na primer razlog za uvrstitev nesteroidnega antirevmatika indometacina na seznam neprimernih učinkovin povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve, ulceracije ali perforacije pri starejših ljudeh. Bolj varne alternativne učinkovine, ki jih navajajo merila Priscus 2010, so paracetamol, šibko delujoči opioidi in določeni koanalgetiki (npr. antidepresivi). Kot ukrepe za zmanjšanje tveganja v primeru, da se uporabi indometacina ni mogoče izogniti, navajajo merila Priscus 2010 kombinirano zdravljenje z inhibitorji protonske črpalke in kontrolo gastrointestinalnih razjed ter ledvične funkcije.

Po podatkih znanstvenega inštituta nemške zdravstvene zavarovalnice AOK prejema vsak četrti bolnik nad 65. letom starosti vsaj eno zanj neprimerno učinkovino. Kar 5-7 % več žensk kot moških dobiva učinkovino s seznama meril Priscus 2010. Med najpogosteje predpisane neprimerne učinkovine s seznama Priscus 2010 sodijo antidepresivi, zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja ter zdravila za zdravljenje bolečine. Najpogosteje predpisana neprimerna učinkovina pri zavarovancih nad 65 let je bilo leta 2011 zdravilo za zdravljenje povišanega krvnega tlaka, doksazosin. Na 2. mestu najpogosteje predpisanih neprimernih učinkovin je bil amitriptilin iz skupine antidepresivov. Slednji je ženskam predpisan trikrat pogosteje kot moškim. Tretje mesto najpogosteje predpisanih neprimernih učinkovin je zasedla učinkovina etorikoksib. Tudi ta učinkovina je pogosteje predpisana ženskam kot pa moškim (49).

Preglednica 4 navaja povzetke raziskav, ki so narejene s pomočjo meril Priscus 2010.

**Preglednica 4:** Povzetek raziskav, ki so jih opravili z merili Priscus 2010.

Avtor	Država	Razširjenost neprimerne predpisovanja	Posebnosti
Koper et al. (2012) (50)	Avstrija	37,3 %	V raziskavi so analizirali zdravljenje 169 bolnikov na 22 splošnih kirurgijah v Avstriji.

Siebert et al. (2012) (51)	Nemčija	35,0 % ob sprejemu, 43,0 % med hospitalizacijo in 29,0 % ob odpustu.	Raziskava je zajemala 308 bolnikov ( $\geq 65$ let) rehabilitacijske klinike v Nemčiji. Sedativi/hipnotiki, antidepresivi in antiaritmiki so ob sprejemu na kliniko predstavljali 64 %, med hospitalizacijo 88 % in ob odpustu 86 % vseh neprimernih predpisov. Najpogosteje predpisani neprimerni sedativi/hipnotiki so bili benzodiazepini (12 % ob sprejemu, 21 % med hospitalizacijo, 12 % ob odpustu). Najpogostejši neprimerni antidepresiv je bil amitriptilin (6 % ob sprejemu, 6 % med hospitalizacijo, 4 % ob odpustu). Najpogosteje predpisana neprimerna antiaritmika sta bila digoksin/acetildigoksin (5 % ob sprejemu, 5 % med hospitalizacijo, 4 % ob odpustu).
Amann et al. (2012) (52)	Nemčija	25,0 %	V raziskavo so zajeli vse, v letu 2007 zavarovane osebe, stare najmanj 65 let. Pogostost neprimernih predpisov pri ženskah (32,0 %) je bila večja kakor pri moških (23,3 %) in je s starostjo naraščala. Najpogosteje predpisane neprimerne učinkovine so bile amitriptilin (2,6 %), acetildigoksin (2,4 %), tetrazepam (2,0 %) in oksazepam (2,0 %).
Hohn et al. (2011) (53)	Nemčija	33,0 %	Z retrospektivno analizo so ugotavljali razširjenost neprimerne predpisovanja zdravil pri starostnikih ob sprejemu na oddelek za žilno kirurgijo. Največ neprimernih predpisov so predstavljali benzodiazepini in alfa-blokatorji.
Materna et al. (2013) (54)	Nemčija	15,7 % (2010), 14,3 % (2012)	V raziskavi, ki je potekala na kirurškem oddelku, so primerjali zdravljenje 350 bolnikov iz leta 2010 (pred objavo meril Priscus) z zdravljenjem 350 bolnikov iz leta 2012 (po objavi meril Priscus) ter ugotavljali razširjenost neprimerne predpisovanja ob sprejemu na oddelek. Neprimerno predpisovanje je bilo pri ženskah tako v letu 2010 kot tudi 2012 višje kot pri moških. Starejši kot so bili bolniki in več zdravil kot so prejeli, večja je bila razširjenost neprimerne predpisovanja. V obeh letih so bili pogosto neprimerno predpisani benzodiazepini, TCA in alfa-blokatorji.
Lenssen et al. (2012) (55)	Nemčija	60,0 %	Na dveh gastroenteroloških oddelkih so ugotavljali razširjenost neprimerne predpisovanja 68 bolnikom ( $\geq 65$ let). Najpogosteje predpisane neprimerne učinkovine so bili psihoeleptiki.
Schäfer et al. (2010) (56)	Nemčija	43,0 %	Na univerzitetni kliniki v Freiburgu so v elektronski sistem za predpisovanje zdravil vključili tudi merila Priscus 2010. Ugotovili so, da so starejšim bolnikom pogosto predpisovali neprimerne učinkovine s seznama meril Priscus. Največ neprimernih predpisov so predstavljali benzodiazepini.

#### 1.4.4 Merila neprimerne predpisovanja Beers 1991

Raziskovalci v Kaliforniji so leta 1991 objavili prva merila za ugotavljanje neprimerne predpisovanja zdravil. Merila so bila namenjena uporabi v domu za ostarele (48). Merila Beers je v odsotnosti lastnih meril povzela tudi Evropa in predstavljajo mednarodno sprejet standard za neprimerno predpisovanje zdravil pri starejši populaciji (57). Leta 1997 so Beers in sodelavci seznam posodobili, namenjen pa je bil vsem starostnikom nad 65 let (45). Leta 2003 so Beersova merila ponovno popravljali, saj se določena zdravila v klinični praksi več niso uporabljala, na tržišču so bila nova zdravila in na voljo so bile nove informacije iz znanstvene literature (42). Leta 2012 je sledila najnovejša posodobitev meril Beers (4).

**Preglednica 5:** Merila neprimerne predpisovanja Beers 1991.

ANALGETIKI	ANTIBIOTIKI	DEKONGESTIVI
propoksifen indometacin fenilbutazon pentazocin	peroralni antibiotiki	oksimetazolin fenilefrin psevdoefedrin
	ANTIDEPRESIVI	
	amitriptilin	
ANKSIOLITIKI IN HIPNOTIKI	ANTIANEMIKI	GASTROINTESTINALNI SPAZMOLITIKI
	železov (II) sulfat (325 mg/dan)*	
flurazepam meprobamat  Kratko delujoči benzodiazepini: oksazepam (30 mg/dan)* triazolam (0,25 mg/dan)* alprazolam triazolam  Dolgo delujoči benzodiazepini: klordiazepoksid diazepam  pentobarbital	ANTIEMETIKI	MISIČNI RELAKSANTI IN SPAZMOLITIKI
	trimetobenzamid	metokarbamol karizoprodol orfenidrat ciklobenzaprin
	ANTIHIPERTENZIVI	PERORALNI HIPOGLIKEMIKI
	hidroklorotiazid (50 mg/dan)* metildopa propranolol rezerpin	klorpropamid
	ANTIPSIHOTIKI	UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE DEMENCE
	haloperidol (3 mg/dan)* tioridazin (30 mg/dan)*	ciklandelat izoksuprin
	ANTITROMBOTIKI	
ANTAGONISTI H2 RECEPTORJEV	dipiridamol	
cimetidin (900 mg/dan)* ranitidin (300 mg/dan)*		

\* V oklepajih so pripisani dnevni odmerki, ki jih naj ne bi prekoračili.

Merila Beers 1991 so tako kot merila Priscus 2010 nastala po vnaprejšnjem sistematičnem pregledu literature in z metodo doseganja soglasja (Delfska tehnika). Nastalo je soglasje trinajstih strokovnjakov s področja geriatrije, dolgotrajne oskrbe, geriatrične in psihogeriatrice farmakologije ter farmakoepidemiologije. V preglednici 5 so podane neprimerne učinkovine, ki so vključene v merila Beers 1991.

S pomočjo meril Beers 1991 so izvedli veliko raziskav. V raziskavi, v kateri je sodelovalo 414 doma živečih oseb, starih 75 let in več, so ugotovili, da je 14 % bolnikov prejelo vsaj eno neprimerno učinkovino. Najpogosteje predpisane neprimerne učinkovine so bile dolgo delujoči benzodiazepini, amitriptilin, persantin in klorpropamid. Ugotovili so tudi, da verjetnost, da bolnik dobi predpisano neprimerno zdravilo, s številom predpisanih zdravil narašča. Raziskava je tudi pokazala, da imajo bolniki s simptomi depresije večjo verjetnost, da dobijo neprimerno zdravilo, kot bolniki brez znakov depresije (47). Avstralska raziskava, ki je zajemala doma živeče starostnike, stare 65 let in več, je pokazala, da je razširjenost neprimerne predpisovanja znašala 23,5 %. Najpogosteje predpisane neprimerne učinkovine so bile dolgo delujoči benzodiazepini, dipiridamol, propoksifen, amitriptilin, klorpropamid in indometacin (58). Ameriška raziskava je ugotovila, da starejši zdravniki ali zdravniki brez specializacije bolj pogosto predpišejo neprimerna zdravila (59).

#### **1.4.5 Merila neprimerne predpisovanja Beers 1997**

Leta 1997 so Beers in sodelavci izdali popravljeno različico meril za ugotavljanje neprimerne predpisovanja zdravil pri starostnikih (45). Vzrok za posodobitev meril iz leta 1991 je ta, da se določena zdravila več niso uporabljala v klinični praksi, na tržišče so prišla nova zdravila in na voljo so bile nove informacije iz znanstvene literature.

Avtorji so merila posodobili na osnovi štirih ciljev. Prvi cilj je bil v merila iz leta 1991 vključiti nova zdravila in nove informacije, objavljene v znanstveni literaturi. Drugi cilj je bil prilagoditi merila tako, da bodo uporabna v vsej populaciji nad 65. letom starosti ne glede na to, če bolnik živi v domu za ostarele ali ne. Tretji cilj je pomenil oceniti nevarnosti za možne neželene učinke, četrti pa dodati opozorila ob znani diagnozi bolnika. Za doseganje soglasja so uporabili že omenjeno spremenjeno Delfsko tehniko.

Končna merila vsebujejo dva seznama. Prvi seznam vsebuje učinkovine, ki se naj ne

bi uporabljale pri starostnikih (Preglednica 6), drugi seznam pa vsebuje učinkovine, ki so neprimerne pri starostnikih s katerim izmed 15 bolezenskih stanj.

**Preglednica 6:** Merila neprimernega predpisovanja Beers 1997.

ANALGETIKI	ANTIANEMIKI	GASTROINTESTINALNI SPAZMOLITIKI
propoksifen indometacin fenilbutazon pentazocin meperidin	železov (II) sulfat (325 mg/dan)*	diciklomin hiosciamin propantelin alkaloidi volčje česnje
	ANTIEMETIKI	
	trimetobenzamid	
	ANTIHIPERTENZIVI	
ANKSIOLITIKI IN HIPNOTIKI	metildopa in kombinacije rezerpin in kombinacije	MIŠIČNI RELAKSANTI IN SPAZMOLITIKI
flurazepam meprobamat		metokarbamol karisoprodol oksibutin klorzoksazon metaksalon ciklobenzaprin
Kratko delujoči benzodiazepini: lorazepam (3 mg/dan)* oksazepam (60 mg/dan)* alprazolam (2 mg/dan)* temazepam (15 mg/dan)* zolpidem (5 mg/dan)* triazolam (0,25 mg/dan)*	ANTIHOINERGIKI IN ANTIHISTAMINIKI	
	klorfeniramin difenhidramin hidroksizin ciproheptadin prometazin tripelenamin deksklorfeniramin	PERORALNI HIPOGLIKEMIKI
	ANTITROMBOTIKI	klorpropamid
Dolgo delujoči benzodiazepini: klordiazepoksid diazepam	dipiridamol tiklopidin	UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE DEMENCE
barbiturati, brez fenobarbitala		ergoloidijev mesilat ciklandelat
ANTIDEPRESIVI		ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA
amitriptilin doksepin		disopiramid digoksin

\* V oklepaju so pripisani dnevni odmerki, ki jih naj ne bi prekoračili.

Tako spremenjena merila so uporabili v številnih raziskavah. Leta 2002 sta Liu in Christensen objavila pregled literature 11 raziskav, ki ocenjujejo neprimerno predpisovanje zdravil pri starejših ljudeh v ZDA na osnovi meril Beers 1997 (60). Ker so bile to predvsem retrospektivne raziskave podatkov zdravstvenega zavarovanja, v katerih ni navedenih odmerkov in diagnoz bolnikov, so avtorji raziskav uporabljali le tiste dele meril,

ki se niso navezovali na odmerke ali diagnozo. Ugotovili so, da je razširjenost neprimerne predpisovanja pri bolnikih v domovih za ostarele znašala 40 %, pri bolnikih, ki so živeli samostojno doma, pa 21,3 %. Propoksifen, amitriptilin, dolgo delujoči benzodiazepini (klordiazepoksid, diazepam, flurazepam) in dipiridamol so bile najpogosteje predpisane neprimerne učinkovine. Dejavniki, ki so vplivali na delež neprimerne predpisovanja zdravil, so bili polifarmakoterapija, slabše zdravstveno stanje in ženski spol. Ugotovili so tudi, da so bile možnosti prejema neprimerne zdravila v domovih za ostarele večje.

S pomočjo meril Beers 1997 je bila opravljena manjša raziskava tudi v Sloveniji (61). V raziskavo je bilo vključenih 364 preiskovancev, od tega 114 (31,3 %) moških in 250 (68,7 %) žensk, ki so prišli v Dom starejših občanov Šentjur med 1. 8. 1999 in 31. 7. 2002. Povprečna starost preiskovancev je bila 79,9 let. Posamezni oskrbovanec je jemal v povprečju 4 zdravila. Neprimerna zdravila je imelo predpisanih 84 (23,1 %) preiskovancev. Izmed vseh, ki so imeli predpisana neprimerna zdravila, jih je imelo 90 % predpisano eno tako zdravilo, 8 % dve in po 1 % preiskovancev 3 oz. 4 neustrezna zdravila. Najpogosteje predpisane neprimerne učinkovine so bile dipiridamol, zolpidem, diazepam in tiklopidin.

#### **1.4.6 Merila neprimerne predpisovanja Beers 2003**

Zaradi prihajanja novih zdravil na tržišče, novih spoznanj o uveljavljenih zdravilih in umiku zdravil s trga je potrebno merila neprimerne predpisovanja zdravil nenehno posodabljeni, da ostanejo še naprej uporabna. Iz tega razloga so bila merila Beers leta 2003 ponovno posodobljena (42).

Pri izdelavi meril so avtorji ponovno sledili trem zastavljenim ciljem. Prvi cilj je bil posodobiti merila iz leta 1997 z namenom vključitve novih zdravil in informacij iz znanstvene literature. Drugi cilj je bil posodobiti oceno nevarnosti za možne neželene učinke zdravil. Tretji cilj pa je bil identificirati nova bolezenska stanja, ki jih v merilih iz leta 1997 niso upoštevali. Pri posodobitvi meril je sodelovalo 12 strokovnjakov s področja geriatrije, klinične farmakologije in psihofarmakologije. Merila so nastala po že znanem sistematičnem pregledu literature in z metodo doseganja soglasja (Delfska tehnika). Posodobljena merila sestojijo iz dveh delov. Prvi del vsebuje 48 učinkovin oz. razredov



učinkovin, ki so neprimerna pri starostnikih (Preglednica 7). Drugi del vsebuje 20 bolezenskih stanj in zdravil, ki so neprimerna pri starostnikih s temi bolezenskimi stanji.

**Preglednica 7:** Merila neprimernega predpisovanja Beers 2003.

ANALGETIKI	ANTIEMETIK	HORMONSKA TERAPIJA
propoksifen	trimetobenzamid	estrogeni
indometacin	<b>ANTIHIPERTENZIVI</b>	metiltestosteron
pentazocin	metildopa in kombinacije	<b>MISIČNI RELAKSANTI IN SPAZMOLITIKI</b>
mepolidin	rezerpin (0,25 mg/dan)*	metokarbamol
ketorolak	gvanetid	karisoprodol
naproksen	gvanadrel	klorzoksazon
oksaprozin	doksazosin	metaksalon
piroksikam	nifedipin (kratko delujoči)	ciklobenzaprin
<b>ANKSIOLITIKI IN HIPNOTIKI</b>	klonidin	oksibutinin
flurazepam	<b>ANTIHOLINERGIKI IN ANTIHISTAMINIKI</b>	<b>ODVAJALA</b>
meprobamat	klorfeniramin	bisakodil
Kratko delujoči benzodiazepini:	difenhidramin	ameriška krhlika
lorazepam (3 mg/dan)*	hidroksizin	ricinusovo olje
oksazepam (60 mg/dan)*	ciproheptadin	<b>PERORALNI HIPOGLIKEMIKI</b>
alprazolam (2 mg/dan)*	prometazin	klorpropramid
temazepam (15 mg/dan)*	tripelenamin	<b>STIMULANTI</b>
triazolam (0,25 mg/dan)*	deksklorfeniramin	amfetamini, brez metilfenidata in anorektiki
Dolgo delujoči benzodiazepini:	cimetidin	<b>UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE DEMENCE</b>
klordiazepoksid	orfenadrin	ergoloidijev mesilat
diazepam	<b>ANTIPSIHOTIKI</b>	ciklandelat
kvazepam	tioridazin	izoksuprin
halazepam	mesoridazin	<b>ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA</b>
klorazepat	<b>ANTITROMBOTIKI</b>	etakrinska kislina
barbiturati, brez fenobarbitala	dipiridamol	<b>GASTROINTESTINALNI SPAZMOLITIKI</b>
<b>ANTIBIOTIKI</b>	tiklopidin	amiodaron
nitrofurantoin	<b>DIURETIKI</b>	dizopiramid
<b>ANTIDEPRESIVI</b>	etakrinska kislina	digoksin
amitriptilin	<b>GASTROINTESTINALNI SPAZMOLITIKI</b>	<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽNEGA TKIVA</b>
doksepin	diciklomin	parafinsko olje
fluoksetin	hiosciamin	
<b>ANTIANGINOSKI</b>	propantelin	
železov (II) sulfat (325 mg/dan)*	alkaloidi volčje češnje	

\* V oklepaju so pripisani dnevni odmerki, ki jih naj ne bi prekoračili.

Tako spremenjena merila so uporabljali v številnih raziskavah, ki so ugotovljale razširjenost neprimernega predpisovanja zdravil. V preglednici 8 so navedeni povzetki desetih raziskav, ki so jih opravili z merili Beers 2003.

Leta 2007 so nemški strokovnjaki s področja farmacije prevedli merila Beers 2003 v nemščino. Izločili so 28 učinkovin, saj niso imele dovoljenja za promet z zdravilom v Nemčiji ali pa je klinična ustreznost dovoljenih farmacevtskih oblik zanemarila pojav neželenih učinkov zdravil (62).

**Preglednica 8:** Povzetki raziskav, ki so jih opravili z merili Beers 2003.

Avtor	Država	Razširjenost neprimerne predpisovanja	Posebnosti
Goltz et al. 2012 (63)	Nemčija	3,3 % leta 2003 in 2,9 % leta 2004	Retrospektivna raziskava je zajemala starostnike z ambulantno predpisanimi zdravili v letih 2003 in 2004. Najpogosteje predpisane neprimerne učinkovine so bile: kratko delujoči nifedipin (13,4 %), indometacin (12,3 %) in diazepam (11,8 %) v letu 2003 ter diazepam (14,6 %), indometacin (13,7 %) in doksazosin (10,9 %) v letu 2004.
Siebert et al. (2012) (51)	Nemčija	31 % ob sprejemu, 35 % med hospitalizacijo, 25 % ob odpustu.	Raziskava je zajemala 308 bolnikov ( $\geq 65$ let) rehabilitacijske klinike v Nemčiji. Največ neprimernih predpisov so predstavljali sedativi/hipnotiki (33 %), antihipertenzivi/kardiovaskularna zdravila (29 %) in antidepresivi (15 %).
Leikola et al. 2011 (64)	Finska	14,7 %	Raziskava je zajemala starejše ljudi z ambulantno predpisanimi zdravili. Najpogosteje predpisana neprimerna učinkovina je bil temazepam. Sledila sta mu amitriptilin (2,0 %) in diazepam (1,8 %).
Wawruch et al. 2008 (65)	Slovaška	21 %	Raziskava je zajemala starostnike, ki so bili v obdobju med 1. decembrom 2003 in 31. marcem 2005 hospitalizirani v splošni bolnišnici. Polifarmakoterapija, imobilizacija, srčno popuščanje in depresija so bili povezani s povečanim tveganjem za prejemanje neprimerne učinkovine.
Maio et al. 2006 (66)	Italija	18 %	Retrospektivna raziskava je zajemala starostnike ( $\geq 65$ let) z ambulantno predpisanimi zdravili. Doksazosin (23 %) je bila najpogosteje predpisana neprimerna učinkovina. Sledijo mu ketorolak (20,5 %), tiklopidin (18,3 %) in amiodaron (12,6 %). Dejavniki, ki so bili povezani z večjo verjetnostjo za prejem neprimerne učinkovine, so bili starost, skupno število predpisanih zdravil in večje število kroničnih bolezni.
de Oliveira et al. 2006 (67)	Portugalska	38,5 %	Prejem neprimerne učinkovine je bil značilno povezan s številom prejetih zdravil.
Fialova et al.	Danska	5,8 %	Dejavniki, ki so bili povezani z večjim

2005 (68)	Nizozemska Anglija Islandija Norveška Finska Italija Češka	13,1 % 13,5 % 15,1 % 14,7 % 20,3 % 25,7 % 25,2 %	prejemom neprimerne učinkovine, so bili polifarmakoterapija, uporaba anksiolitikov, depresija in slab ekonomski položaj.
Onder et al. 2005 (69)	Italija	28,6 %	Raziskava je zajemala hospitalizirane starostnike.
van der Hooft et al. 2005 (70)	Nizozemska	19,1 do 20 %	Najpogosteje predpisane neprimerne učinkovine so bile nitrofurantoin, dolgo delujoči benzodiazepini, amitriptilin, prometazin in cimetidin.
Vlahović-Palcevski et al. 2004 (71)	Hrvaška	2,2 %	Delež neprimernega predpisovanja predstavlja delež receptov z neprimerno predpisano učinkovino in ne oseb. Najpogosteje predpisana neprimerna učinkovina je bil dolgo delujoči benzodiazepin diazepam.

#### **1.4.7 Merila neprimernega predpisovanja Beers 2012**

S pomočjo Ameriškega geriatričnega združenja in skupine enajstih strokovnjakov s področja geriatrične oskrbe in farmakoterapije so merila Beers leta 2012 ponovno posodobili (4). Najnovejša merila Beers 2012 vsebujejo 53 terapevtskih skupin, ki so razdeljene v tri kategorije:

- zdravila, ki so neprimerna pri starostnikih (Preglednica 9),
- zdravila, ki so neprimerna pri starostnikih z določenimi bolezenskimi stanji in sindromi, ki jih navedena zdravila lahko poslabšajo,
- zdravila, katerih uporaba pri starostnikih zahteva previdnost.

Merila Beers 2012 so namenjena uporabi pri vseh starostnikih, starih 65 let in več, v ambulantni in bolnišnični oskrbi. Namere meril vključujejo izboljšanje izbora predpisanih zdravil, izobraževanje zdravnikov in bolnikov o pravilni uporabi zdravil, ocenjevanje izidov zdravljenja, kakovosti zdravstvene oskrbe in stroškov. Glavni cilj meril Beers 2012 je izboljšanje zdravstvene oskrbe starostnikov z zmanjševanjem njihove izpostavljenosti neprimernemu predpisovanju zdravil.

S pomočjo meril Beers 2012 so izvedli prospektivno presečno raziskavo v Nigeriji, ki je zajemala 220 ambulantnih bolnikov ( $\geq 65$  let) (72). Raziskava je ugotovila, da je vsaj eno neprimerno učinkovino prejelo 25,5 % starostnikov. Najpogosteje so bili predpisani

NSAID, sledili so jim antihistaminiki, amitriptilin in  $\alpha$ -metildopa. Predpisani so bili tudi nitrofurantoin, diazepam, doksazosin, benzheksol, ergotamin in orfenadrin.

**Preglednica 9:** Merila neprimerne predpisovanja Beers 2012.

Skupina	Učinkovina	Vzrok vključitve v merila
Antihistaminiki	bromfeniramin karbinoksamin klorfeniramin klemastin ciproheptadin deksbromfeniramin deksklorfeniramin difenhidramin (peroralno) doksilamin hidroksizin prometazin triprolidin	Resni antiholinergični učinki; očištek se s starostjo zmanjšuje in, če se uporabljajo kot hipnotiki, se razvije toleranca; večja nevarnost zmedenosti, suhih ust, zaprtosti in drugih antiholinergičnih učinkov in toksičnosti. Uporaba difenhidramina le v posebnih situacijah, kot je akutno zdravljenje hudih alergijskih reakcij.
Antiparkinsoniki	benztropin (peroralno) trihexifenidil	Obstajajo bolj učinkovita zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni.
Antispazmolitiki	alkaloidi volčje češnje klidinijev klordiazepoksid diciklomin hiosciamin propantelin skopolamin	Resni antiholinergični učinki, negotov učinek.
Antitrombotiki	dipiridamol, peroralno kratko delujoč (ne velja za obliko s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z acetilsalicilno kislino)	Lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo; na voljo bolj učinkovite alternative.
	tiklopidin	Na voljo so bolj varne alternative.
Antibiotiki	nitrofurantoin	Pljučna toksičnost; na voljo varnejše alternative; pomanjkanje učinkovitosti pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 60 ml/min, zaradi neustrezne koncentracije učinkovine v urinu.
Zdravila za bolezni srca in ožilja	Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa: doksazosin prazosin terazosin	Veliko tveganje za pojav ortostatske hipotenzije; niso priporočljivi za redno zdravljenje hipertenzije.
	Centralno delujoči antihipertenzivi: klonidin gvanabenz gvanfacin metildopa rezerpin (0,1 mg/dan)*	Veliko tveganje za pojav neželenih učinkov v CŽS; lahko povzročijo bradikardijo in ortostatsko hipotenzijo; niso priporočljivi za redno zdravljenje hipertenzije.
Zdravila za bolezni srca in	amiodaron dofetilid	Amiodaron je povezan s številnimi toksičnimi učinki, vključno z boleznijo ščitnice, pljučnimi

ožilja	dronedaron flekainid ibutilid prokainamid propafenon kinidin sotalol	boleznimi in podaljšanjem QT intervala.
	dizopiramid	Dizopiramid deluje močno negativno ionotropno, zato lahko povzroči srčno popuščanje pri starostnikih; močno antiholinergični učinki; drugi antiaritmiki imajo prednost.
	digoksin (0,125 mg/dan)*	Pri srčnem popuščanju višji odmerki nimajo dodatnih koristi in lahko povečajo tveganje za toksičnost; zmanjšan očistek skozi ledvice lahko povzroči toksične učinke.
	nifedipin (s takojšnjim sproščanjem)	Lahko povzroči hipotenzijo; tveganje za nenadno srčno ishemijo.
	spironolakton (25 mg/dan)*	Pri srčnem popuščanju je tveganje za hiperkaliemijo pri starostnikih večja, zlasti če so odmerki > 25 mg/dan ali ob sočasnem jemanju NSAID, zaviralcev angiotenzinske konvertaze, antagonistov receptorjev angiotenzina ali dodatka kalija.
Zdravila z delovanjem na živčevje	TCA: amitriptilin klordiazepoksid- amitriptilin klomipramin doksepin (6 mg/dan)* imipramin perfenazin-amitriptilin trimipramin	Delujejo močno antiholinergično, povzročajo sedacijo in ortostatsko hipotenzijo; varnostni profil majhnih odmerkov dokseпина ( $\leq 6$ mg/dan) je primerljiv s placebom.
	Antipsihotiki prve in druge generacije: klorpromazin aripiprazol flufenazin asenapin haloperidol klozapin loksapin iloperidon molindon lurazidon perfenazin olanzapin pimozid paliperidon promazin kvetiapin tioridazin risperidon tiotiksen ziprasidon trifluoperazin triflupromazin	Povečano tveganje za cerebrovaskularne bolezni in smrt bolnikov z demenco.
	tioridazin mesoridazin	Močno antiholinergično delovanje; tveganje za podaljšanje QT intervala.
Barbiturati	amobarbital butobarbital butalbital	Telesna odvisnost; možnost predoziranja pri majhnih odmerkih.

	mefobarbital pentobarbital fenobarbital sekobarbital	
Benzodiazepini	Kratko in srednje dolgo delujoči: alprazolam estazolam lorazepam oksazepam temazepam triazolam Dolgo delujoči: klorazepat klordiazepoksid klordiazepoksid- amitriptilin klidinijev-klordiazepoksid klonazepam diazepam flurazepam kvazepam	Starostniki so bolj občutljivi na benzodiazepine in metabolizem dolgo delujočih benzodiazepinov je zmanjšan. Na splošno vsi benzodiazepini povečajo tveganje za kognitivne motnje, delirij, padce, zlome in nesreče starostnikov z motornimi vozili.
	hidratiziran kloral	Toleranca se pojavi v času 10 dni.
	meprobamat	Telesna odvisnost; sedacija.
	Nebenzodiazepinski hipnotiki: eszopiklon zolpidem zaleplon	Delirij, padci, zlomi.
Učinkovine za zdravljenje demence	ergoloidijev mesilat izoksuprin	Pomanjkanje učinkovitosti.
Hormonska terapija	metiltestosteron testosteron	Lahko povzročijo srčne težave; kontraindicirani pri moških z rakom prostate.
	izvleček ščitnice	Obstajajo varnejše alternative.
	estrogeni z ali brez progestinov	Obstajajo dokazi, da deluje rakotvorno (prsi, endometriji); pomanjkanje kardioprotektivnega učinka in varovanja kognitivnih sposobnosti pri starejših ženskah. Dokazano, da so vaginalni estrogeni za zdravljenje suhosti nožnice varni in učinkoviti pri ženskah z rakom dojke; še posebej v odmerkih estradiola < 24 µg, dvakrat na teden.
	rastni hormoni	Majhen učinek na zgradbo telesa; povezani z edemi, artralgijsko, sindromom karpalnega kanala, ginekomastijo, glukozno intoleranco.
Insulini	insulin	Veliko tveganje za hipoglikemijo.
Endokrino zdravljenje	megestrol	Minimalni učinek na telesno težo; poveča se tveganje za trombotične dogodke; smrt pri starejših ljudeh.
Peroralni antidiabetiki	Sulfonilsečnine: klorpropamid gliburid	Klorpropamid: podaljšan razpolovni čas pri starejših ljudeh; lahko podaljša hipoglikemijo; povzroča sindrom neustreznega antidiuretičnega

		hormona. Gliburid: večja nevarnost hudih dolgotrajnih hipoglikemij pri starejših ljudeh.
Propulzivi	metoklopramid	Lahko povzroči ekstrapiramidalne učinke, vključno s tardivno diskinezijo; tveganje je lahko večje pri bolj slabotnih starostnikih.
Odvajala	tekoči parafin	Lahko povzroči aspiracije in neželene učinke; na voljo so varnejše alternative.
Antiemetik	trimetobenzamid	Ena od najmanj učinkovitih antiemetičnih učinkovin, lahko povzroči ekstrapiramidalne neželene učinke.
Opioidi	meperidin	Ni učinkovit peroralni analgetik v odmerkih, v katerih se običajno uporablja; lahko povzroči nevrotoksičnost; na voljo so varnejše alternative.
Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila	Neselektivni NSAID, peroralni: acetilsalicilna kislina (325 mg/dan)* diklofenak diflunisal etodolak fenoprofen ibuprofen ketoprofen meklofenamat mefenaminska kislina meloksikam nabumeton naproksen oksaprozin piroksikam sulindak tolmetin	Povečajo tveganje za gastrointestinalne krvavitve in peptično razdejo; uporaba inhibitorjev protonске črpalke ali mizoprostola zmanjša, vendar ne odpravi tveganja.
	indometacin ketorolak (tudi parenteralno)	Povečajo tveganje za gastrointestinalne krvavitve in peptično razdejo; od vseh nesteroidnih protivnetnih zdravil ima indometacin najbolj škodljive učinke.
Opioidi	pentazocin	Opioidni analgetik, ki povzroča neželene učinke v CŽS, vključno z zmedenostjo in halucinacijami, bolj pogosto kot druga narkotična zdravila; na voljo so varnejše alternative.
Mišični relaksanti	Mišični relaksanti: karizoprodol klorzoksazon ciklobenzaprin metaksalon metokarbamol orfenadrin	Večino mišičnih relaksantov starostniki slabo prenašajo zaradi antiholinergičnih neželenih učinkov, sedacije, tveganja za zlome.

\* V oklepaju so pripisani dnevni odmerki, ki se naj ne bi prekoračili.

### ***1.5 Izidi predpisovanja neprimernih zdravil pri starostnikih***

Številni avtorji so preučevali vpliv uporabe neprimernih zdravil na izid zdravljenja pri starostnikih. Prva raziskava, ki so jo izvedli na podlagi meril Beers 1991 v domu za ostarele, je preučevala vpliv neprimernega predpisovanja zdravil na ekonomske in klinične izide. Ugotovili so, da so stroški zdravljenja v pozitivni korelaciji s številom predpisanih različnih neprimernih zdravil (73). Naslednja raziskava je vključevala bolnike z urgence v Chicagu. Ugotovili so, da uporaba neprimernih zdravil po merilih Beers 1997 ne vpliva na število obiskov urgence, na število hospitalizacij ali smrtnost, pač pa je povezana s slabšim telesnim počutjem in bolečino (74). Analiza, ki so jo opravili pri starostnikih, ki so bili zavarovani v ameriškem socialnem zavarovanju Medicare, je ugotovila, da so starostniki, ki so imeli predpisana neprimerna zdravila, imeli večjo povprečno število bolnišničnih, ambulantnih in urgentnih obiskov v primerjavi s starostniki, ki niso prejeli nobenega neprimernega zdravila (75). Raziskava, ki je ugotavljala razširjenost neprimernega predpisovanja zdravil po merilih Beers pri starostnikih v domu za ostarele in raziskovala povezavo med uporabo neprimernih zdravil in verjetnostjo za negativni izid zdravljenja, je ugotovila, da uporaba neprimernih zdravil poveča verjetnost za pojav vsaj enega neželenega izida zdravljenja (hospitalizacijo, obisk urgence ali smrt) za več kot dvakrat (76). Analizo izidov so opravili tudi na Švedskem, kjer so ugotovili povezavo med uporabo neprimernih zdravil in hospitalizacijo pri bolnikih, ki so živeli doma (77). Analiza 18 epidemioloških raziskav, ki so proučevale izide predpisovanja neprimernih zdravil po merilih Beers 1991, 1997 in 2003, je ugotovila, da je uporaba neprimernih zdravil pri starostnikih, ki živijo samostojno v domačem okolju, povezana s povečanim tveganjem za hospitalizacijo (78). Retrospektivna kohortna raziskava, ki je bila narejena v Italiji, ni pokazala pomembnega vpliva uporabe neprimernih zdravil po merilih Beers 2003 na izid zdravljenja pri hospitaliziranih starejših (65 let in več) bolnikih (69). Raziskava, narejena na Tajvanu, je pokazala pozitivno povezavo med neprimernim predpisovanjem zdravil po merilih Beers 2003 in neželenimi učinki zdravil pri prvem ambulantnem obisku starejših bolnikov (79). Tudi raziskava, ki so jo naredili v Braziliji, je ugotovila povezanost med uporabo neprimernih zdravil po merilih Beers in pojavom neželenih učinkov zdravil pri 186 hospitaliziranih bolnikih starih  $\geq 60$  let (80). Nekatere raziskave pa niso pokazale pomembne povezave med uporabo neprimernih zdravil po merilih Beers in povečanim tveganjem za pojav neželenih učinkov zdravil (81, 82, 83). Francoska raziskava je



pokazala, da so uporabniki neprimernih zdravil po merilih Beers imeli povečano tveganje za padce. Prizadeti so bili predvsem tisti bolniki, ki so jemali dolgo delujoče benzodiazepine, druga neprimerna psihotropna zdravila in zdravila z antiholinergičnim delovanjem (84). Retrospektivna kohortna raziskava je preverjala hipotezo, da je uporaba neprimernih zdravil po merilih Beers 2003 pri starostnikih povezana s povečanim tveganjem za neželene učinke zdravil in stroški zdravljenja. Avtorji raziskave so ugotovili, da so bili starostniki, ki so prejeli hipnotike, bistveno bolj podvrženi tveganju za padce in zlome kot starostniki, ki niso prejeli neprimernih zdravil. Nadalje so ugotovili, da bolniki, ki so prejeli antiholinergike, niso imeli večjega tveganja za delirije in halucinacije v primerjavi s starostniki brez neprimernih zdravil. Delirij in halucinacije so se v večji meri pojavljali pri bolnikih, ki so prejeli narkotike; ekstrapiramidalni učinki pa pri bolnikih, ki so prejeli trimetobenzamid, a je bilo število dogodkov premajhno, da bi jih lahko ocenili kot statistično značilne. Za vse ocenjene neprimerne učinkovine so bili stroški zdravljenja statistično značilno višji kot pri starostnikih, ki niso prejeli nobenega neprimernega zdravila (85).

## **2 NAMEN DELA**

Namen raziskave je ugotoviti razširjenost in lastnosti neprimerne predpisovanja zdravil s pomočjo meril Priscus 2010 in meril Beers 2012 ob sprejemu in odpustu na Medicinsko-geriatrični kliniki v Frankfurtu na Majni. Zanimalo nas bo predvsem:

- kolikim v raziskavo vključenih geriatričnim bolnikom so bile predpisane neprimerne učinkovine po merilih Priscus 2010 in po merilih Beers 2012,
- koliko geriatričnih bolnikov je prejelo eno, dve ali več neprimernih učinkovin sočasno,
- ali obstajajo razlike oz. podobnosti med geriatričnimi bolniki s predpisanimi neprimernimi učinkovinami in tistimi brez predpisanih neprimernih učinkovin,
- katere neprimerne učinkovine so bile predpisane.

### **3 METODE**

#### ***3.1 Medicinsko-geriatrična klinika v Frankfurtu na Majni***

Diakonska bolnišnica (beseda diakonija izvira iz grščine (διακονία = diakonija) in pomeni služiti (človeku)), katere namen je združiti napredno medicino in odlično oskrbo s krščanskimi vrednotami, je najmanjša od treh diakonskih bolnišnic v Frankfurtu na Majni. V bolnišnici se nahajajo Medicinsko-geriatrična klinika in Klinika za plastično ter estetsko kirurgijo, rekonstruktivna kirurgija in kirurgija za roke. Medicinsko-geriatrična klinika je specializirana za zdravljenje starejših ljudi. Naloga te klinike ni le diagnostika in zdravljenje s starostjo povezanih bolezni, temveč je predvsem usmerjena k lajšanju bolečine in spodbujanju mobilnosti. Starejše bolnike z motnjami hoje ali z omejenimi kognitivnimi sposobnostmi po možganski kapi, nesreči ali operaciji oskrbuje interdisciplinarni tim, v katerega so vključeni zdravniki, medicinske sestre, fizioterapevti, delovni terapevti, logopedi in psihologi. Njihov cilj je v čim večji meri obnoviti bolnikovo samostojnost.

#### ***3.2 Bolniki***

V raziskavo smo vključili bolnike, stare več kot 65 let, ki so bili od oktobra do sredine decembra hospitalizirani na Medicinsko-geriatrični kliniki v Frankfurtu na Majni. Obravnavali smo le tiste bolnike, ki so bili najprej hospitalizirani v drugi bolnišnici in so bili s predhodne bolnišnice premeščeni na geriatrično kliniko z namenom izboljšanja gibljivosti in okrevanja. Zbrali smo podatke 145 bolnikov, ne glede na oddelek, na katerem so bili hospitalizirani. V arhivu bolnika smo pregledali odpustno dokumentacijo, ki jo je bolnik prejel v bolnišnici, v kateri je bil hospitaliziran, preden je bil premeščen na geriatrično kliniko, in odpustno dokumentacijo, ki jo je bolnik prejel ob odpustu z geriatrične klinike.

#### ***3.3 Merila neprimerne predpisovanja zdravil***

Za analizo neprimerne predpisovanja zdravil starostnikom smo uporabili nemška merila Priscus 2010 in ameriška merila Beers 2012. Pri ugotavljanju razširjenosti neprimerne predpisovanja smo uporabili samo tisti del meril Beers 2012, ki se nanaša na neprimerne učinkovine, katerih predpisovanje ni odvisno od spremljajočih bolezni.

### **3.4 Priprava obrazca za zbiranje podatkov**

Na podlagi pregleda arhiva bolnikov smo izdelali obrazec za zbiranje podatkov (Priloga 1), ki smo jih potrebovali za nadaljnjo analizo.

### **3.5 Zbiranje podatkov**

V obrazec za zbiranje podatkov (Priloga 1) smo v tabeli 1 zabeležili zaporedno številko bolnika, spol, leto rojstva, datum sprejema v bolnišnico, datum odpusta iz bolnišnice in diagnoze. V tabelo 2 (Priloga 1) smo za vsako posamezno zdravilo vpisovali podatke iz odpustnih dokumentacij: učinkovino in odmerek, lastniško ime zdravila, režim odmerjanja. Kombinacije učinkovin smo obravnavali kot posamezne učinkovine. Tako smo dobili dejansko število predpisanih učinkovin in ne števila zdravil. Na primer smo zdravilo Delix plus obravnavali kot ramipril in hidroklorotiazid. Zbrane podatke smo vnesli v tabelo programa Microsoft Excel, ki nam je omogočil prenos podatkov v statistični program SPSS.

### **3.6 Značilnosti vseh starostnikov, vključenih v raziskavo**

Najprej smo želeli ugotoviti značilnosti vseh starostnikov, ki so bili vključeni v raziskavo, ne glede na to, ali so prejeli kakšno neprimerno učinkovino ali ne. S pomočjo opisne statistike smo pridobili naslednje podatke:

- število vseh starostnikov, vključenih v raziskavo,
- število in delež žensk ter število in delež moških,
- povprečno starost bolnikov,
- povprečno število prejetih učinkovin ob sprejemu in odpustu,
- najmanjše in največje število prejetih učinkovin ob sprejemu in odpustu.

Nadalje smo ugotavljali razlike med spremenljivkami. V ta namen smo uporabili t-test dveh neodvisnih vzorcev. Ugotavljali smo razlike v povprečni starosti med ženskami in moškimi. Zanimale so nas tudi razlike v povprečnem številu prejetih učinkovin med ženskami in moškimi. Kot statistično značilno smo opredelili vrednost  $p < 0,05$  (pri obojestranskem 5 % tveganju). Za statistično obdelavo podatkov smo uporabljali programsko opremo SPSS Statistics 21.0.

### **3.7 Značilnosti starostnikov z vsaj eno predpisano neprimerno učinkovino**

V nadaljevanju raziskave nas je zanimal delež starostnikov, ki so dobili predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino po merilih Priscus 2010 in po merilih Beers 2012, ob sprejemu in odpustu z geriatrične klinike glede na vse starostnike. Najprej smo ugotavljali, koliko starostnikov je dobilo predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino. To število smo nato delili z vsemi starostniki, ki so bili vključeni v raziskavo. Rezultate smo podali skupno ter glede na bolnikov spol in starostno skupino.

### **3.8 Starostniki glede na število prejetih neprimernih učinkovin**

Zanimalo nas je tudi, ali so bili v raziskavi prisotni bolniki, ki so prejeli več kot le eno neprimerno učinkovino po merilih Priscus 2010 in merilih Beers 2012. Rezultate smo podali skupno in glede na bolnikov spol.

### **3.9 Povprečno število predpisanih učinkovin bolnikom in povprečna starost bolnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, glede na bolnike brez predpisanih neprimernih učinkovin**

V naslednjem koraku smo primerjali povprečno število prejetih učinkovin med starostniki, ki niso prejeli nobene neprimerne učinkovine, in starostniki s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino. S pomočjo t-testa dveh neodvisnih vzorcev smo ugotavljali, ali obstajajo statistično značilne razlike v povprečnem številu prejetih učinkovin med starostniki, ki niso prejeli nobene neprimerne učinkovine, in starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino. Primerjavo smo naredili za merila Priscus 2010 in merila Beers 2012 tako ob sprejemu kot tudi ob odpustu z geriatrične klinike. Rezultate smo podali skupno in glede na bolnikov spol.

Zanimalo nas je tudi, ali obstajajo statistično značilne razlike v povprečni starosti med starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, in starostniki, ki niso prejeli nobene neprimerne učinkovine. V ta namen smo uporabili že omenjeni t-test dveh neodvisnih vzorcev. Primerjavo smo naredili tako za merila Priscus 2010 kot tudi za merila Beers 2012 ob sprejemu in ob odpustu z geriatrične klinike. Rezultate smo podali skupno in glede na bolnikov spol.

### ***3.10 Število predpisov posamezne neprimerne učinkovine po merilih Priscus 2010 in Beers 2012***

Nadalje smo ugotavljali, kolikokrat je bila posamezna neprimerna učinkovina po merilih Priscus 2010 in po merilih Beers 2012 predpisana. Prav tako nas je zanimalo število predpisov posamezne terapevtske skupine zdravil. Število predpisov smo podali tako za sprejem kot tudi za odpust z geriatrične klinike.

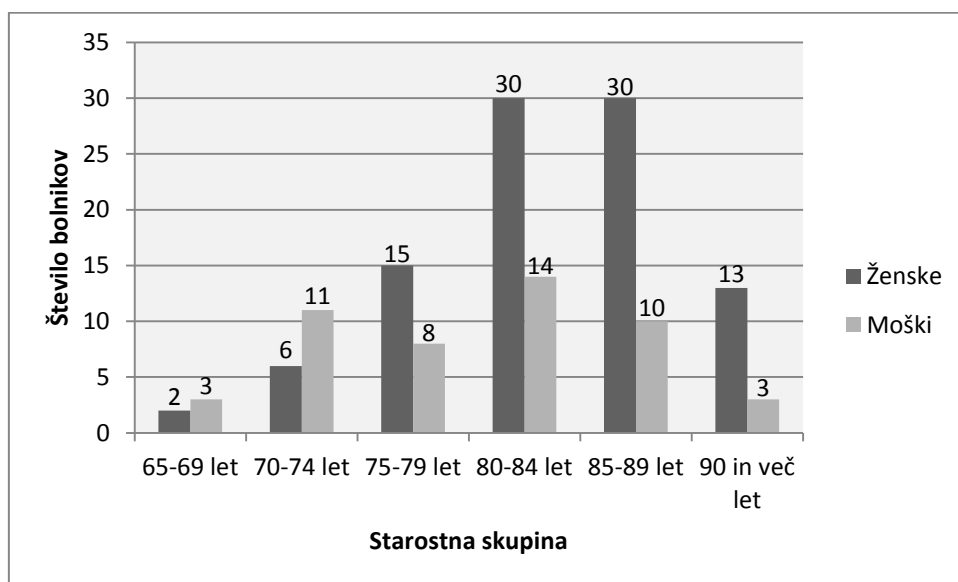
### ***3.11 Deleži starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike***

V tem koraku nas je zanimal delež starostnikov, ki so prejeli posamezne neprimerne učinkovine. Število predpisov posamezne neprimerne učinkovine smo delili z vsemi starostniki, ki so bili vključeni v raziskavo. Rezultate smo podali skupno in glede na bolnikov spol. Postopek smo uporabili za obe merili ob sprejemu in odpustu z geriatrične klinike.

## 4 REZULTATI

### 4.1 Značilnosti vseh starostnikov, vključenih v raziskavo

Od 145 v raziskavo vključenih bolnikov je bilo 96 (66,21 %) žensk in 49 (33,79 %) moških. Povprečna starost bolnikov je bila 82,01 (SD = 6,48) let. Ugotovili smo, da so bile ženske (povprečna starost 83,11 (SD = 5,90) let) statistično značilno starejše od moških (povprečna starost 79,86 (SD = 7,05) let); ( $p(t = 2,774, d.f. = 83,104) = 0,0035 < 0,05$ ). Največ bolnikov je bilo v starostni skupini med 80-84 let. V vseh starostnih skupinah, razen v starostnih skupina med 65-69 in 70-74 let, so prevladovale ženske (Slika 1).



**Slika 1:** Prikaz bolnikov po starostnih skupinah, razdeljenih glede na spol.

V preglednici 10 so predstavljeni podatki o starosti bolnikov, razdeljeni glede na spol.

**Preglednica 10:** Podatki o starosti bolnikov glede na spol.

OSEBE			STAROST				
spol	N	%	povprečje [let]	SD [let]	mediana [let]	minimum [let]	maksimum [let]
ženski	96	66,21	83,11	5,90	83,00	68	96
moški	49	33,79	79,86	7,05	82,00	66	94
<b>SKUPAJ</b>	<b>145</b>	<b>100,00</b>	<b>82,01</b>	<b>6,48</b>	<b>83,00</b>	<b>66</b>	<b>96</b>

Posamezni bolniki so ob sprejemu na geriatrično kliniko prejeli v povprečju 9,70 (SD = 3,80) učinkovin, medtem ko so njihove odpustnice z geriatrične klinike vsebovale v

povprečju 8,68 (SD = 3,41) učinkovin. Število učinkovin od sprejema na geriatrično kliniko je variiralo med 1 in 19 različnimi učinkovinami, ob odpustu z geriatrične klinike pa med 2 in 18 različnimi učinkovinami. Ob odpustu z geriatrične klinike je bilo pri moških povprečno število predpisanih učinkovin statistično značilno večje kot pri ženskah ( $p(t = -3,180, d.f. = 143) = 0,001 < 0,05$ ). Podatki o predpisanih učinkovinah so podani v preglednici 11 in preglednici 12.

**Preglednica 11:** Podatki o predpisanih učinkovinah ob sprejemu na geriatrično kliniko, razdeljeni glede na spol.

<b>OSEBE</b>	<b>Učinkovine ob sprejemu na geriatrično kliniko</b>				
<b>spol</b>	<b>povprečje</b>	<b>SD</b>	<b>mediana</b>	<b>minimum</b>	<b>maksimum</b>
<b>ženski</b>	9,43	3,85	10,00	1	19
<b>moški</b>	10,41	3,65	10,00	3	18
<b>SKUPAJ</b>	9,70	3,80	10,00	1	19

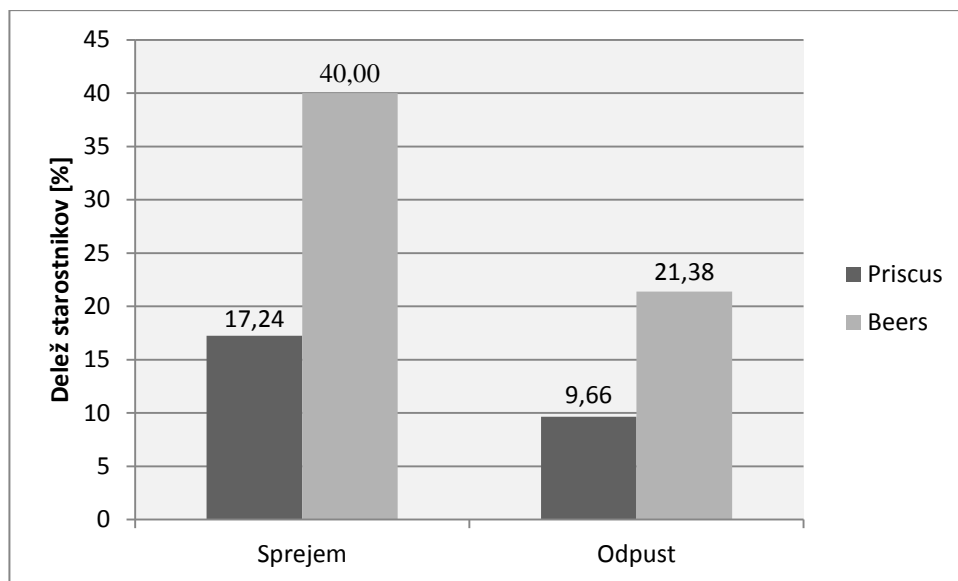
**Preglednica 12:** Podatki o predpisanih učinkovinah ob odpustu z geriatrične klinike, razdeljeni glede na spol.

<b>OSEBE</b>	<b>Učinkovine ob odpustu z geriatrične klinike</b>				
<b>spol</b>	<b>povprečje</b>	<b>SD</b>	<b>mediana</b>	<b>minimum</b>	<b>maksimum</b>
<b>ženski</b>	8,05	3,23	8,00	2	18
<b>moški</b>	9,90	3,46	10,00	3	18
<b>SKUPAJ</b>	8,68	3,41	8,00	2	18

#### **4.2 Značilnosti starostnikov z vsaj eno predpisano neprimerno učinkovino**

V raziskavi smo ugotovili, da je po merilih Priscus 2010 delež starostnikov, ki so dobili predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino glede na vse starostnike, ob sprejemu na geriatrično kliniko znašal 17,24 %, ob odpustu z geriatrične klinike pa 9,66 %. Po merilih Beers 2012 je delež starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino ob sprejemu na geriatrično kliniko znašal 40,00 %, od odpustu pa 21,38 %. Delež starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, je bil tako v analizi po merilih Beers 2012 višji kot po merilih Priscus 2010. Vzrok za razliko je v tem, da so merila Beers 2012 novejša in navajajo večje število neprimernih učinkovin v primerjavi z merili Priscus 2010. Delež starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, je bil po obeh uporabljenih merilih ob odpustu manjši kot pri sprejemu na geriatrično kliniko. Rezultati so prikazani na Sliki 2.





**Slika 2:** Delež starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino po merilih Priscus 2010 in Beers 2012, glede na vse starostnike.

Delež starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino je bil pri analizi po merilih Priscus 2010 ob sprejemu na geriatrično kliniko med ženskami in moškimi precej podoben, in sicer 8,97 % in 8,28 %. Ob odpustu z geriatrične klinike je bil delež starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino po merilih Priscus 2010 pri ženskah večji kot pri moških, in sicer 6,21 % v primerjavi s 3,45 %. Po merilih Beers 2012 je bil delež žensk, ki so prejemale vsaj eno neprimerno učinkovino, večji od deleža moških s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino, in sicer 27,59 % v primerjavi z 12,41 % ob sprejemu in 14,48 % v primerjavi s 6,90 % ob odpustu. Pri delitvi po starostnih skupinah je bil, ob sprejemu na geriatrično kliniko, delež starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino po merilih Priscus 2010 največji v starostni skupini 80-84 let (6,90%). Ob odpustu z geriatrične klinike je bil delež starostnikov v starostnih skupinah 75-79 in 80-84 enak, in sicer 3,45 %. Pri analizi z merili Beers 2012 je bil delež starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino ob sprejemu na geriatrično kliniko največji pri starostnikih, starih od 80 do 84 let, in je znašal 13,10 %. Ob odpustu z geriatrične klinike pa je bil delež starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino največji v starostni skupini od 75 do 79 let. Znašal je 6,90 %. Podatki so podani v preglednici 13 in preglednici 14.

**Preglednica 13:** Število (delež) starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino po merilih Priscus 2010 (skupno in razdeljeno po spolu in starostni skupini).

<b>SPOL</b>	<b>Število (delež) starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino ob sprejemu na geriatrično kliniko</b>	<b>Število (delež) starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino ob odpustu z geriatrične klinike</b>
<b>ženske</b>	13 (8,97 %)	9 (6,21 %)
<b>moški</b>	12 (8,28 %)	5 (3,45 %)
<b>STAROSTNA SKUPINA</b>		
<b>65-69</b>	1 (0,69 %)	/
<b>70-74</b>	4 (2,76 %)	2 (1,38 %)
<b>75-79</b>	8 (5,52 %)	5 (3,45 %)
<b>80-84</b>	10 (6,90 %)	5 (3,45 %)
<b>85-89</b>	2 (1,38 %)	2 (1,38 %)
<b>90 in več</b>	/	/
<b>SKUPAJ</b>	25 (17,24 %)	14 (9,66 %)

**Preglednica 14:** Število (delež) starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino po merilih Beers 2012 (skupno in razdeljeno po spolu in starostni skupini).

<b>SPOL</b>	<b>Število (delež) starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino ob sprejemu na geriatrično kliniko</b>	<b>Število (delež) starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino ob odpustu z geriatrične klinike</b>
<b>ženske</b>	40 (27,59 %)	21 (14,48 %)
<b>moški</b>	18 (12,41 %)	10 (6,90 %)
<b>STAROSTNA SKUPINA</b>		
<b>65-69</b>	2 (1,38 %)	/
<b>70-74</b>	10 (6,90 %)	5 (3,45 %)
<b>75-79</b>	14 (9,66 %)	10 (6,90 %)
<b>80-84</b>	19 (13,10 %)	7 (4,83 %)
<b>85-89</b>	7 (4,83 %)	5 (3,45 %)
<b>90 in več</b>	6 (4,14 %)	4 (2,76 %)
<b>SKUPAJ</b>	58 (40,00 %)	31 (21,38 %)

#### 4.3 Starostniki glede na število prejetih neprimernih učinkovin

Preglednici 15 in 16 navajata, koliko starostnikov je prejelo eno ali več neprimernih učinkovin. V analizi po merilih Priscus 2010 je ob sprejemu na geriatrično kliniko 23 starostnikov prejelo eno neprimerno učinkovino, 2 starostnika pa sta

prejemala dve neprimerni učinkovini sočasno. Noben izmed bolnikov ni imel sočasno predpisanih več kot dveh neprimernih učinkovin. Ob odpustu z geriatrične klinike ni bilo bolnika, ki bi prejemal več kot eno neprimerno učinkovino. Nadalje smo ugotovili, da je po merilih Beers 2012 45 bolnikov ob sprejemu na geriatrično kliniko imelo predpisano eno neprimerno učinkovino, 10 bolnikov je sočasno prejemalo dve neprimerni učinkovini, trije pa so prejemali sočasno tri neprimerne učinkovine. Ob odpustu z geriatrične klinike noben bolnik ni prejemal več kot ene neprimerne učinkovine.

**Preglednica 15:** Število starostnikov po številu prejetih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010 ob sprejemu na geriatrično kliniko.

Število različnih neprimernih učinkovin	Skupaj	Spol	
		ženski	moški
1	23	16	10
2	2	/	2

**Preglednica 16:** Število starostnikov po številu prejetih neprimernih učinkovin po merilih Beers 2012 ob sprejemu na geriatrično kliniko.

Število različnih neprimernih učinkovin	Skupaj	Spol	
		ženski	moški
1	45	32	13
2	10	5	5
3	3	3	/

#### **4.4 Povprečno število predpisanih učinkovin bolnikom in povprečna starost bolnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, glede na bolnike brez predpisanih neprimernih učinkovin**

Primerjava povprečnega števila prejetih učinkovin med starostniki, ki niso prejemali nobene neprimerne učinkovine, in starostniki z vsaj eno neprimerno učinkovino po merilih Priscus 2010 je pokazala, da so starostniki, ki so prejemali vsaj eno neprimerno učinkovino, tako ob sprejemu kot tudi ob odpustu, dobili predpisano statistično značilno več učinkovin kot starostniki, ki niso prejemali nobene neprimerne učinkovine (sprejem:  $p(t = -1,831, d.f. = 143) = 0,0345 < 0,05$ ; odpust:  $p(t = -2,567, d.f. = 143) = 0,005 < 0,05$ ) (Slika 3). Podatki so podani v preglednici 17 in preglednici 18. Tudi po merilih Beers 2012 so starostniki, ki so prejemali vsaj eno neprimerno učinkovino, tako ob sprejemu kot tudi

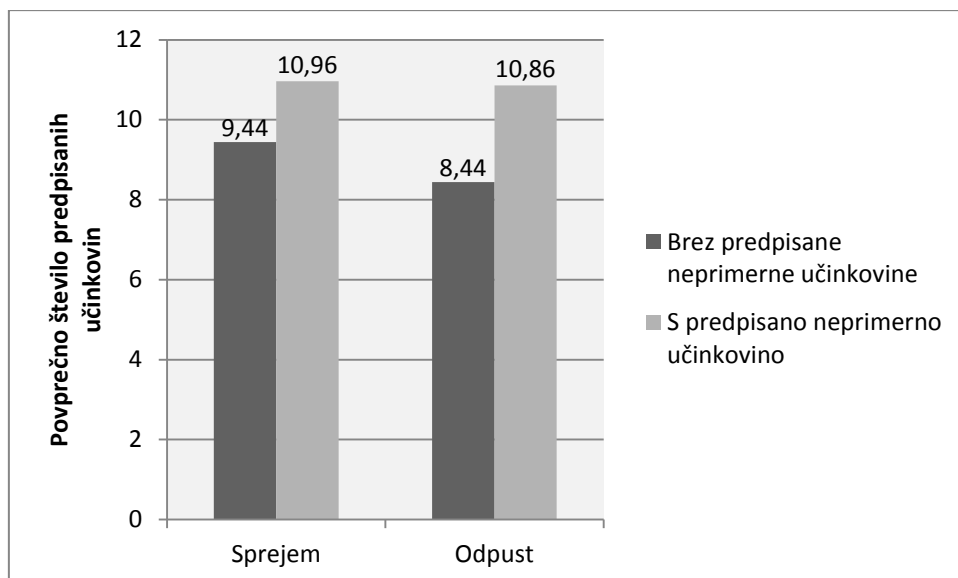
ob odpustu, dobili predpisano statistično značilno več učinkovin kot starostniki, ki niso prejeli nobene neprimerne učinkovine (sprejem:  $p(t = -2,130, d.f. = 143) = 0,0175 < 0,05$ ; odpust:  $p(t = -3,124, d.f. = 143) = 0,001 < 0,05$ ) (Slika 4). Podatki so podani v preglednici 19 in preglednici 20.

**Preglednica 17:** Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin po merilih Priscus 2010 ob sprejemu na geriatrično kliniko.

SPOL	Povprečno število predpisanih učinkovin na bolnika, ki ni prejel nobene neprimerne učinkovine			Povprečno število predpisanih učinkovin na bolnika z vsaj eno neprimerno učinkovino		
	N	povprečje	SD	N	povprečje	SD
ženski	83	9,24	3,95	13	10,00	3,41
moški	37	9,89	3,12	12	12,00	4,77
<b>SKUPAJ</b>	120	9,44	3,71	25	10,96	4,05

**Preglednica 18:** Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin po merilih Priscus 2010 ob odpustu z geriatrične klinike.

SPOL	Povprečno število predpisanih učinkovin na bolnika, ki ni prejel nobene neprimerne učinkovine			Povprečno število predpisanih učinkovin na bolnika z vsaj eno neprimerno učinkovino		
	N	povprečje	SD	N	povprečje	SD
ženski	87	7,75	3,04	9	11,00	3,71
moški	44	9,82	3,16	5	10,60	5,94
<b>SKUPAJ</b>	131	8,44	3,22	14	10,86	4,40



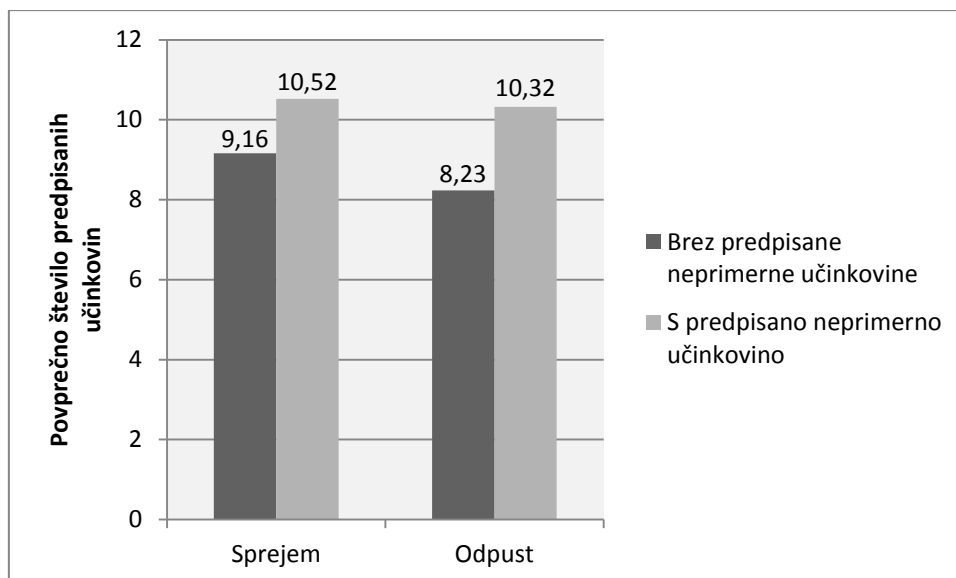
**Slika 3:** Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin med starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, in starostniki brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010.

**Preglednica 19:** Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin po merilih Beers 2012 ob sprejemu na geriatrično kliniko.

	Povprečno število predpisanih učinkovin na bolnika, ki ni prejemal nobene neprimerne učinkovine			Povprečno število predpisanih učinkovin na bolnika z vsaj eno neprimerno učinkovino		
	SPOL	N	povprečje	SD	N	povprečje
ženski	56	8,96	3,75	40	9,88	3,97
moški	31	9,52	3,16	18	11,94	4,01
<b>SKUPAJ</b>	87	9,16	3,54	58	10,52	4,06

**Preglednica 20:** Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin po merilih Beers 2012 ob odpustu z geriatrične klinike.

	Povprečno število predpisanih učinkovin na bolnika, ki ni prejemal nobene neprimerne učinkovine			Povprečno število predpisanih učinkovin na bolnika z vsaj eno neprimerno učinkovino		
	SPOL	N	povprečje	SD	N	povprečje
ženski	75	7,45	2,67	21	10,19	4,12
moški	39	9,72	3,49	10	10,60	3,44
<b>SKUPAJ</b>	114	8,23	3,15	31	10,32	3,86



**Slika 4:** Primerjava povprečnega števila predpisanih učinkovin med starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, in starostniki brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Beers 2012.

V preglednicah 21, 22, 23 in 24 je prikazana povprečna starost bolnikov, ki niso prejeli nobene neprimerne učinkovine, v primerjavi s povprečno starostjo bolnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino. Pri analizi po merilih Priscus 2010 so bili starostniki, ki niso prejeli nobene neprimerne učinkovine, ob sprejemu na geriatrično kliniko statistično značilno starejši od starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino ( $p(t = 3,085, d.f. = 143) = 0,001 < 0,05$ ) (Slika 5). Pri razdelitvi glede na spol smo ugotovili, da so bile ženske, ki niso prejele nobene neprimerne učinkovine, tako ob sprejemu kot tudi ob odpustu z geriatrične klinike statistično značilno starejše od žensk, ki so prejele vsaj eno neprimerno učinkovino (sprejem:  $p(t = 5,237, d.f. = 34,552) = 0,000 < 0,05$ ; odpust:  $p(t = 1,678, d.f. = 94) = 0,0485 < 0,05$ ). Med moškimi ni bilo statistično značilnih razlik v starosti (sprejem:  $p(t = 0,859, d.f. = 47) = 0,1975 > 0,05$ ; odpust:  $p(t = 0,550, d.f. = 47) = 0,2925 > 0,05$ ). Pri analizi po merilih Beers 2012 smo ugotovili, da so bili starostniki brez predpisanih neprimernih učinkovin ob sprejemu na geriatrično kliniko statistično značilno starejši od starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino ( $p(t = 2,920, d.f. = 143) = 0,002 < 0,05$ ) (Slika 6). Prav tako smo ugotovili, da so bile ženske brez predpisanih neprimernih učinkovin statistično značilno starejše od žensk, ki so prejele vsaj eno neprimerno učinkovino, le pri sprejemu na geriatrično kliniko ( $p(t = 3,057, d.f. = 94) = 0,0015 < 0,05$ ). Tudi pri analizi po merilih Beers 2012

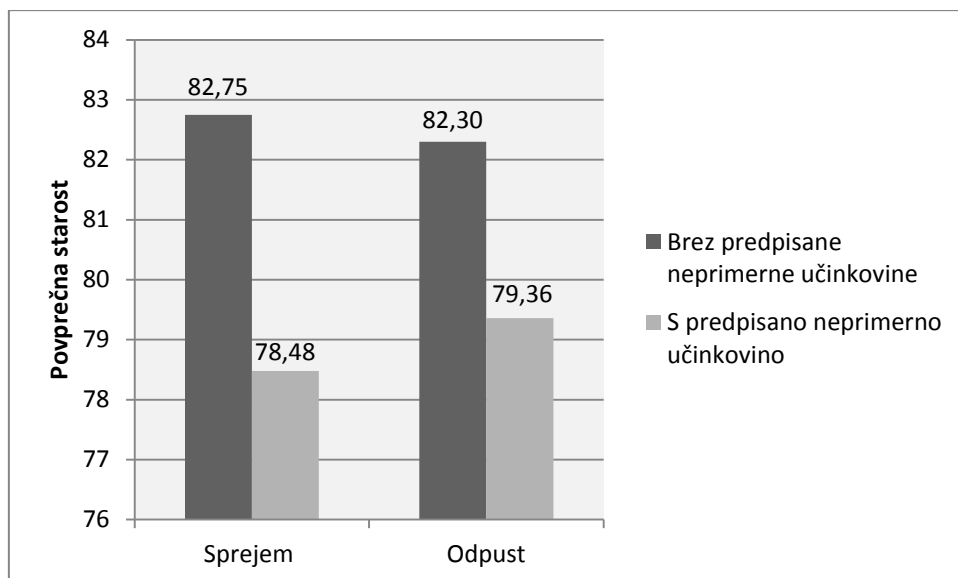
med moškimi, ki niso prejeli nobene neprimerne učinkovine, in moškimi, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, ni bilo statistično značilnih razlik v starosti (sprejem:  $p(t = 1,287, d.f. = 47) = 0,102 > 0,05$  ; odpust:  $p(t = 0,178, d.f. = 47) = 0,430 > 0,05$ ).

**Preglednica 21:** Povprečna starost bolnikov s in brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010 ob sprejemu na geriatrično kliniko (skupno in razdeljeno po spolu).

SPOL	Starost bolnikov brez predpisanih neprimernih učinkovin		Starost bolnikov s predpisanimi neprimernimi učinkovinami	
	povprečje	SD	povprečje	SD
ženski	83,82	5,97	78,62	2,69
moški	80,35	7,10	78,33	6,98
<b>SKUPAJ</b>	82,75	6,51	78,48	5,10

**Preglednica 22:** Povprečna starost bolnikov s in brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010 ob odpustu z geriatrične klinike (skupno in razdeljeno po spolu).

SPOL	Starost bolnikov brez predpisanih neprimernih učinkovin		Starost bolnikov s predpisanimi neprimernimi učinkovinami	
	povprečje	SD	povprečje	SD
ženski	83,44	5,91	80,00	5,10
moški	80,05	7,27	78,20	4,87
<b>SKUPAJ</b>	82,30	6,58	79,36	4,91



**Slika 5:** Primerjava povprečne starosti med starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, in starostniki brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010.

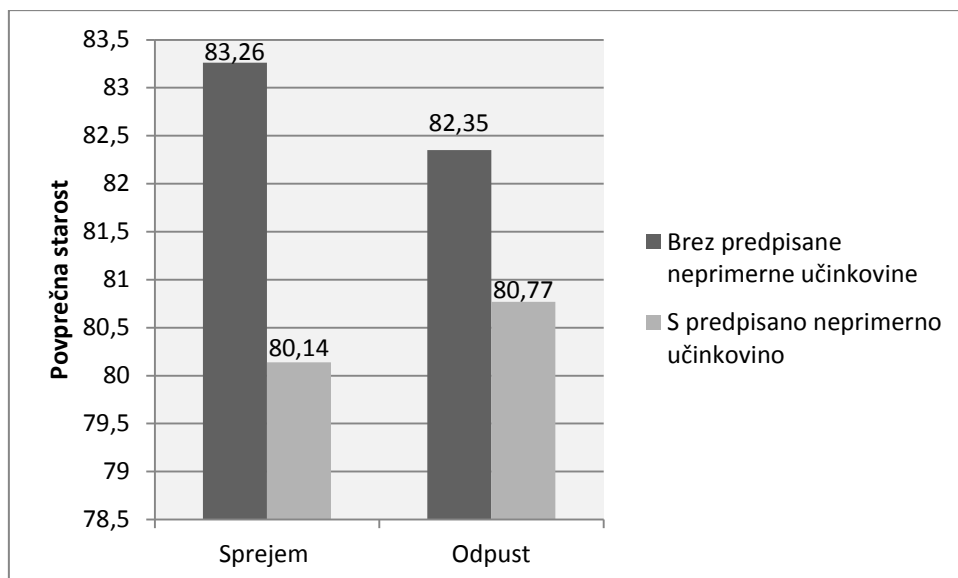
**Preglednica 23:** Povprečna starost bolnikov s in brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Beers 2012 ob sprejemu na geriatrično kliniko (skupno in razdeljeno po spolu).

SPOL	Starost bolnikov brez predpisanih neprimernih učinkovin		Starost bolnikov s predpisanimi neprimernimi učinkovinami	
	povprečje	SD	povprečje	SD
ženski	84,61	5,18	81,03	6,28
moški	80,84	7,27	78,17	6,52
<b>SKUPAJ</b>	83,26	6,23	80,14	6,44

**Preglednica 24:** Povprečna starost bolnikov s in brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Beers 2012 ob odpustu z geriatrične klinike (skupno in razdeljeno po spolu).

SPOL	Starost bolnikov brez predpisanih neprimernih učinkovin		Starost bolnikov s predpisanimi neprimernimi učinkovinami	
	povprečje	SD	povprečje	SD
ženski	83,60	5,82	81,38	6,00
moški	79,95	7,20	79,50	6,80
<b>SKUPAJ</b>	82,35	6,53	80,77	6,22





**Slika 6:** Primerjava povprečne starosti med starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, in starostniki brez predpisanih neprimernih učinkovin po merilih Beers 2012.

#### 4.5 Število predpisov posamezne neprimerne učinkovine po merilih Priscus 2010 in Beers 2012

Od 83 neprimernih učinkovin, ki jih vsebujejo merila Priscus 2010, jih je bilo ob sprejemu na geriatrično kliniko predpisanih 16, torej skoraj petina (19,3 %). Ob odpustu z geriatrične klinike jih je bilo predpisanih polovica manj kot pri sprejemu, in sicer 8 (9,6 %). Te neprimerne učinkovine so navedene v preglednici 25 s pripadajočo terapevtsko skupino in številom predpisov.

Ob sprejemu na geriatrično kliniko smo analizirali 27 primerov neprimernega predpisovanja učinkovin, kar ustreza 1,92 % vseh predpisov. Psihotropne učinkovine (antidepresivi, anksiolitiki in hipnotiki, antipsihotiki) so bile ob sprejemu na geriatrično kliniko predpisane kar 16-krat. Najpogosteje predpisani neprimerni učinkovini sta bili amitriptilin (3-krat) in klozapin (3-krat). Po številu predpisov sledijo bromazepam, doksazosin, doksepin, klonidin, meloksikam, trimipramin in zopiklon, ki so bili predpisani vsak po dvakrat, ter digoksin, haloperidol, piracetam, sotalol, tiklopidin, tolterodin in zolpidem, ki so bili predpisani po enkrat. Ob odpustu z geriatrične klinike smo identificirali 14 primerov neprimernega predpisovanja učinkovin, kar ustreza 1,11 % vseh predpisov. Ob odpustu z geriatrične klinike je bil najpogosteje predpisan zolpidem, in sicer je bil predpisan 3-krat. Po številu predpisov sledijo bromazepam, klozapin,

trimipramin in zopiklon, ki so bili predpisani vsak po 2-krat, ter doksepin, klonidin in tolterodin, ki so bili predpisani vsak po enkrat. Antidepresivi so bili ob odpustu najpogosteje neprimerno predpisana skupina učinkovin, in sicer so bili predpisani 7-krat.

Po merilih Priscus 2010 je bilo predpisanih tudi nekaj učinkovin, ki veljajo za neprimerne le kadar je predpisan presežen priporočen dnevni odmerek. Lorazepam je bil predpisan šestim v analizo vključenim geriatričnim bolnikom, vendar predpisani dnevni odmerki niso presegali priporočenega ( $\leq 2$  mg/dan). Oksazepam je bil predpisan petim bolnikom, vendar so bili dnevni odmerki manjši od priporočenih 60 mg/dan. Tudi zolpidem je bil predpisan šestim bolnikom, od tega je bil pri dveh bolnikih dnevni odmerek manjši od priporočenega ( $\leq 5$  mg/dan). Po enkrat sta bila predpisana še olanzapin in brotizolam, vendar prav tako v odmerkih manjših od priporočenega.

**Preglednica 25:** Število predpisov posamezne neprimerne učinkovine po merilih Priscus 2010.

Terapevtska skupina	Učinkovina	Število predpisov ob sprejemu	Število predpisov ob odpustu
Analgetiki	meloksikam	2	0
Anksiolitiki in hipnotiki	bromazepam	2	2
	zolpidem ( $> 5$ mg/dan)	1	3
	zopiklon ( $> 3,75$ mg/dan)	2	2
Antiaritmiki	digoksin ( $> 125$ mg/dan)	1	0
	sotalol	1	0
Antidementivi	piracetam	1	0
Antidepresivi	amitriptilin	3	0
	doksepin	2	1
	trimipramin	2	2
Antihipertenzivi	doksazosin	2	0
	klonidin	2	1
Antiholinergiki	tolterodin	1	1
Antipsihotiki	haloperidol ( $> 2$ mg)	1	0
	klozapin	3	2
Antitrombotiki	tiklopidin	1	0
<b>SKUPAJ</b>		<b>27</b>	<b>14</b>

Po merilih Beers 2012 je bilo ob sprejemu na geriatrično kliniko predpisanih 23 različnih neprimernih učinkovin, ob odpustu z geriatrične klinike pa 14. Ob sprejemu na geriatrično kliniko smo analizirali 74 primerov neprimernega predpisovanja učinkovin, kar je 5,26 % vseh predpisov. Ob odpustu z geriatrične klinike smo identificirali za več kot

polovico manj primerov neprimernega predpisovanja učinkovin, in sicer 31, kar je 2,46 % vseh predpisov (Preglednica 26). Ugotovili smo, da so bili ob sprejemu na geriatrično kliniko najpogosteje neprimerno predpisani analgetiki (19-krat), antipsihotiki (15-krat) ter anksiolitiki in hipnotiki (12-krat). Najpogosteje predpisana neprimerna učinkovina je bil ibuprofen, ki je bil predpisan 12-krat. Ob odpustu z geriatrične klinike so bili najpogosteje neprimerno predpisani antipsihotiki (8-krat), anksiolitiki in hipnotiki (5-krat), diuretiki (5-krat), antiaritmiki (4-krat) in propulzivi (4-krat). Največkrat predpisane neprimerne učinkovine so bile spironolakton (5-krat), amiodaron (4-krat), metoklopramid (4-krat) in zolpidem (4-krat).

**Preglednica 26:** Število predpisov posamezne neprimerne učinkovine po merilih Beers 2012.

Terapevtska skupina	Učinkovine	Število predpisov ob sprejemu	Število predpisov ob odpustu
Analgetiki	acetilsalicilna kislina (> 325 mg/dan)	0	1
	diklofenak	5	0
	ibuprofen	12	0
	meloksikam	2	0
Anksiolitiki in hipnotiki	lorazepam	6	0
	oksazepam	4	1
	zolpidem	2	4
Antiaritmiki	amiodaron	5	4
	digoksin (> 0,125 mg/dan)	1	0
	sotalol	1	0
Antidepresivi	amitriptilin	3	0
	doksepin (> 6 mg/dan)	2	1
	trimipramin	2	2
Antihipertenzivi	doksazosin	2	0
	klonidin	2	1
Antipsihotiki	haloperidol	2	1
	klozapin	3	2
	kvetiapin	3	3
	olanzapin	1	1
	risperidon	6	1
Antitrombotiki	tiklopidin	1	0
Diuretiki	spironolakton (> 25 mg/dan)	3	5
Estrogeni	estriol	1	0
Propulzivi	metoklopramid	5	4
<b>SKUPAJ</b>		<b>74</b>	<b>31</b>

#### 4.6 Deleži starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike

V primeru analize po merilih Priscus 2010 sta bili ob sprejemu na geriatrično kliniko najpogosteje predpisani neprimerni učinkovini amitriptilin in klozapin. Pri obeh učinkovinah je delež starostnikov glede na vse obravnavane starostnike znašal 2,07 %. Ob odpustu z geriatrične klinike je bil najpogosteje neprimerno predpisan zolpidem, in sicer je delež starostnikov, ki so jemali zolpidem glede na vse starostnike, znašal 2,07 %. V primeru analize po merilih Beers 2012 je bil ob sprejemu najpogosteje neprimerno predpisan analgetik ibuprofen, ki je bil predpisan 8,28 % vseh starostnikov. Od tega je ibuprofen prejelo kar 6,90 % vseh žensk. Ob odpustu pa je bil najpogosteje neprimerno predpisan spironolakton, ki je bil predpisan 3,45 % starostnikov. Rezultati so podani v preglednicah 27, 28, 29 in 30.

**Preglednica 27:** Delež starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike po merilih Priscus 2010 (ob sprejemu na geriatrično kliniko).

Učinkovina	Skupaj [%]	Spol	
		ženski [%]	moški [%]
amitriptilin	2,07	1,38	0,69
klozapin	2,07	1,38	0,69
bromazepam	1,38	/	1,38
doksazosin	1,38	0,69	0,69
doksepin	1,38	/	1,38
klonidin	1,38	0,69	0,69
meloksikam	1,38	1,38	/
trimipramin	1,38	1,38	/
zopiklon	1,38	0,69	0,69
digoksin	0,69	/	0,69
haloperidol	0,69	/	0,69
piracetam	0,69	0,69	/
sotalol	0,69	0,69	/
tiklopidin	0,69	/	0,69
tolterodin	0,69	/	0,69
zolpidem	0,69	/	0,69

**Preglednica 28:** Delež starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike po merilih Priscus 2010 (ob odpustu z geriatrične klinike).

Učinkovina	Skupaj [%]	Spol	
		ženski [%]	moški [%]
zolpidem	2,07	2,07	/
bromazepam	1,38	/	1,38
klozapin	1,38	1,38	/
trimipramin	1,38	1,38	/
zopiklon	1,38	0,69	0,69
doksepin	0,69	/	0,69
klonidin	0,69	0,69	/
tolterodin	0,69	/	0,69

**Preglednica 29:** Delež starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike po merilih Beers 2012 (ob sprejemu na geriatrično kliniko).

Učinkovina	Skupaj [%]	Spol	
		ženski [%]	moški [%]
ibuprofen	8,28	6,90	1,38
lorazepam	4,14	3,45	0,69
risperidon	4,14	3,45	0,69
amiodaron	3,45	0,69	2,76
diklofenak	3,45	2,07	1,38
metoklopramid	3,45	3,45	/
oksazepam	2,76	2,76	/
amitriptilin	2,07	1,38	0,69
klozapin	2,07	1,38	0,69
kvetiapin	2,07	1,38	0,69
spironolakton	2,07	0,69	1,38
doksazosin	1,38	0,69	0,69
doksepin	1,38	/	1,38
haloperidol	1,38	0,69	0,69
klonidin	1,38	0,69	0,69
meloksikam	1,38	1,38	/
trimipramin	1,38	1,38	/
zolpidem	1,38	0,69	0,69
digoksin	0,69	/	0,69
estriol	0,69	0,69	/

olanzapin	0,69	0,69	/
sotalol	0,69	0,69	/
tiklopidin	0,69	/	0,69

**Preglednica 30:** Delež starostnikov po posameznih neprimernih učinkovinah glede na vse obravnavane starostnike po merilih Beers 2012 (ob odpustu z geriatrične klinike).

Učinkovina	Skupaj [%]	Spol	
		ženski [%]	moški [%]
spironolakton	3,45	1,4	2,1
amiodaron	2,76	0,69	2,07
metoklopramid	2,76	2,07	0,69
zolpidem	2,76	2,76	/
kvetiapin	2,07	1,38	0,69
klozapin	1,38	1,38	/
trimipramin	1,38	1,38	/
acetilsalicilna kislina	0,69	0,69	/
doksepin	0,69	/	0,69
haloperidol	0,69	/	0,69
klonidin	0,69	0,69	/
oksazepam	0,69	0,69	/
olanzapin	0,69	0,69	/
risperidon	0,69	0,69	/

## 5 RAZPRAVA

### 5.1 *Komentar rezultatov, pridobljenih z analizo neprimernega predpisovanja zdravil po merilih Priscus 2010 in Beers 2012*

Preučevani vzorec bolnikov (145) je predstavljal populacijo ljudi povprečne starosti 82,01 let, kjer so bile ženske statistično značilno starejše od moških. Ob sprejemu na geriatrično kliniko so bolniki prejeli v povprečju 9,70 učinkovin (v razponu med 1 in 19), ob odpustu pa so jim predpisali v povprečju 8,68 učinkovin (v razponu med 2 in 18). Ugotovili smo, da so moški ob odpustu z geriatrične klinike prejeli statistično značilno več učinkovin kot ženske.

V diplomski nalogi smo prikazali, da je bilo na izbrani geriatrični kliniki neprimerno predpisovanje učinkovin prisotno. Po merilih Priscus 2010 je delež starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino ob sprejemu na geriatrično kliniko znašal 17,24 %, ob odpustu pa 9,66 %. V predhodno objavljenih raziskavah znaša delež starostnikov z vsaj eno predpisano neprimerno učinkovino od 14,30 % do 60,00 % (50, 51, 52, 53, 54, 55, 56). Vse raziskave razen ene so zajemale hospitalizirane starejše bolnike. V dveh raziskavah so raziskovali razširjenost neprimernega predpisovanja ob sprejemu v bolnišnico, v treh med hospitalizacijo, v eni raziskavi pa ob sprejemu in ob odpustu iz bolnišnice ter med hospitalizacijo. V naši raziskavi je bil delež starostnikov s predpisanimi neprimernimi učinkovinami po merilih Priscus 2010 ob sprejemu na kliniko primerljiv z deleži, dobljenimi v predhodnih raziskavah, ki so raziskovale neprimernost predpisovanja ob sprejemu v bolnišnico (35,00 %, 33,00 % in 14,30 %) (51, 53, 54), medtem ko so bili deleži ob odpustu s klinike bistveno manjši od tistih v raziskavi, ki je ugotavljala razširjenost neprimernega predpisovanja tudi ob odpustu (29,00 %) (51). Po merilih Beers 2012 je v naši raziskavi delež starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino ob sprejemu na geriatrično kliniko znašal 40,00 %, ob odpustu pa 21,38 %. Delež ob sprejemu je znašal znatno več kot delež, ugotovljen v nigerijski raziskavi (25,50 %) (72), ki je bila v času raziskave edina raziskava, ki je za identifikacijo neprimernih učinkovin pri starostnikih uporabila merila Beers 2012. Ob odpustu pa je bil delež starostnikov v naši raziskavi nekoliko manjši v primerjavi z raziskavo, narejeno v Nigeriji.

Ugotovili smo, da so starostniki pri odpustu s klinike prejeli približno polovico manj neprimernih učinkovin kot pri sprejemu. Delež oseb, ki so prejemale vsaj eno

neprimerno učinkovino, je bil po merilih Beers 2012 znatno večji kot po merilih Priscus 2010. Vzrok za razliko je v tem, da so merila Beers 2012 novejša in vključujejo več neprimernih učinkovin kot merila Priscus 2010, posledica česar je večji delež identificiranih neprimernih učinkovin po merilih Beers 2012. Prednost meril Priscus 2010 pred merili Beers 2012 je, da merila Priscus 2010 za vsako učinkovino navajajo alternativne možnosti zdravljenja in pa ukrepe v primeru, da se uporabi določene neprimerne učinkovine ni mogoče izogniti. Pomanjkljivost meril Priscus 2010 pa je, da ne navajajo učinkovin, ki so neprimerne pri starostnikih z določenimi bolezenskimi stanji. V nasprotju pa merila Beers 2012 v svojem drugem delu definirajo neprimerne učinkovine v odvisnosti od diagnoze. Dopolnitev meril Priscus 2010 s seznamom učinkovin v odvisnosti od diagnoze bi bilo smiselno, saj bi omogočalo bolj individualno identifikacijo neprimernih učinkovin za vsakega posameznega bolnika. Pomanjkljivost obeh uporabljenih meril je, da ne navajajo možnih interakcij med učinkovinami ter ne upoštevajo podvajanja terapij.

Zanimalo nas je tudi, koliko starostnikov je prejelo več kot eno neprimerno učinkovino. Po merilih Priscus 2010 je ob sprejemu na geriatrično kliniko 23 starostnikov prejelo eno neprimerno učinkovino, 2 starostnika pa sta prejela dve neprimerni učinkovini sočasno. Noben izmed bolnikov ni imel sočasno predpisanih več kot dveh neprimernih učinkovin. Ob odpustu z geriatrične klinike ni bilo bolnika, ki bi sočasno prejel več kot eno neprimerno učinkovino. Nadalje smo ugotovili, da je po merilih Beers 2012 45 bolnikov ob sprejemu na geriatrično kliniko imelo predpisano eno neprimerno učinkovino, 10 bolnikov je sočasno prejelo dve neprimerni učinkovini, 3 pa so prejeli sočasno tri neprimerne učinkovine. Ob odpustu z geriatrične klinike noben bolnik ni prejel več kot ene neprimerne učinkovine.

Nadalje smo ugotovili, da so starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino po merilih Priscus 2010, dobili predpisano statistično značilno več učinkovin kot starostniki brez neprimernih učinkovin. Tudi po merilih Beers 2012 so starostniki s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino dobili predpisano statistično značilno več učinkovin kot starostniki, ki niso prejeli nobene neprimerne učinkovine. Neprimerne učinkovine so bile torej predpisane predvsem tistim starostnikom, ki so že tako ali tako prejeli veliko število različnih učinkovin.

Pri analizi, kjer smo primerjali povprečno starost bolnikov, smo ugotovili, da so bili po merilih Priscus 2010 starostniki brez predpisanih neprimernih učinkovin ob sprejemu



statistično značilno starejši od starostnikov s predpisanimi neprimernimi učinkovinami. Pri razdelitvi glede na spol smo ugotovili, da so bile ženske brez predpisanih neprimernih učinkovin tako ob sprejemu kot odpustu statistično značilno starejše od žensk s predpisanimi neprimernimi učinkovinami. Pri analizi po merilih Beers 2012 so bili starostniki, ki ob sprejemu niso prejeli nobene neprimerne učinkovine, statistično značilno starejši od starostnikov brez predpisanih neprimernih učinkovin. Ženske brez predpisanih neprimernih učinkovin pa so bile statistično značilno starejše le ob sprejemu na geriatrično kliniko. Med moškimi ni bilo statistično značilnih razlik v starosti niti po merilih Priscus 2010 niti po merilih Beers 2012.

## ***5.2 Komentar predpisanih posameznih neprimernih učinkovin po merilih Priscus 2010 in Beers 2012 glede na terapevtsko skupino***

### **5.2.1 Anksiolitiki in hipnotiki**

Benzodiazepini in njim sorodne učinkovine so bile najpogosteje predpisana terapevtska skupina zdravil po merilih Priscus 2010 ob odpustu z geriatrične klinike, in sicer so bili predpisani kar 7-krat. Glede na merila Priscus 2010 so bili neprimerno predpisani bromazepam, zolpidem (> 5 mg/dan) in zopiklon (> 3,75 mg/dan), glede na merila Beers 2012 pa lorazepam, oksazepam in zolpidem. Lorazepam in oksazepam sta vključena tudi v merila Priscus 2010, vendar so bili predpisani odmerki znotraj priporočenih, zato jih nismo identificirali kot neprimerne. Merila Beers 2012 ne vključujejo bromazepama in zopiklona, ki smo ju identificirali po merilih Priscus 2010, zolpidem pa ta merila navajajo kot neprimerno učinkovino ne glede na odmerek. Dolgo delujoči benzodiazepini (npr. bromazepam) so zelo lipofilni, posledica česar je podaljšan razpolovni čas teh učinkovin pri starostnikih (86). Poleg tega se vsi benzodiazepini metabolizirajo v jetrih, kar lahko prav tako podaljša njihov razpolovni čas. Zaradi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih sprememb v starosti so starostniki občutljivejši na učinke benzodiazepinov, vključno s prekomerno sedacijo. Težave, o katerih so poročali pri uporabi benzodiazepinov pri starostnikih, so vključevale odvisnost, kognitivne motnje in povečano tveganje za padce. Zolpidem in zopiklon, t.i. Z-zdravila, sta učinkovini z benzodiazepinom podobnim učinkom, a drugačno kemijsko strukturo (87). Z-zdravila veljajo za bolj varna, verjetno zaradi svojih farmakokinetičnih lastnosti in selektivnega

delovanja na benzodiazepinske (BZ1) receptorje (88). Imajo kratek razpolovni čas in povzročajo manj kognitivnih in drugih neželenih učinkov. Kljub temu pa so v dveh raziskavah poročali o padcih in zlomih pri uporabi zolpidema pri starostnikih (89, 90). Zolpidem in zopiklon predstavljata po merilih Priscus 2010 bolj varni alternativni za benzodiazepine, vendar le v priporočenih odmerkih (zolpidem  $\leq 5$  mg/dan, zopiklon  $\leq 3,75$  mg/dan). Kot varnejše alternative merila Priscus 2010 navajajo tudi kratko delujoče benzodiazepine (npr. lorazepam ( $\leq 2$  mg/dan), lormetazepam ( $\leq 0,5$  mg/dan), brotizolam ( $\leq 0,125$  mg/dan) in sedirajoče antidepresive (npr. mirtazapin) (34). Ukrepi, ki jih navajajo merila Priscus 2010 v primeru, da se uporabi benzodiazepinov ni mogoče izogniti, pa so: klinično spremljanje, kako bolnik prenaša zdravljenje (kognitivne sposobnosti, pozornost, redna anamneza padcev, psihopatologija, ataksija, mišična relaksacija), preverjanje funkcije srca in ožilja (krvni tlak, ortostatska regulacija krvnega tlaka, srčni utrip), prilagoditev/zmanjšanje odmerka ter izogibanje dolgotrajni uporabi.

### 5.2.2 Antidepresivi

Antidepresivi so bili ob sprejemu na geriatrično kliniko najpogosteje neprimerno predpisana skupina zdravil po merilih Priscus 2010, in sicer so bili predpisani kar 7-krat. V okviru naše raziskave neprimerno predpisane učinkovine amitriptilin, doksepin in trimipramin vključujejo tudi merila Beers 2012, pri čemer je doksepin kot neprimerna učinkovina naveden pri odmerkih  $> 6$  mg/dan. Starejši bolniki so zelo občutljivi za centralne antiholinergične učinke antidepresivov, ki se lahko kažejo v obliki sedacije, motenj spomina, upada kognitivnih funkcij ali pojava zmedenosti (91). Vsi antidepresivi so povezani s povečanim tveganjem za padce v starosti (92). Vzroki za to so sedacija, motnje vida in ortostatska hipotenzija, ki jih povzroča omenjena terapevtska skupina učinkovin. Pogosti neželeni učinki amitriptilina pri starejših bolnikih so delirijski sindromi (93). Pri starostnikih je povezan s povečanim tveganjem za zlom kolka (94). V primerjavi s SSRI pogosteje vodi do neželenih učinkov, zlasti antiholinergičnih (suha usta, somnolenca, zaprtje) (95). Novejša raziskava uporabe amitriptilina je pokazala, da je uporaba učinkovine povezana s povečanim tveganjem za vensko tromboembolijo pri bolnikih starih  $\geq 70$  let (96). Nevarnost narašča z večanjem odmerka. Tudi uporaba doksepina pri starejših ljudeh je povezana s povečanim tveganjem za zlome kolka (94). V primerjavi s SSRI pa tudi pogosteje povzroča neželene učinke, kot so suha usta, omotica, vrtoglavica in letargija

(97). Trimipramin lahko povzroči motnje srčnega ritma (98). Iz teh razlogov merila Priscus 2010 navajajo SSRI (citalopram, escitalopram, sertralin) in tudi mirtazapin kot bolj varne alternative (34). V primeru, da so neprimerni antidepresivi kljub pomislekom predpisani, navajajo merila Priscus 2010 smiselne ukrepe. Pri nevarnosti zastrupitve je priporočljivo terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila. Smiselno je spremljanje električne aktivnosti srca (elektrokardiogram - EKG) in krvne slike (terapijo je treba prekiniti, ko je število levkocitov  $< 3000/\text{mm}^3$ ), spremljanje funkcije srca in ožilja, delovanja ledvic (serumski kreatinin, očistek kreatinina) in delovanja jeter. Pomembno je tudi spremljanje perifernih in antiholinergičnih neželenih učinkov, psihopatologije in predvsem samomorilnih vedenj, padcev, nevroloških in kognitivnih zmogljivosti.

### 5.2.3 Antipsihotiki

Kot pri antidepresivih je tudi pri zdravljenju z antipsihotiki občutljivost starejših bolnikov na antiholinergične in antiadrenergične učinke povečana (91). Starostniki so občutljivejši tudi na antidopaminergične lastnosti antipsihotikov: učinek je močnejši, potrebni so manjši terapevtski odmerki in pogosteje nastopijo ekstrapiramidalno-motorični neželeni učinki, kot so akatizija, Parkinsonov sindrom in tardivna diskinezija (99). Po merilih Priscus 2010 smo identificirali tri antipsihotike, ki so neprimerni za uporabo pri starostnikih, in sicer haloperidol, klozapin in olanzapin. Haloperidol je bil predpisan 2-krat ob sprejemu in 1-krat ob odpustu; vendar je le enkrat dnevni odmerek presegal priporočenega ( $\leq 2 \text{ mg/dan}$ ). Že majhni odmerki haloperidola lahko povzročijo ekstrapiramidalne neželene učinke (100). Starostniki so bolj občutljivi na antiholinergične neželene učinke, ki so tudi močnejše izraženi. Pogostost tardivne diskinezije je povečana, sedirajoč učinek je bolj izrazit in pogosto prihaja do hipotenzije. Posebej starejše ženske so nagnjene k pojavu tardivne diskinezije. Starejši uporabniki haloperidola imajo večje tveganje za zlom kolka (94). Klozapin je bil ob sprejemu predpisan kar 3-krat. Pri uporabi klozapina obstaja povečana nevarnost agranulocitoze in miokarditisa (101). Starejši bolniki so občutljivejši na morebitne antiholinergične neželene učinke, ortostatsko hipotenzijo in tahikardijo. Odmerek olanzapina pa je bil znotraj priporočenega ( $\leq 10 \text{ mg/dan}$ ), zaradi česar predpisovanje te učinkovine nismo identificirali kot neprimerno. Bolj varne alternative za starostnike, ki jih navajajo merila Priscus 2010, so risperidon, perazin,

melperon in pipamperon (34). Po merilih Beers 2012 smo identificirali pet neprimernih antipsihotikov, in sicer haloperidol, klozapin, kvetiapin, olanzapin in risperidon. Haloperidol in olanzapin sta za razliko od meril Priscus 2010 pri merilih Beers 2012 označena kot neprimerna ne glede na odmere. V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, so ugotovili 2-kratno povečanje incidence smrti pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (3,5 % v primerjavi z 1,5 %) (102). Kvetiapina, ki smo ga identificirali po merilih Beers 2012, merila Priscus 2010 ne vključujejo. Pri starejših dementnih bolnikih, ki se zdravijo s kvetiapinom, obstaja povečana pojavnost smrti in cerebrovaskularnih bolezni (4). Učinkovina risperidon, ki je po merilih Beers 2012 označena kot neprimerna za uporabo pri starostnikih, pa merila Priscus 2010 navajajo kot alternativo za nevroleptike, označene kot neprimerne po teh merilih. Pri starejših bolnikih z demenco, ki se zdravijo z risperidonom, so v meta-analizi 17 nadzorovanih preskušanj ugotovili povečano pojavnost smrtnosti v primerjavi s placebom (103). V kliničnih preskušanjih nadzorovanih s placebom je bila smrtnost 4,0 % pri bolnikih, zdravljenih s peroralno obliko risperidona, v primerjavi s 3,1 % v skupini, ki je prejela placebo. Antipsihotiki so bili po merilih Beers 2012 najpogosteje neprimerno predpisana terapevtska skupina ob odpustu z geriatrične klinike. Predpisani so bili 8-krat. V primeru predpisovanja neprimernih antipsihotikov je priporočljivo redno spremljanje, kako bolnik prenaša zdravljenje (kognitivne sposobnosti, antiholinergični učinki, psihopatologija, motorika, ekstrapiramidalni neželeni učinki), krvne slike (nevtrofilni granulociti, levkociti), preverjanje delovanja jeter, funkcije srca in ožilja (krvni tlak, ortostatska regulacija krvnega tlaka, srčni utrip, EKG), delovanja ledvic (serumski kreatinin, očistek kreatinina) in pa telesne teže (34).

#### **5.2.4 Antihipertenzivi**

Neprimerna antihipertenziva doksazosin in klonidin, ki smo ju identificirali v naši raziskavi, vključujejo tako merila Priscus 2010 kot tudi merila Beers 2012. Raziskava ALLHAT (angl. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), v kateri so primerjali doksazosin z diuretikom klortalidonom, je dokazala, da doksazosin v nasprotju s klortalidonom povečuje tveganje za pojav kapi in

kardiovaskularnih zapletov določenih skupin bolnikov s povišanim krvnim tlakom. Poleg tega je bilo tveganje za koronarne srčne bolezni podvojeno (104). Klonidin pa pri starostnikih povzroča kognitivne motnje in je iz tega razloga uvrščen na seznam neprimernih učinkovin (105). Bolj varne alternative so ACE inhibitorji, antagonisti receptorjev angiotenzina II (tipa AT1), tiazidni diuretiki, beta blokatorji, antagonisti kalcijevih kanalčkov (dolgo delujoči, periferno delujoči) (34). Ukrepi, po katerih lahko zdravniki posegajo, kadar vseeno predpišejo neprimerne učinkovine iz skupine antihipertenzivov, so: spremljanje funkcije srca in ožilja (krvni tlak, ortostatska regulacija krvnega tlaka, srčni utrip, EKG) ter delovanja ledvic in klinično spremljanje, kako bolnik prenaša zdravljenje (individualna nevarnost za padce).

### **5.2.5 Antiaritmiki**

V naši raziskavi so bili antiaritmiki najpogosteje neprimerno predpisana terapevtska skupina učinkovin po merilih Beers 2012 pri moških ob sprejemu na geriatrično kliniko, in sicer so bili predpisani 5-krat. Predpisani so bili amiodaron, digoksin in sotalol. Medtem pa so bili neprimerni antiaritmiki po merilih Beers 2012 ženskam predpisani le 2-krat. Predpisana sta jim bila digoksin in sotalol. Po merilih Priscus 2010 sta bila predpisana digoksin in sotalol, medtem ko je amiodaron v teh merilih označen kot alternativna učinkovina. Uporaba amiodarona je povezana s pojavom številnih toksičnih učinkov, vključno z boleznijo ščitnice in pljuč (4). Zaradi zmanjšanega očistka pri starejših odmerki digoksina naj ne bi presegali priporočenega dnevnega odmerka (125 mg/dan), saj se v nasprotnem primeru poveča tveganje za pojav toksičnih učinkov (86). Na srcu pa se lahko pojavijo delni ali popolni atrioventrikularni nodalni blok, ventrikularne ekstrasistole in ventrikularne tahiaritmije. V primeru sotalola je po merilih Priscus 2010 kot alternativa naveden amiodaron, ki je po merilih Beers 2012 označen kot neprimerna učinkovina. Druge alternative so kardioselektivni beta blokatorji, metoprolol, bisoprolol in karvedilol (34). V primeru digoksina so kot alternative navedeni beta blokatorji pri tahiaritmiji/atriski fibrilaciji ter diuretiki in inhibitorji angiotenzinske konvertaze pri zdravljenju srčnega popuščanja. Ob predpisu neprimernih učinkovin iz skupine antiaritmikov je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic, krvnega tlaka, srčnega utripa, EKG-ja in delovanja pljuč.

### **5.2.6 Analgetiki**

Po merilih Beers 2012 so bili v okviru naše raziskave analgetiki najpogosteje predpisana skupina zdravil pri ženskah ob sprejemu na geriatrično kliniko (15-krat). Moškim pa so bili analgetiki neprimerno predpisani le 4-krat. Predpisani so bili acetilsalicilna kislina, ibuprofen, diklofenak in meloksikam, pri čemer je bil ibuprofen najpogosteje predpisana učinkovina ob sprejemu na geriatrično kliniko (skupno in pri ženskah). Po merilih Priscus 2010 je bil neprimerno predpisan le meloksikam, ibuprofen in diklofenak pa sta v teh merilih označena kot alternativni učinkovini. Uporaba omenjenih analgetikov pri starejših ljudeh poveča tveganje za gastrointestinalne krvavitve in peptične razjede (4, 106, 107, 108). Merila Priscus 2010 namesto meloksikama kot varnejše alternative navajajo paracetamol, šibko delujoče opioide (tramadol, kodein), šibke NSAID (npr. ibuprofen) in metamizol (34). Priporočljivo je kombinirano zdravljenje z inhibitorji protonске črpalke, na vsake 3 mesece je potrebno preveriti morebitni pojav razjede želodca in dvanajstnika ter gastrointestinalnih krvavitev. Priporočljivo je tudi redno spremljanje delovanja ledvic, jeter in pa krvnega tlaka.

### **5.2.7 Antitrombotiki**

Neprimerna učinkovina tiklopidin je bila v naši raziskavi predpisana le ob sprejemu na geriatrično kliniko. Tiklopidin navajajo tako merila Priscus 2010 kot tudi merila Beers 2012. Pri preprečevanju strjevanja krvi ni učinkovitejši od aspirina, je pa bolj toksičen (109). Obstajajo varnejše in bolj učinkovite alternative. Varnejša antikoagulanta sta klopido-rel in acetilsalicilna kislina (34). V primeru, da se zdravljenju s tiklopidinom ni mogoče izogniti, merila Priscus 2010 navajajo koristne ukrepe, in sicer: spremljanje krvne slike (levkociti, trombociti), merjenje protrombinskega časa, spremljanje delovanja jeter in znakov krvavitve.

### **5.2.8 Antiholinergiki**

Tolterodin, ki ga vsebujejo le merila Priscus 2010, smo v naši raziskavi identificirali ob sprejemu in odpustu. Pri zdravljenju s to učinkovino se lahko pojavijo

antiholinergični neželeni učinki v CZŠ (110). Koristni ukrepi, kadar je starostniku predpisan tolterodin, so: klinično spremljanje funkcije CZŠ, spremljanje, kako bolnik prenaša zdravljenje (antiholinergični neželeni učinki, kognitivne in nevrološke sposobnosti, psihopatologija, vegetativni simptomi, ortostatska regulacija krvnega tlaka), spremljanje delovanja ledvic, jeter, EKG-ja in krvnega tlaka (34).

### **5.2.9 Učinkovine za zdravljenje demence**

V okviru naše raziskave je bil predpisan piracetam, ki ga kot neprimerne pri starostnikih navajajo le merila Priscus 2010. V neki raziskavi so ugotovili, da ni statistično značilnih izboljšanj kognitivnih sposobnosti pri bolnikih z demenco ali kognitivnimi motnjami pri zdravljenju s piracetamom. Razpoložljivi dokazi ne priporočajo uporabe piracetama pri bolnikih z demenco ali kognitivnimi motnjami (111). Boljša alternativa so memantin ali inhibitorji acetilholinesteraze (v primeru zdravljenja Alzheimerjeve bolezni) (34). V primeru, da je piracetam predpisan starostniku, merila Priscus 2010 priporočajo spremljanje delovanja ledvic.

### **5.2.10 Diuretiki**

Spiroolakton je bil v naši raziskavi najpogosteje predpisana neprimerna učinkovina po merilih Beers 2012 ob odpustu z geriatrične klinike (5-krat). Kot neprimeren je označen šele v odmerkih > 25 mg/dan. Pri starostnikih poveča tveganje za hiperkaliemijo, zlasti pri odmerkih > 25 mg/dan ali ob sočasnem jemanju NSAID, zaviralcev angiotenzinske konvertaze, inhibitorjev angiotenzina ali dodatka kalija (4).

### **5.2.11 Estrogeni**

Po merilih Beers 2012 smo ob sprejemu na geriatrično kliniko identificirali en predpis estriola. Dokazano deluje rakotvorno (rak endometrija in dojke) in ima pomanjkljiv kardioprotektivni učinek pri starejših ženskah (4).

### **5.2.12 Propulzivi**

Po merilih Beers 2012 smo identificirali propulziv metoklopramid, ki lahko povzroči ekstrapiramidalne učinke (4). Merila Priscus 2010 ga navajajo kot alternativno učinkovino za antiemetik dimenhidrinat (34).

### **5.3 *Komentar meril neprimerne predpisovanja učinkovin***

Merila neprimerne predpisovanja učinkovin so namenjena uporabi v celotni populaciji starostnikov. Avtorji meril poudarjajo, da so merila namenjena predvsem kot pomoč in podpora zdravnikom in farmacevtom in ne kot zapoved (4, 34). Merila vsebujejo pomembne informacije o tveganju pri uporabi posameznih neprimernih učinkovin za starostnike in usmerjajo pozornost na težave, ki se lahko pojavijo pri zdravljenju starejših ljudi s temi učinkovinami. Merila niti ne težijo k popolnosti niti ne morejo nadomestiti zdravnikove skrbne presoje koristi in tveganj za vsakega posameznega bolnika. Avtorji meril zagovarjajo njihovo premišljeno uporabo, kajti le-ta bo omogočila natančno spremljanje uporabe učinkovin, uporabo pristopov za zmanjšanje neželenih učinkov pri starostnikih in boljše izide zdravljenja. Merila neprimerne predpisovanja je treba razumeti predvsem kot smernice za identifikacijo tistih učinkovin, katerih tveganje pri starejših ljudeh prevlada nad koristimi učinkovine. Učinkovinam, ki imajo povečano tveganje za pojav toksičnosti in neželenih učinkov pri starostnikih ter omejeno učinkovitost, se je treba izogibati v korist uporabe varnejših alternativnih učinkovin ali nemedikamentoznih pristopov. Avtorji meril opozarjajo, da je pri nesprejemljivosti predlaganih alternativnih učinkovin ali pri morebitnih interakcijah z alternativno učinkovino lahko nujna tudi uporaba učinkovin s seznama neprimernih učinkovin. Iz teh razlogov merila Priscus 2010 predlagajo tudi ukrepe za varno spremljanje zdravljenja v primeru, da se uporabi neprimerne učinkovine ni mogoče izogniti. Poudarjajo tudi, da je pristop "manj je več" pogosto boljši način za izboljšanje izidov zdravljenja pri starostnikih. Avtorji meril menijo, da je preprečevanje uporabe neprimernih in visoko tveganih učinkovin pomemben, enostaven in učinkovit pristop za zmanjšanje z zdravili povezanih težav in neželenih učinkov pri starejših ljudeh.



Ker so merila Priscus 2010 in Beers 2012 razvita s konsenzno metodo in niso bila preizkušena v kliničnih raziskavah, še ni dokazano, ali uporaba učinkovin, ki jih merila neprimerne predpisovanja označujejo kot potencialno neprimerna pri starostnikih, res povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov in vodijo v slab izid zdravljenja. Narejene so že bile številne raziskave, ki so ugotovljale vpliv neprimernih učinkovin na zdravstveno stanje starostnikov. Kljub temu, da so mnjenja o povezanosti neprimernih učinkovin z izidi zdravljenja v raziskavah deljena, obstaja možnost, da uporaba neprimernih učinkovin pri starostnikih poveča tveganje za pojav neželenih učinkov. Zato je treba razmisliti o ukrepih, s pomočjo katerih se bo zmanjšalo predpisovanje neprimernih učinkovin pri starostnikih in ki bodo vodili v boljše izide zdravljenja pri tej populaciji ljudi. Nekateri raziskovalci predlagajo uporabo računalniških programov, ki opozarjajo zdravnika na morebitno predpisovanje neprimerne učinkovine (112). Objavljena raziskava v ZDA je pokazala, da vključitev meril Beers v elektronski sistem predpisovanja zdravil vodi v statistično značilno zmanjšanje predpisovanja potencialno neprimernih učinkovin (113).

## **6 SKLEP**

Na osnovi pridobljenih rezultatov smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Neprimerno predpisovanje zdravil na Medicinsko-geriatrični kliniki je bilo prisotno.
- V primeru analize po merilih Priscus 2010 je delež starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino ob sprejemu na geriatrično kliniko znašal 17,24 %, ob odpustu pa 9,66 %.
- Po merilih Beers 2012 je delež starostnikov s predpisano vsaj eno neprimerno učinkovino ob sprejemu na geriatrično kliniko znašal 40,00 %, od odpustu pa 21,38 %.
- Starostniki so pri odpustu z Medicinsko-geriatrične klinike prejeli približno polovico manj neprimernih učinkovin kot pri sprejemu.
- Delež starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, je bil po merilih Beers 2012 večji kot po merilih Priscus 2010.
- Po merilih Priscus 2010 je ob sprejemu na geriatrično kliniko 23 starostnikov prejelo eno neprimerno učinkovino, 2 starostnika pa sta prejela dve neprimerni učinkovini sočasno.
- Po merilih Beers 2012 je ob sprejemu na geriatrično kliniko 45 bolnikov prejelo eno neprimerno učinkovino, 10 bolnikov je sočasno prejelo dve neprimerni učinkovini, trije pa kar tri neprimerne učinkovine sočasno.
- Starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino, so dobili predpisano statistično značilno več učinkovin kot starostniki brez neprimernih učinkovin.
- Glede na terapevtsko skupino so ženskam predpisali več neprimernih analgetikov in antipsihotikov, moškim pa več neprimernih antiaritmikov in diuretikov.

## 7 LITERATURA

1. Vertot N: Starejše prebivalstvo v Sloveniji. Statistični urad Republike Slovenije 2010; 60.  
<http://www.stat.si/doc/StarejsePrebivalstvo.pdf> (dostop: 8.4.2013)
2. Ministrstvo za zdravje: Sočasno jemanje več kot 5 zdravil škoduje. 2010.  
[http://www.mz.gov.si/si/mz\\_za\\_vas/zdravstveno\\_varstvo/socasno\\_jemanje\\_vec\\_kot\\_5\\_zdravil\\_skoduje/](http://www.mz.gov.si/si/mz_za_vas/zdravstveno_varstvo/socasno_jemanje_vec_kot_5_zdravil_skoduje/) (dostop: 8.4.2013)
3. Thürmann PA, Holt-Noreiks S, Nink K, Zawinell A: Arzneimittelversorgung älterer Patienten. V: Günster C, Klose J, Schmacke N: Versorgungsreport 2012. Schwerpunkt: Gesundheit im Alter, Schattauer, Stuttgart, 2012: 111-130.
4. 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): 616-631.
5. Chan M, Nicklason F, Vial JH: Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J* 2001; 31 (4): 199-205.
6. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR et al: Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289 (9): 1107-1116.
7. Gurwitz JH, Field TS, Judge J et al: The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005; 118 (3): 251-258.
8. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, Sandvik L: Drug-Related Deaths in a Department of Internal Medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161 (19): 2317-2323.
9. Garfinkel D, Mangin D: Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010; 170 (18): 1648-1654.
10. Vassiliou A: Patient safety – a strategy for Europe. *EJHP Practice* 2009; 15 (5): 11.
11. Van den Bemt PMLA, Egberts ACG: Drug-related problems: definitions and classification. *EJHP* 2007; 13: 62-64.
12. Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; 274 (1): 29-34.
13. Cusack BJ: Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2 (4): 274-302.

14. Benet LZ, Zia-Amirhosseini P: Basic principles of pharmacokinetics. *Toxicol Pathol* 1995; 23 (2): 115-123.
15. Chaurasia NR, Singh AK, Gambhir IS: Rational drug therapy in elderly. *Journal of the Indian Academy of Geriatrics* 2005; 2: 82-88.
16. Mangoni AA, Jackson SHD: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57 (1): 6-14.
17. Turnheim K: When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38 (8): 843-853.
18. Varma S, Sareen H, Trivedi JK: The Geriatric Population and Psychiatric Medication. *Mens Sana Monogr* 2010; 8 (1): 30-51.
19. Shah RR: Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regimen. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58 (5): 452-469.
20. Shi S, Morike K, Klotz U: The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64 (2): 183-199.
21. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA: Multimorbidity in General Practice: Prevalence, Incidence and Determinants of Co-Occurring Chronic and Recurrent Diseases. *J Clin Epidemiol* 1998; 51 (5): 367-375.
22. Van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA: Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *European Journal of General Practice* 1996; 2 (2): 65-70.
23. Fulton M, Allen ER: Polypharmacy in the elderly: A literature review. *J Am Acad Nurse Pract* 2005; 17 (4): 123-132.
24. Gorard DA: Escalating polypharmacy. *QJM* 2006; 99 (11): 797-800.
25. Jackson SHD, Mangoni AA, Batty GM: Optimization of drug prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57 (3): 231-236.
26. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH: Prescribing for Older People. *BMJ* 2008; 336 (7644): 606-609.
27. Laroche M, Charmes JP, Bouthier F, Merle L: Inappropriate Medications in the Elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85 (1): 94-97.
28. Dimitrow MS, Airaksinen MS, Kivelä 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 (8): 1521-1530.

29. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT: Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007; 370 (9582): 173-184.
30. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR: A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45 (10): 1045-1051.
31. Lipton HL, Bird JA, Bero LA, McPhee SJ: Assessing the appropriateness of physician prescribing for geriatric outpatients. Development and testing of an instrument. *J Pharm Technol* 1993; 9 (3): 107-113.
32. Jeffery S, Ruby C, Twersky J et al: Effect of an interdisciplinary team on suboptimal prescribing in a long-term care facility. *Consult Pharm* 1999; 14: 1386-1391.
33. Mann E et al: Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124 (5-6): 160-169.
34. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA: Potentially inappropriate medication in the elderly - PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (31-32): 543-551.
35. Maio V, Del Canale S, Abouzaid S; GAP Investigators: Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: A cohort study. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35 (2): 219-229.
36. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K: Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8 (2): 146-160.
37. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J: The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2009; 27 (3): 153-159.
38. Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J: Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47 (1): 35-51.
39. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D: STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46 (2): 72-83.
40. Laroche ML, Charmes JP, Merle L: Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63 (8): 725-731.
41. Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, Verreault R, Laurin D, Grégoire JP: Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatr* 2004; 4: 9.

42. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163 (22): 2716-2724.
43. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, Meyer GS: Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 2001; 286 (22): 2823-2829.
44. Naugler CT, Brymer C, Stolee P et al: Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7 (2): 103-107.
45. Beers MH: Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157 (14): 1531-1536.
46. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC: Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156 (3): 385-391.
47. Stuck AE, Beers MH, Steiner A, Aronow HU, Rubenstein LZ, Beck JC: Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med* 1994; 154 (19): 2195-2200.
48. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC: Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991; 151 (9): 1825-1832.
49. Wissenschaftliches Institut der AOK (Wido): Arzneimitteltherapie im Alter. Ältere Frauen erhalten besonders häufig ungeeignete Arzneimittel. Berlin, 2012; 1-7.
50. Koper D, Kamenski G, Flamm M, Böhmendorfer B, Sönnichsen A: Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy. *Fam Pract* 2012.
51. Siebert S, Elkeles B, Hempel G, Kruse J, Smollich M: The PRISCUS list in clinical routine. Practicability and comparison to international PIM lists. *Z Gerontol Geriatr* 2013; 46 (1): 35-47.
52. Amann, U, Schmedt N, Garbe E: Ärztliche Verordnungen von potenziell inadäquater Medikation bei Älteren: Eine Analyse basierend auf der PRISCUS-Liste. *Deutsches Ärzteblatt* 2012; 109 (5): 69-75.
53. Hohn N, Langer S, Jacobs M, Eisert A: Analyse zu PRISCUS-Arzneimitteln bei gefäßchirurgischen Patienten im UKA. 2011.  
[http://www.adka.de/solva\\_docs/Poster302011.pdf](http://www.adka.de/solva_docs/Poster302011.pdf) (dostop: 23.03.2013)
54. Materna C, Baumgärtel A: Potentiell inadäquate Medikation bei älteren Patienten - Entwicklung seit 2010. 2013.

[http://adka-arznei.info/aminfo/downloads/Poster\\_2013/07\\_Materna.pdf](http://adka-arznei.info/aminfo/downloads/Poster_2013/07_Materna.pdf)

(dostop: 23.03.2013)

55. Lensen R, Trautwein C, Jaehde U, Eisert A: Prävalenz von PRISCUS Prävalenz von PRISCUS--Arzneimitteln auf Arzneimitteln auf gastroenterologischen Stationen. 2012.

[http://www.adka.de/solva\\_docs/Poster64Mainz2012.pdf](http://www.adka.de/solva_docs/Poster64Mainz2012.pdf) (dostop: 23.03.2013)

56. Schäfer T, Wuttke M: Elektronisches Verordnungssystem. Computerized Physician Order System (CPOE). Dtsch Arztebl Int 2010; 107 (50): 899.

57. Petek ŠM, Cedilnik GE, Klančič D: Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. Zdrav Vestn 2009; 78: 231-240.

58. Willcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S: Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. JAMA 1994; 272 (4): 292-296.

59. Anderson GM, Beers MH, Kerluke K: Auditing prescription practice using explicit criteria and computerized drug benefit claims data. J Eval Clin Pract 1997; 3 (4): 283-294.

60. Liu GG, Christensen DB: The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. J Am Pharm Assoc (Wash) 2002; 42 (6): 847-857.

61. Šiljeg G, Turk H, Kersnik J: Predpisovanje neustreznih zdravil pri starostnikih. Družinska medicina 2006; 4: 136-140.

62. Schwalbe O, Freiberg I, Kloft C: Die Beers-Liste: Ein Instrument zur Optimierung der Arzneimitteltherapie geriatrischer Patienten. Med Mo Pharm 2007; 30 (7): 244-248.

63. Goltz L, Kullak-Ublick GA, Kirch W: Potentially inappropriate prescribing for elderly outpatients in Germany: a retrospective claims data analysis. Int J Clin Pharmacol Ther 2012; 50 (3): 185-194.

64. Leikola S, Dimitrow M, Lyles A, Pitkälä K, Airaksinen M: Potentially inappropriate medication use among Finnish non-institutionalized people aged  $\geq 65$  years: a register-based, cross-sectional, national study. Drugs Aging 2011; 28 (3): 227-236.

65. Wawruch M, Fialova D, Zikavska M, Wsolova L, Jezova D, Kuzelova M, Liskova S, Krajcik S: Factors influencing the use of potentially inappropriate medication in older patients in Slovakia. J Clin Pharm Ther 2008; 33 (4): 381-392.

66. Maio V, Yuen EJ, Novielli K, Smith KD, Louis DZ: Potentially inappropriate medication prescribing for elderly outpatients in Emilia Romagna, Italy: a population-based cohort study. Drugs Aging 2006; 23 (11): 915-924.

67. de Oliveira Martins S, Soares MA, Foppe van Mil JW, Cabrita J: Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients--effect of the Beers criteria update. *Pharm World Sci* 2006; 28 (5): 296-301.
68. Fialová D, Topinková E, Gambassi G: Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293 (11): 1348-1358.
69. Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R: Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61 (5-6): 453-459.
70. van der Hooft CS, Jong GW, Dieleman JP, Verhamme KM, van der Cammen TJ, Stricker BH, Sturkenboom MC: Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria--a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60 (2): 137-144.
71. Vlahović-Palcevski V, Bergman U: Quality of prescribing for the elderly in Croatia--computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60 (3): 217-220.
72. Fadare JO, Agboola SM, Opeke OA, Alabi RA: Prescription pattern and prevalence of potentially inappropriate medications among elderly patients in a Nigerian rural tertiary hospital. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 6: 115-120.
73. Gupta S, Rappaport HM, Bennett LT: Inappropriate drug prescribing and related outcomes for elderly Medicaid beneficiaries residing in nursing homes. *Clin Ther* 1996; 18: 183-196.
74. Chin MH, Wang LC, Jin L, Mulliken R et al: Appropriateness of medication selection for older persons in an urban academic emergency department. *Acad Emerg Med* 1999; 6 (12): 1232-1242.
75. Fick DM, Waller JL, Maclean JR, Heuvel RV, Tadlock JG, Gottlieb M, Cangialose CB: Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population: association with higher costs and utilization. *J Manag Care Pharm* 2001; 7: 407-413.
76. Perri M 3rd, Menon AM, Deshpande AD, Shinde SB, Jiang R, Cooper JW, Cook CL, Griffin SC, Lorys RA: Adverse outcomes associated with inappropriate drug use in nursing homes. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (3): 405-411.
77. Klarin I, Wimo A, Fastbom J: The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging* 2005; 22 (1): 69-82.



78. Jano E, Aparasu RR: Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (3): 438-447.
79. Chang CM, Liu PY, Yang YH, Yang YC, Wu CF, Lu FH: Use of the Beers criteria to predict adverse drug reactions among first-visit elderly outpatients. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (6): 831-838.
80. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A: Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005; 22 (9): 767-777.
81. Rask KJ, Wells KJ, Teitel GS, Hawley JN, Richards C, Gazmararian JA: Can an algorithm for inappropriate prescribing predict adverse drug events? *Am J Manag Care* 2005; 11: 145-151.
82. Page RL, Ruskin JM: The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 297-305.
83. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard B, Merle L: Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 177-186.
84. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, Alépérovitch A: Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr* 2009; 9: 30.
85. Stockl KM, Le L, Zhang S et al: Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. *Am J Manag Care* 2010; 16: e1-e10.
86. Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW: Inappropriate Medications for Elderly Patients. *Mayo Clin Proc* 2004, 79 (1): 122-139.
87. Frölich JC, Kirch W: *Praktische Arzneimitteltherapie*. Springer Verlag 2006; 4: 820-821.
88. Allain H, Bentué-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A: Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. *Drugs Aging* 2005; 22 (9): 749-765.
89. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J: Zolpidem use and hip fractures in older people. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49 (12): 1685-1690.

90. Rhalimi M, Helou R, Jaecker P: Medication use and increased risk of falls in hospitalized elderly patients: a retrospective, case-control study. *Drugs Aging* 2009; 26 (10): 847-852.
91. Müller WE, Stoll L, Schubert T, Gelbmann CM: Central cholinergic functioning and aging. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1991; 366: 34-39.
92. Regional Drug and Therapeutics Centre: Tricyclics antidepressants and the elderly. *Safer Medication Use* 6. 2010.  
[http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/smu/RDTC\\_SMU\\_06\\_TCAs.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/smu/RDTC_SMU_06_TCAs.pdf) (dostop: 25.03.2013)
93. Povzetek glavnih značilnosti zdravila "amitriptilin". Zadnja revizija april 2003.  
<http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-002523.pdf>
94. Ray WA, Griffin MR et al: Psychotropic Drug Use and the Risk of Hip Fracture. *N Engl J Med* 1987; 316: 363-369.
95. Kyle CJ, Petersen HE, Overø KF: Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depress Anxiety* 1998; 8 (4): 147-153.
96. Jick SS, Li L: Antidepressant drug use and risk of venous thromboembolism. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (2): 144-150.
97. Wilson K, Mottram P: A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19 (8): 754-762.
98. Povzetek glavnih značilnosti zdravila "trimipramin". Zadnja revizija oktober 2009.  
[http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/trimipramin\\_sandoz\\_100\\_mg\\_filmtabletten\\_10\\_09.pdf](http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/trimipramin_sandoz_100_mg_filmtabletten_10_09.pdf)
99. Lohr JB, Jeste DV, Harns MJ et al: Treatment of disordered behavior. In: Salzman C (ed): *Clinical geriatric psychopharmacology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1992: pp 79–113.
100. Povzetek glavnih značilnosti zdravila "haloperidol". Zadnja revizija junij 1999.  
<http://www.narkosearzt-hamburg.de/NEF-Medikamente/Haloperidol.pdf>
101. Povzetek glavnih značilnosti zdravila "klozapin". Zadnja revizija april 2012.  
[http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/fi\\_clozapin\\_sz\\_25\\_50\\_100\\_mg\\_510040672.pdf](http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/fi_clozapin_sz_25_50_100_mg_510040672.pdf)
102. Povzetek glavnih značilnosti zdravila "olanzapin". Zadnja revizija 03.12.2009.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001086/WC500070067.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001086/WC500070067.pdf)
103. Povzetek glavnih značilnosti zdravila "risperidon". Zadnja revizija 08. 12. 2006.

<http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-003724.pdf&dir=smpc>

104. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283 (15): 1967-1975.

105. Gray SL, Lai KV, Larson EB: Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21 (2): 101-122.

106. Povzetek glavnih značilnosti zdravila "ibuprofen". Zadnja revizija avgust 2009.

[http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/ibuprofen\\_sandoz\\_400\\_mg\\_filmtabletten.pdf](http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/ibuprofen_sandoz_400_mg_filmtabletten.pdf)

107. Povzetek glavnih značilnosti zdravila "diklofenak". Zadnja revizija april 2010.

[http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/diclofenac\\_sandoz\\_uno\\_150\\_mg.pdf](http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/diclofenac_sandoz_uno_150_mg.pdf)

108. Povzetek glavnih značilnosti zdravila "meloksikam". Zadnja revizija april 2011.

[http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/2011\\_04\\_51002957\\_meloxicam\\_sandoz\\_internet.pdf](http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/2011_04_51002957_meloxicam_sandoz_internet.pdf)

109. Allen JE: Nursing home federal requirements guidelines to surveyors and survey protocols. Springer Publishing Company 2003; 5: 168.

110. Scheife R, Takeda M: Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005; 27 (2): 144-153.

111. Flicker L, Grimley Evans J: Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD001011.

112. Tamblyn R, Huang A, Perreault R, Jacques A, Roy D, Hanley J, McLeod P, Laprise R: The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ* 2003; 169 (6): 549-556.

113. Mattison MP, Afonso KA, Ngo LH, Mukamal KJ: Preventing Potentially Inappropriate Medication Use in Hospitalized Older Patients With a Computerized Provider Order Entry Warning System. *Arch Intern Med* 2010; 170 (15): 1331-1336.

## PRILOGA

Obrazec za zbiranje podatkov

**Tabela 1**

Zaporedna številka bolnika:
Spol:
Leto rojstva:
Datum sprejema v bolnišnico:
Datum odpusta iz bolnišnice:
Diagnoze:

**Tabela 2**

Učinkovina, odmerek	Lastniško ime zdravila	Režim odmerjanja